

## 低骨密度与非糖尿病性冠心病患者冠状动脉病变的相关性

任晓妹<sup>1</sup>, 魏芹<sup>2</sup>, 邹继红<sup>1</sup>, 任利群<sup>1</sup>, 李荣娟<sup>1</sup>, 施伟<sup>1</sup>, 赵振<sup>3</sup>, 刘乃丰<sup>2</sup>

(东南大学附属中大医院 1.老年科, 2.心内科, 3.影像科, 江苏省南京市 210009)

[关键词] 低骨密度; 冠心病; 冠状动脉病变; 冠状动脉钙化

[摘要] **目的** 探讨低骨密度(包括骨质疏松与骨量减少)与非糖尿病性冠心病患者冠状动脉病变严重程度的相关性。**方法** 入选 156 例因胸痛入院的非糖尿病患者,收集一般临床资料和常规检验指标结果,采用冠状动脉造影明确冠心病,按照冠状动脉病变血管数进行分组:无冠状动脉病变组(非冠心病组)、单支病变组、双支病变组、三支病变组。64 排螺旋 CT 扫描机测定冠状动脉钙化积分,按冠状动脉钙化积分分组:无钙化组(<10 分)、轻度钙化组(10~100 分),中度钙化组(100~400 分)、重度钙化组(>400 分)。双能 X 线骨密度仪测定骨密度水平,根据检查结果分为骨质疏松组、骨量减少组和骨量正常组,比较三组间冠状动脉病变程度的差异。**结果** 随着冠状动脉狭窄程度和钙化程度的加重,低骨密度发病率呈升高趋势。骨量减少组和骨质疏松组冠状动脉狭窄程度和钙化程度明显高于骨量正常组,三组间比较有统计学差异( $P<0.01$ )。**结论** 低骨密度可能是血糖正常的冠心病患者冠状动脉狭窄及钙化程度的独立危险因素。

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

### Correlation between low bone mineral density and severity of coronary artery lesion in patients with non-diabetic coronary heart disease

REN Xiao-Mei<sup>1</sup>, WEI Qin<sup>2</sup>, ZOU Ji-Hong<sup>1</sup>, REN Li-Qun<sup>1</sup>, LI Yin-Juan<sup>1</sup>, SHI Wei<sup>1</sup>, ZHAO Zheng<sup>3</sup>, LIU Nai-Feng<sup>2</sup>

(1. Department of Geriatrics, 2. Department of Cardiology, 3. Department of Radiology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

[KEY WORDS] Low bone mineral density; Coronary heart disease; Coronary artery lesion; Coronary artery calcification

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between low bone mineral density (BMD) and severity of coronary artery lesion patients with non-diabetic coronary heart disease. **Methods** A total of 156 patients with non-diabetic coronary heart disease (CHD) with chest pain were enrolled in the study, clinical characteristic of patients was recorded, coronary artery lesion was determined by coronary angiography, the patients were grouped according to the number of coronary artery lesions: non-coronary artery lesion group, single coronary artery lesion group, double coronary artery lesion group, three coronary artery lesion group. Coronary artery calcification (CAC) was evaluated by 64 slice spiral CT, patients were grouped according to coronary artery calcification score: no calcification group (<10 score), mild calcification group (10~100 score), moderate calcification group (101~400 score), severe calcification group (>400 score). In addition, the bone mineral density (BMD) was measured by dual energy X-ray absorptiometry (DXA), according to the results, patients were divided into osteoporosis group, osteopenia group and normal bone group, and the difference of the degree of coronary artery lesions between the three groups was compared. **Results** With the severity of coronary artery calcification and coronary stenosis, the incidence of BMD were increased. The severity of coronary artery calcification and coronary stenosis in osteopenia group and osteoporosis group were significantly higher than that in normal group, there were statistically significant differences among the three groups ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Low bone mineral density can be considered as an independent factor of coronary artery calcification and coronary stenosis in coronary heart disease patient without diabetes.

[收稿日期] 2016-10-10

[修回日期] 2016-11-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81170254、81300227)

[作者简介] 任晓妹,医学博士,副主任医师,主要从事动脉粥样硬化、糖尿病慢性血管并发症研究,E-mail 为 renxm70@126.com。通讯作者刘乃丰,教授,博士研究生导师,主要从事心血管疾病发病机制研究,E-mail 为 liunf\_2006@126.com。

血管钙化和骨质疏松是导致老年人致死致残的重要原因,两者的发病率随年龄增加而呈明显上升趋势。既往研究认为二者与衰老相关,目前研究显示骨质疏松的患者常常伴有更严重的心血管疾病,更高的中风死亡率;而血管钙化患者罹患骨折的机率升高、骨量下降。越来越多的研究显示血管钙化与骨质疏松在病变机制上存在相互联系。已有研究发现除了众所周知的危险因素如年龄、吸烟、糖尿病、高血压、血脂异常等与冠心病存在相关性,低骨密度也可预测冠心病的发生发展<sup>[1]</sup>。但低骨密度与冠心病患者冠状动脉严重程度之间的相关性未被阐述。本文旨在通过回顾性分析我院相关数据资料以探讨低骨密度与冠状动脉病变的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料收集

2013年1月至2015年6月因胸痛入我院患者156例,排除糖尿病、甲状旁腺功能亢进、恶性肿瘤等,近3个月内无急性心、肝、肾、肺等重要脏器并发症,记录研究对象的性别、年龄、身高、体重、高血压病史、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、吸烟史等。经冠状动脉造影检查,其中92例明确诊断冠心病(冠状动脉造影显示至少一支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ ),64例排除冠心病。并行双能X线骨密度检查、64排螺旋CT扫描。

### 1.2 骨密度的测定

采用Hologic公司双能X线骨密度仪检测腰椎和左髌部骨密度值,与已知的内参照值进行比较,自动校准数据,结果以T值表示。根据中国老年学会骨质疏松委员会中国人骨质疏松症建议诊断标准,T值 $\geq -1.0$ 为正常, $-2.5 \leq T$ 值 $< -1.0$ 为骨量减少,T值 $< -2.5$ 为骨质疏松。根据骨密度测定结果分为骨质疏松组、骨量减少组、骨量正常组。

### 1.3 冠状动脉造影及结果判断

采用德国SIEMENS Artis Zee造影仪,以Jundins法,常规投照体位显示左、右冠状动脉情况。按左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉进行分段分析,至少有一支冠状动脉或其大分支内径狭窄 $\geq 50\%$ 作为诊断冠心病的标准。按照冠状动脉病变严重程度进行分组:无冠状动脉病变组(非冠心病组)、单支病变组、双支病变组、三支病变组。

### 1.4 冠状动脉钙化积分及结果判断

采用64排螺旋CT扫描机测定。Agaston钙化积分条件为:CT值 $> 130$  HU,钙化面积 $> 1$  mm<sup>2</sup>;钙化积分的计算为:钙化面积 $\times$ 钙化灶峰值记分,记分规定:130~199 HU为1分,200~299 HU为2分,300~399 HU为3分,400 HU为4分,将各支血管钙化灶记分之和得出该血管的钙化总积分。按冠状动脉钙化积分分组:无钙化组( $< 10$ 分)、轻度钙化组(10~100分)、中度钙化组(100~400分)、重度钙化组( $> 400$ 分)。

### 1.5 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数的比较采用t检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,相关性分析采用Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料比较

冠心病组和非冠心病组在年龄、性别、血压、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、冠状动脉钙化比例方面存在明显差异( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),而在吸烟、血糖、体质指数(body mass index, BMI)、血钙方面无明显差异( $P > 0.05$ ;表1)。

表1. 冠心病组和非冠心病组一般临床资料比较

Table 1. General clinical data of patients with and without coronary heart disease

项目	冠心病组 (n=92)	非冠心病组 (n=64)	P值
年龄(岁)	70 $\pm$ 9	64 $\pm$ 8	<0.01
男性[例(%)]	72(78.2)	35(54.6)	<0.01
高血压[例(%)]	65(70.6)	35(54.6)	<0.05
空腹血糖(mmol/L)	5.1 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 0.6	>0.05
糖化血红蛋白(%)	6.1	5.8	>0.05
血钙(mmol/L)	2.13 $\pm$ 0.2	2.07 $\pm$ 0.3	>0.05
LDLC $> 130$ mg/dL[例(%)]	12(23.9)	18(28.1)	>0.05
HDLC $< 40$ mg/dL[例(%)]	47(51)	28(43.7)	<0.05
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.3 $\pm$ 5.6	23.8 $\pm$ 7.8	>0.05
吸烟[例(%)]	31(33.6)	17(26.6)	>0.05
冠状动脉钙化[例(%)]	74(80.4)	11(17.1)	<0.01

### 2.2 低骨密度与冠状动脉狭窄程度的相关性

冠心病组骨量减少和骨质疏松的发病率明显高于非冠心病组,随着冠状动脉病变支数的增加,骨密度呈下降趋势;与非冠心病组相比,单支病变组、双支

病变组及三支病变组骨量减少和骨质疏松的发病率升高( $P<0.05$ ),但单支病变组和双支病变组比较无明显差异( $P>0.05$ ),三支病变组与双支病变组和单支病变组比较均有显著性差异( $P<0.05$ ;表 2)。

表 2. 不同程度冠状动脉病变组骨密度的变化

Table 2. Changes of bone mineral density in patients with different degrees of coronary artery lesion

分 组	例数	骨量正常	骨量减少	骨质疏松
非冠心病组	64	49(76.5%)	9(14.1%)	6(9.3%)
单支病变组	38	12(31.5%) <sup>a</sup>	17(44.7%) <sup>a</sup>	9(23.6%) <sup>a</sup>
双支病变组	31	10(32.2%) <sup>a</sup>	9(29.0%) <sup>a</sup>	12(38.7%) <sup>a</sup>
三支病变组	23	3(13.0%) <sup>abc</sup>	8(34.7%) <sup>abc</sup>	12(52.1%) <sup>abc</sup>

a 为  $P<0.05$ ,与非冠心病组比较;b 为  $P<0.05$ ,与单支病变组比较;c 为  $P<0.05$ ,与双支病变组比较。

### 2.3 低骨密度与冠状动脉钙化严重程度的相关性

冠状动脉钙化组骨量减少和骨质疏松的发病率明显高于无冠状动脉钙化组,与无钙化组相比,轻度钙化组、中度钙化组及重度钙化组骨量减少和骨质疏松的发病率升高( $P<0.05$ ),但轻度钙化组和中度钙化组比较无明显差异( $P>0.05$ ),重度钙化组与轻度钙化组及中度钙化组比较均有显著性差异( $P<0.05$ ;表 3)。

表 3. 不同程度冠状动脉钙化组骨密度的变化

Table 3. Changes of bone mineral density in patients with different degrees of coronary artery calcification

分 组	例数	骨量正常	骨量减少	骨质疏松
无钙化组	35	28(80.0%)	5(14.2%)	2(5.7%)
轻度钙化组	56	19(33.9%) <sup>a</sup>	26(46.4%) <sup>a</sup>	11(19.6%) <sup>a</sup>
中度钙化组	40	11(27.5%) <sup>a</sup>	13(32.5%) <sup>a</sup>	16(40.0%) <sup>a</sup>
重度钙化组	25	2(8.0%) <sup>abc</sup>	9(36.0%) <sup>abc</sup>	14(56.0%) <sup>abc</sup>

a 为  $P<0.05$ ,与无钙化组比较;b 为  $P<0.05$ ,与轻度钙化组比较;c 为  $P<0.05$ ,与中度钙化组比较。

### 2.4 低骨密度与冠状动脉病变的相关性

经年龄、性别等因素校正后,低骨密度与冠状动脉狭窄严重程度呈正相关( $r=0.50, P<0.01$ ),低骨密度与冠状动脉钙化严重程度呈正相关( $r=0.38, P<0.01$ )。Logistic 回归分析显示,低骨密度是冠心病存在(OR = 5.0, 95% CI 为 1.5 ~ 15.1,  $P=0.002$ )和冠状动脉钙化存在(OR = 2.3, 95% CI 为 1.1 ~ 7.1,  $P=0.004$ )的独立危险因素。

## 3 讨 论

低骨密度和动脉钙化是常见的老年性疾病,低骨密度包括骨量减少和骨质疏松,表现为骨量减少,骨强度减低,脆性增加,骨折发生率增高。动脉钙化是老年人常见的一种异位钙化的病理现象,它与血管撕裂、心肌梗死、卒中和猝死等临床事件相关。过去认为二者没有内在的联系。近年来随着对二者的临床观察及分子机制研究的深入,越来越多的研究发现低骨密度和动脉钙化之间存在某种关联。人群纵向研究揭示动脉钙化与骨密度下降以及骨质疏松性骨折相关,即骨质丧失越多,血管钙化进程越严重。无论是青年人还是老年人,检测到动脉钙化就意味着发生骨质疏松症以及骨折的危险性增大。有研究显示绝经后妇女在动脉粥样硬化斑块钙化的同时发生骨量丢失,外周动脉(颈动脉或下肢动脉)出现钙化者中腰椎骨密度降低风险升高,近端股骨骨密度明显降低<sup>[2]</sup>。Marcovitz 等<sup>[3]</sup>研究则显示低骨密度可作为冠状动脉疾病的独立预测因素,其优势超过了其他危险因素。Kiel 等<sup>[4]</sup>研究发现随着年龄增长,22.4%的女性和 13.3%的男性掌骨皮质骨出现骨量减少,而冠状动脉钙化积分女性增加为 8 倍,男性为 6 倍,并且女性掌骨皮质骨量的改变与主动脉钙化呈负相关。与既往研究一致,本研究结果发现,低骨密度患者冠状动脉狭窄程度明显高于骨量正常组。并且 Logistic 回归分析显示呈独立相关,表明低骨量可以反映非糖尿病冠心病患者冠状动脉钙化的严重程度,进一步证实了低骨密度与冠状动脉钙化之间的关系,即骨质丧失越多,血管钙化的进程越严重。

血管钙化是动脉粥样硬化的病理基础,众多的研究发现冠状动脉钙化严重程度与冠状动脉狭窄严重程度相关。与既往研究一致,本研究发现非糖尿病冠心病患者冠状动脉狭窄严重程度与冠状动脉钙化呈正相关。对动脉钙化的机制研究显示,血管钙化具备与生理性骨软骨形成相似的特性,在动脉钙化损伤区含有多种骨基质蛋白和成骨细胞标志物,如骨钙素、骨形态形成蛋白 2、骨桥蛋白、I 型胶原等。Parhami 等<sup>[5]</sup>研究发现血管与骨在分子和器官水平上都有许多相似的特征:骨和骨髓组织都含有内皮细胞。除了循环血来源的间充质细胞、血管壁来源的间充质干细胞、血管平滑肌细胞、周细胞均可在特定条件下转分化为成骨样细胞,参与动脉血管钙化的调节过程。郑婧等<sup>[6]</sup>研究发现,除了众所周知的危险因素如年龄、吸烟、糖尿病、高血压病、血脂异常等与冠心病存在相关性,低骨密度也

可预测冠心病的发生发展。Ye 等<sup>[7]</sup>的分析进一步证实了低骨密度是预测动脉粥样硬化进展的独立危险因素。与既往研究一致,本研究发现随着骨密度的降低,冠状动脉病变支数呈上升趋势,血管钙化的发病率明显升高,冠状动脉狭窄程度升高,进一步证实低骨密度与冠状动脉病变之间的关系。Szulc 等<sup>[8]</sup>分析血管钙化与骨折的相关性,结果发现,骨密度下降越多,骨钙流失越严重,血管钙化程度越严重,发生骨折的风险也就大大增加。推测低骨密度患者骨骼中溶出的钙离子可能一部分沉积于血管壁中,从而加速了动脉粥样硬化的发生和发展。骨桥蛋白是钙化斑块中最早发现的钙调节蛋白质,魏芹等<sup>[9]</sup>研究发现非糖尿病合并冠心病患者外周血骨桥蛋白水平与冠状动脉狭窄严重程度及冠状动脉钙化积分呈正相关,推测骨桥蛋白水平可能是非糖尿病合并冠心病患者冠状动脉狭窄及钙化程度的独立危险因素。

本研究发现低骨密度与非糖尿病性冠心病患者冠状动脉病变严重程度独立相关,低骨密度也许可以反映冠状动脉病变进展情况,本研究局限性在于样本量较少,结果尚需扩大样本量的随机对照前瞻性研究来进一步证实,将来还需要纵向研究观察低骨密度与冠状动脉病变进展情况,以及低骨密度在隐匿型心绞痛及急性冠状动脉综合征人群中是否存在临床意义。

#### [参考文献]

[1] 官学强, 马骏, 薛杨静, 等. 骨密度低下与多支病变冠

心病之间的关系探讨[J]. 浙江医学, 2015, 37(7): 549-553.

[2] 黄祺, 朱圣炜, 程海燕, 等. 绝经后 2 型糖尿病妇女骨质疏松与颈动脉粥样斑块关系的初探[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 72-75.

[3] Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 2005, 96: 1 059-063.

[4] Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study[J]. Calcif Tissue Int, 2001, 68: 271-276.

[5] Parhami F, Jackson SM, Le V, et al. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells[J]. J Bone Min Res, 1999, 14(12): 2 067-078.

[6] 郑婧, 慕广建, 邹继红, 等. 低骨密度与老年冠心病关系的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(10): 1 212-215.

[7] Ye C, Xu M, Wang S, et al. Decreased bone mineral density is an independent predictor for the development of atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154740.

[8] Szulc P. Vascular calcification and fracture risk [J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2015, 12(2): 139-141.

[9] 魏芹, 金虹, 蒋益波, 等. 血浆骨桥蛋白与非糖尿病合并冠心病患者冠状动脉严重程度的相关性[J]. 中国动脉粥样硬化杂志, 2014, 22(5): 477-479.

(此文编辑 文玉珊)