

Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(6):101367.

[3] ZHENG L, DOU X, SONG H, et al. Bioinformatics analysis of key genes and pathways in Hashimoto thyroiditis tissues[J/OL]. Biosci Rep, 2020, 40(7):BSR20200759. DOI:10.1042/BSR20200759.

[4] SILVA DE MORAIS N, STUART J, GUAN H, et al. The impact of hashimoto thyroiditis on thyroid nodule cytology and risk of thyroid cancer[J]. J Endocr Soc, 2019, 3(4):791-800.

[5] 赵磊. 疏肝健脾法治疗桥本甲状腺炎的疗效分析及对甲状腺功能的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(9):1124-1126.

[6] 邓莉, 刘铜华, 孙文. 刘铜华教授治疗桥本氏甲状腺炎的临床经验[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(9):9-11.

[7] 张芳, 张珊珊. 郭宝荣教授基于“三阴离合”辨治桥本甲状腺炎临床经验[J]. 广西中医药, 2022, 45(1):40-43.

[8] 李云辉, 张国骏, 曾瑞才. 瘰疬从少阳论治[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(6):1028-1029.

[9] 邢捷, 唐汉钧. 唐汉钧治疗桥本甲状腺炎经验撷英[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(9):15-17.

[10] 刘昕怡, 彭婧, 夏仲元. 扶正消瘿八法治疗桥本甲状腺炎[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(5):717-720.

[11] 周凯伦, 王旭. 从脾肾论治桥本甲状腺炎合并甲状腺功能减退[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(2):170-172.

[12] 宋吉美, 房国伟, 朱建德, 等. 柴胡有效成分及其类方治疗桥本甲状腺炎作用机制研究进展[J]. 山西中医, 2020, 36(10):57-59, 62.

[13] 杜恒, 高全彩, 苏振丽, 等. 二仙消瘿汤对桥本甲状腺炎患者免疫性抗体、Th1/Th2 相关细胞因子的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(12):2682-2686.

[14] 程锦. 成年桥本甲状腺炎患者的焦虑、抑郁情绪分析[D]. 合肥:安徽医科大学, 2020.

[15] 蔡瑶俊. 桥本甲状腺炎对小鼠情绪行为的影响及其神经炎性机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2019.

[16] 李丙琛. 消瘿膏外用治疗桥本甲状腺炎的临床疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学, 2017.

[17] KLUBO-GWIEZDZINSKA J, WARTOFSKY L. Hashimoto thyroiditis; an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment [J]. Pol Arch Intern Med, 2022, 132(3):16222.

(收稿日期:2023-02-22)

· 综述 ·

# 冠心病与骨质疏松症共病的机制与治疗进展

周琳<sup>a</sup>, 李世军<sup>b</sup>

中国人民解放军总医院第二医学中心, a 老年医学科, b 心血管内科 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853

**[摘要]** 冠心病与骨质疏松症是 2 种常见的老年疾病, 目前有研究证实两者可能存在因果关系。2 种疾病具有共同危险因素及分子调控机制, 可能与骨-血管轴钙化异常、脂质氧化物、炎症因子、雌激素、维生素 D、维生素 K、肠道菌群等多种因素改变有关。因此, 监测和预防两者的共危险因素, 抑制骨-血管轴钙化异常过程, 在冠心病和骨质疏松症的预防和治疗过程中具有积极意义。

**[关键词]** 冠心病; 骨质疏松; 血管钙化; 危险因素; 老年人; 综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.05.031

## Mechanism and treatment progress of coronary heart disease and osteoporosis

Zhou Lin\*, Li Shijun

\*Department of Geriatrics, the Second Medical Center & National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Li Shijun, Email: lishijun817@126.com

**[Abstract]** Coronary heart disease and osteoporosis are two common diseases in the elderly. At present, some studies have confirmed that there may be a causal relationship between them, which can be predictors of each other. The two diseases have common risk factors and molecular mechanism, which may be related to the bone-vascular axis calcification paradox. There are also some other factors, such as lipid oxides, inflammatory factors, estrogen, vitamin D, vitamin K and intestinal flora. Therefore, it is significant to prevent the coronary heart disease and osteoporosis by monitoring the

基金项目: 国家自然科学基金项目(81970341)

作者简介: 周琳, 住院医师, Email: karenzlin@163.com

通信作者: 李世军, 主任医师, Email: lishijun817@126.com

co-risk factors and inhibiting the abnormal process of bone vascular axis calcification.

[**Keywords**] Coronary disease; Osteoporosis; Vascular calcification; Risk factors; Aged; Review

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是一种由冠状动脉粥样硬化引起的以心肌缺血、缺氧乃至坏死为特征的疾病。血管钙化(VC)指在各种病理因素作用下,由血管平滑肌细胞转分化为成骨成软骨细胞表型,介导钙盐异常沉积在血管壁的过程,包括内膜钙化、中膜钙化及瓣膜钙化等多种病理类型。其中,血管内膜钙化与冠状动脉粥样硬化相关,是冠心病的主要病理特征之一。骨质疏松症(OP)是一种以骨量低、骨组织结构退化为特征的疾病,在绝经后女性及老年男性中尤为常见。骨是一种不断重塑的动态组织,破骨细胞分解旧骨组织的同时,成骨细胞利用血中的钙和磷酸盐等矿物质制造新的骨组织。众所周知,冠心病和骨质疏松症是2种常见的老年疾病,常伴随发生。目前已有研究<sup>[1]</sup>表明冠心病和骨质疏松症存在关联,可能因两者共同发病机制与钙平衡破坏相关。

## 1 冠心病与骨质疏松症的共同分子机制

随着年龄的增长,机体会出现骨骼中钙丢失、血管壁钙过量沉积的骨-血管轴钙化异常。脂质氧化物、炎症因子及多种代谢因素改变参与调控该过程。在骨组织中,相关机制促进骨吸收、抑制骨形成进而参与骨质疏松的发生。在血管组织中,各种因素促进血管平滑肌细胞向成骨、成软骨细胞表型转分化<sup>[2]</sup>,释放基质小泡(MV)与细胞外基质蛋白作用,使钙进入MV并聚集形成羟基磷灰石结晶,沉着于冠脉粥样硬化斑块中,启动血管钙化,促进冠心病发生发展。

1.1 骨-血管轴钙化异常的相关信号通路 骨-血管轴钙化异常是骨与血管疾病之间的桥梁,将这2种看似独立的疾病联系起来,此过程涉及许多信号通路。已有研究<sup>[3]</sup>表明,骨形态生成蛋白(BMP)/Smad (small mother against decapentaplegic)、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白(catenin)、骨保护素(OPG)/核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL)/核因子 $\kappa$ B受体活化因子(RANK)等通路参与骨重建,该通路上的相关蛋白同样参与冠状动脉粥样硬化的血管钙化过程(见表1)。

1.1.1 BMP/Smads BMP由一组可诱导骨和软骨生长的生长因子组成,属于转化生长因子(TGF)- $\beta$ 家族。Smad家族属于TGF- $\beta$ 信号介导的成员之一,能将TGF- $\beta$ 信号从细胞膜转导至细胞核内,进

而调节与成骨细胞增殖相关的基本成骨基因,如Runx2相关转录因子2(Runx2)和成骨细胞特异性转录因子(Osterix)。Osterix作为Runx2的下游分子,随着Runx2的增加而上调。在骨组织中,BMP/Smads信号通路促进成骨细胞的增殖与分化并影响其活性及功能,并参与骨髓间充质干细胞向成骨细胞诱导分化<sup>[4]</sup>。在血管组织中,BMP2在血管钙化中作用最为显著,可通过BMP2/Smads通路在肿瘤坏死因子(TNF) $\alpha$ 、脂质氧化物、高血糖等因素的激活下诱导血管平滑肌细胞的成骨成软骨转分化,进而参与血管钙化。有团队通过对BMP2转基因/载脂蛋白E基因敲除小鼠进行研究后发现,BMP2起到加速动脉粥样硬化内膜钙化的作用。BMP2可以通过多个微小核糖核酸(miRNA)对血管钙化进行调控,但两者间具体作用机制尚未明确。miRNA是一种小型内源性调节RNA,参与介导骨发育和内稳态调节,主要通过靶向作用于骨吸收因子、成骨因子及其他骨代谢调控因子进行调控。有研究<sup>[5]</sup>表明,一些特定miRNAs也参与心血管疾病发生,包括血管生成和血管钙化过程。

1.1.2 Wnt/ $\beta$ -catenin Wnt家族是一组富含半胱氨酸的分泌型糖基化蛋白。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路受到硬化蛋白、dickkopf-1和可溶性卷毛相关蛋白的调控。在经典Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路中,Wnt与受体结合后,使 $\beta$ -catenin进入细胞核并作用于转录因子,激活Wnt信号靶基因表达。已证实该通路在骨形成过程中发挥关键作用,近期有研究发现它同时参与调控血管钙化过程。

在骨组织中,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路可通过诱导成骨细胞的增殖和分化、抑制成骨细胞凋亡来促进骨形成,同时通过抑制破骨细胞功能影响骨吸收。骨细胞硬化蛋白可阻断Wnt/ $\beta$ -catenin信号,抑制该过程。Wnt/ $\beta$ -catenin通路与OPG/RANKL/RANKL通路存在交叉,前者会通过控制OPG和RANKL的表达对破骨细胞进行调节<sup>[6]</sup>。在血管组织中,Wnt信号通路可促进体外血管平滑肌细胞向成骨样细胞转分化。此外,该通路的过度激活亦促进内皮细胞的增殖。Kook等<sup>[7]</sup>研究发现Wnt1通过激活经典Wnt/ $\beta$ -catenin途径刺激主动脉平滑肌细胞的成骨分化和钙化。

表 1 影响骨 - 血管轴的因素及其作用

影响因素	骨轴	血管轴
BMP	调控成骨细胞分化和增殖	通过 BMP-2/Smads 促进血管钙化
硬化蛋白	抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号, 促进骨吸收, 抑制骨形成	激活 Msx2-Wnt 信号, 使血管平滑肌转分化, 促进血管钙化
OPG	抑制 RANK/RANKL, 抑制破骨细胞前体分化和激活, 减少骨吸收	抑制 RANK/RANKL, 抑制血管钙化
NFATc1	破骨细胞形成的“开关”	促进血管平滑肌转分化
维生素 K 依赖蛋白 (MGP、OCN)	促进骨吸收	抑制羟基磷灰石晶体的形成和细胞的成骨分化
IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ 等	激活 RANK/RANKL/OPG 信号通路促进骨吸收, 调控 Wnt 通路, 抑制骨形成	抑制胎球蛋白 A, 促进血管平滑肌的成骨成软骨转换抑制促进动脉壁细胞外基质的矿化
miRNA	促进骨质疏松	促进血管钙化

注: BMP 为骨形态生成蛋白; OPG 为骨保护素; NFATc1 为活化 T 细胞胞质核因子; MGP 为基质 Gla 蛋白; OCN 为骨  $\gamma$ -羟基谷氨酸蛋白; IL-6 为白细胞介素 6; IL-1 为白细胞介素 1; TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; miRNA 为微小核糖核酸; RANK 为核因子  $\kappa$ B 受体活化因子; RANKL 为核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体。

1.1.3 OPG/RANKL/RANK 既往许多研究显示, OPG/RANKL/RANK 通路是骨 - 血管轴钙化异常的共同机制。OPG 主要由骨细胞分泌, 也可由血管内皮细胞分泌。有研究者发现缺乏 OPG 的小鼠会表现骨质疏松伴多发骨折及主动脉、肾动脉钙化。在骨组织中, RANK/RANKL 通路是调节破骨细胞形成的重要途径, 并且在破骨细胞增殖和分化过程中起关键作用。OPG 与 RANK 竞争性结合 RANKL, 从而抑制破骨细胞前体分化和激活, 减低成熟的破骨细胞活性, 增强骨密度。在血管组织中, RANKL 与 RANK 结合可诱导血管钙化, OPG 可抑制此过程<sup>[8]</sup>。核因子  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) 的激活是将动脉粥样硬化与骨质疏松联系起来的重要部分。NF $\kappa$ B 进入核内与基因上的相关位点结合, 导致 NFATc1 表达。

活化 T 细胞胞质核因子 (NFATc) 为存在于脊椎动物体内的一种转录因子。最近有研究证实 NFATc1 在骨重塑和动脉粥样硬化中起着重要作用<sup>[9]</sup>。NFATc1 受  $Ca^{2+}$ /钙调神经磷酸酶 - NFAT 转录轴的调节, 钙调神经磷酸酶抑制剂如环孢素 A (CsA) 和他克莫司 (FK506) 可用于阻断该途径。在破骨细胞形成过程中, NFATc1 如同开关一样, 促进破骨细胞的形成和成熟。在 RANKL 的刺激下, 缺乏 NFATc1 的胚胎干细胞无法分化为破骨细胞。现有研究<sup>[10]</sup>表明, NFATc1 通过入核后的转录调控方式影响血管平滑肌细胞表型转分化, 参与动脉粥样硬化斑块形成, 可能是冠心病的重要预测因子。

1.2 维生素 K 依赖蛋白 正常血管壁上存在软组织钙化的有效抑制剂, 包括基质 Gla 蛋白 (MGP)、骨钙素 (OCN) 等, 他们属于维生素 K 依赖蛋白, 这也是维生素 K 参与调控骨 - 血管钙化的重要原因<sup>[11]</sup>。MGP 在骨、软骨和牙骨质等组织中表达, 也在肾、肺和心脏等软组织中存在。在血管组织中, 活化的 MGP (cMGP) 与钙离子结合并与 BMP2 相互作用, 从而避免了羟基磷灰石晶体的形成和细胞的成骨分化。OCN 为成骨细胞分泌的特异性非胶原蛋白, 可结合钙磷及羟基磷灰石, 进而抑制血管钙化。在骨组织中, MGP 可能通过抑制破骨细胞形成和骨吸收来维持骨量, 这与成骨细胞分泌 OPG 增多有关。

1.3 炎症因子 炎症可造成低骨量和动脉粥样硬化。大量研究表明, 炎症因子可通过调控信号通路及相关蛋白的表达来影响骨形成, 也参与血管钙化过程。在骨组织中, 大部分炎症因子如 IL-1、TNF- $\alpha$  等, 主要通过调控 RANK/RANKL/OPG、Wnt 等信号通路促进成骨细胞分化、抑制骨髓间充质干细胞成骨分化, 进而促进骨吸收, 抑制骨形成<sup>[12]</sup>。在血管组织中, C 反应蛋白 (CRP)、IL-6、TNF- $\alpha$  等的增加, 与冠状动脉粥样硬化的严重程度和心血管事件的风险相关。炎症因子可诱导细胞衰老和内皮细胞及血管平滑肌的成骨成软骨转化, 促进动脉壁细胞外基质的矿化。Lee 等<sup>[13]</sup>发现 Toll 样受体 2 通过上调 IL-6 介导 RANKL 异常表达, 以此诱导血管平滑肌成骨成软骨分化。

**1.4 雌激素缺乏** 雌激素是一种主要由卵巢分泌的类固醇类激素。有研究表明女性是骨质疏松症的独立危险因素,可能与女性绝经后性激素分泌减少和卵巢功能下降有关。此外,雌激素对心血管有保护作用,可降低冠心病的发病率和病死率。在骨组织中,雌激素可通过增加 BMP-mRNA 的表达促进成骨细胞的增殖与分化<sup>[14]</sup>,同时通过调控 OPG/RANKL/RANK 通路以降低甲状旁腺激素的骨吸收作用<sup>[15]</sup>。雌激素还可以通过调控炎症因子的合成分泌抑制破骨细胞形成,减少骨质流失<sup>[16]</sup>。在血管组织中,雌激素通过雌激素受体直接作用于血管壁,激活内皮细胞一氧化氮(NO)合成和分泌,从而舒张冠状动脉,改善血流量。雌激素可促进血脂的降解和排泄并影响脂质在血管壁的沉着,还会影响凝血系统、抗氧化系统、炎症因子,参与调控血管钙化。

**1.5 维生素 K 及维生素 D 缺乏** 维生素 K 及维生素 D 都属于脂溶性维生素。在骨组织中,维生素 K 缺乏会减少骨钙素羧化,从而损害骨矿化。在血管组织中,维生素 K 缺乏导致 c-MGP 水平降低,从而避免了羟基磷灰石晶体的形成和血管壁中细胞的成骨分化。维生素 D 缺乏一方面会引起血甲状旁腺激素水平升高,继发甲状旁腺功能亢进,进一步增加骨吸收<sup>[17]</sup>,另一方面加快骨转换,使骨吸收大于骨形成。维生素 D 具有调节钙磷代谢与骨质钙化、促进骨骼生长、调节免疫、抗纤维化等多种生理功能。维生素 D 可通过调节钙磷代谢以及各型胶原、MGP、BMP2 等多种钙化因子的表达抑制血管平滑肌细胞向成骨样表型转换,从而改善血管钙化。

**1.6 肠道菌群** 肠道菌群指寄居于肠道中的正常微生物,参与调节营养吸收、免疫及内分泌等方面。在血管组织中,肠道菌群可以通过影响机体糖脂代谢、体循环中内毒素水平和炎症反应影响冠心病的发生发展。有研究<sup>[18]</sup>发现长期服用植物乳杆菌 299v 可改善心脏血管内皮功能。在骨组织中,肠道免疫屏障产生的免疫细胞可通过释放 RANKL、TNF、白细胞介素等促进骨吸收。同时,肠道菌群是人体源性维生素 K<sub>2</sub> 的主要来源。有研究<sup>[19]</sup>证实,益生菌能影响 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症因子,并能提高骨保护素水平,抑制破骨细胞生成。

## 2 冠心病与骨质疏松症的共同危险因素

冠心病与骨质疏松症存在许多共同危险因素包括:衰老、糖尿病、肥胖、高血压、吸烟、饮酒、久坐并缺乏锻炼等。其中,糖尿病、血脂代谢异常、高血压

促进冠脉粥样硬化早已得到证实,最近研究表明其对骨代谢也存在影响,主要涉及以下几个方面。

**糖尿病促进 OP 机制:**糖尿病患者因饮食及渗透性利尿导致低血钙,需促进骨吸收维持血钙平衡;葡萄糖刺激破骨细胞分化的同时导致骨胶原连接障碍;糖尿病诱发血管病变,使骨营养障碍,骨髓脂肪组织升高,导致骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞减少。脂质代谢异常促进 OP 机制:脂质在骨组织哈佛氏管的内皮下沉积,抑制骨形成;氧化型低密度脂蛋白可以被成骨细胞摄取,破坏内溶酶体膜的稳定性,参与氧化应激,加速成骨细胞的死亡;成骨细胞受到氧化型脂蛋白作用后,分化及功能可能受限;脂肪组织还分泌促炎细胞因子,导致骨吸收增强。有研究表明老年发生骨质疏松与收缩压水平显相关,可作为预测骨质疏松发生的独立因子。高血压促进 OP 机制:高血压患者尿钙明显增加,促进骨吸收调节钙离子平衡;我国大部分原发性高血压患者同型半胱氨酸增高,其可增加破骨细胞的数量和活性,抑制成骨细胞活性,降低胶原活性,增加晚期糖基化终产物的积累,导致成骨能力下降。

## 3 骨质疏松症与冠状动脉狭窄程度的关系

有研究<sup>[20]</sup>证实骨质疏松与冠状动脉狭窄程度、冠状动脉钙化程度均呈正相关,且骨质疏松是冠心病存在的独立危险因素。有研究<sup>[21]</sup>发现冠心病患者骨密度值随着 Gensini 评分的增加而降低。如果不考虑年龄、吸烟和其他因素,冠心病患者的骨密度明显低于非冠心病患者。此外,骨密度较低的患者可能有更严重的冠状动脉异常<sup>[22]</sup>。这可能为以后根据骨质疏松(骨密度值)预测冠心病及冠心病的严重程度提供帮助。但是,低骨密度与冠心病的患病率无关。

## 4 冠心病与骨质疏松共病的治疗进展

目前大量研究已证实,治疗 VC 的药物应包括治疗 OP 的药物,如 OPG、双膦酸盐、特立帕肽、骨硬化蛋白抑制剂等<sup>[23]</sup>。血脂异常是骨质疏松症的主要危险因素<sup>[24]</sup>,他汀类降脂药在抗动脉粥样硬化的同时可抑制骨质疏松,OP 的治疗结合高脂血症治疗可以更好地预防冠心病和骨折的发生。最近有研究表明,益生菌也可作为治疗骨质疏松症和预防冠心病的新靶点。

**4.1 OPG、双膦酸盐、PTH 类似物** OPG 是一种抑制骨吸收的蛋白质。OPG 基因缺陷可导致严重的骨质疏松及动脉血管内皮粥样硬化。一项关于

OPG 基因敲除小鼠的研究发现,小鼠除了患有预期的骨质疏松症外,还出现了血管钙化。在动物研究中,用重组融合蛋白 Fc-OPG 治疗可抑制血管钙化。OPG 可能会作为一种潜在的治疗剂来治疗骨质疏松和动脉钙化。

双膦酸盐是有效的骨吸收抑制剂,目前被认为是预防和治疗 OP 的首选药物。据报道,双膦酸盐会影响血管系统,它们可通过影响血清胆固醇水平抑制动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[25]</sup>。患有骨质疏松症并接受过双膦酸盐治疗的患者与未接受治疗的患者相比,患冠心病的风险显著降低。此外,双膦酸盐可通过抑制甲羟戊酸途径,导致巨噬细胞凋亡,使氧化型低密度脂蛋白减少并干扰细胞复制而阻止泡沫细胞的形成。

PTH 类似物(如特立帕肽,重组人工合成 PTH 的 1-34 氨基酸片段)是一种重组蛋白,它已被临床用于增加骨质疏松症患者的骨密度,甚至有研究显示其疗效优于双膦酸盐<sup>[26]</sup>。可能由于甲状旁腺素在调节钙和磷水平中的作用而被研究作为一种防止血管钙化的方法。有研究表明特立帕肽不能逆转或减弱先前存在的血管钙化的进展,但它可以通过促进小的钙化物融合成大的钙化物来改变钙化物的形态<sup>[27]</sup>。这种效应可能对于钙化性动脉粥样硬化有益,利于稳定斑块。此外,它也增加骨桥蛋白的表达。有团队以老龄去卵巢大鼠为模型进行研究,发现特立帕肽可以通过 MGP 影响血管钙化,使血管组织中 MGP 增多,循环及组织中未羧化 MGP 的含量减少,进而抑制血管钙化<sup>[28]</sup>。

**4.2 他汀类药物** 他汀类降血脂药物,是羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,广泛用于降血脂、抗动脉粥样硬化等治疗。他汀类药物通常被推荐为心血管疾病的一线药物。既往有研究证实服用他汀类药物可以增强骨密度,说明他汀不仅抑制动脉粥样硬化发生,而且可刺激骨形成,目前认为与他汀类药物参与促进成骨细胞分化、抑制破骨细胞形成有关<sup>[29]</sup>。阿伐他汀通过上调 Wnt/ $\beta$ -catenin 表达,促进骨质疏松大鼠骨重建。同时诸多研究证实阿仑膦酸钠、辛伐他汀两药联合可改善骨质疏松骨代谢生化指标,增加骨密度,具有协同抗骨质疏松作用。

**4.3 维生素 K** 维生素 K 是一个脂溶性维生素家族,涉及血液凝固、骨代谢和游离钙的调节。维生素 K 除了促进 MGP 的羧化活化外,还具有抗炎和降脂

的特性。越来越多的基于人群的研究证据<sup>[30]</sup>表明,维生素 K 摄入量与心血管疾病病死率和发病率之间密切相关。维生素 D、维生素 K<sub>2</sub> 及其代谢物参与调控钙稳态。维生素 K<sub>2</sub> 对骨转换发挥其代谢作用,例如促进成骨细胞分化,上调成骨细胞中特定基因的转录。随机临床试验<sup>[31]</sup>表明维生素 K 在治疗血管钙化方面存在潜在疗效,同时可作为钙和维生素 D 的补充营养素,防止血管钙化风险增加。它可使胆固醇合成减少、低密度脂蛋白受体增加。血清维生素 K<sub>1</sub> 水平与循环炎症标志物(如 CRP 和 IL-6)呈负相关。

**4.4 益生菌及益生元** 肠道益生菌及益生元可通过调节糖脂代谢、控制炎症水平抑制 OP 及 VC。有研究<sup>[32]</sup>表明,乳酸菌能够刺激胰岛素样生长因子 1 分泌,进而促进骨骼矿化。因此,增加胃肠道中有益菌群比例,可预防骨质疏松。有研究<sup>[33]</sup>显示给高脂喂养的载脂蛋白 E 基因敲除小鼠喂食鼠李糖乳杆菌 GG,可以降低小鼠血清三酰甘油和胆固醇水平,在未来防治冠心病的方向上存在益处。

总之,随着老龄化人口的增长,骨质疏松症和冠心病的患病率明显上升且常伴随发生。骨质疏松患者骨量降低,骨微结构破坏,强度降低,容易出现骨折,在老年人中多发,大大增加了病死率。老年冠心病患者存在严重且复杂的老年问题以及老年综合征,严重影响了冠心病的疾病控制,与骨质疏松共存会使疾病的发展更加迅速。骨质疏松及冠心病存在共同发病机制,相互促进形成,两病共存的老年患者预后差,应尽早干预。

#### 参 考 文 献

- [1] CHEN S J, LIN C S, LIN C L, et al. Osteoporosis is associated with high risk for coronary heart disease: a population-based cohort study[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(27): e1146. DOI: 10.1097/MD.0000000000001146.
- [2] DONATO M, FAGGIN E, CINETTO F, et al. The emerging role of nutraceuticals in cardiovascular calcification: evidence from pre-clinical and clinical studies[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2603.
- [3] 王玲, 宋滇平, 杨秋萍. 动脉粥样硬化与骨质疏松: 从临床到分子[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(7): 621-626.
- [4] LI D, LIU J, GUO B, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10872.
- [5] PICKERING M E, MILLET M, ROUSSEAU J C, et al. Selected serum microRNA, abdominal aortic calcification and risk of osteoporotic fracture[J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216947. DOI:

- 10.1371/journal.pone.0216947.
- [6] ROCHETTE L, MELOUX A, RIGAL E, et al. The role of osteoprotegerin in the crosstalk between vessels and bone; its potential utility as a marker of cardiometabolic diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 182:115-132.
- [7] KOOK S H, HEO J S, LEE J C. Crucial roles of canonical Runx2-dependent pathway on Wnt1-induced osteoblastic differentiation of human periodontal ligament fibroblasts [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 402(1/2):213-223.
- [8] CALLEGARI A, COONS M L, RICKS J L, et al. Increased calcification in osteoprotegerin-deficient smooth muscle cells; dependence on receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand and interleukin 6 [J]. *J Vasc Res*, 2014, 51(2):118-131.
- [9] GU W, WANG Z, SUN Z, et al. Role of NFATc1 in the Bone-Vascular Axis Calcification Paradox [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(3):200-207.
- [10] ZHONG W, LI B, YANG P, et al. CD137-CD137L interaction modulates neointima formation and the phenotype transformation of vascular smooth muscle cells via NFATc1 signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 439(1/2):65-74.
- [11] DONATO M, FAGGIN E, CINETTO F, et al. The Emerging role of nutraceuticals in cardiovascular calcification; evidence from pre-clinical and clinical studies [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8):2603.
- [12] EVENEPOEL P, OPDEBEECK B, DAVID K, et al. Bone-vascular axis in chronic kidney disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(6):472-483.
- [13] LEE G L, YEH C C, WU J Y, et al. TLR2 promotes vascular smooth muscle cell chondrogenic differentiation and consequent calcification via the concerted actions of osteoprotegerin suppression and IL-6-Mediated RANKL induction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(3):432-445.
- [14] 张萌萌. 雌激素与雌激素受体骨代谢调节作用 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(5):704-708.
- [15] SCHWALFENBERG G K. Vitamins K<sub>1</sub> and K<sub>2</sub>: the emerging group of vitamins required for human health [J]. *J Nutr Metab*, 2017:6254836.
- [16] SANG C, ZHANG J, ZHANG Y, et al. TNF- $\alpha$  promotes osteoclastogenesis through JNK signaling-dependent induction of Semaphorin3D expression in estrogen-deficiency induced osteoporosis [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12):3396-3408.
- [17] CHRISTODOULOU S, GOULA T, VERVERIDIS A, et al. Vitamin D and bone disease [J]. *Biomed Res Int*, 2013:396541.
- [18] MALIK M, SUBOC T M, TYAGI S, et al. Lactobacillus plantarum 299v supplementation improves vascular endothelial function and reduces inflammatory biomarkers in men with stable coronary artery disease [J]. *Circ Res*, 2018, 123(9):1091-1102.
- [19] OHLSSON C, ENGAHL C, FÅK F, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92368. DOI:10.1371/journal.pone.0092368.
- [20] EVENEPOEL P, OPDEBEECK B, DAVID K, et al. Bone-vascular axis in chronic kidney disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(6):472-483.
- [21] ZENG Y, WU J, HE X, et al. Mechanical microenvironment regulation of age-related diseases involving degeneration of human skeletal and cardiovascular systems [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2019, 148:54-59.
- [22] ZHANG Y, HE B, WANG H, et al. Associations between bone mineral density and coronary artery disease; a meta-analysis of cross-sectional studies [J]. *Arch Osteoporos*, 2020, 15(1):24.
- [23] OSAKO M K, NAKAGAMI H, KOIBUCHI N, et al. Estrogen inhibits vascular calcification via vascular RANKL system; common mechanism of osteoporosis and vascular calcification [J]. *Circ Res*, 2010, 107(4):466-475.
- [24] LAMPROPOULOS C E, KALAMARA P, KONSTA M, et al. Osteoporosis and vascular calcification in postmenopausal women; a cross-sectional study [J]. *Climacteric*, 2016, 19(3):303-307.
- [25] NOWICKA G, PANCZENKO-KRESOWSKA B. [Coronary heart disease and osteoporosis; factors related to development of both diseases] [J]. *Przegl Lek*, 2007, 64(3):153-158.
- [26] WU M, REMENTER C, GIACHELLI C M. Vascular calcification; an update on mechanisms and challenges in treatment [J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(4):365-373.
- [27] HSU J J, LU J, UMAR S, et al. Effects of teriparatide on morphology of aortic calcification in aged hyperlipidemic mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(6):H1203-H1213.
- [28] 陈斌花, 陈秋霞, 姜醒华. 特立帕肽对老年去卵巢大鼠血管钙化的影响 [J]. *中国当代医药*, 2015, 22(3):4-8.
- [29] DETRANO R, GUERCI A D, CARR J J, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(13):1336-1345.
- [30] ROCHETTE L, MELOUX A, RIGAL E, et al. The role of osteoprotegerin in vascular calcification and bone metabolism; the basis for developing new therapeutics [J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 105(3):239-251.
- [31] DAVIES M R, LUND R J, HRUSKA K A. BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(6):1559-1567.
- [32] AVELLA M A, PLACE A, DU S J, et al. Lactobacillus rhamnosus accelerates zebrafish backbone calcification and gonadal differentiation through effects on the GnRH and IGF systems [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e45572. DOI:10.1371/journal.pone.0045572.
- [33] JANG H R, PARK H J, KANG D, et al. A protective mechanism of probiotic Lactobacillus against hepatic steatosis via reducing host intestinal fatty acid absorption [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(8):1-14.