

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.03.019

老年女性患者骨代谢指标异常与冠心病的相关性研究*

郜攀,唐刚,龙军,卢婷,肖航,司良毅[△]
(第三军医大学附属西南医院老年病科,重庆 400038)

[摘要] 目的 探讨老年女性患者血浆中骨代谢检测指标与冠心病发病关系。方法 163 例患者分成 3 组:对照组(CON 组),冠状动脉病变组(CAD 组)及冠心病组(CHD 组)。采集动脉粥样硬化相关危险因素及骨代谢指标值。结果 与 CON 组比较,CAD 组患者血中骨代谢指标值差异均无统计学意义($P>0.05$);CHD 组患者血中 25-羟维生素 D 显著降低($P<0.05$), β -胶原降解产物则显著增高($P<0.05$)。而与 CAD 组比较,CHD 组患者血中 25-羟维生素 D 显著降低($P<0.05$), β -胶原降解产物显著增高($P<0.05$)。相关性分析提示,BMI、HDL-C、LDL-C 和三酰甘油水平、血糖,以及 25-羟维生素 D 与冠心病发病相关;多元回归分析结果显示 LDL-C、25-羟维生素 D 对冠心病发病有预测价值。结论 维生素 D 水平降低与冠心病呈正相关,可作为预测指标。

[关键词] 老年人;妇女;冠心病;骨代谢

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)03-0348-03

Association of abnormal bone metabolism markers and risk of coronary heart disease in elder women patients*

Gao Pan, Tang Gang, Long Jun, Lu Ting, Xiao Hang, Si Liangyi[△]

(Department of Geriatric, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation of bone metabolism levels and risk of coronary heart disease in elder women patients. **Methods** A total of 163 elder women patients were divided into three group: CON group, CAD group, and CHD group. We explored related atherosclerosis risk factors and factors related to bone metabolism. **Results** Compared with CON group, there was no statistical significance in CAD group in factors related to bone metabolism ($P>0.05$). In CHD group, serum 25-OH-Vitamin D significantly decreased and β -C-terminal telopeptide of type I collagen significantly increased compared with CON group ($P<0.05$). Compared with CAD group, the serum 25-OH-Vitamin C also significantly decreased and β -C-terminal telopeptide of type I collagen significantly increased ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that BMI, HDL-C, triglycerides, LDL-C, blood glucose and 25-OH-Vitamin D were correlated with coronary heart disease. With coronary heart disease as the dependent variable, the results showed lower LDL-C, 25-OH-Vitamin D had independent predictive value for the risk coronary heart disease. **Conclusion**

Lower 25-OH-Vitamin D levels in elder patients were positively correlated with coronary heart disease, and it might also be an independent predictor.

[Key words] aged; women; coronary heart disease; bone metabolism

目前,冠心病仍然是危害老年人健康的重要疾病。老年女性患者绝经后由于缺乏雌激素的保护作用,冠心病发病率显著升高^[1-2]。根据我国最新公布的卫生统计年鉴提示,60 岁以上女性患者缺血性心脏病年龄构成为 79.1%^[3]。冠心病是缺血性心脏病最主要的病因。维生素 D 是人体健康的主要影响的微量营养素,与体内钙含量和骨代谢水平密切相关,全世界约有 10 亿人已报告有维生素 D 缺乏或不足^[4]。新近研究报道低维生素 D 状态与高血压的发生风险增加密切相关^[5],而关于维生素 D 与动脉粥样硬化的发生方面的研究报道则有矛盾:Gepner 等^[6]研究发现 25-羟维生素 D 并不能预测颈动脉粥样硬化,Robinson-Cohen 等^[7]研究发现低 25-羟维生素 D 会增加白种人和中国人冠心病风险,而对黑种人和西班牙裔冠心病风险无预测作用。25-羟维生素 D 是反映骨代谢状态的重要指标之一,而骨代谢状态检测除 25-羟维生素 D 外还包含总 I 型前胶原氨基末端肽、 β -胶原降解产物(β -I 型胶原羧基末端肽),以及骨钙羟基 N 段中分子片段(N-端骨钙素)等相关检测指标^[8]。因此,本研究拟通过检测老年女性患者体内上述因子与

冠心病发病的相关性,从而探讨预测老年女性患者冠心病发病的新型生化因子,为临床的早期诊断及治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 7 月至 2014 年 5 月资料完整的在西南医院老年科行冠状动脉(后称冠脉)造影术的女性住院患者 163 例。患者年龄 60~80 岁,平均年龄(70±5)岁。患者分成 3 组,即对照组(CON 组),冠脉病变组(CAD 组)及冠心病组(CHD 组)。排除标准:(1)既往有明确的心脑血管疾病,如发生过心肌梗死,有脑卒中、短暂性脑缺血发作病史;(2)心功能大于纽约心脏协会心功能分级(NYHA)2 级;(3)既往有心房颤动病史;(4)既往有经皮冠脉介入治疗病史或有冠脉旁路移植手术病史;(5)心脏瓣膜病换瓣术后;(6)心脏起搏器或除颤器植入术后;(7)其他任何心脏手术的患者;(8)既往有长期服用维生素 D 史,检测血 25-羟维生素 D 大于 100 ng/mL。冠心病诊断标准为:经冠脉造影证实存在至少一处大于或等于 50%的主要冠脉狭窄,冠脉造影狭窄程度小于 50%或冠脉内膜病变患者纳入冠脉病变组。本研究获得医院伦理委员会同

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81370446)。 作者简介:郜攀(1980-),主治医师,博士,主要从事老年血管性疾病防治研究。

[△]通讯作者,E-mail:doctorsly@126.com。

意,纳入患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 记录临床资料 记录所有入选者性别、年龄、身高、BMI、血压。取空腹静脉血,检测血脂、肌酐、空腹血糖、骨代谢等指标。

1.2.2 冠脉造影方法及冠心病诊断标准 冠脉造影术采用标准的 Judkin 的技术进行,并由两位介入医生判定估价冠脉病变的血管和狭窄程度。以血管狭窄大于或等于 50%作为阳性标准。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行正态性、方差齐性检验,各组间方差齐性且符合正态性分布的,采用单因素方差分析比较各组间资料的差异说明;不符合正态分布的计量资料采用 Kruskal-Wallis 非参数检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。通过 Spearman 方法分析各检测指标与冠心病发病的相关性,冠脉发病的相关危险因素采用多元回归分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料和生化指标的比较 各组患者在年龄、BMI 指数、动脉收缩压、LDL-C、HDL-C、三酰甘油、肌酐清除率、胱抑素 C、血糖等指标方面均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

2.2 各组患者骨代谢指标水平的比较 与 CON 组比较,CAD 组患者血中 25-羟维生素 D、总 I 型前胶原氨基末端肽、 β -

胶原降解产物和 N-端骨钙素均无显著改变,CAD 组患者血中 25-羟维生素 D 虽较 CON 组有降低,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 CON 组和 CAD 组比较,CHD 组患者血中 25-羟维生素 D 显著降低 ($P < 0.05$),而 β -胶原降解产物则显著增高 ($P < 0.05$),总 I 型前胶原氨基末端肽和 N-端骨钙素差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 1 各组基本资料 ($\bar{x} \pm s$)

项目	CON 组 (n=52)	CAD 组 (n=61)	CHD 组 (n=56)	P
年龄(岁)	71.0±8.0	73.0±5.0	76.0±4.0	0.152
BMI(kg/m ²)	28.4±3.5	28.6±2.9	28.2±4.0	0.172
收缩压(mm Hg)	110.0±11.0	115.0±12.0	118.0±14.0	0.066
LDL-C(mmol/L)	3.2±0.7	3.4±0.5	3.6±0.8	0.226
HDL-C(mmol/L)	1.1±0.4	0.9±0.3	1.0±0.2	0.698
三酰甘油(mmol/L)	1.2±0.6	1.2±0.5	1.2±0.6	0.231
eGFR (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	73.0±20.0	75.0±21.0	72.0±19.0	0.124
胱抑素 C(mg/L)	0.8±0.1	0.8±0.2	0.8±0.1	0.998
血糖(mmol/L)	5.6±0.3	6.8±1.0	6.9±0.6	0.223
高敏 C 反应蛋白(mg/L)	4.4±2.7	5.2±3.1	5.0±2.1	0.054

eGFR:表皮生长因子受体。

表 2 各组患者血中骨代谢检测指标值 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	25-羟维生素 D(ng/mL)	总 I 型前胶原氨基末端肽(ng/mL)	β -胶原降解产物(ng/mL)	N-端骨钙素(ng/mL)
CON 组	52	22.62±8.58	40.03±10.25	0.47±0.21	13.18±4.49
CAD 组	61	19.88±7.12	38.62±18.58	0.48±0.25	13.87±5.49
CHD 组	50	14.19±4.54 ^{ab}	54.55±25.93	0.64±0.14 ^{ab}	16.22±5.08

^a: $P < 0.05$,与 CON 组比较;^b: $P < 0.05$,与 CAD 组比较。

2.3 各相关检测指标在冠心病诊断的作用中评价 首先将患者的年龄、BMI、动脉收缩压、HDL-C、LDL-C、三酰甘油、eGFR、胱抑素 C、血糖、高敏 C 反应蛋白、血中 25-羟维生素 D 和 β -胶原降解产物与冠心病发病关系进行 Spearman 相关分析,在进行 Spearman 相关分析是将 CAD 组和 CON 组患者合并。本研究结果显示:BMI、HDL-C、LDL-C 和三酰甘油水平、血糖,以及 25-羟维生素 D 与冠心病发病密切相关,其中 HDL-C 和 25-羟维生素 D 与冠心病发病呈负相关,见表 3。

表 3 各危险因素与老年女性患者冠心病发病的相关分析

项目	r	P	项目	r	P
年龄	0.273	0.345	eGFR	-0.526	0.248
BMI	0.685	0.007	胱抑素 C	0.271	0.146
动脉收缩压	0.395	0.162	血糖	0.867	0.000
HDL-C	-0.872	0.000	高敏 C 反应蛋白	0.236	0.297
LDL-C	0.802	0.001	25-羟维生素 D	-0.573	0.000
三酰甘油	0.645	0.013	β -胶原降解产物	0.324	0.259

为明确各检测指标与冠心病的发病有相关性,本研究进一步通过多元 Logistic 回归检测各个相关指标与冠心病发病的关系。以是否存在冠心病为因变量,并以本研究中 BMI、

HDL-C、LDL-C、三酰甘油、血糖和 25-羟维生素 D 这些影响因素作为自变量,进行多元回归分析。结果显示,LDL-C、25-羟维生素 D 是老年女性患者冠心病发病的独立预测因素,同时血中 25-羟维生素 D 与冠心病发病呈显著负相关,见表 4。

表 4 多元 Logistic 回归分析结果

项目	B	S.E	Wald	P	OR
BMI	3.258	0.997	10.684	0.107	26.000
HDL-C	-1.466	0.641	5.241	0.194	0.231
LDL-C	2.773	1.227	5.107	0.024	16.000
三酰甘油	1.958	1.103	3.152	0.136	7.086
血糖	3.677	1.522	5.836	0.516	39.513
25-羟维生素 D	-2.853	1.124	6.446	0.011	0.058

3 讨论

冠心病仍然是最重要的危害老年人群健康的疾病,也是导致患者死亡最重要的病因之一^[9]。女性患者绝经后由于缺乏雌激素的保护作用导致冠心病发病率随着年龄显著增高,而另一方面年龄也是患者冠心病发病率增高的独立危险因素^[10]。在我国由于各方面的原因所限,对于老年人群冠心病的诊断存在一定难度。老年患者的冠心病症状不典型,常常以心力衰

竭、呼吸困难等其他症状就诊,已发生误诊、漏诊,故寻求创伤较少、易检查的新型指标对早期发现冠心病尤其是急性冠脉综合征有着重要意义。

动脉血管粥样硬化是冠心病发病的病理学基础,研究证据提示关心与骨质疏松密切相关。25-羟维生素 D 是反映骨代谢状态的重要指标之一,在机体内各组织细胞中均存在维生素 D 的受体。维生素 D 是一种脂溶性维生素,故能够通过弥散和受体结合的形式进入细胞内,参与机体骨钙代谢的同时,影响高血压、周围血管疾病、冠心病、心力衰竭等多个方面的心血管疾病。在基础研究方面, Lee 等^[11]研究发现维生素 D 能够影响心肌细胞功能,调节细胞内炎症因子生成,进而影响糖尿病小鼠心血管疾病进展。本研究发现维生素 D 水平降低与关系病发病密切相关,与 CON 组比较, CHD 组患者维生素 D 水平显著降低,且 Spearman 和多元 Logistical 回归分析均提示维生素 D 与 CHD 发病呈显著的负相关。另一方面,本研究同样发现与 CON 组比较, CHD 组患者血中的 β -胶原降解产物水平显著增高,然而 Spearman 相关分析未发现 β -胶原降解产物水平与 CHD 发病率密切相关。Lerchbaum 等^[12]研究发现,在老年女性患者人群中(年龄 58~72 岁,平均年龄 65 岁),随着患者血液中的 β -胶原降解产物水平显著增高,患者心血管疾病全因病死亡率逐渐升高,这一结果提示 β -胶原降解产物增加心血管疾病发病风险。Lerchbaum 研究纳入均为欧洲白种人群,同时病例数较多,此外研究对象为患者心血管疾病的全因病死亡率,这些原因可能导致该实验结果与本研究存在一定差异。但 Lerchbaum 结果提示维生素 D 与患者心血管疾病全因病死亡率呈显著负相关,而本研究提示维生素 D 在冠心病患者中水平显著降低,且与冠心病患者发病呈显著负相关,提示维生素 D 在判断患者是否合并冠心病中有重要的预测价值。Ooi 等^[13]研究发现,在欧洲白种人群中维生素 D 水平降低与血浆中致动脉粥样硬化相关的脂蛋白水平显著增高密切相关,这项结果初步揭示了维生素 D 水平降低导致冠心病发病率增高的原因。此外, Siasos 等^[14]同样研究发现维生素 D 水平能够显著改善冠脉内皮细胞功能,可延缓冠心病发生。另一方面,成纤维细胞生长因子-23 (fibroblast growth factor-23) 调节血中维生素 D 的代谢,成纤维细胞生长因子-23 水平升高能够显著降低血中维生素 D 的水平,因此有研究发现成纤维细胞生长因子-23 与冠心病等心血管疾病的发生呈显著正相关^[15],这也是今后研究骨代谢水平与冠心病等血管疾病发病关系的突破方向之一。

参考文献

- [1] Giordano S, Hage FG, Xing D, et al. Estrogen and cardiovascular disease: is timing everything[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 350(1): 27-35.
- [2] Cao X, Zhou C, Chong J, et al. Estrogen resisted stress-induced cardiomyopathy through increasing the activity of β_2 AR-Galphas signal pathway in female rats[J]. *Int J Cardiol*, 2015(187): 377-386.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.《2013 中国卫生统计年鉴》[C]. 北京:中国协和医科大学, 2014.
- [4] Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, et al. Associa-

tion of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9): 719-729.

- [5] Yu JR, Lee SA, Lee JG, et al. Serum vitamin D status and its relationship to metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chonnam Med J*, 2012, 48(2): 108-115.
- [6] Gepner AD, Colangelo LA, Blondon M, et al. 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels do not predict changes in carotid arterial stiffness; the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(5): 1102-1109.
- [7] Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Ix JH, et al. Racial differences in the association of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with coronary heart disease events[J]. *JAMA*, 2013, 310(2): 179-188.
- [8] Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis[J]. *Bone*, 2014(66): 46-55.
- [9] Zetterstrom K, Voss M, Alexanderson K, et al. Disability pension at the time of coronary revascularization is associated with higher five-year mortality; a swedish nationwide, register-based prospective Cohort Study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135277.
- [10] Kim G, Youn HJ, Choi YS, et al. Is carotid artery evaluation necessary for primary prevention in asymptomatic high-risk patients without atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Clin Interv Aging*, 2015(10): 1111-1119.
- [11] Lee TI, Kao YH, Chen YC, et al. Cardiac metabolism, inflammation, and peroxisome proliferator-activated receptors modulated by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in diabetic rats[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(1): 151-157.
- [12] Lerchbaum E, Schwetz V, Pilz S, et al. Association of bone turnover markers with mortality in women referred to coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(2): 455-465.
- [13] Ooi EM, Afzal S, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol in 25-hydroxyvitamin D deficiency in the general population; mendelian randomization study[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(5): 650-658.
- [14] Siasos G, Tousoulis D, Oikonomou E, et al. Vitamin D3, D2 and arterial wall properties in coronary artery disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(37): 5914-5918.
- [15] Lutsey PL, Alonso A, Selvin E, et al. Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality; the atherosclerosis risk in communities study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(3): e000936.