

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.04.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210126.1731.006.html\(2021-01-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210126.1731.006.html(2021-01-27))

老年人群心脑血管动脉钙化与骨密度减低的关系研究*

洪文娟¹,周锐²,刘冬³,黄洁¹,马晶晶¹,王从过¹,符晓艳⁴,周华东^{1,4△}

(1.蚌埠医学院,安徽蚌埠 233000;2.陆军军医大学西南医院骨科,重庆 400042;

3.陆军特色医学中心创伤外科,重庆 400042;4.陆军特色医学中心神经内科,重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨老年人群心脑血管动脉钙化与骨密度减低的相关性。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月神经内科收治的 1 566 例老年患者为研究对象,根据 CT 血管成像(CTA)检查分为钙化斑块组和非钙化斑块组,比较两组一般资料,进行骨密度检测,同时采用 logistic 回归分析钙化斑块的危险因素及其与骨密度减低的相关性。**结果** 在调整了混杂因素后,骨密度降低明显增加了心脑血管动脉钙化斑块的发生风险($P<0.05$)。吸烟、高血压、糖尿病、血脂异常与动脉钙化斑块具有明显相关性($P<0.05$)。在骨密度减低时,血清骨保护素(OPG)、骨钙素(OC)及 I 型胶原交联末端肽(CTX)水平与动脉钙化斑块明显相关($P<0.05$)。**结论** 老年人群心脑血管动脉钙化与骨密度减低密切相关。

[关键词] 血管钙化;斑块,动脉粥样硬化;颈动脉;冠状血管;骨密度**[中图分类号]** R714.252 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)04-0567-06

Study on the relationship between cardiovascular and cerebrovascular artery calcification and bone mineral density reduction in the elderly*

HONG Wenjuan¹, ZHOU Rui², LIU Dong³, HUANG Jie¹, MA Jingjing¹,
WANG Congguo¹, FU Xiaoyan⁴, ZHOU Huadong^{1,4△}

(1. Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China; 2. Department of Orthopedics, Southwest Hospital of Army Medical University, Chongqing 400042, China; 3. Department of Trauma surgery, Army Characteristic Medical Center, Chongqing 400042, China; 4. Department of Neurology, Army Characteristic Medical Center, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between cardiovascular and cerebrovascular artery calcification and bone mineral density reduction in the elderly. **Methods** A total of 1 566 elderly patients admitted from January 2016 to December 2017 were selected. According to CT angiography (CTA) examination, they were divided into the calcified plaque group and the non-calcified plaque group. The general data of the two groups were compared. Bone mineral density detection was performed, and logistic regression was used to analyze the risk factors of calcified plaque and its correlation with bone density reduction. **Results** After adjusting for confounding factors, the decrease in bone density significantly increased the risk of calcified plaques in the cardiovascular and cerebrovascular arteries ($P<0.05$). Smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia and arterial calcified plaques were significantly correlated ($P<0.05$). When bone density decreases, the levels of serum osteoprotegerin (OPG), osteocalcin (OC) and type I collagen cross-linked terminal peptide (CTX) were significantly related to arterial calcified plaques ($P<0.05$). **Conclusion** Cardiovascular and cerebrovascular artery calcification is closely related to the decrease of bone mineral density.

[Key words] vascular calcification; plaque, atherosclerotic; carotid arteries; coronary vessels; bone density

心脑血管疾病是老年人群死亡的主要原因,心脑血管动脉钙化与心脑血管死亡密切相关,但与骨密度

减低的关系尚不清楚。骨质疏松症和心脑血管疾病是常见的老年病,二者通常在老年人群共存,表明二

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81972112);重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(cstc2019jcsx-msxmX0254)。作者简介:洪文娟(1993—),在读硕士研究生,主要从事脑血管疾病与老年病学研究。△ 通信作者,E-mail: zhouhuad@163.com。

者之间存在潜在联系^[1]。有研究显示,骨密度降低与心脑血管事件的发生相关^[2]。血管钙化已被证明是心脑血管疾病的重要病理基础,可预测心脑血管疾病的发病率和病死率。因此,推测骨密度降低会增加心脑血管事件的发生,这可能与颈动脉和冠状动脉钙化斑块的形成有关。最新的实验研究发现,血管钙化发生过程中存在着血管平滑肌细胞向成骨细胞转分化的病理过程^[3]。还有研究提示,骨保护素等骨代谢生物标志物可能与血管钙化的形成有关^[4]。本研究旨在探讨老年人群颈动脉和冠状动脉钙化斑块与骨密度降低的关系,以期对缺血性卒中和缺血性心脏病的防治提供重要依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本项目为横断面对照研究,选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月陆军特色医学中心神经内科和蚌埠医学院第一附属医院神经内科收治的 1 566 例住院患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄大于或等于 60 岁,自愿参加本项研究,愿意完成本项目所需的各项检查。(2)完成颈动脉和冠状动脉 CT 血管成像(CTA)检查,颈动脉和冠状动脉发现有斑块,包括钙化斑块和非钙化斑块。(3)长期居住在本城市居民。排除标准:(1)严重骨关节炎等风湿类疾病,或长期服用激素类药物。(2)近 3 年有恶性肿瘤,呼吸衰竭、肝、肾衰竭,痴呆,精神疾病,B 超检测为周围动脉疾病患者。根据心脑血管动脉是否钙化分为钙化斑块组和非钙化斑块组,钙化斑块组 523 例,平均年龄(68.57±9.70)岁;非钙化斑块组 1 043 例,平均年龄(68.72±10.14)岁。本研究获得医院医学伦理审查委员会的批准,所有受试者均提供知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

包括卒中、缺血性心脏病、外周动脉疾病、恶性肿瘤、发热、慢性阻塞性肺疾病、慢性肝炎、慢性肾功能不全、高血压、糖尿病和血脂异常等情况。空腹采血测定血糖、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、骨保护素(OPG)、骨钙素(OC)、I 型胶原交联末端肽(CTX)、I 型胶原 N-氨基末端肽(PINP)、骨碱性磷酸酶(BALP)和 1,25-二羟维生素 D[1,25(OH)2D]。并计算 BMI。

1.2.2 骨密度检测

采用双能 X 线骨密度仪(美国 DEXA 公司)测定骨密度。采用腰椎(L₁~L₄)骨密度衡量整体骨骼健康状况。纳入研究的患者中有 1 037 例接受骨密度检测,根据四分位法,分为骨密度 Q1(≥1.013 g/cm³)、

Q2(0.883~<1.013 g/cm³)、Q3(0.753~<0.883 g/cm³)、Q4(<0.753 g/cm³)。

1.2.3 动脉钙化斑块检测

采用 64 多排扫描仪(GE Healthcare, Milwaukee, WI)进行颈动脉和冠状动脉 CTA 检测。CTA 影像由有经验的医师解读。根据 CT 密度,分为非钙化斑块和钙化斑块^[4]。根据钙化斑块的位置,分为颈动脉钙化斑块、冠状动脉钙化斑块和共存钙化斑块。颈动脉斑块检测左右颈总动脉、颈内外动脉 6 段动脉。冠状动脉斑块检测 7 段心脏动脉,包括左主干、左前降支、回旋支动脉、右心动脉,以及对角支、钝缘支和后降支 3 大支。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,比较采用 Kruskal-Wallis 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,相关性采用 logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

钙化斑块组吸烟、高血压、糖尿病、血脂异常和缺血性心脏病比例及血清生物标志物 OPG、OC、CTX 水平更高,骨密度更低[(0.78±0.05)g/cm³ vs. (0.93±0.07)g/cm³]($P < 0.05$)。随着年龄的增加,钙化斑块组钙化斑块的发生率增高,见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	非钙化斑块组 (n=1 043)	钙化斑块组 (n=523)	P
男/女(n/n)	491/552	269/254	0.104
年龄[n(%)]			0.284
60~<70 岁	483(46.31)	153(29.25)	
70~<80 岁	296(28.38)	182(34.80)	
≥80 岁	264(25.31)	188(35.95)	
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.79±3.24	22.05±2.63	0.053
肌酐($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	65.29±11.67	65.71±10.65	0.273
钙($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.24±0.19	2.26±0.21	0.054
磷($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.17±0.16	1.18±0.15	0.150
1,25(OH)2D($\bar{x} \pm s$, ng/L)	14.05±6.34	13.46±6.15	0.064
吸烟[n(%)]	149(14.29)	98(18.74)	0.023
饮酒[n(%)]	83(7.96)	51(9.75)	0.231
高血压[n(%)]	343(32.89)	199(38.05)	0.043
糖尿病[n(%)]	206(19.75)	127(24.28)	0.039
血脂异常[n(%)]	300(28.76)	176(33.65)	0.047
缺血性心脏病[n(%)]	57(5.47)	42(8.03)	0.049

续表 1 两组一般资料比较

项目	非钙化斑块组 (n=1 043)	钙化斑块组 (n=523)	P
卒中[n(%)]	35(3.36)	28(5.35)	0.058
血清生物标志物($\bar{x}\pm s$)			
OPG(pmol/L)	6.37±0.31	9.86±0.23	0.001
OC($\mu\text{g/mL}$)	19.34±11.83	20.75±13.12	0.038
CTX($\mu\text{g/L}$)	0.34±0.16	0.36±0.18	0.029
PINP(ng/mL)	36.86±15.15	38.45±16.36	0.052
BALP(U/L)	17.72±8.31	18.05±7.94	0.257

2.2 心脑血管动脉钙化斑块与骨密度关系的多因素分析

为获取颈动脉和冠状动脉钙化斑块发生风险的独立预测因子,多因素 logistic 回归分析显示,在调整了年龄、性别、骨密度、吸烟、高血压、糖尿病、血脂异常、缺血性心脏病、OPG、OC 和 CTX 混杂因素后,发现低骨密度、吸烟、高血压、糖尿病、血脂异常与动脉钙化斑块的发生风险明显相关($P < 0.05$),血清

OPG、OC 及 CTX 水平升高增加了钙化斑块的发生风险($P < 0.05$),见表 2。

2.3 心脑血管动脉钙化斑块与骨密度的相关性分析

在调整了混杂因素后,骨密度 Q3 区间和 Q4 区间与动脉钙化斑块的发生风险明显相关($P < 0.05$)。严重的骨密度减低(Q4 区间)使颈动脉钙化斑块的发生风险增加 2.481 倍,使冠状动脉钙化斑块的发生风险增加 3.015 倍,使共存钙化斑块的发生风险增加 3.338 倍,见表 3。

2.4 血清骨代谢生物标志物与不同骨密度心脑血管动脉钙化斑块的相关性分析

在骨密度 Q1 区间中,无任何血清骨代谢生物标志物与动脉钙化斑块发生的风险明显相关。在骨密度 Q2 区间中,OPG 水平与动脉钙化斑块发生的风险明显相关($P < 0.05$)。在骨密度 Q3 区间中,OPG、OC 和 CTX 水平与动脉钙化斑块发生的风险明显相关($P < 0.05$)。在骨密度 Q4 区间中,Ca、1,25(OH)2D、OPG、OC、CTX、PINP 和 BALP 的水平与动脉钙化斑块发生的风险明显相关($P < 0.05$),见表 4。

表 2 心脑血管动脉钙化斑块与骨密度关系的多因素分析

项目	调整前			调整后		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
骨密度						
Q1	1.000			1.000		
Q2	1.434	0.871~3.394	0.071	1.366	0.854~3.312	0.079
Q3	2.237	1.360~3.778	0.004	2.154	1.153~3.740	0.005
Q4	3.225	1.688~5.352	0.001	3.182	1.619~5.143	0.002
吸烟	1.384	1.046~1.830	0.023	1.387	1.048~1.844	0.022
高血压	1.253	1.007~1.560	0.043	1.259	1.008~1.632	0.041
糖尿病	1.303	1.013~1.675	0.039	1.305	1.015~1.683	0.035
血脂异常	1.256	1.003~1.574	0.047	1.157	1.003~1.581	0.046
缺血性心脏病	1.510	0.999~2.283	0.049	1.511	0.999~2.286	0.049
OPG	2.124	1.488~3.943	0.001	2.061	1.346~3.710	0.003
OC	1.775	1.361~2.825	0.038	1.735	1.312~2.673	0.043
CTX	1.568	1.242~2.446	0.029	1.532	1.167~2.341	0.035

表 3 心脑血管动脉钙化斑块与骨密度的相关性分析

骨密度	颈动脉钙化斑块			冠状动脉钙化斑块			共存钙化斑块		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Q1	1.000			1.000			1.000		
Q2	1.234	0.621~2.584	0.087	1.324	0.717~2.686	0.082	1.483	0.825~3.129	0.063
Q3	2.115	1.607~3.045	0.004	2.172	1.643~3.562	0.004	2.314	1.872~3.571	0.003
Q4	2.481	1.520~3.981	0.002	3.015	1.731~4.250	0.001	3.338	2.124~5.063	0.001

表 4 血清骨代谢生物标志物与不同骨密度心脑血管动脉钙化斑块的相关性分析

项目	Q1			Q2		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
钙	1.173	0.951~1.348	0.182	1.192	0.874~1.382	0.216
磷	1.025	0.745~1.172	0.325	1.037	0.688~1.215	0.314
1,25(OH)2D	1.141	0.834~1.259	0.149	1.164	0.750~1.323	0.129
OPG	1.217	0.837~1.532	0.076	1.571	1.335~1.862	0.007
OC	1.116	0.863~1.270	0.227	1.250	0.871~1.594	0.093
CTX	1.192	0.922~1.314	0.173	1.225	0.875~1.350	0.091
PINP	1.043	0.766~1.281	0.351	1.073	0.741~1.304	0.274
BALP	1.065	0.815~1.213	0.279	1.092	0.832~1.271	0.243

项目	Q3			Q4		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
钙	1.231	0.850~1.422	0.075	1.454	1.214~1.762	0.418
磷	1.086	0.706~1.252	0.257	1.123	0.771~1.345	0.216
1,25(OH)2D	1.183	0.793~1.457	0.062	1.592	1.266~1.780	0.008
OPG	1.775	1.348~2.041	0.007	2.306	1.645~2.749	0.004
OC	1.592	1.273~1.880	0.005	2.065	1.490~2.513	0.005
CTX	1.373	1.325~1.736	0.034	1.714	1.345~1.958	0.007
PINP	1.135	0.722~1.362	0.118	1.361	1.271~1.683	0.416
BALP	1.162	0.764~1.321	0.175	1.394	1.324~1.702	0.031

3 讨 论

本研究表明在老年人中,心脑血管动脉钙化与骨密度减低和骨代谢生物标志物变化密切相关,骨密度与颈动脉和冠状动脉钙化斑块的发生呈明显负相关。以上研究结果提示骨密度的减低增加了动脉钙化斑块的形成,是心脑血管疾病发生的病理基础。

在以前的研究中,骨密度降低已被证明与动脉粥样硬化钙化斑块的发生有关^[6-7]。关于骨密度与冠状动脉钙化斑块的研究较多,而与颈动脉钙化斑块的研究较少。2020 年的一项横断面研究比较了 1 459 例患者的临床特征和骨密度,按照有无颈动脉钙化和颈动脉钙化斑块将这些患者分为 3 组,结果发现,有血管钙化的女性患者颈动脉粥样硬化与骨密度呈负相关^[8]。有研究探讨了在非裔美国人中骨密度与动脉粥样硬化钙化斑块之间的关系,使用单排和多排螺旋 CT 系统结合标准化扫描方案,对 300 例受试者进行了冠状动脉、腹主动脉和颈动脉钙化斑块测量^[3]。在调整了年龄和其他混杂因素后,观察到骨密度的降低与动脉钙化斑块之间呈明显的负相关。另一项横断面研究探讨了 892 例年龄大于 70 岁的妇女的骨密度与动脉粥样硬化钙化斑块之间的关系^[9],通过检查椎体骨密度和冠状动脉,颈动脉和主动脉的钙化斑块。在单因素分析中,有钙化斑块患者的骨密度低于无钙

化斑块患者的骨密度。骨密度降低与 3 个部位血管床的钙化斑块之间均存在明显的负相关。另一项横断面研究也证实了骨密度与动脉钙化斑块的发生呈负相关^[10]。研究者测量了 340 例受试者的动脉钙化斑块负荷和骨代谢情况,观察到随着年龄的增长,动脉矿物质沉积活性明显增加,而局部骨代谢是降低的,结果表明,骨密度降低与动脉粥样硬化钙化斑块的发生风险相关。

以上结果显示,骨密度与动脉钙化斑块的发生密切相关。有些研究结果不一致,可能是由于受到以下各种因素的影响,包括受试人群的多少、年龄的大小和动脉钙化检测方法的不同。以上这些研究主要在欧美国家进行,也有一项日本的研究,但国内的报道较少。

研究表明,血清 OPG、OC 和 CTX 等骨形成生物标志物可能在血管钙化的发生中起着重要作用^[11],提示骨密度降低与血管钙化的发生密切相关。有研究证明矿化标记物可以在动脉粥样硬化斑块中表达,且动脉粥样硬化斑块钙化的形成过程涉及成骨细胞和破骨细胞样动脉细胞,与骨形成生理过程有许多相似之处^[12]。许多流行病学研究已经表明,OPG 可以增加心脑血管疾病的发生风险。OPG 通过阻断 NF- κ B 配体(RANKL)成为骨重塑的主要调节因子。最近一

项研究表明,血清 OPG 水平是血管钙化和动脉粥样硬化进展的重要标志^[13]。本研究还证明了血清 OPG 水平升高与骨密度不同四分位数的钙化斑块有关。也有不同的实验结果,认为 OPG 可以减小动脉粥样硬化病变的大小并抑制动脉壁钙的沉积^[14]。OC 是骨矿化基质中含量最丰富的非胶原蛋白之一,OC 能扩展骨骼的内分泌功能,具有明显的骨外效应^[15-16]。本研究还发现 OC 与动脉钙化斑块之间存在明显的正相关。但其他研究也有不同的结论,有研究认为 OC 与冠状动脉粥样硬化性心脏病和冠状动脉粥样硬化无明显影响^[17]。造成差异的潜在原因可能包括 OC 测量方法、人群特征、种族和性别的差异,以及测量钙化或动脉粥样硬化的方法不同^[18]。作为 I 型胶原的降解标志物,CTX 出现在内膜增生区域和晚期钙化斑块中^[19]。泡沫细胞可以通过组织蛋白酶 K 介导动脉粥样硬化钙化斑块的降解过程,有主动脉钙化的患者血清 CTX 水平与没有主动脉钙化的患者相比,具有差异性^[20]。本研究也发现,CTX 水平的增高与动脉钙化斑块的存在有着密切的关系。

血管钙化是心脑血管疾病重要的病理基础,本研究证明了骨密度降低与血管钙化斑块之间存在着一定的联系,为心脑血管疾病的防治提供了一条重要的思路。但本研究还存在一些局限性:(1)未随访骨密度的降低是否会影响动脉钙化斑块的发展;(2)未对骨密度降低与动脉钙化之间的具体机制进行研究;(3)未探讨骨密度降低后的治疗是否能改善动脉钙化斑块的发展。

综上所述,心脑血管动脉钙化与骨密度减低的分子机制有待进一步研究,以获取预测颈动脉和冠状动脉钙化斑块发生风险的独立因子。

参考文献

- [1] HU X, MA S, YANG C, et al. Relationship between senile osteoporosis and cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(6):4417-4420.
- [2] FIECHTER M, BENGS S, ROGGO A, et al. Association between vertebral bone mineral density, myocardial perfusion, and long-term cardiovascular outcomes: a sex-specific analysis [J]. *Nucl Cardiol*, 2020, 27(3):726-736.
- [3] WAGENKNECHT L E, DIVERS J, REGISTER T C, et al. Bone mineral density and progression of subclinical atherosclerosis in African Americans with type 2 diabetes [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11):4135-4141.
- [4] HARPER E, FORDE H, DAVENPORT C, et al. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL [J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 82:30-40.
- [5] FEUCHTNER G M, BARBIERI F, LANGER C, et al. Non obstructive high-risk plaque but not calcified by coronary CTA, and the G-score predict ischemia [J]. *Cardiovasc Comput Tomogr*, 2019, 13(6):305-314.
- [6] VAN ROSENDAEL A R, CAINZOS-ACHIRICA M, AL-MALLAH M H. Calcified plaque morphology, density, and risk [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 311:100-102.
- [7] TACEY A, QARADAKHI T, BRENNAN-SPERANZA T, et al. Potential role for osteocalcin in the development of atherosclerosis and blood vessel disease [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10):1426.
- [8] CUI R, SUN S Q, ZHONG N, et al. The relationship between atherosclerosis and bone mineral density in patients with type 2 diabetes depends on vascular calcifications and sex [J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31(6):1135-1143.
- [9] LEWIS J R, SCHOUSBOE J T, LIM W H, et al. Abdominal aortic calcification identified on lateral spine images from bone densitometers are a marker of generalized atherosclerosis in elderly women [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(1):166-173.
- [10] DERLIN T, JANSSEN T, SALAMON J, et al. Age-related differences in the activity of arterial mineral deposition and regional bone metabolism: a 18F-sodium fluoride positron emission tomography study [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(1):199-207.
- [11] POLONSKAYA YA V, KASHTANOVA E V, MURASHOV I S, et al. Associations of osteocalcin, osteoprotegerin, and calcitonin with inflammation biomarkers in atherosclerotic plaques of coronary arteries [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2017, 162:726-729.
- [12] SCIMECA M, ANEMONA L, GRANAGLIA

- A, et al. Plaque calcification is driven by different mechanisms of mineralization associated with specific cardiovascular risk factors [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29 (12): 1330-1336.
- [13] LIU D, CHEN L, DONG S, et al. Low bone mass is associated with carotid calcification plaque in Chinese postmenopausal women: the Chongqing osteoporosis study [J]. *Climacteric*, 2020, 23(3): 237-244.
- [14] SEBO Z L, RENDINA-RUEDY E, ABLES G P, et al. Bone marrow adiposity: basic and clinical implications [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(5): 1187-1206.
- [15] MORRIS A. Osteocalcin linked to stress response [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(11): 627.
- [16] DIRCKX N, MOORER M C, CLEMENS T L, et al. The role of osteoblasts in energy homeostasis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15 (11): 651-665.
- [17] LING Y, WANG Z, WU B, et al. Association of bone metabolism markers with coronary atherosclerosis and coronary artery disease in postmenopausal women [J]. *J Bone Miner Metab*, 2018; 36(3): 352-363.
- [18] MILLAR S A, JOHN S G, MCINTYRE C W, et al. An investigation into the role of osteocalcin in human arterial smooth muscle cell calcification [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 369.
- [19] LIU D, CHEN L, DONG S, et al. Bone mass density and bone metabolism marker are associated with progression of carotid and cardiac calcified plaque in Chinese elderly population [J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30: 1807-1815.
- [20] GAFANE L F, SCHUTTE R, KRUGER I M, et al. Large artery stiffness and carotid intima-media thickness in relation to markers of calcium and bone mineral metabolism in African women older than 46 years [J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29: 152-158.
- (收稿日期: 2020-05-23 修回日期: 2020-10-26)
-
- (上接第 566 页)
- [11] 刘玉龙. 择期 PCI 对比急诊 PCI 比伐卢定有效性及安全性的 meta 分析 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [12] 赵丽军, 梁明, 李晶, 等. 急性心肌梗死合并糖尿病患者急诊经皮冠状动脉介入治疗围术期应用比伐卢定的安全性与有效性: BRIGHT 研究预设亚组分析 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(9): 481-486.
- [13] REHMANI A, JUDKINS C, WHELAN A, et al. Comparison of safety and efficacy of unfractionated heparin versus bivalirudin in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26 (12): 1277-1281.
- [14] 姚卫杰, 胡越成, 丛洪良, 等. 急性冠状动脉综合征 PCI 围术期应用比伐卢定后 30 天内出血事件独立预测因素分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1): 24-28.
- [15] BITTL J A. Bivalirudin or heparin for radial access? [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89 (7): 1166-1167.
- [16] 王志勇, 李纲, 张丽琨. 比伐卢定在急性冠状动脉综合征中高危出血风险患者 PCI 介入治疗中的疗效和安全性研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(9): 1034-1036.
- [17] 陈存芳, 贾博, 江珊, 等. 比伐卢定在肾功能不全 ACS 患者 PCI 中的疗效及安全性研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(8): 756-759.
- [18] 张萌, 李娜, 王蕾, 等. 比伐卢定在高龄急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗中的应用体会 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22 (5): 318-321.
- [19] 戴闽, 罗彩东, 刘云兵, 等. 国产阿加曲班与比伐卢定在高出血风险急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中临床疗效及安全性的对比研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(10): 17-20.
- (收稿日期: 2020-04-27 修回日期: 2020-08-25)