

骨质疏松与动脉粥样硬化的相关性

黄新云¹ 综述, 曹奇¹, 唐朝克² 审校

(1. 南华大学附属第二医院脊柱外科, 湖南省衡阳市 421001; 2. 南华大学心血管病研究所

动脉硬化化学湖南省重点实验室 生命科学研究中心, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 骨质疏松; 动脉粥样硬化; 骨密度

[摘要] 骨质疏松和动脉粥样硬化在老年人群中发病率高, 引起的并发症多, 且死亡率高。越来越多的临床研究表明骨质疏松与动脉粥样硬化相关, 实验研究也表明两者具有共同的调节蛋白和病理生理学机制。护骨素、骨桥蛋白、基质 Gla 蛋白、骨钙素和低密度脂蛋白受体相关蛋白在骨及血管壁均有表达。护骨素/破骨细胞分化因子/破骨细胞分化因子受体系统、氧化脂质、炎症和钙代谢异常均参与或加速两者的发生发展。基于两者的相关性, 使用他汀类、双磷酸盐类、噻唑烷二酮类和护骨素制剂等药物可同时对骨质疏松和动脉粥样硬化起保护作用。文章就骨质疏松和动脉粥样硬化的临床相关性、形成机制相关性、调节蛋白相关性和治疗相关性做一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Osteoporosis and Atherosclerosis

HUANG Xin-Yun¹, CAO Qi¹, and TANG Chao-Ke²

(1. Department of Spine Surgery, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Research Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province & Research Center of Life Science, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Osteoporosis; Atherosclerosis; Bone Mineral Density

[ABSTRACT] Osteoporosis and atherosclerosis are both widely prevalent in ageing population, and induce serious morbidities and death. There is growing evidence that osteoporosis and atherosclerosis have clinical interrelation. Experimental studies indicate that bone and arterial wall share some matrix proteins and factors, such as osteoprotegerin, osteopontin, matrix Gla protein, osteocalcin and low density lipoprotein receptor-related protein. And both diseases may have the same physiopathologic mechanism. The osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/receptor activator of nuclear factor- κ B system, oxidized lipids, inflammatory and calcium metabolic abnormalities may participate in or accelerate these diseases. And drugs such as statins, bisphosphonates, thiazolidinediones and osteoprotegerin which based on the biological linkage of above entities may benefit both bone and vessel. This article reviews their clinical interrelations, matrix proteins and factors shared by bone and arterial wall, the same physiopathologic mechanism, and therapies based on their interrelation.

骨质疏松和动脉粥样硬化是老年人群中最常见的疾病类型, 严重威胁其健康。骨质疏松和动脉粥样硬化均为退变性疾病, 随着时间推移两者临床联系也越来越紧密。虽然骨质疏松和动脉粥样硬化共同的形成机制尚未完全阐明, 但目前的研究提示两者密切相关^[1]。研究骨质疏松和动脉粥样硬

化的相关性旨在为两者的共同防治带来新的思路。

1 骨质疏松与动脉粥样硬化临床相关性

近年来有些大型流行病学研究提示绝经后骨质疏松与冠状动脉疾病、脑血管疾病之间有显著的

[收稿日期] 2014-07-14

[修回日期] 2014-09-25

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81370377); 湖南省卫生厅一般项目(B2010-049)

[作者简介] 黄新云, 硕士研究生, 医师, 研究方向为脊柱相关疾病的发病及治疗学, E-mail 为 yun11190608@163.com。通讯作者曹奇, 硕士, 主任医师, 副教授, 研究方向为脊柱相关疾病的发病及治疗学, E-mail 为 caoqi69@163.com。通讯作者唐朝克, 博士, 教授, 研究方向为动脉粥样硬化的病因及发病学, E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

相关性^[2]。主动脉及冠状动脉粥样硬化在老年人群较为普遍,是老年人心脏相关疾病发病率及死亡率的基础,而有研究表明冠心病与骨量丢失及骨质疏松性骨折的发生相关^[1]。部分临床研究已证实骨质疏松与动脉粥样硬化的关系,认为绝经后女性骨密度(bone mineral density, BMD)降低与动脉钙化相关。Wada 等^[3]对 421 名绝经后女性的研究中发现,乳房动脉钙化是椎体骨质疏松性骨折的独立危险因素。黄喜顺等^[4]检测了随机抽取的 216 位体检者的 BMD 和颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT),并将所有体检者分为骨质疏松组和非骨质疏松组,发现在骨质疏松组(104 例)中,存在内膜增厚者 84 例(80.77%),粥样斑块 69 例(66.35%),与非骨质疏松组(112 例)比较,骨质疏松组动脉内膜中膜增厚(IMT ≥ 0.9 mm)及粥样斑块的发生率上均明显升高(均 $P < 0.05$);提示 IMT 增厚及斑块形成与骨量逐渐减少呈正相关,IMT 与骨质疏松发生显著相关($P < 0.05$)。宋美香等^[5]发现老年高血压患者骨质疏松的危险增加,其动脉硬化与髌部 BMD 存在相关性。而 Kokov 等^[6]研究发现严重的冠状动脉基底病变与冠状动脉钙化和 BMD 降低相关。上述研究结果均表明,骨质疏松和动脉粥样硬化密切相关。

2 骨质疏松与动脉粥样硬化形成机制相关性

2.1 护骨素/破骨细胞分化因子/破骨细胞分化因子受体系统

破骨细胞来源于单核/巨噬细胞系,是最主要的骨吸收细胞。而骨组织内破骨细胞转录因子和动脉壁内巨噬细胞转录因子的激活是联系骨质疏松症和动脉粥样硬化的关键环节。在骨组织中,成骨细胞和基质细胞通过自身释放巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、破骨细胞分化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)和护骨素(osteoprotegerin, OPG)等细胞因子调节破骨细胞生成。M-CSF 与其破骨细胞受体 C-Fms 结合, RANKL 与破骨细胞分化因子受体(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)结合,激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)复合体和转录因子 AP-1 促进破骨细胞形成。OPG 可与 RANKL 结合,阻断 RANK 与 RANKL 的互相作用,从而减少破骨细胞形成。由此可知, OPG/RANKL/RANK 系统通过许多因子调节骨形成

或吸收。OPG 在动脉壁表达, RANK 和 RANKL 也在钙化的动脉壁表达。徐美林等^[7]发现血清 OPG 水平与冠状动脉病变的发生、发展和严重程度直接相关。Kelesidis 等^[8]也认为 OPG/RANKL/RANK 系统是骨质疏松和心血管疾病发病的共同机制。但其在动脉壁的具体作用机制目前报道较少,有待进一步研究阐明。

2.2 氧化脂质、过氧化体增殖物激活型受体和 12/15 脂氧合酶

研究发现脂质过氧化不仅存在于动脉粥样硬化的血管壁中,也存在于骨质疏松症患者的骨组织及其周围的血管中,在骨质疏松与动脉粥样硬化的联系中起到了重要的作用^[9]。对于血管壁,氧化脂质在动脉粥样硬化发生发展中的作用不言而喻;对于骨组织,氧化脂质在体外抑制成骨细胞发育,在体内则抑制骨形成。氧化脂质也可作为过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的基质,而 PPAR γ 使间充质干细胞向成骨细胞分化转为向脂肪组织分化。这些影响减少骨形成并促进动脉粥样硬化发生发展。PPAR γ 相关配体如噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZD)具有胰岛素增敏和减缓动脉粥样硬化发展作用,故被用于治疗 2 型糖尿病。12/15 脂氧合酶(12/15 lipoxygenase, 12/15 LO)由脂氧合酶基因 Alox15 编码,在骨组织和动脉壁均活跃。研究表明药物性抑制 12/15 LO 表达可使骨量提高,而过表达 12/15 LO 时骨量减少,在动物体内运用 12/15 LO 抑制剂,则减少动脉粥样硬化病变的形成^[10]。

2.3 炎症

动脉粥样硬化和骨质疏松形成过程中都受炎症的影响^[11]。许多动脉壁内促进动脉粥样硬化形成的炎症介质出现在循环中时,被看作是心血管疾病风险的标志。而它们同样可以进入骨组织并与骨组织中细胞因子一同促进成骨细胞释放细胞因子,反过来促进破骨细胞形成而促进骨质疏松的形成。反过来,骨细胞来源的炎症介质也能被激活,通过循环达到并影响动脉内膜内细胞。部分炎症反应可以通过激活 T 细胞释放细胞因子在动脉粥样硬化和骨质疏松形成中发挥作用。Nyrnes 等^[12]研究发现炎症标志物如白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)等与心血管疾病的死亡率密切相关;另外, IL-6 及其可溶性受体以剂量依赖的方式显著降低碱性磷酸酶活性和成骨细胞的矿化作用^[13],提示 IL-6 对成骨细胞分化有负面的影响。侯建明等^[14]测定了老年患者的高敏 C 反应蛋白,发现在骨质疏松组

与动脉硬化组均显著升高,并因此认为炎症反应可能是骨质疏松与动脉粥样硬化发病机制的共同基础。上述研究结果提示,炎症可能是骨质疏松和动脉粥样硬化的共同机制。

2.4 钙代谢异常

骨质疏松的妇女常合并有血管硬化,且动脉硬化与骨矿物质含量呈负相关,提示钙代谢与骨质疏松和动脉硬化形成有关。甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)和甲状旁腺相关肽(parathyroid hormone-related peptide, PTHrP)是调节钙代谢的重要激素。研究发现 PTH 和 PTHrP 通过抑制碱性磷酸酶活性,使血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)钙化减少,且 VSMC 可分泌 PTHrP 抑制内源性血管钙化^[15],提示 VSMC 通过旁分泌和(或)自分泌调节钙代谢。Jono 等^[16]发现,参与调节骨形成和骨吸收的 1,25-二羟基维生素 D₃(1,25-(OH)₂D₃)使 VSMC 分泌的 PTHrP 减少,且呈剂量依赖性地增强 VSMC 钙化和碱性磷酸酶活性,诱导血管硬化形成。另外,外源性 PTHrP 能拮抗 1,25-(OH)₂D₃ 对 VSMC 的促钙化作用。因此,1,25-(OH)₂D₃ 通过 VSMC 的钙调节系统作用于血管,并促进动脉硬化的形成。这些研究结果显示,钙代谢异常是骨质疏松和动脉粥样硬化发生的共同机制。

3 骨质疏松与动脉粥样硬化调节蛋白相关性

骨基质由 I 型胶原蛋白、大量的原位非胶原蛋白等组成。而非胶原蛋白包括骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、骨钙素(osteocalcin, OCN)和骨黏蛋白等。它们调节细胞功能,与生长因子结合,且形成磷灰石矿化灶。用基因导入或敲除的小鼠模型研究发现,非胶原蛋白对骨结构尤为重要。而非胶原蛋白在血管细胞也有表达并在动脉内膜和动脉瓣内调节钙化作用。有研究发现骨基质和动脉粥样硬化斑块表达的部分调节蛋白,就是联系骨形成和动脉硬化倾向的分子^[17]。本文用于讨论骨质疏松与动脉粥样硬化相关性的基质蛋白包括 OPG、OPN、骨形态生成蛋白 2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)、基质 Gla 蛋白(matrix Gla protein, MGP)、OCN 和低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor-related protein, LRP)等。

3.1 护骨素

OPG 是肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)受体超家族的成员之一,在骨及血管

壁均表达^[18]。在骨组织中,成骨细胞或基质细胞分泌的 OPG 竞争性与 RANKL 结合,从而调节破骨细胞生成。小鼠 OPG 表达增多或缺乏时,分别表现为骨硬化病或骨量减少。在血管壁,OPG 调节血管壁钙化。许勇等^[19]发现 OPG 基因敲除小鼠表现为动脉钙化并严重骨质疏松。Min 等^[20]研究发现给 OPG 缺乏的成年小鼠注入 OPG 时,骨质疏松得到改善,动脉钙化情况无缓解;而给 OPG 缺乏小鼠转入 OPG 基因时,骨质疏松及动脉钙化均得到缓解。

Kiechl 等^[21]研究发现骨质疏松症组绝经后女性的血浆 OPG 水平较非骨质疏松组高,因此认为高血浆 OPG 水平与动脉硬化性疾病患病率和死亡率呈正相关。高血清 OPG 水平本应出现高 BMD,上述发现却与之相反,这提示 OPG 水平增高可能是促进破骨细胞骨吸收的代偿反应。另一项研究显示,单独皮下注射 OPG 可迅速且有效地降低骨吸收^[22],提示 OPG 能在骨流失加速所致的骨质疏松的治疗中发挥作用。综上所述,OPG 是联系动脉粥样硬化和骨质疏松症的重要分子。

3.2 骨桥蛋白

OPN 是骨组织中主要的非胶原基质蛋白,在骨组织内与钙晶体紧密结合。成骨细胞内 OPN 磷酸化促进成骨细胞分化,过表达 OPN 则抑制 BMP-2 的促钙化和促成骨作用而减少矿物质沉积。OPN 还参与 PTH 诱导的骨吸收作用。

OPN 也是人类动脉细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重要组成部分。血管内 OPN 在血管损伤时开始表达,由凝血酶等炎症介质诱导裂解为碎片,促进 T 细胞和单核/巨噬细胞向内皮细胞及平滑肌细胞趋化,使内皮细胞一氧化氮合成酶(endothelial cell nitric oxide synthase, eNOS)表达减少致一氧化氮(nitric oxide, NO)合成减少,从而导致内皮细胞功能紊乱。而内皮细胞功能紊乱促进动脉粥样硬化发生发展。Steitz 等^[23]发现将主动脉瓣膜移植至 OPN 敲除小鼠加速瓣膜钙化。李晓涛等^[24]发现冠心病患者中血浆 OPN 水平明显升高,与冠状动脉病变的狭窄程度密切相关;给动脉粥样硬化模型鼠用抗 OPN 抗体阻断 OPN 的功能时,动脉粥样硬化病变减轻。其他报道^[25,26]进一步证实了 OPN 在动脉粥样硬化中的病理生理作用,提示 OPN 是联系骨质疏松和动脉粥样硬化的分子基础。

3.3 基质 Gla 蛋白和骨钙素

MGP 是体内软骨内骨形成和血管钙化的重要调节因子,主要表达于骨、软骨及 VSMC。MGP 经谷氨酸羧化酶羧化形成含 γ -羟基谷氨酸残基的 OCN。

γ-羟基谷氨酸残基与钙结合后整合为羟基磷灰石晶体从而完成骨钙化过程。MGP 也可调节软骨发生、血管钙化。正常情况下,间叶细胞形成动脉中层的平滑肌细胞,而缺乏 MGP 时分化为软骨细胞,并因内皮的钙化引起整个动脉壁的钙化。研究发现,2 月龄 MGP 缺乏小鼠因主动脉及其分支大量钙化而导致动脉破裂出血^[27]。MGP 缺失或羧化不良时,细胞释放 BMP 以促进骨生成。因此有学者认为,MGP 通过隔离 BMP 达到其抑制骨及动脉钙化作用。Cassidy-Bushrow 等^[28]研究合并冠状动脉钙化的人群发现,MGP 水平与冠状动脉钙化的程度呈负相关。

3.4 低密度脂蛋白受体相关蛋白

LRP 基因家族编码细胞表面受体,有超过 10 个成员。其中有 5 个作为载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 的配体识别 ApoE,在脂质代谢中发挥调节作用。而其余的与 Wnt 信号相关,在骨骼发育中发挥重要作用。LRP5 是 LRP 家族最为重要的成员。人类 LRP5 基因突变与骨骼、血管和眼相关,分别导致骨量减少、骨折发生、眼内玻璃体血管形成。LRP5 与 Wnt 信号形成一个复合体促进骨形成,LRP5 基因突变使骨形成减少而致骨量减少;LRP5 在诱导毛细血管细胞凋亡过程中发挥重要作用,LRP5 缺失小鼠因眼巨噬细胞表达 LRP5 障碍至毛细血管细胞凋亡减少,眼部新生血管形成从而发生眼部疾病^[29]。LRP5 可与 ApoE 结合,当小鼠体内 LRP5 和 ApoE 基因双突变致 LRP5 与 ApoE 均失去功能时,小鼠表现为高胆固醇血症,加速动脉粥样硬化发生发展,且早期发生冠心病^[30]。

4 骨质疏松与动脉粥样硬化治疗相关性

基于以上骨质疏松与动脉粥样硬化的相关性,有些药物应同时对骨质疏松和动脉粥样硬化有治疗作用。以下是目前研究发现正在使用或将来可能用到的药物。

4.1 他汀类药物

他汀类药物能很好的改善动脉粥样硬化相关的血管疾病,被广泛运用于临床。它抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶活性,使胆固醇生物合成途径的第一步 HMG-CoA 转化为甲羟戊酸受阻。抑制肝细胞内胆固醇合成致肝低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 表达上调,使低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 和 LDL 前体

从循环中被清除及甲羟戊酸途径的中间产物减少从而抗动脉粥样硬化。他汀类药物能促进 BMP-2 表达,致成骨细胞的骨形成作用增强;促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化;降低 IL-6 水平,抑制骨吸收。他汀类药物阻止香叶基香叶醇合成,抑制 Rho-GTP 酶的膜易位和激活,从而导致 eNOS 活动增强而提高内皮细胞功能,抑制纤溶酶原激活物抑制剂 1 和血管平滑肌细胞增殖。另外,他汀类药物也能激活蛋白激酶,诱导 eNOS 产生从而抗动脉粥样硬化。而 eNOS 在骨骼中也广泛表达,尤以成骨细胞和骨细胞内明显。eNOS 能调节为应对机械应力和剪切力而诱导的成骨作用。因为它对血管和骨等组织广泛的影响,人们曾一度把它看作是多种效性细胞因子。Ibrahim 等^[31]在总结了新近的他汀类药物促进骨折愈合机制的动物及临床试验之后认为,只要解决他汀类药物到达骨组织浓度较小的问题,他汀类药物就可以用于促进骨质疏松性骨折的愈合。

4.2 双磷酸盐类药物

双磷酸盐类药物是骨吸收的有效抑制剂,被广泛运用于骨质疏松的防治。破骨细胞吸收的双磷酸盐类与骨盐结合,从而限制其骨吸收功能。像阿仑膦酸钠和利塞膦酸钠等含氮双磷酸盐能限制蛋白质异戊烯化及其正常附着到细胞膜,引起破骨细胞膜褶皱样运动和骨吸收作用异常从而抗骨质疏松。另外,双磷酸盐可积聚于动脉壁诱导巨噬细胞凋亡,阻止其形成泡沫细胞,并限制荷脂的泡沫细胞的增殖,从而抗动脉粥样硬化发生发展。Celiloglu 等^[32]发现阿仑膦酸钠能使绝经后骨质疏松女性患者颈动脉内膜中膜厚度显著降低。Gonnelli 等^[33]发现,用唑来磷酸治疗绝经后骨质疏松女性患者 1 年后,患者高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 与 LDL 之比升高且颈动脉内膜中膜厚度下降。提示双磷酸盐类药物具有抗动脉硬化的作用。

4.3 噻唑烷二酮类药物

TZD 减少脂肪细胞因子和自由脂肪酸的释放,增加抗动脉粥样硬化和抗糖尿病的脂联素生成,有利于体内葡萄糖平衡和脂质新陈代谢。在动物及人类体内的实验研究显示,TZD 减弱血管收缩和炎症反应;减少单核细胞趋化、增殖;减少平滑肌细胞的迁移;减少黏附因子和金属蛋白酶的合成;从而减少动脉粥样硬化的形成。TZD 作用于骨组织时,脂联素基因表达增加。实验研究发现 TZD 作用于骨组织时,使间充质干细胞向脂肪细胞分化而不向

成骨细胞分化,骨形成减少且骨丢失增加^[34],当然这还需临床研究进一步证实。PPAR γ 的激动剂 TZD 能减少 TNF- α 、瘦素和自由脂肪酸的释放,增加抗动脉粥样硬化和抗糖尿病的脂联素生成。不过对骨骼肯定有影响的 PPAR γ 的其他作用也许能维持骨密度,如减少脂肪组织内 TNF- α 的形成。TNF- α 具有诸多功能,其抑制雌激素功能格外重要,因其在绝经后骨质疏松症形成中占据重要位置,TNF- α 还能作用于多条通路限制成骨细胞骨形成并促进破骨细胞骨吸收。因此抑制 TNF- α 的治疗方法对骨骼及血管均有利。

4.4 护骨素制剂

OPG 随年龄增长和雌激素的缺乏而逐渐减少。动物实验发现,OPG 可阻止华法林和维生素 D 介导的血管钙化。有学者尝试通过补充 OPG 来治疗骨质疏松和血管硬化。Ovchinnikova 等^[35]用 OPG 处理高胆固醇小鼠发现,动脉粥样斑块面积未减小,但斑块的稳定性增加。Hofbauer 等^[36]对 52 例绝经后妇女皮下注射 OPG 溶解蛋白,骨转换指标有显著下降。提示 OPG 制剂可能对骨质疏松和血管钙化同时有效。目前认为 OPG 通过阻断炎性细胞因子和成骨分化的正反馈,从而起到抗动脉钙化作用。但是,OPG 的过高表达似乎反而促进了动脉粥样硬化的形成;对于 OPG 的双重作用,有待于进一步研究。虽然 OPG 制剂对骨质疏松和心血管疾病的效果及药物安全性还有待于今后的试验,但 OPG 制剂治疗不失为一种潜在的可行手段。

5 展望

影响人类骨质疏松和动脉粥样硬化生物学联系的因素很多,例如:年龄、基因组成、体型、生活方式、饮食习惯和基础疾病。以他汀类药物增强骨骼作用的有关研究作为基础,有人设想提高骨密度的同时,限制动脉粥样硬化发生发展。就如前文所述的含氮双磷酸盐。而以后可能用到的 OPG 制剂,还需进一步验证其效果及药物安全性。虽然目前的治疗尚不能在提高骨密度的同时很好地限制动脉粥样硬化的发生发展,但随着对骨质疏松和动脉粥样硬化相关性认识的不断加深,相信将来定能研究出能同时治疗骨质疏松和动脉粥样硬化的新药物。

[参考文献]

[1] Schulz E, Arafai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures[J]. J Clin Endocrinol

Metab, 2004, 89(9): 4 246-253.

- [2] Kucharska-Newton AM, Monda KL, Campbell S, et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. Atherosclerosis, 2011, 216(1): 151-156.
- [3] Wada H, Hirano F, Kuroda T, et al. Breast arterial calcification and hypertension associated with vertebral fracture [J]. Geriatr Gerontol Int, 2012, 12(2): 330-335.
- [4] 黄喜顺,邱耀辉,吴义森,等.中老年人骨质疏松与颈动脉硬化斑块形成的关系初探[J].现代中西医结合杂志, 2014, 23(26): 2 921-923.
- [5] 宋美香,周晓辉.老年高血压患者动脉硬化与骨质疏松的相关性[J].中国动脉硬化杂志, 2014, 22(4): 371-376.
- [6] Kokov AN, Maliuta EB, Masenko VL, et al. Evaluation of coronary artery lesion in men with osteopenic syndrome and coronary artery disease [J]. Ter Arkh, 2014, 86(3): 65-70.
- [7] 徐美林,张晓艳,张超,等.血清骨保护素与冠状动脉病变程度的关系研究[J].中华临床医师杂志, 2012, 6(13): 45-48.
- [8] Kelesidis T, Currier JS, Yang OO, et al. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin pathway in cardiovascular and bone disease associated with HIV infection [J]. AIDS Rev, 2014, 16(3): 123-133.
- [9] Ko YJ, Wu JB, Ho HY, et al. Antiosteoporotic activity of Davallia formosana [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(2): 558-565.
- [10] Cornicelli JA, Trivedi BK. 15-Lipoxygenase and its inhibition: a novel therapeutic target for vascular disease[J]. Curr Pharm Des, 1999, 5(1): 11-20.
- [11] Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL, et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation [J]. Eur Heart J, 2010, 31(16): 1 975-984.
- [12] Nyrnes A, Njolstad I, Mathiesen EB, et al. Inflammatory biomarkers as risk factors for future atrial fibrillation--An eleven-year follow-up of 6315 men and women: the Tromso study [J]. Gend Med, 2012, 9(6): 536-547.
- [13] Kaneshiro S, Ebina K, Shi K, et al. IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro [J]. J Bone Miner Metab, 2014, 32(4): 378-392.
- [14] 侯建明,林庆明,李建卫,等.老年人骨质疏松与主动脉搏硬化的相关性研究[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2009, 2(2): 79-82.
- [15] Parhami F, Mody N, Gharavi N, et al. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation

- of marrow stromal cells[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17 (11): 1 997-2 003.
- [16] Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide[J]. *Circulation*, 1998, 98(13): 1 302-306.
- [17] Rubin MR, Silverberg SJ. Vascular calcification and osteoporosis--the nature of the nexus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(9): 4 243-245.
- [18] Tousoulis D, Siasos G, Maniatis K, et al. Novel biomarkers assessing the calcium deposition in coronary artery disease[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(6): 901-920.
- [19] 许勇, 杨桦, 乔建瓯, 等. 骨保护素基因敲除小鼠发生高转换型骨质疏松和动脉钙化[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2007, 34(3): 260-266.
- [20] Min H, Morony S, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis[J]. *J Exp Med*, 2000, 192 (4): 463-474.
- [21] Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2004, 109 (18): 2 175-180.
- [22] Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women [J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(2): 348-360.
- [23] Steitz SA, Speer MY, McKee MD, et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(6): 2 035-046.
- [24] 李晓涛, 夏岳. 血浆骨桥蛋白水平与冠状动脉病变狭窄程度的关系研究[J]. *中国循环杂志*, 2011, 26(4): 271-274.
- [25] 张永红, 温进坤, 韩梅. 抗骨桥蛋白抗体防治大鼠动脉粥样硬化的研究[J]. *中国老年学杂志*, 2007, 27 (1): 38-40.
- [26] 张娜, 刘蕴玲. 骨桥蛋白与动脉粥样硬化和骨质疏松的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(10): 949-952.
- [27] Luo G, Ducy P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein[J]. *Nature*, 1997, 386(6620): 78-81.
- [28] Cassidy-Bushrow AE, Bielak LF, Levin AM, et al. Matrix Gla protein gene polymorphism is associated with increased coronary artery calcification progression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(3): 645-651.
- [29] Kato M, Patel MS, Levasseur R, et al. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor[J]. *J Cell Biol*, 2002, 157 (2): 303-314.
- [30] Fujino T, Asaba H, Kang MJ, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(1): 229-234.
- [31] Ibrahim N, Mohamed N, Shuid AN. Update on statins: hope for osteoporotic fracture healing treatment[J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(13): 1 524-532.
- [32] Celiloglu M, Aydin Y, Balci P, et al. The effect of alendronate sodium on carotid artery intimamedia thickness and lipid profile in women with postmenopausal osteoporosis[J]. *Menopause*, 2009, 16(4): 689-693.
- [33] Gonnelli S, Caffarelli C, Tanzilli L, et al. Effects of intravenous zoledronate and ibandronate on carotid intima-media thickness, lipids and FGF-23 in postmenopausal osteoporotic women[J]. *Bone*, 2014, 61: 27-32.
- [34] Pei L, Tontonoz P. Fat's loss is bone's gain[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(6): 805-806.
- [35] Ovchinnikova O, Gylfe A, Bailey L, et al. Osteoprotegerin promotes fibrous cap formation in atherosclerotic lesions of ApoE-deficient mice--brief report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(10): 1 478-480.
- [36] Hofbauer LC, Schoppet M. Osteoprotegerin; a link between osteoporosis and arterial calcification? [J]. *Lancet*, 2001, 358(9278): 257-259.

(此文编辑 曾学清)