

· 论 著 ·

绝经后骨质疏松症与血管紧张素II的相关因素分析

冬梅¹,林靖²,阿斯楞³

(1. 内蒙古医科大学第二附属医院 骨内科, 内蒙古 呼和浩特 010030;

2. 内蒙古医科大学附属医院 临床营养科; 3. 内蒙古医科大学附属医院 普外科)

摘要:目的:分析血管紧张素II对骨质疏松症病人与社区正常人群骨质疏松与骨质疏松性骨折风险的相关性。方法:对骨质疏松症病人与社区正常人群实施双能X线骨密度测定,并采用酶联免疫吸附试验进行血管紧张素II的测定。进一步通过统计学分析对相关性的进行了验证。结果:骨质疏松病人骨密度水平与血25羟维生素D水平和血管紧张素II水平相关,骨质疏松病人骨密度低、且骨折风险高于对照组。单因素分析显示血管紧张素II影响骨质疏松病人的骨密度与骨折风险。结论:进一步深入研究肾素血管紧张素系统相关组分对骨质疏松发病机制中的作用对疾病预防和治疗有着深远意义。

关键词:骨质疏松;骨折风险;骨密度;血管紧张素II

中图分类号:R589.5

文献标识码:A

文章编号:1673-9388(2020)05-0337-04

DOI: 10.19891/j.issn 1673-9388.(2020)05-0337-04

ASSOCIATION BETWEEN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS
AND ANGIOTENSIN II

DONG Mei, LIN Jing, A Si-leng

(Department of orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Inner
Mongolia Medical University, Huhhot 010030 China)

Abstract: Objective: To investigate the effect of angiotensin II on the risk of osteoporosis and osteoporotic fracture in patients with osteoporosis and community dwelling subjects. **Methods:** Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry and fracture risk assessment was performed in patients with osteoporosis and community dwelling subjects, and angiotensin II was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa). Furthermore, the association between bone mineral density and angiotensin II level were analyzed. **Results:** The 25 hydroxyvitamin D level and angiotensin II level were correlated with bone mineral density in osteoporotic patients. Osteoporotic patients have lower bone mineral density and higher risk of fracture than those in the control group. Univariate analysis showed that angiotensin II affected bone mineral density and fracture risk in patients with osteoporosis. **Conclusion:** Further studies are needed to examine the involvement of renin-angiotensin system related components in the pathogenesis of osteoporosis.

Key words: osteoporosis; fracture risk; bone mineral density; angiotensin II

骨质疏松症是一种骨骼微结构损伤,骨折风险 增大的全身性骨骼疾病。随着人口老龄化,骨质疏

收稿日期:2020-04-02;修回日期:2020-07-20

基金项目:内蒙古社会发展项目(201702148);内蒙古自治区卫生计生科研计划项目(201701039)

作者简介:冬梅(1981-),女,内蒙古医科大学第二附属医院骨内科副主任医师。

松症已经是老年人常见的慢性疾病。骨质疏松症的主要的危害为骨质疏松性骨折。骨折一旦发生,将对病人导致痛苦和伤残,生活质量下降、给家庭和社会带来沉重的负担。因此,如何更加有效地诊断和治疗骨质疏松及其引起的骨折是骨质疏松防治工作最根本的目标,是目前临床工作者首要解决的问题。

众所周知,经典肾素-血管紧张素系统(RAS)中多种组分可表达于内分泌系统与多种局部组织器官中,包括心脏、血管、肾^[1,2]、脂肪组织与骨组织^[4-6]。近年研究发现,RAS各组分对骨骼代谢功能也可能存在一些调控作用。骨组织中RAS基因的转录和表达,并不依赖于血循环中的肾素或者血管紧张素。基础研究发现,RAS组分可以在小鼠近端胫骨表达。这表明RAS对骨骼代谢发挥着重要的调控功能。近期研究中发现,在体内^[8]与体外^[9],血管紧张素II都可增加破骨细胞的数量,增强其破坏骨组织的活性。动物实验中,在自发性高血压小鼠模型中发现,骨组织RAS活性升高,并导致高转换型骨质疏松症^[10-13]。临床研究提示,高血压与骨丢失的风险增加有关。因此对治疗心血管疾病的药物对骨健康的影响及其在骨疾病干预中的潜在用途也进行了探索。

多年来,由于RAS系统在维持骨量与骨骼发育过程中起着重要作用,在骨代谢的最新研究中也比较重要。但是针对骨质疏松病人RAS系统的表达相关研究尚不多见。本研究的主要目的是探讨骨质疏松病人血管紧张素II与骨质疏松以及骨折风险性之间的关系。

1 研究对象

选取2017-01~2019-12期间在内蒙古医科大学第二附属医院就诊的骨质疏松症病人与社区正常人群120例(实验组60人,对照组60人),年龄范围42~87岁,平均62岁。除外高血压、心力衰竭或心肌梗死等病史的病人。所有病人签署知情同意书。

2 研究方法

2.1 骨密度检测

选择Hologic公司Discovery A双能X线骨密度仪测定中轴骨骨密度,测量结果采用T值表示,根据

WHO推荐的诊断标准:-1≤T值≤1为骨量正常,T值-2.5<T值<-1为低骨量,T值≤-2.5时诊断为骨质疏松^[14]。根据骨密度结果将骨密度结果为低骨量的社区居民纳入为对照研究对象。

2.2 危险因素

包括年龄、性别、身高、体重、既往骨折史、父母髋部骨折史、股骨颈骨密度、目前是否吸烟、每日饮酒超过3个及以上单位、服用肾上腺皮质激素类药物5mg3个月及3个月以上、是否患有类风湿关节炎及其他继发性骨质疏松因素^[15]。

2.3 FRAX风险评估

在FRAX公式上计算受试者未来10年主要部位及髋部骨折的概率。

2.4 血液检测

清晨空腹抽血3mL,分离上层血清,采用血管紧张素II酶联免疫试剂盒检测血清血管紧张素II水平。

3 统计分析

应用SPSS 19.0统计分析软件,数据采用均数±标准差表示,采用t检验比较。当检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 结果

本研究共纳入绝经后女性120例,年龄42~87岁,骨质疏松病人组平均年龄65岁,正常对照人群平均年龄为55岁。

$BMI = \text{体重} / \text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$

通过两组数据骨密度与检验结果特征的比较发现,骨质疏松组病人腰椎、髋部、股骨颈骨密度低于对照组,差异有统计学意义。另外血液化验指标提示,骨质疏松组25(OH)D明显低于对照组,而血管紧张素II水平高于对照组($P < 0.05$)。

分析骨质疏松的风险性单因素(见表1),将纳入的骨质疏松病人与对照组的FRAX问卷内容与股骨颈BMD值输入到中国版FRAX模型,可计算未来10年主要部位骨折及髋部骨折的概率。经统计学分析,年龄、体重、未来10年骨折风险、维生素D水平和血管紧张素II水平与骨质疏松风险相关,是其危险因素。

5 讨论

表1 研究对象基本情况($\bar{x} \pm s, n$)
Tab.1 Basic situation of research objects($\bar{x} \pm s, n$)

变量	骨质疏松症($n=62$)			对照组($n=58$)		
	均数		标准差	均数		标准差
年龄(岁)	65.2	±	9.5	54.5	±	6.9
身高(cm)	154.8	±	7.9	159.9	±	7.0
体重(kg)	57.8	±	9.3	62.9	±	9.0
BMI(kg/m ²)	24.1	±	2.8	24.6	±	3.0
腰椎骨密度(g/cm ²)	0.7	±	0.2	0.9	±	0.2
股骨颈骨密度(g/cm ²)	0.6	±	0.1	0.8	±	0.1
全髌骨密度(g/cm ²)	0.7	±	0.1	0.9	±	0.1
血Ca	2.3	±	0.1	2.2	±	0.1
血P	1.1	±	0.1	1.1	±	0.1
碱性磷酸酶	67.3	±	28.9	76.0	±	21.0
25羟维生素D	19.9	±	9.0	25.2	±	5.1
血尿素氮	5.2	±	1.4	5.1	±	1.2
血肌酐	64.9	±	13.6	58.0	±	11.2
甲状旁腺素	36.0	±	20.5	38.0	±	19.0
血管紧张素II	32.5	±	10.0	23.1	±	9.9

表2 骨质疏松症的危险因素分析
Tab.2 Risk factors of osteoporosis

变量	OR	单因素分析		
		95% CI		P
年龄(岁)	1.133	1.002	1.187	0.033
体重(kg)	1.012	0.897	1.109	0.020
MOF10	1.780	1.653	2.977	<0.001
HF10	1.977	1.743	2.321	<0.001
维生素D水平(ng/mL)	1.866	1.221	3.213	0.03
血管紧张素II(pg/mL)	1.562	1.302	1.970	0.04

寻找骨质疏松的危险因素评估在疾病的发病机制与诊断治疗过程中有着重要的意义。最近的研究报告提示,高血压与骨丢失的风险增加有关。因此学者们对评价治疗心血管疾病的药物对骨健康的影响及其在骨疾病干预中的潜在用途也进行了探索。骨折风险性评估方法对于骨质疏松的筛查以及诊治有着作用,FRAX评分方法是WHO推荐作为骨折风险评估工具,可用临床危险因素来评估发生骨质疏松性骨折绝对风险的工具,计算出每一位个体未来10年主要部位骨折概率,以及未来10

年腕部骨折的概率。根据临床危险因子结合股骨颈骨密度值可计算出未来10年腕部骨质疏松性骨折的可能性及脊柱、前臂、髌部或肩部这些主要部位未来10年骨折发生的概率。研究表明,伴随骨量的减少,病人的骨折概率会可以随着骨折危险因素数量的增加而升高。而对于骨质疏松防治来说,肾素血管紧张素系统与骨健康的关系仍存在许多未知点。本研究的目的是探讨肾素血管紧张素与骨质疏松风险性的关系。因此本研究选取2017-01~2019-12期间我院就诊的绝经后女性与社区正常对

照组女性为研究对象,使用FRAX进行骨折风险评估,使用双能X线骨密度仪测量腰部、髌部骨密度和身体成分指标,计算出未来10年主要骨折部位及髌部骨折的概率,根据骨密度、血管紧张素II与骨折风险的相关性分析,从而对肾素血管紧张素系统与骨质疏松风险性的关系得出部分结论。

血管紧张素II是导致纤维蛋白原表达增加、肾纤维化以及肾衰的主要危险因素之一,RAS相关研究在高血压领域已得到了广泛研究,RAS抑制剂作为抗高血压药物已经在临床上得到广泛应用,通过RAS在骨代谢中得研究将表明血管紧张素抑制剂对高血压合并骨质疏松症病人骨健康方面存在潜在的治疗效应。在临床上,血管紧张素抑制剂通常与ARB或钙通道阻滞剂联合应用,然而对骨骼可能潜在一些影响。大多数临床研究表明,接受血管紧张素抑制剂治疗的病人骨密度增加,骨折风险降低。此外,血管紧张素抑制剂在实验动物模型中对骨的保护作用已有报道。例如,依那普利治疗高血压小鼠可改善骨质疏松,卡托普利治疗去卵巢大鼠可增加腰椎的骨小梁面积。我们的研究表明,骨质疏松病人25-羟基维生素D、血管紧张素II均与骨密度有相关性。

对于绝经后女性,发生骨折风险比心脏病和癌症更高。而早期敏感的预测骨质疏松与骨折风险的指标对预防骨质疏松性骨折有着重要的意义。本研究在计算FRAX值后发现年龄、体重、维生素D水平、血管紧张素II与未来10年主要部位骨折与髌部骨折风险密切相关。FRAX问卷调查分析提示既往骨折史对于再发髌部骨折及全身骨质疏松性骨折的风险均远高于无骨折史病人。因此本研究通过问卷与血液结果,还有病人股骨颈BMD计算骨折风险,通过统计学方法综合预测预测因素,从而增加其骨折预测能力。

因此,我们有必要结合本地区特有的资源的实施来开展这一课题,这一课题的实施也将促进我们在骨质疏松症机理研究方面获得更多的第一手数据,为辅助骨质疏松临床诊治、预防提供更加合理的依据,本研究结果提示,血管紧张素II与骨质疏松风险性有着一定的相关性,未来进一步分析社区居住老年人群血管紧张素II与其他骨代谢指标的特点,并调查相关因素对疾病预防和治疗有着重大意义。

参考文献

- [1] Vinson GP, Barker S, Puddefoot JR. The renin-angiotensin system in the breast and breast cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012; **19**(1): R1-R19
- [2] Griending KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 1994; **74**(6): 1141-1148
- [3] Danser AH, Admiraal PJ, Derckx FH, et al. Angiotensin I-to-II conversion in the human renal vascular bed[J]. *J Hypertens*, 1998; **16**(12):2051-2056
- [4] Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2010; **50**:439-439
- [5] Izu Y, Mizoguchi F, Kawamata A, et al. Angiotensin II type 2 receptor blockade increases bone mass[J]. *J Biol Chem*, 2009; **284**(8):4857-4864
- [6] Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts[J]. *FASEB J*, 2008; **22**(7):2465-2475
- [7] Hiruma Y, Inoue A, Hirose S, et al. Angiotensin II stimulates the proliferation of osteoblast-rich populations of cells from rat calvariae[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997; **230**(1): 176-178
- [8] Asaba Y, Ito M, Fumoto T, et al. Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension [J]. *J Bone Miner Res*, 2009; **24**(2):241-250
- [9] Garc í a-Testal A, Monzó A, Rabanaque G, et al. Evolution of the bone mass of hypertense menopausal women in treatment with fosinopril[J]. *Med Clin*, 2006; **127**(18):692-694
- [10] Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, et al. Prevention of osteoporosis by angiotensin-converting enzyme inhibitor in spontaneous hypertensive rats[J]. *Hypertens Res*, 2009; **32**(9):786-790
- [11] 金淑霞, 韩杏梅, 冬梅, 等. 呼和浩特市社区居住中老年人群身体成分分析与骨折风险性的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019; **25**(8) : 1150-1153
- [12] 冬梅, 金淑霞, 韩杏梅. 呼和浩特地区人群中应用FRAX骨折风险预测工具进行骨折风险评估的临床研究. *中国骨质疏松杂志*[J]. 2019; **23**(8) : 1067-1070
- [13] 马丽, 吕刚, 吕发明, 等. 乌鲁木齐地区中老年脆性骨折患者骨折风险评估(FRAX)分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2009(8) : 602-605
- [14] 韩杏梅, 金淑霞, 武剑, 冬梅. 社区老年人群生活质量与骨折风险性的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019; **25**(6) : 817-820
- [15] 金淑霞, 冬梅. 呼和浩特市社区居住中老年人群身体成分分析与骨折风险性的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019; **25**(8) :1150-1153