

· 综述 ·

高血压与骨质疏松症相关机制研究进展

樊淑娟 代青湘

青海大学附属医院老年一科, 西宁 810000

通信作者: 代青湘, Email: pdfy0731@163.com

【摘要】 高血压和骨质疏松症是两种常见的年龄相关疾病, 发病率正在逐渐增加, 研究表明, 这两种疾病之间存在一定的相关性。除了不可控的遗传因素外, 高血压环境中的高钠饮食、血管中活性氧的增加、细胞因子、肾素-血管紧张素-醛固酮系统也影响了骨代谢, 同时破骨细胞、骨保护素对血压的影响以及已被证明导致骨质疏松症的钙及维生素 D 的缺乏也参与了高血压的形成。总结两种疾病的可能相关机制, 以期拓展临床防治思路。

【关键词】 高血压; 骨质疏松症; 相关性; 机制

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220511-05019

Research progress on the correlation mechanism between hypertension and osteoporosis Fan Shujuan, Dai Qingxiang. Department of Geriatric Medicine I, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810000, China

Corresponding author: Dai qingxiang, Email: pdfy0731@163.com

【Abstract】 Hypertension and osteoporosis are two common age-related diseases, and the incidence rate is gradually increasing. Research shows that there is a certain correlation between these two diseases. In addition to uncontrolled genetic factors, factors in the hypertensive environment including high sodium in the diet, the increase of reactive oxygen species in blood vessels, cytokines, renin angiotensin aldosterone system, which also affect bone metabolism. At the same time, the influence of osteoclasts and osteoprotegerin on blood pressure and the lack of calcium and vitamin D that have been proved to lead to osteoporosis are also involved in the formation of hypertension. By summarizing the possible related mechanisms of the two diseases, we hope to expand the ideas of clinical prevention and treatment.

【Keywords】 Hypertension; Osteoporosis; Correlation; Mechanism

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220511-05019

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是最常见的骨骼疾病, 由于骨量减少和骨组织微结构变化导致 OP 相关骨折风险增加^[1], 骨质疏松性骨折的危害巨大, 是老年患者致残、致死的主要原因之一。高血压是世界范围内的主要死因, 也是慢性肾脏病、心脑血管疾病的重要危险因素。研究发现, OP 与高血压之间相互作用, 一项对福州市两千多例绝经后 OP 妇女与血压的相关性研究发现, 该地区绝经后 OP 妇女有较高的高血压患病率^[2]; 同样流行病学调查发现, 相对于血压正常的人群, 高血压患者更易发生 OP^[3]。本文就近年来关于高血压与 OP 相关机制进行综述, 提前对高血压/OP 患者进行干预, 延缓疾病的发生与发展。

1 遗传相关性

高血压是一种遗传性很强的疾病, 有明显的家

族聚集性。研究表明骨密度具有多基因特点, 峰值骨量受多个等位基因的影响, 且未来发生骨折的骨微结构也具有遗传性^[1]。最新研究发现高血压和 OP 具有共同的基因遗传基础, 成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, *FGFR*) 基因家族的遗传变异与高血压和 OP 相关。Cho 等^[4]利用韩国基因组和流行病学研究数据对 58 698 名参与者的基因分析发现成纤维细胞生长因子受体类似物 1 (fibroblast growth factor receptor like 1, *FGFRL1*) 基因和该基因相关基因可能决定了韩国人 OP 和高血压的患病率, 研究发现有些基因位点增加两种疾病的发生率, 有些基因位点则降低了两种疾病的发生风险, 表明高血压与 OP 具有相关性。基因研究也为未来关于两种疾病的相关性研究提供了新的方向。

2 高血压对骨代谢的影响及机制

2.1 饮食 除了不可控的遗传因素外,饮食和营养是已知的能影响高血压等心血管疾病以及骨骼健康的可控因素,研究证明饮食模式在高血压和 OP 中有重要作用。高血压的形成与钠摄入过多密切相关,研究表明高钠饮食主要通过增加尿钙排泄来增加骨转换和 OP 风险。在伊朗一项绝经后妇女骨质疏松风险横断面研究中发现,坚持得舒饮食(即阻止高血压的饮食方法,是一种强调钾和纤维等营养物质并限制钠的摄入量的饮食模式)能有效降低腰椎骨质疏松风险^[5]。同样 Noel 等^[6]对居住于美国的波多黎各人不同饮食模式与骨密度相关性的研究中指出,得舒模式与骨密度成正相关。因此,限制膳食中盐的摄入很有必要。

2.2 血管机制 健康的血管内皮产生一氧化氮(nitric oxide, NO),促进血管舒张、抑制炎症等,高血压的形成与 NO 的减少密切相关,研究发现 NO 对调节骨骼稳态起重要作用^[7]。另外,高血压环境使血管内皮细胞产生活性氧增加,超氧化物与 NO 迅速反应,形成过氧亚硝酸盐,对蛋白质、DNA 等产生有害影响。研究表明 OP 的发生与氧化应激相关,血管产生的活性氧间接和直接影响成骨细胞/破骨细胞周期,绝经后女性易患 OP 的一个重要原因就是雌激素缺乏使机体处于氧化应激状态,加速骨质流失^[8]。最近的研究发现骨骼高度血管化,除了骨膜和骨髓中的血管外,还存在一个将骨膜连接到骨髓由动脉和静脉组成的经皮层血管网络^[9],虽然尚未研究高血压对这些血管的影响,但高血压对身体其他部位的血管有重大影响。

2.3 细胞因子 高血压与免疫激活密切相关,激活的免疫细胞会产生影响肾脏和血管系统的细胞因子,包括白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-17、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素(interferon, IFN)- γ 等^[10]。这些细胞因子一方面导致器官功能障碍、组织损伤和血压进一步升高,另一方面刺激成骨细胞释放核因子- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, RANKL)通过与破骨细胞表达的核因子- κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor-kappa B, RANK)结合来刺激破骨细胞,介导骨吸收^[11]。新型抗骨质疏松药物地舒单抗(全人类单克隆抗体, IgG2 类)就是以高特异性和高亲和力与 RANKL 结合,从而抑制破骨细胞形成和活化。细胞因子既参与了高血压的形成,又在 OP 的发生、发展中发挥重要作用。

2.4 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotension aldosterone system, RAAS) RAAS 通过促进血管平滑肌收缩及钠、水潴留引起血压升高,血管紧张素 II(Angiotensin II, Ang II)、醛固酮是 RAAS 中的重要分子。研究发现,RAAS 成分也存在于骨组织中,局部激活 RAAS 反应导致骨转换增加和骨密度下降。RAAS 一方面通过 Ang II 诱导 RANKL 上调破骨细胞活性,另一方面通过醛固酮促进全身氧化应激和炎症反应,增加成骨细胞和骨细胞凋亡,减少骨形成^[12],加速 OP 的进展。也有研究发现 RAAS 的激活使调节血液中钙磷代谢的甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌增加^[13],引起甲状旁腺功能亢进,从而引起继发性 OP。Tiyasatkulkovit 等^[14]对自发性高血压大鼠骨骼微结构变化的研究发现,这些小鼠的 RANKL/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)比值、IL-6 和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)的表达增加,而这些均可促进破骨细胞的形成和活性,促进骨吸收。这些研究表明 RAAS 能够直接或间接调节骨代谢。

3 OP 对血压的影响及机制

目前关于 OP 对血压影响的相关机制文献较少,除了上述免疫激活和氧化应激在两种疾病发生发展过程中的相互作用,OP 对血压的影响可能还与以下机制相关。

3.1 破骨细胞对血压的影响 破骨细胞的产生开始于造血干细胞由包括单核细胞、巨噬细胞在内的髓系细胞融合并在 M-CSF、RANKL 及其他相关基因表达下产生,以及部分来自胚胎卵黄囊的红髓系祖细胞,在外周组织中存在并自我更新^[15-16](M-CSF、RANKL 均由成骨细胞产生并调控破骨细胞的分化成熟)。OP 发生过程中破骨细胞的数量增多及活性增强,来自造血干细胞的破骨细胞除了重吸收骨骼的能力,也维持了髓系细胞的特点,包括细胞因子的产生和抗原呈递^[17],上述细胞因子能够影响免疫反应,并进一步导致高血压的发生。

3.2 OPG 对血压的影响 OP 发生过程中骨吸收增强,机体代偿性分泌 OPG,使血清中 OPG 水平增高。OPG 主要由成骨细胞表达,但也由内皮细胞和血管平滑肌细胞表达(已被提议作为内皮功能障碍的标志物),它的表达受到多种因素的调节,包括炎症细胞因子和雌激素等;目前研究发现血清 OPG 浓度的升高不仅在 OP 的发展过程中有重要作用,且在包括高血压在内的心血管疾病中有重要作用^[18]。Czerwińska 等^[19]研究发现 OPG/RANKL 比值升高是血压升高的独立预测因素。OPG 水平的升高是

OP 患者血压升高的可能机制,未来需要更多的研究来证明该指标与这两种疾病的相关性。

3.3 钙及维生素 D 缺乏

3.3.1 钙缺乏 钙对骨骼的生长发育至关重要,当人体因钙摄入不足或重吸收障碍导致钙缺乏时,破骨细胞活性增强,通过骨吸收释放钙,从而导致 OP。心血管系统依赖钙作为调节心肌以及血管收缩和舒张的一部分^[20],钙缺乏时引起 PTH 升高以及骨骼中钙的释放增加,一方面使血管平滑肌细胞中的细胞内钙离子增加,从而导致血管收缩,另一方面低钙摄入和 PTH 均可刺激肾素释放,促进 AngII 和醛固酮的合成,从而使血压升高^[21]。PTH 是与心血管疾病相关的生理和病理条件下钙稳态的主要调节因子,一方面通过增加破骨细胞的数量和活性促进骨转换并导致骨中的钙流失,另一方面能增加肠道钙吸收以及在肾远端小管促进钙的再吸收,结合上述可见 RAAS 与 PTH 之间具有双向关系。高血压对钙稳态的长期损害作用可能导致与年龄相关的骨密度过度降低和骨折。

3.3.2 维生素 D 缺乏 钙的代谢和平衡与维生素 D 代谢交织在一起,维生素 D 有助于钙的吸收和生物利用度,除了对钙有直接作用外,还可以直接刺激成骨细胞合成骨钙素,减少胶原蛋白的合成,间接刺激破骨细胞的活性和成熟。研究发现维生素 D 对血压以及其他心血管疾病有重要影响,Chen 等^[22]总结了 70 多个补充维生素 D 对血压影响的随机对照试验发现,在维生素 D 缺乏人群中补充维生素 D 可以降低高血压的发生风险,但是对普通人群的血压没有影响。维生素 D 对血压的保护作用是多方面的,包括下调 RAAS 活性、重新调节钙稳态、降低炎性细胞因子的表达、增加抗氧化剂水平等^[23]。

4 总结

综上所述,高血压与 OP 两种疾病间具有明显相关性,除了共同的遗传基础外,高钠饮食、血管中活性氧的增加、免疫激活释放的细胞因子和 RAAS 不仅参与高血压的形成,也影响骨代谢,而破骨细胞、OPG 对血压的影响以及钙与维生素 D 的缺乏除导致 OP 外也进一步影响血压。尽管尚未在基础水平进行研究,但大量的动物实验和临床证据证明了两者的关系,鉴于这些研究,针对高血压患者,尤其是老年男性和绝经后女性,应进行骨密度筛查,做到早预防、早诊断、早治疗;同时 OP 患者也应该规律监测血压水平。高血压与 OP 相关机制的探讨也为未来研究提供了方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sabri SA, Chavarria JC, Ackert-Bicknell C, et al. Osteoporosis: an update on screening, diagnosis, evaluation, and treatment [J]. *Orthopedics*, 2023, 46 (1): e20-e26. DOI: 10. 3928/01477447-20220719-03.
- [2] Chai H, Ge J, Li L, et al. Hypertension is associated with osteoporosis: a case control study in Chinese postmenopausal women [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22 (1): 253. DOI: 10. 1186/s12891-021-04124-9.
- [3] Wu HL, Yang J, Wei YC, et al. Analysis of the prevalence, risk factors, and clinical characteristics of osteoporosis in patients with essential hypertension [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22 (1): 165. DOI: 10. 1186/s12902-022-01080-w.
- [4] Cho HW, Jin HS, Eom YB. FGFRL1 and FGF genes are associated with height, hypertension, and osteoporosis [J]. *PLoS One*, 2022, 17 (8): e0273237. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0273237.
- [5] Shahriarpour Z, Nasrabadi B, Shariati-Bafghi SE, et al. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) dietary pattern and osteoporosis risk in postmenopausal Iranian women [J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31 (11): 2179-2188. DOI: 10. 1007/s00198-020-05450-9.
- [6] Noel SE, Mangano KM, Mattei J, et al. Dietary approaches to stop hypertension, mediterranean, and alternative healthy eating indices are associated with bone health among Puerto Rican adults from the Boston Puerto Rican osteoporosis study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 111 (6): 1267-1277. DOI: 10. 1093/ajcn/nqaa090.
- [7] Kim SM, Yuen T, Iqbal J, et al. The NO-cGMP-PKG pathway in skeletal remodeling [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2021, 1487 (1): 21-30. DOI: 10. 1111/nyas. 14486.
- [8] Mohamad NV, Ima-Nirwana S, Chin KY. Are oxidative stress and inflammation mediators of bone loss due to estrogen deficiency? A review of current evidence [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20 (9): 1478-1487. DOI: 10. 2174/1871530320666200604160614.
- [9] Gruneboom A, Hawwari I, Weidner D, et al. A network of trans-cortical capillaries as mainstay for blood circulation in long bones [J]. *Nat Metab*, 2019, 1 (2): 236-250. DOI: 10. 1038/s42255-018-0016-5.
- [10] Zhang RM, Mcnerney KP, Riek AE, et al. Immunity and hypertension [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231 (1): e13487. DOI: 10. 1111/apha. 13487.
- [11] Saxena Y, Routh S, Mukhopadhyaya A. Immunoporosis: role of innate immune cells in osteoporosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 687037. DOI: 10. 3389/fimmu. 2021. 687037.
- [12] Mo C, Ke J, Zhao D, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in bone metabolism [J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38 (6): 772-779. DOI: 10. 1007/s00774-020-01132-y.
- [13] Zheng MH, Li FX, Xu F, et al. The interplay between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 539. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 00539.

(下转第 503 页)

- [10] Fazeli PK, Bredella MA, Pachon-Peña G, et al. The dynamics of human bone marrow adipose tissue in response to feeding and fasting[J]. JCI Insight, 2021, 6(12): e138636. DOI: 10.1172/jci.insight.138636.
- [11] Devlin MJ, Cloutier AM, Thomas NA, et al. Caloric restriction leads to high marrow adiposity and low bone mass in growing mice[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(9): 2078-2088. DOI: 10.1002/jbmr.82.
- [12] Tencerova M, Kassem M. The bone marrow-derived stromal cells: commitment and regulation of adipogenesis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2016, 21: 7: 127. DOI: 10.3389/fendo.2016.00127.
- [13] Aaron N, Kraakman MJ, Zhou Q, et al. Adipsin promotes bone marrow adiposity by priming mesenchymal stem cells[J]. Elife, 2021, 22: 10: e69209. DOI: 10.7554/eLife.69209.
- [14] Khan E, Abu-Amer Y. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits differentiation of preosteoblasts[J]. J Lab Clin Med, 2003, 142(1): 29-34. DOI: 10.1016/S0022-2143(03)00058-1.
- [15] Li Z, Bowers E, Zhu J, et al. Lipolysis of bone marrow adipocytes is required to fuel bone and the marrow niche during energy deficits[J]. Elife, 2022, 11: e78496. DOI: 10.7554/eLife.78496.
- [16] Iguacel I, Miguel-Berges ML, Gómez-Bruton A, et al. Authors' reply: veganism, vegetarianism, bone mineral density, and fracture risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutr Rev, 2019, 77(6): 452-453. DOI: 10.1093/nutrit/nuz010.
- [17] Tong TYN, Appleby PN, Armstrong MEG, et al. Vegetarian and vegan diets and risks of total and site-specific fractures: results from the prospective EPIC-Oxford study[J]. BMC Med, 2020, 18(1): 353. DOI: 10.1186/s12916-020-01815-3.
- [18] Webster J, Greenwood DC, Cade JE. Risk of hip fracture in meat-eaters, pescatarians, and vegetarians: results from the UK women's cohort study[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 275. DOI: 10.1186/s12916-022-02468-0.
- [19] Movassagh EZ, Baxter-Jones ADG, Kontulainen S, et al. Vegetarian-style dietary pattern during adolescence has long-term positive impact on bone from adolescence to young adulthood: a longitudinal study[J]. Nutr J, 2018, 17(1): 36. DOI: 10.1186/s12937-018-0324-3.
- [20] Kontogianni MD, Melistas L, Yannakoulia M, et al. Association between dietary patterns and indices of bone mass in a sample of Mediterranean women[J]. Nutrition, 2009, 25(2): 165-171. DOI: 10.1016/j.nut.2008.07.019.
- [21] Malmir H, Saneei P, Larijani B, et al. Adherence to Mediterranean diet in relation to bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Eur J Nutr, 2018, 57(6): 2147-2160. DOI: 10.1007/s00394-017-1490-3.
- [22] Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries[J]. Gut, 2020, 69(7): 1218-1228. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319654.
- [23] 张彬, 许超, 彭翼, 等. 基于地中海饮食预防骨质疏松症研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(6): 584-588. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20201103-00733.
- [24] Melguizo-Rodríguez L, Manzano-Moreno FJ, Illescas-Montes R, et al. Bone protective effect of extra-virgin olive oil phenolic compounds by modulating osteoblast gene expression[J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1722. DOI: 10.3390/nu11081722.
- [25] Fairweather-Tait SJ, Skinner J, Guile GR, et al. Diet and bone mineral density study in postmenopausal women from the TwinsUK registry shows a negative association with a traditional English dietary pattern and a positive association with wine[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(5): 1371-1375. DOI: 10.3945/ajcn.111.019992.
- [26] Calvo MS, Moshfegh AJ, Tucker KL. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations[J]. Adv Nutr, 2014, 5(1): 104-113. DOI: 10.3945/an.113.004861.
- [27] Denova-Gutiérrez E, Méndez-Sánchez L, Muñoz-Aguirre P, et al. Dietary patterns, bone mineral density, and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2018, 10(12): 1922. DOI: 10.3390/nu10121922.
- [28] Zheng X, Lee SK, Chun OK. Soy isoflavones and osteoporotic bone loss: a review with an emphasis on modulation of boneremodeling[J]. J Med Food, 2016, 19(1): 1-14. DOI: 10.1089/jmf.2015.0045.

(收稿日期: 2022-10-09)

(上接第 491 页)

- [14] Tiyasatkulkovit W, Promruk W, Rojviriya C, et al. Impairment of bone microstructure and upregulation of osteoclastogenic markers in spontaneously hypertensive rats[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 12293. DOI: 10.1038/s41598-019-48797-8.
- [15] Jacome-Galarza CE, Percin GI, Muller JT, et al. Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts[J]. Nature, 2019, 568(7753): 541-545. DOI: 10.1038/s41586-019-1105-7.
- [16] Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 2-11. DOI: 10.1007/s00774-020-01175-1.
- [17] Madel MB, Ibáñez L, Wakkach A, et al. Immune function and diversity of osteoclasts in normal and pathological conditions[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1408. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01408.
- [18] Dutka M, Bobiński R, Wojakowski W, et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases[J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(4): 1395-1411. DOI: 10.1007/s10741-021-10153-2.
- [19] Czerwińska K, Poręba M, Prokopowicz A, et al. Association between serum selenium concentration and OPG/RANKL/RANK axis in patients with arterial hypertension[J]. Cardiovasc Toxicol, 2022, 22(7): 620-630. DOI: 10.1007/s12012-022-09741-x.
- [20] Gilbert G, Demydenko K, Dries E, et al. Calcium signaling in cardiomyocyte function[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2020, 12(3): a035428. DOI: 10.1101/cshperspect.a035428.
- [21] Villa-Etcheberry C, Lombarte M, Matamoros N, et al. Mechanisms involved in the relationship between low calcium intake and high blood pressure[J]. Nutrients, 2019, 11(5): 1112. DOI: 10.3390/nu11051112.
- [22] Chen S, Gemelga G, Yeghiazarians Y. Is vitamin D supplementation an effective treatment for hypertension? [J]. Curr Hypertens Rep, 2022, 24(10): 445-453. DOI: 10.1007/s11906-022-01204-6.
- [23] Al-Oanzi ZH, Alenazy FO, Alhassan HH, et al. The role of vitamin D in reducing the risk of metabolic disturbances that cause cardiovascular diseases[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2023, 10(5): 209. DOI: 10.3390/jcdd10050209.

(收稿日期: 2022-05-11)