

# 射血分数保留的心力衰竭与骨质疏松症的相关性\*

晏扬<sup>1</sup> 刁晓艳<sup>2</sup> 陈雨莎<sup>3</sup>

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院心血管内科, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004)

**【摘要】** 目的 探讨射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)与骨质疏松(OP)的相关性。方法 选取 2018 年 11 月~2019 年 12 月贵州医科大学附属医院心血管内科收治的 211 例心力衰竭(HF)患者为研究对象,分为 HFpEF 组( $n=108$ ),射血分数中间值的心力衰竭(HFmrEF)组( $n=52$ )及射血分数降低的心力衰竭(HFrEF 组)( $n=51$ ),并且选取同期 107 例健康体检的心功能正常者为正常对照组( $n=107$ )。分析 4 组个体因素、维生素 D、骨质疏松发生率在不同类型心衰与对照组的差异,并进一步比较 HFpEF 组腰椎和股骨颈骨密度数值在不同年龄和性别之间的差异,采用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析。结果 与正常对照组比较,心力衰竭患者普遍存在骨质疏松, HFpEF 组发生骨质疏松更明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Logistic 回归分析显示, HFpEF、年龄、BMI、维生素 D 是发生骨质疏松的危险因素。HFpEF 中,女性、70 岁以上患者骨密度降低较突出,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 心力衰竭患者普遍存在骨质疏松, HFpEF 患者更突出; HFpEF、女性、年龄、BMI、维生素 D 是骨质疏松的独立危险因素。

**【关键词】** 射血分数保留;心力衰竭;骨质疏松;骨密度;绝经后期

**【中图分类号】** R541;R681 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 03. 016

## Relationship between heart failure with preserved ejection fraction and osteoporosis

YAN Yang<sup>1</sup>, DIAO Xiaoyan<sup>2</sup>, CHEN Yusha<sup>3</sup>

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China;

2. Department of Cardiovascular Medicine, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China;

3. Guiyang Medical University, Guiyang 550004, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and osteoporosis (OP). **Methods** According to different ejection fractions, 211 patients with heart failure were divided into three groups: 108 cases of Heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF), 52 cases of heart failure with med-range ejection fraction (HFmrEF), 51 cases of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), and 107 healthy cases in normal control group. The differences of individual factors, vitamin D and incidence of osteoporosis in different types of heart failure between the four groups and the control group were analyzed, and the differences of lumbar bone mineral density and femoral neck bone mineral density in HFpEF group with different ages and genders were further compared. SPSS 23. statistical software was used for analysis. **Results** Compared with the normal control group, OP was common in patients with HF, and OP was more obvious in HFpEF group. Logistic regression analysis showed that HFpEF, age, BMI, vitamin D are risk factors for OP. Among the HFpEF, the decrease of BMD in women and over 70 years old is more obvious, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). **Conclusion** Heart failure patients generally have osteoporosis, the HFpEF is more obviously. HFpEF, women, age, BMI, vitamin D are independent risk factors for osteoporosis.

**【Key words】** Preserved ejection fraction; Heart failure; Osteoporosis; Bone mineral density; Postmenopause

基金项目:贵州省科技计划黔科合 LG 字[2012]049 号;贵阳市科技计划项目筑科合同[2019]9-1-15 号

通信作者:刁晓艳, E-mail: dxlyly@sina.com

引用本文:晏扬,刁晓艳,陈雨莎.射血分数保留的心力衰竭与骨质疏松症的相关性[J].西部医学,2022,34(3):402-405. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 03. 016

射血分数保留的心力衰竭(Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是左心室舒张期主动松弛能力受损、心肌顺应性降低,充盈受损,心排出量减少,而心室收缩功能早期基本正常的心力衰竭(Heart failure, HF)<sup>[1]</sup>。随着医学进展,逐渐认识到

HFpEF 在心衰领域中存在空白及盲点,与传统的充血性心力衰竭有不同的病理生理机制,虽症状体征不及后者严重,但同样影响患者的生活质量。随着社会老龄化加剧, HFpEF 患者数将逐年上升。目前国内外心衰指南已明确,鉴于它具有异质性、复杂性和特征性等特点<sup>[2]</sup>,因此给临床医生带来很大挑战。骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种骨骼疾病,是以骨量低,易发生骨折的全身性骨病<sup>[3]</sup>。近年来,已有大量研究表明,心力衰竭与骨质疏松症存在紧密联系。心力衰竭会加速骨质流失进而导致骨质疏松,另一方面,与具有正常骨量的心血管疾病患者相比,骨质疏松患者发生心衰几率更高<sup>[4-7]</sup>。HFpEF 作为近年来新提出的心力衰竭重要分型,目前单独提出 HFpEF 与骨质疏松的相关性研究鲜少,与传统充血性心力衰竭相比, HFpEF 患者的骨质疏松情况如何,尚无大型临床试验证据可循。故本研究通过比较不同心力衰竭患者骨质疏松情况的差异,旨在寻找 HFpEF 与骨质疏松的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 选取 2018 年 11 月~2019 年 12 月贵州医科大学附属医院心血管内科收治的 211 例心力衰竭患者为研究对象,纳入标准:①符合心力衰竭诊断标准,年龄 $\geq 50$ 岁,女性均限定为绝经后妇女。②能接受心脏彩超和骨密度检查。排除标准:①排除结构性心脏病(心瓣膜疾病、心包疾病、先天性心脏病)、心内肿瘤、肥厚型心肌病、限制性(浸润性)心脏病等。②各种原因导致的继发性骨质疏松患者,如甲亢、原发性甲状旁腺功能亢进、肾上腺肿瘤等疾病。③贫血、动静脉瘘、严重肾病、非心源性呼吸困难水肿。④患有影响骨密度测定的疾病:如癌症、骨 Paget 病、多发性骨髓瘤、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎。⑤正在使用降钙素、雌激素类、双膦酸盐类、甲状旁腺激素、选择性雌激素受体调节剂、类固醇激素、锆盐等抗骨质疏松药物治疗的患者。⑥曾经患者髌部或者腰椎骨折史,或行髌关节手术置换者。选取同期 107

例健康体检的心功能正常者为正常对照组( $n=107$ )。

根据患者病史、症状、体征以及相关辅助检查,参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》<sup>[8]</sup>,通过心脏超声及 B 型钠尿肽前体测定结果以及有无心衰症状、体征对 211 例患者进行分组,分为 HFpEF 组 108 例(男 37 例,女 71 例)、射血分数中间值的心力衰竭组(Heart failure with med-range ejection fraction, HFmrEF)52 例(男 26 例,女 26 例)、射血分数降低的心力衰竭(Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)组 51 例(男 16 例,女 35 例),正常对照组( $BNP < 125 \text{ ng/L}$ ,  $EF > 50\%$ , 没有心衰体征及症状)107 例(男 43 例,女 74 例)。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属均知情同意。

1.2 骨密度测定 选择双能 X 线骨密度仪双能 X 线吸收法(DXA)。由贵州医科大学内分泌科骨密度室(门诊)专业医生负责,测量前记录年龄、身高和体质量。测量并记录腰椎 1-4 骨密度(Lumbar bone mineral density, LBMD)、左右其中任一侧股骨颈骨密度(Femoral neck bone mineral density, FNBMD)每个部位重复 3 次,取均值,结果以 T 值表示,按照中国《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》骨质疏松症诊断的金标准:T 值 $\geq -1.0$ 为正常; $-2.5 < T \text{ 值} < -1.0$ 为骨量减少;T 值 $\leq -2.5$ 为骨质疏松。

1.3 统计学分析 数据采用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料采用率(%)表示。组间比较采用单因素方差分析;计数资料采用卡方检验。预测独立危险因素,用二元 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 4 组患者一般情况及维生素 D 比较 与正常对照组比较,3 组患者维生素 D 明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );4 组年龄、体重指数(BMI)、性别等指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 4 组一般情况及维生素 D 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of biochemical indexes in the four groups

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	维生素 D(ng/mL)
正常对照组	107	43/74	62.3 $\pm$ 6.46	24.85 $\pm$ 3.41	23.21 $\pm$ 9.20
HFpEF 组	108	37/71	65.75 $\pm$ 5.98	24.86 $\pm$ 3.50	21.32 $\pm$ 10.43 <sup>①</sup>
HFmrEF 组	52	26/26	63.85 $\pm$ 4.54	24.47 $\pm$ 3.01	19.11 $\pm$ 8.41 <sup>①</sup>
HFrEF 组	51	16/35	63.76 $\pm$ 5.34	23.19 $\pm$ 2.57	16.55 $\pm$ 5.83 <sup>①②</sup>

注:与正常对照组比,① $P < 0.05$ ;与 HFpEF 组比,② $P < 0.05$

2.2 骨质疏松发生情况的比较 心力衰竭患者骨质疏松发生率为 65.40%,其中 HFpEF、HFmrEF、

HFrEF 的骨质疏松发生率为 75.00%、59.62%、50.98%,以 HFpEF 的骨质疏松发生率最高,差异有

统计学意义( $P < 0.05$ )。心力衰竭患者发生骨质疏松概率均高于正常对照组(36.51%)。

2.3 HFpEF 患者病因构成情况 在所有 HFpEF 基础疾病统计中,冠心病 55 例(50.93%),高血压 83 例(76.85%),糖尿病 55 例(50.93%),患有心律失常(主要以房颤多见)42 例(38.89%)。

2.4 不同性别 HFpEF 患者股骨颈、腰椎骨密度的比较 在所有 HFpEF 患者中,绝经后女性的股骨颈骨密度及腰椎骨密度对比男性更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.5 不同年龄段 HFpEF 患者对股骨颈、腰椎骨密度的比较 在 HFpEF 患者中,70 岁以后老年患者股骨颈骨密度及腰椎骨密度较 50~69 岁患者更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 不同年龄段不同部位骨密度 T 值比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of bone density t at different stages in different age groups

部位	年龄段(岁)	n	T 值
股骨颈	50~59	14	-1.82±0.78
	60~69	42	-1.84±0.87
	70~79	21	-2.63±0.68 <sup>①②</sup>
	80~89	26	-3.01±1.16 <sup>①②</sup>
	90~99	5	-3.12±0.56 <sup>①②</sup>
腰椎	50~59	14	-1.65±1.03
	60~69	42	-1.75±1.37
	70~79	21	-2.41±0.77 <sup>①②</sup>
	80~89	26	-2.92±1.48 <sup>①②</sup>
	90~99	5	-3.18±0.63 <sup>①②</sup>

注:与 50~59 岁比较,① $P < 0.05$ ;与 60~69 岁比较,② $P < 0.05$

2.6 心力衰竭患者骨质疏松危险因素的分析 以是否患有骨质疏松为因变量,对不同心衰组别、性别、年龄、BMI、维生素 D 为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示,HFpEF 组是其他组发生 OP 的倍数是 2.173 倍,女性组是其他组发生 OP 的倍数是 1.864 倍( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 骨质疏松的危险因素之单因素二元 Logistic 回归分析

Table 3 The unary logistic regression analysis of the risk factors of osteoporosis

项目	B	显著性	Exp(B)	EXP(B)的 95%置信区间	
				下限	上限
HFpEF 组	0.776	0.004	2.173	1.275	3.703
HFrEF 组	0.402	0.233	1.495	0.772	2.896
HFmrEF 组	0.752	0.127	2.122	1.091	4.127
女性	-0.146	0.015	1.864	1.33	1.99
维生素 D	-0.049	0.001	0.952	0.928	0.977

注: $P < 0.05$  为有统计学意义,对应协变量才为独立危险因素

### 3 讨论

心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段,以往研

究表明,患有心力衰竭的个体发生骨质流失更高,更容易产生骨折风险<sup>[9]</sup>。这可能归因于缺乏运动,长期使用利尿剂、继发性甲状旁腺功能亢进症等,并且心力衰竭与骨质疏松有共同的危险因素和潜在机制:高龄、绝经后状态、吸烟、缺乏运动、维生素 D 缺乏、肾脏疾病及糖尿病等<sup>[10]</sup>。而与心力衰竭有关的肾素-血管紧张素-醛固酮、甲状旁腺激素<sup>[11-12]</sup>、同型半胱氨酸<sup>[13-14]</sup>等同样对骨代谢和钙吸收有关,维生素 D 的缺乏与骨质疏松直接相关,维生素 D 缺乏也会影响钙的吸收,同时也会引起 RAS 的过度激活,增加心力衰竭的风险<sup>[15-16]</sup>。

本研究选取了 211 例心力衰竭患者进行对比分析,结果充分表明心衰患者相较正常对照组而言,普遍存在骨质疏松,与国内外研究结果一致。在 Suzan 对 126 例 65 岁及以上的心衰患者研究表明,心衰与骨质疏松之间存在关联,同样 Chiu 等<sup>[17]</sup>的回顾性队列研究分析中也发现成年人骨质疏松患者发生心衰的几率更高,另外国内王婧等<sup>[18]</sup>在对 150 例老年慢性心衰患者中发现骨质疏松发生率为 38.00%,并且随着心功能的加重,骨质疏松发生率也会越高。随着近年来 HFpEF 的提出,并且发现慢性心衰患者中近一半是 HFpEF,近年来 HFpEF 逐步受到重视,但既往研究鲜少特别指出不同类型骨质疏松患者骨质疏松的差异,故对于 HFpEF 与骨质疏松的研究仍是一个空白领域。在本研究中,HFpEF 组的骨质疏松发生率最高,高达 75.00%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),再进一步对骨质疏松危险因素的预测中,HFpEF 发生骨质疏松的几率是其他组的 2.173 倍,提示 HFpEF 可能是骨质疏松的危险因素。HFpEF 患者心功能恶化程度较 HFrEF 患者轻,体力活动降低相对较小,且治疗期间连续使用利尿剂的频率及剂量均小于 HFrEF 患者,故生活受限程度较 HFrEF 轻,但在本研究结果却表明,在一般情况、心功能恶化程度以及用药剂量上相对较轻的 HFpEF 发生骨质疏松反而更明显,鉴于目前 HFpEF 病因复杂,机制及病理生理尚未完全明确,考虑骨质疏松有可能和 HFpEF 之间互为因果关系,两种独立系统的疾病之间可能存在相同潜在病理生理机制,提示进一步拓展样本量有可能得到更多的临床依据,进一步探索 HFpEF 的复杂病因。

其次在对 HFpEF 的组内基本病因分析中,结果显示高血压 83 例(76.85%),占比最高。这提示高血压患者可能更容易发生、发展 HFpEF。以舒张功能障碍所致的 HFpEF 与高血压所致心脏病有着相同的病理生理环节和机制,如神经内分泌激活、细胞外基质增生、心肌重塑、细胞钙稳态的失调、炎性应激

等<sup>[19]</sup>,并且高血压会促使左心房重塑扩大、动脉僵硬程度异常升高,导致左室舒张功能障碍<sup>[20-22]</sup>。此外本研究对 HFpEF 组患者进行不同性别及不同年龄段骨密度对比后,结果表明:女性及 70 岁以后患者的骨密度明显降低,这与女性绝经后雌激素的分泌减少<sup>[23]</sup>以及增龄造成骨重建失衡密切相关,在雌激素缺乏和增龄所造成的骨重建失衡共同作用下致使骨密度下降<sup>[24-26]</sup>,进而发生骨质疏松甚至骨折。这表明在 HFpEF 病程的早期防控中,及早补充维生素 D、补钙在女性、高龄的 HFpEF 患者更应重视。

#### 4 结论

心衰患者普遍存在骨质疏松, HFpEF 作为心衰的重要分型,骨质疏松发生率更高,且又是骨质疏松的独立危险因素,但本研究由于样本量较少,仍需大量基础研究与临床试验寻找两者关系的证据,开拓 HFpEF 的诊治思路。

#### 【参考文献】

[1] 潘博,田杰. 心脏舒张功能障碍的基础与临床研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(13):961-965.

[2] KRITTANAWONG C, KUKIN M L. Current management and future directions of heart failure with preserved ejection fraction: a contemporary review[J]. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 2018, 20(4):28.

[3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5):413-443.

[4] ABOU-RAYA S, ABOU-RAYA A. Osteoporosis and congestive heart failure (chf) in the elderly patient: double disease burden[J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2009, 49(2): 250-254.

[5] 吴宪,张冬颖,覃数. 心力衰竭与骨质疏松相关性研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(18):3550-3551.

[6] 方叶飞. 老年慢性心力衰竭患者的骨密度与 NYHA 分级之间的相关性研究[D]. 温州医科大学, 2018.

[7] 刘瑞奇,吴晶. 骨质疏松性髋部骨折患者心脏并发症的发生率与风险因素研究[J]. 中华创伤杂志, 2018, 34(4):357-361.

[8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10):760.

[9] ABOU-RAYA S, ABOU-RAYA A. osteoporosis and congestive heart failure (chf) in the elderly patient: double disease burden[J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2009, 49(2):250-254.

[10] CARBONE L, BUZKOVA P, FINK HA, *et al.* Hip fractures and heart failure: findings from the cardiovascular health study [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31:77-84.

[11] BOYCE B F, XING L. The rankl/rank/opg pathway[J]. *Curr*

*osteoporosis rep*, 2007, 5(3):98-104.

[12] 王文娇,王亮,马远征. 骨质疏松患者骨密度与骨质疏松危险因素的相关性研究[D]. 第十五届国际骨质疏松研讨会暨第十三届国际骨矿研究学术会议会议论文集, 中国老年学学会骨质疏松委员会会议论文集, 2015.

[13] EBESUNUN M O, UMAHOIN K O, ALONGE T O, *et al.* Plasma homocysteine, b vitamins and bone mineral density in osteoporosis: a possible risk for bone fracture[J]. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2014, 43(1):41-47.

[14] A W ENNEMAN, K M A SWART, M C ZILLIKENS, *et al.* The association between plasma homocysteine levels and bone quality and bone mineral density parameters in older persons[J]. *Bone*, 2014, 63:141-146.

[15] ARMIN Z, SCHLEITHOFF S S, REINER K. Putting cardiovascular disease and vitamin d insufficiency into perspective[J]. *British Journal of Nutrition*, 2005, 94(4):483-492.

[16] LI Y C, QIAO G, USKOKOVIC M, *et al.* Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure[J]. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2004, 89-90(NONE):0-392.

[17] CHIU CHIUNG-ZUAN, YE H JIANN-HORNG, SHYU KOU-GI, *et al.* Can osteoporosis increase the incidence of heart failure in adults[J]. *Current Medical Research and Opinion*, 2017, 33(6):1119-1125.

[18] 王婧. 老年慢性心力衰竭患者骨质疏松的临床分析[D]. 石河子:石河子大学, 2015.

[19] 刘静,林谦. 高血压左室舒张功能障碍与舒张性心衰关系研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(10):1190-1193.

[20] BORLAUG B A. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *European Heart Journal*, 2011, 32(6):670-679.

[21] BORLAUG B A, KASS D A. Ventricular-vascular interaction in heart failure[J]. *Cardiology Clinics*, 2011, 29(3):447-459.

[22] 崔敏璐,李从圣,杨静. 高血压患者发生射血分数保留心衰的危险因素分析[J]. 医学信息, 2019, 32(20):72-76.

[23] HAMID ARAZI, MAHBOBEH SAMADPOUR, EHSAN EGH-BALI, *et al.* The effects of concurrent training (aerobic-resistance) and milk consumption on some markers of bone mineral density in women with osteoporosis[J]. *BMC Women's Health*, 2018, 18(1):202.

[24] LIM L S, FINK H A, KUSKOWSKI M A, *et al.* Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the osteoporotic fractures in men study[J]. *Archives of Internal Medicine*, 2008, 168(7):735-740.

[25] 谷文莎,游利,陈琳,等. 高龄老年女性骨质疏松患者骨代谢特点及使用双膦酸盐的疗效[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(4):300-304.

[26] 黄晓,王亚平. 影响中老年女性原发性骨质疏松症的危险因素调查[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(5):1145-1147.

(收稿日期:2020-12-30;修回日期:2021-10-28;编辑:郭翠)