

· 论 著 ·

骨硬化蛋白水平与绝经后妇女体脂含量及骨密度的相关性研究

张敏¹ 张敏² 余晓霞^{3*}

1. 四川省医学科学院/四川省人民医院门诊部, 四川 成都 610041

2. 四川省医学科学院/四川省人民医院老年内分泌科, 四川 成都 610041

3. 重庆市中医院内分泌科, 重庆 400011

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 12-1751-04

摘要: **目的** 探讨绝经后妇女血清骨硬化蛋白水平与体脂含量及骨密度(bone mineral density, BMD)之间的相关性。**方法** 对 230 名年龄在 50~75 岁之间健康的绝经后妇女进行横断面研究。通过双能 X 射线吸收仪测量受试者全身、腰椎、左侧股骨 BMD 及全身脂肪和肌肉含量。通过定量夹心酶联免疫吸附法测量受试者血清骨硬化蛋白水平。**结果** 与非骨质疏松症的女性相比,骨质疏松女性血清硬化蛋白水平显著降低($P<0.05$)。血清骨硬化蛋白水平与体重和脂肪量呈正相关($P<0.05$)。即使在校正年龄、绝经年龄、身高和体重之后,骨硬化蛋白水平与全身及各个部位的 BMD 均呈正相关($P<0.05$)。多元线性逐步回归分析显示,与年龄、绝经年龄、脂肪量和肌肉量相比,血清骨硬化蛋白水平是全身和腰椎 BMD 最重要的决定因素($P<0.05$)。年龄与血清硬化蛋白对髋部 BMD 的影响相似。**结论** 在绝经后妇女中,骨质疏松症患者的血清硬化蛋白水平低于非骨质疏松症患者。血清硬化蛋白与全身、腰椎、髋部的 BMD 和体脂含量呈正相关。

关键词: 骨硬化蛋白;脂肪;绝经后女性;骨密度;骨质疏松症

Correlation between sclerostin levels and fat mass and bone mineral density in postmenopausal women

ZHANG Min¹, ZHANG Min², YU Xiaoxia^{3*}

1. Department of Outpatient, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610041

2. Department of Endocrinology, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610041

3. Department of Endocrinology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400011, China

* Corresponding author; YU Xiaoxia, Email: 2105677292@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum sclerostin level, fat mass, and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women. **Methods** A cross-sectional study was conducted in 230 healthy central southern Chinese postmenopausal women with or without osteoporosis, aged 50–75 years old. Dual X-ray absorptiometry was used to measure bone mineral content and BMD of whole body, lumbar spine and left femur, and total body soft tissue composition. Serum sclerostin levels were measured by a quantitative sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** Compared with women without osteoporosis, osteoporotic women had a significantly lower level of serum sclerostin ($P<0.05$). Serum sclerostin levels were positively correlated with body weight and fat mass. There was a positive correlation between sclerostin and BMD of the whole body and at various sites ($P<0.05$), even after controlling for age, age at menopause, height and body weight. Multiple linear stepwise regression analysis showed that serum sclerostin level was the most significant determinant of both whole-body and lumbar spine BMD, compared with age, age at menopause, fat mass and lean mass. Age had similar impact as serum sclerostin on hip BMD. **Conclusion** This study showed that in postmenopausal women, serum sclerostin was lower in women with osteoporosis than those without. Serum sclerostin was positively correlated with fat mass and BMD of whole body, lumbar spine and hip.

Key words: sclerostin; fat; postmenopausal women; bone mineral density; osteoporosis

* 通信作者: 余晓霞, Email: 2105677292@qq.com

骨质疏松症是一种代谢性骨骼疾病,其特征是骨密度低(bone mineral density, BMD)和骨折发生

率高。虽然对这类疾病引起骨量流失和骨骼脆性增加的发病机制尚不完全清楚,但最近的研究表明,脂质含量及 Wnt/ β -catenin 信号通路可能在控制骨量方面发挥重要作用^[1]。Wnt/ β -catenin 信号通路的激活导致成骨细胞前体细胞增殖和分化增加以及成熟成骨细胞的凋亡减少^[2]。这些变化导致骨形成增加,因此可能增加 BMD。研究^[3]还表明,Wnt 信号可能抑制破骨细胞生成。骨硬化蛋白是一种主要的 Wnt 拮抗剂,几乎完全由骨细胞分泌^[1]。当它与一种低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)结合时,它首先抑制经典 Wnt/ β -catenin 信号通路,然后作为成骨细胞的负反馈信号,可能是为了防止过度填充基本的多细胞单位^[3]。在遗传动物模型中,已发现骨硬化蛋白基因敲除(SOST)小鼠骨形成率增加,骨量增加。相反,已发现 SOST 基因的过表达会引起骨质减少^[4]。SOST 基因突变导致遗传性疾病硬化症和范·布黑姆氏综合征^[5],这些疾病均出现骨量显著增加。此外,用骨硬化蛋白抗体治疗绝经后妇女不仅会增加骨形成,还会增加腰椎和髋部的 BMD^[6]。本研究的目的是评估血清骨硬化蛋白水平与 BMD 及脂质含量之间的相关性。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

研究人群为从社区中心招募的年龄在 50~75 岁之间的绝经后汉族女性,身体状况良好且均接受详细的问卷、病史和体格检查进行筛查。更年期在临床上被定义为没有月经周期至少 1 年。排除标准:①服用过糖皮质激素、雌激素、甲状腺素、氟化物、双膦酸盐、降钙素、噻嗪类利尿剂、巴比妥酸盐、抗癫痫药物、维生素 D、含钙药物或其它会影响骨骼、软组织、肌肉组织代谢的药物;②吸烟、饮酒及饮用咖啡因人群;③患有影响骨代谢的疾病,如肾脏、肝脏、甲状旁腺和甲状腺疾病、糖尿病,40 岁以下月经稀少或绝经,患有高催乳素血症、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、恶性肿瘤、血液系统疾病或先前出现过病理性骨折、吸收不良综合征,接受过卵巢切除术等;④服用抗凝药。不排除因高血压或冠心病而服用药物的妇女。符合标准的 230 名女性均签署了书面知情同意书,研究方案经医院伦理委员会批准。体重和身高分别以 kg 和 m 表示。体质量指数(bone mass index, BMI)计算方式为体重(kg)除以身高(m)的平方,女性体质量指数的范围为 14.9~31.5。所有患者均空腹抽取血清样品,将样品冷冻

并保存在-80℃的冰箱内。

1.2 检测指标

使用 DXA 扇形束骨密度仪(Lunar Prodigy Advance;GE Healthcare, Madison, WI, USA)测量受试者全身骨矿物质含量(BMC)、BMD、脂肪量、肌肉量、腰椎 BMD 和左侧股骨 BMD。测量的变异系数(CV)股骨颈为 1%,对于整个髋部为 0.9%,对于腰椎为 1%,对于身体组成为 1.4%。根据世界卫生组织(WHO)的定义,T 值<-2.5 SD 为患有骨质疏松症。使用自动酶促比色测定法测量血清肌酸酐(interssay CV<10%;Roche Diagnostics, Madison, WI, USA)。通过定量夹心酶联免疫吸附测定(ELISA;IDS, Boldon, Wear, UK)测量血清 25-羟基-维生素 D [25(OH)D],测定内 CV 为 5.3%~6.7%,测定间 CV 为 4.6%~8.7%。使用 Biomedica(Wien, Austria)开发的 ELISA 试剂盒测量血清骨硬化蛋白水平,测定内 CV 为 4.6%,测定间 CV 为 5.7%。

1.3 统计学分析

为了进行基本统计分析,所有变量都是正态分布的,并且符合正态分布标准。使用 Student's 非配对 *t* 检验确定骨质疏松组和非骨质疏松组之间连续变量的差异,并使用 Pearson 相关系数评估连续变量之间的相关性。调整年龄、绝经年龄和身高或年龄、绝经年龄、身高、体重后进行其他连续变量的部分相关分析。进行多元线性逐步回归分析以评估以下变量对 BMD 的独立贡献:年龄、绝经年龄、身高、瘦体重、脂肪量和血清硬化蛋白水平。不包括体重、BMI 和 Ponderal 指数,因为瘦体重和脂肪量与体重密切相关。所有统计分析均使用 SPSS 19.0 统计软件, $P<0.05$ 表示比较差异有统计学意义。

2 结果

纳入本研究的 230 名女性一般临床资料如表 1 所示。按照骨密度检测结果分为非骨质疏松症与骨质疏松症两组,如表 2 所示。骨质疏松妇女比非骨质疏松症妇女的年龄更大、身高更矮、绝经年龄更早,全身和不同部位的骨密度及 BMC 均较低。非骨质疏松症女性的血清骨硬化蛋白水平显著高于骨质疏松症女性($P<0.05$)。

Pearson 相关分析显示血清骨硬化蛋白与所有部位的 BMD、脂肪量、体重、血清 25(OH)D 呈正相关($P<0.05$),即使校正年龄、绝经年龄和身高后,仍

然与之相关($P<0.05$)。调整年龄、更年期后的年龄、身高和体重,只有血清骨硬化蛋白与 BMD 呈正相关($P<0.001$)。见表 3。

表 1 受试者一般临床资料

Table 1 Basic clinical characteristics of study participants

参数	平均值±标准差	参数	平均值±标准差
年龄/岁	62.3±6.6	脂肪量/肌肉量	0.57±0.15
绝经年龄/岁	49.1±3.6	血清肌酐/(mg/dL)	0.57±0.14
绝经年数/年	13.4±7.6	25(OH)D/(nmol/L)	44.2±14.4
身高/cm	153.4±4.6	骨硬化蛋白/(pmol/L)	61.2±21.3
体重/kg	55.8±7.4	总体 BMD/(g/cm ²)	1.002±0.085
BMI/(kg/cm ²)	23.7±2.7	腰椎 1~4 BMD/(g/cm ²)	0.925±0.145
脂肪量/kg	18.4±5.7	股骨颈 BMD/(g/cm ²)	0.725±0.116
肌肉量/kg	34.7±3.9	总髌 BMD/(g/cm ²)	0.804±0.118

表 2 骨质疏松症患者和非骨质疏松症患者特征之间的比较

Table 2 Comparison of characteristics between osteoporosis patients and non-osteoporosis patients

参数	非骨质疏松症患者(n=152)	骨质疏松症患者(n=78)	P 值
年龄/岁	61.4±5.5	64.8±5.9	0.001
绝经年龄/岁	49.9±4.9	48.2±3.8	0.028
绝经年数/年	12.2±6.7	15.9±7.7	0.001
身高/cm	156.6±4.7	153.1±4.4	0.021
体重/kg	57.9±6.5	52.7±7.7	0.001
脂肪量/kg	19.8±4.9	17.1±5.3	0.001
肌肉量/kg	34.9±3.7	33.0±3.2	0.001
脂肪量/肌肉量	0.59±0.13	0.51±0.11	0.003
肌酐/(mg/dL)	0.69±0.16	0.64±0.13	0.124
25(OH)D/(nmol/L)	44.7±15.3	43.0±14.2	0.443
骨硬化蛋白/(pmol/L)	67.3±21.4	53.5±17.3	0.001
总体 BMD/(g/cm ²)	1.06±0.08	0.93±0.09	<0.0001
腰椎 1~4 BMD/(g/cm ²)	1.003±0.116	0.812±0.114	<0.0001
股骨颈 BMD/(g/cm ²)	0.795±0.096	0.628±0.066	<0.0001
总髌 BMD/(g/cm ²)	0.887±0.093	0.704±0.057	<0.0001

校正年龄、绝经年龄、身高、脂肪量、肌肉量和体重后,发现血清骨硬化蛋白和全身、腰椎及髌关节的 BMD 呈正相关(表 4)。当使用全身或腰椎 BMD 作为因变量时, R^2 值的变化大于使用年龄、绝经年龄、

表 3 血清骨硬化蛋白水平与其他变量之间的相关性

Table 3 Correlation between serum osteosclerin levels and other variables

参数	未校正 P 值	已校正* P 值	已校正# P 值
年龄/岁	0.094	0.118	-
绝经年龄/年	0.063	0.282	-
绝经年数/年	0.041	0.483	-
身高/cm	0.021	0.693	-
体重/kg	0.132	0.034	0.132
脂肪量/kg	0.131	0.031	0.130
肌肉量/kg	0.033	0.578	0.021
总体 BMD/(g/cm ²)	0.369	<0.0001	0.393
腰椎 BMD/(g/cm ²)	0.305	<0.0001	0.321
股骨颈 BMD/(g/cm ²)	0.280	<0.0001	0.304
全髌 BMD/(g/cm ²)	0.315	<0.0001	0.337

注: * 为调整年龄、绝经年龄和身高; # 为调整年龄、更年期、身高和体重。

绝经年龄与血清骨硬化蛋白对 BMD 的影响相似,而脂肪量则没有影响。

3 讨论

本研究表明,在中国汉族绝经后妇女中,非骨质疏松症患者的血清硬化蛋白含量显著高于患有骨质疏松症的患者。血清骨硬化蛋白水平与全身、腰椎和整个髌部的 BMD 水平呈正相关,并且也是绝经后妇女每个部位 BMD 的独立预测因子。在先前的几项研究中已经报道了类似的结果^[7-9]。有研究^[8]报道了绝经后骨质疏松症女性血清骨硬化蛋白水平低于非绝经后女性,同时还发现骨硬化蛋白水平与腰椎骨密度呈正相关。Mödder 等^[9]发现全身和腰椎的 BMD 水平与中年女性的血清骨硬化蛋白水平呈正相关,此外老年妇女(>60 岁)的 BMD 和微观结构参数也与血清骨硬化蛋白水平呈正相关。当绝经前和绝经后妇女的数据合并时,确实发现了血清骨硬化蛋白和股骨颈 BMD 之间呈显著负相关。然而,同一项研究报道,整个组或绝经前和绝经后亚组的肌肉量、脂肪量或身高作为因变量。当使用全髌骨密度作为因变量时,血清硬化蛋白水平与整个髌或

表 4 多因素线性回归分析 BMD 降低的危险因子

Table 4 Multivariate linear regression analysis of risk factors for BMD reduction

参数	总体 BMD				腰椎 BMD				全髌 BMD			
	β	P 值	R^{2a}	R^2	β	P 值	R^{2a}	R^2	β	P 值	R^{2a}	R^2
骨硬化蛋白	0.343	<0.0001	0.124	0.157	0.277	<0.0001	0.063	0.101	0.324	<0.0001	0.100	0.121
脂肪量	0.170	0.002	0.020	0.030	0.234	<0.0001	0.173	0.055	-	0.203	-	-
肌肉量	0.241	<0.0001	0.158	0.061	0.222	<0.0001	0.048	0.050	0.211	<0.0001	0.048	0.051
年龄	0.201	<0.0001	0.040	0.060	0.160	0.001	0.022	0.034	0.240	<0.0001	0.073	0.067
绝经年龄	0.155	0.001	0.025	0.036	0.132	0.005	0.015	0.025	0.121	0.012	0.012	0.182
身高	-	0.84	-	-	-	0.912	-	-	-	0.057	-	-

注: R^{2a} 为调整后的 R^2 变化; R^2 为部分 R^2 ; β 为标准化回归系数。

腰椎骨密度之间无显著相关性^[7-9]。

据报道,长期残疾绝经后妇女的血清骨硬化蛋白水平高于绝经后对照组,与骨特异性碱性磷酸酶呈负相关,与血清羧基末端肽 I 型胶原 (CTX) 呈正相关^[10]。这些结果表明,高骨硬化蛋白血症与骨形成减少有关。骨硬化蛋白抗体作为最近被开发用于治疗骨质疏松症的新型药物,已显示出对大鼠^[11]和健康男性及绝经后妇女具有显著的促进骨形成作用。尽管在研究人群、骨硬化蛋白试剂盒和多元回归分析模型方面存在一些差异,但这种差异的根本原因尚不清楚^[12]。然而,有一些临床研究结果支持血清骨硬化蛋白水平可能与绝经后妇女的 BMD 呈正相关的理论。

首先,Mödder 等^[9]研究发现,男性血清骨硬化蛋白水平高于女性,可能是因为较高的骨量会释放更多的骨硬化蛋白。这可能部分解释了为什么血清骨硬化蛋白在患有骨质疏松症的女性中较低,因此骨密度低于没有骨质疏松症的女性;其次,在原发性甲状旁腺功能亢进症 (PHPT) 患者中,血清硬化蛋白降低通常由于继发性骨质疏松症导致,其血清骨硬化蛋白低于 PHPT 治疗的患者或无甲状旁腺疾病的对照患者^[13];第三,在患有骨质疏松症的绝经后妇女中,通过利塞膦酸盐治疗引起血清骨硬化蛋白和骨密度增加^[14]。在类风湿性关节炎患者中报告了类似的发现,其中 tocilizumab (一种抗 IL-6 药物) 的给药导致血清骨硬化蛋白水平的增加,而不管疾病对治疗的反应如何^[14]。在该研究中还显示,即使在校正年龄、绝经年龄和身高后,体重、BMI 和脂肪量与血清硬化蛋白也呈正相关。该结果可能表明血清骨硬化蛋白和脂肪量之间存在一些潜在联系,因为脂肪组织已被确认为是控制骨量的重要器官。

本研究仍存在局限性。首先,本研究是横断面设计,因此不能确定骨硬化蛋白与其他变量之间关联的致病性。对于没有骨质疏松症的女性,许多变量包括年龄、绝经年龄和 BMI 都不匹配。这些变量均会影响骨量和 BMD。另外,不包括在此次研究中的生活方式也可能影响骨硬化蛋白浓度。虽然笔者在相关分析中调整了几个变量,但仍可能存在一些未被认识的混杂因素;其次,目前没有关于骨硬化蛋白的代谢或肾清除的信息,因此不确定骨硬化蛋白是否会在患有肾功能障碍的老年骨质疏松女性中累积。虽然血清肌酐在两组之间没有差异,但可能需要精确测定肾功能;第三,尚不清楚测量的骨硬化蛋白是否与活性骨硬化蛋白相同或反映骨细胞中骨硬

化蛋白的合成。

总之,此次研究的数据表明,在中国汉族绝经后妇女中,非骨质疏松症女性的血清骨硬化蛋白水平高于骨质疏松症女性。血清骨硬化蛋白与全身、腰椎和髌部的骨密度及脂肪量呈正相关。

【参 考 文 献】

- [1] Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(6): 2635-2643.
- [2] Hill TP, Später D, Taketo MM, et al. Canonical Wnt/beta-catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes [J]. *Developmental Cell*, 2005, 8(5): 727-738.
- [3] Glass DA, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt Signaling in Differentiated Osteoblasts Controls Osteoclast Differentiation [J]. *Developmental Cell*, 2005, 8(5): 751-764.
- [4] Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist [J]. *Embo Journal*, 2003, 22(23): 6267-6276.
- [5] Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST) [J]. *Hum.mol.genet*, 2001, 10(5): 537-543.
- [6] Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody [J]. *Journal of Bone & Mineral Research*, 2011, 26(1): 19-26.
- [7] Polyzos SA, Anastasilakis AD, Bratengeier C, et al. Serum sclerostin levels positively correlate with lumbar spinal bone mineral density in postmenopausal women-the six-month effect of risedronate and teriparatide [J]. *Bone*, 2011, 48(3): 1171.
- [8] McNulty M, Singh RJ, Li X, et al. Determination of serum and plasma sclerostin concentrations by enzyme-linked immunoassays [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1159-1162.
- [9] Mödder U, Hoey K, Amin S, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men [J]. *J. Bone Miner. Res.*, 2011, 26(2): 373-379.
- [10] Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5): 2248-2253.
- [11] Tian XY, Setterberg RB, Li X, et al. Treatment with a sclerostin antibody increases cancellous bone formation and bone mass regardless of marrow composition in adult female rats [J]. *Bone*, 2010, 47(3): 529-533.
- [12] Ardawi MS, Al-Kadi HA, Rouzi AA, et al. Determinants of serum sclerostin in healthy pre- and postmenopausal women [J]. *Journal of Bone & Mineral Research*, 2011, 26(12): 2812-2822.
- [13] van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NA, et al. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2010, 163(5): 833-837.
- [14] Sheng Z, Xu K, Ou Y, et al. Relationship of body composition with prevalence of osteoporosis in central south Chinese postmenopausal women [J]. *Clinical Endocrinology*, 2011, 74(3): 319-324.

(收稿日期: 2019-02-23; 修回日期: 2019-05-06)