

日常膳食锌摄入水平与绝经后女性骨密度之间的关系：一项基于 DRYAD 数据库的二次分析

倪佳^{1*} 王芳¹ 王皓²

1. 郑州大学附属洛阳中心医院生殖医学中心, 河南 洛阳 471000
2. 郑州大学附属洛阳中心医院心内科, 河南 洛阳 471000

中图分类号: R683.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 07-1001-04

摘要: **目的** 明确每日膳食锌摄入量与绝经后女性骨密度之间的相关性。**方法** 采用 Empowerstats 和 R 软件对 DRYAD 数据库数据进行二次分析, 通过线性回归探索每日膳食锌摄入量与绝经后女性骨密度之间的线性关系, 并采用广义加性模型进行曲线拟合分析二者间的非线性关系。**结果** 该研究共纳入 282 例绝经后女性。在调整年龄、每日钙摄入量后, 每日膳食锌摄入量和绝经后女性髋骨骨密度存在阈值关联。当每日摄入锌超过 32.9 mg 时, 每日锌摄入量每增加 1 mg, 髋骨骨密度增加 4.87 mg/cm² ($P<0.05$)。**结论** 每日膳食锌摄入量与绝经后女性骨密度之间存在阈值效应关系, 这将为今后绝经后女性预防骨质疏松的营养支持与补充提供依据和指导。
关键词: 锌; 骨密度; 绝经后女性; 骨质疏松

Relationship between daily dietary zinc intake and bone mineral density of postmenopausal women: A secondary analysis based on the DRYAD database

NI Jia^{1*}, WANG Fang¹, WANG Hao²

1. Center for Reproductive Medicine, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471000
2. Department of Cardiology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471000, China
* Corresponding author: NI Jia, Email: nijia666666@126.com

Abstract: Objective To identify the correlation between daily dietary zinc intake and bone mineral density in postmenopausal women. **Methods** The Empowerstats and R software were used for secondary analysis of DRYAD database data. Linear regression was used to explore the linear relationship between daily dietary zinc intake and bone mineral density in postmenopausal women, and generalized additive model was used for curve fitting analysis of the non-linear relationship. **Results** The study contains 282 cases of postmenopausal women. After adjusting for age and daily calcium intake, there was a threshold relationship between daily dietary zinc intake and bone mineral density of the hip in postmenopausal women. When the daily intake of zinc exceeded 32.9 mg, every 1 mg increase in daily zinc intake, the hip bone mineral density increased by 4.87 mg/cm² ($P<0.05$). **Conclusion** There is a threshold effect relationship between daily dietary zinc intake and bone mineral density in postmenopausal women, which may provide fundamental information and valuable guidance for future nutritional support and supplementation in postmenopausal women to prevent osteoporosis.

Key words: zinc; bone mineral density; postmenopausal women; osteoporosis

股骨颈骨折被称为“人生中最后一次骨折”, 严重威胁人类健康。中老年人群跌倒后容易骨折, 主要是由于骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 所致。据统计, 全世界约有 2 亿人罹患 OP, 每年骨质疏松性骨

折约有 900 万例次, 骨折后自主生活能力的丧失, 为家庭、社会带来沉重的经济负担^[1]。骨质疏松症早期是一种可以预防和治疗的疾病, 但很多患者直到发生骨折时才被诊断出患有骨质疏松^[2]。女性在绝经后, 雌激素水平迅速下降, 骨质显著流失, 对老年女性积极展开营养支持, 做好 OP 预防工作具有重要意义^[3-4]。锌元素是细胞内最丰富的微量元

* 通信作者: 倪佳, Email: nijia666666@126.com

素,其不仅是体内 200 多种酶和活性蛋白质的激活因子,发挥调节酶的催化、促进蛋白质之间相互作用、调节基因表达等作用,其在骨骼生长、发育和稳态维持中也发挥着重要作用^[5-6]。人体锌缺乏常常伴随多种骨骼状态异常^[7-11]。目前,关于锌元素与骨密度的关系的研究主要集中在儿童中,暂无在绝经后女性人群中的研究报道。因此,本文拟通过对 DRYAD 上的一项数据进行二次分析,探索日常膳食锌摄入量与绝经后女性骨密度之间的关系。

1 研究对象和方法

1.1 数据来源

本研究中使用的数据来自开放存取数据库 DRYAD 网站 (<https://DATADRYAD.org/>),该网站允许用户免费下载原始数据,并提供适当的引用(Dryad 数据包: <https://doi.org/10.5061/dryad.36k08>)^[12]。

1.2 研究对象

原文报告的研究中,它是一项前瞻性队列研究,以探讨饮食模式、身体肌肉含量、脂肪含量等因素与绝经后女性骨密度之间的关系^[12]。原文作者在哈尔滨市红旗社区卫生院根据入排标准共收录了 373 名志愿者。入选标准:(1)绝经后女性,对绝经的定义为停经至少一年;(2)50~65 岁;(3)居住在哈尔滨至少 5 年。排除标准:(1)钙代谢或钙吸收障碍者;(2)骨骼障碍;(3)有胃肠道疾病、冠心病、中风、糖尿病、癌症、甲状腺或甲状旁腺疾病、慢性肝病或慢性肾病;(4)既往有卵巢手术、绝经前子宫切除术、胃切除术和甲状腺切除术;(5)使用雌激素或服用药物一个月或更长时间;(6)可能发生居住地迁移的流动人口。最终,有 282 名女性被纳入研究。该研究方案经国家营养与食品安全研究所中国疾病预防控制中心伦理审查委员会^[12]。原文^[12]随访了两年,本研究仅使用基线数据对日常膳食锌摄入量与绝经后女性骨密度之间的关系进行二次分析。

1.3 统计学方法

数据分析采用 EmpowerStats 与 R 软件。计量资料根据是否符合正态分布,采用均数±标准差或中位数(M)[四分位数间距(P25~P75)]表示,符合正态分布的计量资料组间比较采用 One-Way Anova 检验,不符合正态分布的计量资料组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料以率表示,组间比较采用卡方检验,对于频数低于 10 的计数资料,组间比较采用 Fisher 精确概率法。每日锌摄入量与

骨密度之间的线性关系和 95% 置信区间(95% confidence interval, 95% CI)采用线性回归模型计算。同时将每日锌摄入量三等分组,并进行趋势性检验,验证结果稳定性。使用广义加性模型评估每日锌摄入量与骨密度之间的非线性关系,并拟合出曲线关系图,并进一步使用两分段线性回归模型,探索可能的饱和效应或阈值效应。

2 结果

2.1 受试者一般临床资料对比

一共有 282 名受试者纳入最后分析,一般临床资料情况见表 1。每日钙摄入量在每组间存在差异($P<0.001$),而且钙摄入量和每日锌摄入量呈正相关。年龄、绝经年限、收缩压、舒张压、肌肉含量、脂肪含量、骨密度、绝经后体重变化、吸烟、饮酒、饮茶、BMI 等在 3 组间均无明显差异。

2.2 每日膳食锌摄入量与骨密度之间的关系

表 2 展示了每日膳食锌摄入量与骨密度之间的关系效应量 β 值和 95% CI。其中,在计算效应量 β 值时,由于骨密度单位为 g/cm^2 ,数值取值均小于 1,为更好显示 β 情况,将骨密度数据放大 1 000 倍,即单位变为 mg/cm^2 。从表 2 中可以看出,无论将每日膳食锌摄入量作为连续变量、分类变量或是等级变量,在各校正模型中,其与髌骨骨密度间均未见明显直线关系。进一步探索非线性关系。以每日锌摄入量为自变量,以髌骨骨密度为因变量进行平滑曲线拟合。从图 1 中可观察到,每日膳食锌摄入量与髌骨骨密度之间可能存在非线性关系。下一步进一步在拐点两侧建立模型,进一步验证是否存在曲线阈值关系并量化。结果显示,在调整潜在混杂因素(如年龄、每日钙摄入量)后,每日膳食锌摄入量和髌骨骨密度存在阈值关系(图 1)。当每日摄入锌超过 32.9 mg 时,每日锌摄入量每增加 1 mg,髌骨骨密度增加 4.87 mg/cm^2 ($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

本文通过对一项已发表的 DRYAD 数据进行二次分析发现,在调整潜在混杂因素后,每日膳食锌摄入量和绝经后女性髌骨骨密度存在阈值关系。当每日膳食摄入锌超过 32.9 mg 时,锌摄入量每增加 1 mg,髌骨骨密度增加 4.87 mg/cm^2 ($P<0.05$)。据笔者所知,既往暂无对每日膳食锌摄入量与绝经后女性骨密度之间非线性关系的报道。

表 1 受试者一般临床特征描述

Table 1 General clinical characteristics of the subjects

每日锌摄入量 (三分组)	低 (0.72~1.93)	中 (1.94~2.58)	高 (2.58~6.34)	P 值	P 值*
例数	94	94	94		
绝经年限/年	5.50(3.00~9.00)	6.00(3.00~10.00)	6.00(3.00~9.75)	0.590	0.647
收缩压/mmHg	126.05±16.60	131.52±20.99	127.15±18.05	0.106	0.228
舒张压/mmHg	76.05±9.98	76.86±10.79	75.88±10.46	0.791	0.856
绝经后体重变化/kg	1.50(0.50~3.00)	0.20(1.00~3.42)	2.50(0.50~3.50)	0.562	0.383
髋骨骨密度/(g/cm ²)	0.55±0.12	0.55±0.10	0.55±0.12	0.975	0.902
肌肉含量	35.58±4.65	36.37±4.66	35.90±4.72	0.607	0.763
脂肪含量	33.88±4.38	35.00±4.51	34.94±4.89	0.300	0.337
BMI/(kg/m ²)	24.46±2.96	24.93±2.98	24.78±2.78	0.532	0.705
WTH	0.85±0.05	0.85±0.05	0.86±0.05	0.512	0.491
年龄/岁	55.50±3.70	56.53±3.87	56.29±3.88	0.156	0.169
每日钙摄入量/mg	573.96(405.93~728.86)	775.88(611.00~891.63)	961.88(799.32~1160.61)	<0.001	<0.001
是否吸烟				0.484	0.616
不吸烟	91(96.81%)	92(97.87%)	89(94.68%)		
吸烟	3(3.19%)	2(2.13%)	5(5.32%)		
是否饮酒				0.405	0.443
不饮酒	89(94.68%)	89(94.68%)	85(90.43%)		
饮酒	5(5.32%)	5(5.32%)	9(9.57%)		
是否饮茶				0.447	0.486
不饮茶	83(88.30%)	88(93.62%)	85(90.43%)		
饮茶	11(11.70%)	6(6.38%)	9(9.57%)		
怀孕次数				0.562	0.597
0	2(2.13%)	1(1.06%)	0(0.00%)		
1~2	47(50.00%)	41(43.62%)	46(48.94%)		
≥3	45(47.87%)	52(55.32%)	48(51.06%)		

注：*：该 P 值是采用 Kruskal-Wallis 秩和检验得出。

表 2 线性回归模型分析每日膳食锌摄入量与髋骨骨密度之间的关系

Table 2 Analysis of the relationship between daily dietary zinc intake and hip bone mineral density by a linear regression model

变量	模型 0 (β,95%CI,P 值)	模型 1 (β,95%CI,P 值)	模型 2 (β,95%CI,P 值)
每日锌摄入量/mg	1.15, (-0.37,2.66), 0.1395	1.35, (-0.12,2.82), 0.0737	0.08, (-1.93,2.08), 0.9406
每日锌摄入量三分组			
低	0	0	0
中	1.96, (-30.71,34.62), 0.9066	9.77, (-22.08,41.63), 0.5480	-6.35, (-46.02,33.31), 0.7540
高	3.74, (-28.92,36.41), 0.8224	9.71, (-22.06,41.48), 0.5497	-10.17, (-50.25,29.90), 0.6196
趋势性检验	1.87, (-14.43,18.18), 0.8221	4.83, (-11.03,20.69), 0.5507	-5.07, (-25.03,14.90), 0.6197

注：模型 0 无校正；模型 1：校正基本人口学信息，如年龄；模型 2：在模型 1 基础上加入每日钙摄入量。

表 3 每日膳食锌摄入量与骨密度之间的阈值关系

Table 3 Threshold relationship between daily dietary zinc intake and bone mineral density

每日膳食锌摄入量 折点值/mg	效应值(β)	95%CI	P 值
<32.8	-0.24	-2.35,1.88	0.8271
>32.8	4.87	1.17,8.58	0.0104

锌元素是骨代谢过程中多种关键酶的主要辅助因子,在骨骼的生长发育中具有重要作用。在绝经后女性中,营养对骨质流失率起着关键作用。导致

老年人骨质流失的一个因素可能是亚临床锌缺乏,这是由于饮食中微量营养素的摄入减少和吸收减少所致^[13-14]。Lowe 等^[13]研究表明,血清中锌的含量在调节骨骼沉积和吸收方面起着重要作用。Kalita 等^[1]则研究发现,锌缺乏可以通过抑制骨骼生长和增加骨吸收进而增加骨质疏松发展的风险。Strause 等^[3]在一项为期 2 年、双盲、安慰剂对照试验中发现,补充钙的健康老年绝经后妇女的骨丢失可以通过同时增加锌、锰、铜等微量矿物质的摄入而进一步阻止。

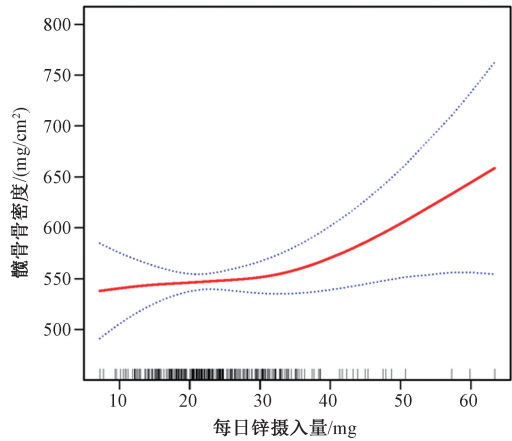


图 1 每日膳食锌摄入量与髋骨骨密度之间曲线拟合图

Fig.1 Curve fit between daily dietary zinc intake and hip bone mineral density

综上所述,对于绝经后女性,在校正年龄、每日钙摄入量后,每日膳食锌摄入量与骨密度呈正相关。对该非线性关系的探索和细化量化,能够对今后绝经后女性预防 OP 的营养支持与补充提供依据和指导。本文纳入分析的研究对象均为绝经后女性,因此该结论是否适用于其他年龄段人群以及男性,仍有待更多研究进一步分析和验证。

【 参 考 文 献 】

[1] Kalita N, Choudhury BD. A cross sectional study evaluating the association of serum calcium, serum magnesium, and body mass index in premenopausal and postmenopausal women[J]. Int J Res Med Sci, 2017, 5(5):1953-1958.

[2] 何跃辉,陈狄,高谦,等.围绝经期和绝经后女性骨密度的变化及其相关危险因素分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(2):185-188.

[3] Strause L, Saltman P, Smith KT, et al. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals[J]. J Nutr, 1994, 124(7): 1060-1064.

[4] 赵丹,施丹,史晓.围绝经期女性预防骨质疏松症研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 118-121.

[5] 刘婧均,左群.微量元素铜、锌、硒、铁在机体氧化应激与炎症状态下的变化及机制研究进展[J].中国运动医学杂志, 2019, 38(2): 159-164.

[6] 李亚洁,周春兰,韦安阳.微量元素锌在防护自由基损伤中的作用[J].广东微量元素科学, 2001, 8(7): 1-3.

[7] Oner G, Bhaumick B, Bala RM. Effect of zinc deficiency on serum somatomedin levels and skeletal growth in young rats [J]. Endocrinology, 1984, 114(5): 1860-1863.

[8] Hurley LS. Teratogenic aspects of manganese, zinc, and copper nutrition[J]. Physiol Rev, 1981, 61(2): 249-295.

[9] Da CFR, Marquiegui IM, Elizaga IV. Teratogenicity of zinc deficiency in the rat: study of the fetal skeleton[J]. Teratology, 1989, 39(2): 181-194.

[10] Hsieh HS, Navia JM. Zinc deficiency and bone formation in guinea pig alveolar implants [J]. J Nutr, 1980, 110 (8): 1581-1588.

[11] Ronaghy HA, Reinhold JG, Mahloudji M, et al. Zinc supplementation of malnourished schoolboys in Iran: increased growth and other effects [J]. Am J Clin Nutr, 1974, 27 (2): 112-121.

[12] Chen YJ, Xiang J, Wang ZQ, et al. Associations of bone mineral density with lean mass, fat mass, and dietary patterns in postmenopausal Chinese women: A 2-year prospective study [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137097.

[13] Lowe NM, Fraser WD, Jackson MJ, et al. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? [J]. Proc Nutr Soc, 2002, 61(2): 181-185.

[14] Thomson AB, Keelan M. The aging gut [J]. Can J Physiol Pharmacol, 1986, 64(1): 30-38.

(收稿日期: 2020-02-11; 修回日期: 2020-02-23)