绝经后骨质疏松症妇女血清瘦素水平与骨密度的关系

王文汇 姚学海 董晓林 崔莹 颜淑红

【摘要】 目的 观察绝经后骨质疏松症妇女血清瘦素水平与骨密度(BMD)、骨矿含量(BMC)的相关性。方法 ELISA法检测32名绝经后骨质疏松症妇女(绝经组)和27名体重指数(BMI)相匹配的非绝经正常对照者(非绝经组)的空腹血清瘦素浓度,双能X线骨密度仪测定受试者腰椎BMD、BMC、T值、Z值。结果 绝经组和非绝经组的血清瘦素浓度分别为 $12.43 \pm 7.90 \text{ ng/ml}$ 和 $11.76 \pm 4.42 \text{ ng/ml}$,两组之间无差异;两组血清瘦素浓度均与体重、BMI和脂肪含量(Fat%)显著正相关,绝经组的瘦素水平与BMD及BMC无相关性,非绝经组瘦素浓度与BMDL3和BMCL5相关($r = 0.132, P < 0.05; r = 0.140, P < 0.05$),但调整BMI后瘦素浓度与BMD及BMC的相关性消失($r = 0.079, P > 0.05; r = 0.067, P > 0.05$)。结论 成年妇女瘦素水平与体重、体脂及脂肪含量显著相关,瘦素不是绝经后妇女骨质疏松症的主要影响因素。

【关键词】 绝经后妇女;骨质疏松症;瘦素;BMD;BMC

The relationships of serum leptin concentrations to bone mineral densities in postmenopausal women with osteoporosis WANG Wenhui, YAO Xuehai, DONG Xiaolin, et al. Jian Clinical Medical College, Jinan Central Hospital, Shandong University, Jinan 250013, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationships of serum leptin concentrations to bone mineral densities (BMD) and bone mineral contents (BMC) in postmenopausal women with osteoporosis. **Methods** Thirty two postmenopausal women with osteoporosis (postmenopausal group) and twenty seven body mass index (BMI)-matched premenopausal healthy women (premenopausal group) were included in this study. Serum leptin concentrations were determined using ELISA. BMD, BMC, T score and Z score of all spines were measured by dual energy X-ray absorptiometry. **Results** Serum leptin concentrations of postmenopausal group and premenopausal group, which were $12.43 \pm 7.90 \text{ ng/ml}$ and $11.76 \pm 4.42 \text{ ng/ml}$, had high positive correlation with body weight, BMI and total fat mass (Fat%) although they had no difference in two groups. Serum leptin concentrations weren't correlated with BMD and BMC in postmenopausal group, but had weak correlation with BMDL3 and BMCL5 in premenopausal group. These relationships were disappeared after adjustment for BMI. **Conclusion** Serum leptin level in women is high correlated with body weight, BMI and Fat%. It's not a mainly factor affecting osteoporosis of postmenopausal women.

【Key words】 Postmenopausal women; Osteoporosis; Leptin; Bone mineral densities; Bone mineral content

瘦素是脂肪细胞ob基因表达的蛋白分子,肥胖时血清瘦素水平明显升高^[1],而肥胖者骨质疏松的发生率低于非肥胖者^[2],因此,体重增加所介导的高瘦素水平与高骨量之间的相关性和相关机制,成为近年来的研究热点。本研究通过对绝经后骨质疏松症妇女脂肪含量、瘦素水平、腰椎BMD、BMC等因素

的监测,探讨瘦素与骨代谢的相关性。

材料和方法

本研究选择腰椎骨质疏松症的绝经后妇女32例,符合WHO于1994年确立的诊断标准,即腰椎骨密度在同性别青年骨峰值均值-2.5s以下,年龄47~69岁,绝经时间(YSM)1~22年,体重指数(BMI)20.93~32.89 kg/m²,Fat%为30.53~48.08%。选择年龄、体重指数相匹配的非绝经期正常女性27例为

作者单位:250013 济南,山东大学临床学院济南市中心医院内分泌科(王文汇 董晓林 崔莹 颜淑红);济南市历城区中医院外科(姚学海)

对照组。选择对象无骨折史,无手术绝经史,继发性骨质疏松症及服用对骨代谢有影响的药物者亦不被纳入。

受试对象测量身高、体重,计算体重指数(BMI) = 体重/身高²(kg/m²)及脂肪含量(Fat%) = 1.2 × BMI + 0.23 × 年龄 - 5.4。空腹 10 h 于次日清晨 8am 抽空腹血,离心取血清,置于 -70℃ 冰箱内储存待用。用 ELISA 法检测血清瘦素浓度,采用美国 DSL 公司试剂盒,批号 11089 - A,批内变异系数 4.9%。用法国 Medlink 公司双能 X 线骨密度仪对受试者腰椎的 BMD、BMC、T 值(T score,与同性别青年骨峰值的标准差)、Z 值(Z score,与同性别同龄者骨峰值的标准差)进行测定。

数据用均数 ± 标准差表示($\bar{x} \pm s$),偏态分布数据进行自然对数转换。参数比较用成组资料的 t 检验,相关分析用 Pearson 相关分析。所有统计学资料

均由 SAS6.12 软件包完成。

结 果

绝经后骨质疏松组与绝经前正常对照组的身高、体重、BMI、Fat% 相匹配,绝经组瘦素浓度为 12.43 ± 7.90 ng/ml,非绝经组瘦素浓度为 11.76 ± 4.42 ng/ml,两组瘦素浓度无明显差异(见表 1)。

表 1 绝经组及非绝经组临床资料

项目	绝经组(n=32)	非绝经组(n=27)
年龄(year)	58.00 ± 7.55(47 ~ 69)*	44.45 ± 5.70(34 ~ 51)
身高(cm)	157.71 ± 5.34(149 ~ 167)	160.43 ± 5.41(153 ~ 170)
体重(kg)	66.79 ± 10.39(49 ~ 91)	63.36 ± 9.50(51 ~ 84)
BMI(kg/m ²)	26.66 ± 3.98(20.93 ~ 32.89)	24.46 ± 2.85(20.58 ~ 29.76)
Fat%	36.70 ± 5.69(30.53 ~ 43.08)	34.18 ± 4.32(30.02 ~ 41.58)
瘦素(ng/ml)	12.43 ± 7.90(5.21 ~ 19.75)	11.76 ± 4.42(4.96 ~ 17.32)
绝经时间(YSM)	9.71 ± 7.77(1 ~ 22)	—

注: P < 0.001

表 2 绝经组及非绝经组腰椎骨检测指标

项目	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅
绝经组(n=32)					
BMD(g/cm ²)	0.57 ± 0.14	0.67 ± 0.18	0.74 ± 0.17	0.79 ± 0.22	0.62 ± 0.14
BMC(g/cm)	5.78 ± 1.45	8.03 ± 2.58	9.21 ± 2.60	10.43 ± 3.87	8.18 ± 2.97
T score	-2.51 ± 1.04	-1.79 ± 1.28	-1.74 ± 1.11	-1.61 ± 1.42	-2.67 ± 0.87
Z score	-1.83 ± 1.00	-0.76 ± 1.44	-0.91 ± 1.07	-0.83 ± 1.41	-1.90 ± 0.96
非绝经组(n=27)					
BMD(g/cm ²)	0.86 ± 0.13	0.98 ± 0.13	1.13 ± 0.23	1.08 ± 0.14	0.93 ± 0.13
BMC(g/cm)	8.12 ± 1.68	11.62 ± 1.97	13.55 ± 1.93	15.45 ± 2.67	13.17 ± 2.53
T score	-0.40 ± 0.96	0.43 ± 0.92	0.37 ± 0.91	0.28 ± 0.87	0.69 ± 0.82
Z score	0.24 ± 0.92	0.62 ± 0.84	0.64 ± 0.78	0.57 ± 0.89	-0.37 ± 0.87

注:两组各值比较均为 P < 0.001

表 3 绝经组及非绝经组瘦素浓度*相关因素分析

项目	绝经组	非绝经组
年龄(year)	-0.019	-0.048
绝经时间(YSM)	-0.063	-0.047
身高	-0.004	-0.013
体重	0.372*	0.325*
BMI	0.683**	0.597**
Fat%	0.512**	0.492**
BMD		
L ₁	-0.067	-0.045
L ₂	0.152	0.093
L ₃	0.069	0.132*
L ₄	0.087	0.096
L ₅	0.143	-0.069
BMC		
L ₁	0.025	0.033
L ₂	0.095	0.047
L ₃	-0.028	0.092
L ₄	0.141	0.067
L ₅	0.206	0.140*

注:*瘦素浓度 ln 转换后进行分析,* P < 0.05,** P < 0.001

绝经后骨质疏松组腰椎 L1 ~ L5 的 BMD、BMC、Tscore、Zscore 与绝经前正常对照组比较均有显著差异(P < 0.001,见表 2)。

瘦素的相关因素分析显示,瘦素浓度与 BMI 以及 Fat% 呈强正相关关系,与体重也有相关性,绝经后骨质疏松组中瘦素浓度与各腰椎的 BMD 及 BMC 均不相关,与绝经前正常对照组的 BMDL3 和 BMCL5 呈弱相关,调整 BMI 的影响后,瘦素浓度与 BMDL3(r = 0.079, P > 0.05)和 BMCL5(r = 0.067, P > 0.05)不再相关(见表 3)。

讨 论

瘦素在成熟脂肪组织高水平表达,是调节机体脂肪沉积的重要细胞因子。它既可以抑制食欲,降低能量摄入,又可以增加活动和能量代谢,促进能量消耗。研究认为这些作用是瘦素与丘脑的受体结合

后,抑制具有摄食作用的神经肽 Y(NPY)mRNA 的表达和 NPY 的分泌来实现的^[1]。大量的研究已经证实,瘦素与体脂及脂肪含量显著正相关,肥胖者血清瘦素水平明显高于非肥胖者^[3-5]。

血清瘦素的分泌有明显的昼夜节律,在午夜出现高峰,与骨重建的活性高峰在夜间类似^[6]。动物研究发现,瘦素可以减少去卵巢大鼠骨小梁丢失,防止小梁结构发生改变以及骨膜骨形成,显著提高骨保护素(OPG)mRNA 的稳态水平及其蛋白分子的表达和分泌,提示瘦素对大鼠的骨形成具有调节作用,可显著防止去卵巢诱导的大鼠骨量丢失^[7]。人骨髓间质细胞 hMS2-12 具有向成骨细胞和脂肪细胞分化的潜能。用瘦素体外培养的人骨髓间质细胞 hMS2-12,能刺激其向成骨细胞的转化,同时抑制该细胞向脂肪细胞的转化,其矿化基质提高 59%^[8]。

有研究显示^[2],体重较大的人有较高的骨密度,体重与 BMD 及 BMC 呈正相关,在肥胖妇女,较高的骨质量与高雌激素浓度、性激素结合球蛋白降低及游离性激素增加、类胰岛素生长因子-1 和高胰岛素血症有关。Julie A^[9]对健康妇女的研究发现,L₅、Ward's 三角、大转子以及全身的 BMC 与血清瘦素浓度显著正相关,调整年龄、体重及体脂含量后,瘦素浓度的自然对数仍与 L₅ 的 BMD 相关。但有的研究与上述结果相反。Ruhl^[10]对 5815 名美国成年人髌部骨密度及血清瘦素浓度进行了检测,虽然男性和绝经前后的妇女髌部 BMD 与瘦素浓度均有明显相关性,但调整 BMI 及与骨密度相关的其它的相关因素后,绝经前后妇女的 BMD 与瘦素浓度不再相关,<60 岁的男性则表现为负相关。Blum^[11]对 153 名绝经前妇女的研究发现,体重固定的条件下,高脂肪含量和高瘦素水平与 BMD 呈负相关。Ersin Odabasi^[12]对绝经后骨质疏松症妇女的研究以及 Lchiro Lwamoto^[13]对绝经前后健康妇女的研究,也不支持瘦素与 BMD 及 BMC 的相关性,未发现瘦素对骨质疏松的直接影响。

本研究中,两组瘦素浓度无显著差异,瘦素浓度在绝经后骨质疏松组与绝经前正常对照组中与 BMI 和 Fat% 均呈显著正相关,与体重也有相关性,这与国内外文献报道一致。本研究中,瘦素与正常对照组腰椎的 BMDL3 及 BMCL5 有较弱的相关性,但调整

BMI 的影响后,其相关性消失。故笔者认为,瘦素仅与体脂含量密切相关,对骨密度及骨矿含量的关系较小,对骨代谢没有直接作用,本实验中未能发现瘦素对绝经后妇女骨质疏松症的影响。

动物实验中瘦素对骨形成有调节作用,人类细胞体外培养中瘦素有刺激骨髓基质细胞向成骨细胞或脂肪细胞分化的能力,均不能排除瘦素对骨代谢的影响,是否依赖于其他因素的介导,尚需要进一步探讨。

参 考 文 献

- Zang Y et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372: 425.
- Khosla S, Atkinson EJ, Riggs BL, et al. Relationship between body composition and bone mass in women. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 857 - 863.
- Considine RV. Serum immunoreactive - Leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med*, 1996, 334: 292.
- Ostlund RE. Relation plasma Leptin concentration and body fat, gender age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 97: 3909.
- Ma ZM. Radioimmunoassay of Leptin in human plasma. *Clin Chem*, 1996; 42: 942.
- anabrocki EL, Hermida RC, Wright M, et al. Circadian variation of serum leptin in healthy and diabetic men. *Chronobiol Int*, 2001, 18: 273 - 283.
- Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy - induced bone loss in rats. *Endocrinology*, 2001, 142: 3546 - 3553.
- Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*, 1999, 140: 1630 - 1638.
- Julie A, Pasco MJ, Henry MA, et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 1884 - 1887.
- Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in the United States population. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 1896 - 1903.
- Blum M, Harris SS, Must A, et al. Leptin body composition and bone mineral density in premenopausal women. *Calcif Tissue Int*, 2003, Apr 14 [epub ahead of print]
- Ersin O, Metin O, Mustafa T, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Euro J Endo*, 2000, 142: 170 - 173.
- Lchiro L, Tsutomu D, Shoichiro K, et al. Relationships between serum leptin level and regional bone mineral density, bone metabolic markers in healthy women. *Acta Obstet Scand*, 2000, 79: 1060 - 1064.

(收稿日期:2003-3-18)