

高龄男性血清 N 端骨钙素的独立相关因素探讨

夏清 边平达 应奇峰 李秀央 寿张轩 陈锦平

【摘要】目的 探讨高龄男性血清骨钙素的独立相关因素。**方法** 对 1 429 例高龄男性进行一般情况调查,检测骨转换标志物、血生化和性激素等指标,采用多元回归分析方法筛选高龄男性血清骨钙素的独立相关因素。**结果** 高龄男性骨钙素的独立相关因素有甲状旁腺素($\beta=0.074, P=0.000$)、肌酐($\beta=0.049, P=0.000$)、癌症($\beta=2.431, P=0.000$)、BMI($\beta=-0.158, P=0.016$)、血钠($\beta=0.239, P=0.003$)、雌二醇($\beta=-0.036, P=0.033$)和 2 型糖尿病($\beta=-1.044, P=0.036$)。**结论** 积极防治癌症和肾功能不全,降低血清甲状旁腺素和血钠水平,维持合理的 BMI 和雌二醇水平,可能是降低高龄男性血清骨钙素水平的重要方法。

【关键词】 骨转换标志物 骨钙素 甲状旁腺素 高龄男性

Related factors to serum osteocalcin level in elderly men XIA Qing, BIAN Pingda, YING Qifeng, et al. Center for Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310024, China

【Abstract】Objective To investigate the related factors to serum osteocalcin level in elderly men. **Methods** A cross-sectional survey was conducted comprising a sample of 1 429 men aged 80 and over. Serum osteocalcin, parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D and sex steroids were measured. The related factors to serum osteocalcin level were analyzed with univariate and multivariate regression analyses. **Results** Multivariate analysis showed that parathyroid hormone($\beta=0.074, P=0.000$), creatinine($\beta=0.049, P=0.000$), cancer ($\beta=2.431, P=0.000$), body mass index ($\beta=-0.158, P=0.016$), serum sodium ($\beta=0.239, P=0.003$), estradiol($\beta=-0.036, P=0.033$), and type 2 diabetes mellitus ($\beta=-1.044, P=0.036$) were independent associated factors of serum osteocalcin level in elderly men. **Conclusion** The probable ways to decrease osteocalcin in men aged 80 and over are to prevent and cure cancer and chronic renal failure, to decrease the concentration of serum parathyroid hormone and serum sodium, and keep a proper body mass index and the concentration of serum estradiol.

【Key words】 Bone turnover markers Osteocalcin Parathyroid hormone Elderly men

骨质疏松症是一种以骨量低下、骨微结构破坏,导致脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病,该病可发生于不同性别和年龄,但多见于绝经后妇女和老年男性,已成为全球重要的健康问题之一^[1]。骨转换标志物(bone turnover markers, BTMs)是骨组织在其代谢过程中的产物,反映全身骨骼的代谢状况,通过检测 BTMs,可以判断骨丢失速率、了解骨质疏松症病情进展、指导临床干预措施的选择和调整^[2]。骨钙素是成骨细胞产生

的一种分子量约为 5 800D 的骨特异蛋白,是骨骼中除 I 型胶原蛋白(90%)外最常见的蛋白(3%)^[3]。临床研究表明,在老年男性中,骨钙素与骨密度呈负相关^[4-5],且是预测骨质疏松性骨折的独立因子^[6],但是目前国内外还缺少对高龄男性骨钙素独立相关因素的研究。为此,笔者对 1 429 例 80 岁以上的高龄男性进行 BTMs、血生化和性激素的测定,并采用多元回归分析方法来筛选骨钙素独立相关因素,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2014 年 1 月至 2015 年 12 月来本院体检的 1 429 例 80 岁以上的高龄男性,年龄 80~96 (84.84±3.52)岁。纳入标准:能同时接受 BTMs、血生化和性激素检测。排除标准:(1)患有痴呆、严重肝肾疾病、甲状腺功能亢进、原发性甲状旁腺功能亢进等疾病的患者;(2)正在接受双膦酸盐类、降钙素类、锶盐等抗骨质疏松

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.12.2016-275

基金项目:浙江省医药卫生平台重点资助计划项目(2016ZDA002);浙江省人民医院优秀青年人员科研启动基金(zry2015C002)

作者单位:310024 杭州,浙江省人民医院骨质疏松诊疗中心(夏清、边平达、应奇峰、寿张轩、陈锦平);浙江大学流行病学与卫生统计学系(李秀央)

通信作者:边平达, E-mail:bianpingda@hotmail.com

药物治疗的患者,或停止上述药物治疗 1 年以内的患者。

1.2 方法 询问并记录每例高龄男性的姓名、年龄和伴随疾病,包括高血压、冠心病、2 型糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性胃炎和癌症,并测量其身高和体重,计算 BMI。每例高龄男性均接受 BTMs、血生化 and 性激素等指标的检测。

1.2.1 BTMs 检测 采用日本 Roche e 601 免疫发光分析仪,选择电化学发光法。所有研究对象均于清晨 6:30~7:30 抽取空腹肘静脉血 10ml,血液样品在抽血后 2h 内离心,取血清置于-70℃冰箱,成批待检。分别测定骨钙素、甲状旁腺素(PTH)和 25-羟基维生素 D[25(OH)D]。

1.2.2 血生化指标检测 采用日本日立 7080 全自动生化分析仪。清晨空腹抽血,测定血糖、肌酐、尿酸、TG、TC、HDL-C、LDL-C、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血钾、血钠、血氯、血钙、血磷、血铁等项目。

1.2.3 性激素测定 采用美国雅培 i2000SR 全自动免疫发光分析仪,选择电化学发光法。清晨空腹抽血 5ml,分别测定雌二醇和睾酮。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,骨钙素与各因素间的单因素分析采用两独立样本 t 检验或二元定距变量的相关分析;高龄老年男性骨钙素的独立相关因素的筛选采用多元回归分析方法。

2 结果

2.1 一般情况 1 429 例高龄男性的一般情况见表 1。

2.2 高龄老年男性血清骨钙素的单因素分析 分别将伴随疾病(高血压、冠心病、2 型糖尿病、COPD、慢性胃炎和癌症)与骨钙素作两独立样本 t 检验,年龄、BMI、PTH、25(OH)D、血生化指标(血糖、肌酐、尿酸、TG、TC、HDL-C、LDL-C、hs-CRP、血钾、血钠、血氯、血钙、血磷、血铁)、雌二醇和睾酮与骨钙素作二元定距变量的相关分析,结果发现骨钙素的相关因素见表 2。

2.3 高龄老年男性血清骨钙素的多元回归分析 以上述单因素分析中与骨钙素相关的指标为自变量,以骨钙素为因变量进行多元回归分析,结果发现高龄男性骨钙素的独立相关因素有 PTH、肌酐、癌症、BMI、血钠、雌二醇和 2 型糖尿病,见表 3。

3 讨论

骨钙素是成骨细胞产生的一种骨特异性蛋白,由维生素 K 依赖性羧化酶对其分子的谷氨酸残基进行转录后修饰。分泌的骨钙素结合在骨羟基磷灰石晶体上并保持稳定。因为骨钙素羧基末端高度依赖维生素 K,维

表 1 1 429 例高龄男性的一般情况

变量	n(%)	$\bar{x} \pm s$
高血压	1 123(78.59)	-
冠心病	235(16.45)	-
2 型糖尿病	406(28.41)	-
COPD	507(35.48)	-
慢性胃炎	486(34.01)	-
癌症*	204(14.28)	-
年龄(岁)	-	84.84 ± 3.52
BMI(kg/m ²)	-	24.24 ± 3.21
N 端骨钙素(ng/ml)	-	16.33 ± 6.88
PTH(pg/ml)	-	48.94 ± 22.93
25(OH)D(ng/ml)	-	17.74 ± 9.19
血糖(mmol/L)	-	5.74 ± 1.29
肌酐(μmol/L)	-	105.52 ± 4.70
尿酸(μmol/L)	-	373.72 ± 88.88
TG(mmol/L)	-	1.29 ± 0.72
TC(mmol/L)	-	4.63 ± 0.97
HDL-C(mmol/L)	-	1.32 ± 0.34
LDL-C(mmol/L)	-	2.75 ± 0.85
hs-CRP(mg/L)	-	3.75 ± 4.71
血钾(mmol/L)	-	4.08 ± 0.34
血钠(mmol/L)	-	140.93 ± 2.50
血氯(mmol/L)	-	102.56 ± 3.14
血钙(mmol/L)	-	2.35 ± 0.12
血磷(mmol/L)	-	1.02 ± 0.15
血铁(μmol/L)	-	16.49 ± 5.70
雌二醇(pg/ml)	-	27.48 ± 11.38
睾酮(ng/ml)	-	4.95 ± 2.44

注:* 包括前列腺癌 65 例、肠癌 35 例、胃癌 28 例、肺癌 21 例、肾癌 14 例、膀胱癌 13 例、肝癌 7 例,其他癌症 21 例

生素 K 缺乏下产生羧化骨钙素(ucOC),结合羟基磷灰石能力较差。因此,血清中 ucOC 是骨中维生素 K 缺乏的敏感指标,可作为预测骨质疏松性骨折的独立因子^[7]。

本研究结果显示,(1)PTH 和血钠是高龄男性血清骨钙素的独立相关因素,提示降低血清 PTH 和血钠水平可能是降低血清骨钙素水平的重要方法。PTH 是一种由甲状旁腺主细胞合成的多肽,其持续升高可促进骨吸收,诱发骨质疏松^[8]。高龄男性血清 PTH 水平受多种因素的影响,其中 25(OH)D 水平不足是引起血清 PTH 水平升高的主要原因^[9],因此,高龄男性应坚持参加户外活动,多食用富含维生素 D 的食物,并适当服用维生素 D 制剂。钠和钙都在肾脏重吸收,属同一转运系统,高钠饮食后,血钠增多,尿钠和尿钙排出也增多,骨吸收增快,骨钙素增高^[10],因此,高龄男性应坚持低盐饮食,其每日食盐的摄入量应低于 5g。(2)BMI 和雌二醇是高龄男性

表 2 1 429 例高龄男性血清骨钙素的单因素分析

相关因素	t 值	r 值	P 值
2 型糖尿病	-6.706*	-	0.000
COPD	2.407 [△]	-	0.001
癌症	4.391 [▲]	-	0.000
BMI	-	-0.135	0.000
PTH	-	0.308	0.000
血糖	-	-0.143	0.000
肌酐	-	0.161	0.000
TG	-	-0.076	0.004
HDL-C	-	0.100	0.000
LDL-C	-	0.053	0.045
血钠	-	-0.133	0.021
血氯	-	0.103	0.000
血磷	-	-0.063	0.018
雌二醇	-	-0.070	0.019

注: * 高龄男性 2 型糖尿病患者血清骨钙素为 (14.43 ± 5.77) ng/ml, 非 2 型糖尿病患者为 (17.09 ± 7.13) ng/ml; [△] 高龄男性 COPD 患者血清骨钙素为 (16.92 ± 6.95) ng/ml, 非 COPD 患者为 (16.01 ± 6.82) ng/ml; [▲] 高龄男性癌症患者血清骨钙素为 (18.28 ± 8.32) ng/ml, 非癌症患者为 (16.01 ± 6.56) ng/ml

表 3 1 429 例高龄男性血清骨钙素的多元回归分析

独立相关因素	β 值	95%CI	t 值	P 值
PTH	0.074	0.057 ~ 0.092	8.159	0.000
肌酐	0.049	0.029 ~ 0.058	5.735	0.000
癌症	2.431	1.333 ~ 3.529	4.344	0.000
BMI	-0.158	-0.287 ~ -0.029	-2.407	0.016
血钠	0.239	0.084 ~ 0.394	3.027	0.003
雌二醇	-0.036	-0.068 ~ -0.003	-2.135	0.033
2 型糖尿病	-1.044	-2.018 ~ -0.069	-2.101	0.036

血清骨钙素的独立相关因素,提示维持合理的体重和雌二醇水平可能是降低血清骨钙素水平的重要方法。较重的体重可使全身骨骼负重加大,从而刺激骨细胞,促进骨的重建,延缓骨的丢失^[11],因此高龄老年男性要注意生活规律、饮食平衡和适度运动,以维持理想的体重。雌激素在男性骨代谢中起重要作用,雌激素与成骨细胞核的雌激素受体结合后,促进特异的 mRNA 合成,加强成骨细胞和胶质的合成,具有抑制破骨细胞活性、促进 1,25-双羟维生素 D 合成和抑制甲状旁腺素的骨吸收等作用^[12]。本研究结果为老年男性使用选择性雌激素受体调节剂来预防骨质疏松提供了依据^[13]。(3)肌酐和癌症是高龄男性血清骨钙素的独立相关因素,提示积极防治慢性肾功能不全和癌症可能是降低血清骨钙素水平的重要手段。随着慢性肾功能不全的进展,患者的骨钙素逐渐增高,这与慢性肾功能不全患者磷代谢紊乱、

继发性甲状旁腺功能亢进和维生素 D 代谢紊乱等因素有关^[14]。高龄男性癌症患者的血清骨钙素水平较高,与癌症患者室外活动下降、体重下降、心理压力和某些抗肿瘤药物有关^[15]。因此,高龄男性平时应积极控制可能诱发慢性肾功能不全和癌症的危险因素,一旦发生肾功能不全和癌症,应注意及时监测其骨代谢标志物,并采取相应治疗措施。(4)2 型糖尿病是高龄男性血清骨钙素的独立相关因素。近年来,有研究也表明 2 型糖尿病患者的血清骨钙素水平较低^[16]。2 型糖尿病患者血清骨钙素水平较低,可能与其体内胰岛素水平较高有关。胰岛素可促进成骨细胞分化并增加其活性,抑制破骨细胞活性,促进钙、磷、镁等元素的吸收,有助于促进骨质形成^[17-18]。

综上所述,高龄男性血清骨钙素水平受多种因素的共同影响,而积极防治癌症和肾功能不全,降低血清甲状旁腺素和血钠水平,维持合理的 BMI 和雌二醇水平,可能是降低高龄男性血清 N 端骨钙素的重要方法。

4 参考文献

- [1] Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis(2012 edition)[J]. J Bone Miner Metab, 2013, 31(1):1-15. doi: 10.1007/s00774-012-0392-y.
- [2] 边平达, 陈锦平. 80 岁以上高龄老年骨质疏松症的规范诊治和注意事项[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(6):757-760.
- [3] Yang H J, Shim S G, Ma B O, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with bone mineral density and serum osteocalcin levels in Korean men[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(3):338-344. doi: 10.1097/MEG.0000000000000535.
- [4] Bian P, Li X, Ying Q, et al. Factors associated with low femoral neck bone mineral density in very elderly Chinese males[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2015, 61(3):484-488. doi: 10.1016/j.archger.2015.08.010.
- [5] 应奇峰, 边平达, 李秀央, 等. 高龄老年男性腰椎骨密度独立相关因素的研究[J]. 浙江医学, 2015, 37(1):49-51.
- [6] Chubb S A, Byrnes E, Manning L, et al. Reference intervals for bone turnover markers and their association with incident hip fractures in older men: the health in Men study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(1):90-99. doi: 10.1210/jc.2014-2646.
- [7] Sugimoto K, Ikeya K, Iida T, et al. An increased serum N-terminal telopeptide of type I collagen, a biochemical marker of increased bone resorption, is associated with infliximab therapy in patients with Crohn's disease[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(1):99-106. doi: 10.1007/s10620-015-3838-y.
- [8] Jemielita T O, Leonard M B, Baker J, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with areal and volumetric measures of bone mineral density and parathyroid hormone: impact of vitamin D-binding protein and its assays[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(2):617-626.

doi: 10.1007/s00198-015-3296-6.

- [9] 边平达, 应奇峰, 李秀央, 等. 影响高龄男性血清甲状旁腺素的独立相关因素[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2014, 7(4):340-343.
- [10] Park S M, Joung J Y, Cho Y Y, et al. Effect of high dietary sodium on bone turnover markers and urinary calcium excretion in Korean postmenopausal women with low bone mass[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(3):361-366. doi: 10.1038/ejcn.2014.284.
- [11] Hu W W, Ke Y H, He J W, et al. Serum osteocalcin levels are inversely associated with plasma glucose and body mass index in healthy Chinese women[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(12): 1521-1526. doi: 10.1038/aps.2014.92.
- [12] Yeap B B, Alfonso H, Chubb S A, et al. Higher serum undercarboxylated osteocalcin and other bone turnover markers are associated with reduced diabetes risk and lower estradiol concentrations in older men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1):63-71. doi: 10.1210/jc.2014-3019.
- [13] Stone J C, Clark J, Cuneo R, et al. Estrogen and selective estrogen receptor modulators(SERMs) for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of published observational studies[J]. *Pituitary*, 2014, 17(3):284-295. doi: 10.1007/s11102-013-0504-2.
- [14] Kuipers A L, Kammerer C M, Pratt J H, et al. Association of circulating renin and aldosterone with osteocalcin and bone mineral density in African ancestry families[J]. *Hypertension*, 2016, 67(5):977-982. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06837.
- [15] Weissensteiner J, Babusikova E. The possibility of the serum concentration of osteocalcin determination in lung cancer patients with suspected bone metastases[J]. *Klin Onkol*, 2015, 28(1):51-56.
- [16] Bothy A, Hermans M, Gruson D. Osteocalcin testing in type 2 diabetes: comparison of two fully automated immunoassays and relevance for risk stratification[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(3): 395-399.
- [17] Li J, Liu C Y, Jiang Y F, et al. Proliferation and differentiation of human osteoblasts from a type 2 diabetic patient in vitro[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3):11292-11299. doi: 10.4238/2015. September.22.23.
- [18] Liu C, Wo J, Zhao Q, et al. Association between serum total osteocalcin level and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(11): 813-819. doi: 10.1055/s-0035-1564134.

(收稿日期:2016-02-23)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 966 页)

4 参考文献

- [1] Chen J G, Zhang S W. Liver cancer epidemic in China: Past, present and future[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2011, 21(1): 59-69.
- [2] 张思维, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 1989-2008 年中国肝癌发病性别、地区及年龄变化分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(5):355-360.
- [3] Martins I J. Induction of NAFLD with increased risk of obesity and chronic diseases in developed countries[J]. *Open Journal of Endocrine & Metabolic Diseases*, 2014, 04(4):90-110.
- [4] Vanni E, Bugianesi E. Obesity and liver cancer[J]. *Clinics in Liver Disease*, 2014, 18(1):191-203.
- [5] Blüher M. Adipokines—removing road blocks to obesity and diabetes therapy[J]. *Molecular Metabolism*, 2014, 3(3):230-240.
- [6] Erdogan S, Yilmaz F M, Yazici O, et al. Inflammation and chemerin in colorectal cancer[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(5):1-6.
- [7] Chen C L, Yang W S, Yang H I, et al. Plasma adipokines and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus-infected carriers: a prospective study in Taiwan[J]. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2014, 23(8):1659-1671.
- [8] Wittamer V, Franssen J D, Vulcano M, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand and from human inflammatory fluids[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2003, 198(7):977-985.
- [9] 蔡岩, 王大伟, 郑伟, 等. 血清 Chemerin 水平与肺癌临床病理特征及其预后的关系[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(5):771-773.
- [10] Wang C, Wu W K, Liu X, et al. Increased serum chemerin level promotes cellular invasiveness in gastric cancer: a clinical and experimental study[J]. *Peptides*, 2014, 51(1):131-138.
- [11] Kumar J D, Holmberg C, Kandola S, et al. Increased expression of chemerin in squamous esophageal cancer myofibroblasts and role in recruitment of mesenchymal stromal cells[J]. *Plos One*, 2014, 9(8):e104877.
- [12] Zhang J, Jin H C, Zhu A K, et al. Prognostic significance of plasma chemerin levels in patients with gastric cancer[J]. *Peptides*, 2014, 61(7):7-11.
- [13] 于照祥, 陈颖慧, 刘青光, 等. Chemerin 在肝细胞肝癌中的表达及其预后价值[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2012, 18(4):283-287.
- [14] 胡晓茵, 王丽, 潘婕, 等. 脂联素的研究进展及与多种疾病的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(23):4563-4565.
- [15] 刘芳, 诸兰艳. 脂联素在非小细胞肺癌组织中的表达及其与基质金属蛋白酶-9 和肿瘤血管生成的关系[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(6):579-584.
- [16] 谈海英, 王忠民. 脂联素与子宫内膜癌关系的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2014(7):570-571.
- [17] 戴锴, 陈祖兵, 杨丽华, 等. 脂联素及其受体 2 在肝细胞癌组织中的表达和临床意义[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(33):34-37.
- [18] Erdogan S, Sezer S, Baser E, et al. Evaluating vaspin and adiponectin in postmenopausal women with endometrial cancer[J]. *Endocrine Related Cancer*, 2013, 20(5):669-675.

(收稿日期:2016-12-18)

(本文编辑:陈丹)