

绝经后妇女血维生素 B12、叶酸水平与骨密度相关性的初步研究

游利 盛正妍 张黎铭 陈瑾瑜

摘要：目的 探讨绝经后妇女血维生素 B12、叶酸水平与骨密度的相关性。方法 应用双能 X 线骨密度仪测定受试者腰椎及股骨骨密度，按 1994 年 WHO 标准将其分为 3 组，即骨质疏松组、骨量减少组及骨量正常组，采取空腹静脉血进行维生素 B12、叶酸的集中检测，并分别进行维生素 B12、叶酸与不同部位骨密度的相关性分析。结果 ①骨质疏松组的血维生素 B12 的水平(512.55 ± 209.85) pg/ml，低于骨量减少组(551.29 ± 237.71) pg/ml 和骨量正常组(565.71 ± 189.03) pg/ml。②骨质疏松组的血叶酸的水平(11.27 ± 6.04) pg/ml，低于骨量减少组(13.18 ± 6.14) pg/ml 和骨量正常组(11.9 ± 3.73) pg/ml。③绝经后妇女血维生素 B12 的水平与全髋 BMD 呈正相关($r = 0.25, P < 0.01$)，与股骨颈 BMD 呈正相关($r = 0.212, P < 0.05$)，与股骨干 BMD 呈正相关($r = 0.257, P < 0.01$)，与股骨大转子 BMD 呈正相关($r = 0.239, P < 0.05$)；血维生素 B12 的水平与 $L_1 \sim L_4$ BMD 无相关性($r = 0.141, P > 0.05$)。④绝经后妇女血叶酸的水平与全髋 BMD、股骨颈 BMD、股骨干 BMD、股骨大转子 BMD 和 $L_1 \sim L_4$ BMD 均无相关(r 分别为 0.005、0.021、0.017、-0.021 和 0.078, $P > 0.05$)。结论 绝经后妇女血维生素 B12 的水平的缺乏可能是骨质疏松发生的一个重要风险因素，叶酸的缺乏并非骨质疏松发生的风险因素。

关键词：维生素 B12；骨密度；绝经后

Relation of serum vitamin B12 and serum folate to bone mineral density in postmenopausal women YOU Li, SHENG Zhengyan, ZHANG Liming, et al. Osteoporotic Department, Nuclear Medicine Department, Affiliated First People Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Abstract : **Objective** To study whether in postmenopausal women levels of serum vitamin B12 and serum folate are related to bone mineral density (BMD). **Methods** (1) Serum vitamin B12 levels and serum folate levels were measured using chemiluminescence (DPC corporation). (2) BGP and PTH levels were measured by chemiluminescence (equipment is Roche E170). (3) ALP, Ca and P were measured by automated biochemistry techniques. (4) BMD was measured using dual energy X-ray analysis (GE PRODIGY Inc.) at the lumbar spine ($L_1 - L_4$) and at the left hip (total hip, trochanter, Ward's area and femoral neck). **Results** (1) Osteoporotic women had lower values of serum vitamin B12 [osteoporosis group (512.55 ± 209.85) pg/ml, osteopenia group (551.29 ± 237.71) pg/ml and normal group (565.71 ± 189.03) pg/ml]. (2) Osteoporotic women had lower values of serum folate [osteoporosis group (11.27 ± 6.04) pg/ml than osteopenia group (13.18 ± 6.14) pg/ml and normal group (11.9 ± 3.73) pg/ml]. (3) Low vitamin B12 level and low BMD value at each of the hip sites and for total hip are of positive correlation (total hip $r = 0.25, P < 0.01$, trochanter $r = 0.239, P < 0.05$, shaft of femur $r = 0.257, P < 0.01$ and femoral neck $r = 0.212, P < 0.05$). Low vitamin B12 level and low BMD value at lumbar spine ($L_1 - L_4$) are of no correlation ($r = 0.141, P > 0.05$). Low folate levels and low BMD value at each of the hip sites and for total hip are of no correlation (total hip $r = 0.005, P > 0.05$, trochanter $r = -0.021, P > 0.05$, shaft of femur $r = 0.017, P > 0.05$ and femoral neck $r = 0.021, P > 0.05$). Low folate levels and low BMD value at lumbar spine ($L_1 - L_4$) are of no correlation ($r = 0.078, P > 0.05$). **Conclusions** Serum vitamin B12 deficiency may be an important risk factor for osteoporosis. Serum folate deficiency isn't a risk factor for osteoporosis.

Key words : Vitamin B12; Bone mineral density (BMD); Postmenopausal

随着社会的老龄化 ,骨质疏松及其引发的骨折、死亡和日益增加的健康费用等 ,已日益成为广受关注的健康及社会问题。发生骨质疏松的风险因素中饮食尤其重要 ,许多研究均证实钙剂和维生素 D 的补充可提高骨密度。众所周知 ,维生素 B12 和叶酸会影响血液和神经系统 ,但维生素 B12 和叶酸对骨骼的影响研究较少。国外文献报道^[1]维生素 B12 对成骨细胞的功能有直接作用。本课题主要研究绝经后妇女维生素 B12 和叶酸的水平和骨密度的相关性 ,探讨两者对骨骼的影响。

1 材料和方法

1.1 一般资料

93 名研究对象均为 2005 年 8 月至 2005 年 12 月间到本院骨质疏松门诊初次就诊的 487 名人群中随机选择的绝经至少 1 年以上的妇女(年龄 65.76 ± 9.97 岁)。所有入选者均为肝肾功能正常 ,无糖尿病、甲亢、甲旁亢及其他影响骨代谢的疾病 ,无胃部切除史 ,6 个月内无使用激素史 ,无维生素 D 及复合维生素 B 使用史 ,无嗜烟、酗酒史。所有入选者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

依据 1994 年 WHO 规定的骨质疏松症诊断标准 ,用同性别的骨量峰值减去所测得的骨量值来衡量 :BMD 小于或等于 1 SD 为骨量正常 ;1.1 SD ~ 2.4 SD 为骨量减少 ;大于或等于 2.5 SD 为骨质疏松。本研究骨密度测定 :采用美国 GE PRODIGY 公司的双能 X 线骨密度仪测定 ,测量部位为腰椎 1 ~ 4($L_1 \sim L_4$)后前位和左全髋(股骨颈、大转子、Wards 三角、股骨干) ,腰椎 1 ~ 4 的 CV 值是 2.5% ,全髋 CV 值是 1.9% ,股骨颈 CV 值是 2.9%。研究对象共分 3 组 :①骨质疏松组($n = 29$) ;②骨量减少组($n = 50$) ;③骨量正常组($n = 14$)。

1.3 标本留取

所有入选者静脉血标本均空腹于上午 8 ~ 10 时采取 ,然后留存于 - 20℃ 冰箱保存 ,3 d 内完成测试。

1.4 标本测定

1.4.1 血维生素 B12 测定 :采用化学发光法检测(试剂盒为天津德普公司提供)。血维生素 B12 正常参考值 174 ~ 878 pg/ml ,分析灵敏度为 50 pg/ml。

1.4.2 血叶酸测定 :采用化学发光法检测(试剂盒由天津德普公司提供)。血叶酸正常参考值 3 ~ 17 ng/ml ,分析灵敏度为 0.3 ng/ml。

1.4.3 血骨钙素(BGP)、血甲状旁腺激素(PTH)测

定 :采用电化学发光法测定(仪器为罗氏 E 170)。

1.4.4 血碱性磷酸酶(ALP)、血钙(Ca)、血磷(P)测定 :采用全自动生化仪。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,用多元逐步回归分析骨密度值与血维生素 B12 和叶酸及其他变量的相关性。所有数据用 SPSS 11.5 统计软件处理。

2 结果

2.1 各组一般资料见表 1。

表 1 各组一般临床资料

项目	骨质疏松组 ($n = 29$)	骨量减少组 ($n = 50$)	正常对照组 ($n = 14$)
年龄(岁)	66.50 ± 8.70	65.32 ± 10.87	65.86 ± 9.53
绝经时间(岁)	$22.00 \pm 11.51^*$	16.36 ± 12.18	12.93 ± 10.54
体重(kg)	$50.86 \pm 7.99^{\#}$	59.56 ± 9.93	64.71 ± 9.74
体重指数(kg/m^2)	$21.68 \pm 3.06^{\#}$	24.23 ± 5.39	25.14 ± 3.28
血钙(mmol/L)	2.45 ± 0.14	2.44 ± 0.12	2.42 ± 0.07
血磷(mmol/L)	1.44 ± 0.58	1.37 ± 0.27	1.40 ± 0.51
尿钙/尿肌肝	0.61 ± 0.34	0.51 ± 0.28	0.51 ± 0.17
血碱性磷酸酶(mmol/L)	$98.18 \pm 35.16^*$	83.04 ± 20.58	76.54 ± 13.68
$L_1 \sim L_4$ BMD	$0.75 \pm 0.87^{\#}$	0.98 ± 0.1	1.14 ± 0.09
全髋 BMD	$0.65 \pm 0.12^{\#}$	0.82 ± 0.09	1.00 ± 0.11

注 :与对照组比较 * $P < 0.05$, $^{\#} P < 0.01$

表 1 显示 ,在随机选取的 93 名妇女中 ,有 29 名为骨质疏松 ,50 名为骨量减少 ,14 名为骨量正常。骨质疏松妇女的体重、体重指数、 $L_1 \sim L_4$ BMD、全髋 BMD 较正常对照组低($t_1 = 4.961$, $P < 0.01$; $t_2 = 3.389$, $P < 0.01$; $t_{L_1 \sim L_4} = 13.44$, $P < 0.01$; $t_{\text{股骨}} = 8.91$, $P < 0.01$) ,绝经时间、碱性磷酸酶较正常对照组高($t_{\text{绝}} = 2.487$, $P < 0.05$; $t_{\text{碱}} = 2.27$, $P < 0.05$)。

2.2 各组维生素 B12 和叶酸水平见表 2。

表 2 各组维生素 B12 和叶酸水平(pg/ml)

组别	维生素 B12	叶酸
正常对照组	565.71 ± 189.03	11.90 ± 3.73
骨量减少组	551.29 ± 237.71	13.18 ± 6.14
骨质疏松组	512.55 ± 209.85	11.27 ± 6.04

表 2 显示 ,骨质疏松组的血维生素 B12 的水平(512.55 ± 209.85) pg/ml 低于骨量减少组(551.29 ± 237.71) pg/ml 和骨量正常组(565.71 ± 189.03) pg/ml。但 3 组均无统计学差异($P > 0.05$)。骨质疏松组的血叶酸的水平(11.27 ± 6.04) ng/ml 低于骨量减少组(13.18 ± 6.14) ng/ml 和骨量正常组(11.9 ± 3.73) ng/ml。各组间比较无统计学差异。

2.3 各部位骨密度与维生素 B12 及叶酸的相关性分析

分别以全髋、股骨颈、股骨干、股骨大转子、 $L_1 \sim$

L_4 腰椎的骨密度为因变量,以年龄、绝经时间、体重、体重指数为自变量,进行多元线性回归分析,发现仅体重和血维生素 B12 进入方程,绝经后妇女血维生素 B12 的水平与全髌 BMD 呈正相关($r = 0.25$, $P < 0.01$),与股骨颈 BMD 呈正相关($r = 0.212$, $P < 0.05$),与股骨干 BMD 呈正相关($r = 0.257$, $P < 0.01$),与股骨大转子 BMD 呈正相关($r = 0.239$, $P < 0.05$)。血维生素 B12 的水平与 $L_1 \sim L_4$ BMD 无相关性($r = 0.141$, $P > 0.05$)。绝经后妇女血叶酸的水平与全髌 BMD、股骨颈 BMD、股骨干 BMD、股骨大转子 BMD 和 $L_1 \sim L_4$ BMD 均无相关(r 分别为 0.005, 0.021, 0.017, -0.021 和 0.078, $P > 0.05$)。

2.4 骨代谢指标与维生素 B12 及叶酸的相关性分析

分别以维生素 B12 和叶酸为因变量,以碱性磷酸酶、骨钙素、甲状旁腺激素为自变量,进行多元线性回归分析,发现维生素 B12 与骨钙素、碱性磷酸酶、甲状旁腺激素均无相关性(r 分别为 -0.213, 0.031, 0.22, $P > 0.05$)。叶酸与骨钙素、碱性磷酸酶、甲状旁腺激素均无相关性(r 分别为 -0.011, 0.167, -0.122, $P > 0.05$)。

3 讨论

骨质疏松症是一种致残性疾病,其特征是骨量减少,骨组织微结构破坏,而导致骨脆性增加,易发生骨折。虽然骨质疏松症已日益引起医学界和社会的重视,但其发生的机制目前仍不甚清楚。长期的营养不良和饮食结构不合理可能是诱发骨质疏松的发生因素之一。一直以来人们仅注意到钙和维生素 D 的缺乏对骨骼的影响,但最近 Goerss 等^[2]对绝经后妇女进行的一个回顾性研究,发现有恶性贫血的妇女髌和椎体骨折的风险增加 2 倍,腕关节骨折的风险增加 3 倍。该研究小组进一步的前瞻性研究^[3]发现老年妇女低维生素 B12 组骨量丢失速度快于高维生素 B12 组。国外其他研究也有相关报道^[3-7],但结果不尽相同。国内尚未见有关报道。本课题组对中国绝经后妇女血维生素 B12 和叶酸水平进行了研究,发现有骨质疏松和骨量减少的妇女与正常骨量的妇女相比,维生素 B12 水平更低,与国外报道一致^[3-6]。本课题组发现各组妇女叶酸水平无明显差异,与国外报道不同^[7]。本研究用多元逐步线性回归方法分析骨密度和血维生素 B12 和叶酸的相关性,发现在年龄、绝经时间、体重、体重指数、维生素

B12 和叶酸等自变量中,仅体重和维生素 B12 与骨密度有相关性。各研究结论存在差异的原因可能与选择的观察对象不同,与样本量的大小有关。

维生素 B12 和叶酸影响骨骼的机制尚不清楚。国外有学者认为叶酸对骨细胞可能有直接作用,叶酸可防止 DNA 损伤、减少氧化应激和预防细胞凋亡^[7]。国外有研究证实,维生素 B12 对成骨细胞的功能有直接作用^[1],有研究^[8]发现维生素 B12 与骨钙素、碱性磷酸酶有相关性,但 Stone 等^[3]最近的研究未发现维生素 B12 与骨钙素、碱性磷酸酶和甲状旁腺激素有相关性。本课题组也未发现维生素 B12、叶酸与骨钙素、碱性磷酸酶和甲状旁腺激素有相关性。

维生素 B12 和叶酸缺乏的原因主要包括:①吸收不良,尤其是行过胃肠手术的患者;②饮食结构的不合理。绝经后妇女血维生素 B12 的水平的缺乏可能是骨质疏松发生的一个重要风险因素,但该风险因素又是可调控的。长期使用多种维生素,可能是预防维生素 B12 和叶酸缺乏的有效方法。

【参 考 文 献】

- [1] Kim GS, Kim CH, Park JY, et al. Effects of vitamin B12 on cell proliferation and cellular alkaline phosphatase activity in human bone marrow stromal osteoprogenitor cells and UMR106 osteoblastic cell. *Metabolism*, 1996(45):1443-1446.
- [2] Goerss JB, Kim CH, Atkinson EJ, et al. Risk of fractures in patients with pernicious anemia. *J Bone Miner Res*, 1992(7):573-579.
- [3] Stone KL, Bauer DC, Sellmeyer et al. Low serum vitamin B-12 levels are associated with increased hip bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(3):1217-1221.
- [4] Tucker KL, Hannan MT, Qiao N, et al. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(1):152-158.
- [5] Dhonukshe-Rutten RAM, Lips M, Jong N, et al. Vitamin B-12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly women but not in men. *J Nutr*, 2003, 133(3):801-807.
- [6] Dhonukshe-Rutten RAM, Pluijm SM, Groot LC, et al. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(6):921-929.
- [7] Agnacci A, Baldassari F, Rivolta G, et al. Relation of homocysteine, folate, and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women. *Bone*, 2003(33):956-959.
- [8] Carmel R, Lau W, Baylink D, et al. Cobalamin and osteoblast-specific proteins. *N Engl J Med*, 1988, 319(2):70-75.

(收稿日期:2006-03-09)