

同型半胱氨酸与老年男性骨密度相关性分析

黄海燕 陈晓红 林杨 吴晖南 蓝旭华 侯建明

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)10-0749-04

摘要:目的 探讨血清总同型半胱氨酸(tHcy)与老年男性骨密度(BMD)的相关性。方法 选择 109 例年龄 ≥ 60 岁老年男性为研究对象,采用乳胶增强散射比浊法测定纳入患者的血清总同型半胱氨酸(tHcy),用双能 X 线测定腰椎前后位总体及股骨总体骨密度(BMD),根据 $T \leq -2.5$, $-2.5 < T \leq -1.0$, $T > -1.0$ 分别分为骨质疏松组、骨量低下组、正常组,评价各组间 tHcy 的差异,及 tHcy 与两部位 BMD 的相关性。结果 ①腰椎前后位总体及股骨总体骨质疏松组、骨量低下组及正常组之间 tHcy 差异均无显著性($P > 0.05$)。②tHcy 与两部位 BMD 均无直线相关($r = 0.27$, $P = 0.778$; $r = -0.086$, $P = 0.374$)。结论 tHcy 与两部位 BMD 无直线相关,tHcy 与骨质疏松性骨折间的关系可能独立于 BMD 和其他潜在的骨折危险因素。

关键词:血清总同型半胱氨酸;骨密度;老年男性;相关性

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.10.008

Clinical study on correlation between serum total homocysteine and bone mineral density in elderly men

HUANG Haiyan, CHEN Xiaohong, LIN Yang, et al. Fujian Provincial Institute of Clinical, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Abstract: **Objective** The aim of this study was to explore the correlation between serum total homocysteine level and bone mineral density (BMD) in elderly men. **Methods** Serum levels of tHcy (Latex enhanced nephelometry) and BMD [by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)] of the anteroposterior spine (L_{1-4}) and total femur were measured in 109 elderly men aged over 60 years. All the patients were divided into osteoporosis group, osteopenia group and normal group according to $T \leq -2.5$; $-2.5 < T \leq -1$; $T > -1$. Evaluate the inter-group differences in tHcy and the correlation between tHcy and BMD. **Results** (1) The osteoporosis group, osteopenia group and normal group had no significant differences in serum levels of tHcy ($P > 0.05$). (2) tHcy was no rectilinear correlation with BMD of anteroposterior spine (L_{1-4}) and total femur. **Conclusion** The relationship between tHcy and osteoporosis fractures may be independent of BMD and others risks of osteoporosis.

Key words: Serum total homocysteine; Bone mineral density; Elderly man; Correlation

2004 年一项由荷兰及美国学者分别独立进行的流行病学调查发现血清总同型半胱氨酸(tHcy)水平增高可能成为骨质疏松骨折新的普遍的独立危险因素。但是荷兰的研究发现骨矿密度(BMD)并不与 tHcy 相关。因此,笔者通过对血浆 tHcy 与老年男性 BMD 的相关性分析,探讨血浆 tHcy 与老年男性 BMD 的关系。

1 材料和方法

1.1 对象

2008 年 10 月 ~ 2009 年 1 月福建省立医院内分泌科、老干科及体检中心 ≥ 60 岁老年男性 109 例,年龄 $60 \sim 90(71.8 \pm 8.57)$ 岁。排除①患有影响骨代谢及 Hcy 代谢疾病,包括糖尿病、甲状旁腺功能改变、生长激素缺乏、Cushing 综合征等代谢内分泌系统疾病,慢性肝、肾和肾上腺疾病,慢性胃肠疾病,骨关节病,血液系统肿瘤,肿瘤骨转移或骨肿瘤,及各种遗传性、体质性骨病等;②服用影响骨代谢及 Hcy 代谢药物,包括近 6 个月内服用皮质激素、雄性激素、抗惊厥药、双膦酸盐、氟化物等。

基金项目:福建省科技计划重点项目(2007Y0012)

作者单位:350001 福州,福建医科大学福建省立临床学院 福建省立医院内分泌科

通讯作者:侯建明,Email: hjm996@yahoo.com.cn

1.2 方法

测量身高、体重,记录年龄等,体质指数(BMI)=体重(kg)/身高²(m²)。空腹抽血,用德国德灵BNII 型特定蛋白仪[德国德灵诊断产品(上海)有限公司生产]检测 tHcy;用顺磁性微粒化学发光免疫法(试剂盒购自美国 BECKMAN 公司)测定骨钙素(BGP)、甲状旁腺激素(PTH) 全自动生化分析仪(美国 BECKMAN CX9)测定血钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酐(CREA)等。用美国 Norland 公司的 XR-36 型双能 X 线骨密度仪测定腰椎(L₂₋₄)正位、左股骨颈(Neck)、大转子(Torch)及 Ward's 氏区。取腰椎(L2-L4)骨密度平均值为腰椎总体骨密度(BMD1),取左股骨颈(Neck)、大转子(Torch)及 Ward's 氏区骨密度平均值为股骨总体骨密度(BMD2)。骨质疏松诊断标准依据中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会 2006 年的诊断标准。

1.3 统计学处理

用 SPSS13.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间两两分析采用 LSD 或 Tamhane's T² 检验。计数资料用例数或百分比表示,采用 χ^2 检验,两样本率的比较用 z 检验。各因素间的相关性用 Pearson 相关分析及危险因素的筛查用多重线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 按腰椎 BMD 分组,3 组年龄、BMI、体重比较

骨质疏松组年龄均大于骨量减少组和正常组(均 $P < 0.01$) 骨质疏松组体重、BMI 均小于骨量减少组及正常组(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组年龄、BMI、体重的比较

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	体重(kg)
骨质疏松组($n=17$)	78.53±7.09**▲▲	22.54±2.93*▲	67.75±9.22*▲
骨量减少组($n=37$)	71.62±9.02	24.14±2.32	68.66±8.34
正常组($n=55$)	69.91±7.74	24.04±2.69	68.94±9.32

注 与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与骨量减少组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$

2.2 按腰椎 BMD 分组,3 组血 Ca、P、ALP、CREA、tHcy、BPG、PTH 比较

3 组血 Ca、P、ALP、CREA、tHcy、BPG、PTH 浓度差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 按股骨 BMD 分组,3 组年龄、BMI、体重比较

3 组年龄、BMI、体重存在显著差异(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 2 3 组血 Ca、P、ALP、CREA、tHcy、BPG、PTH 比较

组别	骨质疏松组($n=17$)	骨量减少组($n=37$)	正常组($n=55$)
Ca(mmol/L)	2.27±0.11	2.31±0.12	2.32±0.14
P(mmol/L)	1.15±0.19	1.10±0.16	1.01±0.19
ALP(IU/L)	66.18±14.20	69.38±30.04	68.70±18.59
CREA(μ mol/L)	81.65±22.92	87.32±23.93	85.87±20.27
tHcy(μ mol/L)	13.09±4.23	12.57±3.48	12.46±3.67
BGP(mmol/L)	11.3 ±3.89	15.56±8.41	12.15±4.66
PTH(ng/L)	43.03±16.67	55.02±30.09	43.03±16.76

表 3 3 组在年龄、BMI、体重上的比较

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	体重(kg)
骨质疏松组($n=34$)	79.53±6.77**▲▲	22.81±2.66**	62.78±8.618**▲
骨量减少组($n=36$)	71.11±7.10**	23.67±2.44*	67.49±9.02*
正常组($n=39$)	65.79±5.63	24.90±2.48	72.32±7.66

注 与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与骨量减少组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$

3.4 按股骨 BMD 分组,3 组血 Ca、P、ALP、CREA、tHcy、BPG、PTH 比较

3 组血 Ca、P、ALP、CREA、tHcy、BGP 差异无显著性(均 $P > 0.05$),骨质疏松组 PTH 与骨量减少组差异具有统计学意义($P < 0.05$),骨质疏松组与正常组,骨量减少组与正常组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 4。

表 4 3 组血 Ca、P、ALP、CREA、tHcy、BGP、PTH 比较

组别	骨质疏松组($n=17$)	骨量减少组($n=37$)	正常组($n=55$)
Ca(mmol/L)	2.28±0.13	2.29±0.13	2.34±0.12
P(mmol/L)	1.13±0.21	1.10±0.21	1.15±0.12
ALP(IU/L)	68.84±19.29	72.17±25.90	70.72±23.38
CREA(μ mol/L)	83.59±19.54	87.56±24.25	85.85±21.84
tHcy(μ mol/L)	13.10±4.26	12.48±3.35	12.27±3.45
BGP(mmol/L)	11.95±5.46	14.81±7.43	12.53±5.28
PTH(ng/L)	41.09±15.40*	55.66±29.59	48.45±18.60

注 与骨量减少组比较,* $P < 0.05$

2.5 骨密度(BMD₁、BMD₂)与年龄、体重、BMI、Ca、P、tHcy 直线相关性分析

将所有研究对象的两部位骨密度(BMD₁、BMD₂)与年龄、体重、BMI、Ca、P、tHcy 进行直线相关分析,两部位骨密度均与年龄均呈显著负相关(均 $P < 0.01$),两部位骨密度均与体重、BMI 均存在正相关(均 $P < 0.05$),其中 BMD₂ 与体重具有显著正相关($P < 0.01$),BMD₂ 与 Ca 存在直线相关($P < 0.05$),而 BMD₂ 与 Ca 直线相关无统计学意义($P > 0.05$),两部位骨密度与 tHcy、P 的直线相关无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 5。

表 5 骨密度与年龄、体重、BMI、Ca、P、tHcy 直线相关性分析

项目	BMD ₁	BMD ₂
年龄	-0.327**	-0.601^^
体重	0.304*	0.419^^
BMI	0.226*	0.310^
Ca	0.211*	0.171
P	-0.025	0.051
tHcy	-0.039	-0.152

注 与 BMD₁ 相关性分析, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与 BMD₂ 相关性分析, ^ $P < 0.05$, ^^ $P < 0.01$

2.6 tHcy 与 Ca、P、BGP、PTH、ALP 直线相关分析

tHcy 与 Ca ($r = 0.012, P = 0.898$)、P ($r = 0.020, P = 0.839$)、BGP ($r = -0.187, P = 0.071$)、PTH ($r = 0.165, P = 0.112$)、ALP ($r = 0.056, P = 0.565$) 直线相关均无统计学意义, 提示 tHcy 与 Ca、P、BGP、PTH、ALP 指标无直线相关。

2.7 两部位 BMD 多元逐步回归分析

分别以腰椎总体 BMD₁、股骨总体 BMD₂ 为应变量, 以年龄、体重、BMI、Ca、P、tHcy 为自变量进行多元逐步回归分析, 对腰椎总体 BMD₁ 影响因子依次是年龄 (标准化偏回归系数 = $-0.239, P = 0.017$)、体重 (标准化偏回归系数 = $0.229, P = 0.023$)。对股骨总体 BMD₂ 影响因子依次是年龄 (标准化偏回归系数 = $-0.534, P = 0.000$)、BMI (标准化偏回归系数 = $0.199, P = 0.014$)。

3 讨论

荷兰鹿特丹医学中心前瞻性队列研究^[1]发现伴随着血 tHcy 浓度升高, 总的骨折的相对危险增加, 无明显性别差异, 因而认为 tHcy 浓度升高可能是老年男、女性骨质疏松性骨折独立而强烈的危险因素。此后大量的研究资料^[2-5]表明血 tHcy 浓度升高, 个体发生骨质疏松性骨折的危险性增加, 血 tHcy 浓度升高是骨质疏松性骨折的一个独立危险因素。BMD 的测定是临床骨质疏松诊断和骨质疏松性骨折危险性评估的重要基础指标。而本研究发现老年男性 tHcy 水平与腰椎前后位总体、股骨总体 BMD 呈无显著相关性, 此结果与一部分研究者^[1,6,7]结果相似, 黄武等^[8]通过分析老年男性血清 tHcy、叶酸、VitB₁₂ 与 BMD 的关系后发现骨量低下组与正常组之间 tHcy、VitB₁₂ 差异无显著性, BMD 的下降与叶酸水平相关, 而推测可能原因是叶酸与 BMD 独立相关, 而 Hcy 由于与叶酸在代谢上的联系而与 BMD 相关。此外, McKusick 曾提出假说: 高水平同型半胱氨酸阻碍骨

胶原网状结构的形成。Lubec 等^[9]研究发现“同型半胱氨酸含量多就容易骨折可能就是高水平同型半胱氨酸阻碍骨胶原网状结构的形成”。高同型半胱氨酸尿症患者血清中胶原交联分子的数量减少。Masse 等^[10]高 Hcy 血症的动物模型研究显示: 两组骨矿含量、矿物质与骨基质比例差异无显著性, 骨胶原的含量差异也无显著性, 但实验组骨矿物质的成分有改变, 其 $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$ 比率增大, $\text{CO}_3^{3-}/\text{PO}_4^{3-}$ 比例下降, 骨胶原溶、解性及胶原连接较对照组减少。胶原纤维之间的交联对于维持胶原网络组织的稳定性和强度起着非常重要的作用, 通过干扰胶原纤维之间交联的形成影响骨基质, 从而可改变骨的微结构, 导致骨脆性增加, 降低骨质量, 使发生骨质疏松和骨质疏松性骨折的危险增加。这可解释一些研究虽未发现血浆 Hcy 浓度与 BMD 显著负相关, 但高同型半胱氨酸 (hHcy) 的患者发生骨折的危险增加。结合本研究结果 tHcy 与 BMD 无显著相关, 推测 tHcy 浓度与骨质疏松性骨折间的关系可能独立于 BMD 和其他潜在的骨折危险因素。

tHcy 并非两骨骼部位影响因子, 另一方面可能的原因: 一是测量空腹血清 tHcy 水平不能充分而可靠地反映它在骨矿化方面的作用^[8], 其次是 tHcy 检验方法的可变性。此外本课题收集的病例大多来自干部病房, 此类患者平素饮食结构较为合理, 富含维生素 B₁₂、叶酸类的食物, 如蔬菜、水果、乳制品、肉类摄入较多。有研究显示, 测量空腹血清 tHcy 水平不能评价在进食富含蛋氨酸 (Hcy 的前体) 饮食后血中 Hcy 升高的持续时间和程度。据估计, 通过蛋氨酸试验诊断为高 Hcy 血症的患者中约 50% 的个体空腹血清同型半胱氨酸水平正常。而且, 检验 Hcy 的方法需将它复位, 从与它结合的蛋白中裂解开来, 但与酰胺基结合的 Hcy 不能裂解出来, 当然也就不能用现行的检验方法检验出来^[8]。

细胞学上进一步的研究发现: 通过实验发现增加 Hcy 或者降低 VitB 水平能够增加细胞内活性氧 (ROS) 直接激活破骨细胞的形成及其活性^[11,12], 减少骨髓间质干细胞 (hBMSCs) 分化, 并促进骨髓间质干细胞 (hBMSCs) 和骨髓间质细胞株 (HS-5 cells) 的程序性凋亡^[13], 抑制初级成骨细胞的活性^[14], 提示促进骨吸收可能是 Hcy 促进骨质疏松发生和发展的一种机制。

【 参 考 文 献 】

- [1] Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med*,2004,350(20) 2033-2041.
- [2] Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in elderly women with Parkinson's disease. *Am J Med*,2005,118(11) 1250-1255.
- [3] Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in stroke patients. *Bone*,2005,36(4) 2005.
- [4] Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B 12 and the risk of hip fracture : the hordaland homocysteine study. *J Bone Miner Res*,2007,22(5) 747-756.
- [5] McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Plasma B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab*,2008,93(6) 2206-2212.
- [6] Herrmann M, Kraenzlin M, et al. Relation between homocysteine and biochemical bone turnover markers and bone mineral density in peri- and post-menopausal women. *Clin Chem Lab Med*,2005,43(10) : 1118-1123.
- [7] Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, et al. Plasma total homocysteine

level and bone mineral density : the Hordaland Homocysteine Study, *Arch Intern Med*,2006,166(1) 88-94.

- [8] 黄武,刘幼硕. 血清总同型半胱氨酸、叶酸、VitB12 与老年男性骨密度的关系. *中国老年学杂志*,2006,26(3) 287-289.
- [9] Lubec B, Fang-Kircher S, et al. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochim Biophys Acta*,1996,1315(3) 159-162.
- [10] Masse PG, Boskey AL, Ziv I, et al. Chemical and biomechanical characterization of hyperhomocysteinemic bone disease in an animal model. *BMC Musculoskeletal Disord*,2003,4 2.
- [11] Herrmann M, Wildemann B, Claes L, et al. Experimental hyperhomocysteinemia reduces bone quality in rats. *Clin Chem*, 2007,53(8) 1455-1461.
- [12] Koh JM, Lee YS, Kim YS, et al. Homocysteine enhances bone resorption by stimulation of osteoclast formation and activity through increased intracellular ROS generation. *J Bone Miner Res*,2006,21(7) 1003-1011.
- [13] Kim DJ, Koh JM, Lee O, et al. Homocysteine enhances apoptosis in human bone marrow stromal cells. *Bone*, 2006,39(3) 582-590.
- [14] Zeng X, Dai J, Remick DG, et al. Homocysteine mediated expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human monocytes. *Circ Res*,2003,93(4) 311-320.