

# 老年男性骨质疏松症与血清瘦素水平关系的研究

刘杰 苗懿德 苟淑芹

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)12-0891-04

**摘要:**目的 探讨瘦素和老年男性骨质疏松的关系。方法 选择 86 例老年男性原发性骨质疏松患者和 50 例正常对照者,采用放免法检测血清瘦素(Leptin)浓度、骨钙素(BGP)、I 型胶原前胶原氨基端前肽(PINP),采用双能 X 线吸收法测定腰椎及髋部骨密度,同时计算体重指数(body mass index, BMI),并分析瘦素与其他各项指标的关系。结果 老年男性骨质疏松组血清瘦素水平( $4.137 \pm 2.439 \mu\text{g/L}$ )明显低于正常对照组( $5.142 \pm 2.869 \mu\text{g/L}$ ),两组有显著性差异,  $P < 0.05$ 。血清瘦素水平与 BMI 显著正相关(Pearson's 相关系数  $r = 0.470$ ,  $P < 0.001$ ),亦与  $L_{1-2}$ 、 $L_4$  的 BMD 及 BGP 正相关( $r$  分别为  $0.356$ ,  $0.315$ ,  $0.307$ ,  $0.241$ ,  $P < 0.05$ ),但在校正 BMI 后,瘦素与  $L_2$  的 BMD 及 BGP 的正相关关系消失,与  $L_1$  ( $r = 0.193$ ,  $P < 0.05$ )和  $L_4$  ( $r = 0.212$ ,  $P < 0.05$ )BMD 的正相关关系亦有所减弱。结论 老年男性骨质疏松患者血清瘦素水平下降,推测瘦素可能通过外周局部作用影响骨代谢。

**关键词:** 瘦素; 骨质疏松症; 骨密度

DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.12.005

**Investigation of the relationship of serum leptin level and osteoporosis in old men** LIU Jie, MIAO Yide, GOU Shuqin. Department of Gerontology and Nuclear Medicine, The People's Hospital of Beijing University, Beijing 100044, China

**Abstract:** **Objective** This study was performed to investigate the relationship of serum leptin level and osteoporosis in old men. **Methods** Select 86 older male patients with osteoporosis and 50 health persons of control group were selected. Serum leptin, osteocalcin (BGP) and collagen type I N-terminal propeptide (PINP) were determined by radioimmunoassay. BMD of their lumbar spine and hip were measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). The correlations between leptin and other parameters were analyzed. **Results** Serum leptin concentrations of osteoporosis group ( $4.137 \pm 2.439 \mu\text{g/L}$ ) was significantly lower than that in the control group ( $5.142 \pm 2.869 \mu\text{g/L}$ ),  $P < 0.05$ . Serum leptin level was strongly correlated with BMI (Pearson's correlation coefficient  $r = 0.470$ ,  $P < 0.001$ ). Serum leptin correlated positively with BMD of  $L_{1-2}$ ,  $L_4$  and BGP ( $r = 0.356$ ,  $0.315$ ,  $0.307$ ,  $0.241$ ,  $P < 0.05$ ). But after adjustment for BMI, there was no significant relationship between serum leptin level and  $L_2$  and BGP. And the association between serum leptin and BMD of  $L_1$  ( $r = 0.193$ ,  $P < 0.05$ ) and  $L_4$  ( $r = 0.212$ ,  $P < 0.05$ ), was decreased after adjustment for BMI. **Conclusion** Serum leptin concentrations of osteoporosis in old men was significantly lower. Leptin may affect bone-metabolism through local action in periphery.

**Key words:** Leptin; Osteoporosis; Bone mineral density

随着社会的发展,医疗水平的提高,人类寿命不断延长,骨质疏松(osteoporosis, OP)已成为影响老年

人生活质量的常见疾患。瘦素是一种由脂肪细胞合成分泌,肥胖基因(ob)编码的肽类激素,通过血脑屏障,与下丘脑的特异性受体结合后,抑制食欲,增加能量消耗,抑制脂肪合成,从而调节机体脂肪的沉积,影响体重<sup>[1]</sup>。研究发现,肥胖患者较非肥胖者骨质疏松的发生率明显减低。同时,肥胖者多伴有血

作者单位: 100044 北京,北京大学人民医院老年医学科(刘杰、苗懿德)核医学科(苟淑芹)

通讯作者: 刘杰, Email: liujie2003@medmail.com.cn

清瘦素水平的升高 ,提示瘦素可能参与骨代谢。近年来 ,国外对血清瘦素水平与骨质疏松之间的关系进行了大量的研究 ,但尚无一致的结论<sup>[2-5]</sup> ,而针对老年男性的研究则较少。本文主要通过测定老年男性血清瘦素水平与骨密度及骨转换生化指标 ,探讨和研究其与骨质疏松的关系 ,旨在为骨质疏松的发病机制及临床预测和治疗提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

选择本科住院或门诊的老年男性患者 ,详细询问病史及系统检查 ,排除甲亢、甲状旁腺功能亢进及自身免疫性疾病等影响骨代谢的慢性疾病 ,也未服用过钙剂、维生素 D、肾上腺糖皮质激素等影响骨代谢的药物 ,肝肾功能正常。共入选 136 名。所有入选对象 ,测量身高、体重 ,之后计算体重指数[ BMI = 体重( kg )/身高<sup>2</sup>( m<sup>2</sup> ) ]。

### 1.2 骨密度测定

应用双能 X 线骨密度测定仪( Hologic ,Delphi A 70907 型 ,美国 ) ,测量腰椎 L<sub>1-4</sub> 及左髋部骨密度( bone mineral density ,BMD ) ,髋部包括 :股骨颈( FN )、大转子( TR )、转子间( Inter trochanter )及 Ward's 三角区( WT )四个区域。根据骨质疏松诊断标准将所有研究对象分为骨质疏松组与正常对照组。

**1.3 瘦素( leptin ,Lep )及骨钙素( osteocalcin ,BGP )、I 型胶原前胶原氨基端前肽( collagen type I N-terminal propeptide ,PINP )等骨代谢指标的测定**

空腹采集肘静脉血 ,送生化室( 日本日立全自动生化分析仪 7170 )检测碱性磷酸酶( ALP )、钙( Ca )及磷( P ) ;另外留取 5 ml 离心后 - 20℃ 冰箱冻存血清 ,待标本集齐后采用放射免疫法同批测定 Lep、BGP 及 PINP ;同时留取晨起空腹第二次尿 ,送生化室测定尿钙( Ca )及肌酐( Cr )。

### 1.4 统计学方法

计量资料均用均数 ± 标准差(  $\bar{x} \pm s$  )表示 ,组间均数的比较采用 *t* 检验 ,*P* < 0.05 为差异有显著性意义 ,参数之间的关系采用简单直线相关及偏相关分析。所有数据均用 SPSS 12.0 软件处理分析。

## 2 结果

**2.1 OP 组和对照组一般资料、骨密度及骨代谢标志物、Lep 等项指标的比较** 见表 1、2。

OP 组年龄、尿 Ca/cr 明显高于对照组 ,而 BMI、BGP、PINP、BMD 及 Lep 则明显低于正常对照组。血

清 Ca、P、ALP 二组无统计学差异。

**2.2 血清 Lep 与 BMD、BGP 及 Ca/cr 等骨代谢标志物的相关分析结果** 见表 3。

相关分析提示 :老年男性骨质疏松患者血清 Lep 水平与年龄、BMI、BGP 及 L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、L<sub>4</sub> 三个部位的 BMD 呈明显正相关。但进一步行偏相关分析则发现 ,在校正 BMI 后 ,Lep 与 BGP、L<sub>2</sub> 部位 BMD 的正相关关系消失 ,与 L<sub>1</sub>、L<sub>4</sub> 两个部位 BMD 的正相关关系亦有所减弱 ,*r* 值分别为 0.193 及 0.212 ,*P* < 0.05。

表 1 OP 组和对照组一般资料、骨代谢标志物及 Lep 等指标的结果(  $\bar{x} \pm s$  )

	OP 组	对照组
例数	86	50
年龄( 岁 )	72.92 ± 9.186 <sup>#</sup>	68.80 ± 10.055
BMI( kg/m <sup>2</sup> )	23.975 ± 3.318 <sup>*</sup>	26.594 ± 2.488
Ca( mmol/L )	2.335 ± 0.950	2.328 ± 0.129
P( mmol/L )	1.057 ± 0.189	1.125 ± 0.314
Ca/Cr	0.446 ± 0.396 <sup>#</sup>	0.323 ± 0.185
ALP( mmol/L )	64.542 ± 19.225	61.583 ± 17.329
BGP( μg/L )	4.624 ± 2.926 <sup>*</sup>	6.095 ± 2.064
PINP( μg/L )	29.296 ± 12.060 <sup>#</sup>	34.405 ± 15.151
Lep( μg/L )	4.137 ± 2.493 <sup>#</sup>	5.142 ± 2.869

注 :OP 组与正常对照组比较 ,<sup>#</sup> *P* < 0.05 ,<sup>\*</sup> *P* < 0.01

表 2 OP 组和对照组各部位骨密度的结果(  $\bar{x} \pm s$  )

	OP 组	对照组
例数	86	50
BMD( L <sub>1</sub> )	0.869 ± 0.163 <sup>*</sup>	1.043 ± 0.112
BMD( L <sub>2</sub> )	0.920 ± 0.166 <sup>*</sup>	1.101 ± 0.122
BMD( L <sub>3</sub> )	0.941 ± 0.164 <sup>*</sup>	1.130 ± 0.142
BMD( L <sub>4</sub> )	0.964 ± 0.173 <sup>*</sup>	1.148 ± 0.135
BMD( L <sub>总</sub> )	0.926 ± 0.156 <sup>*</sup>	1.110 ± 0.111
BMD( Neck )	0.678 ± 0.095 <sup>*</sup>	0.843 ± 0.100
BMD( Troch )	0.624 ± 0.085 <sup>*</sup>	0.752 ± 0.104
BMD( Inter )	1.012 ± 0.167 <sup>*</sup>	1.194 ± 0.118
BMD( Ward's )	0.480 ± 0.121 <sup>*</sup>	0.713 ± 0.149

注 :OP 组与正常对照组比较 ,<sup>\*</sup> *P* < 0.01

表 3 血清 Lep 与 BMD、BGP 及 Ca/Cr 等骨代谢标志物的相关分析结果

	年龄	BMI	BGP	PINP	尿 Ca/Cr	BMD( L <sub>1</sub> )	BMD( L <sub>2</sub> )
Lep	0.236 <sup>*</sup>	0.470 <sup>*</sup>	0.241 <sup>#</sup>	0.120	- 0.102	0.356 <sup>#</sup>	0.315 <sup>#</sup>
	BMD ( L <sub>3</sub> )	BMD ( L <sub>4</sub> )	BMD ( Neck )	BMD ( Troch )	BMD ( Inter )	BMD ( Ward's )	
Lep	0.243	0.307 <sup>#</sup>	0.153	0.165	0.198	0.132	

注 :<sup>#</sup> *P* < 0.05 ,<sup>\*</sup> *P* < 0.01

### 3 讨论

近年来,研究发现瘦素受体广泛分布于人体各种组织细胞中,包括下丘脑、肾脏、肾上腺、肝脏、肌肉、骨髓、骨及脂肪中,提示瘦素可能参与了多种代谢调节。而瘦素对骨代谢的影响取得了突破性的进展,发现其可以通过两种途径调节骨代谢:其一,为直接途径,通过促进骨髓基质细胞转化为成骨细胞,以促进骨形成;另外,通过抑制破骨细胞功能减少骨吸收,最终使骨量增加;其二,为间接途径,通过中枢神经和内分泌系统释放相应介质,作用于成骨细胞,而抑制骨形成。最终瘦素对骨量的影响可能是上述两个相反机制的综合调节的结果,取决于血清瘦素水平、骨组织局部瘦素的浓度及血脑屏障的通透性。近年来国内外许多学者对瘦素影响骨代谢进行了研究,但结果却不尽相同<sup>[6-10]</sup>。

本研究显示:骨质疏松组年龄、尿 Ca/Cr 明显高于对照组,而 BMI、BGP、PINP、BMD 则明显低于正常对照组。提示老年男性骨质疏松与增龄有关,表现为骨形成的降低。实验数据显示:血清 Lep 水平在骨质疏松组明显低于正常对照组,与国外学者的研究一致<sup>[11-12]</sup>。考虑是由于血清 Lep 水平下降,骨组织局部的 Lep 减少,不能很好的促进骨形成及抑制破骨细胞,最终使骨量减少,进而说明 Lep 影响骨量的外周作用大于中枢的抑制骨形成的间接作用。

Thomas 等在对男性的研究中发现 Lep 水平与 BMD 呈正相关<sup>[5]</sup>。而 Ruhl CE<sup>[13]</sup>等对美国 5815 名成年人的研究显示:男性、绝经前妇女及绝经后妇女的空腹血清 Lep 水平与股骨近端、髌骨的 BMD 呈正相关,但校正 BMI 后男性血清 Lep 水平与 BMD 正相关转为负相关关系。我们的研究亦显示老年男性骨质疏松患者 Lep 与腰椎 BMD 及 BGP 正相关,校正 BMI 后相关关系减弱或消失,与 Thomas 及 Ruhl CE 的研究结果基本一致。考虑是由于肥胖患者存在 Lep 抵抗, Lep 向中枢转运发生障碍,难于进入血脑屏障,从而使 Lep 对骨形成的中枢抑制作用减弱<sup>[14-15]</sup>。进一步提示瘦素抵抗或许是肥胖对骨量起“保护效应”的重要机制<sup>[16-18]</sup>。

总之,瘦素作为参与骨代谢的重要调节因子,已越来越受到人们的重视,成骨细胞是瘦素的直接作用靶点。Lep 通过外周及中枢途径作用于成骨细胞,而影响骨形成。因而,深入研究 Lep 调节骨量的分子机制,对骨质疏松症的防治具有深远的临床意义。但许多问题仍有待于进一步研究与证实。

### 【参考文献】

- [1] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372 :425-432.
- [2] 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.
- [3] Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 :1884-1887.
- [4] Martini G, Valenti R, Giovani S, et al. Influence of insulin-like growth factor-I and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone*, 2001, 28 :113-117.
- [5] Thomas T, Burguera B, Melton LJ, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone*, 2001, 29 :114-120.
- [6] Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 :1030-1035.
- [7] Blum M, Harris SS, Must A, et al. Leptin, Body composition and bone mineral density in premenopausal women. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73 :27-32.
- [8] Shaarawy M, Abassi AF, Hassan H, et al. Relationship between serum leptin concentrations and bone mineral density as well as biochemical markers of bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Fertil Steril*, 2003, 79 (4) :919-924.
- [9] Zoico E, Zamboni M, Adami S, et al. Relationship between leptin levels and bone mineral density in the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59 (1) :97-103.
- [10] Zhong N, Wu XP, Xu ZR, et al. Relationship of serum leptin with age, body weight, body mass index, and bone mineral density in healthy mainland Chinese women. *Clin Chim Acta*, 2005, 351 (122) :161-168.
- [11] Nelsor Dooley C, Della-Fera MA, Hamrick M, et al. Novel treatments for obesity and osteoporosis: targeting apoptotic pathways in adipocytes. *Curr Med Chem*, 2005, 12 (19) :2215-2225.
- [12] De Souza MI, Williams NI. Beyond hypoestrogenism in amenorrheic athletes: energy deficiency as a contributing factor for bone loss. *Curr Sports Med Rep*, 2005, 4 (1) :38-44.
- [13] Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in the united states population. *J Bone Miner Res*, 2002, 17 (10) :1896-1903.
- [14] Thomas T. Leptin: a potential mediator for protective effects of fat mass on bone tissue. *Joint Bone Spine*, 2003, 70 :18-21.
- [15] Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, 2002, 111 :305-317.

(下转第 890 页)

( 上接第 893 页 )

- [ 16 ] Chen M ,Gu W ,Tang J ,et al. Serum leptin levels and adiposity in adult Chinese : a preliminary observation. Chin Med J( Engl ) , 1999 , 112 :801-804.
- [ 17 ] Jurimae T , Soot T , Jurimae J. Relationships of anthropometrical parameters and body composition with bone mineral content or density

in young women with different levels of physical activity. J Physiol Anthropol Appl Human Sci , 2005 , 24 ( 6 ) :579-587.

- [ 18 ] Soroceanu MA , Miao D , Bai XY , et al. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblastPosteocyte apoptosis. J Endocrinol , 2004 , 183 ( 1 ) :203-216.

( 收稿日期 : 2009-10-27 )