

老年男性血清脂联素水平与骨密度关系研究

张金华 刘蕴玲* 柳红梅 宋义燕
(济南市立四院保健科, 山东 济南 250031)

中图分类号: R589.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)05-0465-04

摘要: **目的** 观察老年男性血清脂联素水平与骨密度的关系。**方法** 78例老年男性(68~89)岁健康者,平均年龄(77.2±10.6岁),进行双能X线骨密度定(BMD),化验生化指标和Hs-CRP,采用酶联免疫吸附(ELISA)双抗体夹心法检测血清脂联素水平。根据骨密度测量T值,将研究对象分成三组,骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组。**结果**

1. 三组间比较,脂联素、高敏C反应蛋白(HsCRP)、HOMA-IR有统计学意义($P < 0.05 \sim 0.001$);其余生化指标、年龄、体重指数和吸烟人数无差别。2. 血清脂联素水平与BMD负相关($r = -0.167, P = 0.03$)。调整混杂因素后($\beta = -1.959, P = 0.01$)相关性仍然存在。3. 以BMD为应变量,其他变量为自变量,进行多元逐步回归分析,脂联素、BMI和年龄进入回归方程, $R^2 = 0.328, P < 0.05$,BMI、年龄和脂联素可以解释32.8%的BMD变化。**结论** 脂联素对老年男性骨质疏松的发病机制有一定影响。

关键词: 骨质疏松;脂联素;老年男性

Relationship between serum adiponectin level and bone mineral density in elderly men

ZHANG Jinhua, LIU Yunling, LIU Hongmei, SONG Yiyang

(Department of Health Care, the Fourth People's Hospital of Ji'nan, Ji'nan 250031, China)

Corresponding author: LIU Yunling, Email: liyunling@medmail.com.cn

Abstract: **Objective** To observe the relationship between serum adiponectin level and bone mineral density (BMD) in elderly men. **Methods** A total of 78 health elderly men, aging from 68 to 89 years old, were enrolled in this study. The average age was 77.2 ± 10.6 years old. BMD of the femoral neck was detected using dual energy X-ray absorptiometry. Serum adiponectin level was tested using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). All subjects were divided into 3 groups according to the T value of BMD: normal group, osteopenia group, and osteoporosis group. **Results** The level of adiponectin, high C-reactive protein, and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in 3 groups showed significant difference ($P < 0.05 - 0.001$). No significant difference was observed in other biochemical indexes, age, body mass index (BMI), and the number of smoking people. Serum adiponectin level was negatively correlated with BMD ($r = -0.167, P = 0.03$). After adjusting the confounding factors, the relationship still existed ($\beta = -1.959, P = 0.01$). In stepwise multiple linear regression analysis, BMI, age, and adiponectin could enter into the equation, $R^2 = 0.328 (P < 0.05)$. BMI, age, and adiponectin accounted for 32.8% changes of BMD. **Conclusion** Adiponectin has certain effect on the pathogenesis of osteoporosis in elderly men.

Key words: Osteoporosis; Adiponectin; Elderly men

脂联素是专门由脂肪组织分泌的脂肪细胞因子,可由腹部内脏脂肪、皮下脂肪和骨髓脂肪组织产生^[1]参与多种代谢过程。肝脏、肌肉、胰腺、骨骼表达脂联素受体^[2];成骨细胞、成骨细胞系和破骨细胞均表达脂联素受体^[3]。脂联素与骨代谢之间的关系目前尚不十分清楚,动物实验和临床观察得出

相反的结论。本研究观察老年男性血清脂联素水平和BMD之间的关系。报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

来自本院门诊查体老年男性健康志愿者78例(年龄66~89岁,平均77.2±10.6岁),排除肾上腺、甲状旁腺、甲状腺疾病;无肝、肾、心功能不全、糖

尿病以及胃肠吸收障碍等疾病,无激素应用药物史。根据骨密度测量时 T 值分为 3 组,骨密度正常组(T 值 > -1)、骨量减少组(T 值 -1 ~ 2.5)、骨质疏松组(T 值 < -2.5)。

1.2 方法

禁食 12 h 后抽次日清晨静脉血,离心后留血清,-70℃ 冰箱保存待测。胰岛素抵抗稳态指数 HOMA-IR = 空腹血糖 (mmol/L) × 空腹胰岛素 (mIU/L) / 22.5。血清脂联素 (APN) 测定:采用酶联免疫吸附 (ELISA) 双抗体夹心法原理定量测定,试剂盒由美国 R&D Systems 生物科技公司生产, Catalog Number DRP300,批号:280038。灵敏度 0.05 mg/L。

骨密度检查:采用美国 HOLOGIC Discovery A 型双能 X 线测定仪,由专业人员操作。同一位位检测。每天检测前均行仪器性能质控测定。

1.3 统计分析

表 1 骨量正常、骨量减少、骨质疏松三组间各参数比较

Table 1 Comparison of parameters among normal bone mass group, osteopenia group, and osteoporosis group

组别	骨量正常	骨量减少	骨质疏松	F	P 值
例数 (number)	31	34	33		
吸烟 (smoking)	8	9	9		
年龄 (age)	74.7 ± 8.7	77.0 ± 10.6	79.1 ± 9.5	6.245	0.05
APN (μg/ml)	9.09 ± 3.20	10.55 ± 2.51*	11.36 ± 3.55**▲	18.792	0.001
BMI (kg/m ²)	26.38 ± 1.69	25.30 ± 1.84	25.72 ± 2.07	3.541	0.58
Hs-CRP (mg/L)	3.28 ± 1.21	5.49 ± 2.23*	5.56 ± 2.92*	8.764	0.05
TC (mmol/L)	4.53 ± 0.48	4.78 ± 0.48	4.82 ± 0.56	2.042	0.876
TG (mmol/L)	1.44 ± 0.16	1.52 ± 0.27	1.48 ± 0.21	5.79	0.22
HDL (mmol/L)	1.88 ± 0.10	1.84 ± 0.14	1.88 ± 0.12	2.363	0.84
LDL (mmol/L)	2.78 ± 0.48	2.83 ± 0.76	2.91 ± 0.39	7.794	0.067
SBP (mmHg)	148 ± 20	151 ± 21	150 ± 18	1.18	0.99
BMD (g/m ²)	0.989 ± 0.107	0.933 ± 0.088*	0.885 ± 0.123**▲	105.14	0.000
FPG (mmol/L)	6.49 ± 1.31	6.70 ± 1.42	6.65 ± 1.24	4.058	0.62
HOMA-IR	4.28 ± 1.3	5.26 ± 1.26	5.88 ± 1.272*	9.531	0.05

注:与正常骨量组比较,* P < 0.05,** P < 0.01;与骨量减少组比较▲ P < 0.05

2.2 血清脂联素水平与各变量之间的相关性见表 2,APN 与 BMD 负相关($r = -0.167, p = 0.03$)。见表 2。

2.3 调整混杂因素,各参数与 BMD 的相关性

调整 BMI、Hs-CRP、血脂、血压、FPG、HOMA-IR 等变量,血清脂联素水平与 BMD ($\beta = -1.959, P = 0.03$) 相关性仍然存在。见表 3。

2.4 以 BMD 为应变量,其他变量为自变量,进行多元逐步回归分析,脂联素、BMI 和年龄进入回归方程, $R^2 = 0.328, P < 0.05$,BMI、年龄和脂联素可以解释 32.8% 的 BMD 变化。

所有数据使用 SPSS 10. 软件处理,计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验。三组间均数比较使用 one-way-ANOVA 方差分析;两变量相关分析采用 person 相关分析;调整混杂因素,观察两变量关系采用线性回归模型。多因素分析采用多元逐步回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组三组间各指标比较

年龄、体重指数 (BMI)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-c)、甘油三酯 (TG)、空腹血糖 (FPG)、收缩压 (SBP) 组间无显著性差别;APN、高敏 C 反应蛋白 (HsCRP)、HOMA-IR,组间比较有统计学意义。见表 1。

表 2 血清脂联素水平与各参数相关性分析

Table 2 Correlation analysis among serum adiponectin level and each correlate parameter

变量	r	Sig.
BMI (kg/m ²)	-0.260	0.003
腰围 (waistline) (cm)	-0.342	0.001
SBP (mmHg)	-0.127	0.020
DBP (mmHg)	-0.106	0.031
TG (mmol/L)	-0.372	0.001
TC (mmol/L)	-0.155	0.03
HDL (mmol/L)	0.292	0.002
LDL (mmol/L)	-0.211	0.008
Hs-CRP (mg/L)	-0.192	0.021
BMD (g/m ²)	-0.167	0.02
FPG (mmol/L)	-0.113	0.07
HOMA-IR	-0.411	0.000
FINS (IU/L)	-0.235	0.005

注:FINS:空腹胰岛素

表3 校正混杂因素与BMD之间的关系

Table 3 Correlation among each parameter and BMD after adjustment for confounding factors

指标	β	P 值
年龄 (age)	-1.925	0.007
BMI (kg/m ²)	1.336	0.046
腰臀比值 (waist-to-hip ratio)	26.71	0.775
SBP (mmHg)	-0.239	0.481
DBP (mmHg)	-0.287	0.603
TG (mmol/L)	-0.412	0.655
LDL-C (mmol/L)	-0.373	0.562
Hs-CRP (mg/L)	-0.599	0.064
HOMA-IR	-1.211	0.057
脂联素 (adiponectin) (ug/ml)	-1.959	0.03

3 讨论

到目前为止脂联素主要被报道是影响能量稳态和胰岛素敏感性的脂肪细胞因子,同时具有抗动脉粥样硬化的作用。在结构上,脂联素与TNF- α 和核因子活化因子受体配体(RANKL)相似,潜在调节破骨细胞的形成^[4],促进骨髓成骨细胞增生和分化^[5]。但是脂联素对骨的影响基础研究和临床研究结论不一致。

脂联素敲除的大鼠与野生鼠比较,骨量和骨小梁数量、皮质骨厚度增加,抗骨折能力、载负重能力和骨的韧性加强,但是所有的增加与不同的鼠龄有关^[6],可能因为骨髓脂联素水平随着鼠龄的增加而下降有关^[3];体外骨髓基质干细胞培养,脂联素促进成骨细胞的合成和增值,呈剂量依赖性促成骨细胞有丝分裂^[6],同时还促进人前成骨细胞的增殖、分化和矿化^[5]。对破骨细胞的作用是通过抑制骨髓单核巨噬细胞集落刺激因子诱导的单核巨噬细胞的分化,从而抑制破骨细胞的形成,而不是影响成熟破骨细胞的活性,最终抑制骨诱裂的发生。脂联素对成骨和破骨细胞的影响可能通过以下机制:(1)通过细胞间信号通路促进骨形成。脂联素通过刺激受体/c-Jun 氨基末端激酶(AdipoR/JNK)通路诱导成骨细胞增值,通过受体/p38 促细胞分裂活化蛋白激酶(AdipoR/p38)通路调节分化^[5];促进COX2的表达和刺激骨形成蛋白2(BMP2)的表达,增加骨髓内间叶基质细胞向成骨细胞方向分化;Runx2,一种骨形成转录因子,在脂联素参与的情况下,加速促进成骨^[8]。(2)增加RANKL的表达和分泌^[7]。(3)通过基质控释系统,在有羟磷灰石参与的情况下,抑制破骨细胞的活性^[9]。(4)通过自分泌和旁分泌对骨形成产生正性影响。(5)循环当中的脂联素对骨

形成产生直接的负性影响,但在有胰岛素参与的情况下,能够提高胰岛素信号的作用,对骨形成产生促进作用^[10]。

临床观察的结论与基础研究有一定的差别,并且观察结果也各异。M. Frost^[11]发现20~29岁的健康男性脂联素与峰值骨量、髌部BMD负相关,与股骨颈骨髓腔大小正相关。来自美国的报道:年龄70~79岁健康老人,只有女性髌部和全身骨密度每年丢失率与脂联素有关,而男性无关^[12],然而同一组人群男性而不是女性血清脂联素水平越高,骨折风险越大,这种关系独立于身体组分和骨密度^[13]。Johansson H^[14]发现老年男性,脂联素独立于骨折其他危险因素,可以预测骨折风险,推断脂联素水平的高低有可能是骨折的一个危险因素。最近的META分析显示脂联素与BMD负相关突出明显,然而只有在男性高水平脂联素可以预测脊柱骨折的风险^[15]。最新报道高水平血清脂联素可以预测老年男性骨折风险^[14]。也有相反的报道,意大利的研究年龄在29~97岁男性,脂联素与BMD无明显相关性^[16];Michaëlsson K研究老年男性脂联素与骨折风险无关^[17]。本研究发现,老年男性,血清脂联素水平与股骨颈BMD和腰椎BMD负相关,调整年龄、BMI、血压、血脂、吸烟等因素,负相关仍然存在,预测血清脂联素对老年男性骨代谢有一定的而影响。

基础研究和临床观察的不一致,部分可以解释为:骨髓细胞的培养环境受很多因素的影响,象骨髓中原始脂肪细胞量、胰岛素、葡萄糖水平等,也受脂联素合成载体的不同和不同分子量脂联素水平的影响,同时也受脂联素受体水平和脂联素与受体结合力的影响,更重要的是血清中脂联素水平与骨髓水平不一致,有人发现骨髓中脂联素水平高于血清脂联素水平^[3]。流行病学研究血清脂联素水平与骨密度呈相反的关系,这只是一种简单的联系,而不是一种发病机制,脂联素直接调节骨代谢的机制可以解释为:1. 调节一些炎症因子的表达,象单核细胞趋化蛋白、IL-8^[18]。2. 刺激NF- κ B^[19];3. 一些下丘脑核团和交感神经可能有调节骨细胞的功能,目前发现脂联素作为一种神经内分泌激素,直接作用于脑,调节脑自主神经功能和交感神经活性^[20-22]。4. 脂联素通过改善胰岛素敏感性影响骨代谢,胰岛素直接影响成骨细胞分化。总之脂联素对骨代谢有直接的影响,它可能作为一种骨营养调节因子影响骨代谢。

骨代谢是一个整体的相互偶联过程,是复杂的

多因素共同参与的结果,脂联素对骨细胞的调节是双向的,在不同的环境和条件下,对骨代谢产生不同的结果,但其具体的作用机制尚需进一步探讨。

【 参 考 文 献 】

- [1] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 1930-1935.
- [2] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*, 2005, 26:439-51.
- [3] Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*, 2004, 35: 842-849.
- [4] Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem*, 2006, 99:196-208.
- [5] Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res*, 2005, 309:99-109.
- [6] Williams GA, Wang Y, Callon KE, et al. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone. *Endocrinology*, 2009, 150:3603-10.
- [7] Luo XH, Guo LJ, Xie H, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res*, 2006, 21:1648-1656.
- [8] Lee HW, Kim SY, Kim AY, et al. Adiponectin stimulates osteoblast differentiation through induction of COX2 in mesenchymal progenitor cells. *Stem Cells*, 2009, 27(9):2254-62.
- [9] Luo E, Hu J, Bao C, et al. Sustained release of adiponectin improves osteogenesis around hydroxyapatite implants by suppressing osteoclast activity in ovariectomized rabbits. *Acta Biomater*, 2012, 8(2):734-43.
- [10] Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem*, 2006, 99(1):196-208.
- [11] Frost M, Abrahamsen B, Nielsen TL et al. Adiponectin and peak bone mass in men: a cross-sectional, population-based study. *Calcif Tissue Int*, 2010, 87(1):36-43.
- [12] Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, et al. The Health ABC Study The effects of adiponectin and leptin on changes in bone mineral density. *Osteoporos Int*, 2012, 23(6):1699-710.
- [13] Zmuda JM, Boudreau R, Strotmeyer ES, et al. Adipokines and the risk of fracture in older adults. *J Bone Miner Res*, 2011 26(7):1568-76.
- [14] Johansson H, Odén A, Lerner UH, et al. High serum adiponectin predicts incident fractures in elderly men: Osteoporotic fractures in men (MrOS) Sweden. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6):1390-6.
- [15] Biver E, Salliot C, Combescure C, et al. Influence of Adipokines and Ghrelin on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol MeTab*, 2011, 96(9):2703-13.
- [16] Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, et al. Adiponectin and bone mass density: The InCHIANTI study. *Bone*, 2010, 47:1001-1005.
- [17] Michaëlsson K, Lind L, Frystyk J, et al. Serum adiponectin in elderly men does not correlate with fracture risk. *J Clin Endocrinol MeTab*, 2008, 93(10):4041-7.
- [18] Abke S, Neumeier M, Weigert J, et al. Adiponectin-induced secretion of interleukin-6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1, CCL2) and interleukin-8 (IL-8, CXCL8) is impaired in monocytes from patients with type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2006, 30;5:17.
- [19] Haugen F, Drevon CA. Activation of nuclear factor- κ B by high molecular weight and globular adiponectin. *Endocrinology*, 2007, 148:5478-5486.
- [20] Fry M, Smith PM, Hoyda TD, et al. Area postrema neurons are modulated by the adipocyte hormone adiponectin. *J Neurosci*, 2006, 26:9695-9702.
- [21] Hoyda TD, Samson WK, Ferguson AV. Adiponectin depolarizes parvocellular paraventricular nucleus neurons controlling neuroendocrine and autonomic function. *Endocrinology*, 2009, 150:832-840.
- [22] Tanida M, Shen J, Horii Y, et al. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007, 232:390-397.

(收稿日期:2012-12-15)

老年男性血清脂联素水平与骨密度关系研究

作者: [张金华](#), [刘蕴玲](#), [柳红梅](#), [宋义燕](#), [ZHANG Jinhua](#), [LIU Yunling](#), [LIU Hongmei](#),
[SONG Yiyao](#)

作者单位: [济南市立四院保健科, 山东, 济南, 250031](#)

刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)

年, 卷(期): 2013, 19(5)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgzsszz201305010.aspx