

喝牛奶与绝经后妇女骨密度关系的临床研究

胡智旭¹ 范超领¹ 谢丽华² 李生强² 陈娟² 许惠娟² 葛继荣^{1,2*}

- 1. 福建中医药大学骨伤学院,福州 350122
- 2. 福建省中医药研究院,福州 350003

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 06-0719-04

摘要: **目的** 探讨喝牛奶与绝经后妇女骨密度的相关性。**方法** 随机选择 1478 例福州汉族绝经后妇女,喝牛奶组 795 例,不喝牛奶组 683 例,双能 X 线骨密度仪测定腰椎、股骨颈、大转子和 Ward 区骨密度,SPSS 18.0 统计软件分析喝牛奶与不同部位骨密度的关系。**结果** ①喝牛奶组与不喝牛奶组两组比较,结果为年龄、体重、质量指数有差异。②腰椎骨密度与年龄、体重指数、喝牛奶、体重进行逐步回归分析($y = 0.843 - 0.003 \times \text{年龄} - 0.010 \times \text{BMI} + 0.006 \times \text{体重} + 0.016 \times \text{喝牛奶}$, $\beta = 0.392$, 回归系数 t 检验 $P = 0.000$),体重对腰椎骨密度影响较大。③体重、体重指数、年龄为协变量,喝牛奶为变量,行协方差分析,喝牛奶组腰椎 BMD($0.754 \pm 0.138\text{g/cm}^2$)明显高于不喝牛奶组($0.742 \pm 0.113\text{g/cm}^2$),统计学有显著性差异($F = 5.935$, $P = 0.015$),股骨颈骨密度无差异。④喝牛奶组骨质疏松患病率为 69.18%,不喝牛奶组患病率为 71.16%,两者比较无差异($P = 0.42$)。**结论** 喝牛奶可维持绝经后女性腰椎高骨密度,这类人群适量饮用牛奶,一定程度上,具有预防骨质疏松的作用。**关键词:** 喝牛奶;骨密度;绝经后妇女

Study of the relationship between milk drinking and bone mineral density in postmenopausal women

HU Zhixu¹, FAN Chaoling¹, XIE Lihua², LI Shengqiang², CHEN Juan², XU Huijuan², GE Jirong^{1,2}
1. College of Orthopedics and Traumatology, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122
2. Institute of Basic Medical Sciences, Fujian Institute of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China
Corresponding author: GE Jirong, Email: gjrrjg@sohu.com

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between milk drinking and bone mineral density in postmenopausal women. **Methods** A total of 1478 postmenopausal Han women living in Fuzhou were randomly selected, including 795 cases in milk drinking group and 683 cases in non-milk drinking group. BMD of the lumbar vertebrae, femoral neck, trochanter, and Ward's area were measured using dual-energy X-ray absorptiometry. The correlation between BMD in different parts and milk drinking was analyzed using a SPSS 18.0 statistical software. **Results** (1) There were differences between milk drinking group and non-milk drinking group in age, weight, and BMI. (2) In the stepwise regression analysis between lumbar spine BMD and age, BMI, milk drinking, weight ($y = 0.843 - 0.003 \times \text{age} - 0.010 \times \text{BMI} + 0.006 \times \text{weight} + 0.016 \times \text{milk drinking}$, $\beta = 0.392$, the regression coefficient t test, $P = 0.000$), weight affected BMD of lumbar vertebrae in a larger extent. (3) When weight, BMI, and age were as covariate, milk drinking as variables for analysis of covariance, there were difference between the BMD of the lumbar vertebrae in milk drinking group ($0.754 \pm 0.138\text{g/cm}^2$) and non-milk drinking group ($0.742 \pm 0.113\text{g/cm}^2$, $F = 5.935$, $P = 0.015$). No difference was found in BMD of the femur. (4) The incidence of osteoporosis in milk drinking group was 69.18%, and in non-milk drinking group was 71.16%. No difference between the two groups was found. **Conclusion** Milk drinking is beneficial in maintaining high bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women and can prevent osteoporosis to some extent. **Key words:** Milk drinking; Bone mineral density; Postmenopausal women

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下骨微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。骨质疏松症由环境和遗传共同参与的多因子复杂疾病^[1],其发生与人种、地域、职业、生育、生活饮食习惯等有着密切关系。近年来,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81173280,30672703)
* 通讯作者: 葛继荣, Email: gjrrjgcy@sohu.com

有研究^[2,3]报道绝经后妇女喝牛奶与骨密度的相关关系,认为喝牛奶与高骨密度相关。然而,这些研究中多为小样本,且大多比较喝牛奶组与不喝牛奶组的骨密度情况,而忽视了年龄、体质量指数等基线情况的可比性,本研究旨在以前研究的基础上,扩大样本,排除年龄、体质量指数等基线影响,分析喝牛奶与绝经后妇女骨密度之间的相关性,并初步探讨牛奶影响骨密度的相关机制。

1 材料和方法

1.1 研究对象

2010-01~2014-04 期间在福建省中医药研究院中西医结合门诊部骨科进行问卷调查,随机选择福州常住汉族自然绝经妇女 1478 例,所有被调查者经纳入标准:①骨质疏松症诊断参照中国人骨质疏松症建议诊断标准^[4];②患者均知情同意,符合医学伦理学。排除标准:①继发性骨质疏松症者,如糖尿病、类风湿、甲亢及恶性肿瘤等疾病;②患有影响骨代谢疾病及长期服用影响骨代谢药物者和激素替代疗法者。

1.2 方法

问卷调查:由研究者认真填写统一的调查问卷表中各项内容,包括年龄、身高、体重、绝经年龄、哺乳次数及健康情况等,并计算体重指数(body mass index,

BMI = kg/m²)和绝经年限(年龄 - 绝经年龄)。

骨密度测定:采用法国 MEDILINK 公司 Osteocore 型双能 X 线(DXA)骨密度仪(精度<1%,质控变异系数:0.65)分别检测受试对象腰椎正位(L₂-L₄)、左侧股骨颈、大转子和 Ward 区骨密度(g/cm²)。

1.3 统计学处理

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学分析。两组比较根据正态性检验结果进行 *t* 检验或 Mann-Whitney 秩和检验;分析骨密度与其影响因素的关系运用 Pearson 或 Spearman 相关分析法,并进一步对各部位骨密度与年龄、体重、体重指数和喝牛奶行多重线性回归分析;两组发病率的比较用 *c* 检验,*P* < 0.05 差异有统计学意义,*P* < 0.01 差异有显著的统计学意义,双侧检验;数值校正用协方差分析。

2 结果

在 1478 例绝经后妇女中,喝牛奶组占 53.79%,不喝牛奶组占 46.21%。我们比较喝牛奶组与不喝牛奶组的年龄、身高、体重、质量指数、绝经年龄、绝经年限等,经统计学处理,两组的年龄、体重、质量指数有统计学意义,见表 1。

表 1 两组绝经后妇女一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data of postmenopausal women between the two groups										
组别	年龄 (岁)	身高 (m)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	绝经岁数 (岁)	绝经年限 (岁)	腰椎	股骨颈	大转子	Ward 区
喝牛奶组	62.32 ± 6.605	1.559 ± 0.051	57.44 ± 8.335	23.611 ± 3.028	49.39 ± 4.238	12.92 ± 7.800	0.754 ± 0.138	0.768 ± 0.122	0.714 ± 0.239	0.614 ± 0.151
不喝牛奶组	61.50 ± 5.912	1.559 ± 0.052	58.38 ± 8.534	24.000 ± 3.202	49.18 ± 4.243	12.31 ± 7.244	0.742 ± 0.113	0.779 ± 0.125	0.731 ± 0.128	0.614 ± 0.151
<i>P</i> 值	0.012	0.976	0.019	0.026	0.122	0.314	0.084	0.079	0.000	0.271

在分析绝经后妇女年龄、BMI、体重、喝牛奶与 4 个部位骨密度的相关性时,只发现喝牛奶与大转子骨密度呈负相关,而与其他 3 部位骨密度并无相关,见表 2。

表 2 不同部位骨密度与其影响因素的相关性分析

Table 2 Correlation analysis between BMD in different location and its influential factors				
部位	年龄	体重	BMI	牛奶
腰椎	-0.202 **	0.186 **	0.084 **	0.045
股骨颈	-0.283 **	-0.148 *	-0.191 **	-0.046
大转子	-0.165 **	0.326 **	0.304 **	-0.093 **
Ward 区	-0.319 **	-0.014	-0.031	-0.029

对 4 个部位骨密度与年龄、体重、质量指数和喝牛奶进行回归系数 *t* 检验,结果只发现腰椎部位有差异,将年龄、体重、质量指数和喝牛奶作为变量,对腰椎 BMD 做多重线性回归方程, $y = 0.843 - 0.003 \times \text{年龄} - 0.010 \times \text{BMI} + 0.006 \times \text{体重} + 0.016 \times \text{喝牛奶}$,年龄、BMI 和体重的标准回归系数分别为 -0.156、-0.257、0.392,可见体重对腰椎 BMD 影响较大。

虽然腰椎骨密度与喝牛奶相关性分析结果中无差异,然而,采用协方差分析做进一步数据校正时,以 4 个部位的骨密度为因变量,年龄、BMI、体重为协变量,喝牛奶组别为变量,比较两组骨密度,结果

注:数值为 Pearson 或 Spearman 相关系数 *r*, ** *P* < 0.01, * *P* < 0.05。

显示腰椎部位的喝牛奶检验统计量 $F = 5.935, P = 0.015$, 可见喝牛奶组和不喝牛奶组腰椎 BMD 在排除年龄、体重、BMI 因素的影响后仍然有显著性差异, 见表 3。

表 3 不同部位骨密度与多变量之间的协方差分析

Table 3 Multivariate analysis of covariance of BMD in different location

部位	F 值	P 值
腰椎	5.935	0.015
股骨颈	2.678	0.102
大转子	0.648	0.421
Ward 区	0.016	0.899

两组绝经后妇女骨质疏松症患病率的比较, 见表 4。

表 4 两组绝经后妇女骨质疏松症患病率的比较

Table 4 Comparison of osteoporosis prevalence in postmenopausal women between the two groups

组别	骨质疏松组	非骨质疏松组	调查人数	患病率
喝牛奶组	550	245	795	69.18%
不喝牛奶组	486	197	683	71.16%
合计	1036	442	1478	70.09%

3 讨论

牛奶被世界公认为“接近完美的食品”, 含有大量的蛋白质、维生素、氨基酸(赖氨酸、色氨酸、蛋氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸)、微量元素等。牛奶是谷类食物的天然互补品, 二者对骨骼健康意义重大^[5]。现代研究表明, 牛奶能够延缓衰老、降低胆固醇等, 喝牛奶与糖尿病、肿瘤、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等存在相关^[6-40], 然而, 牛奶与骨密度相关性分析的临床研究并不多, 尤其是针对绝经后女性这一特定人群, 故需要学者深入的探讨和验证。

近年来, 因骨质疏松的发生与生活饮食习惯存在密切的联系已被学者认可, 一些研究者开始从临床流行病学角度研究喝牛奶与骨密度之间的关系及其作用机制。Uenishi 等^[11] 探讨牛奶碱性蛋白(milk basic protein, MBP)对骨密度与健康年轻妇女骨代谢的影响, BMP 治疗 6 个月腰椎骨密度相比对照组显著更高, 血清钙素显著提高, 尿 N-端肽的 I 型胶原蛋白显著降低, 提示牛奶中 MBP 能够有效提高骨密度, 可能通过 MBP 促进骨形成和抑制骨吸收来增加骨密度。学者^[12-45] 进一步研究报道, BMP 亦可明显提高鼠、绝经后女性, 成年男性的骨密度。Morita

等^[16] 报道乳过氧化物酶(lactoperoxidase, LPO)可下调破骨细胞的活性氧含量, 经 LPO 处理的细胞 NF- κ B 配体的受体活化剂或者 NF- κ B (RANKL/RANK)受体活化剂信令下调, 使肿瘤坏死因子受体关联因子 6 (TRAF6) 与激活下游信号通路 (JNK, P38, ERK 和 NF κ B) 的泛素化被抑制, 最后使 c-Fos 和 NFAT2 的表达降低, 从而抑制骨吸收。Matsuoka 等^[16] 亦报道, 牛奶 MBP 中含有半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 而半胱氨酸蛋白酶是由破骨细胞分泌来消化骨基质中的胶原, 提示牛奶 MBP 中的半胱氨酸蛋白酶抑制剂可能为抑制骨吸收的因素之一。其次, Wlodarski 等^[17] 报道乳铁蛋白 (Lactoferrin, LF) 能够促进成骨细胞增殖和骨基质的分泌, 抑制成骨细胞和破骨细胞的凋亡。另外, 杜明等^[18] 报道牛奶中造骨牛奶蛋白(osteoblasts milk protein, OMP) 能够激活人体中某种酶的活性, 增加造骨细胞活力, 从而增加骨密度。而且, 天然牛奶中含有胰岛素样生长因子 - 1 (insulin-like growth factor-I, IGF-I), IGF-I 可通过介导生长激素的促生长作用, 促进成骨细胞增殖, 从而促进肌肉和骨骼生长。综上所述, 牛奶维持高骨密度可能与牛奶中的 OMP, LF, MBP, LPO, IGF-I 等成分有关, 然而, 牛奶中的其他成分是否也影响骨密度并不确定, 且其系统的作用机制少有学者研究。

以前的相关研究极少关注年龄、体重、体质指数等基线情况, 从研究方法上来说, 方案设计不够完善, 只有全面考虑研究对象的年龄、体重等因素对骨密度的干扰作用, 才能客观地分析喝牛奶与骨密度的关系。为此, 笔者首先比较喝牛奶组与无喝牛奶组的年龄、体重、体质指数等基线情况, 两组的年龄、体重、体质指数具有可比性。进一步对年龄、体重、质量指数、喝牛奶与骨密度的进行逐步回归分析, 得出体重对腰椎骨密度影响较大, 通过把混杂因素 - 体质指数、体重和年龄作为协变量, 再用协方差分析比较喝牛奶组与无喝牛奶组之间的骨密度, 得出结论: 喝牛奶组腰椎骨密度明显高于不喝牛奶组, 统计学有意义 ($P = 0.015$), 这与其他研究报道相同。但是, 本研究与以前研究报道的不同之处在于研究方法上, 增加了喝牛奶组与无喝牛奶组基线比较, 扩大了研究对象样本量, 这是前期研究报道所没有的。

【 参 考 文 献 】

[1] Cooper C, Harvey N, Cole Z, et al. Developmental origins of

osteoporosis; the role of maternal nutrition. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 646:31-39.

[2] 劳山,蒋凤艳,莫凤媚. 体重指数、运动及牛奶对中老年妇女骨密度影响的研究[J]. 广西医学,2006,28(02):180-182.
Lao Shan, Jiang Fengyan, Mo Fengmei. The effect of body mass index and physical activity and milk on the bone mineral density of middle aged and elder women. *Guangxi Medical Journal*, 2006, 28(02):180-182. (in Chinese)

[3] Sahni S, Tucker K, Kiel D, et al. Milk and yogurt consumption are linked with higher bone mineral density but not with hip fracture: the Framingham Offspring Study. *Arch Osteoporos*, 2013, 8(1-2):119.

[4] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)[Z]. 中国厦门: 2007.
The Chinese Society of Gerontology Osteoporosis Committee. Chinese osteoporosis recommended diagnostic criteria (second draft). *Chin J Osteoporos*, 2000, 6(1):1-3. (in Chinese)

[5] Shin S, Hong K, Kang S, et al. A milk and cereal dietary pattern is associated with a reduced likelihood of having a low bone mineral density of the lumbar spine in Korean adolescents. *Nutr Res*, 2013, 33(1):59-66.

[6] 杨月欣,葛可佑. 牛奶及奶制品与癌症的关系 Meta 分析研究现状[J]. 营养学报,2010,32(05):425-432.
Yang Yuexin, Ge Keyou. Meta-analysis of the relationship between cancer and Milk, dairy products. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2010, 32(05):425-432. (in Chinese)

[7] 秦立强,徐加英,王培玉,等. 牛奶及其制品与乳腺癌关系的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2007(17):1345-1349.
Qin Liqiang, Xu Jiaying, Wang Peiyu, et al. Effect of milk and its products on breast cancer risk; a review. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*. 2007, 14(17):1345-1349. (in Chinese)

[8] 童星,董加毅,邹志薇,等. 牛奶及乳制品与代谢综合征关系的流行病学研究进展[J]. 中国预防医学杂志,2011,12(09):806-808.
Tong Xing, Dong Jiayi, Wu Zhiwei, et al. The epidemiology research progress between metabolic syndrome and milk, dairy products. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2011, 12(09):806-808. (in Chinese)

[9] 李湘鸣,Davaasambuu Ganmaa,秦立强,等. 牛奶中雌激素类化合物对前列腺和睾丸的影响. 中华男科学,2003(03):186-190.
Li Xiangming, Davaasambuu Ganmaa, Qin Liqiang, et al. The effects of estrogen-like products in milk on prostate and testes. *National Journal of Andrology* 2003, 09(03):186-190. (in Chinese)

[10] 秦立强,王培玉,李伟,等. 牛奶及其制品与 2 型糖尿病关系的研究进展. 卫生研究,2009,38(04):499-501.
Qin Liqiang, Wang Peiyu, Li Wei, et al. The research progress between Type 2 Diabetes and milk, dairy products. *Journal of Hygiene Research*, 2009, 38(04):499-501. (in Chinese)

[11] Uenishi K, Ishida H, Toba Y, et al. Milk basic protein increases bone mineral density and improves bone metabolism in healthy young women. *Osteoporos Int*, 2007, 18(3):385-390.

[12] Itabashi A. Prevention of osteoporosis by foods and dietary supplements. Milk basic protein (MBP) increases bone mineral density in young adult women and postmenopausal women. *Clin Calcium*, 2006, 16(10):1632-1638.

[13] Lu Y, Chai W, Lin X. Effect of milk basic protein on rat bone mineral density. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2007, 36(1):37-40.

[14] Chen H, Tung Y, Chuang C, et al. Kefir improves bone mass and microarchitecture in an ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2014.

[15] Toba Y, Takada Y, Matsuoka Y, et al. Milk basic protein promotes bone formation and suppresses bone resorption in healthy adult men. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2001, 65(6):1353-1357.

[16] Morita Y, Ono A, Serizawa A, et al. Purification and identification of lactoperoxidase in milk basic proteins as an inhibitor of osteoclastogenesis. *J Dairy Sci*, 2011, 94(5):2270-2279.

[17] Wlodarski K, Galus R, Brodzikowska A, et al. The importance of lactoferrin in bone regeneration. *Pol Merkur Lekarski*, 2014, 37(217):65-67.

[18] 杜明,母智深,王聪,等. 造骨牛奶蛋白(OMP)主要成分功效学研究进展. 中国乳品工业,2008,36(02):50-54.
Du Ming, Mu Zhishen, Wang Cong, et al. Progress of the activity of main components from osteoblasts milk protein. *China Dairy Industry*, 2008, 36(02):50-54. (in Chinese)

(收稿日期:2014-11-09,修回日期:2015-01-05)

(上接第 707 页)

[3] Piao JH, Pang LP, Liu ZH et al. Chinese population, the diagnostic criteria of primary Osteoporosis and the incidence of osteoporosis in China[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2002, 8(1):1-7.

[4] Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, et al. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications [J]. *Circulation*, 2001, 104(9):974-975.

[5] Toshitsugu Sugimoto. Progress in the treatment of osteoporosis [J]. *The Japanese Journal of Clinical Pathology*, 2008, (10):887-893.

(收稿日期:2014-08-12,修回日期:2014-12-01)