

血小板参数与绝经后骨质疏松症相关性的初步研究

黄陈恕¹ 汤荣睿^{2*} 李娟²

1. 重庆市沙坪坝区人民医院放射科, 重庆 400030

2. 重庆市沙坪坝区人民医院检验科, 重庆 400030

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 05-0524-04

摘要: 目的 探讨血小板参数(PLT、MPV、PDW、PCT)与绝经后骨质疏松之间的相关性。方法 2013 年 5 月至 2015 年 6 月间,回顾性分析 126 例重庆常住汉族绝经后妇女,根据双能 X 线骨密度仪测定髋关节(股骨颈、大转子、转子间、全髋区和 Ward's 区)、腰椎骨密度的结果,分为骨质疏松组 65 例,骨量减少组 33 例及骨量正常组 28 例,同时检测所有患者的血小板参数包括 PLT、MPV、PDW、PCT 的水平。应用 SPSS 22.0 分别对 3 组的数据进行 Pearson 相关分析、偏相关系数分析和线性回归分析。结果 (1) PLT、MPV、PDW 和髋关节、腰椎骨密度三组比较差异显著。(2) Pearson 相关分析显示 PLT 与髋关节、腰椎骨密度呈负相关($P < 0.05$; $P < 0.01$), MPV、PDW 与髋关节、腰椎骨密度呈正相关($P < 0.05$; $P < 0.01$)。校正年龄、BMI 和绝经年限,偏相关系数分析显示 MPV、PDW 和腰椎骨密度呈正相关($r = 0.228$, $P < 0.05$; $r = 0.196$, $P < 0.05$)。(3) 线性多元逐步回归分析显示 PLT 与髋关节骨密度存在负相关($P < 0.05$), MPV、PDW 与髋关节、腰椎骨密度存在正相关($P < 0.05$)。结论 血小板参数可能与绝经后骨质代谢紊乱存在相关性。

关键词: 血小板参数; 骨质疏松; 绝经; 骨密度

Preliminary study on the relationship between platelet parameters and osteoporosis in postmenopausal women

HUANG Chenshu¹, TANG Rongrui², LI Juan²

1. Department of Radiology

2. Department of Clinical laboratory, Shapingba District Hospital, Chongqing 400030, China

Corresponding author: TANG Rongrui, Email: 56202027@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between platelet parameters, PLT, MPV, PDW, and PCT, and osteoporosis in postmenopausal women. **Methods** A retrospective study was conducted in 126 postmenopausal Han women in Chongqing from May 2013 to June 2015. According to the results of bone mineral density (BMD), they were divided to osteoporosis group ($n = 65$), osteopenia group ($n = 33$), and normal bone mass group ($n = 28$). BMD of the hip and lumbar vertebrae was detected using dual energy X-ray absorptiometry. The blood levels of platelet parameters were examined and compared among the three groups using a SPSS 22.0 software. **Results** (1) There were statistical differences among the 3 groups in the values of PLT, MPV, PDW, and BMD of the hip and lumbar vertebrae. (2) Pearson correlation analysis showed that PLT was negatively correlated with BMD of the hip and lumbar vertebrae ($P < 0.05$). MPV and PDW were positively correlated with BMD of the hip and lumbar vertebrae ($P < 0.05$). Partial correlation analysis suggested that after controlling the influence of age, postmenopausal years, and BMI, MPV and PDW were positively correlated with BMD of the lumbar vertebrae ($P < 0.05$). (3) Multiple stepwise regression analysis showed that PLT was negatively correlated with BMD of the hip ($P < 0.05$). MPV and PDW were positively correlated with BMD of the hip and lumbar vertebrae ($P < 0.05$). **Conclusion** Platelet parameters may be related to the metabolic disturbance of postmenopausal osteoporosis.

Key words: Platelet parameters; Osteoporosis; Postmenopausal; Bone mineral density

绝经后骨质疏松症是我国老龄化社会的一个严

重健康问题,长期影响患者的生活质量和预期寿命。最近有学者发现,巨核细胞在骨质平衡中起到了重要作用^[1]。巨核细胞升高不但导致成骨细胞和破

*通讯作者: 汤荣睿, Email: 56202027@qq.com

骨细胞功能的变化,而且也会对血小板的数量和大小产生影响^[2-4]。有研究指出^[5],骨质疏松与血小板计数可能存在内在联系,但是与血小板参数的关系目前尚未发现报道。本文将回顾性分析我院近两年来收治的126例重庆常住汉族绝经后妇女的临床资料,旨在探讨其与血小板参数的内在联系。

1 材料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析2013年5月至2015年6月期间,来我院体检的常住重庆汉族自然绝经2年以上的妇女126例。纳入标准:(1)无烟酒嗜好;(2)无继发性骨质疏松疾病,如糖尿病、类风湿、甲亢及恶性肿瘤等疾病;(3)没有合并心脑血管、胃肠道等严重疾病;(4)肝、肾功能检查正常;(5)近期无激素替代治疗、降钙素治疗和双磷酸盐等治疗。记录年龄、绝经年龄、测量身高(m)、体重(kg)、计算体重指数(Body Mass Index, BMI, $BMI = kg/m^2$)。患者均知情同意,符合医学伦理学。

1.2 骨密度测定和分组

所有患者骨密度均采用双能X线骨密度仪(Norland XR600,美国)分别检测126例受试对象髋关节(股骨颈、大转子、转子间、全髋区和Ward's区)、腰椎正位(L1-L4)骨密度(g/cm^2)。根据WHO的诊断标准,当患者骨密度与同性别健康成人峰值骨量相比,下降不超过1.0个标准差时,诊断为骨量正常;下降在1.0至2.5个标准差时,诊断为骨量减少;下降达到2.5个标准差时,诊断为骨质疏松。按

以上标准将研究对象分为3组。

1.3 血小板参数检查

骨密度检查当天上午空腹抽取前臂静脉血2 ml测定,测量仪采用日本希森美康公司生产的XT-500i五分类全自动血细胞分析仪对血小板参数进行检测,包括血小板计数(Platelet, PLT)、血小板平均体积(Mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度(Platelet distribution width, PDW)、血小板压积(Platelet hematocrit, PCT)。检验仪器严格质控。

1.4 统计学方法

所有样本数据以均数 $\pm$ 标准差描述,采用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析。所有数据分别进行正态性检验,三组间差异比较用单因素方差分析(One-way ANOVA);分析血小板参数与骨密度的关系运用Pearson相关分析法,并进一步做偏相关分析;多元逐步回归分析骨密度与各变量之间的关系。 $P < 0.05$ 即认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般情况比较

本研究共分析126例患者,根据患者的骨密度值分为三组,为骨质疏松症($n = 65$),骨量减少组($n = 33$)与正常骨密度组($n = 28$)。首先对三组的年龄、身高、体重、BMI、绝经年限、血小板参数、髋关节骨密度和腰椎骨密度进行比较,经方差分析,年龄、PLT、MPV、PDW和股骨颈骨密度和腰椎骨密度三组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 三组患者的临床资料比较($\bar{x} \pm s, n = 126$)

Table 1 Comparison of clinical data of patient among the three groups ($\bar{x} \pm s, n = 126$).

变量	骨质疏松组 ($n = 65$)	骨量减少组 ($n = 33$)	骨量正常组 ($n = 28$)	F值	P值
年龄(岁)	68.45 $\pm$ 9.97	63.36 $\pm$ 6.67	55.93 $\pm$ 6.55	21.351	<0.0001
身高(cm)	153.45 $\pm$ 4.37	154.55 $\pm$ 4.71	153.89 $\pm$ 5.86	0.572	0.566
体重(kg)	52.54 $\pm$ 9.22	55.67 $\pm$ 8.19	56.43 $\pm$ 6.53	2.739	0.069
BMI(kg/m^2)	22.31 $\pm$ 3.83	23.35 $\pm$ 3.67	23.88 $\pm$ 3.03	2.146	0.121
绝经年龄(岁)	46.81 $\pm$ 3.63	47.69 $\pm$ 2.52	47.36 $\pm$ 3.82	0.813	0.446
PLT($10^9/L$)	207.31 $\pm$ 37.62	187.24 $\pm$ 39.62	191.32 $\pm$ 36.42	3.708	0.027
MPV(fL)	10.81 $\pm$ 1.24	11.33 $\pm$ 1.49	11.73 $\pm$ 1.40	4.932	0.009
PDW(%)	13.81 $\pm$ 1.89	15.02 $\pm$ 1.55	14.69 $\pm$ 1.77	5.819	0.004
PCT(%)	0.23 $\pm$ 0.05	0.21 $\pm$ 0.06	0.22 $\pm$ 0.08	1.031	0.360
左侧股骨颈(g/cm^2)	0.53 $\pm$ 0.07	0.64 $\pm$ 0.09	0.81 $\pm$ 0.07	145.245	<0.0001
大转子(g/cm^2)	0.42 $\pm$ 0.07	0.51 $\pm$ 0.06	0.71 $\pm$ 0.08	162.632	<0.0001
转子间(g/cm^2)	0.69 $\pm$ 0.12	0.82 $\pm$ 0.12	0.99 $\pm$ 0.09	65.345	<0.0001
全髋部(g/cm^2)	0.58 $\pm$ 0.09	0.69 $\pm$ 0.09	0.87 $\pm$ 0.08	107.687	<0.0001
Ward's区(g/cm^2)	0.33 $\pm$ 0.09	0.47 $\pm$ 0.11	0.61 $\pm$ 0.09	85.099	<0.0001
腰椎(g/cm^2)	0.62 $\pm$ 0.08	0.79 $\pm$ 0.04	0.99 $\pm$ 0.05	360.404	<0.0001

2.2 血小板参数和骨密度的相关分析

Pearson 相关分析发现 PLT 与髌关节、腰椎骨密度呈负相关 ($P < 0.05$; $P < 0.01$), MPV、PDW 与髌关节、腰椎骨密度呈正相关 ($P < 0.05$; $P < 0.01$), 而 PCT 与骨密度并无相关 ($P > 0.05$)。校正年龄、BMI 和绝经年限, 偏相关系数分析显示, MPV、PDW 和腰椎骨密度呈正相关 ($r = 0.228, P < 0.05$; $r = 0.196, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同部位骨密度与血小板参数的相关性分析 (相关系数 r)

Table 2 Correlation analysis between BMD of different parts and the platelet parameters (correlation coefficients r).

变量	PLT ($10^9/L$)		MPV (fL)		PDW (%)		PCT (%)		年龄 (岁)	BMI (Kg/m^2)	绝经年龄 (岁)
股骨颈(g/cm^2)	-0.182 *	-0.159	0.221 *	0.157	0.192 *	0.122	-0.029	0.010	-0.588 **	0.213 *	0.072
大转子(g/cm^2)	-0.170 *	-0.146	0.195 *	0.126	0.181 *	0.109	0.024	0.081	-0.595 **	0.163	0.074
转子间(g/cm^2)	-0.171 *	-0.153	0.188 *	0.024	0.177 *	0.055	-0.010	0.040	-0.570 **	0.786 **	0.099
全髌部(g/cm^2)	-0.179 *	-0.165	0.192 *	0.074	0.191 *	0.088	-0.012	0.040	-0.590 **	0.185 *	0.088
Ward' 区(g/cm^2)	-0.177 *	-0.146	0.203 *	0.135	0.180 *	0.109	0.004	0.052	-0.549 **	0.197 *	0.082
腰椎(g/cm^2)	-0.182 *	-0.164	0.281 **	0.228 *	0.253 **	0.196 *	-0.032	0.014	-0.518 **	0.202 *	0.130

注:以总体为研究对象,非斜体数值为 Pearson 相关系数 r ;校正年龄、BMI 和绝经年限,斜体数值为偏相关系数 r ,** $P < 0.01$,* $P < 0.05$

表 3 不同部位骨密度与血小板参数之间的多元逐步回归分析 (回归系数 β)

Table 3 Multivariate stepwise regression analysis between BMD of different parts and platelet parameters (regression coefficients β)

变量	PLT ($10^9/L$)	MPV (fL)	PDW (%)	PCT (%)	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	绝经年龄 (岁)
股骨颈骨密度 (g/cm^2)	-0.001*	0.003	-0.002	0.804	-0.008**	0.008**	0.004
大转子骨密度 (g/cm^2)	-0.001*	-0.007	0.011*	0.925	-0.008**	0.006*	0.005
转子间骨密度 (g/cm^2)	-0.001	0.024*	0.006	0.854	-0.010**	0.009**	0.007*
全髌部骨密度 (g/cm^2)	-0.001*	0.016*	0.014*	0.895	-0.009**	0.008**	0.006
Ward' 区骨密度 (g/cm^2)	-0.001	0.003	-0.001	0.816	-0.009**	0.008**	0.005
腰椎骨密度 (g/cm^2)	-0.001	0.012*	0.011*	0.841	-0.009**	0.009*	0.008

注:以整体为研究对象,数值代表标准回归系数 β ,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3 讨论

目前发现的几种潜在机制可以解释血小板参数和骨质疏松症的相关性。首先,慢性炎症在骨质疏松和血小板活化的过程中发挥重要的作用^[6]。一些促炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6,参与并增强了氧化应激反应导致血小板的活化。另一方面,这些细胞因子可以促进破骨细胞骨吸收、导致骨吸收失衡和骨质疏松发生^[7]。另外,在破骨细胞中,核因子 κB 受体活化因子配体 (RANKL) 表达增加和骨保护素表达降低,均导致骨质吸收^[8]。活化的血小板可以通过 RANKL 信号和前列腺素影响破骨细胞^[9]。在动物模型中,血小板分泌的前列腺素 E2 可以刺激小鼠成骨细胞 RANKL 的表达并抑制破骨细胞的形成^[10]。RANKL 和骨保护素也已被认为和骨质疏松症等疾病有关^[11]。此

2.3 血小板参数和骨密度的多因素回归分析

以骨密度为因变量,建立 PLT、MPV、PDW、PCT、年龄、BMI、绝经年龄多因素回归分析,得出结果以下:PLT 与髌关节(股骨颈、大转子和全髌部)骨密度存在负相关 ($P < 0.05$),MPV 与髌关节(转子间、全髌部)骨密度和腰椎骨密度呈正相关 ($P < 0.05$),PDW 与髌关节(大转子、全髌部)骨密度和腰椎骨密度存在正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

外,一些粘附分子,如血栓素 A2 和 P-选择素表达增加,可以增加血小板的活性,并有助于血小板的形成聚集,影响巨核细胞和血小板体积^[12]。而血栓素 A2 又可以诱导破骨细胞促进骨质吸收。最后,有报道发现骨质疏松与血小板活性因子测量值相关,血小板活性因子可能通过激活其受体信号通路促进破骨细胞的骨吸收^[13]。

我们的研究中回归分析显示 PLT 与髌关节骨密度存在负相关。Kim 等^[14] 调查了血细胞计数与骨密度测量值的相关性发现,血细胞计数与 T 评分呈正相关,而 PLT 与骨密度测量值存在明显相关性。PLT 随着患者骨密度测量值减少而减低。范超领^[5] 的研究也发现 OP 组患者 PLT 较 NOP 组更高,PLT 与腰椎、大转子骨密度存在负相关,并认为 PLT 可能与骨重建存在显著相关性,这和本研究结论相似。

MPV 被广泛用于评估血小板的活性和功能,较高的 MPV 水平意味着血小板的活化和多种血小板活性因子的释放^[15,16],并与多种心血管疾病和炎症性疾病密切相关^[17-19]。Li 的研究^[10]也发现 MPV 和骨质疏松症之间的存在相关性,骨质疏松患者的 MPV 水平明显高于对照组,较高的 MPV 水平与骨量减低相关。Akbal^[20]的研究也发现骨质疏松组的 MPV 水平比骨量正常组低,这和我们的结果类似。

与 MPV 类似,PDW 也是简单和经济的血小板功能指标。它的变化反应了血小板体积差异,直接反映的是不成熟、肿胀和有伪足形成的血小板,间接反应了血小板的活性和功能^[21]。有研究表明接受氯吡格雷治疗的患者骨质疏松性骨折风险增加^[22],这说明对血小板活性的抑制可能在骨质疏松症的发病过程起到重要作用。Akbal^[20]的研究同样发现骨质疏松患者的 PDW 水平较低,PDW 是骨质疏松的独立危险因素,这和我们的结果类似。在我们的研究中,PDW 和腰椎骨密度呈正相关,回归分析发现 PDW 与髋关节和腰椎骨密度存在正相关。

本研究还有许多工作需要开展和完善。首先,我们的横断面研究不能证明血小板参数与骨质疏松症之间的因果关系,需要前瞻性研究进一步证实。另外,样本数量的限制和研究人群地域的局限性一定程度上降低了本研究的适用性。可见,我们的研究尚有待深入。

综上,我们的研究结果,不但说明血小板参数可能与绝经后骨质疏松骨代谢功能紊乱存在潜在的关系,也可能为骨质疏松的发病机制和病理生理学研究提供了有价值的临床参考。

【参 考 文 献】

- [1] Miyamoto K, Yoshida S, Kawasumi M, et al. Osteoclasts are dispensable for hematopoietic stem cell maintenance and mobilization[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(6):2175-2181.
- [2] Ciovacco WA, Cheng YH, Horowitz MC, et al. Immature and mature megakaryocytes enhance osteoblast proliferation and inhibit osteoclast formation[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109(14):774-781.
- [3] Kacena MA, Ciovacco WA. Megakaryocyte-bone cell interactions[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2000, 658(25):31-41.
- [4] Kacena MA, Nelson T, Clough ME, et al. Megakaryocyte mediated inhibition of osteoclast development[J]. *Bone*, 2006, 39(8):991-999.
- [5] 范超领,葛继荣,谢丽华. 绝经后妇女骨密度与血红蛋白、血小板相关性的初步研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(8):908-912.
FAN Chaoling, GE Jirong, XIE Lihua. Preliminary study of the relationship between bone mineral density, hemoglobin, and platelet in postmenopausal women osteoporosis[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2014, 20(8):908-912. (in Chinese).
- [6] Sharif PS, Abdollahi M. The role of platelets in bone remodeling[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2010, 9(1):393-399.
- [7] Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis[J]. *Immunol Rev*, 2005, 208(15):207-227.
- [8] D'Amelio P, Isaia G, Isaia GC. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease[J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(4):6-9.
- [9] Maitz P, Kandler B, Fischer MB, et al. Activated platelets retain their potential to induce osteoclast-like cell formation in murine bone marrow cultures[J]. *Platelets*, 2006, 17(8):477-483.
- [10] Li X, Okada Y, Pilbeam CC, et al. Knock out of the murine prostaglandin EP2 receptor impairs osteoclastogenesis in vitro[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(14):2054-2061.
- [11] Collin P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin[J]. *Circ Res*, 2004, 95(5):1046-1057.
- [12] Lim HS, Blann AD, Lip GY. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention. *Circulation*. 2004, 109(2):2524-2528.
- [13] Ishii S, Nagase T, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor[J]. *Prostaglandins Other Lipid Medial*, 2002, 68(6):599-609.
- [14] Kim HL, Cho HY, Park IY, et al. The positive association between peripheral blood cell counts and bone mineral density in postmenopausal women[J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(7):739-745.
- [15] D'Amelio P, Cristofaro MA, De Vivo E, et al. Platelet vitamin D receptor is reduced in osteoporotic patients[J]. *Panminerva Med*, 2012, 54(6):225-231.
- [16] Su X, Floyd DH, Hughes A, et al. The ADP receptor P2RY12 regulates osteoclast function and pathologic bone remodeling[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8):3579-3592.
- [17] Gasparyan AY, Ayyavazyan L, Mikhailidis DP, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation[J]? *Curr Pharm Des*, 2011, 17(2):47-58.
- [18] Azab B, Torbey E, Singh J, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *Platelets*, 2011, 22(9):557-566.
- [19] Erdem K, Ayhan S, Ozturk S, et al. Usefulness of the mean platelet volume for predicting new-onset atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass grafting[J]. *Platelets*, 2014, 25(7):23-26.
- [20] Akbal FA, Gökmen M, Gencer B. Mean platelet volume and platelet distribution width can be related to bone mineralization[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(4):2291-2295.
- [21] Liu R, Gao F, Huo J, Yi Q. Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease[J]. *Platelets*, 2012, 23(6):11-16.
- [22] Vestergaard P, Steinberg TH, Schwarz P, et al. Use of the oral platelet inhibitors dipyridamole and acetylsalicylic acid is associated with increased risk of fracture[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 160(12):36-40.

(收稿日期: 2015-09-14)