

· 临床研究 ·

血清胆红素水平与绝经后骨质疏松症相关性的临床分析

王冀苏*

厦门大学附属中山医院老年医学部, 福建 厦门 361000

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 07-0926-04

摘要: 目的 探讨血清总胆红素在绝经后骨质疏松症发病机制中的作用。方法 通过双能 X 线骨密度仪检查, 将 282 例绝经后女性分为正常骨量组 ($n=93$) 和早期绝经后骨质疏松症组 ($n=61$)、中期绝经后骨质疏松症组 ($n=58$) 和晚期绝经后骨质疏松症组 ($n=70$)。测定血清总胆红素和骨转换标志物水平, 分析血清总胆红素与骨密度、骨代谢的关系。结果 骨密度与年龄、I 型胶原交联 C-末端顶端肽 (β -CTX)、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 呈负相关, 与体重指数 (body mass index, BMI)、25 羟基维生素 D₃ ($25(\text{OH})_2\text{D}_3$)、血清总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 呈正相关。Logistics 回归分析显示, 年龄、BMI、TBIL、PTH、总 I 型前胶原 N-末端肽与骨质疏松症的发生独立相关, 而血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、 β -CTX 与绝经后骨质疏松无独立相关性。结论 血清总胆红素水平下降为绝经后骨质疏松症的独立危险因素。

关键词: 血清总胆红素; 绝经后骨质疏松症; 氧化应激; 体重指数; 骨质疏松

Clinical analysis of the correlation between serum total bilirubin level and postmenopausal osteoporosis

WANG Jisu*

Department of Geriatric Medicine, Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, China

Corresponding author: WANG Jisu, Email: wang-ji-su@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of serum total bilirubin in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis.

Methods By dual energy X-ray bone density instrument examination, a total of 282 postmenopausal women were divided normal bone mass group ($n=93$), early postmenopausal osteoporosis group ($n=61$), middle postmenopausal osteoporosis group ($n=58$), and late postmenopausal osteoporosis group ($n=70$). Serum total bilirubin and bone turnover markers were detected. The relationship between serum total bilirubin, bone mineral density, and bone metabolism was analyzed. **Results** Bone mineral density was negatively correlated with age, β -CTX, and PTH, but positively correlated with BMI, $25(\text{OH})_2\text{D}_3$, and serum total bilirubin. Logistics regression analysis revealed that age, BMI, TBIL, PTH, and PINP were independently associated with the occurrence of osteoporosis, and ALP and β -CTX were not associated with postmenopausal osteoporosis. **Conclusion** The decrease of serum total bilirubin level is an independent risk factor of postmenopausal osteoporosis.

Key words: Serum total bilirubin; Postmenopausal osteoporosis; Oxidative stress; Body mass index; Osteoporosis

1987 年 Stocker^[1] 首先发现生理浓度的胆红素在体外可有效抑制脂质体的过氧化, 以后越来越多的动物实验和临床研究证实了胆红素在动脉硬化、糖尿病等多种疾病中具有抗氧化应激能力。氧化应激在原发性骨质疏松症的发病过程中扮演了重要角色, 基于此, 笔者推测生理水平范围的血清胆红素可能通过抑制氧化应激反应延缓骨质疏松症

(osteoporosis, OP) 的发生发展。目前国内对于胆红素与骨质疏松症关系的研究较少, 本文选择绝经后骨质疏松症患者为观察对象, 旨在分析血清胆红素水平与骨质疏松症的相关性, 评估血清胆红素水平作为骨质疏松症发病的潜在危险因素的可能性。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2014 年 11 月 - 2016 年 11 月在厦门大学

*通讯作者: 王冀苏, Email: wang-ji-su@163.com

附属中山医院老年科就诊的绝经后女性 282 例,所有患者均行骨密度(bone mineral density, BMD)测量,根据 WHO 骨质疏松症的诊断标准,分为正常骨量组(NOP 组)和绝经后骨质疏松早、中、晚期组,分别为 OP₁ (45 ~ 55 岁组)、OP₂ (56 ~ 66 岁组)、OP₃ (≥ 67 岁组)。

1.2 排除标准

排除肝肾功能异常、严重感染、急性应激状态、结缔组织疾病、骨肿瘤以及其他导致胆红素代谢障碍和继发性骨质疏松的疾病,无服用糖皮质激素、化疗药物史,行葡萄糖耐量试验排除糖尿病,甲状腺功能检查排除甲状腺机能异常。

1.3 相关指标测定

采用问卷和检查相结合的方法,对研究对象吸烟史、既往病史、近期药物使用情况逐一登记,测量身高、体重,计算体重指数(body mass index, BMI)。生化指标测定:瑞士罗氏公司 MODULAR PPI 全自动生化分析仪检测肝肾功能、血清钙、血清磷、血清镁。血糖测定:82.5 g 葡萄糖耐量试验,己糖激酶法检测餐后 2 h 血糖水平。电化学免疫法检测甲状腺功能(FT₃、FT₄、TSH)。骨代谢指标测定:瑞士 Roche 公司 E170 电化学发光法检测 25-羟基维生素 D₃ (25-(OH) D₃)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、骨钙素、总 I 型前胶原 N-末端肽(procollagen type I N propeptide, PINP)、I 型胶原交联 C 末端顶端肽(β -CTX)。骨密度测定:由专业人员进行,采用美国 GE 公司生产的 LUNAR 型双能 X 线骨密度仪测量腰椎(L₂₋₄)和股骨近端即股骨颈

(Neck)、Ward's 三角区和大转子(Troch)的骨密度,取其平均值。OP 的诊断标准按照 1994 年 WHO 推荐的诊断标准,骨密度 T 值 $> -1SD$ 为骨量正常, $-2.5SD < T \leq -1SD$ 为骨量减少, $T \leq -2.5SD$ 为骨质疏松。

1.4 统计学方法

采用 SPSS23.0 统计学软件分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,4 组临床资料比较采用单因素方差分析,骨密度 T 值与观察指标的相关性采用 Pearson 直线相关分析。绝经后骨质疏松发生与否和各参数之间的关系分析采用二分类 Logistics 回归分析。

2 结果

2.1 各组一般资料的比较

4 组观察对象的 FBG、P₂BG、FT₃、FT₄、TSH、血清钙、血清磷、血清镁水平差异无统计学意义。OP₁ 组患者的 BMI 与 NOP 组差异无统计学意义,OP₂、OP₃ 组 BMI 明显低于 NOP 组和 OP₁ 组。与 NOP 组比较,骨质疏松各组骨密度的 T 值均有明显降低,绝经后不同时期各组比较,骨密度的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。骨质疏松各组的 25-(OH) D₃ 水平均低于非骨质疏松组,与 NOP 组和 OP₂、OP₃ 组相比,OP₁ 组的骨钙素、PINP、血清 ALP 水平均有升高。而 OP₂、OP₃ 组与 NOP 组相比,骨钙素、PINP、ALP 水平降低。与 NOP 组和 OP₁ 组比较,血清 PTH 水平在 OP₂、OP₃ 组中明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 NOP 组比较,骨质疏松各组的 β -CTX 水平均有增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 各组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The comparison of general data between each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	BMD	FBG (mmol/L)	P ₂ BG (mmol/L)	FT ₃ (pmol/L)
NOP (n=93)	52.83 $\pm$ 3.85	25.30 $\pm$ 2.40	-1.80 $\pm$ 0.29	4.90 $\pm$ 0.77	6.44 $\pm$ 0.90	4.30 $\pm$ 0.59
OP ₁ (n=61)	53.62 $\pm$ 2.31	25.61 $\pm$ 2.83	-2.36 $\pm$ 0.22 ^a	5.01 $\pm$ 0.32	6.82 $\pm$ 1.23	4.56 $\pm$ 0.28
OP ₂ (n=58)	66.55 $\pm$ 2.33 ^a	22.04 $\pm$ 2.30 ^{ab}	-3.04 $\pm$ 0.45 ^{ab}	5.16 $\pm$ 0.20	6.37 $\pm$ 1.61	4.21 $\pm$ 0.25
OP ₃ (n=70)	72.47 $\pm$ 3.99 ^{ab}	21.55 $\pm$ 1.70 ^{ab}	-3.41 $\pm$ 0.62 ^{abc}	4.96 $\pm$ 0.66	6.09 $\pm$ 1.58	4.27 $\pm$ 0.36

注: NOP 组: 骨量正常组, OP₁ 绝经早期组, OP₂ 绝经中期组, OP₃ 绝经晚期组。^a $P < 0.05$: 与 NOP 组相比; ^b $P < 0.05$: 与 OP₁ 组相比; ^c $P < 0.05$: 与 OP₂ 组相比; ^d $P < 0.05$: 与 OP₃ 组相比。续表 1 同。

续表 1 各组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Continued table 1 The comparison of general data between each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	FT ₄ (pmol/L)	TSH (mIU/L)	β -CTX (ng/mL)	25-(OH) D ₃ (nmol/L)	骨钙素 (ng/mL)	PTH (pg/mL)
NOP (n=93)	14.62 $\pm$ 1.36	2.54 $\pm$ 1.91	0.41 $\pm$ 0.12	65.10 $\pm$ 22.05	16.05 $\pm$ 4.95	34.69 $\pm$ 13.01
OP ₁ (n=61)	13.35 $\pm$ 2.55	3.70 $\pm$ 0.58	0.65 $\pm$ 0.26 ^a	51.91 $\pm$ 13.07 ^a	20.25 $\pm$ 8.30 ^{acd}	33.82 $\pm$ 13.24
OP ₂ (n=58)	14.02 $\pm$ 0.97	3.84 $\pm$ 1.50	0.67 $\pm$ 0.25 ^a	50.24 $\pm$ 12.46 ^{ab}	14.46 $\pm$ 3.74 ^{ab}	42.27 $\pm$ 14.57 ^{ab}
OP ₃ (n=70)	14.36 $\pm$ 2.0	3.79 $\pm$ 1.27	0.63 $\pm$ 0.25 ^a	50.01 $\pm$ 12.24 ^{ab}	13.84 $\pm$ 4.62 ^{ab}	43.81 $\pm$ 13.25 ^{ab}

续表 1 各组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)Continued table 1 The comparison of general data between each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	PINP (ng/mL)	血清钙 (mmol/L)	血清磷 (mmol/L)	血清镁 (mmol/L)	ALP (mmol/L)	TBIL (μ mol/L)
NOP ($n=93$)	50.26 $\pm$ 6.85	2.29 $\pm$ 0.56	1.020.11	0.95 $\pm$ 0.18	77.12 $\pm$ 14.09	12.90 $\pm$ 3.92
OP ₁ ($n=61$)	54.25 $\pm$ 13.13 ^{acd}	2.31 $\pm$ 0.63	0.95 $\pm$ 0.16	0.99 $\pm$ 0.15	68.80 $\pm$ 17.25 ^{acd}	10.54 $\pm$ 2.91 ^a
OP ₂ ($n=58$)	45.57 $\pm$ 14.27 ^{ab}	2.29 $\pm$ 0.73	0.97 $\pm$ 0.19	0.95 $\pm$ 0.17	61.36 $\pm$ 11.43 ^{ab}	9.27 $\pm$ 0.19 ^{ab}
OP ₃ ($n=70$)	37.36 $\pm$ 15.33 ^{abc}	2.24 $\pm$ 0.86	0.99 $\pm$ 0.12	0.99 $\pm$ 0.12	58.14 $\pm$ 16.28 ^{ab}	9.21 $\pm$ 0.39 ^{ab}

2.2 BMD 与各指标关系的 Pearson 直线相关分析

以 BMD 为因变量, 年龄、BMI、ALP、25-(OH)D₃、TBIL、骨钙素、 β -CTX、PINP、PTH、ALP 为自变量的直线相关分析显示, 骨密度与年龄、 β -CTX、PTH 呈负相关, 与 BMI、25-(OH)D₃、血清总胆红素呈正相关, 与骨钙素、PINP、ALP 无直线相关性。见表 2。

2.3 绝经后骨质疏松相关危险因素的二分类 Logistics 回归分析

以是否绝经后骨质疏松为因变量, 将年龄、BMI、25-(OH)D₃、TBIL、ALP、PTH、PINP、 β -CTX 为自变量做二分类 Logistics 回归分析, 结果提示, 年龄、BMI、TBI、PTH、PINP 为骨质疏松的独立危险因素, 而 ALP、 β -CTX 与绝经后骨质疏松的发生无独立

相关性(见表 3)。

表 2 BMD 与各指标关系的 Pearson 直线相关分析

Table 2 Pearson correlation analysis between BMD and clinical parameter

变量	r 值	P 值
年龄	-0.466 **	0.01
BMI	0.468 **	0.01
25-(OH)D ₃	0.289 *	0.05
TBIL	0.418 **	0.01
β -CTX	-0.242 *	0.05
PTH	-0.333 *	0.05

注: * 在 0.05 水平(双侧)显著相关, ** 在 0.01 水平(双侧)显著相关。

表 3 绝经后骨质疏松相关危险因素的 Logistics 回归分析

Table 3 Logistics regression analysis of risk factors of postmenopausal osteoporosis

变量	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值(95% CI)	P 值
年龄	0.156	0.048	9.361	1.160(1.057 ~ 1.283)	0.002
BMI	0.189	0.064	8.635	1.209(1.065 ~ 1.371)	0.003
TBIL	1.267	0.442	8.212	3.550(1.492 ~ 8.446)	0.004
ALP	0.009	0.018	0.268	1.045(0.876 ~ 1.231)	0.605
PINP	1.409	0.565	6.215	4.094(1.352 ~ 9.397)	0.013
25-(OH)D ₃	0.008	0.003	34.454	1.233(1.150 ~ 1.323)	0.001
PTH	0.210	0.036	4.236	0.041(0.020 ~ 0.770)	0.032
β -CTX	0.001	0.002	0.257	1.119(0.873 ~ 1.975)	0.613

3 讨论

血清胆红素是体内含血红素蛋白质在血红素加氧酶、胆绿素还原酶作用下的最终代谢产物。有研究发现未结合胆红素对暴露于脂多糖中的人肝脏 HepG2 细胞具有呈剂量依赖性的抗脂质过氧化作用^[2]。Wu 等^[3]发现未结合胆红素和结合胆红素可以抑制低密度脂蛋白的氧化, 从而减轻动脉粥样硬化过程。目前胆红素在氧化应激中的作用尚不清楚, 推测血红素氧化酶作为血红素分解代谢的限速酶, 是一种有应激反应存在的情况下参与抵抗机制的压力性蛋白, 具有细胞保护作用^[4]。随着衰老的进展, 氧化应激和骨丢失加速。氧化应激参与年龄相关的骨丢失, 并可能在年龄相关的骨丢失的病

理中发挥重要的作用^[5]。Cervellati 等^[6]对 168 位绝经后女性研究发现, 血清脂质过氧化物和过氧化氢与绝经后女性的腰椎和股骨颈骨密度呈负相关, 同时也与骨吸收率和 I 型胶原交联 C 末端肽(β -CTX)呈正相关, 而与成骨细胞标记物骨源性碱性磷酸酶成负相关。Bian 等^[7]对 918 例无潜在肝脏疾病的绝经后女性的研究中发现, 血清总胆红素水平每升高 0.1 mg/dl 发生骨质疏松症的风险可降低 38%。生理剂量的血清胆红素可能通过抑制氧化应激对绝经后女性骨量的流失起到保护性作用。本研究对于绝经后骨量正常组和骨质疏松症不同时期组比较发现, 各组骨质疏松患者的血清胆红素水平明显低于正常骨量组, 而且血清总胆红素和骨密度 T 值和年龄正相关, 提示随着年龄增加和骨量的流

失,血清总胆红素水平逐渐下降的趋势,在正常生理水平范围内血清总胆红素水平升高对骨质疏松症的发生有保护性作用。本研究发现,与正常骨量者和骨质疏松晚期相比,绝经早期骨质疏松症患者骨钙素、PINP、PTH、 β -CTX 有明显升高,提示在绝经早期成骨细胞活性和破骨细胞活性均明显活跃,骨代谢处于高转换状态,最终由于骨吸收速度大于骨形成,造成骨量流失。绝经后卵巢功能衰退,卵巢分泌的雌激素水平低下是引起绝经后妇女骨质疏松症的主要原因。在绝经后 5 年中,有显著的骨量丢失,每年的骨量丢失达到 2%~5%^[8]。在一项对于 464 名中国健康女性的研究中也发现,围绝经期女性和绝经后女性的 PINP 和 β -CTX 均明显高于绝经前女性^[9]。在多数情况下,绝经后骨质疏松早期为高转换型,而老年性骨质疏松多为正常转换型或低转换型^[10]。本研究中可见,与绝经早期相比,绝经晚期代表成骨细胞活性的 PINP、骨钙素和代表破骨细胞活性的 β -CTX 水平下降。进一步对骨质疏松和血清总胆红素的 Logistics 回归分析中发现,在校正了年龄、BMI 等因素的影响后,血清总胆红素水平降低为骨质疏松症的独立危险因素,提示绝经早期检测血清胆红素水平可以预测骨质疏松的发生。在骨质疏松发病过程中胆红素是通过哪些具体方式影响氧化应激反应的机制有待进一步研究揭示。

【参 考 文 献】

- [1] Srocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 1987, 235(4703):1043-1046.
- [2] Zelenka J, Muchova L, Zelenkova M, et al. Intracellular accumulation of bilirubin as a defense mechanism against increased oxidative stress. *Biochi*, 2012, 94(8):1821-1827.
- [3] Wu TW, Fung KP, Wu J, et al. Antioxidation of human low density lipoprotein by unconjugated and conjugated bilirubins. *Biochem Pharmacol*. 1996, 51:859-862.
- [4] Yin H, Shi ZG, Yu YS, et al. Protection against osteoporosis by statins is linked to a reduction of oxidative stress and restoration of nitric oxide formation in aged and ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol*, 2012, 674(2-3):200.
- [5] Zhang YB, Zhong ZM, Hou G, et al. Involvement of oxidative stress in age-related bone loss. *Surg Res*, 2011, 169(1):e37-42.
- [6] Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, et al. Oxidative stress and bone resorption interplay as a possible trigger for postmenopausal osteoporosis. *BioMed Research International*, 2014, 2014(2004):563-569.
- [7] Bian LQ, Li RZ, Zhang ZY, et al. Effects of total bilirubin on the prevalence of osteoporosis in postmenopausal women without potential liver disease. *Bone Miner Metab*, 2013, 31(6):637-643.
- [8] 陈灏珠,林果为.实用内科学(第13版).北京:人民卫生出版社,2011:2761-2762.
Cheng HZ, Lin GW. Practice of Internal Medicine. 13th ed. Beijing: People's Medical Publish Co, 2011: 2761-2762. (in Chinese)
- [9] Ma L, Song Y, Li C, et al. Bone turnover alterations across the menopausal transition in south-eastern Chinese women. *Climacteric*, 2016, 19(4):400-405.
- [10] 王吉耀,廖二元,黄从兴.内科学(第2版).北京:人民卫生出版社,2013:1080-1081.
Wang JY, Liao EY, Huang CX. Medicine. 2th ed. Beijing: People's Medical Publish Co, 2013:1080-1081. (in Chinese)

(收稿日期:2016-12-19;修回日期:2017-01-15)