

· 论著 ·

绝经后妇女血肌肉生长抑制素与骨密度的关系

覃丽英¹ 曾丹丹¹ 马育林² 盛志峰^{3*}

1. 南方医科大学附属小榄医院体检中心, 广东 中山 528415

2. 中山火炬开发区医院内分泌科, 广东 中山 528437

3. 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所, 湖南 长沙 410011

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 08-1041-04

摘要: 目的 探讨绝经后妇女血肌肉生长抑制素与体成份、血脂及骨密度的关系。方法 纳入 175 名年龄在 51 ~ 75 岁的绝经后妇女, 用双能 X 线吸收仪测量其骨密度 (bone mineral density, BMD) 及体成分。酶联免疫吸附法测定其血清肌肉生长抑制素、25 羟维生素 D₃、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)、骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BAP)、I 型胶原 C 末端肽 (type I collagen C terminal peptide, CTX)。结果 与骨质疏松者相比, 无骨质疏松的妇女体重指数、肥体重及瘦体重更高 ($P < 0.01$)。骨质疏松妇女年龄显著大于无骨质疏松妇女 ($P < 0.01$)。经年龄校正后, 两组之间血 BAP、CTX、25 羟维生素 D₃、PTH、血脂成分及肌肉生长抑制素差异无统计学意义。所有测定部位 BMD 均与绝经年龄、肥体重及瘦体重成正比, 与年龄、血 BAP 成反比。肌肉生长抑制素与血甘油三酯成负相关 ($\beta = -0.203, P = 0.007$), 与体成分及所有部位骨密度无相关。结论 研究数据表明血肌肉生长抑制素浓度与肌肉量及骨量无相关, 需进一步研究阐明肌肉生长抑制素在调节骨代谢中的作用。

关键词: 体成分; 骨密度; 肌肉生长抑制素; 绝经后妇女; 骨质疏松

Relationship between serum myostatin and bone mineral density in postmenopausal women

QIN Liying¹, ZENG Dandan¹, MA Yulin², SHENG Zhifeng^{3*}

1. Medical Examination Center, Affiliated Xiaolan Hospital of Southern Medical University, Zhongshan 528415

2. Department of Endocrinology, Zhongshan Torch Development Zone Hospital, Zhongshan 528437

3. Institute of Metabolism and Endocrinology, The Second Xiang-ya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: SHENG Zhifeng, Email: 616234072@qq.com

Abstract: **Objective** To elucidate the relationships among serum myostatin, body composition, lipids, and bone mineral density in postmenopausal women. **Methods** A cross-sectional study was conducted in 175 healthy postmenopausal women, aged 51-75 years old. Bone mineral density (BMD) and body composition were measured with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). Serum myostatin, 25-dihydroxyvitamin D (25OH-D), parathyroid hormone (PTH), bone alkaline phosphatase (BAP), and carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) were measured using enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA). **Results** In contrast to the osteoporotic women, the women without osteoporosis had higher BMI, fat mass, and lean mass ($P < 0.01$). The osteoporotic women were older than women without osteoporosis ($P < 0.01$). There were no differences between two groups with regard to serum BAP, CTX, (25OH-D), PTH, lipids, and myostatin after adjusted by age. BMD at each site was positively correlated with age at menopause, fat mass, and lean mass, but was negatively correlated with age and serum BAP. Serum myostatin was negatively correlated with triglycerides, but was not correlated with either body composition or BMD at each site. **Conclusion** Our data indicate that serum myostatin concentration does not correlate with muscle and bone mass. The effect of myostatin on the regulation of bone metabolism needs further study.

Key words: Body composition; Bone mineral density; Myostatin; Postmenopausal women; Osteoporosis

肌肉生长抑制素 (myostatin, MS) 是属于转化生长因子 (transforming growth factor β , TGF- β) 超家族的分泌性生长及分化因子, 负性调节骨骼肌生

长^[1]。在小鼠、牛及人类中, MS 功能缺失会导致肌量增加^[2]。MS 信号阻滞会改善肌萎缩蛋白缺乏 mdx 小鼠肌肉生长^[3], 能增加高脂饮食诱导肥胖大鼠股骨颈骨量丢失和骨微结构退变^[4], MS 抗体能提高 18 月龄去卵巢小鼠骨密度 (bone mineral

*通讯作者: 盛志峰, Email: 616234072@qq.com

density, BMD) 及血骨形成标志物水平^[5]。目前资料显示 MS 可能直接影响骨形成细胞的增殖分化^[6], MS 拮抗剂及抗体能促进肌肉量及骨强度的增加。近期研究揭示 MS 能抑制前脂肪细胞的分化, 可能影响脂代谢。在绝经后妇女, 血 MS 水平与 BMD、体成分、血骨转换标志物及血脂成分的关系尚不清楚。

本研究的目的是阐明绝经后妇女血 MS 水平与 BMD、体成分、血骨转换标志物及血脂成分的关系。笔者在中国中南地区进行了一项横断面研究, 纳入 175 名年龄在 51 ~ 75 岁的绝经后妇女。

1 材料和方法

1.1 研究对象

在社区中心, 研究纳入居住在城区的 175 名年龄在 51 ~ 75 岁的绝经后妇女 (见表 1)。所有研究对象均身体健康、生活自理, 未服用影响骨骼、软组织及肌肉代谢的药物。经调查问卷、询问病史及体格检查, 吸烟、饮酒及喝咖啡者排除在外, 其他影响骨代谢的情况、包括服用高血压及冠心病药物者亦排除在外。所有研究对象均签署知情同意书, 研究经中南大学湘雅二医院伦理委员会同意。

表 1 175 名妇女人体学测量、体成分测量及临床资料

Table 1 Densitometric, anthropometric, and clinical data of the 175 women studied

项目	$\bar{x} \pm s$	范围	
		最小值	最大值
年龄 (岁)	63.00 ± 6.00	51.00	76.00
绝经年龄 (岁)	13.80 ± 7.10	1.10	30.60
身高 (cm)	153.80 ± 4.70	142.00	166.00
体重 (kg)	55.60 ± 7.60	33.50	74.50
体重指数 (kg/m ²)	23.50 ± 2.90	14.90	31.50
体脂 (kg)	18.80 ± 5.10	7.30	34.90
瘦体重 (kg)	34.00 ± 3.20	24.40	44.00
体脂/瘦体重	0.55 ± 0.13	0.24	1.04
总 BMD (g/cm ²)	1.00 ± 0.09	0.75	1.32
腰椎 BMD (g/cm ²)	0.93 ± 0.15	0.52	1.53
股骨颈 BMD (g/cm ²)	0.73 ± 0.12	0.38	1.07
髌部 BMD (g/cm ²)	0.81 ± 0.12	0.43	1.20

1.2 临床资料

体重及身高测量分别精确到 0.1 kg 及 0.1 cm, 测量时脱去鞋子、穿单衣。体重指数 (body mass index, BMI) 等于体重 (kg) 除以身高 (m) 的平方。早晨 8 点抽取空腹血, 储存于 -80 °C 冰箱待检。

1.3 双能 X 线吸收 (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) 骨密度仪测量 BMD 及体成分

采用美国 GE-Lunar Prodigy Advance 扇形束 DEXA 骨密度仪测量每例研究对象腰椎正位腰 1 ~

4、左侧股骨颈、左侧全髌部面积 BMD (g/cm²)。正位腰椎 BMD、股骨颈 BMD、全髌部 BMD 及体成分测量的变异系数 (coefficient of variation, CV) 分别为 1.2%、1.1%、0.9% 及 1.4%。根据 WHO 推荐的骨质疏松诊断标准及笔者研究所建立的峰值骨密度参考数据库, 研究个体的 BMD 低于同性别峰值骨量的 2.5SD 以上被确定为骨质疏松症。

血肌酐用自动酶色谱法测定 (罗氏诊断), 25 羟维生素 D [25 hydroxy vitamin D, 25-(OH)D] 用定量夹心酶联免疫吸附试剂盒测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) (IDS, Boldon, Wear, UK)。血骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BAP) 及 I 型胶原 C 末端肽 (type I collagen C terminal peptide, CTX) 用 ELISA 试剂盒测定 (IDS, Boldon, Wear, UK)。血 MS 采用 ELISA 试剂盒测定 (皮内及批间变异系数分别为 < 8% 和 < 5%, Immundiagnostik AG, Germany)。总胆固醇 (total cholesterol, TCHO)、高密度胆固醇 (high density cholesterol, HDL-C)、低密度胆固醇 (low density cholesterol, LDL-C) 和甘油三酯 (triglyceride, TG) 用酶法测定 (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany)。

1.4 统计学处理

骨转换标志物经对数转换后呈正态分布, 结果以均数 ± 标准差表示。对数据进行正态分布性检验。骨质疏松和非骨质疏松组之间连续变量比较用独立样本 *t* 检验, 采用 Pearson 相关分析各变量之间的相关性。分别以腰椎、股骨颈、全髌部、全身 BMD 为应变量, 以年龄、绝经年龄、身高、体脂含量、瘦重、血 BAP、CTX 及 MS 等为自变量, 通过多元逐步回归分析确定 BMD 的主要影响因素。应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。

2 结果

骨质疏松及非骨质疏松妇女体成分、人体学测量、血清 MS、血清骨转换标志物及临床资料见表 2。与骨质疏松妇女相比, 非骨质疏松妇女 BMI ($P < 0.01$)、体脂含量 ($P < 0.01$) 及瘦体重 ($P < 0.01$) 更高。骨质疏松妇女年龄较非骨质疏松妇女大 ($P < 0.01$)。经年龄校正后, 两组之间血清 BAP、CTX、25-(OH)D、PTH、血脂及 MS 水平差异无统计学意义。见表 2。

分别以腰 1 ~ 4 椎体、股骨颈、全髌部、全身 BMD 为应变量的多元逐步回归分析结果见表 3。各

部位 BMD 与绝经年龄、体脂含量及瘦体重成正相关,与体成分及各部位骨密度无相关。TG 负相关,与体成分及各部位骨密度无相关。关,与年龄、血清 BAP 及身高成负相关。血清 MS 与

表 2 骨质疏松及非骨质疏松妇女体成分、人体学测量、血清肌肉生长抑制素、血清骨转换标志物及临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the body composition, anthropometric, serum myostatin, serum bone turnover markers, and clinical data between women without and with osteoporosis($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	绝经 年龄 (岁)	绝经 时间 (年)	身高 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	体脂 (kg)	瘦体重 (kg)	25(OH)D (nmol/L)	BAP (μg/L)	CTX (ng/mL)	TG (mmol/L)	T-CHOL (mmol/L)	LDL-CHO (mmol/L)	HDL-CHO (mmol/L)	MS (ng/mL)	总 BMD (g/cm ²)	腰椎 BMD (g/cm ²)	股骨颈 BMD (g/cm ²)	髌部 BMD (g/cm ²)
无骨质 疏松 妇女 (n = 111)	61.7 ± 5.8	49.6 ± 3.8	12.1 ± 6.4	154.3 ± 4.9	57.6 ± 6.7	24.2 ± 2.7	19.8 ± 4.6	34.8 ± 3.1	44.4 ± 14.7	22.5 ± 7.51	0.53 ± 0.22	1.68 ± 1.31	5.35 ± 1.02	3.17 ± 0.75	5.35 ± 1.03	7.37 ± 2.36	1.05 ± 0.07	1.01 ± 0.13	0.80 ± 0.11	0.89 ± 0.10
骨质 疏松 妇女 (n = 64)	64.3 ± 5.6	49.0 ± 3.4	15.3 ± 6.6	153.7 ± 4.8	53.5 ± 6.8	22.6 ± 2.6	17.4 ± 4.9	33.2 ± 2.7	43.0 ± 13.7	22.7 ± 7.82	0.56 ± 0.25	1.54 ± 1.10	5.35 ± 0.72	3.11 ± 0.71	5.35 ± 0.72	7.59 ± 2.11	0.95 ± 0.07	0.82 ± 0.11	0.63 ± 0.08	0.71 ± 0.08
P	<0.01	0.29	<0.01	0.43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.55	0.89	0.34	0.53	1.00	0.63	1.00	0.53	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: BMI: 体重指数; BAP: 骨源性碱性磷酸酶; CTX: I 型胶原 C 末端肽; TG: 甘油三酯; T-CHOL: 总胆固醇; LDL-CHO: 低密度脂蛋白; HDL-CHO: 高密度脂蛋白; MS: 肌肉生长抑制素

表 3 以腰椎、全髌部、全身 BMD 为应变量的多元逐步回归分析结果

Table 3 Multiple linear stepwise regression analysis with BMD at total body, BMD at Lumbar1-4 spine or BMD at total hip as the dependent variable

因素	总 BMD				腰椎 BMD				髌部 BMD			
	β	P	R ^{2C}	Partial R ²	β	P	R ^{2C}	Partial R ²	β	P	R ^{2C}	Partial R ²
年龄 (岁)	-0.178	0.008	0.025	0.042	—	—	—	—	-0.206	0.005	0.029	0.047
绝经年龄 (岁)	0.178	0.009	0.030	0.041	0.146	0.038	0.027	0.026	0.134	0.069	0.020	0.020
体脂 (kg)	0.213	0.005	0.147	0.047	0.273	0.001	0.157	0.069	0.139	0.088	0.069	0.018
瘦体重 (kg)	0.215	0.005	0.053	0.048	0.157	0.046	0.019	0.024	0.223	0.017	0.030	0.035
BAP (μg/L)	-0.215	0.002	0.041	0.060	-0.174	0.013	0.030	0.037	—	—	—	—
CTX (ng/mL)	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.148	0.055	0.017	0.023
MS (ng/mL)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25-(OH)D (nmol/L)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
身高 (cm)	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.239	0.005	0.021	0.048

注: β: 标化的回归系数, R^{2C}: 校正的 R^{2C}; —: 剔除的值

3 讨论

研究资料表明非骨质疏松妇女瘦体重高于骨质疏松妇女,各部位 BMD 与瘦体重呈正相关,结果与肌肉量及强度的增加伴随骨量增加的共识一致^[7-8]。另外,本研究发现,即使骨质疏松及非骨质疏松妇女瘦体重有显著差别,但血清 MS 并无显著差别, Ratkevicius 等^[9]在年轻男性及肌肉萎缩的老年男性中报告了相似的结果。然而,以前研究表明青年男性血 MS 水平高于老年男性^[10-11],但无论青年还是老年男性血 MS 水平与瘦体重差异无统计学意义。最近研究发现血清 MS 与总体脂、腹部体脂及外周体脂含量呈负相关,与瘦体重无相关^[11]。这些资料

似乎表明血清 MS 水平不是肌肉量的决定因素,似乎是脂代谢的重要调节因子。

最初 MS 被认为只阻止肌肉量过度增加,而肌肉量会影响 BMD, MS 还能影响骨髓基质细胞的分化,进而影响脂肪、骨骼肌及骨量。但最近研究显示,在不同生理状况下 MS 的生理作用有差异。本研究是第一次揭示绝经后妇女血清 MS 水平与 BMD 的关系,研究资料表明在中国中南地区绝经后妇女,血清 MS 水平与各部位 BMD 无相关性。然而, Zhang 等^[12]发现中国年轻妇女 MS 基因多态性影响峰值骨密度的获得,在青年男性则无影响^[13]。最近研究发现抑制 MS 不能显著增加缺乏运动者的肌肉量^[14],另一研究则发现抑制 MS 能增加肌肉量和肌

纤维体积,但不能增加 BMD 和骨强度^[15]。这些资料似乎表明,在青年男性及绝经后妇女,运动伴随的肌肉量增加对 BMD 的影响大于血清 MS 水平的影响。另一方面,参与调节肌肉和骨骼代谢的药物也可能促进或抑制 MS 的生理活性。需进一步研究来阐明 MS 在增龄相关的骨骼退变中的调节作用。

在普通饲料或高脂饲料喂养的小鼠,最新研究显示抑制脂肪组织 MS 信号转导对体成分、增重、糖代谢、胰岛素抵抗无影响^[16]。相反,在高脂饮食诱导的肥胖小鼠,抑制肌肉组织 MS 信号转导增加瘦体重、减少体脂、改善糖代谢。Moster 等^[14]发现用 siRNA 抑制 MS 会显著降低小鼠血 TG 水平,而本研究发现血清 MS 与血 TG 呈负相关,提示 MS 对血脂代谢的影响是通过影响脂肪细胞代谢的改变,比如抑制肌肉间脂肪前体细胞的增殖分化^[21]。MS 不仅能抑制前脂肪细胞分化^[17-20],还能通过降低甘油三酯脂肪酶和激素敏感脂肪酶在肌肉脂肪细胞中的表达而减少甘油的释放^[21]。最近研究发现,MS 基因敲除小鼠体重显著降低,而脂肪合成增加可能是为了给肌肉生长供给足够营养^[22]。上述研究似乎表明 MS 抑制脂肪细胞对 TG 的摄取。

本研究提示血清 MS 浓度与瘦体重及骨量无相关性,将来需要进行以多种族为基础的研究以揭示 MS 在调控骨代谢中的作用。肌肉、脂肪组织及骨组织之间的相互作用需要进一步研究来阐明。

【参 考 文 献】

- [1] Ju CR, Chen RC. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Res Med*, 2012,102(1):102-108.
- [2] Montgomery E, Pennington C, Isales CM, et al. Muscle-bone interactions in dystrophin-deficient and myostatin-deficient mice. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Bio*, 2005, 286(1):814-822.
- [3] Pistilli EE, Bogdanovich S, Goncalves MD, et al. Targeting the activin type IIB receptor to improve muscle mass and function in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Am J Pathol*, 2011,178(3):1287-1297.
- [4] Tang L, Yang X, Gao X. Inhibiting myostatin signaling prevents femoral trabecular bone loss and microarchitecture deterioration in diet-induced obese rats. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241(3):308-316.
- [5] Chiu CS, Peekhaus N, Weber H, et al. Increased muscle force production and bone mineral density in ActRIIBFc-Treated mature rodents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013,68(10):1181-1192.
- [6] Hamrick MW, Shi X, Zhang W, et al. Loss of myostatin (GDF8) function increases osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells but the osteogenic effect is ablated with unloading. *Bone*, 2007,40(6):1544-1553.
- [7] Sheng Z, Tong D, Ou Y, et al. Serum sclerostin levels were positively correlated with fat mass and bone mineral density in central south Chinese postmenopausal women. *Clil Endocrinol (Oxf)*, 2012,76(6):797-801.
- [8] Zhang Z, Shen X, Zhang H, et al. The relationship between body composition and fracture risk using the FRAX model in central south Chinese postmenopausal women. *Clil Endocrinol (Oxf)*, 2012,77(4):524-530.
- [9] Ratkevicius A, Joyson A, Selmer I, et al. Serum concentrations of myostatin and myostatin-interacting proteins do not differ between young and sarcopenic elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2011,66(6):620-626.
- [10] Lakshman KM, Bhasin S, Corcoran C, et al. Measurement of myostatin concentrations in human serum: Circulating concentrations in young and older men and effects of testosterone administration. *Mol Cell Endocrinol*, 2009,302(1):26-32.
- [11] Szulc P, Schoppet M, Goettsch C, et al. Endocrine and clinical correlates of myostatin serum concentration in men-the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10):3700-3708.
- [12] Zhang ZL, He JW, Qin YJ, et al. Association between myostatin gene polymorphisms and peak BMD variation in Chinese nuclear families. *Osteoporos Int*, 2008,19(1):39-47.
- [13] Yue H, He JW, Zhang H, et al. Contribution of myostatin gene polymorphisms to normal variation in lean mass, fat mass and peak BMD in Chinese male offspring. *Acta Pharmacol Sin*, 2012,33(5):660-667.
- [14] Mosler S, Relizani K, Mouisel E, et al. Combinatory effects of siRNA-induced myostatin inhibition and exercise on skeletal muscle homeostasis and body composition. *Physiol Rep*, 2014,2(3):262.
- [15] Arounleut P, Bialek P, Liang LF, et al. A myostatin inhibitor (propeptide-Fc) increases muscle mass and muscle fiber size in aged mice but does not increase bone density or bone strength. *Exp Gerontol*, 2013,48(9):898-904.
- [16] Guo T, Jou W, Chanturiya T, et al. Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity. *PLoS One*, 2009,4(3):4937.
- [17] Guo W, Flanagan J, Jasuja R, et al. The effects of myostatin on adipogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells are mediated through cross-communication between Smad3 and Wnt/beta-catenin signaling pathways. *J Biol Chem*, 2008, 283(14):9136-9145.
- [18] Braga M, Pervin S, Norris K, et al. Inhibition of in vitro and in vivo brown fat differentiation program by myostatin. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(6):180-1188.
- [19] Li F, Yang H, Duan Y, et al. Myostatin regulates preadipocyte differentiation and lipid metabolism of adipocyte via ERK1/2. *Cell Biol Int*, 2011, 35(11):1141-1146.
- [20] Lei H, Yu B, Yang X, et al. Inhibition of adipogenic differentiation by myostatin is alleviated by arginine supplementation in porcine-muscle-derived mesenchymal stem cells. *Sci China Life Sci*, 2011,54(10):908-916.
- [21] Sun WX, Dodson MV, Jiang ZH, et al. Myostatin inhibits porcine intramuscular preadipocyte differentiation in vitro. *Domest Anim Endocrinol*, 2016, 55(2):25-31.
- [22] Li N, Yang Q, Walker RG, et al. Myostatin attenuation in vivo reduces adiposity, but activates adipogenesis. *Endocrinology*, 2016, 157(1):282-291.

(收稿日期:2016-12-17;修回日期:2017-02-07)