

· 论著 ·

血清脂肪因子-CTRP3 水平与绝经后妇女骨密度相关性研究

冯刚¹ 肖登² 王翠婷² 潘娟^{2*}

1.重庆医科大学附属康复医院骨与关节康复科,重庆 400050

2.重庆医科大学附属康复医院神经康复科,重庆 400050

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 06-0789-04

摘要: **目的** 观察血清脂肪因子-CTRP3 水平与绝经后妇女骨密度的相关性。**方法** 选取 2016 年 7 月至 2017 年 8 月在我院就诊的 192 名绝经后女性,检测其 CTRP3 和骨钙素的血清水平。使用双能 X 线骨密度仪检测股骨颈和腰椎的骨密度 (bone mineral density, BMD)。**结果** 骨质疏松患者血清 CTRP3 水平 [(75.5 ± 20.6) ng/mL] 低于对照组 [(88.7 ± 21.8) ng/mL] ($P < 0.001$)。同时,在血清 CTRP3 的三分位数中,骨质疏松症的频率显著降低 (66.6%、53.4% 和 35.3%, $P < 0.001$)。此外,血清 CTRP3 与骨质疏松症风险较低相关 [校正比值比 = 0.975, 95% CI (0.962 ~ 0.987), $P < 0.001$]。最后,在所有参与者中,血清 CTRP3 水平与调整后股骨 BMD ($r = 0.423$, $P < 0.001$)、腰椎 BMD ($r = 0.358$, $P < 0.001$) 和 HDL-C ($r = 0.123$, $P = 0.014$) 呈正相关。同时,CTRP3 与 HOMA-IR ($r = -0.127$, $P = 0.005$) 和胰岛素 ($r = -0.187$, $P < 0.001$) 呈负相关。**结论** 血清 CTRP3 水平降低与绝经后女性骨密度降低密切相关。

关键词: 脂肪因子 CTRP3;骨质疏松;骨密度;骨钙素;绝经后妇女

Relationship between serum adipokine-CTRP3 and osteoporosis in postmenopausal women

FENG Gang¹, XIAO Deng², WANG Cuiting², PAN Juan^{2*}

1. Department of Bone and Joint Rehabilitation, Affiliated Rehabilitation Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400050

2. Department of Neurorehabilitation, Affiliated Rehabilitation Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400050, China

* Corresponding author; PAN Juan, Email: 256251332@qq.com

Abstract: **Objective** A hospital-based case-control study was conducted to investigate the role of serum CTRP3 in osteoporosis among postmenopausal women. **Methods** Serum levels of CTRP3 and osteocalcin were measured in 192 postmenopausal women who presented in our hospital between July 2016 and August 2017. Bone mineral density (BMD) of femoral neck and lumbar spines was measured by dual energy X-ray absorptiometry. **Results** Serum CTRP3 level was lower in subjects with osteoporosis (75.5 ± 20.6 ng/mL) than in controls (88.7 ± 21.8 ng/mL) ($P < 0.001$). Meanwhile, the frequency of osteoporosis presented a significant decrease (66.6%, 53.4% and 35.3%, $P < 0.001$) in the tertiles of serum CTRP3. Furthermore, serum CTRP3 was associated with a lower risk of osteoporosis (adjusted odds ratio = 0.975, 95% CI [0.962 - 0.987], $P < 0.001$). Lastly, serum CTRP3 level positively correlated with femoral BMD ($r = 0.423$, $P < 0.001$), lumbar BMD ($r = 0.358$, $P < 0.001$), and HDL-C ($r = 0.123$, $P = 0.014$) among all participants after adjustment. Meanwhile, CTRP3 presented negative correlations with HOMA-IR ($r = -0.127$, $P = 0.005$) and insulin ($r = -0.187$, $P < 0.001$). **Conclusion** Our findings suggest that decreased serum level of CTRP3 was independently associated with osteoporosis.

Key words: adipokine CTRP3; osteoporosis; bone mineral density; osteocalcin; postmenopausal women

脂肪组织传统上被认为是能量的储存器,现在的研究认为它也是非常重要的内分泌器官^[1-2]。几

种脂肪细胞产生的脂肪因子在生理和代谢功能中已经显示出它们对生理代谢重要的作用^[3]。CTRP3 是一个发现脂肪因子家族^[4-5],先前的体外研究显示 CTRP3 通过内分泌机制参与各种生理功能,包括其他脂肪因子分泌、能量代谢、炎症、细胞增殖分化

* 通信作者: 潘娟, Email: 256251332@qq.com

和发育^[6-7]。同时,已经开展了许多以人为基础的流行病学研究^[8-9]。有学者研究发现血清 CTRP3 在肥胖受试者中下降,其水平取决于调整后的体质量指数(body mass index, BMI)^[8]。有研究报道与健康对照组相比,肥胖患者、高血压患者和 2 型糖尿病患者的血清 CTRP3 水平明显降低^[9]。Tan 等^[10]报道,多囊卵巢综合征患者的 CTRP3 水平较低,这是一种与肥胖、糖尿病和血脂异常密切相关的内分泌紊乱性疾病。这些发现表明血清 CTRP3 作为肥胖的潜在生物标志物,并且常常伴随有其他的合并症。除了传统的代谢领域外,更多关于脂肪因子的证据也集中在这些脂肪因子与骨生理功能之间的联系上。最近的进展将肥胖、代谢综合征和糖尿病与骨质疏松症联系起来^[11],它揭示了骨骼、脂肪组织和肝脏之间复杂的相互作用,它们通过分泌脂肪因子和肝细胞因子而相互影响,这些成分是骨重建的必需的局部和系统的调节因子^[12]。作为脂肪衍生的蛋白质,CTRP3 可能在内分泌-骨骼连接中发挥重要作用。在本项研究中,笔者调查了绝经后妇女血清 CTRP3 水平与骨密度(bone mineral density, BMD)的相关性。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 7 月至 2017 年 8 月在重庆医科大学附属康复医院(以下简称“我院”)就诊的绝经后女性作为研究对象。所有受试者均到我院检查中心进行常规健康检查。排除标准:恶性肿瘤,心脏、肾脏、肝脏和呼吸功能障碍,病毒性肝炎,肝硬化,黄疸,炎性风湿病,糖尿病,使用的雌激素或类固醇导致继发性骨质疏松症的受试者。健康检查按照之前的报道进行^[13]。通过使用酶联免疫吸附测定法(SEK169Hu; Cloud-Clone Corp., Houston, TX, USA)采集空腹血样以测量血清 CTRP3 水平。血清 CTRP3 评估的批内和批间变异分别为 5.1% 和 11.2%。根据 Roche Diagnostics 试剂盒的说明,使用电化学发光免疫测定法测量骨钙素的血清浓度。所有受试者均通过双能 X 线吸收仪(Lunar Prodigy; General Electric Medical Systems; WI, USA)对左股骨颈和腰椎(L1-L4)的 BMD 进行扫描。T 评分 ≤ -2.5 SD 被诊断为骨质疏松症。更年期被定义为月经停止 5 年以上并且血清促卵泡激素水平被证实。

1.2 统计学分析

统计分析使用 SPSS 21.0 进行。使用 Student's

t 检验连续变量和 χ^2 检验来检验分类变量;为了评估血清 CTRP3 与骨密度之间的关系,使用二分类多变量逻辑回归模型计算校正比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)。CTRP3 与其他参数之间使用双变量偏相关系数进行相关分析。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

共有 192 例绝经后女性纳入本研究,按照 T 评分分为对照组(T 评分 < -1 SD, $n = 92$)和骨质疏松症组(T 评分 ≤ -2.5 SD, $n = 100$)。

如表 1 所示,骨质疏松症患者的血清 CTRP3 水平 $[(75.5 \pm 20.6) \text{ ng/mL}]$ 低于对照组 $[(88.7 \pm 21.8) \text{ ng/mL}]$ ($P < 0.05$)。同时,所有参与者中,随着血清 CTRP3 水平下降,骨质疏松症的发生频率均显著下降(66.6%、53.4% 和 35.3%, $P < 0.001$, 图 1)。此外,控制年龄、BMI、糖尿病、高血压、饮酒、吸烟和骨折后,较高的血清 CTRP3 与骨质疏松症风险较低有关[调整 OR = 0.975, 95% CI (0.962 ~ 0.987), $P < 0.001$],见表 2。

表 1 对照组和骨质疏松症组患者的特征比较

Table 1 Characteristics comparison between control group and osteoporosis group

参数	对照组 ($n = 92$)	骨质疏松组 ($n = 100$)	<i>P</i> 值
年龄/岁	67.4 ± 6.6	67.7 ± 6.4	0.765
糖尿病/ n	16	31	0.015
高血压/ n	26	40	0.012
饮酒情况			
不饮酒/ n	86	92	
中等/ n	4	6	0.678
重/ n	2	2	
吸烟情况			
非吸烟者/ n	85	93	
过去/ n	3	2	0.925
当前/ n	4	5	
骨折/ n	2	6	0.047
BMI/(kg/m^2)	23.5 ± 3.4	25.4 ± 3.6	< 0.001
CTRP3/(ng/mL)	88.7 ± 21.8	75.5 ± 20.6	< 0.001
FBMD/(g/cm^2)	0.73 ± 0.09	0.63 ± 0.06	< 0.001
LBMD/(g/cm^2)	1.03 ± 0.16	0.79 ± 0.04	< 0.001
TG/(mmol/L)	1.56 ± 0.35	1.65 ± 0.26	< 0.001
TC/(mmol/L)	6.16 ± 0.41	6.31 ± 0.44	< 0.001
HDL-C/(mmol/L)	1.51 ± 0.33	1.49 ± 0.27	0.326
LDL-C/(mmol/L)	3.16 ± 0.25	3.09 ± 0.24	0.011
FPG/(mmol/L)	4.03 ± 1.04	4.53 ± 1.14	< 0.001
胰岛素/(Mu/L)	16.1 ± 3.2	18.9 ± 4.4	< 0.001
HOMA-IR	2.93 ± 1.37	3.93 ± 1.38	< 0.001
OCN/(ng/mL)	15.3 ± 4.2	19.3 ± 3.8	< 0.001

血清 CTRP3 水平与股骨 BMD ($r = 0.423, P < 0.001$), 腰椎 BMD ($r = 0.358, P < 0.001$) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) ($r = 0.123, P = 0.014$) 呈正相关关系。同时, CTRP3 与稳态模型评估胰岛素抵抗 (HOMA-IR) ($r = -0.127, P = 0.005$) 和胰岛素 ($r = -0.187, P < 0.001$) 呈负相关关系。见表 3。

表 2 血清 CTRP3 对骨质疏松症的 Odds 比例

Table 2 Odds ratios of serum CTRP3 for osteoporosis

调整	Odds 比例	95% 置信区间	P 值
模型 1	0.974	0.961~0.988	<0.001
模型 2	0.975	0.962~0.987	<0.001

注: 模型 1: 未调整; 模型 2: 根据年龄、体质指数、糖尿病、高血压、饮酒、吸烟和骨折调整。

表 3 血清 CTRP3 与各种人体生理参数的偏相关分析

Table 3 Partial correlation analysis of serum CTRP3 with various anthropometric and biochemical parameters

参数	r 值	P 值
BMI	-0.056	0.167
FBMD	0.423	<0.001
LBMD	0.358	<0.001
骨钙素	-0.043	0.372
HOMA-IR	-0.127	0.005
胰岛素	-0.187	<0.001
FPG	-0.033	0.456
TC	-0.029	0.404
TC	0.007	0.856
HDL-C	0.123	0.014
LDL-C	0.004	0.912

注: 调整年龄、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压和骨折后, 计算所有相关系数。

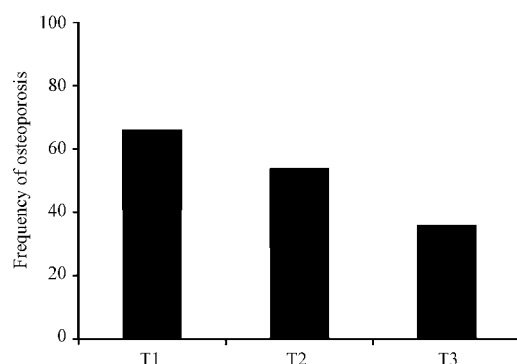


图 1 根据血清 CTRP3 三分位数的骨质疏松症的频率 (T1~T3: 66.6%、53.4% 和 35.3%, $P < 0.001$)

Fig.1 Frequencies of osteoporosis according to serum CTRP3 tertiles (T1-T3: 66.6%, 53.4% and 35.3%, $P < 0.001$)

3 讨论

骨质疏松症是一种以骨量偏低和骨微结构恶化

为特征的疾病, 导致脆性和骨折的风险增加。骨质疏松症是美国 50 岁以上成年人发病和住院的主要原因^[14]。据估计, 约有 1 000 万 50 岁以上的成年人患有骨质疏松症, 另有 3 400 万成年人有患骨质疏松症的风险。据报道, 每年有 200 万例骨折是由骨质疏松引起的, 全国范围内每年的医疗费用大约为 190 亿美元^[15]。由于老龄化人口的增加, 如果没有适当的干预策略, 未来 25 年骨质疏松症的发病率将增加 3 倍。虽然医疗保健面临巨大挑战, 但骨质疏松症是一种可预防和可控制的疾病。I 型骨质疏松症 (原发性骨质疏松症) 的特征为小梁骨质脱矿, 主要发生于绝经后妇女 (50~65 岁), 主要原因是绝经后雌激素产生减少。II 型骨质疏松症是一种与年龄有关的骨质疏松症, 由于骨细胞特别是成骨细胞的缓慢丢失, 使 70~75 岁以上的男性和女性都受到影响^[14]。因此, 对骨质疏松症的防治特别是绝经后骨质疏松症显得尤为重要。

本研究发现, 在绝经后妇女中, 与对照组相比, 骨质疏松症患者的血清 CTRP3 水平较低。CTRP3 的血清水平与骨质疏松症风险降低有关。此外, 在所有绝经后妇女中, 血清 CTRP3 水平与股骨 BMD、腰椎 BMD 和 HDL-C 呈正相关, 而与 HOMA-IR 和胰岛素呈负相关。CTRP3 是脂肪因子超家族 CTRPs 的成员, 可以以自分泌、旁分泌和内分泌的方式起作用。先前的研究结果显示 CTRP3 涉及多种生物学功能, 包括肝脏脂质代谢和心血管对缺血的反应。此外, 最近的证据支持 CTRP3 在通过 ERK1/2 和 PI3K 通路刺激软骨形成前体, 软骨细胞和骨细胞增殖中的作用^[16]。Maeda 等^[17]的研究表明, CTRP3 可能涉及发育软骨细胞和软骨。Yokohama-Tamaki 等研究^[18]发现 CTRP3 可能对于通过软骨膜维持和新软骨形成正确形成下颌骨至关重要。结果提出了一个假设, 即 CTRP3 在正常软骨和骨骼发育中发挥重要作用。

本研究显示了骨质疏松症患者的血清 CTRP3 水平下降。同时, 调整年龄、BMI、生活方式和病史后, 血清 CTRP3 水平与骨质疏松症风险较低有关。此外, 控制相关因素后, CTRP3 水平与 HDL-C 呈正相关, 与胰岛素和 HOMA-IR 呈负相关, 这表明 CTRP3 与胰岛素抵抗和血脂异常的关系, 如先前报道^[7,19]。另一方面, 股骨 BMD 和腰椎 BMD 与血清 CTRP3 水平呈正相关。本研究结果表明 CTRP3 在能量代谢和骨质疏松症的病理生理学中的作用, 这可能促成复杂的脂肪-骨骼连接。这是第一项研究

报道了血清 CTRP3 在骨质疏松症中的作用,一些限制值得评论。首先,由于回顾性病例-对照设计,它仅提示 CTRP3 与骨质疏松症之间的潜在线索。很难确定血清 CTRP3 在骨质疏松症发展中的作用,未来需要进行长期的后续研究。考虑到骨质疏松症与肥胖及其相关疾病的关系,应进行透视队列研究以研究多脂肪因子/肝细胞因子在代谢疾病中的作用,包括代谢综合征、脂肪肝和骨质疏松症。此外,由于 CTRP3 参与调节脂肪因子,本研究未能评估其他脂肪因子如脂联素。

总之,本研究报道了与骨质疏松症独立相关的血清 CTRP3 水平降低。需要进一步的调查来阐明其潜在的机制,并确认 CTRP3 是否可以作为生物标志物或骨质疏松症的预测指标。笔者相信,通过调节脂肪因子、脂肪组织和骨骼之间的相互干扰可能为骨质疏松症的临床管理和治疗提供见解。

【参 考 文 献】

- [1] Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ [J]. *Diabetes*, 2006,55(6): 1537.
- [2] Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis [J]. *Nature*, 2006, 444 (7121): 847-853.
- [3] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue: Correction [J]. *Nature*, 1994,372(6505): 425-432.
- [4] Wong GW, Wang J, Hug C, et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004,101(28): 10302-10307.
- [5] Aslanidis C. Effects of the new C1q/TNF-related protein (CTRP-3) "Cartonectin" on the adipocytic secretion of adipokines[J]. *Obesity*, 2012,16(7): 1481-1486.
- [6] Peterson JM, Seldin MM, Wei Z, et al. CTRP3 attenuates diet-induced hepatic steatosis by regulating triglyceride metabolism [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013,305(3): G214-G224.
- [7] Li Y, Wright GL, Peterson JM. C1q/TNF-related protein 3 (CTRP3) function and regulation [J]. *Comprehensive Physiology*, 2017,7(3): 863-878.
- [8] Wolf RM, Steele KE, Peterson LA, et al. Lower circulating C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are associated with obesity: A cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (7): e0133955.
- [9] Deng W, Li C, Zhang Y, et al. Serum C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are decreased in obesity and hypertension and are negatively correlated with parameters of insulin resistance[J]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2015,7(1): 33.
- [10] Tan BK, Chen J, Hu J, et al. Metformin increases the novel adipokine cartonectin/CTRP3 in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (12): E1891-E1900.
- [11] Pardee PE, Dunn W, Schwimmer JB. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with low bone mineral density in obese children[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012,35(2): 248-254.
- [12] Zhu JZ, Zhu HT, Dai YN, et al. Serum periostin is a potential biomarker for non-alcoholic fatty liver disease: a case - control study[J]. *Endocrine*, 2016,51(1): 91-100.
- [13] He J, Li JC, Xie H, et al. Serum chemerin levels in relation to osteoporosis and bone mineral density: A case-control study[J]. *Disease Markers*, 2015,2015: 786708.
- [14] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025 [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 22 (3): 465-475.
- [15] Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine[J]. *J Bone Miner Res*, 2015,29(11): 2520-2526.
- [16] Kim JY, Min JY, Baek JM, et al. CTRP3 acts as a negative regulator of osteoclastogenesis through AMPK-c-Fos-NFATc1 signaling in vitro and RANKL-induced calvarial bone destruction in vivo[J]. *Bone*, 2015,79: 242-251.
- [17] Maeda T, Jikko A, Abe M, et al. Cartducin, a paralog of Acrp30/adiponectin, is induced during chondrogenic differentiation and promotes proliferation of chondrogenic precursors and chondrocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2010,206(2): 537-544.
- [18] Yokohamatamaki T, Maeda T, Tanaka TS, et al. Functional analysis of CTRP3/cartducin in Meckel's cartilage and developing condylar cartilage in the fetal mouse mandible[J]. *J Anatomy*, 2011,218(5): 517-533.
- [19] Yang Y, Li Y, Ma Z, et al. A brief glimpse at CTRP3 and CTRP9 in lipid metabolism and cardiovascular protection [J]. *Progress in Lipid Research*, 2016,64: 170-177.

(收稿日期: 2018-07-19;修回日期: 2019-02-27)