

· 流行病学 ·

苏州地区老年人疾病史与骨质疏松的相关性研究

朱文杰^{1,2} 雷署丰^{1*}

1.苏州大学医学部公共卫生学院遗传流行病与基因组学研究中心/江苏省老年病预防与转化医学重点实验室,江苏 苏州 215123

2.中国医学科学院系统医学研究中心苏州系统医学研究所,江苏 苏州 215123

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 06-0847-06

摘要: **目的** 通过流行病学调查苏州市社区老年人疾病史与骨质疏松的相关性。**方法** 采用现场问卷调查了解受试者的基本资料(包括性别、年龄、身高、体重)及疾病史(包括高血脂及用药、胃/十二指肠切除、甲亢/甲低、肾功能不全、贫血、恶性肿瘤、皮质激素使用和其他疾病),并用双能X线骨密度仪(Hologic Wi)测量5527例大于65岁老年人群的髋部、腰椎和股骨颈骨密度(bone mineral density, BMD) T值,然后以骨密度T值为因变量进行一元回归分析及全子集回归变量选择,并使用广义线性回归模型基于Elastic Net进行多元因变量选择。**结果** 切除胃/十二指肠、其他骨科疾病及是否服用降血脂药纳入以髋部骨密度T值为因变量的最优模型(调整的判定系数最优)。高血脂、甲亢/甲低、肾功能不全、贫血纳入以腰椎BMD T值为因变量的最优模型(调整的判定系数最优);切除胃/十二指肠、肾功能不全、贫血纳入以股骨颈骨密度T值为因变量的最优模型(调整的判定系数最优);Elastic Net变量筛选,提示高血脂、长期服用降血脂药、切除胃/十二指肠、肾功能不全、贫血、恶性肿瘤、长期服用皮质激素及其他骨科疾病与骨密度T值具有相关性,短期服用皮质激素与骨密度T值没有相关性。**结论** 在老年群体中,多种疾病的病史与骨质疏松密切相关,提示患有所列疾病的65岁以上老年人需定期进行BMD测量和疾病筛查,以有效预防骨质疏松的发生。

关键词: 老年人;骨质疏松;骨密度;疾病史;流行病学

Correlation between disease history and osteoporosis in the elderly in Suzhou

ZHU Wenjie^{1,2}, LEI Shufeng^{1*}

1.Center for Genetic Epidemiology and Genomics, School of Public Health, Medical College of Soochow University, Suzhou 215123

2.Center of System Medicine, Suzhou Institute of System Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Suzhou 215123, China

* Corresponding author; LEI Shufeng, Email: leisf@suda.edu.cn

Abstract: **Objective** To understand the correlation between disease history and osteoporosis in the elderly in Suzhou community through epidemiological investigation. **Methods** An on-site questionnaire was used to investigate the subject's basic data (including gender, age, height, and weight) and disease history (including high lipid level and drug use, resection of stomach/duodenum, hyperthyroidism/hypothyroidism, renal insufficiency, anemia, cancer, use of steroid, and other diseases). Bone mineral density (BMD) of the hip, lumbar vertebrae, and femoral neck was measured in 5527 elderly people (65-96 years old) using a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). The BMD T-score was used as the dependent variable for one-way regression analysis and subset regression variable selection. The linear regression model based on Elastic Net was generalized for multiple response variable selection. **Results** Resection of stomach/duodenum, other orthopedic diseases, and hypolipidemic drug intake were included in the optimal model with the hip BMD T-score as the dependent variable (the adjusted decision coefficient was optimal). Hyperlipidemia, hyperthyroidism, renal insufficiency, and anemia were included in the optimal model of the lumbar spine BMD T-score as the dependent variable (the adjusted decision coefficient was optimal). Resection of stomach/duodenum, renal insufficiency, and anemia were included into the femoral neck BMD T-score as the dependent variable of the optimal model of the optimal (adjust the coefficient of determination). Elastic Net variable screening showed that hyperlipidemia, long-term use of

* 通信作者: 雷署丰, Email: leisf@suda.edu.cn

hyperlipidemic drugs, resection of stomach/duodenum, renal insufficiency, anemia, cancer, long-term use of steroid hormones, and other orthopedic diseases were correlated with BMD T-scores. However, short-term use of hypolipidemic drugs and corticosteroids were not correlated with BMD T-score. **Conclusion** In the elderly population, the history of many diseases is closely related to osteoporosis, suggesting that BMD measurement and disease screening should be carried out regularly in the elderly over 65 years old with the listed diseases in order to effectively prevent the occurrence of osteoporosis.

Key words: elderly people; osteoporosis; bone mineral density; disease history; epidemiology

骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病,其特点是骨密度(bone mineral density, BMD)降低,骨显微结构退化,导致发生骨质疏松性的风险增加^[1-2]。骨质疏松症是影响人群健康的重要疾病,其特别好发于老年群体中。在我国 50 岁以上人群中约有 9 000 万骨质疏松症患者,而低骨量患者超过 2 亿人次^[3]。骨质疏松发生脆性骨折风险较正常人明显增高,且致残率、病死率较高,给患者和社会造成沉重的生活及经济负担。近年来有关骨质疏松症危险因素的相关研究逐渐增多,很多疾病都与骨质疏松症的发病密切相关^[4]。然而以前的研究大多在小样本中进行,而且并未采用金标准来评价骨质疏松症。用双能 X 线吸收仪(DXA)测量的骨密度是公认的诊断骨质疏松症的金标准^[5]。本研究选择苏州本地居民为主的社区,对 5 527 例 65 岁以上人群进行面对面的问卷调查,并用双能 X 线吸收仪测量髋部、腰椎和股骨颈的骨密度 T 值,通过分析苏州地区老年人疾病史与骨质疏松症的相关性,为骨质疏松症的精准预防提供一定的理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象与问卷调查

选择 65 岁以上的 5 527 例苏州社区居民进行问卷调查。采用统一的老年健康综合评估表调查问卷,由经过培训的医务人员进行问卷调查,由医务人

员根据问卷提问并填写被测者提供的答案,调查内容包括:①基本检测内容:年龄、身高、体重、性别、学历;②疾病病史:高脂血症、服用降血脂药、胃/十二指肠切除、甲状腺功能亢进/甲状腺功能减退、肾功能、贫血、恶性肿瘤、皮质激素使用情况、其他疾病。

1.2 骨密度测量

采用双能 X 线骨密度仪(Hologic Wi, USA)测量腰椎、股骨颈和髋部部位的 BMD(g/cm^2)。BMD 测量的精度表示为均方根百分比变异系数(RMS-CV),是基于对 30 名志愿者重复测量 3 次。髋部、股骨颈和腰椎 BMD 测量的 RMS-CV 分别为 2.49%、2.05% 和 2.27%。

1.3 数据预处理及统计分析

数据预处理采用 Epidata 双盲录入及管理。本研究采用 R[R version 3.4.4 (2018-03-15)]^[6]软件对数据进行统计分析,单因素分析采用线性回归模型,多因素分析首先使用 R 软件包 leaps^[7]全子集回归模型筛选策略进行变量选择,然后使用 R 软件包 glmnet^[9]进行多响应因素 Elastic Net 回归分析,并使用最小平均交叉验证错误作为变量筛选标准,建立多因素多自变量线性回归模型。

2 结果

本次共有 5 527 人纳入本研究,其中男性 2377 人,女性 3 150 人。详见表 1。

表 1 苏州地区老年人的基本特征及 BMD T 值

Table 1 Basic characteristics and BMD T values of the elderly in Suzhou

性别	人数	身高/cm	年龄/岁	体重/kg	体质量指数 (kg/m^2)	髋部 BMD T 值	腰椎 BMD T 值	股骨颈 BMD T 值
男性	2377	164.71±6.11	72.62±5.76	66.26±9.67	24.10±3.20	-1.01±0.76	-1.01±1.41	-1.59±0.78
女性	3150	152.97±5.62	72.18±5.66	57.44±8.73	24.53±3.45	-1.67±0.86	-2.33±1.26	-2.25±0.84
总人群	5527	158.02±8.24	72.37±5.71	61.23±10.14	24.48±3.34	-1.39±0.89	-1.77±1.48	-1.97±0.88

2.1 髋部、腰椎及股骨颈 BMD T 值与疾病史的单因素线性回归分析

为探索苏州地区老年人疾病史与骨质疏松症的相关性,本研究分别对髋部、腰椎及股骨颈 BMD T 值与疾病史进行一元回归分析。结果提示,高血脂、

服用降血脂药、部分或完全切除胃/十二指肠、轻度及严重贫血、其他骨科疾病及其他疾病与髋部 BMD T 值具有线性相关性;严重肾功能不全、轻度或严重贫血与腰椎 BMD T 值具有线性相关性;服用降血脂药、部分或完全切除胃/十二指肠以及轻度或严重贫

血与股骨颈 BMD T 值具有线性关系。详见表 2。

表 2 苏州地区老年人疾病史与骨质疏松单因素相关性分析

Table 2 Single factor correlation analysis between disease history and osteoporosis in the elderly in Suzhou

变量	髋部		腰椎		股骨颈	
	T 值	P 值	T 值	P 值	T 值	P 值
性别	29.96	0.00	36.65	0.00	29.94	0.00
年龄	-15.38	0.00	-0.83	0.40	-16.00	0.00
身高	25.85	0.00	22.31	0.00	19.57	0.00
体重	32.48	0.00	34.36	0.00	36.22	0.00
体质量指数	45.33	0.00	42.98	0.00	41.17	0.00
血脂						
正常 (n=4324)	—	—	—	—	—	—
高血脂 (n=1033)	2.83	0.00	1.81	0.07	1.91	0.06
血脂不详 (n=152)	-0.77	0.44	0.46	0.65	-0.97	0.33
服用降血压药 (n=1033)	2.91	0.00	1.78	0.08	1.99	0.05
服用 4 年降血脂药 (n=419)	-0.50	0.62	0.66	0.51	-0.67	0.50
最近两周服用降脂药 (n=264)	0.26	0.79	0.65	0.52	0.09	0.93
胃/十二指肠						
正常 (n=5442)	—	—	—	—	—	—
部分切除 (n=81)	-2.55	0.01	0.05	0.96	-2.00	0.05
完全切除 (n=4)	-2.39	0.02	-1.22	0.22	-2.30	0.02
甲状腺功能亢进/甲状腺功能减退						
正常 (n=5468)	—	—	—	—	—	—
轻度 (n=46)	-0.95	0.34	0.00	1.00	-0.55	0.58
严重 (n=13)	-1.50	0.13	-0.24	0.81	-0.94	0.35
肾功能						
正常 (n=5438)	—	—	—	—	—	—
轻度 (n=75)	-1.76	0.08	0.40	0.69	-0.99	0.32
严重 (n=14)	0.27	0.79	2.72	0.01	-0.52	0.60
贫血						
正常 (n=5411)	—	—	—	—	—	—
轻度 (n=104)	-3.48	0.00	-3.03	0.00	-3.38	0.00
严重 (n=12)	-2.92	0.00	-3.35	0.01	-3.68	0.00
恶性肿瘤 (n=87)	-0.69	0.49	0.32	0.75	0.14	0.89
皮质激素使用情况						
未使用 (n=5506)	—	—	—	—	—	—
短期使用 (n=13)	-0.20	0.84	0.15	0.88	-0.33	0.74
长期使用 (n=8)	-0.86	0.39	-1.39	0.17	-0.90	0.37
其他疾病						
正常 (n=3770)	—	—	—	—	—	—
骨科相关疾病 (n=228)	-2.53	0.01	-1.58	0.11	-1.63	0.10
其他 (除骨科) 疾病 (n=1529)	-2.26	0.02	-0.81	0.42	-1.81	0.07

2.2 髋部、腰椎及股骨颈 BMD T 值与疾病史多元变量相关性分析

为筛选和优化疾病史中与骨质疏松症最相关的影响因素,并对各个影响因素的影响程度进行量化。本研究以苏州地区老年人身体基本特征和疾病史为自变量分别进行全子集回归变量选择和基于 Elastic Net 方法的多项广义线性回归建模,因变量为各部位的 BMD T 值。首先使用全子集回归进行变量选择,以调整的判定系数为模型判定标准。结果提示以髋部 BMD T 值进入最优模型的自变量为性别、身

高、年龄、体质量指数、高血脂、胃/十二指肠、其他疾病及是否吃降血脂药;以腰椎 BMD T 值为因变量进入最优模型的自变量为性别、身高、年龄、体质量指数、高血脂、甲状腺功能亢进/甲状腺功能减退、肾功能不全和贫血;以股骨颈 BMD T 值为因变量进入最优模型的自变量为性别、身高、年龄、体质量指数、胃/十二指肠和贫血,详见图 1。Elastic Net 分析结果提示,高血脂、长期服用降血脂药物、部分或完全切除胃/十二指肠、贫血、甲状腺功能亢进/甲状腺功能减退、肾功能不全、恶性肿瘤、长期服用皮质激素

以及其他骨科相关疾病与骨密度 T 值具有相关性。结果见图 1、图 2 及表 3。

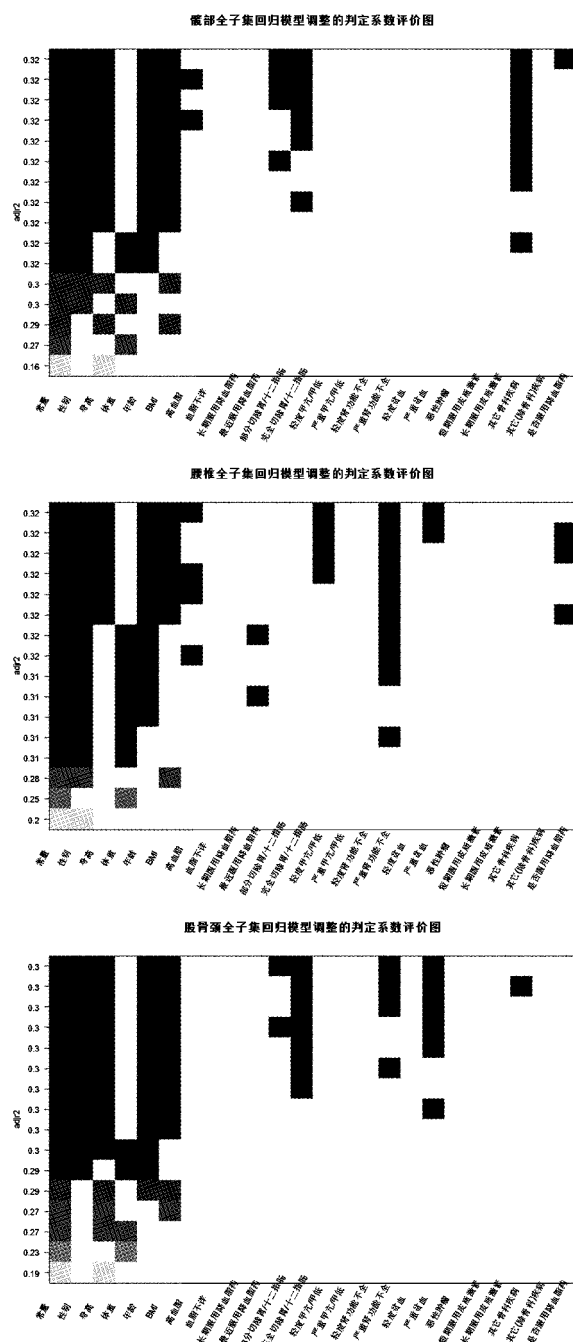


图 1 髋部、腰椎、股骨颈 BMD T 值全子集回归模型评价
Fig.1 Evaluation of BMD T scores in the hip, lumbar vertebrae, and femoral neck with full subset regression model

3 讨论

骨质疏松好发于老年人群中,是老年人致死致残的主要原因。本研究采用 Elastic Net 方法对变量

进行选择并量化,对 Elastic Net 方法来说,参数 lambda 的选择非常重要,将会直接影响最终的模型结果。Friedman 等^[8]认为当样本量较大时可以通过自行设置训练集、测试集,并比较各 lambda 下的预测误差来选择出最终的 lambda 及预测效果最佳的模型。除此之外,还可以利用 K 折交叉验证方法 (K-fold Cross-validation) 来选择出 lambda,此时, K 个子集将会轮流作为训练集和测试集,经常使用的是 10 折交叉验证方法^[9]。需要注意的是,选择 K 折交叉验证方法进行 lambda 的选择时子集的选择是随机的,所以估计出的结果也不完全一致,具有随机性。Friedman 等认为应该进行多次重复估计,从而可以对估计出的误差曲线进行平均,减少随机性的影响。本研究选择 Elastic Net 广义线性回归模型由 R 语言的 glmnet 软件包完成,在进行 lambda 的选择时使用的是“最小值”(“min”)准则,此时估计误差最小。

本研究发现高血脂与 BMD T 值具有弱相关性,服用降压药与 BMD T 值也具有弱相关性。一方面因为高血脂会导致患者的血管动脉内部增厚,从而对骨骼血管造成影响^[10],这与倪晓俊等^[11]的研究结果基本一致,另一方面可能服药时间和服药种类对 BMD T 值的影响也不一样。

本研究发现部分或者完全切除胃/十二指肠与 BMD T 值具有相关性。这是因为切除胃/十二指肠会影响钙等营养成分的吸收,从而影响患者的骨密度。本研究发现甲状腺功能亢进/甲状腺功能减退与 BMD T 值也具有弱相关性,这是因为正常的甲状腺功能对骨的发育、峰值骨量及骨转换至关重要, Abe 等^[12]研究指出, TSH 通过介导骨细胞和破骨细胞前体中 TSH 受体,而对骨形成和骨吸收有直接抑制作用。

本研究发现肾功能不全和贫血与 BMD T 值具有相关性,分析其原因,一是肾脏与机体骨代谢关系密切,在骨代谢中起重要作用的物质如钙、磷、活性维生素 D 等都与肾脏密切相关,或该物质就是由肾脏合成、分泌的。二是贫血与机体的促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)、维生素 B₁₂ 有关。Shiozawa 等^[13]认为 EPO 可能同时影响骨组织的合成代谢和分解代谢活动,并且论证了骨髓造血与骨质疏松之间的潜在关联。

本研究发现恶性肿瘤与 BMD T 值具有弱相关性,这是因为患有恶性肿瘤的高龄老年人,由于恶性肿瘤 (胃癌、肠癌) 本身会影响消化吸收功能,加上

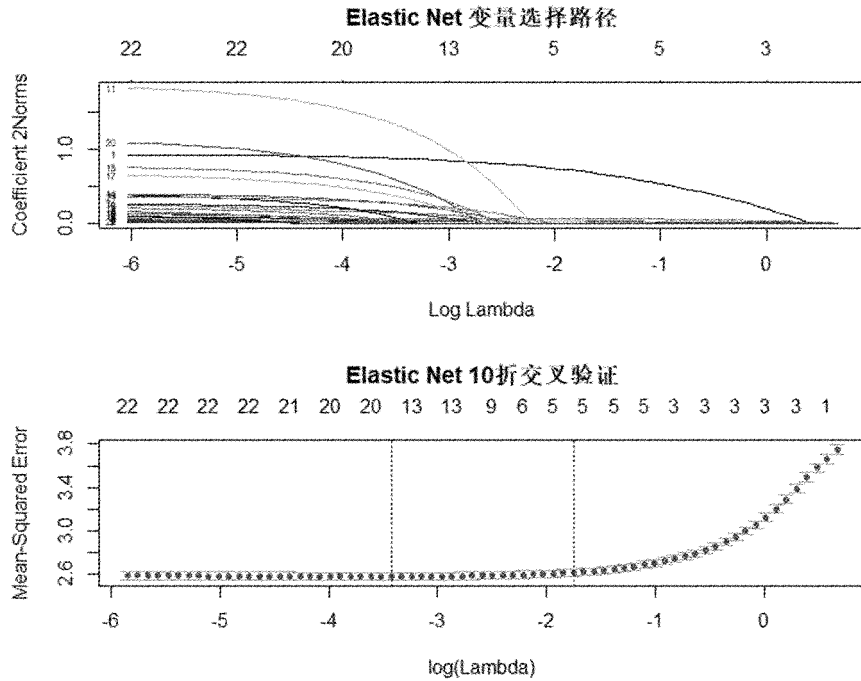


图2 髋部、腰椎及股骨颈多响应因变量广义线性回归模型及变量筛选

Fig.2 The linear regression model and variable screening for multi-response dependent variables of the hip, lumbar vertebra, and femoral neck

表3 髋部、腰椎及股骨颈多响应 Elastic Net 模型回归系数
Table 3 The multiple response elastic net model regression coefficients of the hip, lumbar vertebrae, and femoral neck

类别	髋部	腰椎	股骨颈
常量	-3.19	-8.20	-4.47
性别	0.36	0.74	0.28
身高	0.01	0.01	0.01
体重	0.03	0.04	0.02
年龄	-0.02	0.01	-0.02
体质指数	0.03	0.03	0.01
高血脂	0.01	0.01	0.00
血脂不祥	-0.01	0.00	-0.01
是否服用降血脂药	0.00	0.00	0.00
长期服用降血脂药	-0.01	0.01	-0.01
最近服用降血脂药	0.06	0.11	0.06
部分切除胃/十二指肠	-0.09	0.08	-0.09
完全切除胃/十二指肠	-0.83	-0.25	-1.01
轻度甲状腺功能亢进/甲状腺功能减退	0.01	0.03	0.01
严重甲状腺功能亢进/甲状腺功能减退	0.00	0.08	0.03
轻度肾功能不全	-0.02	0.27	-0.03
严重肾功能不全	-0.13	0.39	-0.26
轻度贫血	0.00	0.02	-0.00
严重贫血	-0.06	-0.36	-0.09
恶性肿瘤	-0.01	-0.01	-0.00
短期服用皮质激素	0.00	0.00	0.00
长期服用皮质激素	0.36	0.28	0.39
其他骨科疾病	-0.17	-0.18	-0.10
其他疾病(骨科除外)	0.00	0.00	0.00

患者承受着较大心理压力,从而使患者胃纳减少,进

而造成体重下降,骨质丢失加快^[14]。

本研究还发现长期服用皮质激素与 BMD T 值具有相关性,同时发现短期服用皮质激素与 BMD T 值没有相关性。这与 Hartmann 等^[15]的研究结果一致,长期使用糖皮质激素 (glucocorticoid, GCs) 造成的骨质疏松是 GCs 应用的最严重副作用,也是继发性骨质疏松最常见的原因。

本研究尚存在不足之处,采用问卷调查回顾性研究方式,有些老年人因为记忆力减退,回忆有误,因此有可能模糊了部分疾病史的表述。此外,本研究选取的对象是参加社区统一体检的 65 岁以上老年人,不是整群抽样,因此一些高龄或行动不便的老人未能纳入本研究中。另外,本研究只纳入了部分疾病史对骨质疏松的影响,也未考虑疾病史之间的相互影响,这都可能造成数据结果的偏倚。

综上所述,本研究结果提示,高血脂、长期服用降血脂药物、部分或完全切除胃/十二指肠、贫血、甲状腺功能亢进/甲状腺功能减退、肾功能不全、恶性肿瘤、长期服用皮质激素以及其他骨科相关疾病与苏州地区老年人的骨质疏松具有相关性。总之,老年人疾病史与骨质疏松密切相关,提示患有所列疾病的 65 岁以上老年人需定期进行 BMD 测量和疾病筛查,以有效预防骨质疏松的发生。

(下转第 857 页)

- to the mechanical stress in human cartilage degradation of osteoarthritis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 7:223-230.
- [39] Wu Y, Zhang Y, Zhang Y, et al. CircRNA hsa_circ_0005105 upregulates NAMPT expression and promotes chondrocyte extracellular matrix degradation by sponging miR-26a[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(12):1283-1289.
- [40] Li B, Zhang Y, Xiao J, et al. Hsa_circ_0045714 regulates chondrocyte proliferation, apoptosis and extracellular matrix synthesis by promoting the expression of miR-193b target gene IGF1R[J]. *Human Cell*, 2017, 30(4):311-318.
- [41] Jin H, Jin X, Zhang H, et al. Circular RNA hsa-circ-0016347 promotes proliferation, invasion and metastasis of osteosarcoma cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15):25571-25581.
- [42] Ma X, Zhu K, Zhang C. Circular RNA circ_HIPK3 is down-regulated and suppresses cell proliferation, migration and invasion in osteosarcoma[J]. *J Cancer*, 2018, 9(10):1856-1862.
- [43] Zhang H, Wang G, Ding C, et al. Increased circular RNA UBAP2 acts as a sponge of miR-143 to promote osteosarcoma progression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):61687-61697.

(收稿日期: 2018-07-29;修回日期: 2018-08-26)

(上接第 851 页)

【参 考 文 献】

- [1] Xiong J, Onal M, Jilka RL, et al. Matrix-embedded cells control osteoclast formation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(10):1235-1241.
- [2] Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis[J]. *Endocr Rev*, 2000, 21(2):115-37.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 4(1):2-17.
- [4] National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis[M]. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2013.
- [5] El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice[J]. *QJM*, 2008, 101(8):605-17.
- [6] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria[EB/OL]. (2018-06-26) [2018-11-10]. <https://www.R-project.org/>.
- [7] Thomas Lumley based on Fortran code by Alan Miller. Regression subset selection. R package version 3.0[EB/OL]. (2017-06-26) [2018-11-10]. <https://CRAN.R-project.org/package=leaps>.
- [8] Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent[J]. *J Stat Softw*, 2010, 33(1):1-22.
- [9] Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso[J]. *J Royal Stat Society(B)*, 1996, 58:267-288.
- [10] 李绪贵,张琦,昌军.绝经后骨质疏松症的患病情况及相关危险因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(29):5047-5049.
- [11] 倪晓俊,刘丰,潘朝庆,等.老年骨质疏松症与心血管病危险因素的相关性回顾[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(2):161-165.
- [12] Abe E, Mariani RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling[J]. *Cell*, 2013, 115(2):151.
- [13] Shiozawa Y, Taichman RS. Bone: elucidating which cell erythropoietin targets in bone[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(5):263-264.
- [14] Naeim A, Aapro M, Subbarao R, et al. Supportive care considerations for older adult with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(24):2627-2634.
- [15] Hartmann K, Koenen M, Schauer S, et al. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(2):409.

(收稿日期: 2018-12-02;修回日期: 2018-12-25)