

· 论著 ·

绝经后妇女血清鸢尾素与骨密度和骨代谢的相关性研究

时超楠* 李雪梓 刘玲玲

河南大学淮河医院, 河南 开封 475000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 08-1125-04

摘要: **目的** 观察绝经后女性血清鸢尾素与骨密度和骨代谢的相关性。**方法** 选取年龄大于45岁的绝经后女性作为研究对象,按照其绝经时间的长短分为绝经后早期组(绝经后10年内)和绝经后晚期组(绝经后10年以上);获取所有受试者的一般临床资料、血清学指标和骨密度(bone mineral density, BMD);使用ELISA试剂盒检测受试者血清鸢尾素和骨代谢指标;使用统计软件分析之间的相关性。**结果** P1NP和 β -CTX结果提示,患有骨质疏松症受试者的骨转换速度显著提高($P<0.05$);高BMD的受试者年龄较大($P<0.05$);此外, BMD高的受试者其体重和身高均高于BMD低的受试者。在具有高BMD的受试者中观察到了更高水平的血糖($P<0.05$)。BMD较高的受试者,其鸢尾素水平也较高($P<0.05$)。然而,在BMD不同的受试者中没有观察到总胆固醇和甘油三酯之间的差异($P>0.05$)。据Spearman相关分析显示,血清鸢尾素水平与BMD和P1NP、 β -CTX水平呈正相关,但与甘油三酯、血糖和总胆固醇不相关。**结论** 绝经后妇女血清鸢尾素与骨密度和P1NP、 β -CTX水平呈正相关。

关键词: 绝经后女性;骨质疏松症;骨代谢;鸢尾素

Correlation between serum irisin and bone mineral density and bone metabolism in postmenopausal women

SHI Chaonan*, LI Xuezi, LIU Lingling

Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

* Corresponding author; SHI Chaonan, Email: 2250539721@qq.com

Abstract: **Objective** To observe the correlation between serum irisin and bone mineral density and bone metabolism in postmenopausal women. **Methods** Postmenopausal women aged over 45 years were selected as subjects, divided into early postmenopausal group (within 10 years after menopause) and late postmenopausal group (more than 10 years after menopause) according to the length of menopause. In all subjects, general clinical data, serological indicators and bone mineral density data were obtained. Serum irisin and bone metabolism indicators were measured using a commercial ELISA kit. We used SPSS to analyze the correlation between these parameters. **Results** Subjects in the osteoporosis group showed significantly increased rates of bone turnover, as indicated by P1NP and β -CTX ($P<0.05$). Subjects with higher BMD were older ($P<0.05$). In addition, subjects with higher BMD had higher weight and height than subjects with lower BMD. Higher levels of blood glucose were observed in subjects with higher BMD ($P<0.05$). In subjects with higher bone density, the level of irisin was higher ($P<0.05$). However, no differences in total cholesterol and triglycerides were observed between subjects with different levels of BMD ($P>0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum irisin levels were positively correlated with BMD and P1NP and β -CTX levels, but not with triglycerides, blood glucose and total cholesterol. **Conclusion** Serum irisin in postmenopausal women were positively correlated with bone mineral density and P1NP and β -CTX levels.

Key words: postmenopausal women; osteoporosis; bone metabolism; irisin

骨质疏松症和肌肉减少症是人口老龄化社会中

两个主要的临床并发症^[1-2]。之前的研究^[3]表明,较高的瘦体重(lean body mass, LBM)与绝经后妇女的骨密度(bone mineral density, BMD)增加和骨折风险的降低密切相关。越来越多的证据表明骨

* 通信作者: 时超楠, Email: 2250539721@qq.com

骨骼和骨骼之间存在着密切关系。例如肌肉因子 IL-6、FGF21 和肌肉生长抑制素,可能会形成一个复杂的通信网络,以自分泌/旁分泌的方式将肌肉与骨骼连接起来^[4]。识别新的肌细胞因子可以填补目前知识的空白,并有助于理解骨骼和肌肉之间的关系。鸢尾素(Irisin)由骨骼肌产生并在体育锻炼期间释放到循环中。鸢尾素在将白色脂肪组织转化为褐色并调节能量消耗方面起着重要作用^[5]。然而,除了能量消耗外,运动对骨代谢起着有益的作用。因此,一些研究已经确定了鸢尾素在调节成骨细胞形成中的潜在作用,如低剂量的重组鸢尾素可以改善年轻雄性小鼠的皮质矿物质密度^[6],最近有研究^[7]证明用虹膜蛋白治疗可有效预防骨质疏松小鼠卸载模型中的骨丢失。此外,鸢尾素通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路可以提高骨强度^[8]。因此,现有的研究证据清楚地表明,鸢尾素对骨代谢具有重要作用。骨质疏松症和肌肉减少症常常一起发生,成为正在影响老年人的全球健康问题。鸢尾素是一种可在血浆中检测到的分泌蛋白,但是绝经后人群的血清鸢尾素水平是否与骨代谢相关尚不明确。因此,本研究将就绝经后妇女血清鸢尾素与骨密度和骨代谢之间的相关性展开探讨。

1 材料和方法

1.1 一般临床设计

所有参与者均为45岁以上的汉族围绝经期女性患者,通过问卷调查获得其年龄、用药史和疾病史等信息。排除标准:①患有可能影响肌肉的系统性疾病;②患有严重的代谢性疾病,包括糖尿病、甲状旁腺功能亢进或甲状腺功能亢进;③患有其他骨骼疾病,包括佩吉特病、类风湿性关节炎或截瘫;④在6个月内发生过任何肌肉、骨骼损伤或接受过外科手术;⑤患有不受控制的甲状腺疾病;⑥患有严重的肝脏或肾脏疾病;⑦在6个月内服用过可能影响骨骼、肌肉和脂质代谢的药物,包括皮质类固醇、免疫抑制剂、抗病毒药、干扰素、甲硝唑、他莫昔芬、非甾体和他汀类药物。按照绝经时间把受试者分为绝经早期女性组(绝经时间在10年之内)和绝经后晚期女性组(绝经时间超过10年)。

1.2 指标检测

受试者禁食过夜,在清晨抽取其外周血。通过ELISA(Feikang Biotec, Guangzhou, China)测定其骨转换标志物 β -CTX和P1NP。通过自动生化分析仪(Olympus, Tokyo, Japan)测量受试者空腹血浆葡萄糖、总胆固醇和甘油三酯的浓度。使用市售ELISA试剂盒(EK-086-43, Phoenix pharmaceuticals, Inc., USA)测定受试者血浆中的鸢尾素浓度,其中测定内、测定间CV分别为<10%和15%。通过双能X线骨密度仪(Hologic Inc., USA)测量所有受试者股骨颈、大转子和转子间的BMD,根据3个测量区域计算其总髋部的BMD值。BMD的精确度通过均方根百分比变异系数(RMS-CV)来评估,对受试者测量3次,RMS-CV为2.49%。

1.3 统计学分析

所有统计分析均使用SPSS统计软件进行。连续数据以均数±标准差表示,对于组之间的比较(骨质疏松症受试者与非骨质疏松症受试者)采用 t 检验,进行Spearman相关分析以评估血清鸢尾素与其他变量的相关性。 $P<0.05$ 定义为比较差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入158位绝经后女性受试者,其中绝经后早期女性68位,绝经后晚期女性90位;绝经后早期女性组中有21位患有骨质疏松症,绝经后晚期女性组中有39位患有骨质疏松症。

如表1所示,绝经后早期女性组和绝经后晚期女性组的年龄、身高、体重、BMD、P1NP、 β -CTX、血糖和鸢尾素水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);从P1NP和 β -CTX结果可以看出,骨质疏松受试者的骨转换速度显著增加($P<0.05$);BMD高的受试者年龄较大($P<0.05$);此外,BMD高的受试者体重和身高均高于BMD低的受试者。在不同的亚组中,高BMD受试者其血糖水平更高($P<0.05$)。在BMD较高的绝经后早期和绝经后晚期受试者中,其鸢尾素水平也较高($P<0.05$)。然而,在BMD不同的受试者中没有观察到总胆固醇和甘油三酯之间的差异($P>0.05$)。

根据Spearman相关分析显示,血清鸢尾素水平与BMD、P1NP、 β -CTX水平呈正相关,但与甘油三酯、血糖和总胆固醇不相关(见表2)。

表 1 研究对象的基本特征

Table 1 Basic characteristics of the study subjects

参数	绝经后早期组			绝经后晚期组		
	骨质疏松症	非骨质疏松症	P 值	骨质疏松症	非骨质疏松症	P 值
年龄/岁	58.48±2.98	54.88±2.59	0.024 *	67.60±3.93	62.30±3.95	0.015 *
身高/cm	158.2±8.03	162.4±8.81	0.016 *	157.7±8.23	161.6±8.56	0.011 *
体重/kg	54.95±8.43	64.23±9.32	<0.001 *	49.10±12.71	56.65±11.22	<0.001 *
BMD/(g/cm ²)	0.65±0.09	0.93±0.09	<0.001 *	0.58±0.09	0.69±0.09	<0.001 *
P1NP/(ng/mL)	47.38±12.68	35.96±10.39	0.023	56.23±15.71	45.75±12.03	0.021 *
β-CTX/(ng/mL)	0.38±0.21	0.31±0.16	0.003 *	0.43±0.24	0.35±0.23	0.008 *
总胆固醇/(mmol/L)	3.83±0.55	3.87±0.75	0.734	4.74±1.01	4.35±0.85	0.832
甘油三酯/(mmol/L)	1.55±0.83	1.49±0.69	0.304	1.23±0.63	1.14±0.67	0.365
血糖/(mmol/L)	6.56±1.46	5.32±0.54	0.015 *	6.65±1.41	5.08±0.87	0.036 *
鸢尾素/(ng/mL)	18.34±10.86	25.45±11.33	0.0021 *	15.32±7.16	23.43±11.45	0.002 *

注:与非骨质疏松症比较,* $P<0.05$ 。

表 2 绝经后人群血浆鸢尾素与代谢参数的相关性

Table 2 Correlation of plasma irisin with metabolic parameters in postmenopausal population

变量	绝经后早期组		绝经后晚期组	
	r	P 值	r	P 值
BMD/(g/cm ²)	0.358	0.021 *	0.364	0.017 *
P1NP/(ng/mL)	0.371	0.013 *	0.375	0.037 *
β-CTX/(ng/mL)	0.147	0.009 *	0.143	0.018 *
总胆固醇/(mmol/L)	-0.256	0.121	-0.164	0.299
甘油三酯/(mmol/L)	-0.354	0.058	-0.449	0.069
血糖/(mmol/L)	0.098	0.606	-0.167	0.368

注:* $P<0.05$ 。

3 讨论

肌肉骨骼系统被认为是一种机械单元,其中骨骼提供附着部位,肌肉对骨骼施加负荷^[9]。一些研究^[10]还表明,机械负荷的变化(例如由于固定和缺乏重力)会影响骨骼和肌肉的形成。机械转导理论是骨骼和肌肉之间非常重要的交流机制。然而,这种理论不能完全解释骨与肌肉之间的关系。例如为什么用肌皮瓣覆盖的骨折愈合得更快,仍然是一个待解决的开放性问题^[11]。其他一些证据^[12]也表明骨骼肌可以被鉴定为产生和释放肌肉的内分泌器官,对骨骼产生一些影响。鸢尾素是一种由体育锻炼引起的肌肉因子,可能会增加能量消耗并提高骨骼强度^[13]。然而,绝经后女性人群中循环鸢尾素与BMD的关系尚不清楚。基于临床横断面研究,本研究结果表明绝经后骨质疏松症女性的血清鸢尾素水平显著高于非骨质疏松症女性。重要的是,不管是绝经后早期骨质疏松症患者还是绝经后晚期骨质疏松症患者,具有高BMD受试者的血清鸢尾素水平显著高于具有低BMD的女性受试者。

体育锻炼已被广泛认可对代谢和骨骼健康有益

处,并且常规用作各种疾病治疗方案中的非药物干预^[14]。例如在前运动员中,身体活动水平的降低可导致骨量逐渐流失;同样,废弃和失重会导致急性、快速和严重的骨量流失,使骨折风险大大增加。例如宇航员在早期绝经期间丢失的骨量比普通女性高10倍^[15],固定状态或脊髓损伤的患者即使BMD低于正常也表现出脆性骨折的高风险。尽管身体活动与骨骼的获取和维持之间存在明显联系,但肌肉功能是否参与调节骨量以及如何调节骨量的问题仍未明确。有证据表明肌肉与骨骼具有连通性,较高的肌肉质量似乎与较高的BMD密切相关。相反,与年龄相关的肌肉减少症与老年性骨质疏松症有关^[16]。由骨骼肌响应运动产生的新鉴定的蛋白鸢尾素,作为治疗代谢紊乱的潜在目标最近受到了关注^[5]。

有研究显示中国人群血清鸢尾素水平存在明显的性别差异。以前的研究^[17]表明血清鸢尾素与性别有关,与男孩相比,健康女孩的鸢尾素水平较高。值得注意的是,已经证实在卵巢切除大鼠中检测到了显著增加的血清鸢尾素水平^[18],其模拟了绝经期间与年龄相关的性激素下降。鉴于鸢尾素在脂肪组织中的作用,笔者推测老年妇女血清鸢尾素的增加可能是一种基于增加能量消耗的补偿机制,并且与性激素下降相关的肥胖相关途径诱导。然而,仍需要进一步的生物学实验来确定其在人体中的生理作用。

据最近的报道^[6],低剂量的鸢尾素具有增加骨强度的能力,这支持了体力活动有益于增加骨量的观点。本研究发现中国绝经后女性血清鸢尾素水平与骨密度呈正相关,这个结果不仅符合先前对小鼠模型的研究^[6],而且还表明鸢尾素可能是评估肌肉/骨骼疾病,特别是骨质疏松症和肌肉减少症的有

用标志物。除了此次研究,在其他研究中也观察到血清鸢尾素和BMD之间的相关性。例如,运动员的血清鸢尾素与骨密度和强度呈正相关^[19]。此外,循环中的鸢尾素与绝经后妇女的骨质疏松性骨折有关^[20]。最近,两个研究小组也证实了鸢尾素和BMD之间的显著相关性^[20],进一步支持了鸢尾素可以作为适合临床使用的用于诊断生物标志物的观点。

当然,本研究也有一定的局限性。首先,这是一项横断面研究,因此无法推断出鸢尾素水平与BMD之间的因果关系;其次,本研究选取是绝经后女性,其研究结果并不能视为一般人群的研究结果。尽管存在着上述不足,本研究仍然提供了有用的线索,表明鸢尾素在骨质疏松症和肌肉减少症的病理学研究中具有潜在作用。

总之,通过此次临床对照研究,表明中国绝经后女性血清鸢尾素水平与骨密度呈正相关,暗示了肌肉与骨骼之间存在着某种内在联系,为探讨肌肉骨骼系统的协调机制、更好地了解肌肉骨骼疾病的发病机制提供了有益的线索。

【参 考 文 献】

- [1] Laurent MR, Dubois V, Claessens F, et al. Muscle-bone interactions: from experimental models to the clinic? A critical update[J]. *Molecular & Cellular Endocrinology*, 2016, 432: 14-36.
- [2] Brotto M, Bonewald L. Bone and muscle: interactions beyond mechanical[J]. *Bone*, 2015, 80:109-114.
- [3] Dytfeld J, Ignaszak-szczepaniak M, Gowin E, et al. Influence of lean and fat mass on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *Archives of Gerontology & Geriatrics*, 2011, 53(2):e237-e242.
- [4] Sims NA. Cell-specific paracrine actions of IL-6 family cytokines from bone, marrow and muscle that control bone formation and resorption[J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2016, 79:14-23.
- [5] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis [J]. *Nature*, 2013, 481(4): 463-468.
- [6] Colaizzi G, Cusito C, Mongelli T, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(42):E5763.
- [7] Colaizzi G, Mongelli T, Cusito C, et al. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1):2811.
- [8] Qiao X, Nie Y, Ma Y, et al. Corrigendum: Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1):18732.
- [9] Goodman CA, Hornberger TA, Robling AG. Bone and skeletal muscle: Key players in mechanotransduction and potential overlapping mechanisms[J]. *Bone*, 2015, 80:24-36.
- [10] Rosa N, Simoes R, Magalhães FD, et al. From mechanical stimulus to bone formation: A review[J]. *Medical Engineering & Physics*, 2015, 37(8):719-728.
- [11] Shah K, Majeed Z, Jonason J, et al. The role of muscle in bone repair: the cells, signals, and tissue responses to injury [J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2013, 11(2):130-135.
- [12] Rainbow RS, Kwon H, Foote AT, et al. Muscle cell-derived factors inhibit inflammatory stimuli-induced damage in hMSC-derived chondrocytes[J]. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2013, 21(7):990-998.
- [13] Chen N, Li Q, Liu J, et al. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review [J]. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2016, 32(1): 51-59.
- [14] Dunstan D. Diabetes: exercise and T2DM-move muscles more often! [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2011, 7(4): 189-190.
- [15] Keyak JH, Koyama AK, Leblanc A, et al. Reduction in proximal femoral strength due to long-duration spaceflight [J]. *Bone*, 2009, 44(3):449-453.
- [16] Oppel B, Michitsch G, Misof B, et al. Low bone mineral density and fragility fractures in permanent vegetative state patients[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2014, 29(5): 1096-1100.
- [17] Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2014, 44(2):119-124.
- [18] Zügel M, Qiu S, Laszlo R, et al. The role of sex, adiposity, and gonadectomy in the regulation of irisin secretion [J]. *Endocrine*, 2016, 54(1): 101-110.
- [19] Vibha S, Lawson EA, Ackerman KE, et al. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e100218.
- [20] Wu LF, Zhu DC, Tang CH, et al. Association of plasma Irisin with bone mineral density in a large Chinese population using an extreme sampling design [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103(3): 1-6.

(收稿日期:2018-09-07;修回日期:2018-10-09)