

· 临床研究 ·

围绝经期妇女血清铁蛋白水平和股骨颈骨强度相关性研究

马红兵^{1*} 蒋华¹ 罗琳²

1. 成都市第二人民医院骨科, 四川 成都 610017

2. 成都市第二人民医院骨质疏松门诊, 四川 成都 610017

中图分类号: R44 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 09-1293-05

摘要: **目的** 探索围绝经期妇女血清铁蛋白与股骨颈强度综合指数之间的关系。**方法** 选择2014年7月至2017年12月在我院就诊的116例围绝经期妇女纳入本研究。使用双能X射线吸收扫描仪测量髋部骨几何结构性质,包括髋轴长度(HAL)和股骨颈宽度(FNW),并将其与BMD、体重和身高结合以产生股骨颈的综合指数(CSI)、弯曲(BSI)和冲击强度指数(ISI)三种不同的失效模式下的强度。**结果** 在对年龄、体质量指数(BMI)、生活方式因素、血清25-羟基维生素D、钙和磷摄入量、糖尿病和更年期状态进行校正后,多元回归分析显示血清铁蛋白与腰椎和股骨颈,以及股骨颈皮质厚度密切相关。重要的是,在所有的调整模型中,血清铁蛋白与三种股骨颈综合指数(如CSI、BSI和ISI)显示负相关($P < 0.05$)。**结论** 本研究表明高血清铁蛋白反映的全身铁储存增加可能与骨强度相对于负荷的减少有关。

关键词: 铁蛋白;股骨颈;骨强度;围绝经期;骨密度

Study on the correlation between serum ferritin and femur bone strength in postmenopausal women

MA Hongbing^{1*}, JIANG Hua¹, LUO Lin²

1. Department of Orthopedics, the Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610017

2. The Second People's Hospital of Chengdu, Osteoporosis Clinic, Chengdu 610017, China

* Corresponding author; MA Hongbing, Email: 2101733504@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum ferritin and femoral neck strength index in postmenopausal women. **Methods** We selected 116 perimenopausal women who were present in our hospital from July 2014 to December 2017 to participate in this study. Geometric bone structure properties, including hip axis length (HAL) and femur neck width (FNW), were measured using dual-energy X-ray absorptiometry scans and were combined with bone mineral density (BMD), body weight, and height to create composite indices of femur neck strength relative to load in three different failure models, compression (CSI), bending (BSI), and impact strength indices (ISI). **Results** After adjustment for age, body mass index (BMI), lifestyle factors, serum 25-hydroxyvitamin D, calcium and phosphorus intake, diabetes, and menopause status, multiple regression analyses revealed that serum ferritin was inversely associated with BMD values at the lumbar spine and femur neck and the cortical thickness of the femur neck. Importantly, in all adjustment models, higher serum ferritin was consistently associated with the lower values for all three femur neck composite indices, such as CSI, BSI, and ISI ($P < 0.05$). **Conclusion** The result of the study suggest that the increase in systemic iron stores reflected by high serum ferritin may be related to a decrease in bone strength relative to the load.

Key words: ferritin; femur neck; bone strength; perimenopause; bone mineral density

骨质疏松性骨折(OF)已成为世界范围内的公共卫生问题^[1]。最严重的是髋部骨折,其发病率和死亡率最高^[2]。尽管骨密度(BMD)是目前评估未

来骨折风险的最佳方法,但只有50%~70%的骨强度归因于BMD,而且三分之二的骨折患者非骨质疏松症^[3]。这些结果表明,需要额外的反映骨强度的工具来充分确定骨折风险。现在有相当多的证据表明,体型和股骨颈几何形状对骨折风险的影响与

* 通信作者: 马红兵, Email: 2101733504@qq.com

BMD 无关^[4]。由于这些因素可能以非加速方式影响骨强度和髌部骨折的总体风险, Karlamangla 等^[5]从生物力学角度出发, 基于理论考虑, 提出了股骨颈强度综合指数的概念。这些指标综合了身体尺寸、股骨颈尺寸和股骨颈 BMD, 以获取与负荷相关的骨强度(抗骨折力)的结构贡献(跌倒期间施加在髌部上的力)。近年来的流行病学研究表明, 鉴于目前缺乏适当测量骨结构异常的方法, 这些指标可能成为评估骨结构的指标^[6]。从体外和动物研究中产生的许多证据清楚地表明, 铁对骨代谢有直接的有害影响^[7-8], 并且这些临床相关性研究发现与铁超负荷相关的疾病如血色沉着病或地中海贫血中骨质疏松症和骨折的患病率增加^[9]。铁蛋白是一种铁存储分子, 能够结合多达 4 500 个铁原子, 调节铁的潜在毒性^[10]。由于这种蛋白质可以准确反映不同年龄和性别体内铁储存方面的差异^[10], 因此血清铁蛋白被认为是预测骨骼健康状况的潜在生物标志物之一。事实上, 以前的研究报道说, 较高的铁蛋白水平反映的体内铁储存与较低的骨量和加速的骨量丢失显著相关, 导致人类中 OF 的风险增加^[11]。然而, 尽管 BMD 值只能部分解释骨强度, 但尚未有关于铁库与骨强度本身有关的临床研究。在我们目前的研究中, 我们调查了血清铁蛋白水平与股骨颈强度综合指数之间的关联。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2014 年 7 月至 2017 年 12 月在成都市第二人民医院骨质疏松门诊和病房就诊的 116 例围绝经期女性患者作为入选对象。纳入标准: 女性, 年龄大于 45 岁, 一般状况及精神状况较好。排除标准: 慢性肝病, 慢性肾病, 肿瘤疾病, 血清肝酶活性增加(例如天冬氨酸转氨酶或丙氨酸转氨酶 > 100 IU/L), 血肌酐水平升高(≥ 1.6 mg/dL)和/或异常白细胞计数($> 10\,000/\text{mm}^3$ 或 $< 4\,000/\text{mm}^3$); 使用甲状腺激素和/或骨质疏松症的药物, 如双膦酸盐或雌激素; 血色沉着病。这项研究得到了患者的同意, 并签署了书面知情同意书。

1.2 生活方式因素, 人体测量和生化测量

所有受试者都接受了全面的体格检查。记录年龄、体重、身高、钙(Ca)和磷(P)摄入量以及吸烟、饮酒和运动习惯。吸烟习惯分为三个级别(从未, 过去或现在), 当受试者每天饮酒超过 30 mL 时, 饮酒被指示为是。当受试者以中等水平定期锻炼时

(例如, 每次锻炼超过 20 min 并且每周超过 3 次), 锻炼被认为是。使用 24 h 膳食回顾方法估计膳食摄入钙和磷。使用标准化方案测量身高(cm)和体重(kg)。体质指数(BMI; kg/m^2)由身高和体重计算, 同时记录绝经情况。调查期间, 所有参与者的血液样本均进行了生化分析。使用 1470 Wizard Gamma Counter(PerkinElmer, Turku, 芬兰)的放射免疫测定法测定血清铁蛋白水平。变异系数值小于 5%。使用 1470 Wizard Gamma Counter 通过放射免疫测定法测量血清 25-羟基维生素 D [$25(\text{OH})\text{D}$] 水平。糖尿病被定义为空腹血糖水平 ≥ 126 mg/dL, $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$, 自我报告的由医师诊断的糖尿病史, 和/或在调查时使用包括胰岛素在内的抗糖尿病药物。

使双能 X 线吸收仪(Hologic, Inc., Bedford, MA)进行骨密度的检测。所有受试者都穿轻便的衣服, 并取下所有可能干扰骨密度检查的首饰和其他物品。DXA 结果使用骨质疏松症协会的行业标准技术进行分析。在区域和全球 DXA 数据集中记录的检查显示存在可能影响这些数据准确性的项目, 例如假体装置, 植入物或其他外来物体。使用 Hologic Discovery 软件(版本 13.1)以其默认配置分析股骨颈的面积 BMD(g/cm^2)。股骨颈的体内精确度为 1.2%~2.1%。这些值是通过扫描随机选择的 30 名受试者在同一天进行两次扫描, 在检查之间获得的。如前所述^[12], 使用 Hologic APEX 软件中包含的髌关节结构分析(HSA)程序进一步分析由 DXA 扫描的股骨颈的几何骨结构特性。HSA 程序自动设置感兴趣的区域, 该区域被定义为窄颈, 股骨颈的最窄宽度。从用于精确评估 BMD 的相同图像计算的 HSA 指数的变异系数约为 2%。

为了捕捉股骨颈在跌倒期间承受负荷的能力, 从股骨颈的平均颈部计算股骨颈部位的抗压强度(CSI)、弯曲强度(BSI)和冲击强度(ISI)的指数宽度(FNW)和髌轴长度(HAL), 以及身高、体重和股骨颈 DXA-BMD, 如 Karlamangla 等^[5]所述。FNW 是股骨颈垂直于股骨颈轴线的最小厚度。HAL 反映股骨颈轴线从大转子基部侧缘至骨盆内缘的距离。具体的检测方案如下: CSI 反映了股骨颈承受轴向压缩负荷的能力, BSI 反映了其承受弯曲力的能力, ISI 反映了股骨颈在吸收冲击能量的能力。

1.3 统计学分析

连续和分类变量分别以 95% 置信区间(CI)和百分比、均数表示。为了确定血清铁蛋白水平对

BMD、髋结构变量和股骨颈强度综合指数的独立影响,我们使用了以每个骨相关数据作为因变量和血清铁蛋白作为自变量的多元回归模型。因为分布是正偏斜的,在这些分析中血清铁蛋白水平经过对数转换。根据临床适用性选择混杂的自变量。基础调整模型包括年龄和 BMI。除基础模型中包含的因素外,多元调整模型包括吸烟、饮酒和运动习惯、血清 25(OH)D 水平、钙和磷摄入量、糖尿病的存在以及更年期状态。使用复杂样本计划(CSPLAN)考虑样

本加权时执行所有分析。在本研究中,使用 SPSS 统计软件 19.0 版进行数据分析,并且 $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。

2 结果

本研究纳入的 116 位汉族女性的基线特征见表 1 所示,平均年龄为 57.9 岁(95% $CI = 57.1 \sim 59.6$ 岁;范围 = 45 ~ 79 岁),平均的血清铁蛋白为 63.5 ng/mL(95% $CI = 56.3 \sim 67.4$ ng/mL)。

表 1 研究人群的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of the study population

项目	数值	项目	数值
血清铁蛋白/(ng/mL)	63.5(56.3~67.4)	饮酒/(%)	5.4
年龄/(岁)	57.9(57.1~59.6)	经常运动/(%)	17.6
体重/(kg)	56.5(55.5~57.7)	糖尿病/(%)	15.4
身高/(cm)	155.6(154.2~155.4)	绝经/(%)	79.3
BMI/(kg/m ²)	23.6(23.4~24.3)	腰椎 BMD/(g/m ²)	0.853(0.833~0.874)
血清 25(OH)D/(ng/mL)	20.3(19.4~21.7)	股骨颈 BMD/(g/m ²)	0.655(0.644~0.673)
Ca 摄入量/(mg/d)	412.4(373.1~449.4)	股骨 BMD/(g/m ²)	0.811(0.794~0.827)
P 摄入量/(mg/d)	945.4(904.3~1000.5)	股骨颈皮质厚度/(cm)	0.156(0.153~0.159)
当前吸烟者/(%)	6.8	股骨颈宽/(cm)	3.20(3.18~3.25)

多元回归分析用于检查血清铁蛋白水平是否与 BMD 值、髋部结构变量以及股骨颈强度的综合指数独立相关。经校正所有潜在的混杂因素后,包括年龄、BMI、吸烟、饮酒和运动习惯、血清 25(OH)D 水

平、Ca 和 P 摄入量、糖尿病和更年期状态;血清铁蛋白水平与腰椎和股骨颈的 BMD 值以及股骨颈皮质厚度呈负相关(表 2)。

表 2 多元回归分析以确定血清铁蛋白水平与 BMD 值和髋部结构变量的独立关联

Table 2 Multiple regression analysis to determine the independent association of serum ferritin levels with BMD values and the hip structure variables

因变量	未调整			基础模型			多变量模型		
	β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
腰椎 BMD	-0.119	0.017	<0.001	-0.053	0.015	0.001	-0.052	0.014	0.001
股骨颈 BMD	-0.088	0.015	<0.001	-0.023	0.011	0.043	-0.026	0.010	0.041
股骨总 BMD	-0.087	0.015	<0.001	-0.021	0.013	0.100	-0.025	0.012	0.077
股骨颈皮质厚度	-0.026	0.003	<0.001	-0.006	0.001	0.045	-0.005	0.002	0.028
股骨颈宽度	0.044	0.029	0.124	0.005	0.029	0.822	0.007	0.027	0.772

然而,血清铁蛋白对 FNW 无显著贡献。重要的是,在所有调整模型中,较高的血清铁蛋白水平一

直与较低的压缩指数、弯曲度和冲击强度密切相关(表 3)。

表 3 多元回归分析确定血清铁蛋白水平与股骨颈强度综合指数的独立关联

Table 3 Multiple regression analysis to determine the independent association of serum ferritin levels with composite indices of the femur neck strength

因变量	未调整			基础模型			多变量模型		
	β	SE	P	β	SE	P	β	SE	P
抗压强度指数	-0.501	0.074	<0.001	-0.184	0.064	0.004	-0.176	0.064	0.006
弯曲强度指数	-0.155	0.024	<0.001	-0.073	0.022	0.003	-0.065	0.020	0.003
冲击强度指数	-0.025	0.003	<0.001	-0.009	0.003	0.028	-0.008	0.006	0.041

3 讨论

在本研究中,观察到在调整潜在的混杂因素后,血清铁蛋白水平与骨量丢失阶段的所有三种股骨颈综合指数(CSI,BSI 和 ISI)呈负相关。这些数据提供的第一个临床证据表明,即使在健康人群中,增加的全身铁储量也可以通过相对于负荷降低骨强度来增加 OF 的风险。骨骼是一种高度动态的组织,在整个生命过程中都会随着生物化学和机械信号而不断变化,因此风险因素对骨骼健康的影响可能因骨代谢各阶段的生物学差异而有所不同,在骨量丢失阶段,雌激素缺乏可通过直接影响骨细胞而导致破骨细胞骨吸收相对增加,并间接涉及不同的机制,如活性氧,细胞因子和生长因子。

铁是羟基自由基形成的催化剂,羟基自由基是攻击细胞膜脂质,蛋白质和核酸的强大氧化剂,导致组织损伤并促成各种疾病的发病机理,如胰岛素抵抗^[13]。铁在骨骼中的有害作用可以从与过量铁相关的临床研究中观察到。在遗传性血色素沉着病患者中,骨质疏松症的发展受铁过载程度的高度影响,并且股骨颈中的 BMD 似乎随着肝脏铁水平的增加而减少,而不依赖于肝硬化和性腺功能减退,这可能代表恶化因素^[14]。这些临床报告由许多其他实验证据支持。成骨细胞和破骨细胞均表达铁摄取蛋白转铁蛋白受体,表明这些细胞具有积累铁的能力^[8]。体外研究表明,铁抑制成骨细胞的分化,增殖和活性。而它通过增加线粒体生物合成促进破骨细胞活性;进一步研究表明铁超载导致氧化应激和骨吸收增加,导致骨微结构和材料特性的改变,最终导致骨质流失^[15]。

最近的研究还表明,铁蛋白本身被称为铁储存分子,可以通过其铁氧化酶活性以剂量反应的方式直接抑制骨生成^[16],表明该蛋白可能是预测潜在生物标志物骨质疏松症相关的表型。然而,尽管铁对骨代谢有明确的影响,但是关于铁储存与骨健康有关的临床研究却很有限,这些报道中的大多数只关注 BMD^[17],尽管这很重要,但并不重视骨骼力量的唯一驱动力。因此,这些先前的研究还不足以充分评估铁蛋白水平在 OF 风险中的作用。复合强度指数将股骨颈面积 BMD 和大小(通过 DXA 髋关节扫描测量)与身体大小相结合,以衡量骨骼相对于可能在摔倒时承受的负载(冲击力)的强度。这些复合强度指数提高了我们预测女性和男性骨折的能力。在糖尿病患者中可以观察到与单独使用 BMD

相比,更好地测量个体抗股骨颈骨折复合强度指数的能力。与糖尿病相关的骨折风险增加,但与糖尿病中较高的 BMD 不一致^[18],与糖尿病个体相对于非糖尿病个体的复合强度指数较低相一致^[19]。此外,最近对绝经后妇女的研究显示,2D DXA 衍生的髋关节几何形状和分析的简单强度指数与 3D 定量计算机断层扫描结果^[20]相关性良好。

在本研究中使用这些有用的指标时,我们首先显示血清铁蛋白水平升高与股骨颈部强度下降显著相关,表明更高的体内铁储存可能至少部分导致 OF 风险增加,骨质量包括骨宏观结构,除了较低的骨量。这些结果与先前的体外和体内研究一致,显示了铁对骨的有害作用并且支持血清铁蛋白作为骨健康较差的预测因子的作用。同时,一些流行病学研究已经通过其潜在的自由基清除能力作为抗氧化剂发挥了尿酸对骨代谢的保护作用^[21],因此有可能观察到血清铁蛋白水平与骨强度标记可以被尿酸干扰。本研究未考虑到这个因素,随后的研究集中在尿酸如何与铁蛋白和骨代谢指标相互作用上,这可能是非常有意义的研究。而且,我们没有研究血清 C-反应蛋白一种众所周知的急性期反应物对骨强度的影响^[22]。因此,我们目前的发现可能会被这种潜在的混淆因素所影响。其次,由于这是一个横断面研究,我们无法确定所分析变量之间是否存在因果关系。第三,我们的研究人群完全是国内的汉族人,因此我们的研究结果可能对其他人群的适用性有限。最后,尽管我们试图考虑尽可能多的混杂因素,但我们不能排除我们观察到的关联可能归因于影响血清铁蛋白水平和/或 BMD 值的不受控因素的可能性。

总的来说,高水平的铁蛋白与围绝经期女性股骨颈强度相对较低的指数显著相关。目前的发现可能具有临床意义,即铁蓄积可能与通过降低骨强度而增加骨质疏松骨折的风险相关,并且表明血清铁蛋白水平的测量可以提供用于预测骨健康的额外作用。同时我们需要进一步的介入研究来确认人体内铁储存的因果作用。

【参 考 文 献】

- [1] Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence [J]. Bone, 2006,38(1): 4-9.
- [2] Mayhew PM, Thomas CD, Clement JG, et al. Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk [J]. Lancet, 2005,366(9480): 129-135.
- [3] Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al. Hip fracture in

- women without osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2787-2793.
- [4] Yamamoto M. Insights into bone fragility in diabetes: the crucial role of bone quality on skeletal strength [J]. *Endocr J*, 2015, 62(4): 299-308.
- [5] Karlamangla AS, Barrett-Connor E, Young J, et al. Hip fracture risk assessment using composite indices of femoral neck strength: the Rancho Bernardo study [J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15(1): 62-70.
- [6] Mori T, Ishii S, Greendale GA, et al. Physical activity as determinant of femoral neck strength relative to load in adult women: findings from the hip strength across the menopause transition study [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(1): 265-272.
- [7] Yang Q, Jian J, Abramson SB, et al. Inhibitory effects of iron on bone morphogenetic protein 2-induced osteoblastogenesis [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(6): 1188.
- [8] Iwai K. Coordination of PGC-1 β and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation [J]. *Nature Med*, 2009, 15(3): 259.
- [9] Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, et al. Bone Disease in Thalassemia: A Frequent and Still Unresolved Problem [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(3): 543-557.
- [10] Ahn SH, Lee S, Kim H, et al. Higher serum ferritin level and lower femur neck strength in women at the stage of bone loss (≥ 45 years of age): The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV) [J]. *Endocr Res Commun*, 2016, 41(4): 1.
- [11] Kim BJ, Lee SH, Koh JM, et al. The association between higher serum ferritin level and lower bone mineral density is prominent in women ≥ 45 years of age (KNHANES 2008-2010) [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(10): 2627-2637.
- [12] Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, et al. Structural Trends in the Aging Femoral Neck and Proximal Shaft: Analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Data [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(12): 2297-2304.
- [13] Wilson JG, Lindquist JH, Grambow SC, et al. Potential role of increased iron stores in diabetes [J]. *Am J Med Sci*, 2003, 325(6): 332-339.
- [14] Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload [J]. *J Rheumatol*, 1997, 24(9): 1809-1813.
- [15] Tsay J, Yang Z, Ross FP, et al. Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress [J]. *Blood*, 2010, 116(14): 2582-2589.
- [16] Zarjou A, Jeney V, Arosio P, et al. Ferritin ferroxidase activity: a potent inhibitor of osteogenesis [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(1): 164-172.
- [17] Ahn SH, Lee S, Kim H, et al. Higher serum ferritin level and lower femur neck strength in women at the stage of bone loss (≥ 45 years of age): The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV) [J]. *Endocr Res*, 2016, 41(4): 334-342.
- [18] Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(4): 427-444.
- [19] Ishii S, Cauley JA, Crandall CJ, et al. Diabetes and femoral neck strength: findings from the Hip Strength Across the Menopausal Transition Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): 190-197.
- [20] Lee KS, Jang JS, Lee DR, et al. Serum ferritin levels are positively associated with bone mineral density in elderly Korean men: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Surveys [J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32(6): 683-690.
- [21] Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(12): 2961-2970.
- [22] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation [J]. *New Engl J Med*, 1999, 340(6): 448-454.

(收稿日期: 2018-08-02; 修回日期: 2018-08-26)