

· 论 著 ·

血清视黄醇与绝经后妇女骨密度和骨代谢指标的相关性研究

何博* 陈丰 张卫国

华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院骨外科,湖北 武汉 430000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 10-1429-04

摘要: **目的** 探讨血清视黄醇水平与绝经后妇女骨密度和骨代谢指标的相关性。**方法** 对 154 例绝经后骨质疏松症妇女(>55 岁)进行横断面研究,采用双能 X 线骨密度仪检测所有患者的骨密度(bone mineral density, BMD),同时检测患者的血清视黄醇、骨钙素、甲状旁腺素、碱性磷酸酶、钙和磷的水平,分析其相关性。**结果** Spearman 分析显示患者视黄醇水平与腰椎 BMD ($r=-0.161, P<0.05$)、股骨颈 BMD ($r=-0.181, P<0.05$)、碱性磷酸酶 ($r=0.109; P<0.05$)、磷 ($r=-0.109; P<0.05$) 及生育时限($r=0.157; P<0.05$)呈正相关。经过多变量调整后,仍然发现血清视黄醇与腰椎 ($r=-0.209; P<0.05$)和股骨颈 ($r=-0.324, P<0.05$)的 BMD 呈负相关。**结论** 血清视黄醇水平升高与低骨量的风险增加有关,因此,维生素 A 可能是骨质疏松症的危险因素之一。

关键词: 维生素 A;视黄醇;骨质疏松症;骨质疏松症风险;骨量;骨骼健康

Correlation between serum retinol and bone mineral density and bone metabolism markers in postmenopausal women

HE Bo*, CHEN Feng, ZHANG Weiguo

Department of Orthopaedics, Wuhan Central Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

* Corresponding author: HE Bo, Email: 3212134081@qq.com

Abstract: Objective To explore the correlation between serum retinol levels and bone mineral density and bone metabolism markers in postmenopausal women. **Methods** For this purpose, a cross-sectional study was carried out in 155 osteoporotic non-treated postmenopausal women (>55 years old). Bone mineral density (BMD) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry. We assessed serum concentrations of retinol, osteocalcin, parathyroid hormone, alkaline phosphatase, calcium, and phosphorus. We also studied demographic and anthropometric parameters, and the correlation among the factors were analyzed. **Results** Spearman's correlation analyses between retinol levels and other variables showed negative correlations with BMD at both lumbar spine ($r=-0.161, P<0.05$) and femoral neck ($r=-0.181, P<0.05$), as well as alkaline phosphatase ($r=-0.109; P<0.05$) and phosphorus ($r=-0.109; P<0.05$). A positive correlation between retinol and fertile window was observed ($r=0.157; P<0.05$). After multivariable adjustment, we still found a negative correlation between serum retinol and BMD, both at the lumbar spine ($r=-0.209, P<0.05$) and at the femoral neck ($r=-0.323, P<0.05$). **Conclusion** Elevated serum retinol levels are associated with an increased risk of low bone mass, so vitamin A may be one of the risk factors for osteoporosis.

Key words: Vitamin A; retinol; osteoporosis; osteoporotic risk; bone mass; bone health

维生素 A 在人体内具有许多重要功能,并且与骨骼健康密切相关^[1]。维生素 A 通常存在于新鲜水果、蔬菜、谷类等食品中,西方国家也有许多种维生素的非处方制剂^[1]。大多数情况下,维生素 A 是

从饮食中获得的,如蛋类、肝脏、黄油、牛奶和强化谷类食品^[2]。视黄醇(维生素 A 的代谢产物)是一种易于测量的分子,视黄醇的水平可以反映维生素 A 在体内的状态。近年来,国外关于维生素 A 对骨骼健康的影响越来越关注^[3]。几项流行病学研究^[4-5]表明,维生素 A 血清浓度高与骨量的加速流失、骨

* 通信作者: 何博, Email: 3212134081@qq.com

密度降低以及骨折发生率高等不良骨骼事件密切相关。但是有些研究结果并不认同这一观点,仅发现相关性较弱^[6]或无关联^[7],还有一些研究^[8]表明高水平的维生素 A 有促进骨骼健康的作用。然而,近年来的一项荟萃分析^[9]表明,血清高维生素 A 水平会增加髌部骨折风险,但是国内对此研究较少。因此,本研究的目的是评估国内绝经后骨质疏松症妇女血清视黄醇水平对骨密度和骨代谢标志物的影响以及这种影响是否为骨质疏松症的危险因素。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 9 月至 2017 年 9 月在我院就诊的 55 岁以上绝经后骨质疏松 [根据 WHO 对骨质疏松的诊断标准,腰椎和 (或) 股骨颈骨密度 ≤ -2.5 SD 为骨质疏松] 女性,汉族,平素身体健康,首次被诊断为绝经后骨质疏松症且未经过任何治疗。排除标准:患有胃肠道、肝脏、肾脏、甲状腺、甲状旁腺疾病或具有低 BMD 等其他任何继发性原因;接受过钙、维生素补充剂、激素替代或抗吸收治疗,或者服用过噻嗪类、类固醇或其他可能影响 BMD 的药物。在获得患者知情同意后,记录其年龄、身高、体重、绝经年龄、体质指数 (bone mass index, BMI) 等信息。

1.2 指标检测

嘱患者前一晚禁食,早晨从其肘前静脉抽取血样 5 mL。收集后,将样品离心并收集上清液,立即将等分试样用于生化测量,并将其分别标记后放在 -20°C 冷冻。使用通用电气公司 (GE Medical Systems, Madison, WI, USA) 生产的双能 X 射线骨密度仪在患者腰椎 (LS) 和股骨颈 (FN) 处分别检测骨小梁、皮质骨区域 BMD,排除椎体骨折、钙化或其他明显退行性改变 (通过 X 射线评估) 的受试者;通过自动化高效液相色谱 (HPLC) 和光电二极管阵列检测器 (波长 325 nm) 测量血清视黄醇水平;使用不同的技术和分析仪检测骨生化标志物以确定骨代谢水平,通过电化学发光测量血清甲状旁腺素 (PTH) 水平;通过免疫放射测量方法测量血清骨钙蛋白和血清碱性磷酸酶水平,钙、磷、肌酐和镁水平通过分光光度计进行检测。

1.3 统计学处理

描述性统计量表示为平均值 $\pm$ 标准差或百分比。血清视黄醇水平按照五分位数划分为连续变量和分类变量,具体参照参考文献 [10]。两组间比较使用单因素方差分析 (ANOVA) 和 Bonferroni 检验。

Spearman 等级非参数相关性用于检测两个变量之间的关联程度。年龄、绝经年数、BMI、甲状旁腺素和骨钙素被列为连续变量。五分位视黄醇被包括在多变量模型中作为分类变量。一般线性多变量模型被认为是评估这些变量对骨密度影响的连续变量。使用缺乏拟合测试的方差分析来确定模型是否足以描述观察数据。本研究所有检测均使用 SPSS 21.0 统计软件进行分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

受试者的一般特征如表 1 所示。高血清视黄醇 (高于 $80\text{ }\mu\text{g/dL}$) 的患病率为 25.6%。对整个人群的视黄醇水平和其他变量进行 Spearman 相关系数分析,显示患者视黄醇水平与腰椎 BMD ($r = -0.161, P < 0.05$)、股骨颈 BMD ($r = -0.181, P < 0.05$)、碱性磷酸酶 ($r = 0.109; P < 0.05$)、磷 ($r = -0.109; P < 0.05$) 及生育时限 ($r = 0.157; P < 0.05$) 呈正相关。视黄醇与骨钙素或其他骨生化标志物水平之间没有发现相关性。

经过多变量调整后,仍然发现血清视黄醇与腰椎 ($r = -0.209; P < 0.05$) 和股骨颈 ($r = -0.324, P < 0.05$) 的 BMD 呈负相关。年龄和体重作为输入包含在模型中。在第 1 位 (-2.44 ± 0.33)、第 4 位 (-3.20 ± 0.11) 和第 5 位 (-3.44 ± 0.37) 视黄醇五分位数之间运行 Bonferroni's 检验,发现腰椎骨密度的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。进行 Bonferroni 检验时发现第 2 位 (-2.18 ± 0.18)、第 4 位 (-2.46 ± 0.15) 和第 5 位 (-2.94 ± 0.33) 股骨颈的 BMD 比第 1 位 (-1.21 ± 0.29) 的五分位数更低。见图 1。

3 讨论

本研究旨在探讨维生素 A 对绝经后妇女腰椎和髌部骨密度的影响。正如先前其他作者的研究报道^[11],在绝经后妇女中血清视黄醇水平较高的人群其骨质疏松症的患病率也较高。尽管笔者尚未进行关于维生素 A 摄入量的调查研究,但根据 BMD 与血清维生素 A 和视网膜色素变性相关的文献^[9],表明绝经后骨质疏松妇女血清视黄醇较高与腰椎和髌部 BMD 较低密切相关,与此次研究结果一致;然而,高 β -胡萝卜素摄入量与骨密度降低或骨折风险增加无关^[9]。可能是因为前维生素 A 类胡萝卜素 (β -胡萝卜素) 向维生素 A 的生物转化是反馈调节的,

表 1 受试者的一般特征

Table 1 General characteristics of the study population

变量	总人数 (n=155)	Q 1(<49.0) (n=26)	Q 2(49.1~55.6) (n=31)	Q 3(55.7~61.1) (n=45)	Q 4(61.2~69.4) (n=24)	Q 5(>69.5) (n=29)
年龄/岁	62.1±5.1	62.6	61.9	61.0	60.1	59.2
体重/kg	65.6±10.4	61.9	63.6	64.5	64.9	66.0
身高/cm	154.7±6.78	155.2	156.9	157.1	153.0	158.5
体质指数/(kg/m ²)	27.4±4.5	25.5	26.0	26.3	26.8	26.2
受孕年龄/岁	26.1±11.1	24.8	26.2	27.0	25.3	24.6
钙/(mg/dL)	8.8±0.4	9.0	8.7	8.2	8.8	8.5
磷/(mg/dL)	3.8±0.7	3.5	3.3	3.4	3.9	3.1
甲状旁腺素/(pg/mL)	44.0±20.2	40.3	42.9	41.8	48.2	51.0
碱性磷酸酶/(U/L)	71.4±24.4	64.7	72.0	70.1	68.4	69.2
骨钙蛋白/(ng/mL)	19.0±9.7	20.4	19.5	20.1	17.3	18.8
腰椎 T 值	-2.86±0.83	-2.44	-2.88	-3.15	-3.20	-3.44
股骨颈 T 值	-2.20±0.86	-1.21	-2.18	-2.28	-2.46	-2.94

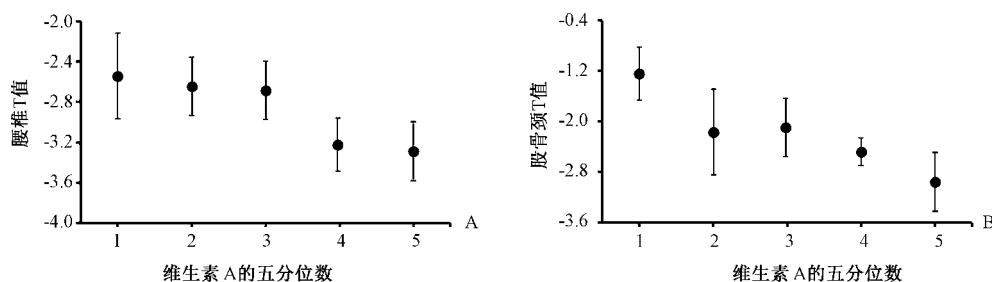


图 1 未治疗的骨质疏松妇女血清视黄醇五分位数与 T 值之间的相关性 (A: 腰椎; B: 股骨颈)

Fig.1 Associations between serum-retinol quintiles and BMD T-score in non-treated osteoporotic women (A: Lumbar spine; B: Femoral neck)

并且在血清水平存在足够的维生素 A 时反馈性下降;相反,摄入预先形成的维生素 A 可以直接吸收到血液中。此后,维生素 A 的生物活性产物如维甲酸可刺激破骨细胞的形成,进一步抑制成骨细胞活性^[11]。虽然维生素 A 似乎也对骨形成有着不利的影响,但这样的观点也存在着争议^[12]。因此,根据对骨密度的潜在机制,高 β -胡萝卜素摄入量与维生素 A 之间的潜在差异,应该是血清维生素 A 对骨健康的作用显著(特别是关于骨折风险方面)^[13]。

本研究将维生素 A 对骨组织的不良影响与其对维生素 D 的拮抗作用联系起来,这是由于核转录因子(RXR)是维生素 D 受体(VDR)和视黄醇受体(RAR)。1, 25(OH)₂D 和视黄醇的 VDR 配体分别使用相同的异源二聚体配偶体(RXR)与靶基因的应答元件结合。因此,高浓度的视黄醇或 1, 25(OH)₂D 可能降低 RXR 的可用性并可能拮抗对其他化合物的作用。在动物模型和人体临床数据中报道的证据^[14]支持这一结论。当较高的维生素 A 摄入量与较低的维生素 D 摄入量相关时,当更高的血清维生素 A 与维生素 D 缺乏相关时,会显著增加骨

量减少和骨质疏松性骨折的风险^[15]。然而,其他作者并没有找到这种关系,他们认为超重人群存在高维生素 A 摄入量和骨折风险之间的关联。因此,维生素 A 和 BMD 之间的关联可以通过 BMI 来解释。

本研究使用多变量分析研究了 BMI 和维生素 A 之间的相关性,但没有证明其可能的影响。可能是因为此次研究不包括男性,且平均绝经时间为 10 年。此外,尽管此次研究没有评估维生素 A 的摄入量,但只要血清 25(OH)D 浓度维持在 50~75 nmol/L 的中等水平^[16],摄入维生素 A 就不会影响骨密度。此次研究的局限性是缺乏对膳食谱中维生素 A 摄入的相关调查和血清 25-羟基维生素 D 水平的测量;维生素 D 营养状况在骨骼对视黄醇血清水平生物学反应中有一定的影响。然而,健康指南中建议减少不合理的大量摄入维生素 A,特别是对于维生素 D 水平下降的老年人,因为这会进一步影响其骨骼健康状况。

总之,血清视黄醇水平的增加与骨密度降低和骨质疏松性骨折的风险增加有关。因此,对于骨质疏松症的风险评估应包括视黄醇量化,最好合并检

测维生素 D 状态。存在骨质疏松症的风险较高,被认为可能是对抗吸收剂的反应不足,也可能与较高的血清视黄醇水平有关。因此,需要长期的前瞻性研究来确定其因果关联。

【参 考 文 献】

- [1] Cashman KD. Diet, nutrition, and bone health [J]. *Journal of Nutrition*, 2007,137(11 Suppl): 2507S-2512S.
- [2] EH H. Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids [J]. *BBA-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2012,1821(1): 70-77.
- [3] Granado F, Blázquez S, Olmedilla B. Changes in carotenoid intake from fruit and vegetables in the Spanish population over the period 1964-2004 [J]. *Public Health Nutrition*, 2007,10(10): 1018-1023.
- [4] Conaway HH, Henning P, Lerner UH. Vitamin a metabolism, action, and role in skeletal homeostasis [J]. *Endocrine Reviews*, 2013,34(6): 766-797.
- [5] Opatowsky AR, Bilezikian JP, Study FU. Serum vitamin A concentration and the risk of hip fracture among women 50 to 74 years old in the United States: a prospective analysis of the NHANES I follow-up study [J]. *American Journal of Medicine*, 2004,117(3): 169-174.
- [6] Penniston KL, Weng N, Binkley N, et al. Serum retinyl esters are not elevated in postmenopausal women with and without osteoporosis whose preformed vitamin A intakes are high [J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 84 (6): 1350-1356.
- [7] Barker ME, McCloskey E, Saha S, et al. Serum Retinoids and β -Carotene as Predictors of Hip and Other Fractures in Elderly Women [J]. *Journal of Bone & Mineral Research*, 2010, 20(6): 913-920.
- [8] Jackson HA, Sheehan AH. Effect of vitamin A on fracture risk [J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2005,39(12): 2086-2090.
- [9] Wu AM, Huang CQ, Lin ZK, et al. The relationship between vitamin a and risk of fracture: meta-analysis of prospective studies [J]. *Journal of Bone & Mineral Research*, 2015,29(9): 2032-2039.
- [10] 杨国安,王永福.维生素代谢与骨病 [J]. *包头医学院学报*, 2015,31(9): 147-149.
- [11] Mata-Granados JM, Castro LD, Gomez JMQ. Inappropriate serum levels of retinol, α -tocopherol, 25 hydroxyvitamin D and 24,25 dihydroxyvitamin D levels in healthy Spanish adults: Simultaneous assessment by HPLC [J]. *Clinical Biochemistry*, 2008,41(9): 676-680.
- [12] Lind T, Öhman C, Calounova G, et al. Excessive dietary intake of vitamin A reduces skull bone thickness in mice [J]. *PLoS One*, 2017,12(4): e0176217.
- [13] Tanumihardjo SA. Vitamin A and bone health: the balancing act [J]. *Journal of Clinical Densitometry*, 2013,16(4): 414-419.
- [14] XD W, GW T, JG F, et al. Enzymatic conversion of beta-carotene into beta-apo-carotenals and retinoids by human, monkey, ferret, and rat tissues [J]. *Archives of Biochemistry & Biophysics*, 1991,285(1): 8-16.
- [15] Matagranados JM, Cuencaacevedo JR, Castro LD, et al. Vitamin D insufficiency together with high serum levels of vitamin A increases the risk for osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Archives of Osteoporosis*, 2013,8(1-2): 1-8.
- [16] Joo NS, Yang SW, Song BC, et al. Vitamin A Intake, Serum Vitamin D and Bone Mineral Density: Analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES, 2008-2011) [J]. *Nutrients*, 2015,7(3): 1716-1727.

(收稿日期: 2018-09-18;修回日期: 2018-10-15)