

· 临床研究 ·

健康中年人血清炎症标志物与骨密度的相关性研究

李智 曾凡伟* 徐利军 杜美廷

四川省达州市中心医院骨科, 四川 达州 635000

中图分类号: R44 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 03-0382-04

摘要: **目的** 探讨健康中年人血清 C 反应蛋白(CRP)、脂联素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与骨密度之间相关性。**方法** 我们测量了 76 名成人的血清 CRP、脂联素、TNF- α 以及腰椎和股骨颈骨密度(BMD)并分析之间相关性。**结果** 按照 BMD 检测结果将 76 名参与者分为两组: BMD 正常组(40, 52.6%), 和 BMD 降低组(36, 47.4%)。BMD 降低组 CRP 较 BMD 正常组水平显著升高, 差异有统计学差异($P < 0.05$)。BMD 降低组的脂联素水平较低, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。BMD 降低组的 TNF- α 水平较高, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。Pearson 相关系数分析显示 BMD 降低组的 BMD 与 CRP 呈负相关性。**结论** 健康中年人血清 CRP 与 BMD 呈负相关性。

关键词: 脂联素; 骨密度; C 反应蛋白(CRP); 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)

Correlation between serum inflammation markers and bone mineral density in healthy middle-aged adults

LI Zhi, ZENG Fanwei*, XU Lijun, DU Meiting

Department of Orthopedics, Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000, Sichuan, China

* Corresponding author: ZENG Fanwei, Email: 2090818054@qq.com

Abstract: Objective The aim of this study was to investigate the correlation among serum C-reactive protein (CRP), adiponectin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and bone mineral density (BMD) in healthy middle-aged people. **Methods** Serum levels of CRP, adiponectin, TNF- α , and BMD of the lumbar spine and femoral neck were measured in 76 adults. **Results** 76 participants were divided into two groups according to BMD result: BMD normal group ($n = 40, 52.6\%$) and BMD reduction group ($n = 36, 47.4\%$). CRP in the BMD reduction group was significantly higher than that in the normal BMD group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The adiponectin concentration in the BMD reduction group was lower, but the difference was not significant ($P > 0.05$). The concentration of TNF- α in the BMD reduction group was higher, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Pearson coefficient correlation analysis showed that BMD in the BMD reduction group was negatively correlated with CRP. **Conclusion** Serum CRP is negatively correlated with lower BMD in healthy middle-aged people.

Key words: adiponectin; bone mineral density; C-reactive protein(CRP); tumor necrosis factor-alpha(TNF- α)

由于人类平均预期寿命的增加, 公众对健康的兴趣不断增加, 对老年疾病的防治越来越关注。特别是, 随着老年人口的增加, 骨质疏松症和骨折的患病率和治疗费用大大增加。据估计骨质疏松症的患病率在女性中超过 30%, 在男性中不低于 10%, 而且这一数字每年都在增加; 此外, 考虑到骨折风险不仅在骨质疏松症中而且在骨量减少中也增加了 1.73 倍, 因此需要积极努力预防骨量流失^[1]。最高

的骨矿物质含量是在生命的第二十年和第三十年期间形成的, 随着年龄增加会自发地发生下降^[2]。已知各种因素, 包括激素、钙和蛋白质的营养摄入、身体活动、药物使用和吸烟, 都会影响骨骼的形成和维持。近些年的研究表明, 炎症反应诱导破骨细胞的形成, 从而导致骨质流失^[3]。已经在免疫和炎症性疾病中观察到骨代谢与 C-反应蛋白(CRP)水平之间的相关性, CRP 是典型的炎症标志物。发现类风湿性关节炎更年期妇女的高 CRP 水平与高骨转换有关^[4], 绝经前妇女的 CRP 水平与 BMD 的降低显著相关^[5]。血清脂联素, 与肿瘤坏死因子- α 具有结构

* 通信作者: 曾凡伟, Email: 2090818054@qq.com

相似性。据报道,肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是一种有效的破骨细胞生成调节因子,与糖尿病患者的 BMD 呈负相关^[6]。然而,研究仍在进行中,因为尚未阐明确切的机制。只有少数中国研究是在成年人中进行的。因此,本研究旨在探讨 BMD 状态和全身无症状炎症反应的影响,并分析其与健康中年人的相关性。

1 材料和方法

1.1 研究方案

这项研究的参与者来自于四川省达州市中心医院门诊和病房进行诊治的健康成年人。在研究开始之前,所有参与者都被告知关于研究目的的解释,并且签署知情同意书的 80 人被选为本研究的最终参与者。在完成所有检查之后,排除了 4 名未完成检测的参与者,并对剩余的 76 名参与者进行了数据分析。根据 BMD 测量期间获得的腰椎和股骨颈 T 评分将参与者分为以下组: T 评分 ≥ -1 的患者被分为正常 BMD 组, T 评分 < -1 的患者被归为 BMD 减少组。本研究由医院伦理委员会批准,所有研究过程均遵守临床伦理规定。

1.2 检测指标

通过使用 Biospace 公司生产的 InBody720 生物电人体成份分析仪测量受试者的身高、体重和身体组成。通过使用带线测量每个参与者的腰围两次,同时参与者处于舒适的站立位置。检测两次取平均值。对于血液测试,参与者禁食 12 h 并从他们的肱静脉获得血液样品。通过使用自动临床化学分析仪分析在 2 000~4 000 r/min 下离心 10 min 的血清。通过使用自动化临床化学分析仪 (Fuji Dri-Chem 3500i; Fuji Photo Film Ltd., Tokyo, Japan) 分析 CRP 水平,并使用酶联免疫吸附测定试剂盒检测血清脂联素和 TNF- α 水平 (自动酶标仪; Molecular Devices, CA, USA)。使用双能 X 射线骨密度仪 (GE Lunar Prodigy; GE Lunar Corp., Madison, WI, USA) 测量参与者的腰椎 (L_1 - L_4) 和右侧股骨颈 (FN) 的 BMD。同时调查并记录所有受试者饮酒、吸烟和运动等生活习惯情况。

1.3 统计学处理

所有数据均以均数 $\pm$ 标准差或数字和百分比形式表示。使用 SPSS 18.0 软件分析本研究数据。比较使用卡方检验定性变量和独立 t 检验定量变量。使用 Pearson 相关系数分析骨密度与其相关变量之间的相关性。当 $P < 0.05$ 时,表示差异具有统计学

意义。

2 结果

2.1 参与者的临床特征

在 76 名健康成人中,40 名 (52.6%) 属于正常 BMD 组,36 名 (47.4%) 属于 BMD 降低组。在 BMD 减少的 36 名参与者中,31 名 (86.1%) 患有骨质减少,5 名 (13.9%) 患有骨质疏松症。参与者的平均年龄为 47.8 岁。平均体质指数 (BMI) 为 (24.5 ± 3.4) kg/m²,在超重范围内。同样,平均体脂百分比为 $25.6\% \pm 6.4\%$,表明参与者肥胖。参与者的平均腰围为 85.8 cm,这些人群的人体测量数据差异没有统计学意义。关于参与者的生活习惯,27.6% 的人每周锻炼三到四次,每天锻炼者占 13.2%。所有参与者的平均当前吸烟率为 23.7%,显示正常 BMD 组 (30.0%) 的吸烟率高于 BMD 降低组 (16.7%)。所有参与者的平均当前饮酒率为 48.7%,正常 BMD 组为 50.0%,BMD 组为 47.2%。尽管这两组人的生活习惯差异没有统计学意义,但正常 BMD 组的饮酒和吸烟率较高,而运动率较低 (表 1)。

表 1 人体测量和生活习惯数据 [n (%)]

Table 1 Anthropometric and life habit data [n (%)]

项目	正常组 ($n=40$)	降低组 ($n=36$)	P 值
年龄/岁	49.3 $\pm$ 6.9	47.8 $\pm$ 8.2	0.475
性别			0.809
男性	20 (50.0)	19 (52.8)	
女性	20 (50.0)	17 (47.2)	
BMI/(kg/m ²)	24.9 $\pm$ 3.1	24.4 $\pm$ 3.8	0.563
体脂含量/ (%)	26.5 $\pm$ 6.4	24.9 $\pm$ 6.7	0.417
WC/(cm)	85.0 $\pm$ 15.4	87.3 $\pm$ 7.7	0.435
锻炼			0.886
从不	23 (57.5)	22 (61.1)	
每周 3~4 次	12 (30.0)	9 (25.0)	
每天	5 (12.5)	5 (13.9)	0.387
抽烟			
从不吸烟	22 (55.0)	22 (61.1)	
过去吸烟	6 (15.0)	8 (22.2)	
目前吸烟	12 (30.0)	6 (16.7)	0.667
饮酒			
从不饮酒者	17 (42.5)	14 (38.9)	
过去饮酒	3 (7.5)	5 (13.9)	
目前饮酒	20 (50.0)	17 (47.2)	

2.2 生化数据比较

两组的血液检查结果的比较结果如表 2 所示。所有参与者和两组的平均血液检查结果均在正常范围内。尽管所有平均 CRP 浓度均在正常范围内,但 BMD 降低组中的 CRP 浓度显然更高。BMD 降低组中患者血清脂联素浓度也较低,但差异不显著。虽然 BMD 组的 TNF- α 浓度较高,但差异也不显著。

总体而言,在该研究中评估的三种炎症标志物中,仅CRP浓度在两组之间呈现显著差异(表2)。

表2 生化数据($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Biochemical data($\bar{x} \pm s$)

项目	正常组(n=40)	降低组(n=36)	P值
血红蛋白/(g/dL)	14.5±1.3	14.6±1.3	0.522
红细胞比容/(%)	42.9±4.3	43.4±2.6	0.409
白蛋白/(g/dL)	4.4±0.5	4.6±0.3	0.632
血糖/(mg/dL)	104.2±25.4	100.8±12.4	0.311
AST/(IU/L)	25.2±13.4	26.8±12.9	0.532
ALT/(IU/L)	29.6±16.7	32.7±31.6	0.622
ALP/(IU/L)	80.2±47.4	77.1±21.8	0.744
LDH/(IU/L)	317.6±69.0	308.6±50.6	0.565
γ-谷氨酰转氨酶/(IU/L)	47.0±38.9	43.8±37.1	0.764
钙/(mg/dL)	9.0±0.3	9.2±0.4	0.054
磷/(mg/dL)	3.7±0.4	3.7±0.5	0.811
胆固醇/(mg/dL)	200.4±48.2	215.2±37.1	0.143
三酰甘油/(mg/dL)	155.7±95.1	160.8±83.5	0.815
高密度脂蛋白/(mg/dL)	53.5±12.9	53.8±12.3	0.922
低密度脂蛋白/(mg/dL)	126.3±47.2	142.8±33.9	0.054
CRP/(mg/dL)	0.07±0.19	0.38±0.34	0.011
脂联素/(μg/mL)	6.02±3.67	4.69±3.36	0.337
TNF-α/(pg/mL)	2.20±1.63	2.81±2.83	0.156
腰椎L ₁₋₄ /(T值)	0.36±0.95	-1.49±0.86	<0.001
股骨颈/(T值)	-0.18±0.34	-1.17±0.52	0.001

2.3 根据BMD与炎症标志物和变量的相关性

按照BMD不同分为两组,分析BMD与炎症标志物差异,结果显示组间存在显著差异。在正常BMD组中,BMD与其他因素之间的相关性不显著。相比之下,BMD减少组的BMD与CRP呈负相关(表3)。

表3 骨密度与炎症标志物之间的相关系数

Table 3 Correlation coefficients between bone mineral density and inflammatory markers

组别	CRP	脂联素	TNF-α
正常组	-0.135	0.134	-0.206
降低组	-0.356	0.165	-0.127

3 讨论

以前的研究^[7]表明,炎性细胞因子参与破骨细胞的活化;已知这种炎性细胞因子影响正常的骨重建,这与炎性疾病无关,典型的细胞因子包括白细胞介素1(IL-1)和TNF。CRP是一种主要的急性期反应物,被认为是一种敏感的炎症标志物。炎症反应强烈刺激肝脏CRP产生并增加各种细胞因子如IL-1、IL-6和TNF-α的产生,其通过控制成骨细胞和破骨细胞的分化和活性诱导骨吸收;随后骨吸收增加导致骨转换增加和BMD降低^[8]。有学者报道了外

周血单个核细胞中IL-1、IL-6和TNF-α的产生与健康绝经前妇女的腰椎骨量丢失呈正相关,进一步研究发现单核细胞培养液中IL-1、IL-6和TNF-α的水平与更年期妇女的骨吸收活性呈正相关^[9]。

此外,有学者报道,血清IL-6水平可以预测健康更年期妇女的股骨骨量丢失。上述发现使我们怀疑炎性细胞因子是将CRP水平与骨代谢联系起来的主要机制^[10]。脂联素是一种在人脂肪细胞中特异表达的胶原蛋白,与肥胖呈负相关^[9]。相对较少的研究调查了血清脂联素水平与BMD之间的相关性。据报道,糖尿病患者脂联素水平与BMD呈负相关^[11]。脂联素通过增加环氧合酶-2(COX-2)的表达和骨髓基质细胞中前列腺素E₂(PGE₂)的分泌来抑制脂肪细胞的形成。由于已知COX-2参与细胞向成骨细胞的分化,因此需要进一步研究以研究脂联素如何通过COX-2途径影响骨代谢^[12]。

在本研究中,健康成人的血液测试和炎症标志物检测结果都在正常范围内。然而,BMD降低时CRP水平显著升高。在最近的一项大规模研究中,据报道CRP水平与男性和女性的BMD高度相关,并且是发生骨折的有效预测因素^[13]。在一项针对更年期妇女的研究中,发现CRP水平与BMD有关^[14]。有学者研究发现,脂联素水平与男性BMD无关,但在女性中有显著差异;进一步研究发现CRP水平与股骨颈BMD相关,而TNF-α水平与腰椎的BMD显著相关^[15]。当在本研究中分析BMD与各种炎症标志物之间的关系时,BMD仅与CRP水平显著相关,但未发现与其他标志物相关性。

本研究有一些局限性,包括其回顾性横断面设计,参与者数量少,以及将更年期妇女纳入参与者。然而,本研究具有一定临床意义,因为还没有其他我国研究调查BMD与炎症标志物关系的报道。在未来,需要进行大规模的前瞻性研究来研究炎症标志物对BMD的影响。

【参考文献】

- [1] Tu KN, Lie JD, Wan C, et al. Osteoporosis: a review of treatment options [J]. P T, 2018,43(2): 92-104.
- [2] Khan AH, Jafri L, Ahmed S, et al. Osteoporosis and its perspective in Pakistan: A review of evidence and issues for addressing fragility fractures [J]. Ann Med Surg, 2018, 29: 19-25.
- [3] Yokota K. Inflammation and osteoclasts [J]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai kaishi, 2017,40(5): 367-376.

(下转第389页)

- The impact of vitamin D levels on glycemic control and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes [J]. *J Endocrinol Invest*, 2015,38(12): 1365-1372.
- [15] Al-Hariri M. Sweet Bones; The pathogenesis of bone alteration in diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2016,2016: 6969040.
- [16] Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes[J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 820615.
- [17] Goldstein I, Nguyen AM, dePapp AE, et al. Epidemiology and correlates of osteoporotic fractures among type 2 diabetic patients [J]. *Arch Osteoporos*, 2018,13(1): 15.
- [18] Sato M, Ye W, Sugihara T, et al. Fracture risk and healthcare resource utilization and costs among osteoporosis patients with type 2 diabetes mellitus and without diabetes mellitus in Japan: retrospective analysis of a hospital claims database [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016,17(1): 489.
- [19] 张彬, 贾微, 温黎明, 等. 甲状腺功能减退大鼠骨密度改变的实验研究 [J]. *华北煤炭医学院学报*, 2011, 13(3): 315-316.
- [20] 黄婧, 郭天康, 刘静, 等. 亚临床甲状腺功能减退大鼠骨代谢改变及左旋甲状腺素疗效 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(1): 43-47.
- [21] 李玉姝. 甲状腺疾病与骨质疏松症. 中华医学会第十三次全国内分泌学学术会议 [C]. 中国重庆. 2014.
- [22] Marques EA, Mota J, Viana JL, et al. Response of bone mineral density, inflammatory cytokines, and biochemical bone markers to a 32-week combined loading exercise programme in older men and women [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2013,57(2): 226-233.
- [23] 张凯凯, 刘晋闽. 甲状腺功能减退致骨质疏松症的机制及治疗进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017,23(6): 837-840.
- [24] Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms [J]. *World J Diabetes*, 2011,2(3): 41-48.
- [25] 李晨曦, 章秋. 常见垂体疾病与骨质疏松的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2015,19(11): 2053-2056.
- [26] Abe E, Mariani RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling [J]. *Cell*, 2003,115(2): 151-162.
- [27] Neumann S, Eliseeva E, Boutin A, et al. Discovery of a Positive Allosteric Modulator of the Thyrotropin Receptor: Potentiation of Thyrotropin-Mediated Preosteoblast Differentiation In Vitro [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018,364(1): 38-45.
- [28] Baliram R, Latif R, Berkowitz J, et al. Thyroid-stimulating hormone induces a Wnt-dependent, feed-forward loop for osteoblastogenesis in embryonic stem cell cultures [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011,108(39): 16277-16282.
- [29] Mazziotti G, Porcelli T, Patelli I, et al. Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density [J]. *Bone*, 2010, 46(3): 747-751.

(收稿日期: 2018-11-20; 修回日期: 2019-04-17)

(上接第384页)

- [4] Lee D, Semeao E. Bone health in pediatric inflammatory bowel disease [J]. *J Bone Metabol*, 2017,24(5): 249-262.
- [5] Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Bone Metabol*, 2016,23(3): 111-120.
- [6] Lim Y, Chun S, Lee JH, et al. Association of bone mineral density and diabetic retinopathy in diabetic subjects; the 2008-2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Osteoporos Int*, 2016,27(7): 2249-2257.
- [7] Zhang L, Ke J, Wang Y, et al. An in vitro investigation of the marked impact of dendritic cell interactions with bone grafts [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017,105(6): 1073-1711.
- [8] Xia MF, Lin HD, Yan HM, et al. The association of liver fat content and serum alanine aminotransferase with bone mineral density in middle-aged and elderly Chinese men and postmenopausal women [J]. *J Translat Med*, 2016,14(1): 11.
- [9] Ahn N, Kim K. Effects of 12-week exercise training on osteocalcin, high-sensitivity C-reactive protein concentrations, and insulin resistance in elderly females with osteoporosis [J]. *J Physic Ther Sci*, 2016,28(8): 2227-2231.
- [10] Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2001,86(5): 2032-2042.
- [11] Chan GC, Divers J, Russell GB, et al. Adipose tissue depot volume relationships with spinal trabecular bone mineral density in African Americans with diabetes [J]. *Plos One*, 2018, 13(1): e0191674.
- [12] Galan-Davila AK, Ryu J, Dong K, et al. Alternative splicing variant of the scaffold protein APPL1 suppresses hepatic adiponectin signaling and function [J]. *J Biol Chem*, 2018,293(16): 6064-6074.
- [13] Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, et al. Adiponectin and bone mass density: The InCHIANTI study [J]. *Bone*, 2010,47(6): 1001-1005.
- [14] Singh SP, Sauerwein H, Steyer M, et al. Relationships of leptin and adiponectin serum concentrations with measures of body condition in Simmental cows. In: *International Conference on Production Diseases in Farm Animals*, 2013.
- [15] Sponholtz TR, Zhang X, Fontes JDT, et al. Association between inflammatory biomarkers and bone mineral density in a community-based cohort of men and women: the framingham osteoporosis study [J]. *Arthrit Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(8): 1233-1240.

(收稿日期: 2018-11-06; 修回日期: 2019-02-23)