

· 论 著 ·

血清神经肽 Y 水平与绝经后妇女骨密度相关性研究

陈洪娇¹ 袁伟^{2*} 卞阳阳²

1.海南医学院第一附属医院急危重症医学部,海南 海口 570102

2.海南医学院第一附属医院创伤中心,海南 海口 570102

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 01-0065-04

摘要: **目的** 探讨血清神经肽 Y(NPY)水平与绝经后妇女骨密度(BMD)的相关性。**方法** 纳入在我院门诊就诊的绝经后妇女。测量血清钙、磷、白蛋白、甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)、促甲状腺激素(thyrotropin,TSH)、25-OH 维生素 D 和 NPY 浓度。根据骨密度检测结果将受试者分为 3 组,分别为 BMD 值:正常($n=66$)、骨量减少($n=63$)和骨质疏松症($n=63$)。根据血清 NPY 水平,受试者也被分为 3 组:低 NPY($n=30$)、正常 NPY($n=126$)和高 NPY($n=36$)。**结果** 骨密度正常、骨质疏松、骨质疏松症患者血清 NPY、PTH 和年龄水平差异有显著统计学意义($P<0.05$)。对于不同的 NPY 水平,各组腰椎、股骨总、股骨颈、转子、股骨转子间和 Ward's 三角 BMD 值有显著差异($P<0.05$)。相关性分析显示血清 NPY 水平与患者年龄、BMI 呈现显著正相关($P<0.05$),与不同部位的 BMD 值之间均有显著负相关性($P<0.05$)。**结论** 血清 NPY 水平与患者年龄、体重指数或任何部位测量的 BMD 值之间有相关性。

关键词: 骨质疏松;神经肽 Y;骨密度;绝经后妇女

Correlation between serum neuropeptide Y levels and bone mineral density in postmenopausal women

CHEN Hongjiao¹, YUAN Wei^{2*}, BIAN Yangyang²

1.Department of Emergency and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, Hainan

2.Trauma Center, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, Hainan, China

* Corresponding author: YUAN Wei, Email:3104634263@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum neuropeptide Y (NPY) level and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women. **Methods** This study included postmenopausal women who were treated in the outpatient clinic of our hospital. Serum calcium, phosphorus, albumin, parathyroid hormone (parathyroid hormone,PTH), thyroid stimulating hormone (thyrotropin, TSH), 25-OH vitamin D, and NPY were measured. According to the result of bone mineral density, the subjects were divided into three groups: normal BMD ($n=66$), osteopenia ($n=63$), and osteoporosis ($n=63$). According to the serum NPY level, the subjects were also divided into three groups: low NPY ($n=30$), normal NPY ($n=126$), and high NPY ($n=36$). **Results** There were significant differences in serum NPY, PTH, and age in patients with normal BMD, osteopenia, or osteoporosis. For different NPY levels, there were significant differences in BMD of the lumbar vertebrae, total femur, femoral neck, trochanter, intertrochanteric, and Ward triangle among groups. Correlation analysis showed that the level of serum NPY was positively correlated with age and BMI, and was negatively correlated with BMD in different parts of the patients ($P<0.05$). **Conclusion** There is correlation between serum NPY levels and age, body mass index, and any measured BMD values in the patients.

Key words: osteoporosis; neuropeptide Y; bone mineral density; postmenopausal women

骨质疏松症是最常见的骨骼疾病之一,由于骨强度和骨密度(bone mineral density,BMD)降低,低

创伤下即可出现骨折^[1]。骨质疏松症发病率的增加归因于老年人口的增加。因此,骨质疏松症相关的骨折已成为全球性的健康问题。BMD 是日前诊断骨质疏松症的参考标准,BMD 主要取决于儿童时

* 通信作者: 袁伟,Email:3104634263@qq.com

期达到的峰值骨量,更年期期间骨质流失率以及绝经后女性的衰老^[2]。已知神经肽 Y (NPY) 可以调节各种生理过程,例如食欲、能量存储和疼痛^[3]。最近的研究表明,NPY 在骨髓中具有新的作用^[4]。值得注意的是,神经肽 Y 通过调节造血干/祖细胞维持因子来诱导造血干/祖细胞动员,从而通过减少破骨细胞沉积而改善卵巢切除小鼠的骨丢失^[4]。根据上述研究,尽管神经肽 Y 可能在骨质疏松症中发挥作用,但这一问题在绝经后妇女中尚未得到准确阐明。本研究的目的是评估血清神经肽 Y 水平与绝经后妇女骨密度的相关性。

1 材料和方法

1.1 研究方案

本研究得到了我院机构审查委员会的批准,所有受试者获得书面知情同意书。2016 年 4 月至 2017 年 7 月期间入住我院的绝经后妇女作为研究对象。绝经后状态定义为 12 个月内没有月经,且 FSH 水平 >30 U/mL。研究参与者均未接受任何类型的抗骨质疏松症药物,激素替代疗法或类固醇药物治疗。患有可能会影响血清雄激素水平的疾病(例如糖尿病、甲状腺疾病、肾上腺皮质功能不全、性腺机能减退、垂体腺瘤)或骨代谢(例如代谢性骨病、佩吉特病、原发性或继发性甲状旁腺功能亢进、肾性骨营养不良、风湿性疾病和恶性肿瘤,当前吸烟、酗酒者)被排除在研究之外。

1.2 检测指标

收集所有患者患病历史和人口统计数据(年龄、更年期、身高、体重和体重指数);他们还接受了门诊诊所的体检。通过将体重除以其身高平方来获得体重指数(BMI)。在 8~12 小时过夜禁食后收集血样,并且血清钙(根据血清白蛋白水平校正)、磷、白蛋白、甲状旁腺激素(PTH)、促甲状旁腺激素(TSH)、维生素 D 和神经肽 Y 浓度也被测量。使用

酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(Human NPY, CUSABIO, USA)评估神经肽 Y 的血清浓度,其内部测定 CV 分别为 6.5% 和 7.7%。使用双 X 射线能量吸收测定法(DEXA)(Hologic QDR2000 版本 5.4;g/cm²) 在右股骨和腰椎(L1-L4)中测量 BMD。将参与者的 BMD 值分为 3 组:正常(T 评分 > -1.0) (n = 66),骨量减少(T 评分为 -1.0 ~ -2.5) (n = 63) 和骨质疏松症(T 评分为 -2.5 或更低) (n = 63)。按照神经肽 Y 浓度分为高浓度(<200 ng/L)、中等浓度(200~250 ng/L)及低浓度(>200 ng/L) 3 组。

1.3 统计学分析

通过用于 Windows 的社会科学统计软件包 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) 分析数据。参数测试应用于显示正态分布的数据,非参数测试应用于非正态分布的数据。Pearson 的 *r* 用于计算相关系数。数据表示为均数±SD 或中位数(四分位数间距),视情况而定。*P* < 0.05 或更低概率相关的差异表示在统计学上有差异。

2 结果

2.1 受试者一般临床资料

共有 192 名绝经后妇女符合该研究的纳入标准。在 192 例患者中,平均年龄为 (57.8 ± 8.9) 岁 (45~85 岁);平均绝经年龄为 (45.4 ± 5.4) 岁 (40~66 岁);国内平均绝经年龄为 46 岁;平均 BMI 为 (29.2 ± 4.9) kg/m² (19~42.2 kg/m²)。平均 NPY 为 (244.4 ± 32.5) ng/L;腰椎的平均 BMD 值为 (0.84 ± 0.13) g/cm²,股骨颈的 BMD 值为 (0.73 ± 0.11) g/cm²。根据测量的 BMD 值的人口统计学参数和实验室结果见表 1。关于人口统计学参数,例如绝经年龄、TSH、钙、磷、白蛋白、TSH 和 25-羟基维生素 D 水平无显著差异。但是组间年龄、血清 NPY 和 PTH 水平和 BMI 有显著差异 (*P* < 0.05)。

表 1 根据骨密度分组的人口统计参数和生化实验室结果

Table 1 Demographic parameters and biochemical laboratory results in the groups according to bone mineral density values

类别	年龄/岁	绝经 年龄/年	BMI (kg/m ²)	NPY (ng/L)	TSH (mIU/mL)	钙 (mg/dL)	磷 (mg/dL)	白蛋白 (g/dL)	PTH (pg/mL)	25-羟基维生素 D (ng/mL)
正常 BMD (n=66)	51.0±6.3	46.0±4.0	30.5±5.1	194.8±30.2	2.29±2.08	9.45±0.56	3.7±0.8	4.4±0.3	55.1±3.0	21.5±16.3
骨量减少 (n=63)	56.0±7.9	44.0±5.4	28.0±5.3	234.8±34.7	2.20±1.95	9.40±0.42	3.6±0.6	4.3±0.4	60.8±3.5	24.8±13.8
骨质疏松症 (n=63)	63.0±6.0	43.0±6.6	27.6±4.3	274.8±39.2	1.54±3.00	9.40±0.57	3.5±0.5	3.5±0.5	43.6±1.4	23.7±14.2
<i>P</i> 值	0.008	0.131	0.450	0.012	0.126	0.984	0.684	0.933	0.045	0.986

2.2 根据 NPY 水平分组参数变化

根据 NPY 水平分类的 BMI 和测量的 BMD 值见

表 2。三组的 BMI、年龄、腰椎、股骨总数、股骨颈、转子间、内转子间和 Ward's 三角的 BMD 值均发现

显著差异($P<0.05$)。

表 2 根据 NPY 水平分组中的体重指数和骨密度比较

Table 2 Comparison of body mass index and bone mineral density values among groups categorized according to NPY levels

类别	BMI (kg/m ²)	腰椎(L1-L4) BMD (g/cm ²)	股骨 BMD (g/cm ²)	股骨颈 BMD (g/cm ²)	转子 BMD (g/cm ²)	股骨转子间 BMD(g/cm ²)	Ward's 三角 BMD(g/cm ²)	体重 (kg)	年龄 (岁)	身高 (cm)
高浓度($n=30$)	26.6±4.0	0.68±0.13	0.88±0.10	0.88±0.13	0.67±0.06	0.99±0.13	0.76±0.15	74.6±11.0	64.6±6.4	158.0±4.8
中等浓度($n=126$)	28.1±5.1	0.75±0.13	0.81±0.13	0.76±0.11	0.59±0.13	0.87±0.14	0.67±0.14	71.7±13.8	57.4±9.2	156.0±6.0
低浓度($n=36$)	31.2±1.76	0.85±0.19	0.73±0.23	0.63±0.14	0.54±0.16	0.76±0.23	0.57±0.15	73.3±14.0	50.0±10.3	159.0±6.3
P 值	0.004	0.031	0.001	0.041	0.001	0.014	0.009	0.364	0.005	0.494

2.3 NPY 和其他参数的相关性

校正年龄、BMI 后,相关性分析显示血清 NPY 水平与患者年龄、BMI 呈现显著正相关($P<0.05$),与不同部位的 BMD 值之间均有显著负相关性($P<0.05$),见表 3。

表 3 NPY 水平与年龄、体重指数和骨密度值之间的相关性

Table 3 Correlation between NPY levels and age, body mass index, and bone mineral density values

参数	相关系数	P 值
年龄	0.109	0.011
BMI	0.066	0.007
腰椎(L1-L4) BMD	-0.043	0.031
股骨 BMD	-0.135	0.002
股骨颈 BMD	-0.197	0.019
转子 BMD	-0.099	0.016
股骨转子间 BMD	-0.122	0.008
Ward's 三角 BMD	-0.148	0.004

3 讨论

骨质疏松症是一种普遍性的骨骼疾病,其特征是骨骼强度受损和脆性增加;随着全球人口的老齡化,骨质疏松症已成为严重的社会和公共卫生问题。根据世界卫生组织规定,骨质疏松症的诊断标准是身体任何部位的 T 评分低于 2.5 标准差(SD)。目前,有报道道全世界约有 2 亿人患有骨质疏松症,其发病率已在所有常见疾病中跃升至第 7 位,患病率高达 58%^[5]。随着中国人口的老齡化^[5],并且由于年龄是骨质疏松症的主要危险因素之一^[6],因此骨质疏松症对公共健康的威胁在中国变得越来越重要^[6]。研究表明,性别、年龄、体重减轻和体重指数降低与骨质疏松症有关^[7]。骨质疏松症严重影响老年人的生活质量,骨质疏松症最严重的并发症是骨折。与骨密度正常的女性相比,骨质疏松的女性骨折率增加了 4.03 倍^[7],此外,老年人的骨质疏松性骨折与死亡率增加。因此早期识别早期治疗对这类疾病至关重要。

神经肽 Y(NPY)是 NPY 家族的成员,包括肽

YY 和胰多肽,被发现参与中枢神经系统的食欲反应^[3]。越来越多的证据表明,外周组织来源的 NPY 信号成分对各种组织的代谢和重塑活动有贡献^[8]。在体外,观察到在 BMP2 存在的情况下,NPY 受体干扰可以增加 C2C12 成肌细胞培养的成骨活性^[9]。Y1 受体信号阻断促进了骨髓间充质干细胞的成骨谱系承诺和矿化能力^[10]。除了骨骼新陈代谢和重塑,NPY 信号成分还调节能量消耗、脂肪生成和脂肪组织形成。外源性 NPY 可促进 3T3-L1 脂肪细胞的造脂反应^[8],并抑制胰岛素对 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖掺入的促进作用;观察到 NPY 受体激活可以促进脂肪细胞培养中的脂质积累^[11]。然而,NPY 对绝经后骨质疏松症患者骨密度的作用仍不清楚。

本研究发现骨质疏松症患者的 NPY 水平明显高于正常骨密度及骨量较少组;进一步按照 NPY 水平分组发现 NPY 水平较高的水平其骨密度却更低;相关因素分析表明血清 NPY 水平与不同部位的 BMD 值之间均有显著负相关性。本研究的结果和动物模型观察到相似的结果。NPY 水平与骨密度负相关性可能与其作用机制相关。在骨骼动态平衡方面,14~16 周龄的 NPY 基因敲除小鼠表现出高的股骨骨密度和丰富的腰椎骨体积;长期的身体束缚会降低 NPY 缺陷小鼠的骨骼增强效应;而 NPY 受体 Y1 的缺失增加了小鼠的骨获取和骨小梁厚度^[8]。在闭合性骨折模型中,缺乏 NPY 受体 Y1 的小鼠的愈伤组织形成率低,患胫骨的愈合延迟^[12]。重组 NPY 治疗可增加人骨髓间充质干细胞的成骨分化^[13]。这些动物研究表明体内 NPY 水平会损伤骨修复和降低骨量,而 NPY 降低会增加骨量和改善骨修复疗效。

当然本研究存在一些局限性。本研究的患者人数相对较少,年龄较大,且该研究是一项横断面研究。为了确定 NPY 水平与 BMD 的关联,应进行进一步的大规模前瞻性研究。研究发现 NPY 水平与年龄之间有显著关联。然而,这些之间的机制仍不

清楚,需要有大量患者的随机对照研究来充分解决这个问题。此外,需要进一步的研究来确定 NPY 水平对老年或者其他继发性骨质疏松症的影响。

总之, NPY 水平升高与绝经后骨质疏松症患者的骨密度的降低和年龄和 BMI 增加等有关。

【参 考 文 献】

- [1] 张悦,李运峰. 骨质疏松症动物模型研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020,26(1): 152-156.
- [2] 张慧君,沈志娟,覃小敏,等. 低剂量结合雌激素与标准剂量 CEE 联合天然黄体酮或地屈孕酮对围绝经期综合征患者骨密度的影响研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(2): 198-201.
- [3] Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome [J]. Nature Medicine, 2007, 13(7): 803-811.
- [4] Park MH, Lee JK, Kim N, et al. Neuropeptide Y induces hematopoietic stem/progenitor cell mobilization by regulating matrix metalloproteinase-9 activity through Y1 receptor in osteoblasts[J]. Stem cells (Dayton, Ohio), 2016, 34(8): 2145-2156.
- [5] Banister J, Bloom DE, Rosenberg L. Population aging and economic growth in China [J]. London: Palgrave Macmillan, 2010, 23(1): 61-89.
- [6] Krader CG. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis [J]. Med Econ, 2014, 91(14): 10.
- [7] Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National osteoporosis risk assessment[J]. JAMA, 2001, 286(22): 2815-2822.
- [8] Wang FS, Lian WS, Weng WT, et al. Neuropeptide Y mediates glucocorticoid-induced osteoporosis and marrow adiposity in mice [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(9): 2777-2789.
- [9] Kurebayashi N, Sato M, Fujisawa T, et al. Regulation of neuropeptide Y Y1 receptor expression by bone morphogenetic protein 2 in C2C12 myoblasts [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 439(4): 506-510.
- [10] Lee NJ, Doyle KL, Sainsbury A, et al. Critical role for Y1 receptors in mesenchymal progenitor cell differentiation and osteoblast activity [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(8): 1736-1747.
- [11] Joana RS, Vera C, Marta E, et al. Intracellular mechanisms coupled to NPY Y2 and Y5 receptor activation and lipid accumulation in murine adipocytes[J]. Neuropeptides, 2012, 46(6): 359-366.
- [12] Daniela MS, Michelle MM, Kathy M, et al. Neuropeptide Y modulates fracture healing through Y1 receptor signaling[J]. J Orthop Res, 2013, 31(10): 1570-1578.
- [13] Liu S, Jin D, Wu JQ, et al. Neuropeptide Y stimulates osteoblastic differentiation and VEGF expression of bone marrow mesenchymal stem cells related to canonical Wnt signaling activating in vitro [J]. Neuropeptides 2016, 56: 105-113.

(收稿日期: 2020-04-03; 修回日期: 2020-05-16)