

· 论 著 ·

血清 VIP 水平与老年人群骨密度及肌肉减少症相关性研究

翟鑫* 江帆 管频 冯光球 陈娟 符武岛 钟春荣

海南省人民医院,海南医学院附属海南医院,保健中心四区,海南 海口 570311

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 01-0069-04

摘要: **目的** 探索血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)水平与老年人群骨密度和肌肉减少症相关性。方法受试者包括 216 名成年人(79 名男性和 137 名女性;平均年龄 73.5 岁)接受全面体检。检测所有受试者骨骼肌指数(SMI)、腰椎(L1-L4)和股骨颈骨密度和步行速度,符合亚洲肌肉减少症工作组标准的受试者被分配到肌肉减少症组。仅肌肉量减少的受试者被分配到肌量减少组,其他受试者分配到正常组。Oswestry 功能障碍指数(ODI)和腰痛视觉模拟评分(VAS)用于评估腰痛。同时检测血清 VIP 水平;对三组之间肌肉减少症决定因素如骨密度、VAS 和 VIP 等数据进行统计学分析。**结果** 12 名受试者(5.5%)患有肌肉减少症。肌肉减少症组的平均 ODI 评分显著高于肌量减少组和正常组[分别为(25.2±12.3)%、(11.2±10.0)%和(11.9±12.3)%, $P<0.05$]。肌肉减少症组血清 VIP 水平显著低于肌量减少组和正常组($P<0.05$)。肌肉减少症组的腰椎(L1-L4)和股骨颈骨密度和 BMI 显著低于其他组($P<0.05$)。腰椎(L1-L4)和股骨颈骨密度及步行速度、ODI 与血清 VIP 水平之间存在正相关($P<0.05$)。**结论** 老年人群中肌肉减少症及腰椎(L1-L4)和股骨颈骨密度、腰痛与血清 VIP 水平密切相关。

关键词: 肌肉减少症;腰痛;肌肉力量;血管活性肠肽;骨质疏松

Correlation between serum VIP levels and bone mineral density and sarcopenia in the elderly

ZHAI Xin*, JIANG Fan, GUAN Pin, FENG Guangqiu, CHEN Juan, FU Wudao, ZHONG Chunrong

Hainan Provincial People's Hospital, Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical College, District 4, Health Center, Haikou 570311, Hainan, China

* Corresponding author: ZHAI Xin, Email: 2763457089@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the correlation between vasoactive intestinal peptide (VIP) levels and bone mineral density (BMD) and sarcopenia in the elderly. **Methods** The subjects included 216 adults (79 men and 137 women; mean age, 73.5 years) undergoing a general medical examination. Skeletal muscle index (SMI), BMD of the lumbar spine (L1-L4) and femoral neck, and walking speed were measured. Subjects who met the criteria of the Asian Working Group for Sarcopenia were assigned to the sarcopenia group. Subjects with decreased muscle mass only were assigned to the pre-sarcopenia group. All other subjects were assigned to the normal group. The Oswestry disability index (ODI) and the low back pain visual analogue scale (VAS) were used as indices of low back pain. serum VIP levels were detected simultaneously. Sarcopenia determining factors, such as BMD, VAS, and VIP, were statistical analyzed. **Results** Twelve subjects (5.5%) had sarcopenia. The average ODI score in the sarcopenia group (25.2±12.3%; $P<0.05$) was significantly higher than that in the muscle loss group (11.2±10.0%) and the normal group (11.9±12.3%). The level of serum VIP in sarcopenia group was significantly lower than that in muscle loss group and normal group ($P<0.05$). BMD of the lumbar spine (L1-L4) and femoral neck and BMI in the sarcopenia group was significantly lower than that in the other groups ($P<0.05$). There was a positive correlation between lumbar spine (L1-L4) and femoral neck BMD and walking speed, ODI and serum VIP levels (all $P<0.05$). **Conclusion** The result of this study indicate that sarcopenia, lumbar spine (L1-L4) and femoral neck BMD, and low back pain are closely correlated to serum VIP levels in the elderly.

Key words: sarcopenia; low back pain; muscle strength; vasoactive intestinal peptide; osteoporosis

* 通信作者: 翟鑫, Email: 2763457089@qq.com

腰背部疼痛(lowback pain, LBP)是人们一生中
最常见的疾病之一。LBP 的终生患病率约为

84%^[1]。LBP 是由许多因素引起的。Wan 等^[2]报道,肌肉萎缩可能导致多层次和多节段腰椎出现慢性 LBP。有研究认为,背部肌肉萎缩和骨密度降低是导致 LBP 的一个重要因素^[3];然而,对肌肉减少症和骨密度与 LBP 之间的关联目前均未达成一致共识。肌肉减少症被定义为伴随衰老的肌肉力量减少引起的病理生理学改变^[4]。肌肉减少症可以由多种疾病引起,如高血压、肥胖、骨质疏松症和糖尿病^[5]。肌肉减少症还会导致一些身体症状,并会进一步降低老年人的生活质量,降低骨密度^[6]。血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)最初是从猪肠中分离出的 28 个氨基酸的裂解产物,在许多器官和组织中证实是腺苷酸环化酶的重要激活剂^[7]。近年来有研究显示 VIP 会影响骨代谢;研究发现 VIP 具有促进成骨细胞活性和抑制破骨细胞活性;通过降低破骨细胞中核因子 κ -B (NF- κ B) 活性和 RANK 配体表达^[8]和增加成骨细胞表达骨保护素(RANK 拮抗剂)^[9]来减少破骨细胞生成。鉴于上述所示, VIP 可能与骨质疏松症的发病机制有关。因此,本研究的目的是观察 VIP 和老年人群骨密度、疼痛和肌肉减少症的相关性。

1 材料和方法

1.1 研究方案

本研究评估 2018 年 7 月至 2019 年 8 月在我院保健中心(老年医学中心)就诊的 273 名患者进行研究。该研究中受试者的纳入标准是:年龄大于 60 岁,能独立生活。排除标准:肾、肝或心脏功能障碍;骨病或继发性骨质疏松症;癌症;使用糖皮质激素、抗惊厥药或抗吸收药。由于不符合纳入和排除标准排除 57 名受试者。共有 216 名受试者(79 名男性和 137 名女性)参加了基线评估。所有受试者均签署了书面知情同意书,该研究得到了医院伦理委员会的批准(批准号:20181254)。

记录基线特征,如年龄、性别、身高、体重、体重指数(BMI)、吸烟习惯和饮酒习惯。Oswestry 残疾指数(ODI)和视觉模拟量表(VAS)用于评估与 LBP 相关的功能障碍。参与者根据肌肉质量、肌肉力量和身体表现进行分类。

该分类基于亚洲肌肉减少症工作组的建议^[10]。亚洲肌肉减少症工作组的建议年龄>60 岁且手柄力量较低(男性<26 kg,女性<18 kg)和(或)较低步行速度(<0.8 m/s)和肌肉质量低(男性<7.0 kg/m²,女性<5.7 kg/m²),则受试者被归类为患有肌肉减少症。

在这项研究中,如果他们年龄>60 岁并且手柄力量较低(男性<26 kg,女性<18 kg)和(或)较低的步态速度(<0.8 m/s),肌肉质量较低(男性<7.0 kg/m²,女性<5.7 kg/m²),将这类受试者划分为肌肉减少症。如果受试者年龄>60 岁,肌肉质量低(男性<7.0 kg/m²,女性<5.7 kg/m²)且手柄力量较低(男性<26 kg,女性<18 kg)和(或)行走速度较低(<0.8 m/s),则被分类为肌量减少。没有低肌量或强度或低身体表现的受试者归类为正常。基于制造商的说明,使用商业酶联免疫吸附测定试剂盒(目录号 CSB-E08 354 h; Cusabio, Wu Han, 中国)进行血清中 VIP 的双盲定量测量。检测范围为 15.6~1 000 pg/mL;批内变异系数(CV)<8%且实验间 CV<10%。

使用 TTK 5401 测力计测量受试者手握力。要求受试者用每只手挤压测力计两次,左手和右手的最高分数相加。使用生物电阻抗分析方法(BIA)通过 MC-780 A 身体组成分析仪测量肌肉质量。BIA 方法要求受试者进入平台并保持站立姿势约 30 s。通过将肢体肌肉质量(kg)除以身高(m²)计算骨骼肌质量指数。使用双能 X 射线骨密度仪(GE Lunar Prodigy; GE Lunar Corp., Madison, WI, USA)在参与者的腰椎(L1-L4)和右侧股骨颈(FN)上测量 BMD。使用设计用于光敏步态分析的 Opto Gait (Microgate Co., Bolzano, Italy)获得步态参数。本研究准备了一条 10 m 长的行走线,分别设置行走部分和测量部分。受试者以“正常速度行走”的指示以自由速度完成一次试验。用特定软件(OPTO Gait 分析软件,版本 1.6.4.0, Microgate S.r.L, Italy)计算行走速度。

1.2 统计学分析

所有分析均使用 SPSS 19.0 软件进行。连续变量使用均数±标准差,中位数和范围用于描述;而绝对和相对频率用于分类变量描述。Kolmogorov Smirnov 拟合优度检验用于检查正态分布。为了评估不同组之间可能的差异,应用非参数 Mann Whitney 检验或 Student *t* 检验。通过非参数 Kruskal Wallis 检验或单因素方差分析评估不同组之间差异的存在,然后进行 Tamhan 或 Tukey 事后分析; Pearson 或 Spearman 相关系数用于测量 VIP 和其他指数之间的线性关系。*P*<0.05 表示比较有显著统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床参数

肌肉减少症的患病率约为 5.5%(12 名受试者,

5 名男性和 7 名女性)。肌肉减少症组的血清 VIP 水平和 BMI 显著低于正常组。肌量减少组的 BMI 在其他组中显著降低;同时发现受试者腰椎和股骨颈骨密度越低,而肌肉减少症和腰痛发病率越高,比较有统计学意义($P<0.05$);男性和女性的患病率为 72.2%(52/79 受试者)和 65.0%(88/137 受试者)。性别没有显著差异(卡方检验, $P=0.89$)。平均 VAS 评分在肌肉减少症组中最高,尽管各组之间没有显著差异。肌肉减少症组的平均 ODI 评分为 24.3%。肌肉减少症组的得分显著高于其他组。肌肉减少症组的平均步行速度显著低于其他组。肌肉减少症组和肌量减少组的握力显著低于正常组。肌量减少组和肌肉减少症组的 SMI 显著低于正常组(肌量减少组为 6.9 kg/m^2 ,肌肉减少症组为 6.5 kg/m^2 ,正常组为 6.9 kg/m^2 , $P<0.05$)。见表 1。

表 1 受试者的特征和人口统计学资料

Table 1 Characteristic and demographics of the subjects

参数	正常 ($n=166$)	肌量减少组 ($n=38$)	肌肉减少症 ($n=12$)
年龄/岁	73.0±7.8	72.2±8.5	84.9±5.0*
性别(男:女)	63:103	11:27	5:7
腰椎(L ₁₋₄)BMD(g/cm^2)	0.915±0.153	0.895±0.142	0.815±0.123*
股骨颈 BMD(g/cm^2)	0.708±0.120	0.681±0.121	0.669±0.056*
BMI(kg/m^2)	22.8±2.3	18.9±2.0*	20.6±2.4*
吸烟习惯/%	25.6	26.3	8.3
酒精习惯/%	30.1	42.1	25.0
血清 VIP 水平(pg/mL)	322.6±36.4	214.6±21.6	162.5±18.6
VAS/mm	20.5±25.4	21.3±25.8	23.5±22.0
ODI/%	11.9±12.3	11.2±10.0	25.2±12.3*
行走速度(m/s)	1.2±0.3	1.3±0.3	0.9±0.4*
握力/kg	29.8±8.3	26.3±6.4*	20.7±6.0*
SMI(kg/m^2)	7.0±0.9	5.8±0.7*	6.1±0.6*

注: * $P<0.05$ 。

2.2 腰痛患者肌肉减少症和骨质疏松症的患病率比较

男性和女性肌肉减少症的患病率男性为 8.4%,女性为 4.3%。性别没有显著差异(卡方检验, $P=0.32$)。在 216 例受试者中,有 140 例患有 LBP。出现 LBP 的总体患病率为 64.8%(140/216 名受试者)。每组中超过 60% 的受试者患有 LBP,虽然 LBP 的患病率在肌肉减少症和骨质疏松症三组之间没有显著差异,但是患有肌肉减少症或骨质疏松症组受试者发病率更高。见表 2。

2.3 VIP 和肌肉减少症和骨密度的相关性

进一步研究 VIP 与肌肉减少症(肌肉减少症的步行速度、肌肉质量和握力的决定因素)及疼痛评分 ODI 和 BMD 之间的相关性。VIP 和腰椎和股骨

颈 BMD 及 ODI、步行速度呈正相关($P<0.001$),见表 3。

表 2 腰痛患者肌肉减少症和骨质疏松症的患病情况

Table 2 Prevalence of less muscular and osteoporosis in patients with low back pain

组别	不伴有腰痛	伴有腰痛	患病率(%)
正常($n=166$)	61	105	60.1(105/166)
肌量减少($n=38$)	13	25	65.8(25/38)
肌肉减少症($n=12$)	2	10	83.3(10/12)
骨量正常($n=144$)	56	100	56.0(56/100)
骨量减少($n=43$)	15	28	65.1(28/43)
骨质疏松症($n=17$)	5	12	70.6(16/20)
总计($n=216$)	76	140	64.8(140/216)

表 3 血清 VIP 水平与肌肉减少症、骨密度和 Oswestry 残疾指数(ODI)的相关性

Table 3 Correlation between serum VIP levels and sarcopenia, bone mineral density, and Oswestry disability index

参数	相关系数	P 值
步行速度	0.30	<0.001
握力	0.26	0.061
骨骼肌指数	0.26	0.704
腰椎(L ₁₋₄) BMD	0.29	<0.001
股骨颈 BMD	0.34	<0.001
ODI	0.23	<0.001

3 讨论

本研究调查了在我院保健中心(老年医学中心)住院的患者肌肉减少症和腰痛、骨密度与 VIP 之间的关系。肌肉减少症定义为“与年龄相关的肌肉质量和功能丧失”^[4]。肌肉骨骼疾病受肌肉减少症的影响很大。有学者报道,80 岁以上人群的肌肉减少症患病率超过 50%,肌肉减少症患者的身体残疾人数更多^[11]。Janssen 等^[12]报道,50 岁开始出现肌肉量减少,骨骼肌质量指数降低的人在 60 岁人群普遍存在。出于这个原因,本研究选取的都是超过 60 岁以上的受试者。在这项研究中,肌肉减少症的患病率仅为 12%,这低于其他研究。本研究受试者的入选标准:独立生活且年龄大于 60 岁。该标准可能会影响本研究中肌肉减少症的低患病率。

LBP 是老年患者中常见的症状之一。尽管本研究显示 LBP 的患病率在三组之间没有显著差异,但肌肉减少症组 ODI 评分明显高于其他研究组。肌肉减少症组 VAS 评分在三组中最高,尽管各组之间没有发现显著差异。LBP 的总患病率为 64.8%。有学者对日本的 3 048 名男性和 1 885 名女性进行了一项大调查,以调查 LBP 的患病率,他们报告 LBP

的患病率为 26.5%, 这种患病率低于本研究^[13]。在本研究中, 大多数受试者都是 70 岁患者, 这种情况可能会导致 LBP 的高患病率。

众所周知, 破骨细胞在骨质疏松症中具有高度活性, 骨癌疼痛与破骨细胞活性之间的关系密切^[14-15]。老年人骨感觉神经纤维的密度增加; 通过较低 pH 敏感的感觉神经纤维和骨感觉神经纤维的病理改变来刺激伤害感受器。骨膜比骨骼的任何其他部分接受更多的感觉神经支配^[16]。破骨细胞中 NF- κ B 信号传导的激活对于它们的分化和激活是至关重要的, 而成骨细胞中的激活抑制骨形成^[17], 这对于导致骨形成是决定性的。据报道, VIP 在许多方面抑制 NF- κ B 的活化^[18]。值得注意的是, 本研究结果显示血清 VIP 水平与腰背部疼痛及腰椎及髌部 BMD 呈正相关。虽然没有研究骨质疏松症诱导的 LBP 的机制, 由于大多数受试者是老年妇女, 骨质疏松症的存在不容忽视, 本研究发现 LBP 患者中骨密度相对较低, 骨质疏松症患病率较高。因此认为血清 VIP 水平降低导致破骨细胞活性增加, 因此出现骨密度降低, 导致骨痛, 特别是老年妇女。本研究还观察了 VIP 与肌肉减少症步行速度、肌肉质量和握力的决定因素和 ODI、骨密度之间的相关性, 发现 VIP 与 ODI、步行速度和腰椎及股骨颈骨密度有关。

本研究有一些局限性。首先, 作为一项横断面研究, 它没有揭示肌肉减少症及骨密度、LBP 和 VIP 之间的因果关系。没有调查 LBP 患有或不患有肌肉减少症的原因, 例如腰椎间盘突出、腰椎管狭窄和脊柱畸形。其次, 该研究可能有一个受试者选择偏倚, 笔者在我院进行了这项研究, 招募的大部分人都是我院老年医学中心就诊且大部分超过了 60 岁。入选标准是独立生活, 能够走到调查的地方。这些因素影响本研究结果作为选择偏差, 特别是这种偏倚可能与本研究中肌肉减少症的低患病率有关。第三, 样本量小会影响研究结果应用于其它他情况, 有一定的局限性。总的来说, 本研究表明血清 VIP 水平与腰痛、骨质疏松症及肌肉减少症密切相关。

【参 考 文 献】

- [1] Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain[J]. Eur Spine J, 2006, 15(2): s192-s300.
- [2] Wan Q, Lin C, Li X, et al. MRI assessment of paraspinal muscles in patients with acute and chronic unilateral low back

- pain[J]. Br J Radiol, 2015, 88(1053): 20140546.
- [3] Goubert D, Oosterwijk JV, Meeus M, et al. Structural changes of lumbar muscles in non-specific low back pain: A systematic review [J]. Pain Physician, 2016, 19(7): E985.
- [4] Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard[J]. J Cachexia Sarcopenia & Muscle, 2018, 9(2): 269-278.
- [5] Aagaard T, Roed C, Dahl B, et al. Long-term prognosis and causes of death after spondylodiscitis: A Danish nationwide cohort study[J]. Infectious Dis, 2015, 48(3): 100-102.
- [6] Hida T, Shimokata H, Sakai Y, et al. Sarcopenia and sarcopenic leg as potential risk factors for acute osteoporotic vertebral fracture among older women[J]. Eur Spine J, 2015, 25(11): 1-8.
- [7] Deng C, Jin L. The effects of vasoactive intestinal peptide in neurodegenerative disorders[J]. Neurological Research, 2017, 39(1): 65-72.
- [8] Liang Y, Chen S, Yang Y, et al. Vasoactive intestinal peptide alleviates osteoarthritis effectively via inhibiting NF- κ B signaling pathway[J]. J Biomedical Science, 2018, 25(1): 25.
- [9] Mukohyama H, Ransjö M, Taniguchi H, et al. The inhibitory effects of vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on osteoclast formation are associated with upregulation of osteoprotegerin and downregulation of RANKL and RANK[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 271(1): 158-163.
- [10] Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia[J]. J American Medical Directors Association, 2014, 15(2): 95-101.
- [11] Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing[J]. J Cachexia Sarcopenia & Muscle, 2018, 9(1): 3-19.
- [12] Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (Sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability [J]. J American Geriatrics Society, 2010, 50(5): 889-896.
- [13] Suka M, Yoshida K. The national burden of musculoskeletal pain in Japan: Projections to the year 2055[J]. Clin J Pain, 2009, 25(4): 313.
- [14] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study[J]. J Bone Mineral Metabolism, 2009, 27(5): 620-628.
- [15] 蒋元斌, 史政康, 张伟中, 等. 唑来膦酸注射液治疗老年骨质疏松性腰背痛的临床疗效观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(2): 185-188.
- [16] Mattia C, Coluzzi F, Celidonio L, et al. Bone pain mechanism in osteoporosis: a narrative review [J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2016, 13(2): 97.
- [17] Jia C, Fei L, Min L, et al. NF- κ B inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by promoting β -catenin degradation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(23): 9469-9474.
- [18] Yin H, Cheng HM, Zhang F, et al. Vasoactive intestinal peptide ameliorates synovial cell functions of collagen-induced arthritis rats by down-regulating NF- κ B activity[J]. Immunological Investigations, 2005, 34(2): 153.

(收稿日期: 2020-04-03; 修回日期: 2020-05-16)