

绝经后女性血清硒水平与骨质疏松骨密度和骨代谢指标相关性研究

胡一新* 石小兵 谢润琪 毕宇 高翔

贵州省贵阳市第二人民医院骨科, 贵州 贵阳 55008

中图分类号: R592 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021)09-1329-04

摘要: **目的** 探索血清硒水平与绝经后妇女骨代谢指标以及腰椎和髋部骨密度之间相关性。**方法** 检测 156 例正常骨密度和 162 例骨质疏松症的血清硒、25-羟基维生素 D、PTH、骨钙素、PINP、CTX 和 NTX/Cr 等指标水平。腰椎和股骨颈的 BMD 通过双能 X 线吸收法测量。探索了血清硒水平与骨密度的关系。**结果** 骨质疏松症女性的血清硒水平低于正常骨密度的女性 ($P < 0.05$)。在骨质疏松症妇女中,血清硒水平与年龄、绝经年限、BMI、PTH、骨钙素、PINP、CTX 和 NTX/Cr 水平呈负相关,与 25-羟基维生素 D 水平呈正相关。在正常骨密度组,血清硒水平与这些参数均未发现明显的相关性。调整年龄和 BMI 后,腰椎和股骨颈骨密度与血清硒及 25-羟基维生素 D 水平呈显著正相关,与绝经年限、PTH、骨钙素、PINP、CTX 和 NTX/Cr 呈负相关。对年龄和 BMI 进行调整后,进行多元回归分析以确定 BMD 的预测因子,血清硒和 PINP、CTX 是腰椎和股骨颈骨密度的显著预测因子。**结论** 绝经后女性患者血清硒水平降低与腰椎和股骨颈骨密度降低密切相关。

关键词: 绝经后骨质疏松症; 硒; 年龄; 骨密度

Relationship between serum selenium level and bone mineral density and bone metabolism indexes in postmenopausal women

HU Yixin*, SHI Xiaobing, XIE Runqi, BI Yu, GAO Xiang

Department of Orthopedics, the Second People's Hospital of Guiyang City, Guiyang 55008, Guizhou, China

* Corresponding author; HU Yixin, Email: 227373307@qq.com

Abstract: Objective To explore the correlation between serum selenium level and bone metabolism index and bone mineral density (BMD) of the lumbar vertebrae and hip in postmenopausal women. **Methods** Serum levels of selenium, 25-hydroxyvitamin D, PTH, osteocalcin, PINP, CTX, and NTX/Cr were measured in 156 cases with normal BMD and 162 cases with osteoporosis. BMD of the lumbar vertebrae and femoral neck was measured with dual energy X-ray absorptiometry. The relationship between serum selenium level and BMD was explored. **Results** Serum levels of selenium in women with osteoporosis was lower than those in women with normal BMD ($P < 0.05$). In women with osteoporosis, the levels of serum selenium were negatively correlated with age, menopausal years, BMI, PTH, osteocalcin, PINP, CTX, and NTX/Cr, but were positively correlated with the concentration of 25-hydroxyvitamin D. No significant correlation was found between serum selenium concentration and above parameters in normal BMD group. After adjusting age and BMI, BMD of the lumbar vertebrae and femoral neck was positively correlated with serum selenium and 25-hydroxyvitamin D concentration, but was negatively correlated with menopausal years, PTH, osteocalcin, PINP, CTX, and NTX/Cr. After adjusting for age and BMI, multiple regression analysis was performed to determine the predictors of BMD. Serum selenium, PINP, and CTX were significant predictors of BMD of the lumbar vertebrae and femoral neck. **Conclusion** The decrease of serum selenium level in postmenopausal women is closely correlated to the decrease of BMD of the lumbar vertebrae and femoral neck.

Key words: postmenopausal osteoporosis; selenium; age; bone mineral density

微量元素硒是发育、健康和预防年龄相关疾病所必需的^[1-2]。硒的生物有效性依赖于营养,导致

不同群体之间硒的充足性不同。欧洲,包括进行这项研究的德国、法国、苏格兰和英格兰,与美国和亚洲相比相对不足^[3]。在人类中,有 25 个基因编码硒蛋白^[2,4-5],其中的氨基酸硒半胱氨酸通过特定的

* 通信作者: 胡一新, Email: 227373307@qq.com

tRNA 结合到蛋白质翻译过程中。虽然几种硒蛋白的功能尚不清楚,但许多硒蛋白具有抗氧化活性并清除活性氧^[4]。硒蛋白参与维持细胞氧化还原平衡,在骨细胞增殖、骨细胞分化和炎症的调节过程中发挥重要作用^[6-7]。对啮齿类动物的膳食补充研究揭示了骨骼中硒的重要作用^[8]。总之,这些研究揭示了硒对骨健康有重要作用;因此本研究通过检测绝经后女性骨密度和骨转换指标以及血清硒水平,探索之间相关性。

1 材料和方法

1.1 患者

本研究纳入 2018 年 1 月至 2020 年 5 月期间在我院进行体检的健康绝经后女性作为研究对象;纳入标准:绝经后健康女性,年龄在 45 岁至 65 岁之间;排除标准:会影响骨密度的药物使用,例如骨质疏松症药物,包括双膦酸盐,选择性雌激素受体调节剂,含硒、钙和维生素 D 的多种维生素补充剂,中草药,类固醇,口服避孕药,雌激素和雄性激素;有吸烟,饮酒病史;没有测量血清钙,磷酸盐,骨钙素或 C 端交联端肽(CTX);甲状腺疾病,慢性乙型肝炎或结核病的病史。本研究得到医院伦理委员会的批准(2019010102);所有受试者均签署知情同意书。按照骨密度检测结果,纳入正常骨密度和骨质疏松症患者资料和检测相关指标进行下一步分析。

1.2 检测指标

获取受试者一般情况,如年龄、绝经年限,体重(kg),身高(cm)和身体质量指数(BMI)(kg/m^2)。同时所有受试者在腰椎($L_1 \sim L_4$)和左侧股骨颈使用骨密度仪(Lunar iDXA, GE Healthcare Lunar, Madison, WI)进行骨密度检测,测量精度为 $0.007 \text{ g}/\text{cm}^2$ ($CV=0.5\%$)。在禁食 $>8 \text{ h}$ 后,清晨从肘前静脉抽取血样和留取尿液样本,用于测量骨代谢和一般生化参数。使用荧光分光光度法检测血清硒的水平,正常范围为 $18.0 \sim 40.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。用放射免疫测定法测定 25-OH 维生素 D (ng/mL)、甲状旁腺素(PTH) (pg/mL);使用试剂盒检测血清骨钙素(ng/mL), I 型前胶原氨基端前肽(PINP) (ng/mL), I 型胶原 C 端端肽(CTX) (ng/mL)以及尿 I 型胶原 N 端肽(N-telopeptide of type I collagen, NTX)/肌酐的比率(NTX/Cr)。

1.3 统计学处理

根据 BMD 结果将受试者分为两组:正常组(BMD T 值 >-1.0)或骨质疏松组(BMD T 值

<-2.5)。两组之间在临床和生化特征上的差异使用连续性变量的 student t 检验或 Mann-Whitney U 检验或类别变量的卡方检验确定。偏相关分析用于调整年龄和 BMI。通过多元回归分析确定骨密度与其他变量之间的独立关系。在双变量相关分析中,所选择的自变量与 BMD 有显著的相关性。采用逐步多元回归分析,在校正其他自变量后,确定一个自变量对血清硒水平的影响。用 F 的概率选择纳入模型的变量,输入 P 值小于 0.10 的变量,将 $P>0.11$ 的变量从模型中剔除。使用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。 P 值 <0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

两组的人体测量学、生化参数、骨密度如表 1 所示。骨质疏松组组的年龄和体质指数均高于正常骨密度组(P 均 <0.001)。骨质疏松组血清硒和 25-羟基维生素 D 水平低于正常骨密度组($P<0.001$)。绝经后妇女血清 PTH、骨钙素、PINP、CTX 和 NTX/Cr 水平高于绝经前妇女($P<0.001$)。骨质疏松组腰椎和股骨颈骨密度明显低于正常骨密度组(P 均 <0.001)。

表 1 研究对象的特征($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Characteristics of the study subjects($\bar{x} \pm s$)

项目	正常骨密度组	骨质疏松组	P 值
人数/例	156	162	
年龄/岁	51.2 ± 4.1	58.1 ± 7.6	<0.001
绝经年限/年	6.1 ± 2.4	15.2 ± 5.3	0.071
身高/(cm)	160.4 ± 4.92	158.4 ± 5.23	0.076
体重/(kg)	54.7 ± 6.72	56.8 ± 8.27	0.087
BMI/(kg/m^2)	21.27 ± 2.52	22.04 ± 3.04	0.062
25-羟基维生素 D/(ng/mL)	17.53 ± 5.49	13.12 ± 4.16	0.015
PTH/(pg/mL)	31.48 ± 5.44	45.74 ± 7.45	<0.001
骨钙素/(ng/mL)	14.12 ± 6.49	17.12 ± 9.16	0.016
PINP/(ng/mL)	43.32 ± 10.33	63.3 ± 17.34	<0.001
CTX/(ng/mL)	0.34 ± 0.20	0.41 ± 0.24	<0.001
NTX/Cr	35.33 ± 10.32	59.34 ± 15.56	<0.001
硒/($\mu\text{g}/\text{mL}$)	34.05 ± 9.65	15.67 ± 4.23	<0.001
腰椎 BMD/(g/cm^2)	0.96 ± 0.19	0.65 ± 0.17	<0.001
股骨颈 BMD/(g/cm^2)	0.91 ± 0.12	0.63 ± 0.15	<0.001

2.2 血清硒水平相关分析

表 2 显示了血清硒水平与人体测量学和生化变量之间的关系。在骨质疏松组妇女中,血清硒水平与年龄、绝经年限, BMI、PTH、骨钙素、PINP、CTX 和 NTX/Cr 水平呈负相关,与 25-羟基维生素 D 水平呈正相关。在正常骨密度组,血清硒水平与这些参数

均未发现明显的相关性。

表 2 研究对象中血清硒水平与年龄、人体测量学和生化变量之间的相关性分析

Table 2 Correlation analyses between serum selenium concentrations and age, anthropometric and biochemical variables in the study subjects

项目	正常骨密度		骨质疏松症	
	r	P	r	P
年龄	0.037	0.690	-0.327	<0.001
绝经年限	0.116	0.254	-0.116	0.012
身高	-0.086	0.186	-0.131	0.061
体重	0.014	0.922	-0.285	0.074
BMI	0.046	0.625	-0.108	<0.001
25-羟基维生素 D	-0.074	0.395	0.255	<0.001
PTH	0.073	0.434	-0.004	<0.001
骨钙素	-0.032	0.314	-0.214	<0.001
PINP	-0.093	0.374	-0.255	<0.001
CTX	-0.025	0.334	-0.234	<0.001
NTX/Cr	-0.057	0.322	-0.425	<0.001

表 3 绝经后妇女的骨密度与人体测量学和生化变量之间的未经调整、年龄、BMI 调整的相关分析

Table 3 Unadjusted, and age-, BMI-adjusted correlation analyses between bone mineral density and anthropometric and biochemical variables in postmenopausal women

项目	未调整腰椎 BMD		已调整腰椎 BMD		未调整股骨颈 BMD		已调整股骨颈 BMD	
	r	P	r	P	r	P	r	P
年龄	-0.412	<0.001			-0.311	<0.001		
BMI	0.353	<0.001			0.212	0.011		
绝经年限	-0.113	0.002	-0.064	0.008	-0.062	0.002	-0.082	0.002
25-羟基维生素 D	-0.175	0.003	-0.137	0.002	-0.073	0.003	-0.093	0.015
硒	0.145	0.014	0.264	<0.001	0.245	<0.001	0.246	<0.001
PTH	-0.164	0.002	-0.175	0.002	-0.008	0.003	-0.066	0.003
骨钙素	-0.264	<0.001	-0.312	<0.001	-0.216	0.007	-0.151	0.016
PINP	-0.135	<0.001	-0.454	<0.001	-0.143	<0.001	-0.157	<0.001
CTX	-0.223	<0.001	-0.523	<0.001	-0.144	<0.001	-0.158	<0.001
NTX/Cr	-0.147	<0.001	-0.234	<0.001	-0.156	<0.001	-0.163	<0.001

表 4 绝经后妇女骨密度(因变量)与相关变量(因变量)之间相关性的多元回归分析

Table 4 Multiple regression analysis for the correlation between bone mineral density (dependent variable) and related variables (independent) in postmenopausal women

变量	腰椎 BMD		股骨颈 BMD	
	β	P	β	P
年龄	-0.457	<0.001	-0.560	<0.001
绝经年限	-0.209	<0.001	-0.158	0.011
BMI	0.063	0.280	0.265	0.923
25-羟基维生素 D	0.111	0.062	0.562	0.153
硒	-0.067	0.006	-0.198	0.007
PTH	0.251	0.078	0.625	0.112
骨钙素	0.045	0.089	0.516	0.158
PINP	-0.422	<0.001	-0.023	0.005
CTX	-0.205	<0.001	-0.034	<0.001
NTX/Cr	0.133	0.072	0.115	0.283
R ²	0.288	0.253		

2.3 骨密度与血清硒水平等指标相关分析

如表 3 所示,腰椎骨密度与年龄、绝经年限、PTH、骨钙素、PINP、CTX 和 NTX/Cr 呈负相关,与 BMI、25-羟基维生素 D 和血清硒水平呈正相关。股骨颈骨密度与 BMI、25-羟基维生素 D 和血清硒水平呈正相关,与年龄、绝经年限、PTH、骨钙素、PINP、CTX 和 NTX/Cr 呈负相关。调整年龄和 BMI 后,腰椎和股骨颈骨密度与血清硒及 25-羟基维生素 D 水平呈显著正相关,与绝经年限、PTH、骨钙素、PINP、CTX 和 NTX/Cr 呈负相关。

2.4 多元回归分析结果

对年龄和 BMI 进行调整后,进行多元回归分析以确定 BMD 的预测因子(表 4)。以年龄、绝经年限、BMI、血清硒、25-羟基维生素 D、PTH、骨钙素、PINP、CTX 和 NTX/Cr 水平为自变量时,年龄、绝经年限、血清硒和 PINP、CTX 是腰椎和股骨颈骨密度的显著预测因子。

3 讨论

在这项研究中,通过分析在医院进行定期健康检查的受试者中硒与骨密度和骨代谢之间的关系。结果表明,正常骨密度组女性血清硒水平明显升高,而骨质疏松症组的受试者血清硒水平明显降低。经过调整后,与血清硒水平较高的人群相比,血清硒水平较低的人群骨质疏松症的风险明显更高。

尽管微量元素可以在以适当控制的基础人群的试验中用作生物标志物,但先前的研究也分析了血清硒水平与骨骼健康之间的关系^[9]。Odabasi 等^[10]比较了绝经后骨质疏松妇女的红细胞和血浆中的微量元素水平(例如镁、铜和硒)与体质指数匹配的健

康绝经后妇女的水平。两组之间只有红细胞和血浆镁水平显著不同。另一项研究^[11]发现,绝经后患有骨质减少或骨质疏松症的妇女与健康对照者的血清硒水平和腰椎 BMD 之间没有相关性。相反,Atiyeh 等^[12]发现与骨质疏松症组相比,对照组的血清硒水平更高($P < 0.001$),硒水平较高的人股骨颈和腰椎 BMD 值也较高。Beukhof 等^[13]在健康的欧洲老年男性中将血浆硒蛋白和硒水平与 BMD 和甲状腺功能值进行了比较,他们发现,在这些男性中,硒状态与 BMD 值呈正相关,与甲状腺功能无关。本研究发现骨密度正常的对照组血清硒水平显著高于骨质疏松症组。血清硒水平较高的受试者其股骨颈和腰椎的 BMD 也较高($P < 0.001$)。

低硒水平导致骨密度降低的机制尚未完全明了。但是,硒在骨骼微环境中支持免疫监视方面具有重要的抗氧化剂防御作用。研究表明,过量的细胞内活性氧会抑制骨髓基质细胞的破骨细胞分化,并导致骨质疏松症的发展^[14]。硒在细胞周期进程和细胞增殖中起着至关重要的作用。缺失硒导致 G2 细胞周期停滞,可以通过使用亚硒酸盐或 SeMet^[15]。硒是必不可少的营养素。男性和女性的建议每日摄入量约为 $55 \mu\text{g}$ ^[16]。由于人体无法制造该元素,因此必须从外部来源提供。可以从饮食中获取硒(例如,从海鲜、肉和谷物中获取),但是食物硒含量的主要决定因素是土壤中硒的含量^[17]。我们的研究结果对欧洲,非洲和亚洲的某些硒摄入不足的人群特别有意义^[18]。

我们的研究有一些局限性。首先,不能完全排除通过饮食而对血清硒水平的影响。其次,本研究所纳入的对象均为在我院进行一般健康检查的志愿者,因此受试者人数较少且身体较好。因此,研究人群可能无法代表中国,并且结果可能会受到选择偏见的影响。最后,我们没有考虑其他潜在混杂因素对骨质疏松症风险的影响,这些因素可能导致可能的残留混杂效应。

总之,我们的研究表明,较低的血清硒水平与 BMD 降低独立相关,与其他骨质疏松症危险因素密切相关。在测量骨质疏松症患者发现血清硒水平较低,并在必要时考虑使用硒补充剂。

【参 考 文 献】

[1] Siming Y, Kar Him L, Siu To C, et al. Polysaccharide-protein complex-decorated selenium nanosystem as an efficient bone-formation therapeutic [J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(32):

5215-5219.

- [2] 郭金伟, 张孝华, 罗辑, 等. 硒元素与绝经后女性骨质疏松症相关性研究 [J]. *西南医科大学学报*, 2019, 42(4): 351-354.
- [3] Antonia H, Apostolos G, Elaine M, et al. Bone turnover and bone mineral density are independently related to selenium status in healthy euthyroid postmenopausal women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11): 4061-4070.
- [4] Kryukov G, Castellano S, Novoselov S, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes [J]. *Science (New York)*, 2003, 300(5624): 1439-1443.
- [5] 张弛, 吴海燕, 冉青, 等. 自固化载硒纳米微粒/磷酸钙复合骨修复材料的制备及性能 [J]. *四川大学学报(自然科学版)*, 2019, 56(1): 125-134.
- [6] Hatfield DL, Tsuji PA, Carlson BA, et al. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(3): 112-120.
- [7] Köhrle J, Jakob F, Contempéré B, et al. Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System [J]. *Endocr Rev*, 2006, 26(7): 944-984.
- [8] Moreno-Reyes R, Egrise D, Nève J, et al. Selenium deficiency-induced growth retardation is associated with an impaired bone metabolism and osteopenia [J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(8): 1556-1563.
- [9] Solovoyev N, Vanhaecke F, Michalke B. Selenium and iodine in diabetes mellitus with a focus on the interplay and speciation of the elements [J]. *J Trace Elements Med Biol*, 2019, 56: 69-80.
- [10] Odabasi E, Turan M, Aydın A, et al. Magnesium, zinc, copper, manganese, and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis. Can magnesium play a key role in osteoporosis? [J]. *Ann Acad Med Singap*, 2008, 37(7): 564-567.
- [11] Arikani D, Coskun A, Ozer A, et al. Plasma selenium, zinc, copper and lipid levels in postmenopausal Turkish women and their relation with osteoporosis [J]. *Biol Trace Element Res*, 2011, 144: 407-417.
- [12] Atiyeh Al-E-Ahmad, Parsian H, Fathi M, et al. ALOX12 gene polymorphisms and serum selenium status in elderly osteoporotic patients [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27(12): 1717-1722.
- [13] Beukhof C, Medici M, van den Beld A, et al. Selenium status is positively associated with bone mineral density in healthy aging european men [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152748.
- [14] Xu Z, Wang X, Xiao D, et al. Hydrogen sulfide protects MC3T3-E1 osteoblastic cells against H₂O₂-induced oxidative damage-implications for the treatment of osteoporosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(10): 1314-1323.
- [15] Hooper L. Guidelines for diet in secondary prevention of cardiovascular disease [J]. *J Human Nutr Dietet*, 2002, 15(2): 161-162.
- [16] Whanger P. Selenium and its relationship to cancer: an update [J]. *Br J Nutr*, 2004, 91(1): 11-28.
- [17] Rayman M. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake [J]. *Br J Nutr*, 2008, 100(2): 254-268.
- [18] Johnson C, Fordyce F, Rayman M. Symposium on 'Geographical and geological influences on nutrition': Factors controlling the distribution of selenium in the environment and their impact on health and nutrition [J]. *Proc Nutr Soc*, 2010, 69(1): 119-132.

(收稿日期: 2020-08-28; 修回日期: 2020-10-03)