

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.017

同型半胱氨酸水平与女性绝经期骨质疏松相关性研究*

王娟¹ 阮祥燕¹ 殷冬梅¹ 金凤羽¹ 吴小滢^{2Δ}

(1 首都医科大学附属北京妇产医院 北京 100020; 2 北京安贞医院 北京 100029)

摘要 目的:通过分析女性绝经期不同骨密度人群的血浆同型半胱氨酸(HCY)指标,探讨同型半胱氨酸在女性绝经期骨质疏松发生过程中的作用及其潜在的临床价值。**方法:**收集 2014 年 3 月至 2016 年 3 月我院体检中心进行体检的女性绝经期妇女(>60 岁)血样标本共计 625 例,根据体检的骨密度报告对其进行分组,骨质疏松组 215 例,骨量减少组 309 例,骨量正常组 101 例,测量每组的同型半胱氨酸水平。**结果:**骨密度程度与同型半胱氨酸水平存在负相关关系($r_s=-0.763$, $P=0.046$),三组之间的同型半胱氨酸水平也存在显著差异($F=4.807$, $P<0.016$),其中骨质疏松组指标最高,骨量正常组指标最低。**结论:**同型半胱氨酸是重要的骨代谢指标,在衡量绝经期妇女骨质疏松进展中具有重要的意义。

关键词:绝经期;骨质疏松;同型半胱氨酸;骨转化指标;骨密度

中图分类号:R711.51;R68 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)19-3672-03

Correlative Research of the Homocysteine Levels with Osteoporosis in Postmenopausal Women*

WANG Juan¹, RUAN Xiang-yan¹, YIN Dong-mei¹, JIN Feng-yu¹, WU Xiao-ying^{2Δ}

(1 Department of endocrinology Affiliated Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100020, China;

2 Department of Cardiovascular internal medicine, Anzhen Hospital, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT Objective: By analyzing the different bone mineral density in postmenopausal women crowd plasma homocysteine (HCy) indicators on the role of homocysteine in the process of osteoporosis in postmenopausal women and its potential clinical value. **Methods:** Collected from March 2014 to March 2016 XX Hospital Medical Center for medical examination of female postmenopausal women (> 60 years) blood samples totaling 625 cases, according to the medical report of their bone density group, osteoporosis group of 215 cases, osteopenia group of 309 cases, 101 cases of normal bone mass, measuring homocysteine levels for each group. **Results:** Between the three groups of homocysteine levels were significantly different ($P<0.05$), in which the highest set of indicators of osteoporosis, bone mass index normal minimum. **Conclusion:** Homocysteine is an important indicator of bone metabolism, and has important significance in postmenopausal women with osteoporosis to measure progress.

Key words: Menopause; Osteoporosis; Homocysteine; Bone turnover markers; Bone mineral density

Chinese Library Classification(CLC): R711.51; R68 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)19-3672-03

前言

随着人口老龄化时代的到来,骨质疏松症逐渐成为影响人类健康的重要危险因素之一。世界卫生组织预计,到本世纪中叶,骨质疏松所致骨折患者将成为威胁老龄患者生命的重要危险因素。绝经期女性由于其生理学变化,骨质疏松发生率明显高于其他年龄组人群。同型半胱氨酸(Homocysteine, HCY)被认为是与骨质疏松密切相关的独立危险因素,其主要为蛋氨酸循环代谢产物,影响因素包括遗传因素最常见的是 G677T 点突变影响机体的叶酸代谢途径,膳食影响诸如烟酒咖啡等使用,疾病与药物因素诸如慢性肾功能不全、甲状腺功能减退、贫血、风湿免疫疾病、恶性肿瘤、免疫抑制剂使用、抗癫痫药物等,以

及年龄、性别因素尤其是女性绝经后 HCY 明显增高可能与雌激素调节有关^[1-3]。为了进一步研究绝经期女性骨质疏松情况与同型半胱氨酸水平的相关性,本研究对本院体检中心 2014 年 3 月至 2016 年 3 月进行体检的女性绝经期(>60 岁)患者进行了骨密度与血清同型半胱氨酸水平的检测,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本院体检中心从 2014 年 3 月至 2016 年 3 月进行检查的女性绝经期患者共计 625 例,平均年龄为 68.1 ± 7.9 岁。骨质疏松诊断标准参考 1994 年世界卫生组织推荐的骨质疏松诊断标准,患者骨密度低于同性别人群峰值骨量均值 1.0-2.5 个标准

* 基金项目:首都卫生发展科研专项基金项目(2016-2-2113)

作者简介:王娟(1974-),女,医学学士,主要研究方向:妇科内分泌, E-mail: drjuanwang@163.com

Δ 通讯作者:吴小滢(1973-),女,硕士生导师,副教授,主要研究方向:心血管内科, E-mail: drxiaoyingwu@163.com, 电话: 13901203191

(收稿日期:2016-08-09 接受日期:2016-08-30)

差之内诊断为骨量减少,低于同性别人群峰值骨量 2.5 个标准差以上诊断骨质疏松症;或者采用骨密度比同性别峰值骨量均值减少 13-24%诊断为骨量减少,比同性别峰值骨量减少 25%以上骨量为骨质疏松症。共计纳入研究患者 625 例,经上述标准进行分组,骨质疏松组(osteoporosis)215 例,骨量减少组(osteopenia)309 例,骨量正常组(normal)101 例。

1.2 检验方法

所有入组研究个体均采取晨起空腹静脉血抽取的收集方案,每例患者采集 3 mL,离心、分离血清,放置于 -70℃ 冰箱备用,血清 Hcy 采用循环酶法,检测仪器应用 BECKMAN COULTER AU2700 全自动生化分析仪,试剂、校准品、质控品由北京爱必信生物科技公司提供,主要采取胱硫醚循环酶法,货号 Cat # Abt - 102。试剂作用原理为首先把结合或聚合状态的 Hcy (氧化型的 Hcy) 还原成游离型的 Hcy,然后游离型的 Hcy 与丝氨酸在胱硫醚合成酶(CBS)的作用下形成胱硫醚,形成的胱硫醚在胱硫醚裂解酶(CBL)的作用下形成 Hcy、丙酮酸和氨。丙酮酸与 NADH(辅酶)在乳酸脱氢酶(LDH)的作用下反应,NADH 转化为 NAD⁺ 在 340nm 下每分钟转化的速率直接与 Hcy 的浓度正相关。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析研究,同型半胱氨酸以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料统计分析前采取正态性检验,均满足正态分布,不同骨密度分级与同型半胱氨酸水平采用 Spearman 相关分析,同时对不同分级组间均数的比较采取单因素方差分析,组间两两的比较采用 Bonferroni 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有入组患者均顺利获得血清样本并予以检测,其中骨质疏松组 HCY 为 28.92 ± 7.32 ,骨量减少组为 18.57 ± 5.86 ,而骨量正常组为 13.12 ± 3.98 。Spearman 相关分析的结果显示骨密度分级与同型半胱氨酸水平存在负相关关系($r_s = -0.763, P = 0.046$)。单因素方差分析的结果显示,三组之间均数的差异具有统计学意义($F = 4.807, P < 0.016$)。进一步的组间的两两比较结果也显示,骨质疏松组和骨量减少组、骨量正常组之间的血清 HCY 水平均有统计学意义($P < 0.05$),骨量减少组和骨量正常组之间的血清 HCY 水平也有统计学意义($P < 0.05$)。图 1 所示为三组血清 HCY 水平,可见骨质疏松组最高,骨量正常组最低,说明 HCY 在骨质疏松发生患者中具有较高的表达现象,是重要的血清学骨质疏松评估指标之一,可以对其上下游机制进行深入研究。

3 讨论

骨质疏松症已经成为绝经期女性的骨折重要危险因素之首,目前认为其属于与激素水平失衡后导致的代谢性骨病^[4,5]。在局部的显微结构中可见患者的骨科小梁结构减少严重,患者的骨合成明显低于骨吸收速度,表现为骨骼多处疼痛、易发生骨质疏松性骨折为临床表现。根据目前的世界卫生组织报告,骨质疏松疾病及相关骨折对人类的危害呈现迅速上升趋势,既往研究提示欧洲、北美患者居多,造成大笔的医疗费用支出。而

随着我国进入老龄化社会,骨质疏松及相关并发症在骨科、妇产科、疼痛科门诊患者呈现迅速增加的趋势,尤其是针对绝经期女性患者,其发生率与骨折发生率居于人群首位^[6,7]。对于绝经期女的骨质疏松需要极为关注,提倡早预防、早发现、早治疗是解决绝经期女性骨质疏松症患者的正确治疗临床路径。

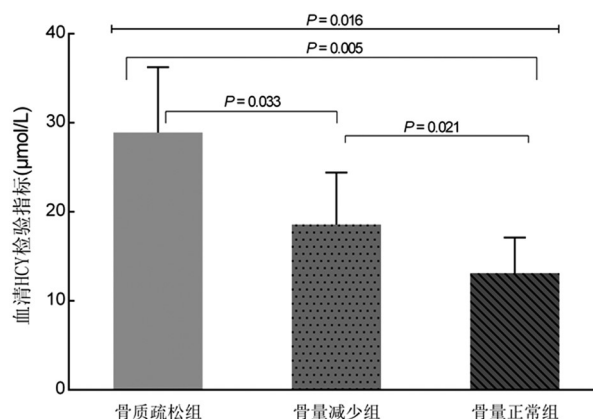


图 1 三组患者血清 HCY 检验指标(单位 μmol/L)

Fig.1 Three groups of patients with serum HCY test index

对于骨质疏松的诊断检测目前通用的是骨密度计,骨密度也被认为是评估骨质疏松性骨折发生的重要预测和诊断指标之一,通过人体大关节如腕关节、髋关节及脊柱相关部位的骨密度检测可以总体评估患者的骨质疏松程度及发生骨折的危险度;测量特点部位的骨密度可以评估局部的骨量水平及骨折发生的危险程度。当然,实验室指标中的血清钙、血清磷及碱性磷酸酶水平、甲状旁腺素等都是目前临床上常用的评估骨质疏松程度的指标,而近应用上引起了年来 HCY 作为一种较新的评估骨质疏松血清学指标在临床专家和学者们的关注。HCY 是人体内非必需的含硫氨基酸,机体自身无法合成 HCY,通过食物中的甲硫氨酸在体内的肌肉、肝脏或者其他组织中的甲基转移酶作用下,由 ATP 提供能量发生去甲基化从而转化为 S-腺苷 HCY,最终代谢为 HCY 存在于体内血液循环中。目前研究表明较高水平的 HCY 影响到人体的骨代谢状态。部分研究认为高 HCY 会造成体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增加,加速细胞衰老,同时使得金属蛋白酶 MMPs 及其抑制剂表达与活性异常,从而影响组织的修复、重构;另一个方面,有研究提示 HCY 可能对血流动力学造成影响^[8-10],从而影响到骨骼代谢过程中的重要营养物质的供给。在细胞学层面的研究发现,HCY 明显增强了破骨细胞的活性与增殖,降低成骨细胞的活性及促进其凋亡,改变细胞基质与骨胶原之间的连接,导致骨密度下降,并且通过 RANKL 通路诱导细胞分化为破骨细胞和抑制破骨细胞凋亡通路。目前多数研究都认为 HCY 可以作为骨质疏松症的一个重要独立危险因素进行评估和干预,对绝经后女性、老年人等均具有非常重要的意义^[11-13]。

本研究为观察性研究,从较多的样本中得出相关的结论是绝经期女性骨质疏松人群中 HCY 具有较高的表达,也与国外的研究基本得到了验证^[14-16]。但是,针对绝经期女性非骨质疏松人群,高 HCY 可能也是具有非常重要的预测意义。毕竟随着年龄和激素水平的改变,骨质疏松是一个衰老的代谢性表现,即便患者没有检测到骨质疏松的结果,也应该对其进行相关的干

预,可能推迟骨质疏松的发生。对于降低高 HCY 血症,目前国内外认为常规的药物治​​疗包括补充 B 族维生素、甜菜碱、N- 乙酰半胱氨酸及中医药等方案^[17,18]。当然,后期我们需要前瞻性的干预研究去分析 HCY 与骨质疏松发生的概率。

HCY 是目前广泛应用于临床的多种慢性衰老性疾病的危险因素,包括心脑血管疾病、糖尿病及其并发症、血管性痴呆、骨质疏松等诸多疾病^[19,20]。对其进行检测后,预测女性绝经期骨质疏松的发生和发展,干预治疗后推迟骨质疏松的进展或者降低骨质疏松的程度,都是具有非常重要的意义。

参考文献(References)

- [1] 刘文华, 汤姗姗, 黄哲人, 等. 绝经后女性同型半胱氨酸、脂质水平、CRP、NLR 与骨量减少的关系[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(1): 103-106
Liu Wen-hua, Tang Shan-shan, Huang Zhe-ren, et al. Relationship between Homocysteine, Lipid, CRP, NLR Levels and Osteopenia in Postmenopausal Women [J]. Journal Of International Obstetrics And Gynecology, 2016, 43(1): 103-106
- [2] 闫慧, 高飞. 同型半胱氨酸水平与骨密度及骨转化标志物的相关性分析[J]. 中国临床研究, 2015, 28(9): 1135-1138
Yan Hui, Gao Fei. Association of homocysteine levels with bone mineral density and bone turnover markers[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2015, 28(9): 1135-1138
- [3] Bahtiri E, Islami H, Rexhepi S, et al. Relationship of homocysteine levels with lumbar spine and femur neck BMD in postmenopausal women[J]. Acta Reumatol Port, 2015, 40(4): 355-362
- [4] Jianbo L, Zhang H, Yan L, et al. Homocysteine, an additional factor, is linked to osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes [J]. J Bone Miner Metab, 2014, 32(6): 718-724
- [5] Akpolat V, Bilgin HM, Celik MY, et al. An evaluation of nitric oxide, folate, homocysteine levels and lipid peroxidation in postmenopausal osteoporosis[J]. Adv Clin Exp Med, 2013, 22(3): 403-409
- [6] Kim BJ, Koh JM, Ahn SH, et al. High serum total homocysteine levels accelerate hip bone loss in healthy premenopausal women and men [J]. Bone, 2013, 52(1): 56-62
- [7] Urano T, Shiraki M, Ouchi Y, et al. Association of circulating sclerostin levels with fat mass and metabolic disease-related markers in Japanese postmenopausal women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8): E1473-1477
- [8] Urano T, Shiraki M, Saito M, et al. Polymorphism of SLC25A32, the folate transporter gene, is associated with plasma folate levels and bone fractures in Japanese postmenopausal women[J]. Geriatr Gerontol Int, 2014, 14(4): 942-946
- [9] Kim BJ, Koh JM, Ahn SH, et al. High serum total homocysteine levels accelerate hip bone loss in healthy premenopausal women and men [J]. Bone, 2013, 52(1): 56-62
- [10] 杨立顺, 袁海生, 沈兴娅, 等. 绝经后骨质疏松症相关骨代谢指标的分析[J]. 检验医学, 2013, 28(8): 685-689
Yang Li-shun, Yuan Hai-sheng, Shen Xing-ya, et al. The analysis of related bone metabolism indicators in postmenopausal osteoporosis [J]. Laboratory medicine, 2013, 28(8): 685-689
- [11] Lv H, Ma X, Che T, et al. Methylation of the promoter A of estrogen receptor alpha gene in hBMSC and osteoblasts and its correlation with homocysteine[J]. Mol Cell Biochem, 2011, 355(1-2): 35-45
- [12] 王萍, 郑旭, 魏云, 等. 骨质疏松患者血清同型半胱氨酸检测的价值评估[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(8): 780-781
Wang Ping, Zhen Xu, Wei Yun, et al. Osteoporosis in patients with serum homocysteine detection value evaluation [J]. Mark immune analysis and clinical, 2015, 22(8): 780-781
- [13] 李宝亮, 苏华, 陈深. 血同型半胱氨酸水平与绝经后女性骨折的相关研究[J]. 河北医药, 2014, 36(21): 3317-3318
Li Bao-liang, Su Hua, Chen Shen. Blood homocysteine levels and the related research of fracture among postmenopausal women [J]. Hebei Medical Journal, 2014, 36(21): 3317-3318
- [14] Tarakida A, Iino K, Abe K, et al. Hypercholesterolemia accelerates bone loss in postmenopausal women [J]. Climacteric, 2011, 14(1): 105-111
- [15] Ouzzif Z, Oumghar K, Sbai K, et al. Relation of plasma total homocysteine, folate and vitamin B12 levels to bone mineral density in Moroccan healthy postmenopausal women [J]. Rheumatol Int, 2012, 32(1): 123-128
- [16] Özkaya E, Cakir E, Okuyan E, et al. Comparison of the effects of surgical and natural menopause on carotid intima media thickness, osteoporosis, and homocysteine levels[J]. Menopause, 2011, 18(1): 73-76
- [17] Bucciarelli P, Martini G, Martinelli I, et al. The relationship between plasma homocysteine levels and bone mineral density in post-menopausal women[J]. Eur J Intern Med, 2010, 21(4): 301-305
- [18] Yilmaz N, Eren E. Homocysteine oxidative stress and relation to bone mineral density in post-menopausal osteoporosis[J]. Aging Clin Exp Res, 2009, 21(4-5): 353-357
- [19] 尹航. 同型半胱氨酸水平与不同年龄女性冠心病相关性研究[J]. 中国社区医生, 2016, 32(9): 1139, 1141
Yin Hang. Study on the relationship between homocysteine levels and women with coronary heart disease in different ages [J]. The Chinese community doctor, 2016, 32(9): 1139, 1141
- [20] Zhang H, Tao X, Wu J. Association of homocysteine, vitamin B12, and folate with bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(5): 1003-1009