

血清视黄醇结合蛋白4及骨桥蛋白与绝经后骨质疏松症的相关性研究

于彩霞, 巩云霏, 闫 苏, 孙国宗, 赵江彦, 王会芳

(涿州市医院检验科, 河北涿州 072750)

摘要: 目的 探讨绝经后妇女血清视黄醇结合蛋白4 (retinol binding protein 4, RBP4) 及骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 水平与骨密度 (bone mineral density, BMD) 的关系, 分析其在绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 中的应用价值。方法 对262例绝经后妇女进行研究双能X线骨密度仪测量腰椎1-4 (L1-4) 和左侧股骨颈 (FN), 测定血中RBP4, OPN, I型原胶原N-端前肽 (PINP), β -胶原降解产物 (β -CTX), 甲状旁腺素 (PTH), 骨钙素 (OC), 血钙 (Ca) 及血磷 (P) 水平。ROC曲线分析RBP4及OPN诊断PMOP的价值。结果 骨质疏松组血清RBP4 ($\mu\text{g/ml}$) (25.13 ± 4.74 , 18.46 ± 4.25 和 15.30 ± 3.87) 及OPN (ng/ml) (13.58 ± 4.42 , 10.47 ± 3.46 和 8.24 ± 3.13) 水平均明显高于骨量减少组和正常组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。相关分析显示, 骨质疏松组血清RBP4及OPN水平与 β -CTX呈正相关 ($r=0.291, 0.284$, 均 $P < 0.05$), 与Ca, L1-4及左FN骨密度呈负相关 ($r=-0.247, -0.513, -0.486, -0.265, -0.556, -0.574$, 均 $P < 0.05$)。ROC曲线显示, 血清RBP4及OPN水平为 $21.53 \mu\text{g/ml}$ 和 12.27 ng/ml 是诊断PMOP的最佳截值。结论 血清RBP4及OPN水平升高与低BMD相关, 是影响PMOP发生的关键因子。

关键词: 绝经后骨质疏松症; 视黄醇结合蛋白4; 骨桥蛋白; 骨密度

中图分类号: R591.1; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 02-112-05

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2020.02.031

Relationship between Serum Retinol Binding Protein 4 and Osteopontin and Postmenopausal Osteoporosis

YU Cai-xia, GONG Yun-fei, YAN Su, SUN Guo-zong, ZHAO Jiang-yan, WANG Hui-fang

(Department of Clinical Laboratory, Zhuozhou Hospital, Hebei Zhuozhou 072750, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum retinol binding protein 4 (RBP4) and osteopontin (OPN) levels and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women, and to analyze its application in postmenopausal osteoporosis (PMOP). **Methods** 262 postmenopausal women were studied with dual energy X-ray bone densitometry to measure L1-4 and left femoral neck (FN), and RBP4, OPN, procollagen type I N-terminal pro peptide (PINP), β -crosslaps (β -CTX), parathyroid hormone (PTH), osteocalcin (OC), calcium (Ca) and phosphorus (P) levels were measured. **Results** The levels of serum RBP4 ($\mu\text{g/ml}$) (25.13 ± 4.74 , 18.46 ± 4.25 and 15.30 ± 3.87) and OPN (ng/ml) (13.58 ± 4.42 , 10.47 ± 3.46 and 8.24 ± 3.13) in osteoporosis group were significantly higher than those in osteopenia group and normal group (all $P < 0.05$). Correlation analysis showed that serum RBP4 and OPN levels were positively correlated with β -CTX ($r=0.291, 0.284$, all $P < 0.05$), and negatively correlated with Ca, L1-4 and left FN bone mineral density in osteoporosis group ($r=-0.247, -0.513, -0.486, -0.265, -0.556, -0.574$, all $P < 0.05$). The ROC curve showed that the serum RBP4 and OPN levels were $21.53 \mu\text{g/ml}$ and 12.27 g/ml , which were the best cut-off values for diagnosing PMOP. **Conclusion** Elevated serum RBP4 and OPN levels are associated with low BMD and are the key factors affecting PMOP.

Keywords: postmenopausal osteoporosis; retinol binding protein 4; osteopontin; bone mineral density

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是由于雌激素分泌水平降低, 导致骨量减少、骨微结构破坏、骨脆性增加, 易发生骨折的一种全身性骨骼疾病。随着我国人口老龄化趋势

加重, PMOP 的发生率逐渐增加, PMOP 相关的疼痛和继发骨折严重影响女性健康及生活质量^[1-2]。近期的研究表明, 视黄醇结合蛋白4 (retinol binding protein 4, RBP4) 作为一个新的脂肪因子, 具有调

基金项目: 保定市科学计划与发展指导计划项目 (16ZF025)。

作者简介: 于彩霞 (1981-), 女, 本科, 副主任技师, 研究方向: 主要从事临床骨代谢疾病检验诊断研究。E-mail: caixiaer0366@163.com。

通讯作者: 王会芳, E-mail: 592324720@qq.com。

节骨代谢及骨骼细胞等的作用^[3]。骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 是一种重要的多功能糖蛋白, 在骨质疏松引起的血管重构过程中发挥着重要的调节作用^[4]。为此, 本研究通过分析绝经后妇女血清 RBP4 及 OPN 水平与骨密度 (bone mineral density, BMD) 的关系, 探讨其在 PMOP 中的应用价值, 旨在为 PMOP 的早期防治及诊疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2015 年 1 月 ~ 2018 年 3 月涿州市医院收治的绝经后妇女。排除标准: 患有内分泌系统疾病, 类风湿性关节炎、卵巢切除、恶性肿瘤及严重心、肝、肾疾病者; 6 个月内服用影响骨代谢药物, 不能配合本次研究者。最终有 262 例绝经后妇女入组, 年龄 60 ~ 84 岁, 平均年龄 68.50 ± 7.24 岁。本研究与患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 骨质疏松症的诊断标准: 参照 WHO 推荐的诊断方法, 以标准差 (s) 值和 T 值来定量骨密度, 进而定义骨质疏松和低骨量。

1.2.2 BMD 测量: 采用美国 GE 公司的 Lunar Prodigy Advance PA+300164 型双能 X 线骨密度仪 (DEXA) 测定。测量受试者腰椎 L1-4 和左侧股骨颈 (femoral neck, FN) 骨密度。BMD 均由同一位技术人员进行测量, 受试者平仰卧位行 L1-4 正位骨扫描, 双下肢屈膝位行股骨颈扫描。

1.2.3 检测指标: 采用酶联免疫吸附法检测血清 RBP4 及 OPN 水平, 试剂盒由美国 R&D 公司提供。采用全自动电化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒检测 I 型胶原原 N-端前肽 (procollagen type I N-terminal pro peptide, PINP)、 β -胶原降解产物 (β -crosslaps, β -CTX)、甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 和骨钙素 (osteocalcin, OC) 水平, 贝克曼 AU5800 型全自动生化分析仪检测血钙 (Ca) 及血磷 (P) 水平。

1.3 统计学分析 采用 SPSS20.0 统计软件分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组均数比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用成

组 t 检验。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 RBP4 及 OPN 诊断 PMOP 的价值。相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各年龄段骨质疏松人数分布 262 例受试者中 48 例 (18.3%) 骨量正常, 113 例 (43.1%) 骨量减少, 101 例 (38.5%) 骨质疏松。70 ~ 84 岁年龄段 74 例, 发生骨质疏松 60 例; 60 ~ 69 岁年龄段 63 例, 发生骨质疏松 22 例; 46 ~ 59 岁年龄段 125 例, 发生骨质疏松 19 例。70 ~ 84 岁年龄段发生骨质疏松人数较 60 ~ 69 岁和 46 ~ 59 岁年龄段明显增多, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 各年龄段各指标比较 见表 1。70 ~ 84 岁组 L1-4 及左 FN 骨密度均明显低于 46 ~ 59 岁组和 60 ~ 69 岁组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。70 ~ 84 岁组身高明显低于 46 ~ 59 岁组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同年龄段的各组间, 体重、BMI, RBP4 及 OPN 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 各组检测指标比较 见表 2。骨质疏松组年龄、RBP4 及 OPN 水平均明显高于骨量减少组和正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。骨质疏松组血清 β -CTX 水平明显高于正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。骨质疏松组身高、体重及 BMI 均明显低于正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组间血清 PINP, PTH, OC, Ca 及 P 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 血清 RBP4 水平与各检测指标的相关性分析 见表 3。Pearson 相关分析结果显示, 血清 RBP4 水平与年龄, β -CTX 及 OPN 呈正相关 ($r=0.316, 0.305, 0.446$, 均 $P < 0.05$), 与 Ca, L1-4 及左 FN 骨密度呈负相关 ($r=-0.268, -0.437, -0.419$, 均 $P < 0.05$)。骨质疏松组血清 RBP4 水平与 β -CTX 及 OPN 呈正相关 ($r=0.291, 0.491$, 均 $P < 0.05$), 与 Ca, L1-4 及左 FN 骨密度呈负相关 ($r=-0.247, -0.513, -0.486$, 均 $P < 0.05$)。

表 1 各年龄段各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	46 ~ 59 岁 ($n=125$)	60 ~ 69 岁 ($n=63$)	70 ~ 84 岁 ($n=74$)	F	P
身高 (cm)	159.62 ± 4.15	157.40 ± 4.26	$154.82 \pm 4.20^*$	4.503	0.012
体重 (kg)	60.34 ± 8.16	59.27 ± 8.40	57.30 ± 7.84	1.392	0.141
BMI (kg/m^2)	24.16 ± 2.85	23.90 ± 2.74	23.68 ± 2.82	0.351	0.735
BMD (L1-4)	1.12 ± 0.18	0.92 ± 0.13	$0.79 \pm 0.14^{*A}$	8.927	< 0.001
BMD (左 FN)	0.90 ± 0.16	0.75 ± 0.08	$0.63 \pm 0.07^{*A}$	7.804	< 0.001
RBP4 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	18.25 ± 4.10	19.14 ± 4.36	21.37 ± 4.52	0.936	0.228
OPN (ng/ml)	10.75 ± 3.40	11.64 ± 4.27	12.15 ± 4.38	1.429	0.125

注: 检验水准 $\alpha = 0.05$; * 与 46 ~ 59 岁组比较, $P < 0.05$; ^A 与 60 ~ 69 岁组比较, $P < 0.05$ 。

表2 各组检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	正常组 (n=48)	骨量减少组 (n=113)	骨质疏松组 (n=101)	F	P
FP 年龄 (岁)	55.40 ± 6.72	58.23 ± 7.64	70.84 ± 9.73 ^{*Δ}	4.731	0.008
身高 (cm)	159.70 ± 4.24	157.86 ± 4.30	153.96 ± 4.13 ^{*Δ}	3.974	0.025
体重 (kg)	62.36 ± 8.25	60.34 ± 8.53	56.57 ± 7.58 [*]	4.315	0.016
BMI (kg/m ²)	25.50 ± 3.16	23.94 ± 2.86	22.47 ± 2.75 [*]	3.482	0.034
PINP (μg/L)	41.60 ± 14.83	44.83 ± 17.32	52.63 ± 28.40	1.804	0.093
β-CTX (μg/L)	0.30 ± 0.14	0.41 ± 0.19	0.54 ± 0.32 [*]	4.497	0.013
PTH (pmol/L)	13.58 ± 6.94	12.72 ± 7.13	10.64 ± 7.20	0.342	0.746
OC (μg/L)	2.80 ± 1.35	3.20 ± 1.94	3.56 ± 1.82	0.901	0.262
Ca (mmol/L)	2.32 ± 0.15	2.30 ± 0.13	2.27 ± 0.16	0.227	0.875
P (mmol/L)	1.31 ± 0.22	1.29 ± 0.26	1.24 ± 0.15	0.884	0.316
RBP4 (μg/ml)	15.30 ± 3.87	18.46 ± 4.25 [*]	25.13 ± 4.74 ^{*Δ}	4.913	0.004
OPN (ng/ml)	8.24 ± 3.13	10.47 ± 3.46 [*]	13.58 ± 4.42 ^{*Δ}	6.924	< 0.001

注: 检验水准 $\alpha = 0.05$; ^{*} 与正常组比较, $P < 0.05$; ^Δ 与骨量减少组比较, $P < 0.05$ 。

表3 血清 RBP4 水平与各检测指标的相关性分析

项目	总体		正常组		骨量减少组		骨质疏松组	
	r	P	r	P	r	P	r	P
年龄	0.316	0.002	0.108	0.513	0.096	0.558	0.158	0.274
身高	-0.064	0.712	0.082	0.584	-0.117	0.484	-0.103	0.521
体重	-0.027	0.904	0.036	0.806	-0.092	0.563	-0.135	0.306
BMI	0.042	0.785	0.106	0.517	-0.087	0.571	-0.094	0.560
BMD (L1-4)	-0.437	0.000	0.074	0.638	-0.109	0.509	-0.513	0.000
BMD (左 FN)	-0.419	0.000	0.051	0.735	-0.130	0.311	-0.486	0.000
PINP	0.165	0.251	0.085	0.573	0.104	0.519	0.163	0.204
β-CTX	0.305	0.008	0.045	0.783	0.062	0.715	0.291	0.013
PTH	-0.044	0.783	0.060	0.716	-0.089	0.568	-0.097	0.554
OC	0.164	0.203	0.073	0.639	0.084	0.583	0.140	0.293
Ca	-0.268	0.019	0.112	0.492	0.150	0.283	-0.247	0.024
OPN	0.446	0.000	0.091	0.563	0.160	0.207	0.491	0.000

2.5 血清 OPN 水平与各检测指标的相关性分析 见表4。血清 OPN 水平与年龄, β-CTX 呈正相关 ($r=0.356, 0.312$, 均 $P < 0.05$), 与 Ca, L1-4 及左 FN 骨密度呈负相关 ($r=-0.302, -0.478, -0.502$, 均 $P < 0.05$)。骨质疏松组血清 OPN 水平与 β-CTX 呈正相关 ($r=0.284, P < 0.05$), 与 Ca, L1-4 及左 FN 骨密度呈负相关 ($r=-0.265, -0.556, -0.574$, 均 $P < 0.05$)。

2.6 血清 RBP4 及 OPN 水平对 PMOP 的诊断价值 血清 RBP4 水平最佳截值为 $21.53 \mu\text{g/ml}$ 时诊断 PMOP 的敏感度和特异度分别为 87.3% 和 80.2%, ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.890。血清 OPN 水平最佳截值为 12.27 ng/ml 时诊断 PMOP

的敏感度和特异度分别为 90.4% 和 83.5%, ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.928。

3 讨论

PMOP 早期症状不典型, 若认识不够, 往往导致漏诊, 并可发生骨质疏松性骨折, 对女性患者的生命健康和生活质量造成极大的危害。RBP4 是一种转运维生素 A 类运载蛋白, 血清 RBP4 水平升高与氧化应激反应和炎症因子增加相关, 进而参与骨代谢疾病的发生发展^[5]。OPN 是一种带负电的非胶原性骨基质糖蛋白, 通过促进破骨细胞和骨基质的附着, 增加破骨细胞的活性, 抑制骨组织的矿化过程, 在骨质疏松骨代谢过程中发挥着重要作用^[6]。

表4 血清 OPN 水平与各检测指标的相关性分析

项 目	总体		正常组		骨量减少组		骨质疏松组	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.356	0.000	0.118	0.482	0.074	0.638	0.152	0.282
身高	-0.067	0.709	0.079	0.587	-0.113	0.480	-0.146	0.290
体重	-0.035	0.808	0.047	0.780	-0.087	0.571	-0.150	0.285
BMI	0.068	0.702	0.124	0.342	-0.065	0.713	-0.117	0.484
BMD (L1-4)	-0.478	0.000	0.092	0.562	-0.128	0.315	-0.556	0.000
BMD (左 FN)	-0.502	0.000	0.106	0.516	-0.147	0.287	-0.574	0.000
PINP	0.120	0.477	0.053	0.731	0.109	0.510	0.124	0.340
β -CTX	0.312	0.004	0.038	0.803	0.075	0.637	0.284	0.016
PTH	-0.104	0.520	0.085	0.581	-0.112	0.494	-0.092	0.562
OC	-0.190	0.172	-0.133	0.310	-0.097	0.556	-0.164	0.205
Ca	-0.302	0.011	0.119	0.480	0.136	0.304	-0.265	0.020

本研究结果显示,骨质疏松组血清 RBP4 及 OPN 水平均明显高于骨量减少组和正常组,提示血清 RBP4 及 OPN 水平在 PMOP 中明显升高,其与 PMOP 的发生发展密切相关。CHO 等^[7]研究显示,PMOP 妇女血清 OPN 水平明显升高,且与低腰椎 BMD 相关。谭昱等^[8]研究也发现,骨量减少组和骨质疏松组血清 OPN 水平较正常对照组明显升高,且骨质疏松组明显高于骨量减少组,提示 OPN 可能是影响绝经后妇女腰椎骨量丢失的重要因子。亦有研究显示,调整骨质疏松组其他影响因素后,血清 RBP4 在所有部位与骨密度呈正相关^[9]。相关分析显示,骨质疏松组血清 RBP4 及 OPN 水平与 β -CTX 呈正相关,与 L1-4 及左 FN 骨密度呈负相关,而骨量减少组与 β -CTX 及骨密度均无相关性。说明在骨量减少组 RBP4 及 OPN 对骨转换水平和骨量无影响,而在骨质疏松组 RBP4 及 OPN 水平升高,对 PMOP 的骨代谢起到负向调节骨量作用。本研究中 Ca 与 RBP4 及 OPN 水平呈显著负相关,提示增加钙摄入量可在一定程度上增加 BMD。由此推测,补钙可降低 RBP4 及 OPN 水平,从而达到防治骨质疏松的目的。陈思敏等^[10]对 125 例绝经后女性进行研究,也发现高血清 OPN 水平与低 BMD、高 β -CTX 水平及钙缺乏相关。ROC 曲线显示,血清 RBP4 及 OPN 水平为 21.53 μ g/ml 和 12.27 ng/ml 是诊断 PMOP 的最佳截值,其曲线下面积为 0.890 和 0.928。提示血清 RBP4 及 OPN 水平对 PMOP 诊断具有一定的价值。CHANG 等^[11]研究显示,血清 OPN 水平 > 14.7ng/ml 是引起围绝经期骨质疏松的重要危险因素,与 OPN \leq 14.7ng/ml 相比,发生骨质疏松的风险高 2.97 倍。FODOR 等^[12]对 204 例 PMOP 患者血清 OPN 水平进行检测,发现高水平

的 OPN 与低腰椎 BMD、高骨转换水平相关,且血清 OPN 水平诊断 PMOP 的临界值为 9.47 μ g/L。另有研究表明,血清 OPN 水平与绝经后妇女 BMD 呈负相关,与骨转换水平呈正相关,OPN 诊断绝经后骨质疏松的临界值为 10.1 ng/ml,敏感度为 89.5%,特异度为 70.8%,曲线下面积为 0.953^[13]。

综上所述,血清 RBP4 及 OPN 水平在 PMOP 中明显高表达,且与低 BMD、 β -CTX 水平及钙缺乏相关,该结果提示了 RBP4 及 OPN 可能影响绝经后妇女腰椎和左侧股骨颈的骨量丢失。

参考文献:

- [1] RAN S Y, YU Q, CHEN Y, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis in Chinese women: a 5-year, double-blind, randomized, parallel placebo-controlled study[J]. Climacteric, 2017, 20(4): 391-396.
- [2] FRANIC D, VERDENIK I. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women -from the point of view of primary care gynecologist[J]. Zdr Varst, 2018, 57(1): 33-38.
- [3] HATFIELD J T, ANDERSON P J, POWELL B C. Retinol-binding protein 4 is expressed in chondrocytes of developing mouse long bones: implications for a local role in formation of the secondary ossification center[J]. Histochem Cell Biol, 2013, 139(5): 727-734.
- [4] TARQUINI C, MATTERA R, MASTRANGELI F, et al. Comparison of tissue transglutaminase 2 and bone biological markers osteocalcin, osteopontin and sclerostin expression in human osteoporosis and osteoarthritis[J]. Amino Acids, 2017, 49(3): 683-693.
- [5] FASSHAUER M, BL-HER M. Adipokines in health and disease[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2015, 36(7): 461-470.
- [6] NAGAO M, FEINSTEIN T N, EZURA Y, et al. Sympathetic control of bone mass regulated by osteopontin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(43): 17767-17772.

(下转 118 页)