

# 绝经后骨质疏松症患者血清几丁质酶壳三糖苷酶、血管活性肠肽水平与骨密度及骨代谢标志物的相关性研究

黄燕红<sup>a</sup>, 黄丽玲<sup>b</sup>, 雷美红<sup>a</sup>, 林小英<sup>a</sup>, 李哲立<sup>a</sup>

(解放军联勤保障部队第909医院/厦门大学附属东南医院 a. 内分泌风湿科; b. 妇产科, 福建漳州 360000)

**摘要:** **目的** 探讨绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 患者血清几丁质酶壳三糖苷酶 1 (Chitotriosidase 1, CHIT1), 血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 水平与骨密度及骨代谢标志物的相关性。**方法** 纳入厦门大学附属东南医院 2017 年 12 月 ~ 2020 年 12 月收治的 PMOP 患者 60 例为 PMOP 组, 取同期于医院体检的绝经后妇女 60 例为对照组, 比较两组血清 CHIT1 和 VIP 水平、腰椎 L1-4 和股骨颈的骨密度、甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH)、I 型羧基端交联肽胶原 (type I collagen cross-linked-telopeptide, CTX) 和 I 型前胶原氨基端前肽 (procollagen I N-terminal peptide, PINP) 水平, 分析上述指标的相关性, 观察 PMOP 发生的影响因素。**结果** PMOP 组血清 CHIT1 ( $9.64 \pm 2.25$ ), CTX ( $0.52 \pm 0.13 \text{ mg/L}$ ), PINP ( $60.84 \pm 23.51 \text{ mg/L}$ ) 水平高于对照组 ( $5.83 \pm 1.26 \text{ nmol/mol/h}$ ,  $0.25 \pm 0.07 \text{ mg/L}$ ,  $39.83 \pm 12.52 \text{ mg/L}$ ), 血清 VIP ( $161.32 \pm 27.86 \text{ pg/ml}$ ), PTH ( $10.49 \pm 2.52 \text{ pmol/L}$ ) 水平以及腰椎 L1-4 ( $0.74 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$ ), 股骨颈的骨密度 ( $0.62 \pm 0.14 \text{ g/cm}^2$ ) 低于对照组 ( $302.61 \pm 43.92 \text{ pg/ml}$ ,  $15.19 \pm 4.64 \text{ pmol/L}$ ,  $1.19 \pm 0.16 \text{ g/cm}^2$ ,  $0.88 \pm 0.12 \text{ g/cm}^2$ ), 差异均有统计学意义 ( $t=6.110 \sim 21.042$ , 均  $P=0.000$ )。PMOP 患者血清 CHIT1 水平与血清 PTH, 腰椎 L1-4, 股骨颈的骨密度呈负相关 ( $r=-0.327, -0.479, -0.485$ , 均  $P<0.05$ ), 与血清 CTX, PINP 水平呈正相关 ( $r=0.482, 0.423$ , 均  $P<0.05$ ), 血清 VIP 水平与血清 PTH, 腰椎 L1-4, 股骨颈的骨密度呈正相关 ( $r=0.515, 0.482, 0.535$ , 均  $P=0.000$ ), 与血清 CTX, PINP 水平呈负相关 ( $r=-0.414, -0.386$ , 均  $P<0.05$ )。Logistic 回归分析提示, CHIT1  $> 7.73 \text{ nmol/mol/h}$  是 PMOP 发生的危险因素, 而 VIP  $> 231.97 \text{ pg/ml}$ , 腰椎 L1-4 骨密度  $> 0.97 \text{ g/cm}^2$  是预防 PMOP 发生的保护性因素 ( $P<0.05$ )。**结论** PMOP 患者血清 CHIT1 水平增高, 而 VIP 水平降低, 且二者均与腰椎 L1-4, 股骨颈骨密度以及骨代谢标志物有相关性, 临床有望将二者作为评估 PMOP 病情的辅助指标。

**关键词:** 绝经后骨质疏松症; 几丁质酶壳三糖苷酶; 血管活性肠肽; 骨密度; 骨代谢

**中图分类号:** R591.44; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 02-179-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.036

## Correlation between Serum Levels of Chitotriosidase1, Vasoactive Intestinal Peptide and Bone Mineral Density and Bone Turnover Indicators in Postmenopausal Osteoporosis Patients

HUANG Yan-hong<sup>a</sup>, HUANG Li-ling<sup>b</sup>, LEI Mei-hong<sup>a</sup>, LIN Xiao-ying<sup>a</sup>, LI Zhe-li<sup>a</sup>

(a. Department of Endocrinology and Rheumatology; b. Department of Obstetrics and Gynecology, 909 Hospital of Joint Service Support Force of PLA/Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Zhangzhou 360000, China)

**Abstract: Objective** To explore the correlation between serum levels of chitotriosidase1 (CHIT1) and vasoactive intestinal peptide (VIP), bone metabolic markers and bone turnover indicators in postmenopausal osteoporosis (PMOP) patients. **Methods** 60 PMOP patients admitted to the Southeast Hospital of Xiamen University from December 2017 to December 2020 were included in the PMOP group, and 60 postmenopausal women who received physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum CHIT1, VIP, lumbar L1-4, bone mineral density of femoral neck, parathyroid hormone (PTH), type I collagen cross-linked-telopeptide (CTX) and procollagen I N-terminal peptide (PINP) were compared between the two groups. The correlation of the above indexes were analyzed, and the influencing factors of PMOP were observed. **Results** The levels of serum CHIT1 ( $9.64 \pm 2.25 \text{ nmol/mol/h}$ ), CTX ( $0.52 \pm 0.13 \text{ mg/L}$ ) and PINP ( $60.84 \pm 23.51 \text{ mg/L}$ ) in the PMOP group were higher than those in the control group ( $5.83 \pm 1.26 \text{ nmol/mol/h}$ ,  $0.25 \pm 0.07 \text{ mg/L}$ ,  $39.83 \pm 12.52 \text{ mg/L}$ ). The levels of serum VIP ( $161.32 \pm 27.86 \text{ pg/ml}$ ), PTH ( $10.49 \pm 2.52 \text{ pmol/L}$ ) and bone mineral

**基金项目:** 2017 年省卫生计生科技人才培养项目资助 (2017CXB0128)。

**作者简介:** 黄燕红 (1985-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 内分泌、骨质疏松等相关疾病, E-mail: hyhong85@163.com。

**通讯作者:** 黄丽玲 (1985-), 女, 研究方向: 内分泌、不孕不育等相关疾病, E-mail: 543820090@qq.com。

density of lumbar spine L1-4 ( $0.74 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$ ), femoral neck ( $0.62 \pm 0.14 \text{ g/cm}^2$ ) were lower than those in the control group ( $302.61 \pm 43.92 \text{ pg/ml}$ ,  $15.19 \pm 4.64 \text{ pmol/L}$ ,  $1.19 \pm 0.16 \text{ g/cm}^2$ ,  $0.88 \pm 0.12 \text{ g/cm}^2$ ), the differences were statistically significant ( $t=6.110 \sim 21.042$ , all  $P=0.000$ ). Serum CHIT1 levels in PMOP patients were negatively correlated with serum PTH and bone mineral density of lumbar spine L1-4, femoral neck ( $r=-0.327, -0.479, -0.485$ , all  $P < 0.05$ ), and positively correlated with serum CTX and PINP levels ( $r=0.482, 0.423$ , all  $P < 0.05$ ). Serum VIP levels were positively correlated with serum PTH and bone mineral density of lumbar spine L1-4, femoral neck ( $r=0.515, 0.482, 0.535$ , all  $P=0.000$ ), and negatively correlated with serum CTX and PINP levels ( $r=-0.414, -0.386$ , all  $P < 0.05$ ). Logistic regression showed that  $\text{CHIT1} > 7.73 \text{ nmol/mol/h}$  was a risk factor for PMOP, while  $\text{VIP} > 231.97 \text{ pg/ml}$  and lumbar spine L1-4 bone mineral density  $> 0.97 \text{ g/cm}^2$  were protective factors for PMOP ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum CHIT1 levels in PMOP patients increased, while VIP levels decreased, and both of them were correlated with bone mineral density of lumbar spine L1-4, femoral neck and bone metabolic markers, which are expected to be used as auxiliary indicators in clinical evaluation of PMOP disease.

**Keywords:** postmenopausal osteoporosis; chitinase; vasoactive intestinal peptide; bone mineral density; bone metabolism

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 患者因骨质薄, 骨基质、骨矿物质、骨小梁减少, 骨脆性增加, 骨密度下降, 极易发生骨折, 随着年龄增长, 患病率增高, 可引起骨折致残、驼背、腰背疼痛等不良事件, 严重威胁绝经后女性的健康<sup>[1]</sup>。尽早对 PMOP 进行诊断, 了解其发病机制, 对改善患者预后具有重要意义, 目前, 临床对该病的发病机制尚未完全明确, 仍需进一步探讨。骨质疏松症发病与免疫系统异常密切相关, 毛未贤等<sup>[2]</sup>发现, 免疫调控因子能与 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞共同作用, 影响成骨细胞分化, 与骨质疏松症发生有关。近年来, 研究发现几丁质酶参与了机体免疫炎症反应, 几丁质酶壳三糖苷酶 I (chitotriosidase I, CHIT1) 作为一种重要的几丁质水解酶, 与关节炎、哮喘等免疫相关疾病的发生存在关联, 作用机制不详<sup>[3]</sup>。血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 作为一种神经肽, 也具有免疫调节作用, 它可将中性粒细胞、巨噬细胞激活, 抑制促炎因子表达, 从而调节机体炎症与免疫状态<sup>[4]</sup>。但临床尚不明确 CHIT1 和 VIP 是否能通过影响机体免疫与炎症介导骨质疏松症发病, 更不了解二者与骨密度的关系, 仍有待对此进一步探讨。基于上述背景, 本研究拟分析 PMOP 患者血清 CHIT1, VIP 水平与骨密度及骨代谢标志物的相关性, 进一步了解该病发病机制, 报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 纳入厦门大学附属东南医院 2017 年 12 月 ~ 2020 年 12 月收治的 PMOP 患者 60 例作为 PMOP 组, 纳入标准: ①绝经后妇女, 且满足《原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017)》关于骨质疏松症的 (T-值  $\leq -2.5$  被定义为骨质疏松症) 诊断标准<sup>[5]</sup>者; ②绝经时间  $\geq 1$  年, 年龄  $\leq 70$  岁者; ③意识清醒, 认知正常, 精神状态良好者; ④知晓研究内容, 并签署同意书者。排除标准: ①肝、肾、脑等脏器受损者; ②患甲亢、甲减等对骨代谢有影响的

疾病者; ③近 6 个月内有活性维生素 D、免疫抑制剂、钙剂等应用史者; ④绝经前已发生骨质疏松症者; ⑤恶性肿瘤者; ⑥患其他骨质疾病者, 如骨软化症、畸形性骨炎等。PMOP 组年龄 40~63 岁, 平均年龄  $52.43 \pm 9.62$  岁; 体质指数  $21 \sim 25 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $23.13 \pm 1.65 \text{ kg/m}^2$ ; 孕次 1~3 次, 平均  $2.25 \pm 0.43$  次; 有吸烟史 7 例, 有饮酒史 8 例; 初潮年龄 12~16 岁, 平均年龄  $14.34 \pm 1.35$  岁; 绝经年限 6~16 年, 平均  $11.24 \pm 4.68$  年; 绝经年龄 35~50 岁, 平均年龄  $42.19 \pm 5.44$  岁。选取同期于厦门大学附属东南医院体检的绝经后妇女 60 例作为对照组, 体检结果提示总体健康状况良好, 骨质正常者。对照组年龄 41 ~ 64 岁, 平均年龄  $53.59 \pm 9.48$  岁; 体质指数  $21 \sim 24 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $22.72 \pm 1.13 \text{ kg/m}^2$ ; 孕次 1~3 次, 平均  $2.49 \pm 0.56$  次; 有吸烟史 5 例, 有饮酒史 6 例; 初潮年龄 11~15 岁, 平均年龄  $12.45 \pm 1.21$  岁; 绝经年限 5~12 年, 平均  $8.76 \pm 3.14$  年; 绝经年龄 43~55 岁, 平均年龄  $48.91 \pm 5.60$  岁。两组年龄、体质指数、孕次、吸烟史、饮酒史比较无差异 ( $P > 0.05$ )。研究方案获厦门大学附属东南医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 主要仪器包括酶联免疫分析仪 (霍尔德, HED-SY96S)、双能 X 线骨密度检测仪 (徐州品源电子科技有限公司, BMD-A5)。主要试剂包括 CHIT1 荧光分光光度检测试剂盒 (上海齐源生物科技有限公司)、VIP 酶联免疫吸附检测试剂盒 (上海沪震实业有限公司)、甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 电化学发光免疫分析检测试剂盒 (北京联众泰克科技)、I 型羧基端交联端肽胶原 (type I collagen cross-linked-telopeptide, CTX) 电化学发光免疫分析检测试剂盒 (北京联众泰克科技)、I 型前胶原氨基端前肽 (procollagen I N-terminal peptide, PINP) 电化学发光免疫分析检测试剂盒 (北京联众泰克科技)。

1.3 方法 ①血清指标检测: 受试者在治疗前或

体检当日进行测定,采集空腹静脉血4ml,离心20min,转速3 000r/min,离心半径8cm,分离血清,存放至-70℃冰箱等待检测。经荧光分光光度法测定血清CHIT1水平,利用酶联免疫吸附法测定血清VIP水平。经电化学发光免疫分析法测定血清PTH,CTX和PINP水平,严格根据说明书进行操作。②骨密度检测:经双能X线骨密度检测仪测定受试者腰椎L1-4和股骨颈的骨密度,骨密度T-值 $\geq -1.0$ 为骨量正常, $-2.5 \sim -1.0$ 之间为骨量减少, $\leq -2.5$ 为骨质疏松症。为了确保检测精准度,在检测之前,需对仪器进行调试与质控,受检者需将佩戴的首饰取下,以免影响检测结果。在检测腰椎时,受检者选取平卧位,保持平稳呼吸,双侧上肢置于躯体两侧,自然伸直。在检测股骨颈、髁部时,固定受检者双脚,同时保持平稳呼吸。待扫描完毕,经专科医师根据诊断规范评估图像,通过计算机明确各部位的骨密度。③PMOP发生的影响因素分析:收集的变量包括年龄、体质量指数、孕次、吸烟史、饮酒史、初潮年龄、绝经年龄、绝经年龄以及血清CHIT1,VIP,PTH,CTX,PINP水平与腰椎L1-4,股骨颈的骨密度。

1.4 统计学分析 经SPSS20.0软件行数据分析。计数资料用百分比(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,行独立样本 $t$ 检验。利用Pearson线性相关分析PMOP患者血清CHIT1,VIP水平与腰椎L1-4、股骨颈骨密度及血清PTH,CTX,PINP水平的相关性。经Logistic多元回归模型分析PMOP发生的影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组血清CHIT1,VIP,PTH,CTX,PINP水平比较 见表1。PMOP组血清CHIT1,CTX和PINP水平高于对照组,血清VIP,PTH水平低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

表1 两组血清CHIT1,VIP,PTH,CTX,PINP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	PMOP组	对照组	$t$	$P$
CHIT1 (nmol/mol/h)	9.64 $\pm$ 2.25	5.83 $\pm$ 1.26	11.444	0.000
VIP (pg/ml)	161.32 $\pm$ 27.86	302.61 $\pm$ 43.92	21.042	0.000
PTH (pmol/L)	10.49 $\pm$ 2.52	15.19 $\pm$ 4.64	6.895	0.000
CTX (mg/L)	0.52 $\pm$ 0.13	0.25 $\pm$ 0.07	14.165	0.000
PINP (mg/L)	60.84 $\pm$ 23.51	39.83 $\pm$ 12.52	6.110	0.000

2.2 两组腰椎L1-4,股骨颈的骨密度比较 见表2。PMOP组腰椎L1-4,股骨颈的骨密度均低于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

表2 两组腰椎L1-4,股骨颈的骨密度比较( $\bar{x} \pm s$ ,g/cm<sup>2</sup>, $n=60$ )

项目	PMOP组	对照组	$t$	$P$
腰椎L1-4	0.74 $\pm$ 0.13	1.19 $\pm$ 0.16	16.908	0.000
股骨颈	0.62 $\pm$ 0.14	0.88 $\pm$ 0.12	12.893	0.000

2.3 PMOP患者血清CHIT1,VIP水平与骨密度、骨代谢标志物的相关性 经Pearson相关分析,PMOP患者血清CHIT1水平与血清PTH,腰椎L1-4,股骨颈骨密度呈负相关( $r=-0.327,-0.479,-0.485,P=0.010,0.000,0.000$ );与血清CTX,PINP水平呈正相关( $r=0.482,0.423,P=0.000,0.003$ )。血清VIP水平与血清PTH,腰椎L1-4,股骨颈骨密度呈正相关( $r=0.515,0.482,0.535$ ,均 $P=0.000$ );与血清CTX,PINP水平呈负相关( $r=-0.414,-0.386,P=0.016,0.037$ )。

2.4 PMOP发生的单因素分析 见表3。在本次研究中,绝经年限、各血清指标及骨密度以均值为界进行划分,初潮年龄以14岁为界,绝经年龄以45岁为界。单因素分析提示,PMOP组初潮年龄 $> 14$ 岁,绝经年限 $> 10$ 年,绝经年龄 $> 45$ 岁,CHIT1 $> 7.73$ nmol/mol/h,VIP $\leq 231.97$ pg/ml,PTH $\leq 12.84$ pmol/L,CTX $> 0.39$ mg/L,PINP $> 50.34$ mg/L,腰椎L1-4骨密度 $\leq 0.97$ g/cm<sup>2</sup>,股骨颈骨密度 $\leq 0.75$ g/cm<sup>2</sup>占比高于对照组( $P < 0.05$ )。

2.5 PMOP发生的Logistic多元回归分析 见表4。建立非条件Logistic回归模型,以PMOP发生状况为应变量,赋值1=发生,0=否。以前述单因素分析(表3)中 $P < 0.10$ 的指标/因素为自变量,共10个。考虑到样本量尤其是阳性样本量较少,将影响作用已知/临床共识的初潮年龄、绝经年限、绝经年龄等3个指标排除,不进行回归分析。各变量赋值参见表4。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{剔除}=0.10$ , $\alpha_{入选}=0.05$ 。回归结果提示,CHIT1 $> 7.73$ nmol/mol/h是PMOP发生的危险因素,而VIP $> 231.97$ pg/ml,腰椎L1-4骨密度 $> 0.97$ g/cm<sup>2</sup>是预防PMOP发生的保护性因素( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

PMOP是绝经后女性的常见疾病,其发病主要与机体雌激素含量下调、卵巢功能下降有关,女性绝经后雌激素减少,可影响骨代谢活性,降低骨密度,促使骨量丢失,致骨吸收量高于骨形成量,引起骨组织退行性病变,骨量降低<sup>[6]</sup>。研究发现骨质疏松症性骨折在PMOP患者中常见,可导致机体对维生素D、钙物质的吸收功能下降,延长骨折愈合时间,增加并发症发生风险,降低生活质量<sup>[7]</sup>。因此,

尽早诊断并评估 PMOP 的病情进展情况, 有利于为治疗提供依据, 制定有效的干预方案, 改善临床结

局, 这就要求临床进一步明确 PMOP 的进展机制, 提供新的治疗靶点。

表 3 PMOP 发生的单因素分析 [n (%)]

类 别	n	PMOP 组 (n=60)	对照组 (n=60)	$\chi^2$	P
初潮年龄 (岁)	≤ 14	26 (43.33)	57 (95.00)	37.551	0.000
	> 14	34 (56.67)	3 (5.00)		
绝经年限 (年)	≤ 10	25 (41.67)	46 (76.67)	15.211	0.000
	> 10	35 (58.33)	14 (23.33)		
绝经年龄 (岁)	≤ 45	41 (68.33)	13 (21.67)	26.397	0.000
	> 45	19 (31.67)	47 (78.33)		
CHIT1 (nmol/mol/h)	≤ 7.73	25 (41.67)	51 (85.00)	24.258	0.000
	> 7.73	35 (58.33)	9 (15.00)		
VIP (pg/ml)	≤ 231.97	34 (56.67)	7 (11.67)	27.008	0.000
	> 231.97	26 (43.33)	53 (88.33)		
PTH (pmol/L)	≤ 12.84	36 (60.00)	23 (38.33)	5.635	0.018
	> 12.84	24 (40.00)	37 (61.67)		
CTX (mg/L)	≤ 0.39	27 (45.00)	38 (63.33)	4.062	0.044
	> 0.39	33 (55.00)	22 (36.67)		
PINP (mg/L)	≤ 50.34	21 (35.00)	32 (53.33)	4.089	0.043
	> 50.34	39 (65.00)	28 (46.67)		
腰椎 L1-4 骨密度 (g/cm <sup>2</sup> )	≤ 0.97	31 (51.67)	17 (28.33)	6.806	0.009
	> 0.97	29 (48.33)	43 (71.67)		
股骨颈骨密度 (g/cm <sup>2</sup> )	≤ 0.75	38 (63.33)	26 (43.33)	4.821	0.028
	> 0.75	22 (36.67)	34 (56.67)		

表 4 PMOP 发生的 Logistic 多元回归分析

类 别	量化赋值	回归系数	标准误差	Wald 卡方	P	OR	95% 置信区间
常数	-	0.080	0.047	3.617	0.057	-	-
CHIT1	≤ 7.73nmol/mol/h=0, > 7.73nmol/mol/h=1	1.091	0.248	19.360	0.000	2.978	1.832~4.842
VIP	≤ 231.97pg/ml=0, > 231.97pg/ml=1	-0.111	0.031	12.787	0.000	0.895	0.842~0.951
腰椎 L1-4 骨密度	≤ 0.97g/cm <sup>2</sup> =0, > 0.97g/cm <sup>2</sup> =1	-0.227	0.106	4.587	0.032	0.797	0.648~0.981

近年来, 研究认为 CHIT1 能调节机体免疫, 参与免疫炎症, 促进多种免疫相关疾病的发生、进展, 可能与骨科疾病发展有关<sup>[8]</sup>。VIP 既是一种胃肠道激素, 也是一种神经肽, 生物学功能多样, 具有抗炎、舒张血管、调节免疫的功能, 在骨科疾病中也发挥了重要作用, 例如其能抑制关节炎患者的促炎因子生成, 缓解炎症<sup>[9]</sup>。临床可考虑纳入 CHIT1, VIP 两项指标, 分析二者在 PMOP 进展中的作用, 探讨该病的进展机制。

经分析知, PMOP 患者的血清 CHIT1 增高, 而血清 VIP 下降。CHIT1 是几丁质水解酶的一种类型, 在真核生物、原核生物内均存在表达, CHIT1

的增高可能与机体免疫炎症反应有关, 其能通过活化后的巨噬细胞进行合成分泌<sup>[10-11]</sup>。巨噬细胞在炎症反应以及宿主防御过程中具有重要作用, PMOP 患者则存在炎症反应, 在炎症发生后, 激活后的巨噬细胞极化呈 M1 型, 可促进促炎介质释放, 引起组织损伤, 降低机体免疫能力, 与此同时, 活化的巨噬细胞能分泌 CHIT1, 导致其表达增高<sup>[12]</sup>。VIP 则具有抑制炎症的作用, 它可将巨噬细胞灭活, 对白介素 -1, 白介素 -2 和白介素 -6 等释放有抑制功能, 可保护机体组织, VIP 还能通过将中性粒细胞、巨噬细胞激活, 减少单核细胞趋化蛋白 2 的表达, 减轻炎症, 此外, VIP 可以通过淋巴细胞释放生成,

对内源性 T 细胞分化有辅助作用,可抑制 Th1 型免疫应答,并促进 Th2 型免疫应答,其能通过调节辅助性 T 细胞发挥调节免疫与抗炎作用<sup>[13]</sup>。PMOP 患者血清 VIP 水平降低可能与机体炎症过重,导致巨噬细胞激活、免疫能力下降有关,低水平的 VIP 难以抑制住患者过重的炎症反应,无法改善机体免疫。

骨代谢标志物对 PMOP 患者病情也有影响,本研究显示 PMOP 患者的血清 CTX 和 PINP 水平增高,而血清 PTH 水平下降。骨基质中最主要的胶原成分为 I 型胶原,在成骨细胞对骨形成进行介导时,胶原前体能裂解出大量成熟胶原, PINP 作为其副产物则随之增高,而破骨细胞在对骨吸收进行介导时,大量胶原被水解, CTX 作为水解副产物相应增高<sup>[14-15]</sup>。PTH 经甲状旁腺细胞分泌,对血磷、血钙有调节作用,它可使破骨细胞活性增强,对成骨细胞释放有刺激作用<sup>[16]</sup>。PMOP 患者血清 PTH 水平降低以及 CTX 和 PINP 水平增高,可引起钙磷代谢紊乱,不利于维持破骨细胞、成骨细胞的平衡。本研究发现, PMOP 患者腰椎 L1-4, 股骨颈的骨密度均下降。原因可能在于绝经后妇女卵巢功能低下,雌激素下降,骨代谢活动减低,骨量丢失增加,骨吸收量增多,而骨形成量减少,致骨密度下降<sup>[17]</sup>。PMOP 患者可能因机体炎症致巨噬细胞被激活,诱发或加重炎症,引起免疫紊乱,使活化后的巨噬细胞释放出大量 CHIT1, 而因炎症过重,免疫功能低下, VIP 水平下调,难以对巨噬细胞进行抑制,从而加重病情,致骨代谢标志物进一步紊乱,骨密度进一步下降。本研究创新性在于证实血清 CHIT1 增高是 PMOP 发生的危险因素,而 VIP 增高能预防 PMOP 发生。CHIT1 增高意味着巨噬细胞数量增加,炎症加重,而 VIP 增高则能抑制炎症介质释放,有利于保护骨组织。临床可以考虑通过检测血清 CHIT1 和 VIP 水平对绝经女性骨质疏松症的发生进行预测,并采取针对性措施纠正二者的表达水平,预防 PMOP 发生。另外,初潮年龄、绝经年限、绝经年龄、腰椎 L1-4 骨、密度也可能与 PMOP 发生有关。初潮越晚、绝经年限越长、绝经年龄越大者越不利于雌激素累积,导致骨基质代谢异常,促使骨量丢失,增加骨质疏松症发生风险,而骨密度越高的患者通常骨量丢失相对较少,能降低骨质疏松症发生风险,临床需引起重视。

综上所述, PMOP 患者血清 CHIT1 水平增高, VIP 水平下降,二者表达水平可能与腰椎 L1-4, 股骨颈骨密度及骨代谢标志物变化有关,临床需引起重视。本研究局限性在于仅选取 60 例样本,且因受研究时间限制,未能对患者进行随访,无法分析二者与预后的关系,未来还需增加样本量对二者作

用机制进行深入探讨。

#### 参考文献:

- [1] PAIK J, SCOTT L J. Correction to: romosozumab: a review in postmenopausal osteoporosis[J]. *Drugs & Aging*, 2020, 37(11): 857-858.
- [2] 毛未贤,张萌萌,马倩倩,等. 绝经后骨质疏松 B 细胞、T 细胞亚群、免疫调控因子与骨密度相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(12): 1732-1736,1741.  
MAO Weixian, ZHANG Mengmeng, MA Qianqian, et al. Study on the correlation among B cells, T cell subsets, immune regulatory factors and BMD in postmenopausal osteoporosis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2020, 26(12):22-26.
- [3] 白薇超,魏珂阳,熊露,等. 几丁质酶和几丁质酶样蛋白在慢性炎症疾病的研究进展[J]. *生命的化学*, 2020, 40(10):1771-1780.  
BAI Weichao, WEI Keyang, XIONG Lu, et al. Research progress on chitinases and chitinase-like proteins in chronic inflammatory diseases [J]. *Chemistry of Life*, 2020, 40(10):1771-1778.
- [4] 郭彦德. 血管活性肠肽和 NF- $\kappa$ B 信号通路在骨关节炎中的作用机制[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(2): 814-821.  
GUO Yande. Mechanism of action of vasoactive intestinal peptide and NF- $\kappa$ B signaling pathway in osteoarthritis[J]. *Genomics and Applied Biology*, 2020, 39(2):814-821.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5): 413-443.  
Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and management of primary osteoporosis(2017) [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2017, 10(5):413-443.
- [6] 于彩霞,巩云霏,闫苏,等. 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[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(2):112-115,118.  
YU Caixia, GONG Yunfei, YAN Su, et al. Relationship between serum retinol binding protein 4 and osteopontin and postmenopausal osteoporosis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(2):112-115,118.
- [7] MA Min, LUO Shulin, ZHOU Wei, et al. Bioinformatics analysis of gene expression profiles in B cells of postmenopausal osteoporosis patients[J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017, 56(2): 165-170.
- [8] MAVRIKIOU G, PETROU P, GEORGIOU T, et al. Chitotriosidase deficiency in the Cypriot population: Identification of a novel deletion in the CHIT1 gene[J]. *Clinical Biochemistry*, 2016, 49(12): 885-889.
- [9] 何炜,黄伟权,叶永亮,等. 踝关节滑液血管活性肠肽水平与踝关节创伤性关节炎的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(17):2853-2857.

(下转第 189 页)