

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.014

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.014

绝经前与绝经后妇女血清硬化素水平的变化及其相关影响因素

王贤武¹, 周士进², 徐毅²

(1. 咸丰县人民医院坪坝营分院骨外科, 湖北 咸丰 445600; 2. 荆州市第二人民医院骨科, 湖北 荆州 434000)

[摘要] 目的: 探究绝经前与绝经后妇女血清硬化素水平的变化及其相关影响因素。方法: 纳入符合条件的绝经前和绝经后妇女各30例, 检测其血清硬化素水平、相关血生化指标、性激素水平和骨转换生物标志物。采用双能X线进行股骨颈、腰椎和髌骨骨密度检测。结果: 与绝经前比较, 绝经后妇女雌二醇($P<0.01$)、雌激素($P=0.01$)、游离雌激素指数($P=0.01$)和各部位骨密度均显著下降; 绝经后妇女与绝经前妇女相比血清硬化素水平升高($P=0.02$); 由于绝经前妇女多口服避孕药, 故后续数据分析仅限于绝经后妇女。绝经后妇女血清硬化素水平与游离雌激素指数($r=-0.57$, $P=0.01$), 甲状旁腺激素($r=-0.48$, $P=0.03$)及股骨颈骨密度($r=-0.49$, $P=0.01$)呈负相关; 多元回归分析发现, 游离雌激素指数($\beta=-0.63$, $P=0.01$)和甲状旁腺激素($\beta=-0.56$, $P=0.01$)是血清硬化素水平升高的独立危险因素。结论: 绝经后妇女血清硬化素水平高于绝经前妇女。血清硬化素水平可能受到雌激素和甲状旁腺激素的调节作用。

[关键词] 绝经前妇女; 绝经后妇女; 血清硬化素

Changes of serum sclerostin levels in premenopausal and postmenopausal women and its related influencing factors

WANG Xianwu¹, ZHOU Shijin², XU Yi²

(1. Department of Orthopedics, Pingbaying Branch of Xianfeng People's Hospital, Xianfeng Hubei 445600; 2. Department of Orthopedics, Jingzhou Second People's Hospital, Jingzhou Hubei 434000, China)

Abstract **Objective:** To compare the serum sclerostin levels in premenopausal and postmenopausal women and evaluate its related influencing factors. **Methods:** Eligible premenopausal and postmenopausal women were enrolled. And their serum sclerostin levels, related blood biochemical indicators, sex hormone levels and bone turnover biomarkers were detected. Bone mineral density (BMD) of femoral neck, lumbar spine and hip were measured by dual energy X-ray. **Results:** The levels of estradiol ($P<0.01$), estrogen ($P=0.01$), free estrogen index ($P=0.01$) and bone mineral density at all sites in postmenopausal women were lower than those in premenopausal women; the sclerostin levels in postmenopausal women were higher than those in premenopausal women ($P=0.02$). Since most of the premenopausal women taken oral contraceptives, subsequent analyses were limited to postmenopausal women. The serum sclerostin levels in postmenopausal women were negatively correlated with the

收稿日期 (Date of reception): 2019-05-16

通信作者 (Corresponding author): 徐毅, Email: xuyijingzhoueryi@163.com

levels of free estrogen index ($r=0.57, P=0.01$), parathyroid hormone ($r=0.48, P=0.03$), and femoral neck bone mineral density ($r=0.49, P=0.01$). Multiple regression analysis showed that the levels of free estrogen index ($\beta=-0.63, P=0.01$), and parathyroid hormone ($\beta=-0.56, P=0.01$) were found to be the independent risk factors of sclerostin levels in postmenopausal women. **Conclusion:** The level of serum sclerostin in postmenopausal women is higher than that in premenopausal women. Serum sclerosing hormone levels may be regulated by estrogen and parathyroid hormones.

Keywords premenopausal women; postmenopausal women; serum sclerostin

骨质疏松是绝经后妇女的常见并发症,也是导致患者死亡的最常见原因之一^[1-3]。骨质疏松表现为骨量减少,骨骼脆性增加,骨折发生风险加剧,严重增加了社会医疗负担,降低了患者的生活质量^[4-5]。目前认为钙及维生素D不足、雌激素缺乏、继发性甲状旁腺功能亢进等引起骨吸收和骨形成平衡紊乱是造成绝经后妇女骨质疏松的主要原因^[6-7]。

近年来研究^[8]发现Wnt/ β -catenin通路广泛参与了骨的形成调控。该信号通路激活能促进成骨细胞的增殖和分化,减少成熟成骨细胞的凋亡,抑制破骨细胞形成,增加新骨的沉积,提高骨密度^[9-10]。硬化素是一种分泌型蛋白,主要由成骨细胞合成,同时也是Wnt/ β -catenin信号通路的抑制剂,能抑制成骨细胞增殖,促进成骨细胞凋亡,减少骨矿化^[11-12]。动物研究^[13]发现:硬化素基因敲除的小鼠表现为骨量和骨强度增加;相反,硬化素过表达的小鼠则表现为明显的骨质疏松^[14]。因此,硬化素可能成为研发骨质疏松治疗新的靶点。

本研究旨在探究绝经前后妇女血清硬化素水平的变化,同时对硬化素水平与相关性激素、相关生化指标、骨转换生物标志物及骨密度之间的关系进行分析研究。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究荆州市第二人民医院(以下简称我院)医学伦理委员会审核。所有纳入对象知情同意。

选取我院2017年10月至2018年10月绝经前后妇女。纳入标准:绝经前妇女年龄20~30岁,月经周期规律, BMI ≤ 28 kg/m²。采血在月经周期第2~5天完成,以减少激素水平变化对结果造成的影响;绝经后妇女年龄为55岁以上, BMI ≤ 30 kg/m²,且既往无骨质疏松病史。

排除标准:进食障碍、原发性或继发性甲状旁腺功能亢进症、骨软化症、多发性骨髓瘤、慢性肝肾及胃肠疾病、肿瘤、1年内发生过不稳定心绞痛、心力衰竭病、吸烟等。此外纳入对象在6个月内接受了干扰骨代谢的药物治疗,包括皮质醇类药物、雌激素受体调节剂等,也需排除。

1.2 方法

1.2.1 标本的采取与相关指标的检测

抽取清晨空腹静脉血,离心后取上清,放置于-80℃冰箱备测。血生化、性激素和骨转换生物标志物检测由我院检验科完成。血生化检测指标包括钙、25-羟基维生素D、1,25-二羟基维生素D、硬化素、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、磷和肌酐。性激素检测指标包括促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇(estradiol, E2)、雌酮(estrone, E1)、游离雌激素指数(free estrogen index, FEI)和性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHGB)。骨转换生物标志物包括骨特异性碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase, BSAP)、1型胶原的N端前肽(N-terminal propeptide of type 1 collagen, P1NP)和胶原羧基末端肽(C-telopeptide of collagen cross-links, CTX)。

1.2.2 骨密度检测

在我院影像科完成,检测仪器为双能X线骨密度仪。由同一位操作熟练的医师对纳入对象的股骨颈、全髋骨及腰椎进行骨密度检测。

1.3 统计学处理

使用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用student-*t*检验比较两组计量资料差异。Pearson进行相关性分析。多元logistic回归分析判断绝经后妇女血清硬

化素的独立危险因素。 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 绝经前与绝经后妇女相关生化指标及性激素水平的比较

与绝经前妇女相比, 绝经后妇女血中FSH和硬化素升高, FEI, E2和E1下降, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$); 两组血中TSH、钙、磷、肌酐、SHBG和PTH差异无统计学意义(均 $P>0.05$, 表1)。

2.2 绝经前和绝经后妇女骨转换标志物和骨密度变化的比较

与绝经前妇女相比, 绝经后妇女BSAP和CTX升高, $L_1\sim L_4$ 骨密度、股骨颈骨密度和全髌骨骨密度下降, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$); 两组P1NP和骨钙素水平比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表2)。

2.3 绝经后妇女血清硬化素水平的相关性分析

由于绝经前妇女大多口服避孕药, 药物中含有大量性激素成分。为避免药物对结果造成影响, 本部分仅对绝经后妇女血清硬化素水平与性激素水平, 骨转换生物标志物及骨密度参数进行相关性分析, 结果显示: 绝经后妇女血清硬化素水平与FEI($r=-0.57$, $P=0.01$), PTH($r=-0.48$, $P=0.03$)及股骨颈骨密度($r=-0.49$, $P=0.01$)呈负相关(表3)。此外, 绝经后骨质疏松妇女血清硬化素与E1, E2, BSAP, P1NP, 骨钙素, CTX, $L_1\sim L_4$ 骨密度和全髌骨骨密度无明显相关性($P>0.05$)。

2.4 绝经后妇女血清硬化素水平的多元回归分析

以绝经后妇女血清硬化素水平为因变量, 以年龄、BMI、25-羟基维生素D、FEI和PTH作为自变量进行多元回归分析, 结果显示: FEI($\beta=-0.63$, $P=0.01$)和PTH($\beta=-0.56$, $P=0.01$)是血清硬化素水平的独立预测因子(表4)。

表1 绝经前和绝经后妇女生化指标及性激素水平比较($n=30$)

Table 1 Comparison of biochemical indexes and sex hormones between premenopausal and postmenopausal women ($n=30$)

组别	TSH/($\mu\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)	FSH/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	游离血钙/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	肌酐/($\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	血磷/($\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	E2/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	E1/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
绝经前妇女	2.21 \pm 1.12	6.7 \pm 3.4	1.25 \pm 0.03	0.81 \pm 0.16	3.81 \pm 0.51	30.12 \pm 12.23	67.78 \pm 16.65
绝经后妇女	1.90 \pm 0.95	84.21 \pm 21.34	1.26 \pm 0.04	0.82 \pm 0.13	3.98 \pm 0.48	11.12 \pm 4.54	28.45 \pm 5.64
P	0.61	0.03	0.16	0.52	0.13	<0.01	0.01

组别	FEI/($\text{pmol}\cdot\text{mmol}$)	SHBG/($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	PTH/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	25-羟基维生素D/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	1,25-二羟基维生素D/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	硬化素/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)
绝经前妇女	6.78 \pm 3.33	79.87 \pm 24.45	56.54 \pm 14.43	31.23 \pm 11.12	66.45 \pm 13.23	0.43 \pm 0.12
绝经后妇女	3.46 \pm 1.28	64.43 \pm 16.76	51.23 \pm 12.24	34.54 \pm 9.88	61.12 \pm 14.54	1.18 \pm 0.39
P	0.01	0.08	0.42	0.43	0.81	0.02

表2 绝经前和绝经后妇女骨转换标志物和骨密度变化的比较($n=30$)

Table 2 Bone turnover markers and bone mineral density between premenopausal and postmenopausal women ($n=30$)

组别	BSAP/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	P1NP/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	骨钙素/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	CTX/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	$L_1\sim L_4$ 骨密度/($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	股骨颈骨密度/($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	全髌骨骨密度/($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)
绝经前妇女	21.23 \pm 4.43	55.45 \pm 13.34	7.67 \pm 2.32	0.61 \pm 0.28	1.18 \pm 0.13	1.11 \pm 0.12	1.04 \pm 0.11
绝经后妇女	30.14 \pm 5.43	67.61 \pm 11.23	8.76 \pm 2.15	0.81 \pm 0.23	1.08 \pm 0.14	0.78 \pm 0.08	0.91 \pm 0.15
P	0.01	0.13	0.61	0.02	0.02	0.03	<0.01

表3 绝经后妇女血清硬化素水平的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of serum sclerotin levels in postmenopausal women

指标	r	P
E1	-0.44	0.12
E2	-0.27	0.31
FEI	-0.57	0.01
PTH	-0.48	0.03
BSAP	0.51	0.09
P1NP	0.48	0.32
骨钙素	0.61	0.51
CTX	0.27	0.16
L ₁ -L ₄ 骨密度	-0.31	0.07
股骨颈骨密度	-0.49	0.01
全髌骨骨密度	-0.31	0.06

表4 绝经后妇女血清硬化素水平的多元回归分析

Table 4 Multiple regression of serum sclerotin levels in postmenopausal women

指标	B	SE	β	t	Sig
年龄	-0.02	0.02	-0.15	-1.01	0.34
BMI	0.01	0.02	0.02	0.12	0.89
25-羟基 维生素D	0.01	0.01	0.27	1.69	0.12
FEI	-0.15	0.04	-0.63	-3.71	0.01
PTH	-0.01	0.01	-0.56	-3.49	0.01

3 讨论

本研究证实绝经后妇女血清硬化素水平高于绝经前妇女, 而且血清硬化素水平可能受到雌激素和PTH的调节。因此推测: 绝经后妇女血清硬化素水平升高可能是引起骨质疏松的原因之一。

一般认为雌激素缺乏是绝经后妇女发生骨质疏松的最常见原因^[15]。然而本研究中绝经前妇女大多数使用口服避孕药, 其中含有多种性激素, 因此难以评估绝经前妇女的真实雌激素水平。提示与绝经后妇女相比, 绝经前妇女血清雌激素水平较高, 骨吸收标志物水平较低, 因此推测绝经前妇女雌激素水平充足。然而硬化素与雌激素之间是否存在相互联系目前仍不清楚。本研究发

现: 绝经后妇女血清硬化素水平与FEI呈负相关。另有研究^[16]发现: 对6月龄的雌性大鼠进行卵巢切除, 继续喂养1年制作雌激素缺乏的骨质疏松模型, 进而给予为期5周的抗硬化素治疗, 结果显示这种干预治疗能显著促进大鼠骨骼合成代谢, 提升骨质量。以上结果提示雌激素可能抑制硬化素合成, 在雌激素缺乏状态下硬化素表达增加, 从而发挥促进骨形成作用。

PTH对骨代谢具有双重作用: 间断的小剂量的PTH具有促进骨形成作用; 大剂量持续给予PTH刺激却能引起骨质流失^[17-18]。Bellido等^[19]证实对小鼠进行急或慢性PTH注射均能降低硬化素的表达。Keller等^[20]对11月龄的卵巢切除术后骨质疏松大鼠给予8周的间断PTH(5 μ g/kg)治疗后, 发现大鼠骨密度和硬化素表达水平得到显著提升。本研究也发现PTH与硬化素水平呈负相关。然而其具体机制值得进一步探究。

本研究还发现: 绝经后妇女血清硬化素水平与股骨颈, 腰椎及髌骨骨密度呈负相关; 多元回归分析发现: 股骨颈骨密度是绝经后妇女血清硬化素水平的独立危险因素。然而本研究并未发现血清硬化素水平与骨转换标志物之间存在显著相关性。为深入分析血清硬化素水平与骨密度和骨转换标志物之间的联系, 仍需扩大样本量, 并开展一些前瞻性研究。

综上, 绝经后妇女血清硬化素水平高于绝经前妇女, 绝经后妇女血清硬化素水平与FEI和PTH呈负相关, 提示硬化素可能成为评价骨代谢状态的生物学标志物。然而本研究为单中心研究, 样本量较少, 这对结果可能造成一定偏移及误差, 后期仍需要更大样本量的临床前瞻性研究, 进一步探讨血清硬化素对绝经后妇女骨质丢失的预测价值。

参考文献

1. Pietrogrande L, Raimondo E. Abaloparatide for the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Drugs Today (Barc), 2018, 54(5): 293-303.
2. Sølling ASK, Harsløf T, Langdahl B. The clinical potential of romosozumab for the prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2018, 10(5/6): 105-115.
3. Rizzoli R. Postmenopausal osteoporosis: Assessment and management[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018, 32(5):

- 739-757.
4. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 104(3): 235-238.
 5. Qiu Y, Yang W, Wang Q, et al. Osteoporosis in postmenopausal women in this decade: a bibliometric assessment of current research and future hotspots[J]. *Arch Osteoporos*, 2018, 13(1): 121.
 6. Agostini D, Zeppa Donati S, Lucertini F, et al. Muscle and bone health in postmenopausal women: role of protein and vitamin D supplementation combined with exercise training[J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): E1103.
 7. Lizneva D, Yuen T, Sun L, et al. Emerging concepts in the epidemiology, pathophysiology, and clinical care of osteoporosis across the menopausal transition[J]. *Matrix Biol*, 2018, 71-72: 70-81.
 8. Amjadi-Moheb F, Akhavan-Niaki H. Wnt signaling pathway in osteoporosis: Epigenetic regulation, interaction with other signaling pathways, and therapeutic promises[J]. *J Cell Physiol*, 2019, [Epub ahead of print].
 9. Houschyar KS, Tapking C, Borrelli MR, et al. Wnt pathway in bone repair and regeneration—what do we know so far[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 170.
 10. Aslani S, Abhari A, Sakhinia E, et al. Interplay between microRNAs and Wnt, transforming growth factor- β , and bone morphogenic protein signaling pathways promote osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8082-8093.
 11. Holdsworth G, Roberts SJ, Ke HZ. Novel actions of sclerostin on bone[J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 62(2): 167-185.
 12. Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(20): 19883-19887.
 13. Li X, Ominsky MS, Niu QT, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(6): 860-869.
 14. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist[J]. *EMBO J*, 2003, 22(23): 6267-6276.
 15. Levin VA, Jiang X, Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(5): 1049-1055.
 16. Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(4): 578-588.
 17. Wojda SJ, Donahue SW. Parathyroid hormone for bone regeneration[J]. *J Orthop Res*. 2018, 36(10): 2586-2594.
 18. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of bone remodeling by parathyroid hormone[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(8): a031237.
 19. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(11): 4577-4583.
 20. Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone[J]. *Bone*, 2005, 37(2): 148-158.

本文引用: 王贤武, 周士进, 徐毅. 绝经前与绝经后妇女血清硬化素水平的变化及其相关影响因素[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(3): 626-630. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.014

Cite this article as: WANG Xianwu, ZHOU Shijin, XU Yi. Changes of serum sclerostin levels in premenopausal and postmenopausal women and its related influencing factors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(3): 626-630. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.014