

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.020

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.020>

骨化醇治疗对绝经后骨质疏松妇女血清硬化素及成纤维细胞生长因子 23 水平的影响

周士进, 徐毅

(荆州市第二人民医院骨科, 湖北 荆州 434000)

[摘要] 目的: 探讨骨化醇对绝经后骨质疏松妇女血清硬化素(sclerotin, SOST)及成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)表达水平的影响。方法: 招募100例绝经后骨质疏松妇女, 随机分为对照组与治疗组, 每组50例。治疗组给予骨化醇治疗12周, 对照组给予安慰剂治疗。记录受试者治疗前后血生化及骨转化标志物的变化情况。结果: 与对照组相比, 治疗组治疗后甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)和SOST表达水平下降, 尿酸和尿钙升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组治疗前后FGF23表达水平均无明显变化($P > 0.05$)。治疗组治疗后SOST与PTH呈正相关($r = 0.28, P = 0.01$), 与尿钙呈负相关($r = -0.22, P = 0.04$); FGF23与I型胶原C-末端肽($r = -0.33, P = 0.02$)、尿钙($r = -0.36, P = 0.01$)呈负相关。结论: 绝经后骨质疏松妇女使用骨化醇治疗能降低血清SOST表达水平, 但对FGF23无明显影响。

[关键词] 骨化醇; 成纤维细胞生长因子23; 硬化素; 甲状旁腺激素; 骨质疏松

Effect of calcitriol on serum levels of sclerotin and FGF23 in postmenopausal women with osteoporosis

ZHOU Shijin, XU Yi

(Department of Orthopedics, Jingzhou Second People's Hospital, Jingzhou Hubei 434000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effect of calcitriol on the expression of serum sclerotin (SOST) and fibroblast growth factor 23 (FGF23) in postmenopausal women with osteoporosis. **Methods:** A total of 100 menopausal women with osteoporosis were recruited and randomly divided into a control group and a treatment group (50 cases in each group). The treatment group was treated with calcitriol for 12 weeks, while the control group was treated with placebo. The changes of blood biochemical markers and bone turnover markers were recorded before and after treatment. **Results:** Compared with the control group, the expression levels of parathyroid hormone (PTH) and SOST decreased, uric acid and urinary calcium increased in the treatment group after the treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the expression levels of FGF23 did not change significantly before and after treatment in both groups ($P > 0.05$). In the treatment group, SOST was positively correlated with PTH ($r = 0.28, P = 0.01$) and negatively correlated with urinary calcium ($r = -0.22, P = 0.04$); FGF23 were negatively

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-28

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

correlated with serum cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen ($r=-0.33, P=0.02$) and urinary calcium ($r=-0.36, P=0.01$). **Conclusion:** The use of calcitriol in menopausal women with osteoporosis can reduce the expression of serum SOST, but it has no significant effect on FGF23.

Keywords calcitriol; fibroblast growth factor 23; sclerotin; parathyroid hormone; osteoporosis

骨质疏松是绝经后妇女的常见疾病, 尤其好发维生素D不足和缺少运动的女性。流行病学研究^[1]发现: 我国2015年50岁以上的骨质疏松发病率是2006年的2倍多, 而且女性患病率高于男性。在我国维生素D缺乏非常普遍。研究^[2]发现: 82.5%的老年社区居民存在维生素D缺乏。维生素D缺乏能导致继发性甲状旁腺功能亢进, 促进骨吸收, 导致骨量减少, 增加骨折的风险。

硬化素(sclerotin, SOST)是骨细胞分泌的糖蛋白, 可通过抑制经典Wnt信号通路抑制成骨细胞的增殖和分化^[3]。此外, SOST还能调节机体诸多骨代谢调节因子, 如甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、糖皮质激素、肿瘤坏死因子等^[4]。研究^[5]发现SOST与骨密度呈正相关。成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)也是骨细胞分泌的, 能调节磷以及1,25-二羟基维生素D水平, 在维持血钙及骨平衡中发挥重要作用^[6]。

骨化醇是一种广泛应用于骨质疏松的药物, 是维生素D的活性形式。目前关于骨化醇治疗对FGF23, SOST水平的影响仍不十分清楚。因此本研究以绝经后骨质疏松妇女为主体, 探究骨化醇治疗前后对血清SOST, FGF23表达水平的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

招募2017年3月至2018年3月荆州市第二人民医院的绝经后骨质疏松女性。使用骨密度检测仪(美国, HOLOGIA)检测患者骨密度。本研究获得荆州市第二人民医院伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 排除标准

排除标准: 甲状旁腺功能亢进; 肝肾功能减退; 有既往服药史(如糖皮质激素、肝素、华法林、双磷酸盐、降钙素、骨化醇等药物); 肿瘤性疾病, 恶病质; 长期卧床。

1.3 分组及治疗

本研究共纳入符合条件的受试者100例, 随

机分为对照组与治疗组, 每组50例。治疗组给予骨化醇(昆明贝克诺顿制药有限公司, 国药准字J20171090)治疗, 0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$, 持续12周。对照组给予安慰剂治疗。治疗期间禁止补充钙剂。

1.4 观察和检测指标

研究开始和结束后分别取清晨空腹血, 送荆州市第二人民医院检验科完成检测。检测患者的相关血生化指标, 包括血肌酐、FGF23、SOST、PTH、骨钙素(bone gla protein, BGP)、胶原C端肽(collagen C-telopeptide, CTX)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血钙、血磷、预估肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)等。

1.5 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组比较使用 t 检验。使用Pearson进行数据相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者年龄、体重指数(body mass index, BMI)、骨密度(包括L1~4、股骨颈及髌骨)、FGF23、SOST等水平比较, 差异有统计学意义($P>0.05$, 表1)。

进一步分析两组患者相关血生化及骨转化标志物在治疗前后的变化情况, 结果显示: 治疗组SOST, PTH, ALP水平较治疗前下降, 血糖、尿酸(21.24 ± 4.35)、尿钙水平升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 对照组治疗前后上述血生化及骨转化标志物无明显变化, 差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较, 治疗组SOST, PTH水平下降, 尿酸、尿钙水平升高, 差异有统计学差异($P<0.05$, 表2)。

治疗组治疗后SOST与PTH呈正相关($r=0.28, P=0.01$), 与尿钙呈负相关($r=-0.22, P=0.04$); FGF23与CTX($r=-0.33, P=0.02$)、尿钙($r=-0.36, P=0.01$)呈负相关; 而治疗前SOST, FGF23与上述参数均无显著相关性(表3)。

表1 纳入资料的基线信息($n=50$)Table 1 Baseline information for the included data ($n=50$)

参数	治疗组	对照组	P
年龄/岁	56.7 ± 8.6	57.9 ± 9.1	0.62
BMI/(kg·m ⁻²)	23.5 ± 3.5	24.6 ± 4.1	0.19
L1~4骨密度/(g·cm ⁻²)	0.79 ± 0.10	0.82 ± 0.24	0.41
股骨颈骨密度/(g·cm ⁻²)	0.64 ± 0.11	0.71 ± 0.12	0.28
髌骨骨密度/(g·cm ⁻²)	0.79 ± 0.12	0.72 ± 0.13	0.56
FGF23/(pg·mL ⁻¹)	103.5 ± 36.5	113.4 ± 41.2	0.14
SOST/(pg·mL ⁻¹)	102.4 ± 26.5	124.1 ± 26.4	0.09
25(OH) ₂ D/(ng·mL ⁻¹)	17.6 ± 4.5	18.7 ± 3.3	0.31
CTX/(pg·mL ⁻¹)	434.2 ± 87.5	398.5 ± 76.4	0.08
BGP/(ng·mL ⁻¹)	18.9 ± 4.5	17.4 ± 4.6	0.10
ALP/(IU·L ⁻¹)	83.5 ± 10.8	79.5 ± 12.4	0.43
PTH/(pg·mL ⁻¹)	45.4 ± 11.2	48.6 ± 9.8	0.41
血糖/(mmol·L ⁻¹)	6.01 ± 1.24	5.47 ± 1.31	0.27
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	5.7 ± 1.2	5.8 ± 1.3	0.48
三酰甘油/(mmol·L ⁻¹)	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.4	0.30
尿酸/(mmol·L ⁻¹)	294.5 ± 36.7	301.5 ± 41.2	0.23
血钙/(mmol·L ⁻¹)	2.45 ± 0.56	2.65 ± 0.67	0.19
血磷/(mmol·L ⁻¹)	1.31 ± 0.23	1.42 ± 0.33	0.15
尿钙/(mmol·L ⁻¹)	4.31 ± 0.98	4.33 ± 0.87	0.61
尿肌酐/(mmol·L ⁻¹)	60.5 ± 10.3	62.3 ± 9.6	0.32
eGFR/(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	110.4 ± 23.2	98.4 ± 21.2	0.09

表2 治疗前后血生化指标和骨转化标志物的变化情况

Table 2 Changes of biochemical parameters and bone turnover markers between before and after the treatment

参数	对照组		治疗组		治疗组 vs 对照组	
	变化值	P	变化值	P	变化值	P
BMI/(kg·m ⁻²)	-0.30 ± 0.08	0.62	0.32 ± 0.07	0.60	1.83 ± 0.54	0.35
FGF23/(pg·mL ⁻¹)	-5.89 ± 1.12	0.41	-6.98 ± 0.45	0.57	-8.13 ± 0.45	0.62
SOST/(pg·mL ⁻¹)	0.19 ± 0.03	0.51	-5.98 ± 0.35	0.02	-7.13 ± 1.45	0.04
25(OH) ₂ D/(ng·mL ⁻¹)	0.10 ± 0.02	0.92	-1.88 ± 0.37	0.24	5.35 ± 1.04	0.53
CTX/(pg·mL ⁻¹)	-18.33 ± 4.57	0.43	18.56 ± 5.82	0.23	-19.98 ± 4.89	0.38
BGP/(ng·mL ⁻¹)	3.65 ± 0.89	0.08	-0.56 ± 0.13	0.31	-1.93 ± 0.48	0.13
ALP/(IU·L ⁻¹)	-4.37 ± 1.08	0.21	-7.05 ± 1.45	0.03	-5.17 ± 1.43	0.45
PTH/(pg·mL ⁻¹)	5.47 ± 1.05	0.23	-7.89 ± 2.57	0.01	-0.85 ± 0.23	0.04
血糖/(mmol·L ⁻¹)	0.06 ± 0.01	0.08	-0.35 ± 0.07	0.04	0.04 ± 0.01	0.13
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.89 ± 0.95	0.43	0.10 ± 0.03	0.30	-0.42 ± 0.12	0.12
三酰甘油/(mmol·L ⁻¹)	17.34 ± 5.43	0.33	-0.21 ± 0.04	0.07	0.45 ± 0.12	0.06
尿酸/(mmol·L ⁻¹)	-28.98 ± 8.56	0.37	21.24 ± 4.35	0.02	7.89 ± 2.31	0.03
血钙/(mmol·L ⁻¹)	-0.05 ± 0.01	0.16	0.04 ± 0.01	0.09	-0.05 ± 0.01	0.36
血磷/(mmol·L ⁻¹)	0.92 ± 0.13	0.31	0.05 ± 0.01	0.11	-0.09 ± 0.02	0.35
尿钙/(mmol·L ⁻¹)	1.94 ± 0.46	0.61	1.53 ± 0.34	0.02	2.67 ± 0.56	0.03

表 3 治疗组治疗前后 SOST, FGF23 与其他参数的相关性

Table 3 Correlation analysis between SOST, FGF23 and other parameters before and after the treatment in calcitriol group

参数	PTH	25(OH) ₂ D	CTX	ALP	Cr	UA	血钙	血磷	尿钙	SOST	FGF23
治疗前 SOST											
<i>r</i>	0.14	0.10	-0.09	-0.13	0.05	0.02	0.01	-0.01	-0.14	—	0.09
<i>P</i>	0.21	0.35	0.47	0.22	0.67	0.87	0.96	0.94	0.18	—	0.44
治疗前 FGF23											
<i>r</i>	0.18	0.08	-0.18	-0.12	0.08	0.23	-0.05	0.02	0.02	0.09	—
<i>P</i>	0.10	0.41	0.10	0.29	0.44	0.08	0.66	0.93	0.91	0.41	—
治疗后 SOST											
<i>r</i>	0.28	-0.06	0.07	-0.13	-0.01	-0.11	-0.01	-0.07	-0.22	—	0.05
<i>P</i>	0.01	0.60	0.52	0.22	0.93	0.33	0.36	0.54	0.04	—	0.07
治疗后 FGF23											
<i>r</i>	0.02	-0.06	-0.33	0.09	0.02	0.11	0.03	0.17	-0.36	-0.04	—
<i>P</i>	0.79	0.23	0.02	0.45	0.88	0.31	0.81	0.12	0.01	0.07	—

3 讨论

SOST和FGF23均在骨细胞中产生,能抑制骨的形成。本研究首次发现绝经后骨质疏松妇女使用骨化醇治疗后能降低血清SOST水平,但对FGF23表达无明显影响。

研究^[7]发现:骨化醇缺乏的孕妇与骨化醇充足的孕妇其血清SOST水平一致;也有研究^[8]发现补充骨化醇能增加男性SOST的表达,但对女性无明显影响。Cidem等^[9]对维生素D缺乏的患者补充骨化醇后发现,患者血清SOST水平下降。本研究发现:绝经后骨质疏松妇女补充骨化醇治疗能降低SOST表达水平,但其具体机制仍不十分清楚。SOST是骨代谢调节的关键环节。运动和PTH是目前已知的调节SOST合成的因素^[10-11]。本研究发现:治疗组治疗后SOST与PTH呈正相关($r=0.28$, $P=0.01$),推测SOST下降可能与血清PTH水平变化有关。

本研究存在一定不足:1)纳入样本量有限,可能对统计结果有一定影响;2)药物治疗时间为12周,周期较短,延长治疗时间有助于了解骨化醇对SOST, FGF23的长期影响效果;3)仅仅观察了绝经后骨质疏松妇女对骨化醇治疗的影响,后期可以增加不同的骨质疏松群体,确定骨化醇治疗对不同患病群体SOST和FGF23的影响

综上,本研究发现绝经后骨质疏松妇女使用骨化醇治疗能降低血清SOST表达水平,但对

FGF23无明显影响。目前仍需要进一步研究以探讨其相关机制。

参考文献

- Chen P, Li Z, Hu Y. Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review[J]. BMC Public Health, 2016, 16(1): 1039.
- Cheng Q, Du Y, Hong W, et al. Factors associated to serum 25-hydroxyvitamin D levels among older adult populations in urban and suburban communities in Shanghai, China[J]. BMC Geriatr, 2017, 17(1): 246.
- Canalis E. Management of endocrine disease: novel anabolic treatments for osteoporosis[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(2): R33-R44.
- Hay E, Bouaziz W, Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. Sclerostin and bone aging: a mini-review[J]. Gerontology, 2016, 62(6): 618-623.
- Cheng Q, Tang W, Sheu TJ, et al. Circulating TGF- β 1 levels are negatively correlated with sclerostin levels in early postmenopausal women[J]. Clin Chim Acta, 2016, 455: 87-92.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(3): 429-435.
- Sandal G, Pirgon O, Dundar B, et al. Serum sclerostin levels in newborns born to mothers with vitamin D deficiency[J]. J Investig Med, 2015, 63(7): 878-881.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Ceglia L, et al. Effect of supplemental

- vitamin D and calcium on serum sclerostin levels[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(4): 645-650.
9. Cidem M, Karacan I, Arat NB, et al. Serum sclerostin is decreased following vitamin D treatment in young vitamin D deficient female adults[J]. Rheumatol Int, 2015, 35(10): 1739-1742.
10. Tu X, Rhee Y, Condon KW, et al. SOST downregulation and local Wnt signaling are required for the osteogenic response to mechanical loading[J]. Bone, 2012, 50(1): 209-217.
11. Leder BZ. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs in osteoporosis therapy[J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(2): 110-119.

本文引用: 周士进, 徐毅. 骨化醇治疗对绝经后骨质疏松妇女血清硬化素及成纤维细胞生长因子23水平的影响[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(11): 2467-2471. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.020

Cite this article as: ZHOU Shijin, XU Yi. Effect of calcitriol on serum levels of sclerostin and FGF23 in postmenopausal women with osteoporosis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(11): 2467-2471. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.020