

血清中抗氧化剂水平与腰椎骨赘形成的相关性研究

叶文明,宋青青

(广东医科大学附属湛江中心人民医院骨科中心,广东 湛江 524037)

摘要:目的 探讨血清中维生素 A、E 以及 β -类胡萝卜素的含量与腰椎骨赘形成是否存在相关性。**方法** 对 2015 年 1 月至 2016 年 1 月在广东医科大学附属湛江中心人民医院进行健康体检的符合纳入及排除标准的社会人群进行顺序编号,按照随机数字表法获取 200 例作为研究对象,男性 72 例,女性 128 例,平均年龄 68 岁,记录其饮酒史以及吸烟史等。通过 X 光扫描获得其腰椎侧位平片,并测量其腰椎前凸角、骶骨倾斜角。同时检测试验对象血清中的维生素 A、E、 β -类胡萝卜素含量、三酰甘油水平、体质指数(BMI)、骨质疏松症程度。**结果** 通过 X 光扫描发现有 34 例体检对象有腰椎骨赘形成,约占总人数 17%。嗜酒的老年男性尤为显著,并且与骶骨倾斜角大小有显著相关性。同时,腰椎骨赘形成者的血清中,维生素 E 以及 β -类胡萝卜素的水平显著低于其他体检人群。logistic 回归分析显示高龄[优势比(OR) = 1.1,95% 置信区间(CI) = 1.02 ~ 1.16; P = 0.026]以及血清中低维生素 E(OR = 2.3,95% CI = 1.08 ~ 10.9; P = 0.013)与 β -类胡萝卜素水平(OR = 6.7,95% CI = 1.39 ~ 32.6; P = 0.021)均是普通人群中骨赘形成的危险因素。**结论** 血清中低维生素 E 及 β -类胡萝卜素水平下降是腰椎骨赘形成的重要因素,提示在这个快速老龄化的社会中,我们应该通过合理的营养摄入来防止腰椎骨赘形成及退变性疾病的发生。

关键词: 脊柱骨赘病;维生素 E;类胡萝卜素;维生素 A;危险因素

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.042

Relationships of levels of serum antioxidants with osteophyte formation

YE Wenming, SONG Qingqing

(Department of Orthopaedic, The Central People's Hospital of Zhanjiang, Zhanjiang, Guangdong 524037, China)

Abstract: Objective To investigate the relationships of levels of serum vitamin A, vitamin E and β -carotene with osteophyte formation. **Methods** From January 2015 to January 2016, the social populations who met the inclusion and exclusion criteria for health checkups at the Zhanjiang Central People's Hospital affiliated to Guangdong Medical University were serially numbered. According to the random number table method, 200 cases were obtained as the objects of study (male 72 cases, female 128 cases, average age 68 years old), and their drinking history and smoking history were recorded. The lumbar lateral flat plate was obtained by X-ray scanning, and the lumbar lordosis angle and the sacral tilt angle were measured. Meanwhile, the contents of serum vitamin A, E, beta carotene, triglyceride level, body mass index (BMI) and osteoporosis degree were detected. **Results** X-ray scan showed that 34 patients had lumbar vertebrae formation, accounting for 17% of the total number. Osteophyte formation was particularly significant in older men, and had a significant correlation with the size of the sacral tilt angle. At the same time, the levels of serum vitamin E and β -carotene of patients with lumbar vertebrae formation were significantly lower than those of other physical examination population. Logistic regression analysis showed that older age [odds ratio (OR) = 1.1, 95% confidence interval (CI) = 1.02 - 1.16, P = 0.026] and a low vitamin E in serum (OR = 2.3, 95% CI 1.08 - 10.9; P = 0.013) and a low β -carotene in serum (OR = 6.7, 95% CI = 1.39 - 32.6; P = 0.021) were risk factors for osteophyte formation in the general population. **Conclusions** The low levels of serum vitamin E and β -carotene were important risk factors for lumbar osteophytes. This finding suggests that appropriate dietary intake of antioxidants is important for inhibition of lumbar osteophytes and lumbar degenerative diseases in a rapidly aging society.

Key words: Spinal osteophytosis; Vitamin E; Carotenoids; Vitamin A; Risk factors

抗氧化物对许多疾病的发生发展具有抑制作用。氧化应激也被认为是癌症和心血管疾病的危险因素,因此,抗氧化物被认为具有抗癌作用^[1]。近来,一项研究表明适当摄入 β -类胡萝卜素及维生素 E 能降低患帕金森病的风险^[2]。国内研究表明血清中维生素 C 及 E 显著增加去卵巢骨质疏松模型大鼠的骨密度。相关这样的研究很多,但是不同

的抗氧化物,比如维生素 A、C、E、DHA、EPA 以及泛醌 10 等,其具体的作用及其相互影响尚未得到阐明。曾有研究表明维生素 E^[3-4] 及维生素 C^[5] 对膝关节骨性关节炎及骨质疏松症具有抑制作用,但相反地,有研究发现血清中维生素 A 的含量与腰椎骨折的发生率呈正相关^[6],这也许是长期大量服用维生素 A 引起的广泛腰椎骨质增生所导致的结果,

但是其他抗氧化剂如 β -类胡萝卜素、维生素 E 等对腰椎骨质形成的影响尚未有研究证实。

单纯的腰椎骨赘增生并非是有害的。事实上,骨赘形成对腰椎的稳定性具有一定维持作用,尤其是对那些由于腰椎间盘退变导致的腰椎不稳。但不管如何,腰椎骨赘的形成始终是腰椎退变的一种表现。过度的骨质增生压迫神经将引起相应症状,产生某些以老年人为主要发病人群的腰椎退行性疾病。在我国人口老龄化越来越严重的情况下,如何通过适当的饮食摄入抗氧化物来预防某些老年腰椎退行性疾病就显得十分重要。因此,本研究的目的就是要探索维生素 A、E 以及 β -类胡萝卜素的摄入与腰椎骨赘增生是否具有相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经湛江中心人民医院伦理委员会批准并获得研究对象的知情同意。按照随机数字表法选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月在湛江中心人民医院进行健康体检的一般社会人员 200 例作为研究对象。纳入标准为前来湛江中心人民医院做健康体检的一般人群;排除标准为:①有腰椎外伤史者;②有内分泌相关疾病史者;③有风湿、类风湿性疾病史者。这 200 例研究对象包括 72 例男性和 128 例女性,年龄范围为 50 ~ 80 岁,平均年龄 68 岁。我们对这些研究对象除了进行一般的健康体检项目(包括记录身高、体质量、视力、听力,检验血常规、血脂、肝肾功能,检查胸部 X 光片,腹部彩超等),还另外进行腰椎正侧位 X 光片及骨密度扫描(美国双能骨密度扫描仪),将 T 值(骨密度与正常年轻人骨的骨密度相比)低于 -2.5 者定义为骨质疏松。检测每位研究对象的血清维生素 A、维生素 E 以及 β -类胡萝卜素含量。

1.2 影像学评估 通过腰椎侧位片测量腰椎前凸角以及骶骨倾斜角,并邀请 5 位有经验脊柱外科医师单独对腰椎正侧位片进行阅片,用 Nathan 分类法对研究对象的腰椎 X 光片进行评估是否存在腰椎

骨赘形成。而评估为存在腰椎骨赘形成的组间相关系数为 0.96,差异有统计学意义。

1.3 维生素 A、维生素 E 以及 β -类胡萝卜素的检测 所有血清样本均采用高效液相色谱法检测维生素 A、E 以及 β -类胡萝卜素的含量。检测的方法是将 1 mL 水,1 mL 乙醇和 200 μ L 血清溶入到 5 mL 正己烷溶剂中,然后取 3 mL 这种溶液注入一个棕色的玻璃容器内,并在一个避光环境下进行干燥,再将此干燥混合物溶入 100 μ L 乙醇溶液中,将这 100 μ L 溶液分成 5 等份,分别将此 5 等份溶液注入高效液相色谱分析仪进行检测。检测 β -类胡萝卜素时采用的波长为 436 nm,而检测维生素 A 以及维生素 E 时分别采用的波长为 325 nm 以及 292 nm。

1.4 统计学方法 用 SPSS 13.0 统计软件对采集的数据进行分析。以成组 t 检验或 χ^2 检验对有腰椎骨赘形成组以及非骨赘形成组各项指标进行分析。用 logistic 回归分析确定腰椎骨赘增生的危险因素。并在对性别、体质量指数(BMI)、血清三酰甘油(TG)、烟酒史、骨质疏松、腰凸角、骶骨倾斜角等进行调整后,计算了其优势比及置信区间。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

通过 X 光扫描发现有 34 例体检对象有腰椎骨赘形成,约占总人数 17%。将有无骨赘增生的两类患者进行对比。

(1)骨赘增生在老年男性,嗜酒者更常见,骶骨倾斜角也与腰椎骨赘增生具有显著关联性($P < 0.05$),而 BMI 则与腰椎骨赘增生关联不密切($P > 0.05$)。见表 1。

(2)有腰椎骨赘形成者,其血清中维生素 E 及 β -类胡萝卜素含量显著低于无骨赘形成。见表 2。

(3)通过 logistic 回归分析知:高龄、血清低维生素 E 水平及血清低 β -类胡萝卜素水平为腰椎骨赘形成的危险因素。见表 3。

表 1 200 例研究对象的相关数据比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性/ 例(%)	BMI/ ($\text{Kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	TG/ ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	吸烟/ 例(%)	嗜酒/ 例(%)	骨质疏松/ 例(%)	腰凸角度/ ($^{\circ}$, $\bar{x} \pm s$)	腰骶角度/ ($^{\circ}$, $\bar{x} \pm s$)
骨赘形成组	34	70.5 $\pm$ 7.3	22(64.7)	24.5 $\pm$ 3.2	115.6 $\pm$ 55.3	15(44.1)	16(47.1)	12(35.3)	42.5 $\pm$ 13.8	28.6 $\pm$ 10.3
无骨赘形成组	166	67.6 $\pm$ 5.7	50(30.1)	24.0 $\pm$ 2.9	106.9 $\pm$ 48.1	57(34.3)	48(28.9)	74(44.6)	45.7 $\pm$ 12.0	31.9 $\pm$ 8.6
$t(\chi^2)$ 值		2.184	(14.651)	0.900	0.936	(1.172)	(4.269)	(0.992)	1.380	1.968
P 值		0.035	0.000	0.369	0.350	0.279	0.039	0.319	0.169	0.050

注: BMI 为体质量指数, TG 为血清三酰甘油含量

表 2 两组对象血清中抗氧化物含量对比/($\mu\text{g}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	维生素 A	维生素 E	β -类胡萝卜素
骨赘形成组	34	2.61 $\pm$ 0.72	17.1 $\pm$ 4.7	0.55 $\pm$ 0.38
无骨赘形成组	166	2.76 $\pm$ 0.74	21.4 $\pm$ 9.5	1.14 $\pm$ 0.92
<i>t</i> 值		1.082	3.936	6.103
<i>P</i> 值		0.281	0.000	0.000

表 3 调整后优势比

参数	优势比 OR 值	95% CI 值	<i>P</i> 值
血清低维生素 E 水平	2.3	1.08 ~ 10.90	0.013
血清低 β -类胡萝卜素水平	6.7	1.39 ~ 32.60	0.021
高龄	1.1	1.02 ~ 1.16	0.026

注:已对性别、BMI、血清三酰甘油、烟酒史、骨质疏松与否、腰凸角、骶骨倾斜角、血清维生素 A 含量等进行调整

3 讨论

目前认为抗氧化剂对多种疾病的发生发展具有抑制作用,包括脊柱疾病及关节疾病。但是,至今为止国内外尚未有相关研究对多种抗氧化剂在一般人群的腰椎骨赘形成过程中的作用及其相互影响进行报道。此前曾有研究发现长期大量服用维生素 A 可导致腰椎广泛骨质增生^[7-8],但这个研究选择的对象并非一般人群,而我们这个研究选择了一般人群进行分析,其结果更具有代表性。本研究发现维生素 A 血清水平与一般人群的骨质增生无统计学上的相关性($P > 0.05$),而血清中维生素 E 以及类胡萝卜素的含量降低与腰椎骨质的增生具有显著相关性($P < 0.05$)。曾有报道称维生素 E 对膝关节骨性关节炎的发生具有抑制作用,膝关节骨性关节炎的主要病理变化是关节软骨的退变以及骨质的增生,而本试验也印证了这一点。

在本研究中,腰椎增生者的血清 β -类胡萝卜素较无腰椎增生者下降 $> 50\%$,维生素 E 水平下降约 70%。根据逻辑回归分析结果提示类胡萝卜素的减少将是腰椎骨质增生的一个高危因素。2003 年, Wattanapenpaiboon 等^[9]发现在绝经后妇女的血清中 β -类胡萝卜素水平与腰椎骨密度值呈正相关关系,后来的研究也证实了这一点^[10-11]。也有报道称饮食摄入的 β -类胡萝卜素可降低膝关节骨性关节炎发生的风险^[12],这些研究发现以及我们的研究表明: β -类胡萝卜素对老年性腰椎骨质增生具有一定抑制作用。

抗氧化剂影响骨骼的机制仍不明确。最初认为,抗氧化剂与骨性关节炎(OA)的关联涉及氧化应激,即透明质酸解聚并被氧化,导致滑膜液黏度及结缔组织稳定性降低,进而引起关节软骨的损

伤^[13]。后来的研究表明,氧化应激可导致基因组不稳定、复制性衰老、及 OA 软骨细胞功能障碍,提示氧化应激导致的软骨细胞衰老和关节老化,可能是其造成 OA 的原因^[14]。维生素 A 诱导的骨赘形成曾被认为与维生素 A 诱导软骨细胞差异增殖的作用有关^[15]。考虑到这些发现,类胡萝卜素与腰椎骨赘形成之间的关联可能还有另一种解释,即腰椎小面关节的退变及腰椎前部构件压力的增加导致骨赘形成,或者椎体软骨终板本身也可能因为氧化作用而降解。对类胡萝卜素诱导的腰椎骨赘形成的进一步研究需要考虑这些机制。

这项研究的结果表明,积极摄取抗氧化剂可能有助于预防衰老相关的改变。相反,许多研究表明长期使用维生素 A 治疗皮肤病等疾病可导致相关风险。高水平的维生素 A 被证明与骨质疏松和骨折^[6,8,16],腰椎间盘退行性变^[17]和腰椎骨质增生^[7,18]的风险增加有关。然而,这些使用维生素 A 治疗后的负面结果均是在特殊人群中得出的,而一些研究则未发现维生素 A 水平与骨质疏松、骨折和腰椎退行性变间的相关性^[19-20]。虽然,对维生素 A 在一般人群中作用的解释需要谨慎,但一般情况下,过量摄入维生素 A 可能导致颅内高压而引起头痛等。然而,仅有少量的 β -类胡萝卜素在体内被转化为维生素 A,因而过量摄入 β -类胡萝卜素并不会导致维生素 A 的大幅升高。这表明,摄入 β -类胡萝卜素是相对安全的。2010 年,Grune 等^[21]总结认为 β -类胡萝卜素是一种安全的维生素 A 来源,并且 β -类胡萝卜素作为维生素 A 前体,构成了维生素 A 日常摄入的一环。早期的一项研究也发现, β -类胡萝卜素对骨骼没有负面影响^[22]。不过,笔者不推荐大量使用类胡萝卜素作为营养补充剂,但从蔬菜及水果中摄入类胡萝卜素是很有必要的。每天的饮食中摄入 7 种黄色蔬菜和水果对获取所需量的类胡萝卜素非常重要,仅当不能从饮食中获取所需剂量的类胡萝卜素时,才考虑使用营养补充剂。类胡萝卜素摄入量的平衡对抗氧化作用很重要^[23],在这个快速老化的社会,这可能对预防老龄化相关改变很有益。这些结果表明,抗氧化剂,尤其是 β -类胡萝卜素与维生素 E 的缺失,与腰椎的退行性变紧密相关。所以,适当摄入类胡萝卜素与维生素 E 可能防止老龄化相关的腰椎退变。本研究的局限性在于:首先,我们的结果表明饮酒与腰椎骨赘形成显著相关,而之前的研究显示,饮酒和吸烟与类胡萝卜素的水平相关^[24],然而本研究中未检测乙醇摄入量和类型,所以未能详细评估乙醇的影响。其次,许多

研究对象都是海边城市的居民,他们都积极参与渔业和农业,高龄居民也是如此,并且有较好的健康意识。因此,影响脊椎退行性变的其他因素,包括环境暴露和遗传因素,也需要进一步研究。再次,还有必要阐明腰椎放射成像中骨赘与有症状的腰椎异常间的关系。笔者计划作纵向研究,更详细地阐明这些问题。总之,这是首项针对腰椎骨赘形成和血清抗氧化剂水平之间关联的研究。这些结果表明, β -类胡萝卜素、维生素 E 和腰椎骨赘之间存在特别密切的关联,提示摄入足量 β -类胡萝卜素及维生素 E 很可能抑制老龄化相关的腰椎退变。 β -类胡萝卜素的摄入量是相对安全的,但我们需要强调,抗氧化剂应从食物中摄取,仅在日常饮食不能满足身体需求量时才应用营养补充剂。

参考文献

- [1] WAKAI K, SUZUKI K, ITO Y, et al. Serum carotenoids, retinol, and tocopherols, and colorectal cancer risk in a Japanese cohort: effect modification by sex for carotenoids[J]. *Nutr Cancer*, 2005, 51(1):13-24.
- [2] MIYAKE Y, FUKUSHIMA W, TANAKA K, et al. Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 218(1):106-113.
- [3] JORDAN JM, DE ROOS AJ, RENNER JB, et al. A case-control study of serum tocopherol levels and the alpha-to gamma-tocopherol ratio in radiographic knee osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project[J]. *Am J Epidemiol*, 2004, 159(10):968-977.
- [4] SEKI T, HASEGAW Y, YAMAGUCHI J, et al. Association of serum carotenoids, retinol, and tocopherols with radiographic knee osteoarthritis: possible risk factors in rural Japanese inhabitants[J]. *J Orthop Sci*, 2010, 15(4):477-484.
- [5] MCALINDON TE, JACQUES P, ZHANG Y, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? [J]. *Arthritis Rheum*, 1996, 39(4):648-656.
- [6] MICHAELSSON K, LITHELL H, VESSBY B, et al. Serum retinol levels and the risk of fracture[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(4):287-294.
- [7] KODAMA T, MATSUNAGA S, TAKETOMI E, et al. Retinoid and bone metabolic marker in ossification of the posterior longitudinal ligament[J]. *In Vivo*, 1998, 12(3):339-344.
- [8] PROMISLOW JH, GOODMAN-GRUEN D, SLYMEN DJ, et al. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(8):1349-1358.
- [9] WATTANAPENPAIBOON N, LUKITO W, WAHLQVIST ML, et al. Dietary carotenoid intake as a predictor of bone mineral density[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2003, 12(4):467-473.
- [10] SAHNI S, HANNAN MT, BLUMBERG J, et al. Inverse association of carotenoid intakes with 4-y change in bone mineral density in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(1):416-424.
- [11] SUGIURA M, NAKAMURA M, OGAWA K, et al. Bone mineral density in post-menopausal female subjects is associated with serum antioxidant carotenoids[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(2):211-219.
- [12] MCALINDON TE, FELSON DT, ZHANG Y, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study [J]. *Ann Intern Med*, 1996, 125(5):353-359.
- [13] WINROW VR, WINYARD PG, MORRIS CJ, et al. Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction[J]. *Br Med Bull*, 1993, 49(3):506-522.
- [14] YUDOH K, VT N, NAKAMURA H, et al. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(2):R380-R391.
- [15] KUDO T. Retinoic acid-induced hyperostosis in the murine spine, particularly in the cervical spine [in Japanese] [J]. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 1995, 69(9):744-753.
- [16] MELHUS H, MICHAELSSON K, KINDMARK A, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(10):770-778.
- [17] MORK NJ, AUSTAD J, KOLBENSTVEDT A. Bamboo spine mimicking Bekhterev's disease caused by long-term acitretin treatment [J]. *Acta Derm Venereol*, 2006, 86(5):452-453.
- [18] ATALAY A, ALTAYKAN A, ERGIN G, et al. Reversible sclerotic changes of lumbar spine and femur due to long-term oral isotretinoin therapy[J]. *Rheumatol Int*, 2004, 24(5):297-300.
- [19] REJNMARK L, VESTERGAARD P, CHARLES P, et al. No effect of vitamin A intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15(11):872-880.
- [20] VAN DOOREN-GREEBE RJ, LEMMENS JA, DE BOO T, et al. Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities[J]. *Br J Dermatol*, 1996, 134(1):710-716.
- [21] GRUNE T, LIETZ G, PALOU A, et al. Beta-carotene is an important vitamin A source for humans [J]. *J Nutr*, 2010, 140(12):2268S-2285S.
- [22] CRANDALL C. Vitamin A intake and osteoporosis: a clinical review[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2004, 13(8):939-953.
- [23] PALOZZA P. Prooxidant actions of carotenoids in biologic systems [J]. *Nutr Rev*, 1998, 56(9):257-265.
- [24] FUKAO A, TSUBONO Y, KAWAMURA M, et al. The independent association of smoking and Drinking with serum beta-carotene levels among males in Miyagi, Japan[J]. *Int J Epidemiol*, 1996, 25(2):300-306.