

论著·临床研究

早产儿血清脂联素与骨密度的关系

王涛 陈平洋 赵子艳 赵亚凡 罗开菊 贺鸣凤 杨勇晖

(中南大学湘雅二医院儿童医学中心新生儿专科, 湖南长沙 410011)

[摘要] **目的** 检测早产儿血清脂联素水平, 探讨早产儿血清脂联素与骨密度的关系。**方法** 共选取72例新生适于胎龄儿为研究对象, 根据胎龄分为早期早产儿组(31~33⁺⁶周, 13例)、晚期早产儿组(34~36⁺⁶周, 16例)、足月儿组(37~42周, 43例)。生后1周内采集静脉血测定血清脂联素水平; 同时行超声定量技术测量左侧胫骨声波的传导速度(SOS)来评估骨密度。**结果** 早期早产儿组胫骨SOS值低于晚期早产儿组和足月儿组, 晚期早产儿组胫骨SOS值低于足月儿组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。早期早产儿组血清脂联素水平低于晚期早产儿组和足月儿组, 晚期早产儿组血清脂联素水平低于足月儿组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。早产儿血清脂联素水平与胫骨SOS值呈正相关($r=0.664$, $P<0.05$)。多元线性回归分析显示血清脂联素和出生体重是早产儿胫骨SOS值的独立影响因素。**结论** 早产儿血清脂联素水平低于足月儿, 与早产儿骨密度呈正相关。
[中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 58-62]

[关键词] 脂联素; 骨声波传导速度; 骨密度; 早产儿

Relationship between serum adiponectin and bone mineral density in preterm infants

WANG Tao, CHEN Ping-Yang, ZHAO Zi-Yan, ZHAO Ya-Fan, LUO Kai-Ju, HE Ming-Feng, YANG Yong-Hui. Division of Neonatology, Children's Medical Center, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China (Chen P-Y, Email: wycpyfu@163.com)

Abstract: Objective To examine serum adiponectin level in preterm infants and to evaluate the relationship between serum adiponectin and bone mineral density in preterm infants. **Methods** Seventy-two appropriate-for-gestational-age neonates were classified into three groups according to their gestational ages: early preterm (31-33⁺⁶ weeks, 13 cases), late preterm (34-36⁺⁶ weeks, 16 cases), and full-term (37-42 weeks, 43 cases). Venous blood was collected at one week of their life to measure serum adiponectin concentration. During the period, omnisenese ultrasound bone sonometer was applied to measure speed of sound (SOS) of the left tibia. **Results** The median of tibia SOS in the early preterm group was significantly lower than in the late preterm and full term groups ($P<0.05$), and the median of tibia SOS in the late preterm group was lower than in the full-term group ($P<0.05$). Serum adiponectin level was lowest in the early preterm group, and the full-term group had the highest serum adiponectin level. Serum adiponectin level was positively correlated with tibia SOS in preterm infants ($r=0.664$, $P<0.05$). According to the result of multivariate linear stepwise regression analysis, serum adiponectin and birth weight were independent predictor of tibia SOS in preterm infants. **Conclusions** Serum adiponectin level is lower in preterm infants than that in full-term infants. There is a positive correlation between serum adiponectin and bone mineral density in preterm infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(1): 58-62]

Key words: Adiponectin; Bone sound of speed; Bone mineral density; Preterm infant

早产儿是指胎龄<37周的新生儿。国外研究发现早产儿骨密度偏低, 给新生儿骨骼的生长发育带来不利的影响, 是发生早产儿代谢性骨病最

重要的独立危险因素^[1]。脂联素是由脂肪细胞合成和分泌的一种蛋白质, 调节新生儿的能量摄取, 参与新生儿的生长发育过程^[2]。多种研究发现脂联

[收稿日期] 2014-04-19; **[接受日期]** 2014-07-18

[基金项目] 湖南省中医药管理局重点项目(201110); 湖南省科技厅科技计划项目(2013FJ4074)。

[作者简介] 王涛, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 陈平洋, 女, 教授。

素可能与其受体结合直接参与骨代谢^[3-5]，而早产儿脂联素水平和组分发生改变^[6-7]，那么这种改变与早产儿骨密度水平的降低之间是否存在联系？目前国内外尚无对血清脂联素与早产儿骨密度关系的相关研究。本研究采用酶联免疫吸附试验（ELISA）测定早产儿血清脂联素水平，同时予超声定量技术评估骨密度，探讨血清脂联素与早产儿骨密度的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2009年3~9月在我院新生儿专科住院的1周内早产儿为研究对象，以同期住院的1周内足月新生儿为对照组，排除中枢神经系统疾病、怀疑有神经肌肉疾病、接受糖皮质激素治疗及母亲患有严重妊娠并发症的患儿。根据患儿胎龄分为3组：（1）早期早产儿组（31~33⁺⁶周）：13例，其中男9例，女4例；（2）晚期早产儿组（34~36⁺⁶周）：16例，其中男8例，女8例；（3）足月儿组（37~42周）：43例，其中男25例，女13例。本研究获得新生儿家属的知情同意。

1.2 人体测量学指标

测量新生儿出生体重、身长、头围、小腿长度及二头肌部、三头肌部、髂棘上部和肩胛下角部的皮脂厚度，采用Ponderal指数 $[PI=100 \times \text{体重}(\text{g}) / \text{身长}(\text{cm})^3]$ 评价新生儿营养状态，采用Weststrate公式计算新生儿体脂百分含量。

1.3 骨密度评估

使用定量超声仪，根据左胫骨中段超声波在骨骼中的传播速度（SOS）评估骨密度。

1.4 脂联素的测定

新生儿生后7d内于上午8~10时采集静脉血1 mL，不抗凝，室温下放置2~4 h充分凝血，然后以3000 r/min离心15 min所得血清置于-70℃冰箱保存，使用ELISA法测定血清中脂联素浓度。

1.5 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件进行统计学分析。计量数据用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较用SNK-*q*检验。各指标间的相关性采用双变量相关分析和偏相关分析，并对其相关因素做多元线性逐步回归分析。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组间一般资料的比较

早期早产儿组、晚期早产儿组、足月儿组之间出生体重、瘦体重、头围、身长、体脂含量、小腿长度的差异均有统计学意义（均*P*<0.01），且随着胎龄增大，出生体重、瘦体重、头围、身长、体脂含量、小腿长度增加（表1）。

2.2 3组新生儿SOS的比较

生后1周内，早期早产儿组胫骨SOS值低于晚期早产儿组和足月儿组，差异有统计学意义（*P*<0.001）；晚期早产儿组胫骨SOS值低于足月儿组，差异有统计学意义（*P*<0.05）（表2）。

2.3 3组新生儿血清脂联素水平的比较

早期早产儿组血清脂联素水平低于晚期早产儿组和足月儿组，差异有统计学意义（*P*<0.001）；晚期早产儿组血清脂联素水平低于足月儿组，差异有统计学意义（*P*<0.001）（表2）。

表1 3组新生儿一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	日龄 (d)	胎龄 (周)	出生体重 (g)	瘦体重 (g)	头围 (cm)	身长 (cm)	体脂含量 (g)	小腿长度 (cm)
足月儿组	43	4.5 ± 2.2	38.9 ± 1.3	3171 ± 319	2625 ± 254	34.2 ± 0.8	50.0 ± 1.01	544 ± 152	8.6 ± 0.8
早期早产儿组	13	4.3 ± 2.7	33.3 ± 0.5 ^b	1982 ± 287 ^b	1748 ± 249 ^b	30.4 ± 1.2 ^b	44.2 ± 1.6 ^b	234 ± 43 ^b	7.0 ± 0.7 ^b
晚期早产儿组	16	4.2 ± 2.1	35.4 ± 0.8 ^{a,b}	2438 ± 217 ^{a,b}	2070 ± 174 ^{a,b}	32.1 ± 0.9 ^{a,b}	46.3 ± 1.9 ^{a,b}	362 ± 74 ^{a,b}	7.8 ± 0.5 ^{a,b}
<i>F</i> 值		0.157	146.423	92.832	78.086	89.824	102.004	66.294	28.709
<i>P</i> 值		0.855	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：a 示与早期早产儿组比较，*P*<0.05；b 示与足月组比较，*P*<0.05。

表 2 3 组新生儿胫骨 SOS 及血清脂联素的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOS(m/s)	脂联素 (mg/L)
足月儿组	43	2934 ± 70	25.7 ± 3.4
早期早产儿组	13	2712 ± 104 ^b	14.2 ± 2.6 ^b
晚期早产儿组	16	2877 ± 102 ^{ab}	19.4 ± 2.6 ^{ab}
<i>F</i> 值		34.214	78.199
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: a 示与早期早产儿组比较, $P < 0.05$; b 示与足月儿组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 血清脂联素与生后 1 周内人体测量学指标等的关系

生后 1 周内, 早产儿血清脂联素水平与出生体重、胎龄、身长、头围、体脂含量、小腿长度均呈正相关(分别 $r=0.613$ 、 0.761 、 0.504 、 0.518 、 0.624 、 0.544 , 均 $P < 0.05$); 与日龄、PI 无明显相关性 ($P > 0.05$)。

生后 1 周内, 足月儿血清脂联素水平与出生体重、胎龄、身长、头围、体脂、PI 均呈正相关(分别 $r=0.536$ 、 0.720 、 0.597 、 0.450 、 0.565 、 0.389 , 均 $P < 0.05$); 与小腿长度、日龄无明显相关性 ($P > 0.05$)。

2.5 胫骨 SOS 与人体测量学指标等的关系

生后 1 周内, 早产儿胫骨中段 SOS 值与出生体重、胎龄、身长、头围、体脂含量、小腿长度、PI 均呈正相关(分别 $r=0.642$ 、 0.619 、 0.445 、 0.522 、 0.524 、 0.385 、 0.476 , 均 $P < 0.05$); 与年龄、性别、钙、磷、钙磷乘积无明显相关性 ($P > 0.05$)。

生后 1 周内, 足月儿胫骨 SOS 值与出生体重、胎龄、身长、头围、体脂含量、小腿长度、PI 均呈正相关(分别 $r=0.357$ 、 0.628 、 0.442 、 0.380 、 0.477 、 0.307 、 0.308 , 均 $P < 0.05$), 与年龄、性别、钙、磷、钙磷乘积无明显相关性 ($P > 0.05$)。

2.6 血清脂联素与胫骨 SOS 值的关系

血清脂联素与早产儿胫骨 SOS 值呈正相关 ($r=0.664$, $P < 0.001$), 调整胎龄、出生体重、体脂含量、PI、小腿长度后, 相关性仍然存在 ($r=0.451$, $P=0.031$)。

脂联素与足月儿胫骨 SOS 值呈正相关 ($r=0.662$, $P < 0.001$), 调整胎龄、出生体重、体脂含量、PI、小腿长度后, 相关性仍然存在 ($r=0.378$, $P=0.021$)。

2.7 胫骨 SOS 值的影响因素

(1) 早产儿胫骨 SOS 值的影响因素: 以出生体重、胎龄、PI、身长、头围、体脂含量、小腿长度、脂联素为自变量, 以早产儿胫骨 SOS 值为因变量, 采用逐步多元线性回归分析上述各因素与胫骨 SOS 值的关系, 显示脂联素和出生体重是早产儿胫骨 SOS 值的独立影响因素(表 3)。

(2) 足月儿胫骨 SOS 值的影响因素: 以出生体重、PI、胎龄、身长、头围、小腿长度、体脂含量、脂联素为自变量, 以足月新生儿胫骨 SOS 值为因变量, 采用逐步多元线性回归分析上述各因素与胫骨 SOS 值的关系, 显示脂联素和胎龄是足月儿胫骨 SOS 值的独立影响因素(表 4)。

表 3 早产儿胫骨 SOS 值的独立影响因素

变量	回归系数	标准误	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常数项	8.510	1.06	2.2038	0.042
出生体重	0.419	0.204	2.3217	0.036
脂联素	0.404	0.121	2.7499	0.017

表 4 足月儿胫骨 SOS 值的独立影响因素

变量	回归系数	标准误	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常数项	5.948	2.821	2.100	0.045
胎龄	0.378	0.243	2.0592	0.048
脂联素	0.347	0.271	2.7828	0.009

3 讨论

新生儿时期的骨状况对人体有重要的影响, 新生儿时期的骨骼发育是成人骨骼的基础, 胎儿和婴儿早期骨营养状况可以影响人体骨的生长发育过程^[8]。有报道显示早产儿的骨矿化持续落后^[9]。因此客观地评价早产儿骨的营养状况非常重要。近来很多研究都表明, 骨定量超声技术可用来评估早产儿骨骼状态^[10]。骨定量超声不但可测量骨矿物质密度、骨皮质厚度、弹性, 而且还可以显示骨微结构。因此本研究选用骨定量超声技术测定早产儿和足月儿胫骨 SOS 值来评估骨密度, 发现不同胎龄组间胫骨 SOS 值有差异, 其中早期早产儿组胫骨 SOS 值低于晚期早产儿组和足月儿组, 晚期早产儿组胫骨 SOS 值低于足月儿组, 差异均具有统计学意义。与 Ashmeade 等^[11]、

Tomlinson 等^[12]、刘晓莉等^[13]的研究结果一致。早产儿,尤其是极低出生体重儿出生时骨密度明显低于足月儿,到纠正胎龄足月时仍多不能赶上健康足月儿水平,而且这种差别可持续到生后6个月^[14],如合并早产儿代谢性骨病者,骨的低密度可持续至出生1~2岁^[15]。新生儿骨密度与胎龄、体重密切相关,因为胎儿后期是骨矿物质储备的主要时期,由于早产儿过早分娩,从母体获得的骨矿物质不足,出生时体内储备量较少,胎龄越小,体重越低,宫内矿物质沉积越少,因此骨密度低于足月儿。

脂联素是近年来发现的一种由脂肪组织分泌的蛋白质类激素,具有促进脂质氧化、调节能量代谢平衡、参与骨的代谢活动等多种生物学作用,在胎儿生长发育中起着重要的作用。本研究结果显示,新生儿血清脂联素水平在不同胎龄分组间差异有统计学意义,早期早产儿组脂联素水平低于晚期早产儿组和足月儿组,晚期早产儿组脂联素水平低于足月儿组,且相关分析显示血清脂联素水平与出生体重、胎龄、头围、身长及体脂含量等均呈正相关,提示新生儿血清脂联素水平与宫内的生长发育密切相关,随着胎龄和体重的增加,血清脂联素浓度也增高。国内董红红等^[16]测定不同胎龄新生儿出生1d时的血清脂联素水平,结果显示早产儿组脂联素水平明显低于足月儿组,且与胎龄呈正相关,随着胎龄的增加呈上升趋势,与国外学者的研究结果一致^[17],提示脂联素参与新生儿的生长发育过程。脂联素在促进骨代谢方面亦具有积极作用,目前认为脂联素通过内分泌、自分泌和旁分泌3个不同的途径影响成骨细胞及破骨细胞的活性,积极参与骨代谢^[18]。Luo等^[19]研究脂联素对人成骨细胞增殖和分化的分子机制,研究发现成骨细胞是脂联素的直接靶细胞,脂联素诱导人成骨细胞增殖和分化。同时,脂联素通过MAPK途径诱导人类成骨细胞破骨细胞分化因子(RANKL)表达,抑制护骨素(OPG)的表达,间接诱导破骨细胞分化。体外研究表明,脂联素通过抑制破骨过程和激活成骨过程,从而增加骨矿含量,发挥提高骨量的活性^[20]。不同部位的脂联素影响骨形成的途径不同。局部产生的脂联素可能通过内分泌或旁分泌途径促进骨形成,而循环中脂联素既可直接抑制骨形成,又可通过促进

胰岛素信号转导间接促进骨形成。

国内外尚无关于脂联素与新生儿骨密度关系的研究。脂联素与青春期和成年期骨密度关系的研究较少,目前尚无一致的结论。Russell等^[21]研究发现脂联素与12~18岁青春期中女性的全身骨密度呈负相关,内脏脂肪是全身骨密度的独立负性决定因素。台湾的一个研究发现血清脂联素水平与青春期中女性全身骨密度呈负相关,调整年龄、BMI、全身体脂含量后相关性不存在^[22]。脂联素与绝经后的41~81岁中国女性的骨密度呈负相关,脂联素可能通过促进绝经后妇女的骨吸收对其骨密度施加负面影响^[23]。李莉军等^[24]的研究发现脂联素与各部位骨密度显著相关,校正年龄、体脂后,脂联素与各部位骨密度相关性存在;进一步逐步多元线性回归分析显示脂联素是男性各部位骨密度的独立影响因素。本研究发现,血清脂联素水平与早产儿和足月儿骨密度均呈正相关,脂联素和出生体重是早产儿骨密度的独立影响因素,而脂联素和胎龄是足月儿骨密度的独立影响因素。本研究结果与成年期及青春期中相关研究不同,可能与新生儿期脂联素受体的分布和密度与青春期和成年期不同有关,新生儿期成骨细胞表面脂联素受体的密度远远大于破骨细胞表面的受体密度,因此脂联素对骨骼发育的作用就主要表现为成骨作用;而青春期和成年期主要是破骨细胞表面脂联素受体的密度较高,脂联素对骨骼的影响就表现为破骨作用或二者作用抵消。另一方面,早产儿脂联素的构成发生了改变^[6-7],不同分子量的脂联素作用不同,可能影响脂联素的成骨作用;新生儿期脂联素的来源与青春期和成年期不同,新生儿期脂联素除来源于白色脂肪组织外,还来源于棕色脂肪组织,不同来源的脂联素可能发挥的生物学效应也不同。总之,脂联素对早产儿骨骼发育影响的具体机制仍需进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Hovi P, Andersson S, Järvenpää AL, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study[J]. PLoS Med, 2009, 6(8): e1000135.
- [2] 董红红,李彦敏,田朝霞,等.早产儿血清脂联素水平测定的临床意义[J].实用儿科临床杂志,2009,24(14):1807.
- [3] 袁凌青,罗湘杭,谢辉,等.脂联素对人成骨细胞增殖作用的研究[J].中国骨质疏松杂志,2006,12(2):135-137.

- [4] Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2005, 309(1): 99-109.
- [5] Luo XH, Guo LJ, Xie H, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts via the MAPK signaling pathway[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(10): 1648-1656.
- [6] Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y, et al. The ratio of high-molecular weight adiponectin and total adiponectin differs in preterm and term infants[J]. *Pediatr Res*, 2009, 65(5): 580-583.
- [7] Siahianidou T, Margeli A, Garatzioti M, et al. Disparity in circulating adiponectin multimers between term and preterm infants[J]. *J Perinat Med*, 2009, 37(6): 683-688.
- [8] Korakaki E, Damilakis J, Gourgiotis D, et al. Quantitative ultrasound measurements in premature infants at 1 year of age: the effects of antenatal administered corticosteroids[J]. *Calcif Tissue Int*, 2011, 88(3): 215-222.
- [9] Zamora SA, Belli DC, Rizzoli R, et al. Lower femoral neck bone mineral density in prepubertal former preterm girls[J]. *Bone*, 2001, 29(5): 424-427.
- [10] 赵琳, 李琳霞, 李艳红. 骨定量超声技术评价早产儿骨量和早产儿骨发育的影响因素[J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27(3): 183-185.
- [11] Ashmeade T, Pereda L, Chen M, et al. Longitudinal measurements of bone status in preterm infants[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2007, 20(3): 415-424.
- [12] Tomlinson C, McDevitt H, Ahmed SF, et al. Longitudinal changes in bone health as assessed by the speed of sound in very low birth weight preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2006, 148(4): 450-455.
- [13] 刘晓莉, 白增华. 早产儿和足月儿骨营养状况的分析研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2010, 18(5): 132-135.
- [14] 杨文旭, 杨慧明. 早产婴儿骨密度及其影响因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(11): 859-862.
- [15] 张荣娜, 修文龙. 早产儿代谢性骨病[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(8): 624-627.
- [16] 董红红, 田朝霞, 娜琪, 等. 早产儿血清脂联素水平及其与血脂关系的研究[J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27(1): 40-41.
- [17] Lecke SB, Morsch DM, Spritzer PM. Leptin and adiponectin in the female life course[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2011, 44(5): 381-387.
- [18] 赵勤, 罗湘杭. 骨代谢过程中脂联素的相关作用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(6): 1127-1129.
- [19] Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway[J]. *Exp Cel Res*, 2005, 309(1): 99-109.
- [20] 郝东升, 黎明. 脂联素与骨代谢的研究进展[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2009, 2(4): 260-267.
- [21] Russell M, Mendes N, Miller KK, et al. Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(3): 1247-1255.
- [22] Huang KC, Cheng WC, Yen RF, et al. Lack of independent relationship between plasma adiponectin, leptin levels and bone density in nondiabetic female adolescents[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 61(2): 204-208.
- [23] Zhang H, Xie H, Zhao Q, et al. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in postmenopausal Chinese women[J]. *J Endocrinol Invest*, 2010, 33(10): 707-711.
- [24] 李莉军, 郭丽娟, 孙文莉. 男性血清抵抗素、脂联素水平与骨密度关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(1): 47-49.

(本文编辑: 邓芳明)