

绝经后骨质疏松与胰岛素样生长因子

舒强 王桂兰 董建军 蒋玲 陈福琴



摘要 目的 骨质疏松是老年妇女常见病。绝经后骨丢失主要原因是骨重建单位的骨吸收与骨形成之间平衡失调。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是由肝和骨骼合成的生长因子,它参与骨重建,增强成骨细胞活性。**方法** 应用单光子骨密度仪测量非优势前臂桡尺骨中远端1/3交界处桡骨骨密度(BMD),BMD 低于 $0.601\text{g}/\text{cm}^2(x-2s)$ 则诊断为骨质疏松。据此将76名妇女分为绝经前正常妇女(NOP1)、绝经后非骨质疏松妇女(NOP2)和绝经后骨质疏松妇女(OP)三组,测定受试者 IGF-1水平及其他骨代谢指标。**结果** 随着增龄和绝经年限延长,IGF-1是维持骨质的重要因子,绝经后妇女增龄,雌激素缺乏, E_2 、PTH 升高可引起血清 IGF-1水平下降,OP 组低于 NOP1、NOP2组($P<0.05$)。所有受试者的 IGF-1与 BMD、 E_2 呈显著正相关($P<0.001$)、与年龄(Age)、甲状旁腺激素(PTH)呈显著负相关。**结论** 绝经后骨质疏松为高转换率骨质疏松,IGF-1水平下降,导致骨吸收超过骨形成,引起骨丢失和骨质疏松。表明 IGF-1合理用药可以预防骨质疏松。

关键词 胰岛素样生长因子-1 绝经后骨质疏松 成骨细胞 破骨细胞

Relationship between postmenopausal osteoporosis and insulin-like growth factor-1

Shu Qiang, Wang Guilan, Dong Jianjun, et al

Shandong Medical University Affiliated Hospital, Jinan 250012, China

Abstract Objective Bone mass loss in postmenopausal women mainly results from imbalance between bone resorption and bone formation. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), produced from the bone and liver, takes part in bone remodeling, and enhances the osteoblast activities. **Methods** Osteoporosis in a woman is diagnosed when the bone mineral density (BMD) of radius measured by single-photon absorptionmetry at a point one third of the distance from the distal end of ulna and radius is less than $0.601\text{g}/\text{cm}^2$. Based on the BMD, 76 women were divided into three groups; non-osteoporotic women 1 (NOP1), non-osteoporotic women 2 (NOP2) and osteoporotic women (OP). Serum IGF-1 levels were assayed by immunoradioassay, and various indexes of bone formation and resorption were examined in 76 premenopausal or postmenopausal women. These data were treated with SAS 6.0 for statistical analysis. **Results** IGF-1 level was much lower in group OP than those in group NOP1 and NOP2 ($P<0.05$). Its level in serum decreased with aging and duration of menopause, and was positively correlated with radial BMD. IGF-1 level was negatively correlated with age and parathyroid hormone in the 76

作者单位:250012 济南,山东医科大学附属医院内分泌科

作者简介:舒强,女,27岁,1994年毕业于山东医科大学医疗系,师从山东医科大学内分泌专业王桂兰教授,开展骨质疏松与细胞因子关系的研究。1997年获硕士学位,在山东医科大学附属医院内分泌科工作至今。

women, whereas it was positively correlated with estradiol. **Conclusions** The turnover rate of postmenopausal osteoporosis is high and IGF-1 is considered as a main factor for maintaining bone mass. As its production rate in bone slows down, it may cause osteoporosis. Our experiment shows that aging and changes in systemic hormones, such as growth hormone, estradiol and parathyroid hormone, will affect the bone remodeling by adjusting the IGF-1 production. Therefore, IGF-1 can be used clinically for the treatment of postmenopausal osteoporosis and senile osteoporosis.

Key words Insulin-like-growth factor-1 Postmenopausal osteoporosis Osteoblasts Osteoclasts

骨质疏松是一个全身性骨量及骨组织结构改变,伴有脆性增加及易导致骨折的疾病。原发性骨质疏松包括绝经后骨质疏松(PMOP)和老年退行性骨质疏松。骨丢失的主要原因是骨再建单位骨吸收和骨形成之间平衡失调。许多促有丝分裂因子可介导成骨细胞与破骨细胞的偶联。本文采用放射免疫法测定绝经前、后中老年妇女血清中胰岛素样生长因子(IGF-1)含量,探讨 IGF-1 与 PMOP 发病机制的关系。为防治骨质疏松提供直接理论依据。

1 材料和方法

1.1 检测对象及分组:据1993年4月香港第四届国际骨质疏松会议和山东省流行病学调查结果,女性30~39岁达峰值骨量,桡骨骨密度低于 $0.601\text{g}/\text{cm}^2$ 为骨质疏松^[1]。选择济南某企业健康查体妇女,绝经前妇女31例,年龄36~52岁,平均 43.28 ± 3.78 岁。绝经后妇女47例,年龄46~74岁,平均 59.68 ± 7.8 岁。受试者均经详细询问病史和查体,排除其他影响骨代谢的疾病和服药史。据此分为绝经前非骨质疏松组29例(NOP1),绝经后非骨质疏松组21例(NOP2),绝经后骨质疏松组26例(OP)。发现绝经前骨质疏松2例,无统计学意义本文不予讨论。

1.2 标本收集:受试者采血前普食3天稳定钙、磷摄入量,次晨7:30~8:00时空腹无菌静脉采血,分装后 -20°C 保存待测。采血完毕,排空尿液,饮蒸馏水250~300ml留一次性中段尿10ml,分装 -20°C 保存。绝经前妇女采血集中于月经周期20~22天。

1.3 血清各指标的测定:血清骨钙素(BGP)、

胰岛素(Ins)(北京北方生物技术研究所提供),雌二醇(E_2)、睾酮(T)、人生长激素(GH)(天津九鼎公司提供),甲状旁腺激素(PTH)、降钙素(CT)(天津德普公司提供),采用放射免疫法测定。IGF-1(上海原子核研究所提供)采用免疫放射法测定。血清钙(Ca^{++})、磷(P^{3-})、碱性磷酸酶(AKP)、胆固醇(CH)、甘油三酯(TG),尿 Ca^{++} 、尿肌酐(Cr)采用日立7170全自动分析仪测定,尿羟脯氨酸(Hyp/Cr)测定采用郑少雄改良化学法。

1.4 骨密度测量:测量受试者身高(H)、体重(W),采用北京麦孚公司研制的SD-1000型单光子骨密度仪,测定受试者非优势臂桡尺骨中远端1/3交界处桡骨骨度(BMD),以面密度值 g/cm^2 表示。

1.5 统计分析:结果均采用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间比较采用方差分析,两两 t 检验,对所有受试者的部分指标进行两两相关分析,多变量分析采用多因素相关逐步回归法,各项处理在IBM-586微机上进行。统计软件采用SAS 6.0软件。

2 结果

2.1 三组骨代谢参数的比较(表1)。血清IGF-1变化:OP组血清IGF-1水平低于NOP1、NOP2组($P < 0.05$),但NOP1与NOP2组无差异($P > 0.05$)。BMD变化:随年龄(Age)增长、绝经年限(MT)延长, E_2 下降,骨密度逐渐下降,OP组骨密度低于骨折阈($\bar{x} - 2s$)。血清PTH:OP组高于NOP1和NOP2组,但因标准差过大,经方差分析无统计学意义($P > 0.05$)。

血清 E_2 : 绝经后 E_2 明显下降, OP 组 E_2 水平显著低于 NOP1、NOP2 组, 三组之间均有差异 ($P < 0.05$)。血清 BGP、AKP: NOP1 组低于 NOP2、OP ($P < 0.05$)。尿 Ca^{++}/Cr 、Hyp/Cr: 绝经后水

平升高, OP 组达最高。 Ca^{++} 浓度 OP 组与 NOP1、NOP2 有差异 ($P < 0.05$)。尿 Hyp/Cr 水平 NOP1 与 NOP2、OP 组差异有显著性 ($P < 0.05$)。

表1 三组受试者骨代谢指标比较

指标	NOP1	NOP2	OP
Age(y)	43.28 ± 3.78*	54.24 ± 5.48*	63.23 ± 5.7*
MT(y)		5.48 ± 4.60*	14.92 ± 5.39*
H(cm)	160.60 ± 4.27	160.31 ± 6.40*	155.02 ± 5.55*
W(cm)	62.03 ± 7.84	67.81 ± 11.62	62.17 ± 6.03
BMD(g/cm ²)	0.728 ± 0.076*	0.700 ± 0.064*	0.530 ± 0.059*
Ca ^{±±} (mmol/L)	2.24 ± 0.17	2.39 ± 0.23*	2.29 ± 0.19
P ³⁺ (mmol/L)	1.02 ± 0.17	1.15 ± 0.14*	1.15 ± 0.19*
AKP(U)	48.17 ± 10.15*	59.38 ± 15.73*	68.03 ± 14.14*
TG(mmol/L)	0.79 ± 0.36	1.17 ± 0.50*	1.30 ± 0.57*
CH(mmol/L)	4.50 ± 0.79	5.59 ± 0.81*	5.53 ± 0.73*
Ca/Cr(μmol/mmol)	0.293 ± 0.092	0.382 ± 0.187	0.517 ± 0.183*
Hyp/Cr(μg/mmol)	38.83 ± 9.44	54.79 ± 22.96*	58.63 ± 14.93*
PTH(ng/L)	14.32 ± 11.26	14.16 ± 7.72	16.23 ± 18.70
CT(pg/ml)	44.21 ± 32.65	41.13 ± 29.43	39.13 ± 25.74
BGP(ng/ml)	6.28 ± 1.73	8.95 ± 5.93*	8.93 ± 2.99*
E2(pg/ml)	61.39 ± 15.1	33.94 ± 5.10*	28.46 ± 6.42*
T(ng/ml)	52.84 ± 14.88	44.04 ± 18.41	32.67 ± 14.47*
GH(ng/ml)	5.35 ± 3.25	4.11 ± 2.43	4.12 ± 1.71
IGF-I(ng/ml)	306.51 ± 148.48	275.75 ± 134.09	176.62 ± 74.58*

注: * $P < 0.05$

表2 所有受试者部分指标的相关分析

指标	IGF-1	BMD	GH	Age	E	PTH
IGF-1	1	0.527 [△]	0.188	-0.562 [△]	0.433 [△]	-0.424 [△]
BMD		1	0.122	-0.713 [△]	0.627 [△]	-0.198
GH			1	-0.191	0.217	-0.106
Age				1	-0.701 [△]	0.232*
E					1	-0.233*
PTH						1

注: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ [△] $P < 0.001$

2.2 各指标的相关分析和多元逐步回归分析

IGF-1 与 BMD、 E_2 呈显著正相关 ($P < 0.001$), 与年龄、PTH 呈显著负相关 ($P < 0.001$)。分析发现 BMD 与年龄呈负相关, 与 E_2 、IGF-1 呈显著正相关 ($P < 0.001$)。以 IGF-1

为因变量, 所有指标为自变量做多元逐步回归方程:

$$IGF-1 = -306.114 - 2.768Age + 5.262H - 4.168PTH - 14.206CH$$

$$R^2 = 0.5308, F = 20.077, P < 0.0001$$

3 讨论

骨成熟后,骨组织不断经历破骨细胞对旧骨吸收和伴随其后成骨细胞形成新骨的动态平稳过程,如果内、外因素促使骨吸收超过骨形成,就会出现骨丢失,发生骨质疏松。IGF-1是依赖于生长激素(GH)的多肽蛋白,由70个氨基酸残基组成的一级多肽键,含有3个二硫键交联,分子量7.7kD,即生长介素-C。它与骨骼中受体结合发生受体自身磷酸化后激活酪氨酸蛋白酶(TPK),促使胰岛素受体底物(IRS-1)的磷酸化,调节细胞的生长、增殖与代谢^[2]。IGF-1还具有特异结合蛋白(IGFBP1-6),通过与IGF-1受体竞争结合方式改变IGF-1的作用,调节不同组织细胞代谢。IGF-1对参与骨转换的所有细胞均具有刺激有丝分裂和/或启动分化的活性。尤其增加成骨细胞数目和功能。加强胶原、非胶原蛋白表达,分泌碱性磷酸酶(AKP)和骨钙素(BGP)^[3],同时IGF-1抑制间质中胶原酶转录,减少骨胶原降解,维持骨量^[4]。IGF-1又促进破骨细胞的恢复,调节骨吸收。Hiroshi发现IGF-1直接或经成骨细胞、基质细胞介导,作用于破骨细胞前体-鼠脾幼稚造血细胞及幼鼠骨牙片上成熟破骨细胞,促使破骨细胞的分化和活化,引起骨吸收陷窝面积加大,抗酒石酸酸性磷酸酶阳性多核巨细胞(TRAP⁺MNCS)数量增多^[5]。表明IGF-1是骨重建的重要调节因子。

本实验利用免疫放射法测定绝经后骨质疏松患者及正常对照者血清中IGF-1水平,发现绝经后IGF-1含量下降,骨质疏松组含量最低。IGF-1与BMD呈显著正相关,表明IGF-1是维持骨量的一个强有力因素,具有抗骨质疏松作用。研究还证实,许多全身和局部因素影响这一非生理因子的分泌。(1)年龄(Age)和生长激素(GH);有人认为IGF-1体系中各成分的改变与年龄有相关性,其包括IGF-1,IGF-BPs(3,4,5),特异的IGF-BP蛋白结合酶和IGF-受体。它们调节骨形成继发于骨吸收的偶联过程。随

年龄增长,IGF体系中刺激成骨细胞活性的成分产生减少,抑制因子增多^[6]。而血清中IGF-1的浓度有赖于GH刺激。GH可以使鼠成骨细胞分泌IGF-1,加速骨细胞生长^[7]。本实验发现随增龄,GH分泌下降,IGF-1产生也减少。IGF-1与Age呈显著负相关,年龄被选入IGF-1方程中,表明年龄对IGF-1分泌有显著影响,IGF-1体系随增龄而不断变化。成为骨骼老化,骨质疏松发生的启动因子。(2)雌激素(E₂):成骨细胞,基质细胞上均有E₂受体。E₂可刺激成骨细胞分泌IGF-1和IGF-BP3^[8]。正常绝经妇女补充雌激素后IGF-1水平可升高至绝经前水平^[9]。本实验发现受试者IGF-1与E₂呈正相关,证实E₂可以促进IGF-1分泌。表明妇女一定水平的雌激素含量有助于维持IGF-1水平和骨质含量,防止骨质疏松发生。(3)甲状旁腺激素(PTH):破骨细胞表面无PTH受体,PTH促使骨表面衬细胞分泌胶原酶消化骨前质,暴露破骨细胞可以吸收的矿化基质,启动骨吸收^[10]。因而PTH是通过成骨细胞介导骨吸收,加速骨重建的。体外实验发现PTH、PTHrP通过cAMP机制,促进成骨细胞样细胞系增加IGF-1、IGF-BP3、IGF-BP4、IGF-BP5转录,多肽分泌和骨I型胶原合成。而Roser发现伴有髌或椎骨骨折老龄妇女血清中IGF-BP4水平,高于同龄健康妇女2.5倍,并与PTH升高正相关^[11]。提示PTH增加IGF-1体系中抑制骨形成成分如IGF-BP4分泌,而减少骨形成因子合成。本实验发现76名受试者IGF-1水平与PTH呈负相关,IGF-1方程中也选入PTH。提示在Ca⁺⁺缺乏状态下,PTH可以通过增加IGF-BP4的分泌而抑制骨形成。

综上所述,IGF-1是骨形成强有力促进剂。但这一因子在成熟骨的生理调节中作用并不显著,随着增龄和绝经,其血清水平逐渐下降。目前除应用于治疗Laron侏儒症,许多医生开始将IGF-1或GH用于试验性治疗骨质疏松。PMOP患者骨转化率增高,使用IGF-1时应该

(下转第27页)

骨组织在长期代谢过程中,在外界因素的作用下,不断从力学角度对骨结构进行有效再建^[9]。本实验及其他许多研究提示:骨的几何特性对骨结构力学的贡献有时大于骨的材料特性^[5],所以对骨折危险度的预测不但要考虑骨密度的变化,同时也应考虑骨形状的改变。

本实验结果说明维生素 K 能促进幼鼠骨发育,目前建议的大鼠饲料维生素 K 需要量(即本实验低剂量组:50 μ g/kg 饲料)不能满足幼鼠骨发育需求。提示我们在儿童和青少年时期,保证充足的 V_k 摄入,有利于骨发育及峰值骨密度的提高。

参 考 文 献

- 1 Koshihara Y, Hoshi K, Shiraki M, et al. Enhancement of mineralization in human osteoblast-like cells by V_k (Menatrenone). *J Bone Miner Res*, 1992, 7; S209.
- 2 Bonjour JP, Theintz G. Critical years and stage of puberty for spinal and femoral bone mass accumulating during ado-

(上接第31页)

合用骨吸收抑制剂如降钙素或雌激素。也可以应用 IGF-BP 以延长 IGF-1 作用时间,减少对机体非特异性影响和降低副反应。

参 考 文 献

- 1 王桂兰,蒋玲,董建军.山东省中老年骨质疏松影响因素的调查. *中华流行病学杂志*, 1994, 增刊.
- 2 Myers MG, Sum Jr XJ, Cheatham E. IRS-1 is a common element in insulin and IGF-1 signal to phosphatidylinositol-3-kinase. *Endocrinology*, 1993, 132; 1421-1430.
- 3 McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Regulatory effect of IGF-1 and IGF-II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures. *Endocrinology*, 1989, 24; 301.
- 4 Delany AM, Rydzelski, Canalis E. Autodown-regulation of collagenase-3 in rat bone cell cultures by IGF-1. *Endocrinology*, 1996, 37; 4665.
- 5 Hiroshi M, Yoshi Yuki H, Nobuhiko W. IGF-1 supports formation and activation of osteoclasts. *Endocrinology*, 1992, 131; 1075-1080.
- 6 Mohan S, Fayley JR, Baylink DJ. Age-related changes in

lescence. *J Bone Miner Res*, 1991, 7; 555.

- 3 Tanner JM, Whitehouse RH. Relative importance of growth hormone and sex steroids for the growth at puberty of trunk length, limb length, and muscle width in growth hormone-deficient children. *J Paediatrics*, 1978, 89; 1000.
- 4 Victor H 等主编.骨骼系统基本生物力学.黄庆森等译.天津科学技术出版社, 1986.
- 5 Orimo H, Shiraki M, Fujita T, et al. Clinical evaluation of menatrenone in the treatment of involutional osteoporosis—a double blind multicenter comparative study with 1 α -hydroxy V_d. *J Bone Miner Res (suppl)*, 1992, 7; S122.
- 6 Ferretti JC, Capozza RF. Interrelationships between densitometric, geometric and mechanical properties of bone modeling. *J Bone Miner Res*, 1993, 8; 1389-1396.
- 7 Burr RB. The relationships among physical, geometrical and mechanical properties of bone, with a note on the properties of nonhuman primate bone. *Year Book Phys Anthropol*, 1980, 23; 109-146.
- 8 Curry JD. The mechanical adaption of bones. Princeton, NJ. Princeton University Press, 1984.
- 9 Rubin CT. Skeletal strain and the functional significance of bone architecture. *Calcif Tissue Int*, 1984, 36; S11.
- 10 IGF-BP-4 and IGF-BP-5 levels in human serum and bone; implications for bone loss with aging. *Prog Growth Factor Res*, 1995, 5; 465-473.
- 7 Ernst M, Rodan GA. Increased activity of IGF in osteoblastic cells in the presence of GH; positive correlation with the presence of the GH-induced IGF-BP3. *Endocrinology*, 1990, 127; 807-814.
- 8 Chen TL, Liu F, Bates RL. Further characterization of IGF-BPs in rat osteoblast-like cell cultures; modulation by 17 β estradiol and human GH. *Endocrinology*, 1991, 126; 2489.
- 9 Weissberger AJ, Hokky, Lazarus L. Contrasting effect of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24 hour GH secretion, IGF and GH binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 72; 374-381.
- 10 Chambers TJ, Fuller K. Bone cells predispose bone surfaces to resorption by exposure of mineral to osteoclastic contact. *J Cell Sci*, 1985, 6; 155.
- 11 Rosen C, Donahue LR, Hunter S. The 24/25-KDa serum IGF-BP is increased in elderly women with hip and spine fracture. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 74; 24-27.