

女性激素和白细胞介素-2在 I 型骨质疏松症发病中的作用

张杰 裴著果 李书琴



摘要 目的 了解女性自然绝经以后,体内女性激素和白细胞介素-2水平的改变对 I 型骨质疏松症发病的影响,以及它们之间的相互关系。**方法** 选择 90 例 41~70 岁间绝经前、后期健康的妇女,采用双能 X 线吸收测定法(DEXA)测定前、后位腰椎和左侧股骨近端骨密度(BMD),用放射免疫分析方法(RIA)测定血清中 E_2 、P、LH 和 FSH 等女性激素水平,以及 IL-2 和 BGP 含量。**结果** 1. 绝经后骨质疏松组血清中 E_2 和 P 水平较绝经后非骨质疏松组略有下降,但是差别无意义。2. 比较绝经后骨质疏松组和非骨质疏松组中 IL-2 水平,差别无意义。相关分析表明 IL-2 和绝经年限、 E_2 、P 以及 FSH 不相关,与 LH 呈显著的正相关($r=0.2292$ $P=0.031$)。3. 绝经以后,BGP 显著上升,并且与股骨颈 BMD 呈负相关($r=-0.2367$ $P=0.0026$)。**结论** 1. 绝经后低水平的卵巢激素可能是不再继续影响骨量的主要因素。2. IL-2 有可能通过促进垂体前叶 LH 的释放,调节卵巢功能,间接影响女性骨量。

关键词 骨质疏松 白细胞介素 孕激素 黄体生成素 促卵泡素

Role of female hormones and interleukin-2 in incidence of type 1 osteoporosis

Zhang Jie¹, Pei Zhuguo², Li Shuqin²

1. Department of Nuclear Medicine, Liaoning Provincial Tumor Hospital, Shenyang 110042, China.

2. The Second Affiliated Hospital, Chinese Medical University, Shenyang 110003, China

Abstract Objective To study the effect of female hormones and interleukin-2 changes after natural menopause on the incidence of type 1 osteoporosis and the relationship between them. **Methods** We selected 90 pre-and post-menopausal healthy women, aged 41-70yr, to measure their bone mineral density (BMD) of anterior, posterior spine and left femur by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA). We also measured the serum estradiol (E_2), progesterone (P), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), interleukin-2 (IL-2) and bone gla-protein (BGP). **Results** 1. There were no significant differences in female hormones between the postmenopausal osteoporotic women and the postmenopausal nonosteoporotic women. 2. There was no significant difference in IL-2 between postmenopausal osteoporotic group and the nonosteoporotic group. Correlative regression analysis showed that IL-2 did not correlate with the length of menopause, E_2 , P and FSH, but positively correlated with LH ($r=0.2292$ $p=0.031$). 3. BGP significantly increased after menopause and negatively correlated

该课题系“国家九五攻关课题”的分课题

作者单位: 110042 辽宁省肿瘤医院核医学科(张杰); 中国医科大学附属第二临床学院(裴著果、李书琴)

作者简介: 张杰, 女, 1971年1月出生, 于1998年7月毕业于中国医科大学, 核医学专业硕士, 目前在辽宁省肿瘤医院核医学科从事临床工作。

with the BMD of femur neck ($r = -0.2367$ $P = 0.0026$). **Conclusion** After menopause, low ovarian hormone level may not continue to be the major factors influencing bone contents. IL-2 may indirectly influence female bone contents via promoting the release of LH from anterior pituitary.

Key words Osteoporosis Interleukin Progesterone LH FSH

细胞因子对骨量的影响及其与性激素间的相互关系是近年的研究热点,目前研究较清楚的是白细胞介素-1(IL-1),认为IL-1是促进骨吸收的细胞因子^[1],关于IL-2在这些方面的研究很少,国内目前尚未见报道。

本文通过研究90例41~70岁间绝经前、后期健康妇女的骨密度(BMD)和血清中女性激素以及IL-2水平的改变,旨在探讨女性激素和IL-2之间的相互关系以及它们在I型骨质疏松症发病中的作用。

1 材料和方法

1.1 研究对象

研究对象为90例年龄在41~70岁间绝经前期和绝经20年以内的妇女,通过询问病史和体检,排除甲亢、糖尿病等其它影响骨代谢的疾病,受检前半年内未服用影响骨代谢的药物。

1.2 血清参数测定

空腹无菌静脉取血5ml,血清-70℃保存,采用放射免疫分析方法(RIA)测定血清中雌二醇(E_2)、孕酮(P)、促卵泡素(FSH)、黄体生成素(LH)、白细胞介素-2(IL-2)和骨钙素(BGP)水平。 E_2 、P、FSH、LH药盒由天津德谱公司提供,IL-2和BGP药盒由北京东亚生化所提供,用Gamma C-12计数器测试,批内变异系数<5%。

1.3 骨密度测定和诊断标准

采用美国Norland公司生产的双能X线吸收测定仪(DEXA),分别测定前后位第2~4腰椎(L_{2-4})和左侧股骨近端的股骨颈(FN)及沃氏三角区(WA)的BMD值。骨质疏松诊断标准:上述部位有一处骨密度值低于同性别骨峰平均值2个标准差即诊断为骨质疏松^[2]。

1.4 分组与统计处理

据骨质疏松诊断标准分为绝经前、后非骨质疏松组和绝经后骨质疏松组,以绝经状况分为绝经前组、绝经<10年组和绝经≥10年组。数据处理由SAS软件完成,所有结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较采用方差分析,两两间比较采用Q检验,多变量分析采用多元回归法。

2 结果

绝经前、后非骨质疏松组和绝经后骨质疏松组骨密度与血清参数结果比较见表1。C组的 L_{2-4} 、FN和WA的BMD值低于A组和B组,B组和C组中的 E_2 和P低于A组,LH和FSH高于A组($P < 0.05$),比较B组和C组女性激素水平,差别无意义($P > 0.05$)。同A组相比,B组和C组中的BGP呈有意义的升高,IL-2虽然有升高趋势,但是各组间差别不显著。

L_{2-4} 、FN和WA的BMD与年龄、绝经年限、体重比、 E_2 、P、LH、FSH、BGP及IL-2间的相关系数见表2。相关分析表明,年龄和绝经年限与3个部位的BMD呈负相关($P < 0.001$); E_2 和P与3个部位的BMD呈正相关($P < 0.05$);FSH与3个部位的BMD呈负相关($P < 0.001$);LH与 L_{2-4} 及WA的BMD呈负相关($P < 0.05$);BGP与FN的BMD呈负相关($P < 0.05$);IL-2和体重比与3个部位的BMD不相关。

IL-2和绝经年限、BGP、 E_2 、P、FSH、LH相关关系见表3。结果表明,IL-2与LH呈正相关($r = 0.2292$ $P = 0.031$),与绝经年限、BGP、 E_2 、P和FSH不相关($P > 0.05$)。

相关分析表明FSH和BGP呈正相关($r = 0.2223$, $P = 0.035$),以 L_{2-4} 、FN和WA的BMD为因变量,以绝经年限、年龄、体重比、 E_2 、P、LH、FSH、IL-2为自变量,进行多元逐步回归

处理,分析引起骨密度变化的有关因素,以 $P < 0.05$ 为检验显著水准。结果显示年龄与 L_{2-4} 及

WA 的 BMD 有关,绝经年限和 FN 的 BMD 有关。

表1 绝经前、后非骨质疏松组及绝经后骨质疏松组骨密度与血清参数结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A组	B组	C组
	绝经前非骨质疏松组(n=22)	绝经后非骨质疏松组(n=21)	绝经后骨质疏松组(n=47)
年龄(岁)	47.40 ± 3.89	54.80 ± 5.23	60.23 ± 5.77
L_{2-4} (g/cm ²)	0.94 ± 0.12	0.94 ± 0.09	0.76 ± 0.12**
FN(g/cm ²)	0.84 ± 0.12	0.82 ± 0.09	0.69 ± 0.10**
WA(g/cm ³)	0.65 ± 0.12	0.63 ± 0.10	0.47 ± 0.08**
E_2 (pg/ml)	32.81 ± 30.04	11.83 ± 16.30*	6.94 ± 4.55*
P(nmol/ml)	6.53 ± 11.98	1.42 ± 4.40*	0.43 ± 0.48*
LH(mIU/ml)	30.88 ± 26.27	46.65 ± 19.36*	52.17 ± 22.84*
FSH(mIU/ml)	50.48 ± 38.50	72.95 ± 25.98*	81.95 ± 23.82*
BGP(ng/ml)	6.34 ± 2.35	8.24 ± 3.26*	8.35 ± 2.93*
IL-2(ng/ml)	3.55 ± 1.37	4.48 ± 1.88*	4.44 ± 1.70

注:与A组相比,* $P < 0.05$;与A、B组相比,** $P < 0.05$

表2 BMD 和年龄、绝经年限及血清参数间的相关系数(r)

项目	年龄	绝经年限	体重比	E_2	P	LH	FSH	BGP	IL-2
L_{2-4}	-0.6160*	-0.5842*	0.1358	0.3670*	0.2524**	0.2692**	-0.3544*	-0.3020	0.0021
FN	-0.5724*	-0.5825*	0.1497	0.3913	0.2387**	-0.2015	-0.3067**	0.2367**	-0.0584
WA	-0.5917*	-0.5672*	0.1741	0.4125*	0.2550**	-0.2357**	-0.2980*	-0.1511	-0.0267

注:* $P < 0.001$;** $P < 0.05$

表3 IL-2和绝经年限、女性激素及BGP间的相关系数(r)

项目	绝经年限	BGP	E_2	P	FSH	LH
IL-2	0.1404	0.1658	-0.1737	-0.1554	0.1928	0.2232*

注:* $P < 0.05$

3 讨论

3.1 女性激素和 I 型骨质疏松症间的关系

目前关于雌、孕激素对绝经后妇女骨量的影响,仍然存在着争议。有的人认为雌、孕激素在绝经后仍起主要作用^[3,4],但也有人研究证实它们不再是影响骨量的主要因素^[5,6],本文研究结果与后者报道相符。因为在绝经发生后,卵巢老化,雌、孕激素水平很快下降到低值,由于含量甚微不能再继续发挥对骨量的强大影响。

关于促性腺激素在骨代谢中的作用近些年引起了广泛关注,Ebeling 等^[7]研究发现 FSH

与腰椎及股骨颈 BMD 呈负相关,与骨形成指标(BGP 和 BALP)及骨吸收指标(尿 HOP 和尿 NTX)均呈正相关。本文研究结果与此报道基本相一致。检测女性体内促性腺激素水平,对早期发现骨量丢失十分有意义。

3.2 白细胞介素-2和女性激素间的相互关系及其对骨密度的影响

近些年研究表明,免疫细胞也参与骨的再建活动。大量的事实表明,卵巢激素对骨量的影响在很大程度上是通过调节这些同骨代谢有关的细胞因子来实现^[8-10]。女性激素和细胞因子间的影响是相互的,研究证实 IL-1能够抑制去卵巢后大鼠垂体前叶释放 LH^[11],在绝经发生以后,卵巢激素减低使 IL-1产生增多,而大量的 IL-1又通过抑制 LH 的释放使卵巢激素进一

(下转第54页)

- 3 李朝阳,吴铁,林柏云,等. 芪藿肾宝与己烯雌酚对去卵巢大鼠骨代谢的影响. 中国骨质疏松杂志,1997,3(1):67-69.
- 4 王洪复,励杏娣,金慰芳,等. 补肾与富钙中药对维甲酸诱发大鼠骨质疏松防治作用的观察. 老年医学与保健,1997,3(3):6-8.
- 5 刘忠厚,潘子昂,王石麟. 原发性骨质疏松症诊断标准的探讨. 中国骨质疏松杂志,1997,3(1):1-15.
- 6 Kalu DN, Harding RH, Cockerham R, et al. Aging and dietary modulation of rat skeleton and parathyroid hormone. *Endocrinology*, 1984,115(4),1239-1247.
- 7 Akamine T, Jee WSS, Ke HZ, et al. Bone, prostaglandin E₂ prevents bone loss and adds extra bone to immobilized distal femoral metaphysis in female rats. 1992,13:11.
- 8 黄国良. 骨质疏松症的临床表现和检查诊断. 见:曹建中,何玉香,吕维善主编,老年骨内科学. 北京:人民卫生出版社,1996. 157-159.
- 9 Henry KM, Kon SK. The relationship between calcium retention and body stores of calcium in the rat; effect of age and vitamin D. *Br J Nutr*, 1953,7:147.
- 10 Bengel HM, Mathias RS, Perkins JH, et al. Urinary concentrating effect in the aged rat. *Am J Physiol*, 1981, 4:22.
- 11 Gregory JG, Barrows CH. The effect of age on renal functions of female rats. *J Gerontol*, 1981,24:321.
- 12 金世鑫,沈志卫,汪娜. 骨质疏松综合征:骨功能学和临床联系. 中国骨质疏松杂志,1997,3(1):36-39.
- 13 Liang CT, Barnes J, Seedor JG, et al. Impaired bone activity in aged rats: alterations at the cellular and molecular levels. *Bone*, 1992,13:435-441.
- 14 刘和锦,李恩,刘琨,等. 补肾中药对骨质疏松大鼠 CaBp-D9k 基因表达的影响. 中国骨质疏松杂志,1996,2(3):62-64.

(上接第7页)

步减少,这样雌、孕激素减低和 IL-1 升高可能在体内形成恶性循环,加速了骨量丢失。

IL-2 是活化的 T-淋巴细胞产物,有关 IL-2 对骨量影响的研究很少,目前尚无明确的定论。动物实验表明 IL-2 能够刺激骨吸收^[12], Fujita 等^[9]报道低转换的 I 型骨质疏松的发生和 IL-2 活性升高有关。本文对高转换的 I 型骨质疏松研究结果表明,体内血清中 IL-2 的水平不受绝经和绝经年限的影响,含量很稳定,对骨量也没有直接性影响,与 IL-1 大不相同。本文还对 IL-2 和女性激素间的关系进行了相关分析,结果表明 IL-2 与 LH 呈有意义的正相关。人体内 IL-2 和 LH 呈显著的正相关,说明 IL-2 可能通过促进垂体前叶 LH 的释放,在保护、维持卵巢功能中起作用,从而通过雌、孕激素间接影响女性骨量。

参 考 文 献

- 1 Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science*, 1993, 260:626.
- 2 唐海,罗先正,任素梅,等. 中国人原发性骨质疏松症诊断标准探讨. 中国骨质疏松杂志,1997,3(4):1.
- 3 Alioa JF. Risk factor for postmenopausal osteoporosis. *Am J Med*, 1985, 78:95.
- 4 Johnston CC, Davison AM, Will EJ, et al. Age-related bone loss. *Barzel Osteoporosis I*. New York, Grune & Stratton, 1980. 91.
- 5 Riggs BL. Serum concentration of estrogen, testosterone and gonadotropins in osteoporosis and nonosteoporosis postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1973, 36:109.
- 6 徐克慧,杨式之,刘宏传,等. 绝经后骨质疏松患者性激素测定病例对照研究. 中国骨质疏松杂志,1995,1(2):136.
- 7 Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(9):3366.
- 8 Pacifici R, Rifas L, McCracken R, et al. Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin-1 release. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1989, 86(7):2398.
- 9 Fujita T, Matsui T, Nakao Y, et al. Cytokines and osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1990, 587:371.
- 10 Cantatore FR, Loverro G, Ingrassio AM, et al. Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. *Clin Rheumatol*, 1995, 14(2): 157.
- 11 Kalra PS, Fuentes M, Sahu A, et al. Endogenous opioid peptides mediate the interleukin-1-induced inhibition of the release of luteinizing hormone (LH)-releasing hormone and LH. *Endocrinol*, 1990, 127(5):2381.
- 12 Schneider GB, Barak M, Merzbach D, et al. Effects of interleukin-2 on bone resorption and natural immunity in osteoporotic rats. *Lymphokine Cytokine Res*, 1994, 13(6):335.