

一氧化氮在原发性骨质疏松症中的作用探讨

徐宏光 赵其纯 姜宗园 靳松 朱劲松 丁国正



摘要 目的 探讨一氧化氮在原发性骨质疏松症中的作用。方法 酶法测定 16 例老年骨质疏松症患者及 21 例青壮年创伤患者血清内一氧化氮(NO)水平,并检测血清内骨钙素(BGP)及白细胞介素-6(IL-6)水平的变化。结果 老年骨质疏松症组 NO、IL-6 水平明显高于青壮年组($P < 0.05$),BGP 显著高于青壮年组($P < 0.01$)。青壮年组 NO 与 IL-6、BGP 呈正相关,但无显著性意义($r = 0.043, r = 0.028, P > 0.05$);而老年骨质疏松症患者体内 NO 与 IL-6 的变化呈负相关($r = -0.579, P < 0.05$),与 BGP 正相关($r = 0.549, P < 0.05$),血清内 IL-6 的水平与骨质疏松的程度密切相关。结论 老年骨质疏松症患者由于体内 NO 的内源性合成相对减少,对促进破骨细胞活性的细胞因子抑制作用减弱,使骨吸收加速,从而导致骨质疏松的发生,因而促进内源性 NO 的合成有助于骨质疏松症的防治。

关键词 骨质疏松 一氧化氮 白细胞介素-6

Effect of nitric oxide on osteoporosis

Xu Hongguang Zhao Qichun, Jiang Zhongyuan et al

Dept. of Orthopaedics, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

Abstract **Objective** To study the effect of nitric oxide on osteoporosis. **Methods** Serum nitric oxide (NO) levels in 16 old people with osteoporosis and 21 young and middle-aged patients with trauma were determined by enzyme assay, and the change in levels of serum osteocalcin (BGP) and interleukin-6 (IL-6) were measured at the same time. **Results** The NO and IL-6 levels in aged osteoporotic people were significantly higher than those in young and middle-aged patients ($P < 0.05$), and BGP levels were very significantly higher than those in young and middle-aged patients ($P < 0.01$). Serum NO had positive but insignificant correlation with IL-6 and BGP ($r = 0.043, r = 0.286, P < 0.05$) in young and middle-aged group, while serum NO had negative correlation with IL-6 ($r = -0.579, P < 0.005$) and positive correlation with BGP ($r = 0.549, P < 0.005$) in aged osteoporotic group. IL-6 levels were closely associated with the severity of osteoporosis. **Conclusion** Because of the relative decrease of NO endogenous synthesis in osteoporosis, the suppression effects of NO on the cytokines promoting osteoclast activity are attenuated, and the bone resorption is accelerated, leading to development of osteoporosis.

Key words Osteoporosis Nitric oxide Interleukin-6

作者单位: 241001 芜湖 皖南医学院弋矶山医院骨科

作者简介: 徐宏光,男,副主任医师,1964年12月出生于安徽省巢县,1985年毕业于皖南医学院,主攻脊柱外科和老年骨病学,目前主要从事颈腰椎间盘突出和上骨质疏松症的相关研究。在《中华骨科杂志》和《中华风湿病学杂志》等国家级杂志上已发表论文47篇。

一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种自由基性质的物质,近年来发现其具有多种生物活性作用,广泛分布于体内多种组织中,近年来其生物学功能已日益引起广大学者的重视,但对其在原发性骨质疏松症(primary osteoporosis, POP)中的作用研究较少,我们通过对 NO 的检测,对其在 POP 中的作用进行讨论,从而为骨质疏松症的防治提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

老年骨质疏松症组:16例,其中男9例,女7例,年龄63~80岁,平均68.7岁,股骨粗隆区骨折7例,前臂骨折2例,胫腓骨骨折3例,脊椎骨折3例,髌骨骨折1例,所有病人均经X线摄片证实诊断。对照组:21例青壮年患者,女性均非绝经者,其中男16例,女5例,年龄22~56岁,平均36.7岁,X线证实无骨质疏松者。胫腓骨骨折7例,脊柱骨折5例,股骨粗隆区骨折4例,前臂骨折3例,髌骨骨折2例,两组脊柱骨折患者均无脊髓损伤症状。所有患者均无其他代谢性等全身性疾病及应用影响骨代谢的药物。

1.2 测定方法

一氧化氮的测定:采用酶法测定,试剂盒由

南京建成生物工程研究所提供。

白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的测定:采用夹心 ELISA 法测定,试剂盒由北京军事医学科学院所提供。

骨钙素(BGP)的测定:采用放免法测定,试剂盒由北京东亚生化所提供,批内差异3.6%,批间差异6.5%。

所有标本均采集空腹静脉血, -20℃保存,专人集中测定血清中各项指标的含量。

骨质疏松症的诊断:根据股骨头颈压力、张力、骨小梁分布即 Singh 指数,为增加诊断的准确性,4级以下方诊断为骨质疏松,青壮年组 Singh 指数均为6级。

2 结果

见附表。老年骨质疏松症组 NO、IL-6 水平明显高于青壮年组($P < 0.05$), BGP 显著高于青壮年组($P < 0.01$)。青壮年组 NO 与 IL-6、BGP 呈正相关,但无显著性意义($r = 0.043$, $r = 0.286$, $P > 0.05$);而老年骨质疏松症患者体内 NO 与 IL-6 的变化呈负相关($r = -0.579$, $P < 0.05$),与 BGP 正相关($r = 0.549$, $P < 0.05$),均具有显著性差异,而且与骨质疏松的程度有密切的相关性。

附表 NO 及相关指标的测定结果

组别	病例数	NO($\mu\text{mol/L}$)	IL-6(ng/L)	BGP($\mu\text{g/L}$)
青壮年组	21	54.94 $\pm$ 8.37	0.13 $\pm$ 0.02	2.68 $\pm$ 0.85
老年骨质疏松症组	16	62.17 $\pm$ 10.6	0.14 $\pm$ 0.02	6.77 $\pm$ 1.59

3 讨论

近年来许多研究表明破骨细胞及破骨细胞前体、成骨细胞和骨细胞均能表达一氧化氮合酶(NOS), NOS 的激活受 Ca^{2+} 和钙调蛋白或细胞因子和内毒素诱导^[1-3]。NO 在骨组织中除参与细胞内的信息传递外,在细胞间的信息传递中亦发挥着重要的调控作用,从而对骨重建

过程进行调控。许多研究发现 NO 可抑制破骨细胞性骨吸收^[4,5], Kasten 等^[6]实验研究发现应用诱导型 NOS(iNOS)抑制剂能够促进大鼠骨质疏松症的发生。从本组的资料来看,老年 OP 组 NO 的含量明显高于青壮年组,说明随着年龄的增长机体通过内在调节使 NO 的合成增加,其原因有待于进一步研究。

IL-6 是一种多功能细胞因子^[7,8],由人体

内多种细胞分泌,如 PBMC 和血管内皮细胞等。John 等曾报道血清 IL-6 水平随年龄增长而增高,认为其原因是 T 细胞免疫功能下降和性激素水平下降,而导致 IL-6 基因表达调节失控;本组资料显示老年 OP 组 IL-6 水平明显高于青壮年组 ($P < 0.05$),同 John 的报道一致。许多实验证实 IL-6 能刺激破骨细胞的发育,使其活性增强、数量增加,进而导致骨吸收,本研究同时测定了骨转换率指标 BGP,老年 OP 组明显高于青壮年组,提示老年 OP 患者骨转换加快,而且在老年 OP 组 NO 同 IL-6 呈显著的负相关,而同 BGP 呈明显的正相关,血清内 IL-6 的水平与骨质疏松的程度呈明显的正相关,进一步证实了 IL-6 刺激骨吸收的结论,亦说明 NO 对老年 OP 的发生具有重要的作用。本组少数 OP 患者测定性激素水平时发现其含量明显下降,提示在老年 OP 患者体内可能由于性激素水平的下降,使成骨细胞和破骨细胞 NOS 的表达减少,NO 的释放降低,使 IL-6 的基因表达调节失控,促进了破骨细胞的作用,使骨吸收形成偶联平衡遭受破坏,从而导致骨质疏松症的发生;而对于 POP 患者体内的性激素水平与 NOS、IL-6 mRNA 表达的关系将是我们下一步研究的目标。从本研究的结果分析来看,老年患者血清内 NO 的水平明显高于青壮年,推测其原因可能系随着年龄的增加,机体通过自身内在调节使 NO 的合成增加以抑制 OP 的发生;而当其内源性合成相对减少时,对促进破骨细胞活性的细胞因子抑制作用减弱,使骨吸收

加速,破坏了骨吸收形成偶联的平衡则导致骨质疏松症的发生。因而,研究通过促进内源性 NO 的合成、抑制促进骨吸收的细胞因子活性,从而抑制破骨细胞性骨吸收,调控骨吸收形成偶联对于 POP 的防治具有重要的价值。

参 考 文 献

- 1 Brandi ML, Hukkanen M, Umeda T, et al. Bidirectional regulation of osteoclast function by nitric oxide synthase isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 2954-2958.
- 2 Collin-Osdoby P, Nickols GA, Osdoby P. Bone cell function, regulation, and communication, a role for nitric oxide. *J Cell Biochem*, 1995, 57: 399-408.
- 3 Pitsillides AA, Rawlinson SCF, Suswillo RFL, et al. Mechanic strain induced NO production by bone cells, a possible role in adaptive bone (re)modeling? *FASEB J*, 1995, 9: 1614-1622.
- 4 Visser JJ, Hoekman K. Arginine supplementation in the prevention and treatment of osteoporosis. *Med Hypotheses*, 1994, 43: 339-342.
- 5 Wimalawansa SJ, Chapa MT, Yallampalli C, et al. Prevention of corticosteroid-induced bone loss with nitric oxide donor nitroglycerin in male rats. *Bone*, 1997, 21: 275-280.
- 6 Kastan TP, Collin-Osdoby P, Patel N, et al. Potentiation of osteoclast bone-resorption activity by inhibition of nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 3569-3573.
- 7 Oelzner P, Hein G. Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis. pathogenetic viewpoints and therapeutic possibilities. *Med Clin*, 1997, 92: 607-614.
- 8 Akira S, Hirano T, Taga T, et al. Biology of multifunctional cytokines, IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF). *FASEB J*, 1990, 4: 2860-2867.

=====

(上接第 41 页)

- 3 Prins SH, Jorgensen HL, Jorgen LV, et al. The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone; a review. *Clin Physiol*, 1998, 18(1): 3.
- 4 Rubin CT, Pratt GW, Porter AI, et al. The use of ultrasound *in vivo* to determine acute change in the mechanical properties of bone following intense physical activity. *J*

Biomech, 1987, 20: 723.

- 5 Kanouse DE, Jacoby I. When does information change practitioner's behavior? *Int J Technol Assess Health Care*, 1988, 4: 27.
- 6 Judd HL, Birchall MN. Estrogen replacement therapy; indications and complications. *Ann Intern Med*, 1983, 98: 195.