

·论著·

老年男性骨密度与白介素-1受体拮抗剂及有关生化指标关系的研究

梁继兴 林丽香 陈鸣钦 林建立

【摘要】 目的 探讨白介素-1及其受体拮抗剂在老年男性骨代谢中的作用。方法 老年男性组133例、老年前期男性组35例。酶联免疫法(ELISA)测定血浆白介素-1 β (IL-1 β)、IL-1受体拮抗剂(IL-1Ra)、血清骨钙素(BGP)、尿I型胶原C末端肽(CTX)。放免法测定总雌二醇(E₂)、总睾酮(T)。结果 与老年前期男性相比,老年男性组L₂₋₄、股骨颈、大转子的骨密度、E₂、T、IL-1Ra/IL-1 β 比值、BGP较低,而CTX较高,差异有显著性,L₂₋₄、股骨颈、Ward's骨密度、BGP与IL-1Ra/IL-1 β 呈正相关。CTX与IL-1Ra/IL-1 β 负相关、与IL-1 β 正相关。L₂₋₄、大转子的骨密度、BGP与E₂正相关;股骨颈、大转子骨密度、BGP与T正相关。IL-1Ra、IL-1Ra/IL-1 β 与E₂正相关($P < 0.05$)。结论 老年男性骨代谢处于高分解、低合成的负平衡状态,骨密度低于老年前期的男性,性激素降低影响IL-1Ra、IL-1两者的平衡的可能起重要作用。

【关键词】 原发性骨质疏松; 男性; 骨密度; 白介素-1; 拮抗剂; 雌激素; 雄激素

Relationships between bone mineral density, interleukin-1 receptor antagonist and some bone biochemical markers in old men LIANG Jixing, LIN Lixiang, CHEN Mingqin, et al. Department of Endocrinology, Research Unit of Endocrinology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

【Abstract】 Objective To test the roles of circulating cytokine, interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-1 receptor antagonist(IL-1 Ra) and some bone biochemical markers in old men's bone metabolism. **Methods** Serum IL-1 β , IL-1Ra, bone gla protein(BGP), C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) were measured by ELISA, and estradiol(E₂), testosterone(T) were measured by RIA in 133 old and 35 early-old men. **Results** The old men had lower bone mineral density(BMD) in lumbar spines 2-4(L₂₋₄), femoral neck(FN) and greater trochanter, IL-1 Ra/IL-1 β ratio, serum levels of E₂, T and BGP, but higher urine level of CTX. BMD in L₂₋₄ and other sites and BGP level positively but CTX negatively correlated with IL-1 Ra/IL-1 β ratio. E₂ and T had positive relationship with BMD in some sites and BGP. Further more, IL-1Ra and IL-1Ra/IL-1 β ratio had significant correlations with level of E₂ ($r = 0.286$, $P = 0.007$; $r = 0.225$, $P = 0.027$, respectively). **Conclusion** Old men have lower BMD, bone formation marker BGP and higher bone resorption marker CTX, a condition with negative bone turnover. As a result of decrease in gonad hormones, the imbalance of IL-1Ra and IL-1 may play an important role in bone metabolism in old men.

【Key words】 Osteoporosis; Males; Bone mineral density; Interleukin-1 receptor antagonist; Estradiol; Testosterone

随着人口老龄化,老年男性骨质疏松症日益成为严重威胁老年男性健康的重要问题,正日益受到人们的重视。以往女性骨质疏松研究较多,关于男性的研究相对较少。内分泌因素与细胞因子是统一的整体,我们拟通过研究白介素-1(IL-1)及其自然拮抗蛋白-IL-1受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra)、性激素与骨密度、骨代谢生化指标骨钙素(bone gla protein, BGP)、I型胶原C末端肽

(C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX)的关系,初步探讨男性原发性骨质疏松发病的机制。

材料和方法

1 对象

1999年7月至2001年2月在福建省立医院高干及内科住院部,取60~80岁老年男性133例,平均年龄(70.3 $\pm$ 7.3)岁;45~59岁老年前期男性组35例,平均年龄(51.7 $\pm$ 6.1)岁。所有对象排除糖尿病、原发性甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能亢进症、

皮质醇增多症、肝肾功能不全等,未应用雄激素、降钙素、大剂量钙剂、二磷酸盐及其他已知影响骨代谢的药物进行治疗。

2 方法

(1)骨密度检测:应用美国 Norland XR-36 型双能 X 线吸收法 (DEXA) 骨密度仪测定腰椎 2-4 (L_{2-4})、股骨上端(大转子、股骨颈、Wards 三角)骨密度。批间变异系数(CV) < 1.0%, 批内 CV < 1.0%。

(2)细胞因子检测:酶联免疫法 (ELISA) 检测禁食 12 h 早晨空腹外周血血浆 IL-1 β (批间 CV < 7.3%, 批内 CV < 5.7%), 试剂盒由法国 Diaclone 公司提供;检测 IL-1Ra (批间 CV < 9.1%, 批内 CV < 4.8%) 试剂盒由比利时 Biosouce Europe S A 公司提供。

(3)骨代谢生化指标检测:ELISA 法检测空腹血清 BGP (批间 CV < 6.5%, 批内 CV < 6.8%); ELISA 法检测早晨空腹尿 CTX (批间 CV < 5.0%, 批内 CV < 8.0%), 同时用苦味酸法测定肌酐校正, 结果以 $\mu\text{g}/\text{mmolCr}$ 表示, 以上试剂盒购自丹麦 Osteometer 公司。

(4)临床及实验室检查:测量受检者的身高和体重, 计算体重指数 (body mass index, BMI) $\text{BMI} = \text{体重}/\text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$ 。并采用放射免疫法测定血清总雌二醇 (E_2)、总睾酮 (T)、血总碱性磷酸酶 (ALP)、钙 (Ca)、磷酸盐 (P) 在半自动生化仪上检测。

(5)统计学处理:各组间生化指标比较采用 t 检验;指标应用相关分析及偏相关分析, 以上均使用 SPSS10.0 软件包进行分析。

结 果

1. 各组间临床和生化特征比较

表 1 示各组临床和生化检测所获的资料。以年龄段分组, 与老年前期男性相比, 老年男性组 L_{2-4} 、股骨颈、大转子的骨密度、 E_2 、T、IL-1Ra/IL-1 β 比值、BGP 较低、CTX 较高, 差异有显著性, BMI、ALP、Ca、P、IL-1 β 、IL-1Ra 差异无显著性。

2 所有观察对象各指标的相关分析

(1)以年龄、BMI、ALP、Ca、P、 E_2 、T 为控制变量进行各部位的骨密度、骨代谢生化指标与 IL-1 β 、IL-1Ra、IL-1Ra/IL-1 β 的偏相关分析, L_{2-4} 、股骨颈、Ward's 骨密度、BGP 与 IL-1Ra/IL-1 β 呈正相关, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。 L_{2-4} 、股骨颈、大转子骨密度与 IL-1 β 负相关有显著性 ($P < 0.05$)。 CTX 与 IL-

-1Ra/IL-1 β 负相关、与 IL-1 β 正相关 ($P < 0.05$)。 IL-1Ra 与 IL-1 β 正相关, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。

表 1 老年男性前期组与老年男性组参数比较

指标	老年前期男性组	老年男性组
例数 (n)	35	133
年龄 (岁)	51.7 $\pm$ 6.1	70.3 $\pm$ 7.3**
体重指数 BMI (kg/m^2)	22.1 $\pm$ 3.5	23.4 $\pm$ 2.9
碱性磷酸酶 ALP (U/L)	72.4 $\pm$ 27.9	76.3 $\pm$ 26.6
钙 Ca (mmol/L)	2.30 $\pm$ 0.15	2.29 $\pm$ 0.18
磷 P (mmol/L)	1.03 $\pm$ 0.17	1.04 $\pm$ 0.22
雌二醇 E_2 (pg/ml)	25.03 $\pm$ 11.16	16.97 $\pm$ 9.45*
总睾酮 T (ng/ml)	9.80 $\pm$ 2.43	5.09 $\pm$ 3.09*
骨钙素 BGP ($\mu\text{g}/\text{L}$)	15.85 $\pm$ 4.48	10.87 $\pm$ 5.05*
I 型胶原 C 末端肽 CTX ($\mu\text{g}/\text{mmolCr}$)	176.4 $\pm$ 63.8	232.2 $\pm$ 74.8*
IL-1 β (pg/ml)	112.91 $\pm$ 49.68	121.66 $\pm$ 44.42
IL-1Ra (pg/ml)	196.48 $\pm$ 116.58	167.72 $\pm$ 77.03
IL-1Ra/IL-1 β (pg/pg)	1.85 $\pm$ 0.93	1.50 $\pm$ 0.71*
L_{2-4} (g/cm^2)	0.9533 $\pm$ 0.1403	0.8185 $\pm$ 0.1281**
FN (g/cm^2)	0.7442 $\pm$ 0.1114	0.6887 $\pm$ 0.1001*
Troch (g/cm^2)	0.6566 $\pm$ 0.0957	0.6040 $\pm$ 0.1011*
Ward's (g/cm^2)	0.5683 $\pm$ 0.1351	0.5220 $\pm$ 0.1137

注: IL-1: interleukin-1, IL-1Ra: interleukin-1 receptor antagonist, BGP: bone gla protein, CTX: C-terminal telopeptide of type I collagen, L_{2-4} : Lumbar spines L_{2-4} , FN femoral neck, Troch: greater trochanter 老年前期男性组与老年男性组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

(2)以年龄、BMI、ALP、Ca、P、IL-1 β 、IL-1Ra、IL-1Ra/IL-1 β 为控制变量, 表明 L_{2-4} 、大转子骨密度、BGP 与 E_2 正相关 ($P < 0.05$); 股骨颈、大转子骨密度、BGP 与 T 正相关 ($P < 0.05$)。而各个测定部位的骨密度与血 BGP 正相关、与尿 CTX 成负相关 ($P < 0.05$)。

(3)以年龄、BMI、ALP、Ca、P 为控制变量, 发现 IL-1Ra、IL-1Ra/IL-1 β 与 E_2 正相关有显著性 ($P < 0.05$); 包括总睾酮为控制变量, 仍然正相关 ($P < 0.05$)。未发现 IL-1 β 、IL-1Ra、IL-1Ra/IL-1 β 与睾酮的相关性。

讨 论

目前认为男性原发性骨质疏松是一个由遗传决定的, 营养状况、体重、运动、内分泌激素水平、局部因子综合作用的结果。破骨细胞与成骨细胞功能的

失衡导致破骨大于成骨,引起骨质疏松。雄激素、雌激素等被认为是影响破骨和成骨细胞的重要因素,可能通过直接与靶组织相应的受体结合发挥作用^[1]。通过对绝经后妇女的研究,多数学者发现雌激素的缺乏导致骨吸收的增加,与骨吸收的相关的细胞因子的介导有关,如 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α 等。因此,激素替代疗法可以减少上述因子的增加,增加细胞因子的拮抗因子都可以保护骨代谢^[1]。

IL-1 在骨质疏松发生中的复杂作用已被体内、外实验证实,它是较强的骨吸收的刺激剂并可调节其他参与骨代谢的细胞因子,而研究表明 IL-1 的自然拮抗剂 IL-1Ra 能拮抗 IL-1 在骨代谢中的作用。两者作为一组重要的细胞因子家族,并且受到全身激素等的调控。如绝经后骨质疏松妇女雌激素的下降与 IL-1 升高、IL-1Ra 不能相应升高相关^[2]。Abrahamsen^[3] 等对骨活检标本研究的结果表明绝经后妇女 IL-1Ra mRNA/IL-1 β mRNA 值与骨丢失率成反比,这提示绝经后妇女 IL-1Ra 与 IL-1 的表达程度影响骨代谢。本研究从年龄段分组未提示老年前期男性与老年男性的 IL-1、IL-1Ra 水平有差异。但 IL-1Ra/IL-1 β 差异则有显著性。

BGP 是骨中反映骨形成的指标,CTX 是 I 型胶原 α_1 (I) 链羧基末端降解的片段,是特异性反映体内骨吸收的敏感指标^[4]。生化指标可以敏感的反映较短时间内的骨代谢情况,而骨密度则是在相对长的时间保持恒定、反映骨代谢的形态结果^[5]。本研究表明老年男性处于高分解、低合成的负平衡状态,最终表现为骨密度低于老年前期的男性。

性激素下降是引起骨质疏松的重要因素之一,它在内分泌改变基础上、进一步影响细胞因子的平衡,调控骨代谢^[1]。我们选择从外周血测定 IL-1 β 和

IL-1Ra,以 IL-1Ra/IL-1 β 比值反映 IL-1Ra 对 IL-1 β 的拮抗程度^[6]。结果显示老年男性骨代谢负平衡与 IL-1Ra、IL-1 两者的不平衡有关,骨密度和 BGP 与 E_2 、T、IL-1Ra/IL-1 β 正相关,骨吸收指标 CTX 与 IL-1Ra/IL-1 β 负相关、与 IL-1 β 正相关,老年男性雌激素、睾酮水平较老年前期低,而且 IL-1Ra/IL-1 β 与 E_2 正相关。因此性激素可能影响 IL-1Ra、IL-1 β ,在调节骨代谢方面发挥一定的作用。先前研究表明绝经后骨质疏松的妇女 IL-1Ra/IL-1 β 低于骨密度正常的绝经后妇女^[2]。是否细胞因子的改变是性激素下降导致骨质疏松的共同的一个途径,这需要进一步研究。

综上所述,通过性激素、细胞因子、骨代谢生化指标、骨密度研究,提示老年男性性激素下降、IL-1Ra 拮抗不足、IL-1 活性增强,导致骨代谢负平衡,通过补充性激素、拮抗破坏因子,预防骨质疏松,切实提高老年人健康水平和生活质量^[1]。

参 考 文 献

- 1 Pacifici R. Editorial: cytokine, estrogen and postmenopausal osteoporosis—the second decade. *Endocrinology*, 1998, 139: 2659-2661.
- 2 Pacifici R. Estrogen, cytokine and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 1043-1051.
- 3 Abrahamsen B, Shalhoub V, Larson EK, et al. Cytokine RNA levels in transiliac bone biopsies from healthy early postmenopausal women. *Bone*, 2000, 26: 137-145.
- 4 Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, et al. Clinical evaluation of the serum crosslaps one step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptide. *Clin Chem*, 1998, 44: 2290-2300.
- 5 刘忠厚主编. 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998.
- 6 Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 1996, 87: 2095-2147.