

绝经后骨质疏松症患者骨密度及骨代谢参数的调查研究

庄洪 邵敏

【摘要】 目的 了解 E_2 和 IL-6 在骨质疏松症发病中的作用。方法 选择绝经后妇女 120 例, 绝经后有骨质疏松者 60 例(OP 组)、绝经后无骨质疏松者 60 例(NOP 组), 另外选择绝经前妇女 60 例为对照组。对 180 名妇女雌二醇(E_2)、骨密度(BMD)、白细胞介素-6(IL-6)、血清总碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)、尿羟脯氨酸/肌酐比值(尿 HOP/Cr)、尿钙/肌酐比值(尿 Ca/Cr)等指标进行了测定。结果 绝经后妇女骨形成指标 BGP 及 ALP 明显高于对照组妇女, 其中 ALP 在 OP 组和 NOP 组间有差异, 而 BGP 在 OP 组和 NOP 组间无差异; 绝经后妇女骨吸收指标尿 HOP/Cr 及尿 Ca/Cr 明显高于对照组妇女, OP 组尿 HOP/Cr 及尿 Ca/Cr 又明显高于 NOP 组; 绝经后妇女的血清 E_2 的含量明显低于对照组(绝经前妇女), OP 组又明显低于 NOP 组; 绝经后妇女血清 IL-6 的含量明显高于对照组妇女, 而 OP 组又明显高于 NOP 组。结论 本研究证明 E_2 、IL-6 与骨质疏松关系密切, 雌激素水平的下降, IL-6 分泌增多, 是导致骨吸收加速的重要原因之一。

【关键词】 骨质疏松症; 骨密度; 白介素-6; 骨代谢

Changes in bone mineral density and bone metabolism parameters in patients with osteoporosis ZHUANG Hong, SHAO Min. Traumatological and Orthopedic Hospital Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510240, China

【Abstract】 **Objective** To study the role of estrogen-2(E_2) and IL-6 in onset of osteoporosis. **Methods** 120 postmenopausal women were divided into two groups according to BMD: osteoporosis group(OP) and non-osteoporosis group(NOP). 60 normal premenopausal women were recruited as control group. BMD, serum E_2 , alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (bone γ -carboxyglutamic acid-containing protein, BGP) and urine hydroxyproline (U-HOP)/creatinine (Cr), urine Ca (U-Ca)/Cr were determined. **Results** The levels of BGP, ALP, IL-6 in post-menopausal women were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$), the values of U-HOP/Cr and U-Ca/Cr were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$), whereas the BMD and the level of E_2 in postmenopausal women were significantly lower than those in the controls ($P < 0.01$). There was significant differences in BMD, E_2 , IL-6, BGP, ALP, U-HOP/Cr and U-Ca/Cr between OP and NOP groups. **Conclusion** There is close relationship between osteoporosis and E_2 and IL-6. Decreased expression of E_2 and increased expression of IL-6, is a possible important reason for acceleration of bone resorption.

【Key words】 Osteoporosis; Bone mineral density; Interleukin-6; Bone metabolism

骨质疏松症(OP)是老年人、特别是绝经后妇女的常见病之一, 随着我国人口老龄化的来临, 早期诊断、预防和治疗本病有着极其重要的意义。许多研究表明, 妇女在绝经后雌激素(estrogen, E)水平下降、骨吸收与骨形成失衡, 是造成骨质疏松的主要原因之一。然而, 有关雌激素的调控机理仍不清楚。有研究表明, IL-6 可以刺激骨吸收, 是骨吸收的主要调节者, 而性激素与 IL-6 的分泌调节密切相关。为

此, 笔者对 180 名妇女雌二醇(E_2)、骨密度(BMD)、白细胞介素-6(IL-6)、血清总碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)、尿羟脯氨酸/肌酐比值(尿 HOP/Cr)、尿钙/肌酐比值(尿 Ca/Cr)等指标进行了测定, 评价其在骨质疏松症诊断中的意义, 并探讨其在骨质疏松临床疗效评价体系中的作用, 为防治骨质疏松提供依据。

材料和方法

1. 诊断标准

作者单位: 510240 广州中医药大学附属骨伤科医院

骨质疏松诊断标准采用与本地女性的骨密度峰值相比,减少2个标准差(SD)以上为骨质疏松症。由于目前尚无广州地区成人骨密度调查统计表,故本研究参考上海成人腰椎骨密度值,女性峰值为 $1.004 \pm 0.107 \text{ g/cm}^2$,在30~40岁年龄段,标准差为0.107,故以 0.790 g/cm^2 为骨质疏松诊断标准,低于此值即为骨质疏松患者。因广州与上海同属南方,地理环境与气候有相似之处,故将其做为参考。

2. 研究对象

广州某社区自然绝经后妇女,采用美国 Hologic 公司 QDR-2000 型双能 X 线吸收仪(变异系数(CV) < 0.1%)扫描腰椎正位(L₂~L₄)的骨密度。随机选择绝经后有骨质疏松者 60 例(OP 组,年龄 50~78 岁),绝经后无骨质疏松者 60 例(NOP 组,47~71 岁),另外选择绝经前妇女 60 例为对照组;排除以下情况:①患有引起继发性骨质疏松症的各种内分泌疾病者(如库兴氏病、甲亢、糖尿病等);②其它严重疾病干扰骨代谢者;③半年内使用过治疗骨质疏松症及影响骨代谢的药物者;④1年内有骨折史者。

3. 标本采集

采取受试者禁食 12 h 后早晨空腹血和清晨空腹尿,血清离心后备用。

4. 检测方法

E₂、IL-6 和 BGP,用放免法测定,IL-6、BGP 试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供,E₂ 试剂盒由天津德普公司提供,测量仪器为 BECKMAN DP5500 型 γ 计数器;ALP 用对硝基苯酚磷酸盐法测定,试剂盒由中生公司提供,日立 7170 全自动生化仪测定;尿钙及尿肌酐采用清晨空腹尿测定,并计算 Ca/Cr 比值,试剂盒由中生公司提供,日立 7170 全自动生化仪测定;尿羟脯氨酸用清晨空腹尿,氯氨 T 氧化法,日本岛津 UV730 型紫外分光光度仪测定,并计算 HOP/Cr 比值。

5. 统计学处理

所有结果均采用平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,SPSS 统计软件统计,组间比较用方差分析。

结 果

以下结果中,3 组人数均为 60 例($n = 60$)。

表 1 3 组年龄、骨密度、E₂、IL-6 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	骨密度(g/cm ²)	E ₂ (pg/ml)	IL-6(pg/ml)
OP 组	64.2 ± 8.39 ^{***}	0.674 ± 0.099 ^{***}	58.15 ± 21.80 ^{***}	79.76 ± 30.95 ^{***}
NOP 组	59.9 ± 6.85 ^{**}	0.848 ± 0.064 ^{**}	66.70 ± 21.39 ^{**}	64.43 ± 32.22 ^{**}
对照组	42.8 ± 4.96	1.002 ± 0.134	76.40 ± 24.43	41.14 ± 19.21

注:OP 组、NOP 组与对照组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$;OP 组与 NOP 组比较 # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

由上表可见,绝经后妇女骨密度及血清 E₂ 的含量明显低于对照组,OP 组又明显低于 NOP 组;绝经后妇女血清 IL-6 的含量明显高于对照组妇女,而 OP 组又明显高于 NOP 组。

表 2 3 组 ALP、BGP 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	ALP(IU/L)	BGP(ng/ml)
OP 组	124.48 ± 17.95 ^{***}	6.88 ± 1.91 ^{**}
NOP 组	114.17 ± 14.69 ^{**}	6.36 ± 1.61 ^{**}
对照组	66.93 ± 16.44	5.28 ± 1.68

注:OP 组、NOP 组与对照组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$;OP 组与 NOP 组比较 # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

由上表可见,绝经后妇女骨形成指标 BGP 及 ALP 明显高于对照组妇女,其中 ALP 在 OP 组和 NOP 组间有差异,而 BGP 在 OP 组和 NOP 组间无差异。

表 3 3 组尿 HOP/Cr、尿 Ca/Cr 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	尿 HOP/Cr (mg/g)	尿 Ca/Cr (mg/g)
OP 组	28.18 ± 6.16 ^{***}	0.1816 ± 0.1214 ^{**}
NOP 组	24.92 ± 6.54 ^{**}	0.1526 ± 0.1092 ^{**}
对照组	16.97 ± 6.17	0.0897 ± 0.0672

OP 组、NOP 组与对照组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$;OP 组与 NOP 组比较 # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

由上表可见,绝经后妇女骨吸收指标尿 HOP/Cr 及尿 Ca/Cr 明显高于对照组妇女,OP 组尿 HOP/Cr 及尿 Ca/Cr 又明显高于 NOP 组。

讨 论

原发性 OP 是一种全身性、退行性的老年性疾病,由于年老各组织生理性衰退和雌激素减少等原

因造成骨的代谢紊乱,致使骨吸收超过骨形成,出现骨重建平衡失调与骨转换加快,因而发生骨量减少、骨的微细结构破坏,甚至骨折。目前认为雌激素的减少是绝经后骨质疏松(PMOP)的主要原因,雌激素是女性骨代谢的重要调节激素,与绝经后骨量的丢失密切相关。而通过对骨质疏松发病研究的深入,细胞因子的作用也越来越受到重视,其中白介素-6(IL-6)的研究也取得很大进展,Ishimi等^[1]学者成功利用 Northern 杂交技术证实人成骨细胞(OB)上有 IL-6 mRNA 基因的表达,而 Stepan 等^[2]人也发现人的破骨细胞上有 IL-6 受体。这提示 IL-6 在成骨细胞和破骨细胞间平衡可能起着重要作用。目前认为 IL-6 为多功能生物活性因子,不仅在炎症和免疫反应中发挥重要作用,而且在体液和骨髓微环境中通过自分泌和旁分泌形式参与骨代谢的调节。研究证明 IL-6 可以直接刺激人骨髓培养中的破骨细胞样多核细胞生成^[3]。另外,IL-6 又可刺激正常成熟的破骨细胞形成骨吸收陷窝^[4],IL-6 抗体的加入可抑制吸收陷窝的形成。大量研究同时证实 IL-6 不仅直接刺激骨吸收,且可与 IL-3、IL-1 等协同作用,刺激骨吸收。正常人体血清中 IL-6 含量较低,随着年龄的增加或绝经出现,血中 IL-6 含量升高,这与老年人的性激素水平下降及 T 细胞免疫调节功能减退,从而导致 IL-6 基因表达调节失控有关^[5,7]。刘祖德等^[8]研究认为体内雌激素水平下降诱发成骨细胞分泌 IL-6 等细胞因子,从而增强骨吸收,最终导致骨质疏松的出现。这些都证明 IL-6 与骨质疏松关系密切。结果发现,绝经后妇女 E₂ 含量低于绝经前妇女,而 OP 组又明显低于 NOP 组;IL-6 含量绝经后妇女明显高于绝经前女性,OP 组明显高于 NOP 组。这充分说明雌激素水平的下降,IL-6 分泌的增多是绝经后骨量丢失加快及骨质疏松发生的重要原因之一。

血清总 BGP 和 ALP 都是反映成骨细胞活性增加的重要标志,ALP 是最常应用的评价骨形成和骨转换的指标,骨源性碱性磷酸酶(BALP)约占总碱性磷酸酶(TALP)的 50%,TALP 亦可来源于肝脏及肠

等处。BGP 是一种非胶原性骨蛋白,由成骨细胞合成。Delmas 认为当骨形成与骨吸收偶联时,BGP 是反映骨转换的指标,当骨形成与骨吸收偶联时,BGP 是反映骨形成的特异指标,也有人认为完整骨钙素反映骨形成,骨钙素的片段反映骨吸收,这些看法都有待于进一步的研究^[8]。总之,血清 BGP 数值度低直接反映成骨细胞的活性,临床常用以推断代谢性骨病的骨转换率。尿 HOP/Cr 及尿 Ca/Cr 是常用的反映骨吸收的指标,HOP 是人体胶原蛋白的主要成分,尿中 HOP 的 50% 来自骨、尿中排出的 HOP 基本上能反映骨吸收和骨转换的程度。

绝经后无骨质疏松女性的骨代谢参数的变化提示,骨代谢参数的变化先于骨密度而改变,这也提示我们,将骨代谢参数纳入骨质疏松早期诊断的重要性,这将大大提高骨质疏松预防的效率,取得更好经济效益。

参 考 文 献

- 1 Ishimi YC, Miyaura C, Jimm CH, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol*, 1990, 145: 3287.
- 2 Stepan JJ, Lachman M, Zverina J. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 69: 523.
- 3 Jorgensen NR. Cytokines and osteoporosis. *Ugeskr Lægerl*, 1997, 160: 24.
- 4 Noriyoshi K, Donald B, Toshio S, et al. IL-6 stimulates osteoclast-like multinucleated cell formation in long-term human marrow cultures by inducing IL-1 release. *J Immunol*, 1990, 144: 4226.
- 5 Koka S, Petro TM, Reinhardt RA. Estrogen inhibits interleukin-1 beta-induced interleukin-6 production by human osteoblast-like cells. *J Interferon Cytokine Res*, 1998, 18: 479.
- 6 Giuhani N, Pedrazzoni M, Passeri G, et al. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. *Scand J Rheumatol*, 1998; 27: 38.
- 7 Adebajo OA, Moonga BS, Yamate T, et al. Mode of action of interleukin-6 on mature osteoclasts: novel interactions with extracellular Ca²⁺ + sensing in the regulation of osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol*, 1998, 142: 1347.
- 8 刘祖德, 候健, 藏鸿声. 成骨细胞分泌白介素-6 及调控在骨质疏松中的作用. *中华老年医学杂志*, 1997, 16: 24.