

老年男性骨密度与 IGF-1 及骨代谢相关激素的关系研究

李卫 苗懿德 苟淑芹

【摘要】 目的 探讨老年男性骨密度(BMD)与胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及骨代谢相关影响激素的关系。**方法** 采用双能 X 线骨密度仪测量 120 例正常老年男性骨密度(BMD)、血 IGF-1 及生长激素(GH)、雌二醇(E_2)、血睾酮(T)、甲状旁腺激素(PTH)等指标,并与青中年男性对照,进行统计分析。**结果** 老年男性胰岛素样生长因子-1、雌二醇(E_2)及血睾酮(T)呈现随着年龄增长而降低的趋势,并且在骨质疏松组均显著低于非骨质疏松组($P < 0.01$)。IGF-1 与骨密度($P < 0.01$)、 E_2 ($P < 0.05$)、T($P < 0.05$)呈正相关。**结论** IGF-1 的增龄性减少同时伴雌激素、雄激素水平的降低可能是老年男性骨质疏松发生的重要机制。

【关键词】 老年男性; 骨密度; 胰岛素样生长因子-1

Relationship of mineral density and insulin-like growth factor-1 and other related hormones in aged men Li Wei, MIAO Yide, GOU Shuqin. Department of Gerontology, The People's Hospital of Beijing University, Beijing 100044, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of the changes of bone mineral density and insulin-like growth factor-1 and other related hormones in aged men. **Methods** Forearm bone mineral densities in 120 aged men were measured by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). In addition, markers of bone metabolism-related factors [plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1), growth hormone (GH), estradiol (E_2), testosterone (T), parathyroid hormone (PTH)] were assayed in 120 aged men, and the results were compared with those of young men. **Results** Serum levels of IGF-1, E_2 and T showed tendency of decreased with aging in aged men, and these markers in aged osteoporotic group were significantly lower than those in non-osteoporotic group ($P < 0.01$). IGF-1 were positively correlated with BMD ($P < 0.01$), E_2 ($P < 0.05$), T ($P < 0.05$) in aged men. **Conclusion** Decrease in IGF-1 with aging accompanied by the decrease in estrogen and androgen may play an important role in the pathogenesis of osteoporosis in aged men.

【Key words】 Aged men; Bone mineral density; Insulin-like growth factor-1

随着人均寿命的延长,男性骨质疏松症发病率及总患病人数逐年上升,成为影响老年男性健康水平和生活质量的主要因素之一。男性骨质疏松发生的机制尚未完全阐明,胰岛素样生长因子-1 在骨代谢中起重要作用^[1],笔者测定老年男性骨密度(BMD)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及参与骨代谢有关的激素指标,探讨胰岛素样生长因子-1 在老年男性骨质疏松中的意义及相关影响因素。

材料和方法

1. 材料

北京地区正常老年男性 120 例,年龄 60 ~ 91 岁,将其分为 60 ~ 69 岁(I 组)、70 ~ 79 岁(II 组)、80

岁以上(III 组)3 组。参考中国人骨质疏松症建议诊断标准(1999 年),120 例老年男性中以受检者骨密度低于同性别、同年龄正常人均值 2 个标准差为骨质疏松,列入老年骨质疏松组(IV 组);余者列入老年非骨质疏松组(V 组)。正常青中年男性 50 例作为对照组,年龄 28 ~ 40 岁(VI 组)。所有人均排除糖尿病、甲状腺机能亢进、甲状旁腺机能亢进、慢性肝肾疾病、慢性消化系统疾病、免疫系统疾病、白血病、骨髓病、淋巴瘤等,也排除患者有精神病、过度嗜烟(≥ 20 支/d)、过度饮酒(> 70 ml/d),亦无长期服用糖皮质激素等引起骨质疏松的药物史。受试者近期均未使用钙剂。

2. 方法

(1)骨密度(BMD)测定:采用双能 X 线骨密度仪(以色列 DIREX DEXA Scan DX-10),扫描非优势前臂

全长,取 2 个分析部位:1/3 处——前臂远端距其全长 1/3 处,以皮质骨为主(约占 90%);5 mm 处——尺、桡骨远端两者相距 5 mm 处,以松质骨为主(约占 90%);测定松质骨及皮质骨 BMD,仪器误差 < 2%。

(2)标本采集、处理:于晚 8 时禁食,次晨空腹采血,储低温冰箱成批检测甲状旁腺激素(PTH),采用中国原子能科学研究院提供的放射免疫分析试剂盒;睾酮(T)、雌二醇(E₂)采用芬兰 Perkin Elmer 公司提供全自动时间分辨荧光免疫分析仪及试剂盒;胰岛素样生长因子(IGF-1)、生长激素(GH)采用美国贝克曼公司和美国 DPC 公司提供试剂盒,采用芬兰

WALLAC γ 计数器。

(3)统计学处理:结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验和方差分析,有关指标采用 SPSS10.0 统计软件包做相关分析, $P < 0.05$ 有显著统计学意义。

结 果

1. 骨密度检查及骨代谢相关因素(IGF-1、T、E₂、PTH、GH)测定结果:随年龄增长,男性骨密度、IGF-1、T、E₂、GH 呈下降趋势,PTH 呈上升趋势,且老年各组较青中年对照组均有显著差异(GH 例外),见表 1。

表 1 骨密度及骨代谢相关因素比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	松质骨 BMD (g·cm ⁻²)	皮质骨 BMD (g·cm ⁻²)	IGF-1 (ng·ml ⁻¹)	T (nmol·L ⁻¹)	E ₂ (pmol·L ⁻¹)	PTH (ng·dl ⁻¹)	GH (ng·ml ⁻¹)
I 组	40	64.48 ± 2.96	0.417 ± 0.060 [*]	0.674 ± 0.051 ^{**}	46.1 ± 10.70 ^{**}	23.27 ± 8.72 ^{**}	99.5 ± 27.59 ^{**}	6.55 ± 3.79 [*]	1.37 ± 0.24
II 组	40	75.53 ± 2.54	0.386 ± 0.059 ^{**}	0.668 ± 0.070 ^{**}	36.08 ± 9.29 ^{**}	19.14 ± 5.22 ^{**}	90.4 ± 17.45 ^{**}	7.7 ± 3.39 ^{**}	1.32 ± 0.38
III 组	40	84.03 ± 2.58	0.349 ± 0.060 ^{**}	0.653 ± 0.088 ^{**}	33.87 ± 6.23 ^{**}	17.68 ± 3.36 ^{**}	82.0 ± 22.10 ^{**}	8.0 ± 5.27 ^{**}	1.16 ± 0.79 [*]
IV 组	50	32.24 ± 3.43	0.491 ± 0.063	0.775 ± 0.048	65.37 ± 15.64	30.64 ± 8.01	115.80 ± 16.85	5.24 ± 2.36	1.72 ± 1.53

注:老年各组与青中年对照组比较^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$

2. 老年骨质疏松组与非骨质疏松组各临床参数比较:在 120 例老年男性中,49 例列入骨质疏松组,占 40.83%。与老年非骨质疏松组比较,IGF-1、E₂、T

在老年骨质疏松组显著降低, P 值均 < 0.01, PTH 在老年骨质疏松组显著升高($P < 0.01$),见表 2。

表 2 老年骨质疏松组与非骨质疏松组骨密度及骨代谢相关因素比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	松质骨 BMD (g·cm ⁻²)	皮质骨 BMD (g·cm ⁻²)	IGF-1 (ng·ml ⁻¹)	T (nmol·L ⁻¹)	E ₂ (pmol·L ⁻¹)	PTH (ng·dl ⁻¹)	GH (ng·ml ⁻¹)
IV 组	49	78.37 ± 7.81	0.324 ± 0.041	0.628 ± 0.062	30.78 ± 5.95	16.06 ± 4.33	76.51 ± 18.40	8.61 ± 4.32	1.24 ± 0.55
V 组	71	72.14 ± 7.62	0.425 ± 0.043	0.691 ± 0.066	44.16 ± 9.16	22.77 ± 6.48	99.97 ± 21.99	5.73 ± 3.78	1.31 ± 0.51

3. 相关性分析:(1)各项指标与骨密度相关性分析:在 120 例老年人中,血清 IGF-1、E₂、T 与松质骨及皮质骨骨密度均呈显著正相关, GH、PTH 与松质骨及皮质骨骨密度无显著相关性,见表 3。(2)骨密度与年龄呈负相关,年龄与皮质骨骨密度相关系

数 $r = -0.37$ ($P < 0.01$),与松质骨骨密度相关系数 $r = -0.43$ ($P < 0.01$)。(3)E₂ 与 IGF-1 正相关, $r = 0.24$ ($P < 0.05$); T 与 IGF-1 正相关, $r = 0.22$ ($P < 0.05$)。

表 3 骨代谢相关因素与松质骨、皮质骨骨密度相关系数(r)比较

相关系数 r 值	IGF-1	T	E ₂	PTH	GH
松质骨 BMD	0.29 ^{△△}	0.24 [△]	0.28 ^{△△}	-0.16	0.07
皮质骨 BMD	0.30 ^{△△}	0.21 [△]	0.22 [△]	-0.11	0.11

注: r 值的 t 检验, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

讨 论

男性骨质疏松的发生由多种因素造成,通常与性激素分泌减少、甲状旁腺激素分泌增多、骨生长因子如胰岛素样生长因子等有关。目前已证实男性存在与年龄相关的骨量丢失^[2],本文中骨密度与年龄呈负相关,提示年龄越大,骨量丢失越显著。胰岛素样生长因子调节系统(IGFs)与成骨细胞和破骨细胞的功能及其成骨、破骨偶联有着密切关系。IGF-1是胰岛素样生长因子调节系统的重要部分,受生长激素、性激素等多种因素调节,并通过刺激骨细胞的分化、增殖来刺激骨矿化,促进骨生长。研究表明,男性骨相关性 IGF-1 的增龄性减少与成骨细胞功能降低一致^[3]。随年龄的增长,成骨细胞合成 IGF-1 的能力发生改变,而且 IGF-1 对骨细胞的作用也随增龄而改变。本文结果表明 IGF-1 随增龄而降低,老年男性骨质疏松患者血清 IGF-1 水平明显低于老年非骨松组,同时 IGF-1 与骨密度显著正相关,提示 IGF-1 与老年男性骨代谢密切相关。

雄激素参与骨代谢,对骨生成、骨量维持起重要作用。成骨细胞有雄激素受体,雄激素能刺激成骨细胞的增生与分化,并可能通过增强成骨细胞对胰岛素样生长因子的敏感性而起作用^[4,5]。随增龄,男性睾丸机能下降,本研究表明,T 随年龄增长而降低,在老年骨松组,T 明显低于老年非骨松组,且 T 与骨密度呈正相关,提示老年男性骨丢失与雄激素水平降低有关。在成骨细胞上同时存在高水平的雌激素受体,IGF-1 基因是雌激素作用的靶基因,它介导雌激素对骨骼的作用^[6]。本文表明, E_2 与骨密度正相关,而在老年骨松组 E_2 水平明显低于非骨松组,而且 E_2 也存在增龄性降低,故雌激素减少可能是老年男性骨量减少的另一个原因。同时, E_2 与松质骨、皮质骨的骨密度相关系数大于 T 与骨密度的相关系数,可能提示相对于雄性激素,雌激素对老年男性骨代谢的影响更大,其原因可能为雄激素可在骨髓芳香化酶作用下转化为雌激素,部分介导睾酮对骨量的影响^[7]。

血清 IGF-1 浓度有赖于生长激素水平,生长激素能刺激成骨细胞形成和破骨细胞吸收,IGF-1 参与生长激素对成骨细胞、破骨细胞的功能调节和骨重建。有文献报道,IGF-1 减少可能因生长激素分泌减

少所致^[8]。本文中 GH 水平随增龄而降低,与 IGF-1 变化趋势一致。本文结果还显示甲状旁腺功能在老年男性骨质疏松患者中增高。其原因可能为随年龄增长,老年人肾功能逐渐减退,肾 1α -羟化酶活性降低,造成随年龄增长的 $1,25-(OH)_2D_3$ 减少,降钙素分泌减少,PTH 继发性升高。IGF-1 可能介导 PTH 的作用。体外实验发现 PTH 通过 cAMP 机制促进成骨细胞样细胞系增加 IGF-1 的分泌合成,同时 IGF-1 是加速破骨细胞合成的有效促进剂^[9]。进一步分析表明,T 与 IGF-1 呈正相关, $r = 0.22 (P < 0.05)$, E_2 亦与 IGF-1 呈正相关, $r = 0.24 (P < 0.05)$,从而提示多种激素如雌激素、雄性激素、生长激素、甲状旁腺激素等均影响 IGFs,共同参与调节骨代谢,IGF-1 可能是这个复杂网络的核心因素。综上所述,老年男性骨密度降低,IGF-1 的增龄性减少同时伴有雌激素以及雄激素水平的降低可能是一重要原因。另外,有资料表明,IGF-1 对骨质疏松有治疗作用^[10],因此推测适当补充 IGF-1 可能会增加骨量,减少骨丢失,进而防治骨质疏松。

参 考 文 献

- 1 Rosen CJ, Pollak M. Circulating IGF-1: new perspectives for a new century. *Trends Endocrinol Metab*, 1999 May; 136-141.
- 2 Davis JW, Asanuma H, Stoney SD, et al. Age-related changes in bone mass among Japanese-American men. *Bone Miner*, 1999; 1: 227.
- 3 Boonen S, Aerssens J, Dequeker J, et al. Age-associated decline in human femoral neck cortical and trabecular content of insulin-like growth factor 1: potential implications for age-related (type 2) osteoporotic fracture occurrence. *J Calcif Tissue Int*, 1997; 61: 173-178.
- 4 Haijime Nawata. Aromatase in bone cell. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 1995; 53: 165.
- 5 Hofbauer LC, Khosla S. Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies. *Eur J Endocrinol*, 1999; 140: 217-286.
- 6 Kassem M, Okazaki R, Harris SA, et al. Estrogen effects in insulin-like growth factor gene expression in a human osteoblastic cell line with high levels of estrogen receptor. *J Calcif Tissue Int*, 1998; 62: 60-66.
- 7 Vanderscheren D, Bouillon R. Androgens and bone. *Calcif Tissue Int*, 1995; 56: 341-346.
- 8 Nicolas V, Prewett A, Bettica P, et al. Age-related decreases of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor- β in femoral cortical bone from men and women: implications for bone loss with aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 78: 1011-1016.
- 9 Kaji H, Sugimoto T, Kanatani M. Insulin-like growth factor-1 mediates osteoclast-like cell formation stimulated by parathyroid hormone. *J Cell Physiol*, 1997; 172: 55-62.
- 10 Rosen CJ. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the senescent skeleton: Ponce de Leon's fountain revisited? *J Cell Biochem*, 1994; 56: 348-356.

(收稿日期:2002-03-09)