

骨质疏松血清 IL-6 与骨代谢生化指标的变化

马文松 刘磊 朱小弟 杜冀晖 阎德文

【摘要】 目的 探讨女性骨质疏松病人的 IL-6、OC 和 E_2 与骨代谢的关系,留晨尿测 PYD。方法 空腹抽取实验组和对照组静脉血 2 ml,分离血清,分别测血清中 IL-6、OC 和 E_2 的含量。比较其变化的显著性意义。结果 实验组的 IL-6、OC、PYD 含量较对照组明显增高, $P < 0.05$ 、 0.01 和 0.05 。而 E_2 明显降低 $P < 0.05$,有非常显著性差异。结论 IL-6、OC、PYD 和 E_2 对骨质疏松的发生、发展过程起着很重要的作用。

【关键词】 骨质疏松症; IL-6; OC; PYD; E_2

Changes of serum IL-6 and biochemical markers of bone metabolism in osteoporosis MA Wensong, LIU Lei, ZHU Xiaodi, et al. Department of Orthopedics, Shenzhen Nanshan People's Hospital, Shenzhen 518052, China

【Abstract】 Objective To study the relationship between serum interleukin-6 (IL-6), osteocalcin (OC), pyridinoline (PYD), estradiol (E_2) and bone metabolism in osteoporosis with female patients. **Methods** Serum levels of IL-6, OC, PYD and E_2 were determined in experiment group and control group. **Results** The serum levels of IL-6, OC, PYD in the experimental group significantly increased, compared with the control group ($P < 0.05$, 0.01 and 0.05 respectively), while E_2 level decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** IL-6, OC, PYD and E_2 play an important role in osteoporosis.

【Key words】 Osteoporosis; Interleukin-6; Osteocalcin; Pyridinoline; Estradiol

原发性骨质疏松症是以骨量减少,包括骨矿物质和基质等比例的减少,骨组织吸收和形成失衡,显微结构退行性变,骨小梁结构破坏、变细和断裂,以致骨的脆性增高,骨力学强度下降,骨折危险性增加,对载荷承受力降低而易于发生微细骨折或完全骨折的一种全身性骨骼疾病,该病多见于绝经期妇女。近年来细胞因子对骨代谢调节影响受到关注,特别是绝经期妇女雌激素减少后出现的骨吸收增强,同时伴有某些细胞因子增多的内在关系得到研究。为了进一步了解骨质疏松症的发病机理与临床表现之间的关系,使之得到早期诊断和治疗,作者对 25 例骨质疏松症患者血清 IL-6 的含量与骨形成有关的代谢生化指标骨钙素 (OC) 和与骨吸收有关的尿胶原吡啶酚 (PYD) 进行了观察,现将结果报道如下。

材料和方法

1. 观察对象:实验组采用骨密度丢失标准差诊断法以骨峰值降低 2.0 标准差的 25 例骨质疏松女性患者作为实验对象,(骨密度仪为 CHALLENGER MALTISITE DEXA SCANNER 型)。年龄为 42 ~ 69 岁,平均 52 岁。对照组 10 人,平均年龄 31 岁,为体检健康女性。被观察者均在早晨空腹抽 2 ml 静脉血,分离血清置 -20℃ 冰箱保存待测,抽血同时留晨尿作 PYD 检测。

2. 试剂方法:血清骨钙素 (OC) 和尿胶原吡啶酚 (PYD) 均为美国 METRA 公司生产的 ELISA 试剂, PYD 值以测得的 PYD (nmol) 与肌酐 (mmol) 之比表示;血清白细胞介素-6 (IL-6) 为深圳晶美生物公司提供的美国 PHAMINJING 试剂,雌二醇为深圳科润达生物公司提供的德国 GRE 试剂,严格操作规程,用奥地利产 CLINIBIO 128 C340 酶标仪读 OD 值,以 4 参数自动分析程序定量计算结果。

3. 统计方法:以 SPSS 统计软件测算标本平均值 (\bar{x}) 和标准差 (s), 并进行差异显著性检验。

作者单位: 518052 深圳,深圳市南山人民医院骨科(马文松、刘磊、朱小弟);深圳市南山人民医院中心实验室(杜冀晖);深圳市第二人民医院内分泌科(阎德文)

结 果

1. IL-6 与 OC、PYD 及 E_2 均值的测定:实验组的 IL-6 与 OC、PYD 测定平均值较对照组明显升高,而雌二醇(ESTRADIOL)明显降低,有显著的统计学差异,请见表 1。

表 1 血清 IL-6 含量与骨代谢生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6 (ng/L)	OC (μ g/L)	PYD (nmol/mmol)	E_2 (ng/L)
实验组	25	201.0 \pm 79.9	25.5 \pm 16.2	41.3 \pm 9.7	79.8 \pm 73.2
对照组	10	74.7 \pm 8.6	6.2 \pm 2.2	13.7 \pm 5.6	136.7 \pm 68.6
t 值		2.357	2.953	2.159	2.071
P 值		<0.05	<0.01	<0.05	<0.05

2. OC 与 PYD 水平的比较:本次观察例数中 OC 与 PYD 的测定值偏高,OC 测定值大于对照组有 20 例(80%),PYD 测定值大于对照组的有 21 例(84.0%),显示较多患者明显异常,提示骨代谢呈高转换型较多。

讨 论

骨代谢的过程是成骨细胞形成新骨和破骨细胞吸收旧骨的过程。骨组织成熟后不断经历破骨细胞对旧骨的吸收和伴随其后成骨细胞形成新骨的动态平衡过程。如果有内、外因素的影响,促使骨吸收超过骨形成,就会出现骨量丢失,发生骨质疏松。已有研究表明,IL-6 是破骨细胞发生时的重要启动细胞因子,由骨细胞所产生,诱导破骨活性增强,溶骨所释放的产物激活巨噬细胞产生更多的细胞因子,后者反过来增加和扩大溶骨的应答,IL-6 被认为是病理条件下调节骨吸收的重要因子^[1,2]。IL-6 可为小剂量的雌激素,亦为大剂量的雄激素和孕激素所抑制。有研究提示 IL-6 基因通常情况下被锁住,只有在骨转换率增高时(如卵巢切除术和雌激素下降后)才被启动。最近有资料显示,IL-6 在绝经期后骨质疏松妇女是增加的,且发现 IL-6 血清水平与腰椎骨密度呈显著负相关^[3]。本研究发现在雌激素较低时,临床出现骨痛、关节痛的患者,经骨密度仪诊断为骨质疏松症的患者其血清 IL-6 的水平可有明显的增高达 210.0 ng/L,进一步提示了 IL-6 在骨质疏松症的发病过程中起到重要的作用。

雌激素对骨代谢的调节作用是直接抑制破骨细胞前体增殖的细胞因子产生,还可直接抑制成熟破骨细胞极化,促进破骨细胞的凋亡,从而抑制了骨吸收。当雌激素缺乏时,对破骨细胞的抑制大大降

低,使得骨吸收反跳性地增强,尽管对成骨细胞抑制解除,使得骨形成也进一步增强,但仍远远低于骨吸收,失去骨代谢平衡,这可能是导致高转换型的绝经后骨质疏松的根本原因。雌激素还可以直接作用于成骨细胞的受体,提高骨细胞的功能,使骨量增加。同时 E_2 可对抗甲状旁腺激素(PTH)的骨吸收作用。雌激素水平降低,成骨细胞功能衰退,使骨形成减弱,是骨质疏松的重要发病机理之一。绝经后的前 3 年骨量的加速丢失和随后的减缓,雌激素在其中有着重要作用。而在那些未到绝经期的女性,体内雌激素水平的紊乱和下降,经期不调,对骨代谢有一定的影响,以致使年龄未到更年轻的女性早期出现骨质疏松的临床表现。本文观察发现骨质疏松患者 E_2 水平明显降低(仅 79.8 ng/L)。进一步证实 E_2 在骨代谢中的作用。

骨钙素亦称骨-蛋白(BGP),是一种肝外维生素 K 依赖的非胶原小蛋白,含有 3 个 γ -羧基谷酰胺(γ -carboxyglutamic),分子量为 5 800,仅由骨及牙产生。在骨中由成骨细胞合成。青春发育期骨钙素水平与骨发育正相关,成年后随增龄而有所下降。在骨转化增高的疾病中骨钙素的水平增高^[4,5]。它与骨矿物质的亲合性提示了它在骨形成中的作用,本项结果也显示骨钙素有明显增高(25.5 \pm 16.2 μ g/L),说明其变化对骨代谢有显著的影响。

尿胶原吡啶酚(PYD)是稳定骨基质的胶原链,为骨 I 型胶原蛋白,由有刚度和强度的特别分子交联,骨中成熟的 I 型交联物是吡啶交联物,胶原降解后 PYD 不经体内代谢,在骨的重吸收过程中释放到血循环,以原型从尿中排出。由于 PYD 不受体内代谢和饮食的影响,且不被体内合成胶原时重新利用,其水平能较准确地反应骨的吸收,且具有特异性。骨代谢的过程包括由骨钙素介导的骨的溶解(degradation)和骨的重吸收(resorption),骨的溶解和骨的重吸收及骨的重建和形成需紧密配合和相互偶联,保持平衡,如果同一骨重建单位中骨形成与骨吸收平衡失调,偶联打破,破骨细胞的骨吸收活动相对增强或成骨细胞的骨形成相对减弱,骨吸收超过骨形成,导致骨量的丢失增多,造成骨质疏松。本次观察的病例中,发现实验组血清 OC 和尿 PYD 含量较对照组明显增多,提示骨代谢异常,呈高转换趋势,此结果给临床治疗提供依据,监测骨质疏松症特别是绝经期妇女的骨溶解和重吸收过程中的骨代谢产物

(下转第 354 页)

治疗骨质疏松症的较为肯定有效的药物,尤其适用于雌激素禁忌和男性骨质疏松患者。现已被批准为国家新药。本实验表明:鲑鱼降钙素能显著抑制LPS诱导的NO产生。提示:这可能是鲑鱼降钙素治疗骨质疏松的机理之一。

参 考 文 献

- 1 Editorials. Salmon calcitonin in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Inter Med*, 1987, 107:923.
- 2 郭影,马秀敏.一氧化氮—一氧化氮合酶系统对绝经后骨质疏松的影响. *中国老年学杂志*, 2000, 20:253-256.
- 3 丁传林,胡晓玲,马恩才,等.小鼠腹腔巨噬细胞诱生一氧化氮的实验研究. *上海免疫学杂志*, 1998, 18:28-293.
- 4 洪敏,韩兴酶,朱荃,等.茵陈蒿汤保肝作用机理Ⅲ.对小鼠腹腔巨噬细胞释放一氧化氮的影响. *中药药理与临床*, 1999, 15:5-7.
- 5 张奕华,彭司勋.一氧化氮及其调控剂的研究. *中国药科大学学报*, 2001, 32:321-327.
- 6 蒋莉,李跃华,戚晓红.等.丹参素对内毒性肝损伤的防护作用及其机制研究. *中西医结合肝病杂志*, 1999, 9:30-32.
- 7 杨光.一氧化氮与炎症及免疫调节. *国外医学免疫学分册*, 1995, 18:303.

(收稿日期:2001-11-19)