

联合应用骨化三醇和钙剂对绝经后骨质疏松症患者血清 IL-6、TNF- α 的影响

王经韬 韵向东 蔡成成

中图分类号: R31 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)04-0278-03

摘要:目的 观察联合应用骨化三醇和钙剂对绝经后妇女骨质疏松症患者血清 IL-6 和 TNF- α 的影响,探讨其作用机理。方法 70 例绝经后妇女骨质疏松症患者随机分两组,治疗组 35 例服用骨化三醇($0.5 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)和钙剂($1000 \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$),钙剂组 35 例服用钙剂($1000 \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$),用药前与用药 6 个月后,用 ABC-ELISA 法分别检测血清 IL-6 和 TNF- α 的含量。结果 治疗后骨化三醇治疗组血清 IL-6、TNF- α 的浓度较治疗前降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而钙剂对照组与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合应用骨化三醇和钙剂组与单独应用钙剂组相比,患者血清 IL-6、TNF- α 的浓度差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 骨化三醇可通过降低患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平发挥抗骨丢失作用,而且联合应用钙剂较单独应用钙剂治疗绝经后妇女骨质疏松症效果更好。

关键词: 骨化三醇;骨质疏松症;IL-6;TNF- α

The effects of combined with calcitriol and calcium therapy on serum interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha concentrations in post-menopausal patients with osteoporosis WANG Jingtao, YUN Xiangdong, CAI Chengcheng. Department of Orthopaedics, The Second People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou 730046, China

Abstract: **Objective** To study the effect of combined with calcitriol and calcium on serum interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha concentrations in post-menopausal patients with osteoporosis. **Methods** 70 post-menopausal women with osteoporosis were randomized into 2 groups: 35 patients received calcitriol ($0.5 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$) and calcium ($1000 \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$) treatment; and 35 control patients received calcium ($1000 \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$) treatment alone. Serum interleukin IL-6 and tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) concentrations were tested by ABC-ELISA before treatment or after treatment for 6 months. **Results** Combined with calcitriol and calcium treatment for 6 months significantly reduced serum IL-6 and TNF-alpha concentrations compared with no significant changes in patients treated with calcium alone. **Conclusion** We have shown that calcitriol was an effective treatment for osteoporosis. Significant reductions in serum IL-6 and TNF-alpha concentrations suggest that, in addition to increasing the absorption of calcium, calcitriol may directly affect bone metabolism via cytokines. Combined with calcitriol and calcium on post-menopausal patients with osteoporosis.

Key words: Calcitriol; Osteoporosis; Interleukin-6; Tumour necrosis factor-alpha

现代研究表明,成骨细胞能分泌 IL-6、TNF- α 等细胞因子,而这些因子对破骨细胞的活性具有明显的刺激作用,因而在骨代谢中起着非常重要的作用^[1-3]。以往研究证实,骨化三醇对骨质疏松症具有

明显的治疗作用,主要是通过增强肠对钙的吸收,促进骨形成^[4]。但骨化三醇是否还可通过对相关体液因子的调节来治疗骨质疏松症以及联合应用钙剂治疗绝经后妇女骨质疏松症未见相关报道,本临床实验研究旨在观察联合应用骨化三醇和钙剂对绝经后妇女骨质疏松症患者血清 IL-6、TNF- α 表达的影响,以期从细胞分子水平探讨其治疗骨质疏松症的机制,为临床防治骨质疏松症提供理论依据。

作者单位: 730046 兰州市,兰州市第二人民医院骨科(王经韬、蔡成成),兰州大学第二医院骨科(韵向东)

通讯作者: 王经韬, Email: seywt@163.com

1 材料和方法

1.1 研究对象入选标准

观察对象均为年龄 > 50 岁 , 绝经年龄 > 1 年的妇女 , 合并有骨折史 , 主要为桡骨远端骨折、股骨颈骨折和腰椎压缩骨折 , 结合右侧跟骨超声骨密度测量结果 , T 值 < -1 时诊断为骨质疏松症^[5]。

1.2 研究对象排除标准

所选患者排除患有慢性肝、肾、胃肠疾病和各种内分泌疾病 , 免疫疾病 , 排除患有精神病 , 老年痴呆 , 神经官能症 , 排除近期发生心肌梗塞 , 大血管疾病 , 未控制的高血压 , 慢性阻塞性肺病及肿瘤 , 患者均未接受激素替代治疗和他汀类、双膦酸盐及糖皮质激素治疗。

1.3 试剂

抗人 IL-6 , TNF- α 检测试剂来源北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.4 分组

70 例骨质疏松症患者随机分两组。治疗组 35 例服用骨化三醇(0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$)加钙剂(1000 mg/d) ; 对照组 35 例只服用钙剂(1000 mg/d) 。 各组分别于服药前和服药 6 个月后检测血清 IL-6 , TNF- α 的含量。

1.5 检测方法与指标

取禁食 12 h 后空腹静脉血 5 ml , 3000 r/分离心 5 min 后 , 分离血清置 -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。实验前将标本置室温复溶后进行操作 , 所有样品一次性完成 , 消除批间误差。本实验采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法 , 用抗人 IL-6 , TNF- α 单抗包被于酶标板上 , 标准品和样品中的 IL-6 , TNF- α 与单抗结合 , 加入生物素化的抗人 IL-6、TNF- α 抗体 , 形成免疫复合物连接在板上 , 辣根过氧化物酶标记的 Streptavidin 与生物素结合 , 加入酶底物 OPD , 出现黄色 , 加终止液硫酸 , 颜色变深 , 在 492 nm 处测 OD 值 , IL-6、TNF- α 浓度与 OD 值成正比 , 可通过绘制标准曲线求出标本中的 IL-6、TNF- α 浓度。

1.6 统计学处理

本实验的测量数据用 SPSS 11.5 统计软件包对数据进行分析 , 所有计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”作统计描述 , 两样本均数比较用 t 检验 , 检验水准选择 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

检测血清 IL-6 和 TNF- α 及影响见表 1。骨化三醇组治疗后与治疗前相比 , 有统计学意义 , 而钙剂组

治疗前后无统计学意义。治疗 6 个月后 , 联合应用骨化三醇加钙剂组与钙剂组相比 , 血清 IL-6 和 TNF- α 浓度均有统计学意义。用药观察过程中 , 未有胃肠道反应、过敏反应或高血钙引起的不良反应发生。

表 1 骨化三醇组和钙剂组分别治疗前后 TNF- α 、IL-6 (pg/ml) 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF- α	IL-6
骨化三醇组	治疗前	28.92 \pm 14.12	14.83 \pm 5.95
	治疗后	16.28 \pm 10.09 \star	8.92 \pm 5.10 \star
钙剂组	治疗前	29.30 \pm 15.23	15.12 \pm 6.57
	治疗后	28.01 \pm 13.61 \ast	14.83 \pm 7.19 \ast

注 : 治疗前与治疗后比较 , $\star P < 0.05$; 骨化三醇组与钙剂组治疗后比较 , $\ast P < 0.05$

3 讨论

3.1 骨质疏松症定义及研究意义

骨质疏松症是以单位体积内骨量低于正常、骨强度降低而脆性增加为特征的退行性骨骼疾病 , 主要表现为骨质有机成份生成不足 , 继发钙盐减少及骨组织结构破坏 , 以致易于发生骨折 , 是一种全身性代谢性疾病 , 多发于绝经后妇女和老年人。许多骨质疏松症患者在经历骨折以前往往不知道自己患有骨质疏松症 , 这就意味着对骨质疏松的防治常常是延迟的。由于骨质疏松造成的骨折以及引发的其他病症给国家、家庭及个人会造成极大的损失和经济负担 , 而且老龄人口还在不断增多 , 所以研究骨质疏松症的发病机制和防治措施就越来越迫切和重要。

3.2 绝经后妇女骨质疏松发病机制

绝经后妇女骨质疏松发病机制不十分清楚 , 近年来的研究表明卵巢性激素缺乏引起的骨丢失与骨髓微环境中细胞因子如白细胞介素-6 (IL-6) 、肿瘤坏死因子 (TNF) 等细胞因子有关。IL-6 是一种多功能的细胞因子 , 在体内由成骨细胞、基质细胞、B 细胞等多种细胞分泌 , 对骨代谢 (主要指骨吸收) 有独特的作用。绝经后女性随着年龄的增长 , 雌激素水平下降 , 导致分泌 IL-6 细胞的活化 , 使 IL-6 分泌增多 , 从而刺激骨吸收 , 骨吸收超过骨形成 ; TNF- α 是十分重要的破骨细胞激活因子 , 是一种强有力的骨吸收诱导剂 , 可使破骨细胞活性增强 , 这两种细胞因子对骨代谢有着重要的影响。血清 IL-6 及 TNF- α 水平的升高与绝经后骨丢失密切相关。当雌激素充足时 , 作用支配因子 , 降低了细胞因子的产生 , 维持正常的骨形成 , 而当雌激素下降时 , 其调控作用消失 , 不仅使骨髓中 TNF- α 、IL-6 等细胞因子的分泌增加 , 而且破坏了各细胞因子间的协同作用 , 促使成骨细

胞产生的比例失调,骨形成和骨吸收失调,骨形成和骨吸收失衡,最终导致骨吸收增加,引起绝经后骨质疏松的发生^[6-8]。

3.3 骨化三醇对骨质疏松症的防治机制

本研究结果显示 6 个月后,骨化三醇组治疗后血清 IL-6 和 TNF- α 的浓度与治疗前相比明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);而钙剂组治疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。这一结果表明,骨化三醇可通过抑制成骨细胞 IL-6 和 TNF- α 的分泌,降低血清 IL-6 和 TNF- α 的水平,从而抑制破骨细胞的活性,进而达到防止骨丢失的作用。可见,骨化三醇不仅在肠道、骨骼、肾脏等部位促进钙的吸收,而且通过对血清 IL-6 和 TNF- α 的抑制作用达到对钙的吸收。

3.4 联合应用骨化三醇和钙剂治疗绝经后妇女骨质疏松症的特点

本研究同时显示:仅服用钙剂,不能明显降低血清 IL-6 和 TNF- α 的含量,表明防治骨质疏松仅服用钙剂是不够的,而联合应用钙剂和骨化三醇更好,与对照组相比,有统计学意义。在一项前瞻性试验中观察到老年人群的 25-羟化维生素 D 水平常低,而接受钙剂和维生素 D₃ 补充的老年人明显减少了髌骨和其他非椎体骨折的发生。Homik 等^[9]和 Amin 等^[10]做的 3 个 Meta 分析都表明,维生素 D 和钙应推荐给长期接受皮质激素治疗的患者,它们联合应用优于不治疗或单独钙治疗。George 等^[11]做的系统评价提示,维生素 D 和钙可降低一些老年人发生骨折的危险。在缺乏钙和维生素 D 人群中,补充钙和维生素 D 可防止骨的丢失,提升骨量。研究发现在成骨细胞中有维生素 D 的受体,支持骨化三醇对成骨细胞中钙的代谢有直接作用^[12]。

总之,本临床试验研究表明,骨化三醇可通过降低血清 IL-6 和 TNF- α 的水平达到防治绝经后骨质疏松症的作用,与单独应用钙剂相比,联合应用骨化三

醇和钙剂对绝经后骨质疏松症患者防治效果更好。

【参 考 文 献】

- [1] Kimble RB, Vannice JL, Bloedow DC. Interleukin-1 receptor antagonist decreases bone loss and bone resorption in ovariectomized rats. *J Clin Invest*, 1994, 93(5): 1959-1967.
- [2] Jilka RL, Hangoc G, Girasole G. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science*, 1992, 257(5066): 88-91.
- [3] Manolagas SC, Jilka RL. Cytokines, hematopoiesis, osteoclastogenesis, and estrogens. *Calcif Tissue Int*, 1992, 50(3): 199-202.
- [4] 朱汉民. 1,25-羟化维生素 D₃ 和骨质疏松. 国外医学:内分泌学分册, 2003, 23(3): 119-122.
- [5] 申志祥, 卓铁军. 跟骨定量超声和双能 X 线吸收法测定女性骨密度. 南京医科大学学报(自然科学版), 2007, 27(27): 996-999.
- [6] 张华, 陈敢峰, 吴俊哲, 等. 绝经后骨质疏松症血清中 Leptin、NO、IL-6、BGP 及 E₂ 的检测意义. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 21(16): 1-3.
- [7] 何勇, 刘树琴, 王长江, 等. IL-6、TNF- α 在绝经后骨质疏松症发生中的作用. 中国临床保健杂志, 2007, 2(10): 41-43.
- [8] 迟晓星, 张涛, 崔洪斌. 大豆异黄酮对更年期妇女骨密度影响. 中国公共卫生, 2008, 24(24): 163-164.
- [9] Homi kJ, Suarez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000 (2): CD000952.
- [10] Amin s, LaValley MP, Simms RW, et al. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(8): 1740-1751.
- [11] Emmanuel Papadimitropoulos, George Wells, Beverley Shea, et al. Meta-Analysis of the Efficacy of Vitamin D Treatment in Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Endocrine Reviews*, 2002, 23(4): 560-569.
- [12] 王华, 黎海芪, 杨锡强, 等. 钙、维生素 D 缺乏大鼠长骨成骨细胞的维生素 D 受体水平. 中华内分泌杂志, 2003, 19(2): 146-147.

(收稿日期: 2008-08-20)