

## · 药物研究 ·

# 鲑鱼降钙素影响骨质疏松患者血清胰岛素样生长因子、白介素 6 和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的临床观察

郑建章\* 汤发强 尹晓明

福建省立医院骨一科,福州 350001

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 10-1230-04

**摘要:** **目的** 研究鲑鱼降钙素对骨质疏松患者骨密度和体内细胞因子的影响。**方法** 将本院 60 例骨质疏松患者随机分成两组,对照组 30 例口服钙尔奇 D 1 片/天,观察组 30 例在对照组治疗方案基础上加用鲑鱼降钙素。治疗前后检测两组患者第 2-4 腰椎和股骨颈骨密度(Bone mineral density, BMD)、胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1)、血清白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的变化,观察患者临床症状的改善。**结果** (1) 观察组第 2-4 腰椎和股骨颈 BMD 升高较对照组明显 ( $P < 0.05$ ); (2) 观察组患者 IGF-1、IL-6 以及 TNF- $\alpha$  水平明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ); (3) 观察组患者骨痛改善率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。 (4) 无论治疗组还是对照组的 BMD 均与 IGF-1 呈正相关,与 IL-6 和 TNF- $\alpha$  呈负相关。**结论** 鲑鱼降钙素可有效提升骨质疏松患者腰椎和股骨颈 BMD,并能够改善 IGF-1、IL-6 以及 TNF- $\alpha$  水平,有效缓解疼痛。

**关键词:** 骨质疏松; IGF-1; IL-6; TNF- $\alpha$ ; 鲑鱼降钙素

## Clinical observation of the effect of miacalcic on the serum IGF-1, IL-6 and TNF- $\alpha$ in patients with osteoporosis

ZHENG Jianzhang, TANG Faqiang, YIN Xiaoming

Department of Orthopedics, Provincial Hospital of Fujian, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: ZHENG Jianzhang, Email: 494943825@qq.com

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of miacalcic on bone mineral density (BMD) and cytokines in the osteoporotic patients. **Methods** Sixty patients with osteoporosis were equally randomly assigned into 2 groups. Patients in control group (30 cases) received 600mg Caltrate per day. Patients in observation group (30 cases) received miacalcic besides Caltrate. The BMD of L2-4 lumbar spine and the femoral neck, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were determined before and after the treatment. Clinical symptoms were observed. **Results** BMD of the L2-4 lumbar spine and the femoral neck were higher in observation group than in control group ( $P < 0.05$ ). The serum levels of IGF-1, IL-6, and TNF- $\alpha$  were lower in observation group than in control group ( $P < 0.01$ ). Pain was significantly relieved in the treatment group compared to control group ( $P < 0.05$ ). BMD change was positively correlated to IGF-1 but negatively correlated to IL-6 and TNF- $\alpha$  in both groups. **Conclusion** Miacalcic is effective to improve BMD and to relieve pain in patients with osteoporosis. It can improve the levels of IGF-1, IL-6, and TNF- $\alpha$ . It can effectively relieve pain.

**Key words:** Osteoporosis; IGF-1; IL-6; TNF- $\alpha$ , Miacalcic

骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是以低骨量、骨组织微细结构破坏,伴有脆性增加、易骨折为特征的全身性代谢性骨病。随着人口的老龄化,骨质疏松症发病率不断增加,有研究报道,美国约 1400 ~ 2500 万人患有骨质疏松症。因骨质疏松骨折者超

过 800 万,每年用于骨质疏松症的费用高达 100 亿美元,无论对社会还是患者家庭都是一种沉重负担<sup>[1]</sup>。在我国,骨质疏松已成为危害公共健康的严重问题之一。

骨代谢过程中,骨形成和骨吸收是共同组成骨重建的两个重要过程,骨形成减少以及骨吸收增多是导致骨量减少的直接原因。最近研究表明

\*通讯作者: 郑建章, Email: 494943825@qq.com

发现<sup>[2-4]</sup>,血清胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1)、白细胞介素6 (Insulin-like growth factor-1, IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等多种细胞因子的变化可导致骨微环境中的骨重建活动的失衡,引起骨代谢紊乱。鲑鱼降钙素是调节钙代谢、抑制甲状旁腺素的激素之一,它能显著地降低高转换性骨病的骨量丢失,广泛用于骨质疏松的治疗<sup>[5]</sup>。笔者将60例骨质疏松患者设为观察对象,以IGF-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 为观察指标,研究鲑鱼降钙素治疗骨质疏松的效果。

## 1 材料和方法

### 1.1 一般资料

本院2008年11月-2011年11月OP患者60例,其中男性32例,女性28例,年龄60~80岁。所有入组患者均符合以下诊断标准:(1)半年内出现腰背酸痛、关节活动不利;(2)腰椎、股骨颈和全髌任一部位骨矿密度(Bone mineral density, BMD)低于健康成年人峰值2.5个标准差;(3)从未服用影响骨代谢的药物;(4)排除继发性骨质疏松症;(5)排除感染和结缔组织疾病;(6)排除心衰、呼吸衰竭、肝、肾功能衰竭等严重疾病。

60例患者随机分成两组,每组30例。对照组男性17例,女性13例,平均 $67.2 \pm 7.1$ 岁;观察组男性15例,女性15例,平均 $64.6 \pm 6.8$ 岁。两组患者在年龄、性别等一般情况方面比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

对照组30例口服钙尔奇D(厂家:惠氏-百宫制药有限公司,生产批号:20081030,规格:600 mg)1片/天,观察组30例在对照组治疗方案基础上加用鲑鱼降钙素(商品名:密盖息,厂家:瑞士诺华制药有限公司,规格:1 mL:50 IU,注册证号:H20090459),予以肌肉注射,50 IU/次,每日1次,连续使用7d,第8天开始50IU/次,隔天使用1次,第14天开始50IU/次,1周2次,连续使用28d后为一完整疗程,连续使用3个疗程,共3个月。

### 1.3 检测方法及观察指标

**1.3.1 骨密度检测:**采用Lunar双能X线骨密度仪检测(型号:Lunar PRODIGY)检测两组患者治疗前后第2-4腰椎和股骨颈BMD,该仪器变异系数(Coefficient of variation, CV)为2.5%。

**1.3.2 细胞因子的检测:**IGF-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 均使用

酶联免疫吸附法进行检测。治疗期间不服用消炎止痛药物。治疗前及治疗后取过夜禁食8h空腹血清离心(3000r/min, 10min)后取血清存于-20℃待分析,样本分析时间不超过取样时间1个月。标本仅冻融1次,避免重复冻融。IGF-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 的试剂盒均购买自上海生工生物有限公司,由同一实验员于同一实验室严格按照试剂盒说明书方法,按加样、洗涤、孵育、显色、检测光密度值等步骤检测。IGF-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 批内变异系数均小于5%,批间CV均小于7%。

**1.3.3 疼痛的评估:**疼痛症状的评定使用疼痛视觉模拟评分(Visual analog scale)方法,具体如下:0分:无痛;3分以下:有轻微疼痛,患者可以忍受;4~6分:患者疼痛并且影响睡眠,但尚能忍受;7~10分:患者疼痛剧烈,无法忍受。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0对所得数据进行统计分析,计量资料组间比较采用T检验,相关性采用Pearson相关分析法,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后骨密度的变化

治疗前两组第2-4腰椎和股骨颈BMD无统计学差异( $P > 0.05$ ),治疗后观察组第2-4腰椎和股骨颈BMD较治疗前升高( $P < 0.05$ ),对照组BMD治疗前后无明显变化( $P = 0.07$ ),具体见表1。

**表1** 两组患者治疗前后腰椎和股骨颈骨密度的改变  
**Table 1** Changes of BMD of the lumbar spine and the femoral neck ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) before and after the treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别		腰椎			股骨颈
		L2	L3	L4	
观察组	治疗前	0.75 ± 0.07	0.82 ± 0.10	0.85 ± 0.21	0.75 ± 0.18
	治疗后	0.78 ± 0.08*	0.84 ± 0.11*	0.88 ± 0.18*	0.77 ± 0.23*
对照组	治疗前	0.74 ± 0.08	0.83 ± 0.09	0.87 ± 0.15	0.76 ± 0.17
	治疗后	0.72 ± 0.09	0.82 ± 0.08	0.86 ± 0.16	0.76 ± 0.11

注:治疗组与对照组治疗后比较,\* $P < 0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后细胞因子表达水平的变化

治疗后观察组患者IGF-1高于对照组( $P < 0.01$ ),而IL-6以及TNF- $\alpha$ 水平明显低于对照组( $P < 0.01$ )。IGF-1、IL-6以及TNF- $\alpha$ 水平与腰椎BMD相关性分析中可知:IGF-1与BMD呈正相关( $r = 0.24, P < 0.05$ ),TNF- $\alpha$ 、IL-6分别与BMD呈负相关( $r_1 = -0.35, r_2 = -0.23, P < 0.05$ )。具体见表2、3。

表2 两组治疗前后细胞因子变化情况

Table 2 Changes of cytokines before and after the treatment in two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别		IGF-1 (ng/mL)	IL-6 ( $\mu\text{g/L}$ )	TNF- $\alpha$ (ng/mL)
观察组	治疗前	75.46 $\pm$ 33.23	376.85 $\pm$ 31.11	2.38 $\pm$ 0.47
	治疗后	278.32 $\pm$ 76.88	81.89 $\pm$ 16.21	1.23 $\pm$ 0.19
对照组	治疗前	76.23 $\pm$ 33.21	378.94 $\pm$ 30.10	2.40 $\pm$ 0.26
	治疗后	168.46 $\pm$ 41.49	155.85 $\pm$ 46.11	1.99 $\pm$ 0.25

表3 IGF-1、IL-6、TNF- $\alpha$  与腰椎和股骨颈骨密度相关性分析Table 3 Relationship among IGF-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , and BMD of the lumbar spine and the femoral neck

组别	腰椎 L2-4 平均 BMD		股骨颈 BMD	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IGF-1	0.24	<0.001	0.12	0.03
IL-6	-0.35	0.012	-0.18	0.04
TNF- $\alpha$	-0.23	0.007	-0.10	0.04

### 2.3 疼痛改善情况

观察组治疗前 VAS 评分为  $6.2 \pm 1.1$  分, 治疗后为  $1.2 \pm 0.3$  分, 对照组治疗前 VAS 评分为  $6.1 \pm 1.2$  分, 治疗后为  $3.5 \pm 1.3$  分。两组各自组内比较: 观察组治疗后 VAS 评分与治疗前比较有统计学差异 ( $P = 0.023$ ); 对照组治疗后 VAS 评分与治疗前比较有统计学差异 ( $P = 0.019$ )。两组组内比较: 治疗后观察组 VAS 评分与对照组比较比较有统计学差异 ( $P = 0.01$ )。

## 3 讨论

骨重建过程包含骨吸收与骨形成两个环节, 当骨吸收大于骨形成时导致骨量逐渐降低而出现骨质疏松。男性 BMD 下降速率一般慢于女性, 因为女性除增龄外, 还有雌激素缺乏的因素。凡使骨吸收增加和 (或) 骨形成减少的因素都会导致骨丢失和骨质量下降, 脆性增加, 直至发生骨折。大量临床文献表明: 对骨质量评价指标中除了激素、骨代谢物质外, 大量细胞因子的表达亦与骨重建过程有密切关系<sup>[6,7]</sup>。

降钙素是机体骨代谢的主要调节因子, 通过维持骨钙平衡对甲状旁腺发挥作用, 抑制骨的吸收, 降低破骨细胞的数量以及活性, 抑制骨溶解, 上调成骨细胞的活性与数量, 改善骨小梁的质量, 缩短骨折愈合时间以及降低骨折发生率<sup>[8,9]</sup>。降钙素进入机体后直接作用于中枢神经系统, 与中枢神经系统中特异性受体结合后增加内啡肽浓度, 抑制神经肽类的分泌, 产生止痛作用<sup>[2]</sup>。鲑鱼降钙素是由鲑鱼甲状

腺滤泡旁细胞分泌物提取得来的, 鲑鱼降钙素与受体的结合能力远远强于合成人的降钙素, 故其作用时间更为持久; 本研究中使用鲑鱼降钙素的观察组患者治疗后 VAS 评分低于对照组, 提示鲑鱼降钙素对骨质疏松患者腰背甚至全身疼痛有缓解作用。

细胞因子检测发现, 治疗后观察组患者血清中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平低于对照组。IL-6 在骨重建过程中发挥多种功能效应, 成骨细胞和单核细胞合成 IL-6 后直接作用于破骨细胞和成骨细胞, 刺激破骨细胞生长及活性, 在骨质疏松发生发展过程中具有重要作用。雌激素是机体对破骨细胞的活性抑制最明显的激素之一。女性绝经后雌激素显著减少, 其抑制破骨细胞活性、促进破骨细胞凋亡、下调 IL-6 的能力减弱, 血清中 IL-6 的合成增多、活性增强。观察组使用鲑鱼降钙素后 IL-6 水平较对照组降低, 提示可能减少其作用于破骨细胞前体, 使前体分化成破骨细胞的数目减少<sup>[3]</sup>。TNF- $\alpha$  具有促进骨吸收, 抑制骨基质胶原合成的作用, 成骨细胞对维生素 D 的转录具有一定效应, TNF- $\alpha$  对上述这种反应效应有抑制作用。核转录因子  $\kappa\text{B}$  (Nuclear Transcription Factor  $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) 可介导激素的转录, NF- $\kappa\text{B}$  被 TNF- $\alpha$  激活后对成骨细胞中的细胞因子及细胞粘附因子产生影响, 促进骨吸收; TNF- $\alpha$  还具有促炎作用, 能够激活单核巨噬细胞分泌 IL-6 等多种炎性因子, 单核巨噬细胞产生大量的炎性因子后直接刺激破骨细胞祖细胞分化为成熟破骨细胞<sup>[10]</sup>。雌激素分泌减少时, 对 TNF- $\alpha$  的调控作用也逐渐减弱, 加速骨吸收过程。本研究结果显示使用鲑鱼降钙素后观察组 TNF- $\alpha$  水平降低较对照组明显, 提示鲑鱼降钙素可通过降低 TNF- $\alpha$  水平, 抑制骨吸收过程, 促进骨重建。随着研究的不断深入, IGF-1 在骨重建过程中作用被证实。IGF-1 是一种结构类似于胰岛素的多肽类物质, 是刺激成骨细胞的强效应因子, 在生长激素的介导下, IGF-1 促进成骨细胞的有丝分裂和分化, 抑制成骨细胞的凋亡, 促进骨形成。IGF-1 还可降低胶原酶的活性, 阻断成骨细胞中胶原的降解过程<sup>[2]</sup>, 故使用鲑鱼降钙素后增加成骨细胞中 IGF-1 水平, 促进骨形成, 提高骨量。

总之, 本研究采用鲑鱼降钙素干预骨质疏松患者, 发现在提升其腰椎及股骨颈骨密度的同时, 使 IL-6 和 TNF- $\alpha$  显著下降, 而 IGF-1 水平较对照组明显提升。说明鲑鱼降钙素可能通过改变上述细胞因子缓解骨质疏松患者的疼痛, 并改善骨丢失。

(下转第 1239 页)

- clinical trial does not show that high dose simvastatin has beneficial effect on markers of bone turnover in multiple myeloma. *Hematol Oncol*, 2009, 27:17-22.
- [14] Tian FM, Zhang L, Meng YQ, et al. Effects of simvastatin on bone mass and the proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells in rats. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2007, 08: 381-384.
- [15] Gao JQ, Zhang H, Zhang L, et al. Effects of simvastatin on bone mass and the expression level of mRNA of Smad1, 2, 7 in the proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells in rats. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2008, 10:713-717.
- [16] Yamashita M, Otsuka F, Mukai T, et al. Simvastatin antagonizes tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition of bone morphogenetic proteins-2-induced osteoblast differentiation by regulating Smad signaling and Ras/Rho-mitogen-activated protein kinase pathway. *J Endocrinol*, 2008, 196:601-613.
- [17] Yao SS, Zhang L, Zheng J, et al. Effect of simvastatin on osteoblastic differentiation of bone marrow stromal cells in rats. *Journal of the Fourth Military Medical University*, 2006, 17:1609-1612.
- [18] Zheng J, Zhang L, Yao SS. Stimulation on osteoblastic differentiation in bone marrow stromal cells of rats by simvastatin administration. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2006, 12: 278-282.
- [19] Cai J, Zhang, Yu XQ. Simvastatin promotes osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2006, 12: 397-400.
- [20] Yu XQ, Zhang L, Cai J, et al. Effects of simvastatin on Cbfa1, Cbfb and Osterix expressions in human bone marrow stromal cells. *Journal of the Fourth Military Medical University*, 2006, 23:2175-2178.
- [21] Bai Y, Zhang L, Lv Z, et al. The effect of simvastatin on the osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2007, 13:381-384.
- [22] Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, et al. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism*, 2004, 53(6):744-748.
- [23] Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone*, 2003, 32(4):427-433.
- [24] Tikiz C, Tikiz H, Taneli F, et al. Effects of simvastatin on bone mineral density and remodeling parameters in postmenopausal osteopenic subjects: 1-year follow-up study. *Clin Rheumatol*, 2005, 24(5):447-452.
- [25] Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32(8):581-589.
- [26] Rosenson RS, Tangney CC, Langman CB, et al. Short-term reduction in bone markers with high-dose simvastatin. *Osteoporos Int*, 2005, 16(10):1272-1276.
- [27] Uysal AR, Delibasi T, Erdogan MF, et al. Effect of simvastatin use on bone mineral density in women with type 2 diabetes. *Endocr Pract*, 2007, 13(2):114-116.
- [28] Kong DM, Yin XY, Liu XN, et al. Analysis the bone mineral density of the calcaneus in the partial Handan population. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2011, 17:131-133.

(收稿日期: 2014-04-13; 修回日期: 2014-05-20)

(上接第 1232 页)

### 【参 考 文 献】

- [1] Dawson-Hughes B, Looker AC, Tosteson AN, et al. The potential impact of the national osteoporosis foundation guidance on treatment eligibility in the USA: An update in nhanes 2005-2008. *Osteoporos Int*, 2012, 23:811-820.
- [2] Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, et al. Circulating levels of igf-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest*, 2002, 110:771-781.
- [3] Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, et al. Il-6, rank1, tnf- $\alpha$ /il-1: Interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine & growth factor reviews*, 2004, 15:49-60.
- [4] Devlin RD, Reddy SV, Savino R, et al. Il-6 mediates the effects of il-1 or tnf, but not pthrp or 1,25(oh)2d3, on osteoclast-like cell formation in normal human bone marrow cultures. *J Bone Miner Res*, 1998, 13:393-399.
- [5] Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Proof study group. Am J Med*, 2000, 109:267-276.
- [6] Inada M, Miyaura C. Cytokines in bone diseases. *Cytokine and postmenopausal osteoporosis. Clinical calcium*, 2010, 20:1467-1472.
- [7] Teitelbaum SL. Postmenopausal osteoporosis, t cells, and immune dysfunction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101: 16711-16712.
- [8] Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. The Osteoporosis Research Advisory G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Vi. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 2002, 23:540-551.
- [9] Cardona JM, Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of published clinical trials. *Osteoporos Int*, 1997, 7:165-174.
- [10] Kaji K, Katogi R, Azuma Y, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced osteoclastogenesis requires tumor necrosis factor receptor-associated factor 6. *J Bone Miner Res*, 2001, 16:1593-1599.

(收稿日期: 2014-04-09)

# 鲑鱼降钙素影响骨质疏松患者血清胰岛素样生长因子、白介素6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的临床观察



作者: [郑建章](#), [汤发强](#), [尹晓明](#), [ZHENG Jianzhang](#), [TANG Faqiang](#), [YIN Xiaoming](#)  
作者单位: [福建省立医院骨一科, 福州, 350001](#)  
刊名: [中国骨质疏松杂志](#)   
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)  
年, 卷(期): 2014(10)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zggzsszz201410020.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201410020.aspx)