

· 论 著 ·

# 老年男性骨质疏松患者血清胰岛素样生长因子、内皮素与骨钙素及骨转换生化指标的相关性研究

郭应龙\*

山东医学高等专科学校附属医院, 山东 临沂 276004

中图分类号: R446 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015)02-0132-04

**摘要:** **目的** 探讨老年男性骨质疏松患者血清胰岛素样生长因子、内皮素与骨钙素及骨转换生化指标水平的变化及相关性。**方法** 采用酶联免疫法(ELISA)检测70例老年男性骨质疏松组(OP)及50例正常老年男性对照组(NS)的血清胰岛素样生长因子(IGF-1)、内皮素(ET-1)、骨钙素(BGP)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b),采用美国NORLAND双能X线骨密度仪测定腰椎(L<sub>2-4</sub>)的骨密度。**结果** 与对照组比较,OP患者的血清IGF-1、BGP和腰椎BMD明显的降低( $P < 0.05$ ),而血清ET-1、TRACP-5b明显升高( $P < 0.05$ );老年男性血清IGF-1与BMD、BGP成明显的正相关( $P < 0.05$ ),而与ET-1、TRACP-5b成明显的负相关( $P < 0.05$ ),ET-1与IGF-1、BMD、BGP成明显的负相关( $P < 0.05$ ),而与TRACP-5b成明显的正相关( $P < 0.05$ )。**结论** 血清内皮素的升高,胰岛素样生长因子的降低在老年男性骨质疏松患者的发病机制中可能发挥重要的作用。

**关键词:** 骨质疏松;胰岛素样生长因子;内皮素;骨钙素

## Correlation between insulin-like growth factor-1, endothelin-1, BGP, and bone turnover markers in elderly men with osteoporosis

GUO Yinglong

Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Shandong Medical College, Linyi 276004, Shandong, China

Corresponding author; GUO Yinglong, Email: guoyinglong1980@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between insulin-like growth factor-1 (IGF-1), endothelin-1 (ET-1), BGP, and bone turnover markers (BTMs) in elderly men with osteoporosis. **Methods** Seventy elderly men with osteoporosis (OP group) and 50 healthy elderly men (normal group) were selected. Serum IGF-1, ET-1, BGP, and TRACP-5b were measured using ELISA method. BMD of the lumbar vertebrae (L2-4) were measured using dual-energy X-ray absorptiometry (NORLAND). **Results** The levels of IGF-1, BGP, and BMD of L2-4 in OP group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). However, the levels of ET-1 and TRACP-5b were significantly higher ( $P < 0.05$ ). The level of IGF-1 of the elderly men was positively correlated with BGP and BMD ( $P < 0.05$ ), but negatively correlated with ET-1 and TRACP-5b ( $P < 0.05$ ). The level of ET-1 was negatively correlated with IGF-1, BMD, and BGP ( $P < 0.05$ ), but positively correlated with TRACP-5b ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The elevation of serum endothelin and the reduction of EGF play an important role in pathogenesis of osteoporosis in the elderly men.

**Key words:** Osteoporosis; Insulin-like growth factor-1; Endothelin-1; Osteocalcin

胰岛素样生长因子1型(IGF-1)是全身循环或局部分泌的,是在骨基质中最丰富的物质之一,在骨强度的方面起着重要作用,并且与骨密度有直接关系。最近研究显示:胰岛素样生长因子的多态性影响骨代谢,可能会导致骨质疏松<sup>[1]</sup>。内皮素(ET-1)具有在骨重塑,代谢和几种骨疾病的病理生理学起

着显著作用,参与调节导致骨质疏松的多种细胞因子及激素水平,但是国外学者对骨质疏松患者血清内皮素水平有不同意见<sup>[2,3]</sup>。本研究测定老年男性OP患者血清IGF-1、ET-1、BGP、TRACP-5b水平,以探讨IGF-1、ET-1水平的变化与骨钙素及骨转换生化指标的关系。

# 1 材料和方法

## 1.1 一般资料

选取在我院 2013.05 ~ 2014.05 就诊的老年男性 OP 患者 70 例为实验组,年龄在 61 ~ 75 岁(平均:66.60 ± 4.53 岁)。所有患者均符合 OP 诊断标准<sup>[4]</sup>。排除甲状旁腺、甲状腺、糖尿病等内分泌系统疾病及心、肝、肾等疾病和肿瘤及代谢营养性骨病等继发性骨质疏松患者。半年内未服用糖皮质激素及钙剂、维生素 D 等药物。选取同期健康体检的老年男性 50 例为对照组,年龄在 60 ~ 72 岁(平均:67.93 ± 4.61 岁)。

## 1.2 方法

**1.2.1 生化指标的测定:**所有受试者清晨空腹抽取静脉血 5 mL,离心取上清液冻存于 -70℃ 超低温冰箱备检。采用酶联免疫法(ELISA)检测 IGF-1、ET-

1、BGP、TRACP-5b,试剂盒购于武汉华美生物工程有限公司,操作过程严格按照试剂盒说明书严格操作进行。

**1.2.2 骨密度的测定:**采用美国 NORLAND 双能 X 线骨密度仪测定腰椎(L<sub>2-4</sub>)处的骨密度。

## 1.3 统计学处理

所有资料经 SPSS17.0 统计软件进行处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,统计学方采用 *t* 检验,相关分析采用 Pearson 相关分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 一般资料比较

两组患者在年龄、身高、体重、体重指数比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)(表 1)。

表 1 两组患者一般资料的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of the general information between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )
对照组	50	67.93 ± 4.61	171.33 ± 2.63	72.63 ± 7.87	24.72 ± 2.49
实验组	70	66.60 ± 4.53	170.57 ± 3.92	72.07 ± 6.69	23.89 ± 2.09

注:与对照组比较,*P* > 0.05

**2.2 两组患者 IGF-1、ET-1、BGP、TRACP-5b 的比较**  
与正常对照组比较,老年男性 OP 患者的腰椎 BMD、血清 IGF-1、BGP 明显降低,差异具有统计学

意义(*P* < 0.05),而血清 ET-1、TRACP-5b 明显的升高。差异有统计学意义(*P* < 0.05)(表 2)。

表 2 两组患者 IGF-1、ET-1、BGP、TRACP-5b 的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of IGF-1, ET-1, BGP, and TRACP-5b between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IGF-1 (ng/mL)	ET-1 (pg/mL)	BMD(g/cm <sup>2</sup> )	BGP (ng/mL)	TRACP-5b (mIU/mL)
对照组	258.87 ± 30.52	41.77 ± 4.91	1.18 ± 0.02	6.59 ± 0.83	4.38 ± 0.35
OP 组	165.33 ± 32.59*	55.03 ± 5.10*	0.81 ± 0.09*	4.37 ± 0.51*	6.42 ± 0.40*

注:与对照组比较,*P* < 0.05

## 2.3 相关分析

相关分析显示:血清 IGF-1 与腰椎 BMD 成明显的正相关(*r* = 0.836, *P* < 0.05),血清 IGF-1 与血清 BGP 成明显的正相关(*r* = 0.718, *P* < 0.05),而与血清 TRACP-5b 成明显的负相关(*r* = -0.756, *P* < 0.05)。血清 ET-1 与腰椎 BMD 成明显的负相关(*r* = -0.751, *P* < 0.05),而与血清 BGP 成明显的负相关(*r* = -0.768, *P* < 0.05),与血清 TRACP-5b 成明显的正相关(*r* = 0.731, *P* < 0.05)。血清 IGF-1 与患者 ET-1 成明显的负相关(*r* = -0.647, *P* < 0.05)。

# 3 讨论

骨质疏松为老年人常见疾病,随着人口的老齡化,发病率越来越高,骨质疏松导致骨折危险性增加,脊柱是骨质疏松性骨折最常见的部位。老年男性骨质疏松的发病与机体内细胞因子、雄激素、降钙素、甲状旁腺激素、肥胖等多种因素密切相关,但是其具体发病机制至今尚不十分明确。OP 因基质和骨矿成分不断的减少,致使骨组织显微结构破坏,骨小梁数目减少。本研究显示,OP 患者较正常对照组患者血 BGP 降低,而 TRACP-5b 升高(*P* < 0.05),而正成负相关(*P* < 0.05),与国内有些学者<sup>[5,6]</sup> 研究结果

相同。Aonuma 等<sup>[7]</sup> 研究显示, BGP 的主要生理作用是维持骨正常钙化的速率, 其骨中含量与血中含量成正相关, 可以反应骨形成和骨重建的情况。BGP 可以反应新形成的成骨细胞的活性状态<sup>[8]</sup>。老年男性 OP 患者血 BGP 降低, 反应出成骨细胞活性降低, 从而减弱骨的形成过程。骨密度是被世界卫生组织定义为诊断骨质疏松的标准, 目前在预测骨质疏松方面可把骨密度的测定作为主要的参考指标之一。TRACP-5b 是反应骨吸收的第二代标志物, 其合成在破骨细胞内, 是评估骨吸收及破骨细胞功能的特异性指标<sup>[9]</sup>。OP 患者血 TRACP-5b 上升, 说明骨吸收增强, 骨形成减弱, 致使骨量减少, BMD 降低, 从而发生骨质疏松。赖成毅等<sup>[10]</sup> 研究显示如果基础疾病得以有效治疗后, 患者的血清 BGP 升高, TRACP-5b 降低, BMD 增加, 骨质疏松减轻。

近年来, 细胞因子在骨质疏松用中的作受到越来越多的重视, 其可以影响骨形成和骨吸收, 造成骨形成-骨吸收偶联平衡的破坏。本研究显示: 与正常对照组比较, 老年男性患者血清 IGF-1、BGP 减少, BMD 降低, 而血清 TRACP-5b 升高 ( $P < 0.05$ ), IGF-1 降低与 BGP、BMD 成正相关 ( $P < 0.05$ ), 而与 ARACP-5b 成负相关 ( $P < 0.05$ )。这与田勇等<sup>[11]</sup> 研究结果基本一致。研究表明, 胰岛素样生长因子 1 型 (IGF-1) 骨组织中的骨髓基质细胞和成骨细胞可以分泌 IGF, 它是在目前骨基质中最丰富的物质之一, 一直以骨强度发挥作用, 并具有与骨密度有密切关系, 可能通过空间和时间依赖性上抑制骨吸收或促进骨形成<sup>[12]</sup>。IGF-1 可以促进血管内皮生长因子 (VEGF) 在成骨细胞中的表达与合成, VEGF 促进新生血管的形成, 为骨的生长和形成提供必要的生长条件, 从而间接促进骨的形成。低水平的 IGF-1 可以造成骨钙素降低, 升高 TRACP-5b, 从而造成骨密度的减少。岳建明等<sup>[13]</sup> 研究证实, 给予氟伐他汀药物治疗后, 可以促进骨质疏松大鼠血清 IGF-1 及  $E_2$  升高, 降低 TNF- $\alpha$ , 可能有助于减弱骨吸收的高能状态, 从而使骨质疏松得到改善。目前有研究显示给予黄豆苷原类似物治疗, 可以升高胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、碱性磷酸酶 (ALP)、骨桥蛋白 (OPN), 可能调节成熟成骨细胞的转录因子, 促进成骨祖细胞分化为成熟的成骨细胞<sup>[14]</sup>。最近重组质粒转染的 pEGFP-N1-IGF-1 在减轻切除卵巢的去势骨质疏松大鼠中发挥了显著作用, 这就为 IGF-1 的基因疗法来治疗骨质疏松症提供了一个新的治疗方法<sup>[15]</sup>, 进而降低骨质疏松性骨折的发生率, 降低病残率, 提

高老年人的生活质量。

内皮素是一种血管活性因子, 具有强烈的收缩血管的作用, 它不仅与心脑血管疾病有着密切的联系, 也参与了骨质疏松的发生过程, 与骨质疏松的发病机制有着某种内在的密切联系。本研究显示, 与正常对照组比较, OP 组患者血清 ET-1 明显升高 ( $P < 0.05$ ), 血清 IGF-1、BGP 降低 ( $P < 0.05$ ), TRACP-5b 升高 ( $P < 0.05$ ), 腰椎 BMD 较少; ET-1 与 IGF-1、BGP 成负相关 ( $P < 0.05$ ), 而与 TRACP-5b 正相关 ( $P < 0.05$ )。ET-1 存在于成骨细胞、破骨细胞、骨细胞中, 骨母细胞钙化的一个重要过程就是磷酸盐的转移, 其过程是 ET-A 受体蛋白调节蛋白激酶 C 的活性。ET-1 还可以使 BMP-7 等成骨细胞刺激因子的作用增强, 刺激新骨的形成。ET-1 可以影响血浆 IGF-1 水平, 有相关报道研究显示细胞因子如 ET-1 可以下调 IGF-1, 而 IGF-1 又可以加速 ET-1 的降解, 加强自身的生物学作用, 秦梦婷等<sup>[16]</sup> 研究显示在冠心病中 ET-1 与 IGF-1 成负相关, 二者在疾病的发展过程中互为影响。OP 患者骨小梁内的血管发生了改变, 骨小梁内部组织的改变是由于微循环变化的参与而致使骨强度的下降<sup>[17]</sup>。内皮素对微循环血管的结构与功能以及血细胞的黏附与聚集有着显著的影响, 血管内皮受损, 血液流变学及动力学异常, 从而导致骨骼组织间的营养物质代谢障碍, 血液中的各种微量元素及营养物质不能由哈佛式系统正常进入, 骨质变得稀疏, 骨合成减少, BMD 值降低, 导致骨质疏松。王斌<sup>[18]</sup> 研究显示绝经后骨质疏松患者内皮素水平增高, 骨密度降低, 二者成负相关, 与本研究结果基本一致。Gulhan 等<sup>[19]</sup> 学者研究显示绝经后 OP 患者较正常患者血清 ET-1 水平增高, 但是 ET-1 与 BMD 未见明显的相关性, 与国内学者研究有一定的差异。笔者认为这种差异可能与观测的样本数量较少, 统计存在一定的随机抽样误差相关, 这就需要更大更多的样本资料来证实二者之间的相关性, 消除随机抽样误差。

## 【参 考 文 献】

- [1] Yun-Kai L, Hui W, Xin-Wei Z, et al. The polymorphism of Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is related to osteoporosis and bone mineral density in postmenopausal population [J]. Pak J Med Sci, 2014, 30(1): 131-135.
- [2] Gulhan, Kebapcilar L, Alacacioglu, et al. Postmenopausal women with osteoporosis may be associated with high endothelin-1 [J]. Gynecol Endocrinol, 2009, 25(10): 674-678.

glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 2006, 79: 129-137.

- [21] YANG Bo DUC, Yikai LI. The Effect of Epidural Steroid Injection on Adrenocortical Function and Morphology in Rats. *Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopeics*, 2012, 20(06): 1-3.
- [22] Zeng Yang DX, Sun Wei. Effects of Kidney-yang Tonifying Formula on Inhibition of HPA Axis and Catabolism by Glucocorticoids. *Asia-Pacific Traditional Medicine*, 2012, 08(8): 5-8.
- [23] Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone*, 2014, 66C: 46-55.
- [24] S Vasikaran CC, Eastell R. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and

Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(8): 1271-1274.

- [25] Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*, 2011, 22(2): 391-420.
- [26] Hong HS, Um J, Lee ZH, Son Y. Long-term comparative study of Substance-P with methylprednisolone on the development of osteoporosis. *J Toxicol Sci*, 2014, 39(3): 391-399.
- [27] D Hegedus VF, Lakatos PL. Decreased bone density, elevated serum osteoprotegerin, and beta-cross-laps in Wilson disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2002, 17(11): 1961-1967.

(收稿日期: 2014-09-13, 修回日期: 2014-10-26)

### (上接第134页)

- [3] Muratli HH, Çelebi L, Hapa O, et al. Comparison of plasma endothelin levels between osteoporotic, osteopenic and normal subjects[J]. *BMC musculoskeletal disorders*, 2005, 6(1): 49.
- [4] Chinese Medical Association of Osteoporosis and Bone Mineral Disease Branch. Treatment guidelines of primary osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res*, 2011, 4(1): 2-17.
- [5] Chai Y, Ma LF, Hu CR, et al. Relationship between serum leptin, bone mineral density and bone biochemical turnover markers in aged males with osteoporosis [J]. *Helongjiang and Medicine Adn Pharmacy*, 2012, 35(1): 30-31.
- [6] Zheng J, Liu JL, Lin MF, et al. Effect of modified sijnunzi decoction on the bone metabolism of adriamycin induced nephropathy rats [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2013, 33(10): 1376-1381.
- [7] Aonuma H, Miyakoshi N, Hongo M, et al. Low serum levels of undercarboxylated osteocalcin in postmenopausal osteoporotic women receiving an inhibitor of bone resorption [J]. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2009, 218(3): 201-205.
- [8] Zeng G, Zhang Z, Lu L, et al. Protective effects of polygonatum sibiricum polysaccharide on ovariectomy-induced bone loss in rats [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 136(1): 224-229.
- [9] Hannon RA, Clowes JA, Eagleton AC, et al. Clinical performance of immunoreactive tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as a marker of bone resorption [J]. *Bone*, 2004, 34(1): 187-194.
- [10] Lai CY, Sun YM. Related index change observation of type 2 diabetes correlation analysis mellitus induced osteoporosis [J]. *Chin J of Clinical Rational Drug Use*, 2012, 5(31): 48-49.
- [11] Tan Y, Li H, Sun Q, et al. Correlation study between insulin-like growth factor-I, BGP and insulin resistance in senile diabetes combine osteoporosis [J]. *Medical Innovation of China*, 2014, 11

(09): 015-017.

- [12] Crane JL, Cao X. Function of matrix IGF-1 in coupling bone resorption and formation [J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2014, 92(2): 107-115.
- [13] Yue JM, Zhou YZ, Zhou R, et al. Effects of fluvastation on serum E2, TNF- $\alpha$ , IGF-1 and BGP in experimental osteoporosis rats [J]. *Chongqing Medicine*, 2013, 42(28): 3366-3367.
- [14] Strong AL, Jiang Q, Zhang Q, et al. Design, synthesis, and osteogenic activity of daidzein analogs on human mesenchymal stem cells [J]. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2013, 5(2): 143-148.
- [15] Liu HC, Zhao H, Chen J, et al. Role of recombinant plasmid pEGFP-N1-IGF-1 transfection in alleviating osteoporosis in ovariectomized rats [J]. *Journal of Molecular Histology*, 2013, 44(5): 535-544.
- [16] Qin MT, Qiu Q. Study on relationship between plasma endothelin-1 (ET-1) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in coronary heart diseases [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2013, 13(6): 404-406.
- [17] Gruber HE, Farley SM, Baylink DJ. Predictions on future diagnosis and treatment of osteoporosis: results and discussion of a recent opinion poll [J]. *Calcified Tissue International*, 1995, 57(2): 83-85.
- [18] Wang B. Correlation between plasma endothelin level and bone mineral density in patients with postmenopausal osteoporosis [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2008, 12(11): 2173-2175.
- [19] Gulhan I, Kebapcilar L, Alacacioglu A, et al. Postmenopausal women with osteoporosis may be associated with high endothelin-1 [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2009, 25(10): 674-678.

(收稿日期: 2014-06-26, 修回日期: 2014-08-25)