

· 论 著 ·

血清 IL-32 γ 水平与严重骨质疏松症患者骨密度的相关性研究

赵鑫* 徐斌 肖涛 孔亮 吴仁彬

南充市中心医院骨科, 四川 南充 637000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 12-1784-04

摘要: **目的** 探讨血清白细胞介素-32 γ 水平与严重骨质疏松症患者骨密度的相关性。**方法** 收集 290 例因严重骨折而入院并在南充市中心医院就诊的受试者。同时收集 1 027 名在体检中心进行体检的人群作为对照组, 从病例组中进行了 1:1 的年龄和性别匹配。**结果** 在 164 名年龄和性别匹配的受试者中, 骨折组的白细胞介素-32 γ 显著低于非骨折组 ($P=0.001$)。严重骨质疏松组白细胞介素-32 γ 水平显著低于非严重骨质疏松组 ($P=0.002$)。年龄和血清白细胞介素-32 γ 水平降低是骨质疏松症的独立危险因素 (优势比 [OR] = 1.088, $P=0.008$, 置信区间 [CI] = [1.022~1.157]; $OR=0.840$, $P=0.037$, $CI=0.713\sim0.989$)。**结论** 骨折组血清白细胞介素-32 γ 水平明显低于非骨折组和严重骨质疏松组, 而非严重骨质疏松组明显低于非骨折组。结果表明血清白细胞介素-32 γ 水平的降低可能是骨质疏松症的独立危险因素。

关键词: 白细胞介素-32 γ ; 骨质疏松症; 骨质疏松性骨折

Study on the correlation between serum interleukin-32 γ and bone mineral density in patients with severe Osteoporosis

ZHAO Xin*, XU Bin, XIAO Tao, KONG Liang, WU Renbin

Department of Orthopedics, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, China

* Corresponding author; ZHAO Xin, 176159987@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum Interleukin-32 γ levels and bone mineral density in patients with severe osteoporosis. **Methods** We enrolled 290 subjects who were admitted and operated at Nanchong Central Hospital due to major fractures. At the same time, we collected 1 027 people undergoing physical examination at the physical examination center as a control group. We carried a 1:1 matching with age and sex from the case group. **Results** Among 164 age- and sex-matched subjects, serum sodium level was significantly lower in the fracture group than that in the non-fracture group ($P=0.001$). Serum Interleukin-32 γ level was significantly lower in the severe osteoporosis group than that in the non-severe osteoporosis group ($P=0.002$). Age and decreased serum Interleukin-32 γ level were the independent risk factors of osteoporosis (odds ratio [OR] = 1.088, $P=0.008$, confidence interval [CI] = [1.022~1.157]; $OR=0.840$, $P=0.037$, $CI=0.713\sim0.989$). **Conclusion** The level of serum interleukin-32 γ in the fracture group was significantly lower than that in the non-fracture group and the severe osteoporosis group, while the non-severe osteoporosis group was significantly lower than the non-fracture group. based on our result, the decrease in serum Interleukin-32 γ level could be an independent risk factor for osteoporosis.

Key words: interleukin-32 γ , osteoporosis, osteoporotic fractures

骨折是骨质疏松症最严重的并发症; 老年患者的髋部骨折会降低其生活质量并增加其发病率和死亡率^[1]。根据之前的一项研究^[2], 13.5% 的髋部骨折患者在 6 个月内死亡, 24% 在一年内死亡。近年

来的研究^[3]证实了骨流失与免疫之间密切相关。活化的 T 细胞可以产生 RANKL 和其他细胞因子, 在骨质疏松症^[4]和类风湿性关节炎^[5]中观察到过多的破骨细胞激活。白细胞介素 32 (IL-32), 最初称为自然杀伤细胞转录本, 是一种 27 kDa 的分泌糖蛋白^[6]。IL-32 γ 是 IL-32 亚型中活性最高的亚型, 在小鼠细胞中具有相同的生物活性^[6]。越来越多

* 通信作者: 赵鑫, 176159987@qq.com

的证据表明,骨组织中 IL-32 γ 的局部升高与炎症性骨病^[7]的发病机理有关,表明 IL-32 γ 可能在骨病起到作用。目前关于 IL-32 γ 和骨质疏松症之间的联系研究有限,因此本研究的目的是确定血清白细胞介素-32 γ 与严重骨质疏松症之间的关系,尤其是髌部骨折患者。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在南充市中心医院接受由于骨折(股骨转子间骨折、股骨颈骨折、椎体压缩性骨折和椎体爆裂性骨折)进行手术的 410 例成年患者作为研究对象,其中 57 例高能量创伤患者、28 例车祸等交通事故患者、21 例高于 1.8 米的高坠患者以及 8 例压迫性损伤患者被排除在研究之外。30 例未进行骨密度(bone mineral density, BMD)测试以确认骨质疏松症的患者也被排除在外。此外,18 例患有骨质疏松症的慢性肾功能不全患者需要进行透析,6 例因库欣病、肾上腺缺乏症或类风湿性关节炎而服用类固醇类药物的患者以及 2 例患有病理性骨折高风险的多发性恶性肿瘤患者也被排除在本研究之外。最后,选择总共 290 例 50 岁或以上的受试者(65 名男性和 223 名女性)作为研究组。同时在 2016 年 1 月至 2017 年 11 月期间在南充市中心医院健康检查中心接受检查的 3 443 名患者中,筛选了 3 042 名 50 岁或以上的受试者。其中,包括接受糖化血红蛋白测试在内的 1 459 名患者,排除糖化血红蛋白水平为 6.5% 或更高的 160 名糖尿病患者,261 名有高血压史的患者和 135 名反复就诊的患者被排除在外。最后,选择 50 岁或以上的 1 027 名患者(507 名男性和 520 名女性)作为对照组。为了排除年龄和性别对骨质疏松症的影响,研究组的年龄和性别是 1:1 匹配以建立对照组。最终纳入包含 82 名受试者的研究组和包含 82 名受试者的对照组作为研究对象。

1.2 检测指标和方法

所有受试者均接受双能 X 射线吸收测定法(DXA; GE Lunar, Madison, WI, USA)进行 BMD 测试。检测部位是腰椎和股骨近端。同时进行骨盆和前后 X 线检测排除其它骨折部位。在一侧有骨折的情况下,选取另一侧骨密度。腰椎和股骨近端的最低 T 值用于确定骨质疏松症。根据世界卫生组织(WHO)标准, T 值 > -1 表示骨密度正常; -2.5 < T 值 < -1 表示为骨质减少; T 值 < -2.5 或更低被定

义为骨质疏松症。当 T 值为 -2.5 或更低且出现骨质疏松性骨折时,则认为患有严重的骨质疏松症^[8]。采用北京晶美公司提供试剂盒通过酶联免疫吸附(ELISA)法严格按试剂盒使用说明操作检测 IL-32 γ 水平,测定内和测定间变异系数(CV)为 4.8% 和 3.5%。血糖水平的检测均基于入院时采集的血液。研究组的血糖水平是入院后的空腹血糖水平。对照组的空腹验血是在其参加健康检查时进行的。患者组的急诊血液检查主要是在他们受伤后被送到急诊室时进行的检测。为了纠正这种差异,在入院后一周内进行了额外的血糖测试。

1.3 统计学分析

所有检查结果显示为均数 $\pm$ 标准差(SD)。分析研究组和对照组的临床特征。使用 Student's *t* 检验比较两组的年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、身高和 BMD 水平。使用 Mann-Whitney *U* 检验比较体重、血尿素氮、肌酐、白蛋白、空腹血清葡萄糖和血液中 IL-32 γ 的水平。当 *P* 值小于 0.05 时,考虑有统计学意义。对于分类变量的比较,使用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验。进行逻辑回归分析为了确定血清 IL-32 γ 水平的降低是否是骨质疏松症的独立危险因素。所有数据分析均使用 SPSS 版本 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 进行。

2 结果

所有受试者的基本临床资料(290 例骨折患者和 1 027 名无骨折的对照组受试者)见表 1。研究组骨折患者的年龄较大,女性比例高于没有骨折的对照组人群,因此年龄和性别均以 1:1 的比例进行校正。最终纳入了 82 名研究组患者和包含 82 名受试者的非骨折对照组(表 2)。研究组的骨折部位包括股骨转子间骨折($n=26$)、股骨颈骨折($n=34$)、椎体压缩性骨折($n=21$)和椎体爆裂性骨折($n=1$)。与对照组相比,骨折患者组的血清白蛋白、空腹血糖、血清 IL-32 γ 和 BMD 水平显著降低(表 2)。

为了确定 IL-32 γ 降低是否是骨质疏松症的独立危险因素,进行了逻辑回归分析。分析人数为 1 317 人(包括 290 例的骨折组人群和 1 027 名非骨折对照人群)。因此,随着年龄的增加和 BMI 的降低,骨质疏松症的风险显著增加。在本研究中,年龄增加和 BMI 降低被确认为骨质疏松症的独立危险因素(优势比[OR] = 1.057, $P=0.008$, 95% 置信区间[CI] = [1.014 ~ 1.101]; 或 OR = 0.853, $P=0.005$, CI = [0.764 ~ 0.952])。见表 3。

进一步对 164 名年龄和性别为 1:1 匹配的受试者进行了 Logistic 回归分析。因此,随着年龄的增加和血清 IL-32 γ 水平的降低,骨质疏松症的风险也显著增加。这意味着年龄增加和血清 IL-32 γ 水平

降低是骨质疏松症的统计学上独立危险因素(分别为 $OR=1.088, P=0.008, 95\% CI=[1.022 \sim 1.157]$; $OR=0.840, P=0.037, 95\% CI=[0.713 \sim 0.989]$)。见表 4。

表 1 总人口的基线特征($n=1\,317$)

Table 1 Baseline characteristics of the total population($n=1\,317$)

参数	研究组($n=290$)	对照组($n=1027$)	P 值
年龄/岁	79.0 (72.0, 85.0)	54.0 (52.0, 58.0)	<0.001
性别/($n/\%$)			<0.001
男	64 (22.1)	507 (49.4)	
女	226 (77.9)	520 (50.6)	
BMI/(kg/m^2)	23.0 (20.0, 25.0)	23.3 (21.5, 25.0)	<0.001
体重/kg	55.0 (47.8, 61.3)	62.0 (56.0, 70.0)	<0.001
身高/cm	156.0 (150.0, 160.3)	163.0 (157.8, 170.0)	<0.001
BUN/(mg/dL)	16.7 (13.0, 21.7)	12.9 (11.0, 15.4)	<0.001
肌酐/(mg/dL)	0.75 (0.62, 0.93)	0.72 (0.62, 0.85)	0.043
白蛋白/(g/dL)	4.0 (3.6, 4.2)	-	-
空腹血糖/(mg/dL)	90.0 (83.8, 100.0)	94.0 (88.0, 101.0)	<0.001
总 T 值	-3.5 $\pm$ 0.9	-1.7 $\pm$ 1.1	<0.001
腰椎 T 值	-2.9 $\pm$ 1.3	-1.4 $\pm$ 1.3	<0.001
股骨颈 T 值	-3.3 $\pm$ 0.8	-1.3 $\pm$ 0.9	<0.001
IL-32 γ /(ng/mL)	48.55 $\pm$ 10.98	97.4 $\pm$ 16.55	<0.001

表 2 年龄和性别匹配人口的基线特征($n=164$)

Table 2 Baseline characteristics of the age- and sex- matched population ($n=164$)

参数	研究组($n=820$)	对照组($n=82$)	P 值
年龄/岁	67.2 $\pm$ 7.0	67.2 $\pm$ 7.0	1.000
性别/($n/\%$)			<0.001
男	28 (34.1)	28 (34.1)	
女	54 (65.9)	54 (65.9)	
BMI/(kg/m^2)	22.5 $\pm$ 3.6	23.3 $\pm$ 2.6	0.153
体重/kg	57.0 (50.0, 64.3)	57.5 (52.0, 64.9)	0.384
身高/cm	159.3 $\pm$ 8.2	159.3 $\pm$ 7.7	0.997
BUN/(mg/dL)	14.1 (11.9, 18.0)	14.5 (11.7, 17.7)	0.740
肌酐/(mg/dL)	0.68 (0.57, 0.84)	0.70 (0.58, 0.85)	0.743
白蛋白/(g/dL)	4.1 (3.8, 4.4)	4.3 (4.2, 4.4)	<0.001
空腹血糖/(mg/dL)	90.0 (85.0, 101.0)	94.0 (89.0, 105.0)	0.008
IL-32 γ /(ng/mL)	40.55 (39.0, 33.0)	92.0 (68.0, 113.0)	0.001
总 T 值	-3.2 $\pm$ 1.0	-2.2 $\pm$ 0.9	<0.001
腰椎 T 值	-2.8 $\pm$ 1.2	-1.7 $\pm$ 1.2	<0.001
股骨颈 T 值	-2.9 $\pm$ 0.8	-1.9 $\pm$ 0.9	<0.001

表 3 总人口骨质疏松症危险因素的 Logistic 回归分析($n=1\,317$)

Table 3 Logistic regression analyses of osteoporosis risk factors for the total population ($n=1\,317$)

参数	优势比	P 值	95%置信区间
年龄/年	1.057	0.008	1.014~1.101
性别	0.597	0.246	0.249~1.428
BMI/(kg/m^2)	0.853	0.005	0.764~0.952
白蛋白/(g/dL)	0.569	0.194	0.243~1.332
空腹血糖/(mg/dL)	0.997	0.716	0.980~1.014
BUN/(mg/dL)	0.975	0.440	0.915~1.039
肌酐/(mg/dL)	2.651	0.224	0.552~12.738
IL-32 γ /(ng/mL)	1.006	0.900	0.915~1.107

表 4 年龄和性别匹配人群骨质疏松症危险因素的 Logistic 回归分析($n=164$)

Table 4 Logistic regression analyses of osteoporosis risk factors for the age- and sex- matched population ($n=164$)

参数	优势比	P 值	95%置信区间
年龄/年	1.057	0.008	1.014~1.101
性别	0.597	0.246	0.249~1.428
BMI/(kg/m^2)	0.853	0.005	0.764~0.952
白蛋白/(g/dL)	0.569	0.194	0.243~1.332
空腹血糖/(mg/dL)	0.997	0.716	0.980~1.014
BUN/(mg/dL)	0.975	0.440	0.915~1.039
肌酐/(mg/dL)	2.651	0.224	0.552~12.738
IL-32 γ /(ng/mL)	1.006	0.900	0.915~1.107

3 讨论

骨质疏松症是一种全身性疾病,会导致骨骼强度受损,增加骨折风险。骨质疏松性骨折主要发生在脊柱、股骨、桡骨、尺骨和肱骨近端,主要原因是跌倒或轻微外伤。骨折会给日常生活活动带来严重的不便。骨质疏松症和骨密度下降与生活质量密切相关。骨质疏松性骨折占有骨折病例的 40%^[9]。IL-32 γ 是一种炎性细胞因子,可以导致类风湿性关节炎患者关节破坏^[10]。因此,IL-32 γ 可能像其他炎症细胞因子一样,是成骨细胞形成的抑制因子。但是在炎症性骨疾病中,IL-32 γ 会在过度骨侵蚀后刺激成骨细胞形成并抑制破骨细胞分化^[11]。此外,IL-32 γ 协同增强各种细胞因子,例如 TNF- α 和 IL-1 β ,以进一步在局部部位诱发炎症反应^[10]。相反,相对于其他炎症性骨疾病,强直性脊柱炎关节中 IL-32 γ 的较高水平与异常的骨形成和增强的破骨细胞分化有关^[7]。这些矛盾的报道强调,根据疾病的情况,局部 IL-32 γ 对骨骼特征的作用可能具有双重作用。

本研究证实了血清 IL-32 γ 水平降低对 BMD 降低的影响,并探讨了血清 IL-32 γ 水平降低与 BMD 恶化的严重程度成正比的趋势。研究组血清 IL-32 γ 水平明显低于对照组。骨质疏松组血清 IL-32 γ 水平低于非骨质疏松组。重度骨质疏松组血清 IL-32 γ 水平低于无重度骨质疏松组。骨质疏松症的已知危险因素包括老年、类固醇激素使用、低体重、低体质指数(<19)、1 型糖尿病、原发性甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能亢进、器官移植、慢性肾衰竭和库欣病^[12]。在本研究中,年龄的增加和体质指数的降低是整个人群骨质疏松症的重要危险因素。在研究组中,年龄的增加和血清 IL-32 γ 水平的下降是有统计学意义的独立危险因素。本研究的意义在于证实了骨质疏松症与血清 IL-32 γ 降低之间的关系,这种研究在国内很少见。鉴于亚洲人群基因特点被纳入骨质疏松的危险因素之一,本研究对中国患者具有一定的指导意义。

当然本研究也存在一定的局限性。首先,本研究中所选取患者例数较少;其次,由于研究对象已骨折,骨质疏松状况均较严重。骨质疏松症伴骨折属于严重骨质疏松症^[8]。因此,本研究的患者组由骨质疏松症患者组成,比一般骨质疏松症患者严重;最后,这是一项回顾性研究。在医疗记录中,一些可以作为骨质疏松症^[13]危险因素的信息如吸烟、饮酒和绝经期的信息缺失。在此条件下,为了提高本研究

的准确性,首先对危险因素进行了校正,然后再进行分组。结果,最终受试者的样本量进一步减少了。在未来的研究中,应根据骨质疏松的严重程度分析血清 IL-32 γ 水平。此外,为了控制影响因素,提高数据的完整性,可能需要进行前瞻性研究。

总的来说,骨折组和严重骨质疏松组患者血清 IL-32 γ 水平明显降低。因此,血清 IL-32 γ 水平降低可能是骨质疏松相关骨折的另一个独立危险因素。

【参考文献】

- [1] 许鹏超,李健阳,祝华,等. 福州地区绝经后妇女随访骨密度年变化情况分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(1): 21-24.
- [2] 原源,范斌,李晓玉,等. 老年髋部骨折患者致伤因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(1): 85-90, 117.
- [3] Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(4): 403-410.
- [4] Webster JM, Fenton CG, Langen R, et al. Exploring the interface between inflammatory and therapeutic glucocorticoid induced bone and muscle loss [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 57-68.
- [5] Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Osteoporosis in rheumatic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 58-67.
- [6] Kim YG, Lee CK, Kim SH, et al. Interleukin - 32gamma enhances the production of IL-6 and IL-8 in fibroblast-like synovioocytes via Erk1/2 activation [J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2010, 30(2): 260-267.
- [7] Lee EJ, Lee EJ, Chung YH, et al. High level of interleukin-32 gamma in the joint of ankylosing spondylitis is associated with osteoblast differentiation [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2015, 17: 350.
- [8] Rizou S, Chronopoulos E, Ballas M, et al. Clinical manifestations of osteoarthritis in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women [J]. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 2018, 18(2): 208-214.
- [9] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025 [J]. *Journal of Bone & Mineral Research*, 2010, 22(3): 465-475.
- [10] Calabrese F, Baraldo S, Bazzan E, et al. IL - 32, a novel proinflammatory cytokine in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008, 178(9): 894-901.
- [11] Lee EJ, Kim SM, Choi B, et al. Interleukin - 32 gamma stimulates bone formation by increasing miR - 29a in osteoblastic cells and prevents the development of osteoporosis [J]. *Scientific reports*, 2017, 7: 40240.
- [12] Lee Y, Savaiano DA, McCabe GP, et al. Behavioral intervention in adolescents improves bone mass, yet lactose maldigestion is a barrier [J]. *Nutrients*, 2018, 10(4): 421.
- [13] Yokomotoumakoshi M, Kanazawa I, Kondo S, et al. Association between the risk of falls and osteoporotic fractures in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocrine Journal*, 2017, 64(7): 727-734.

(收稿日期: 2020-04-03; 修回日期: 2020-04-29)