

[文章编号] 1000-4718(2007)02-0376-03

绝经后妇女骨质疏松患者血清 IGF-1、IGFBP-3 与骨密度及骨代谢指标的关系*

吴文, 智喜梅, 李东风, 林凯, 杨艳红
(广东省人民医院骨质疏松防治中心, 广东 广州 510080)

[摘要] 目的: 探讨胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)与绝经后妇女骨密度及骨代谢指标之间的关系。方法: 通过检测 90 例绝经后妇女骨质疏松患者及 70 例绝经后骨量正常的健康对照组血清 IGF-1、IGFBP-3、骨钙素(BGP)、I 型胶原异构 C 端肽(β -CTX)、雌激素(E_2)、降钙素(CT)、甲状旁腺激素(PTH)、钙(Ca)、磷(P)等指标, 然后同用双能 X 线骨密度仪检测的两组研究对象的腰椎(L2-L4)侧位、左股骨颈骨密度进行比较。结果: 绝经后骨质疏松组妇女腰椎、股骨颈骨密度显著低于对照组(均 $P < 0.01$); 血清 IGF-1、IGFBP-3、 E_2 、CT、BGP 水平均低于对照组(均 $P < 0.01$); 血清 β -CTX、PTH 均高于对照组(均 $P < 0.01$), 血清 Ca、P 两组之间无差异(均 $P > 0.05$)。骨质疏松组和对对照组腰椎侧位、左股骨颈 BMD 均与 IGF-1、IGFBP-3、 E_2 、BGP、CT 水平呈正相关, 与 β -CTX、PTH 水平呈负相关, 而与血钙、血磷无明显关系。结论: IGF-1、IGFBP-3、 E_2 、BGP、CT、 β -CTX、PTH 血清水平与腰椎、左股骨具有明显的相关性, 通过检测上述指标可考虑作为筛查绝经后妇女是否容易患有骨质疏松症的一项有价值的生化参考指标。

[关键词] 绝经后骨质疏松; 胰岛素生长因子; 骨密度
[中图分类号] R363 **[文献标识码]** A

The relationship between serum IGF-1, IGFBP-3 levels, bone mineral density and bone metabolic markers in postmenopausal patients with osteoporosis

WU Wen, ZHI Xi - mei, LI Dong - feng, LIN Kai, YANG Yan - hong

(Research Center of Osteoporosis, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China. E-mail: wuwen1964@163.com)

[ABSTRACT] **AIM:** To study the relationship between serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels, bone mineral density(BMD) and bone metabolic markers in postmenopausal women. **METHODS:** Serum IGF-1, IGFBP-3, osteocalcin(BGP), isomeric C-telopeptide of type I collagen (β -CTX), estradiol (E_2), calcitonin(CT), parathormone(PTH), calcium (Ca), and phosphorus(P) were measured in 90 postmenopausal osteoporosis patients and 70 healthy postmenopausal women. BMD of lumbar vertebra and left femoral neck were determined by dual energy X-ray absorptiometry. **RESULTS:** BMD of lumbar vertebra and left femoral neck decreased significantly ($P < 0.01$), serum IGF-1, IGFBP-3, E_2 , CT and BGP decreased significantly ($P < 0.01$), serum β -CTX and PTH increased significantly in postmenopausal osteoporosis group ($P < 0.01$). There were no significantly differences in serum Ca, P between two groups ($P > 0.05$). BMD of lumbar vertebra and left femoral neck were positively correlated with serum IGF-1, IGFBP-3, E_2 , CT and BGP, but negatively correlated with β CTX and PTH. There were no correlation with serum Ca, P and BMD. **CONCLUSION:** Serum IGF-1, IGFBP-3, E_2 , CT, BGP, β -CTX and PTH level were correlated with BMD of lumbar vertebra and left femoral neck. These markers can be one of the valuable evidences for screening osteoporosis in postmenopausal women.

[KEY WORDS] Postmenopausal osteoporosis; Insulin-like growth factor-1; Bone density

骨质疏松发病机制未明, 而骨质疏松症是常见病及多发病, 尤其绝经后妇女更为常见, 如何早期筛查这些高危人群及患者是临床面临的重要课题。已知绝经后骨质疏松主要是由于雌激素的缺乏造成高

[收稿日期] 2006-09-15 [修回日期] 2006-11-05

* [基金项目] 广东省科技厅科研基金资助项目(No. 53037)

E-mail: wuwen1964@163.com

转换引起的骨量丢失。在这骨重塑过程中受多种激素及骨局部细胞因子—胰岛素样生长因子、肿瘤坏死因子、白细胞介素 1-6 等的调控,其中胰岛素生长因子-1 系统发挥着非常重要的作用^[1]。本研究的目的是通过检测血清胰岛素生长因子-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3、骨代谢相关指标,了解它们与骨密度(BMD)的关系,探讨早期预测骨密度,建立筛查绝经后患骨质疏松的相对高危人群。

材 料 和 方 法

1 对象

随机筛查年龄 ≥ 42 岁,自然绝经 2 年以上,且无亲缘关系的广州地区妇女自愿受试者 200 例。对所有自愿者先行流行病学调查及实验室常规检查,对患有(或曾患有)与骨代谢相关疾病,如严重肝、肾脏疾病、糖尿病、甲状腺、甲状旁腺疾病、肾上腺及性腺内分泌疾病等,近 3 个月服用过影响骨代谢及正在接受治疗骨质疏松药物的患者除外。在此基础上,160 人入选,均对实验目的知情同意,依据世界卫生组织推荐的白种妇女的诊断标准,将 160 人根据骨密度测量结果分为骨质疏松组(90 人),年龄范围 42-78 岁[(60.0 \pm 7.3)岁],自然绝经 2-24(10.7 \pm 8.2)年;骨量正常组(70 人)年龄范围 42-75 岁[(58.0 \pm 6.9)岁],自然绝经 2-26(11.6 \pm 8.7)年。

2 方法

2.1 血清 IGF-1、IGFBP-3 水平测定 所有受试者均在禁食 > 8 h 后早晨空腹采静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 5 min,吸取血清放置 -30℃ 冰箱保存,检测前将血清样品置保温复融后用包被放免法(IRMA)检测 IGF-1、IGFBP-3 水平,试剂盒购自美国 DSL 公司,批内 CV < 7.0%;批间 < 7.2%。按说明书要求操作,在同一实验内由同一操作者完成。

2.2 骨密度测定 采用美国 Hologic 公司生产的 QDR-2000+ 型双能 X 线骨密度仪(dual energy X-ray absorption, DEXA)对受试者腰椎侧位及左股骨颈行 BMD 测定,其测定精确度(CV)为 1.7%,本仪器随机附带统计软件,对年龄、体重指数影响骨密度因素进行修正。

2.3 骨代谢相关指标及生化指标测定 骨钙素、降钙素、甲状旁腺素用 RIA 法,试剂盒均来自北京华英公司,在同一实验室由同一操作人员统一完成。批内 CV < 10%,I 型胶原异构 C 端肽(β -CTX)、雌激素(E_2)用定量电化学发光免疫测量,试剂盒来自瑞士罗氏公司,批内 CV < 17.9%,采用 BECK-MAN CX7 全自动生化检测仪测量血钙、血磷水平等。

3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,结果均采用

$\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本均数比较的 t 检验及线性相关分析。

结 果

1 参与者数量分析

纳入的 160 例绝经后妇女均进入结果分析,无脱落者。

2 两组研究对象一般资料及骨密度比较

两组研究对象年龄、绝经年限、体重指数都具有可比性($P > 0.05$),与对照组比,骨质疏松组腰椎 BMD 及股骨颈 BMD 显著低对照组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组受试者一般资料及骨密度比较

Tab 1 The data and BMD of two groups

| Index | Control group ($n = 70$) | Osteoporosis group ($n = 90$) |
|---|-------------------------------|------------------------------------|
| Age (years) | 58.0 \pm 6.9 | 60.0 \pm 7.3 |
| Menopause (years) | 10.7 \pm 8.2 | 11.6 \pm 8.7 |
| BMI (kg/m ²) | 23.6 \pm 3.4 | 23.4 \pm 3.2 |
| Lateral lumbar vertebra BMD (g/cm ²) | 1.06 \pm 0.13 | 0.82 \pm 0.11** |
| Left femoral neck BMD (g/cm ²) | 0.82 \pm 0.31 | 0.57 \pm 0.10** |

** $P < 0.01$ vs control group.

3 两组骨代谢相关因素的比较

骨质疏松组血清 IGF-1、IGFBP-3、CT、BGP、 E_2 水平显著低于对照组($P < 0.01$),而 β -CTX、PTH 水平显著高于对照组($P < 0.01$),Ca、P 水平两组之间无差异($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组受试者代谢相关因素的比较

Tab 2 Bone metabolic markers of two group ($\bar{x} \pm s$)

| Index | Control group ($n = 70$) | Osteoporosis group ($n = 90$) |
|---------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Ca (mmol/L) | 2.36 \pm 0.11 | 2.39 \pm 0.13 |
| P (mmol/L) | 1.27 \pm 0.19 | 1.30 \pm 0.15 |
| E_2 (ng/L) | 55.63 \pm 14.10 | 38.65 \pm 9.65** |
| BGP (μ g/L) | 6.75 \pm 4.46 | 4.45 \pm 4.32** |
| β -CTX (μ g/L) | 0.30 \pm 0.18 | 0.41 \pm 0.21** |
| PTH (ng/L) | 4.16 \pm 1.08 | 6.83 \pm 1.24** |
| CT (ng/L) | 66.26 \pm 16.12 | 52.62 \pm 12.21** |
| IGF-1 (μ g/L) | 182.28 \pm 28.61 | 98.42 \pm 16.46** |
| IGFBP-3 (μ g/L) | 28.97 \pm 4.32 | 11.76 \pm 2.32** |

** $P < 0.01$ vs control group.

4 两组受试者骨密度与骨代谢指标相关性分析

无论对照组还是骨质疏松组,腰椎和股骨颈的 BMD 均同血清 IGF-1、IGFBP-3、CT、BGP、 E_2 呈正相关,与 β -CTX、PTH 呈负相关,与 Ca、P 无关,见表 3。

表3 BMD与骨代谢指标相关系数

Tab 3 The correlation coefficient of BMD and bone metabolic markers

| Index | Lateral lumbar vertebra BMD (g/cm ²) | Lateral lumbar vertebra BMD (g/cm ²) | Left femoral neck BMD (g/cm ²) | Left femoral neck BMD (g/cm ²) |
|----------------|--|--|--|--|
| | Control group | Osteoporosis group | Control group | Osteoporosis group |
| Ca | 0.185 | 0.132 | 0.116 | 0.114 |
| P | 0.174 | 0.187 | 0.054 | 0.115 |
| E ₂ | 0.426** | 0.442** | 0.387** | 0.394** |
| BGP | 0.685** | 0.663** | 0.594** | 0.586** |
| β-CTX | -0.658** | -0.429** | -0.304** | -0.311** |
| PTH | -0.259* | -0.262* | -0.272* | -0.284* |
| CT | 0.325** | 0.310** | 0.318** | 0.302** |
| IGF-1 | 0.478** | 0.357** | 0.492** | 0.339** |
| IGFBP-3 | 0.426** | 0.582** | 0.721** | 0.376** |

*P<0.05, **P<0.01.

讨论

骨吸收与骨形成的骨转化过程周而复始贯穿于人的生命过程,任何导致骨吸收超过骨形成的因素均可导致骨量减少和骨质疏松的发生。这一过程受多种因素的影响,其中IGF-1是非常重要的影响因素之一。它可通过内分泌、旁分泌和自分泌途径作用于骨,在骨组织中与其受体结合从而参与骨细胞生长、增殖与代谢的调节^[2]。已有实验证实IGF-1对骨形成有刺激作用,此外,IGF-1还可抑制胶原酶的表达,从而抑制骨中胶原的降解,因此说IGF-1与骨形成有关^[3]。而IGFBP-3是IGFBP中的一种,主要同IGF-1结合,阻止IGF-1从血管往外流,延长IGF-1的半衰期并调节IGF-1与受体之间的相互作用,从而间接调控其生物作用,因此IGF-1与IGFBP-3有很好的相关性^[4]。先前的许多研究结果已证实无论血清中还是骨组织中的IGF-1随增龄而降低,另有研究发现绝经后或在雌激素水平降低时,IGF-1水平也降低^[5],本研究证明,骨质疏松组E₂、IGF-1、IGFBP-3水平明显低于对照组,同样支持这些研究结果。

关于IGF-1水平和骨量的关系,虽有相当多的研究,但目前并没有一致的结论。有研究发现高IGF-1水平与妇女高骨量有关^[6],低IGF-1水平与骨质疏松有关^[4]。但也有研究发现,这两者之间不存在相关性^[7]。本研究中IGF-1、IGFBP-3都与骨密度呈现明显的正相关。PTH、CT是骨重建的重要调节因子,对骨既有促进合成作用又有促进骨吸收作用,对骨量的维持具有十分重要的作用。临床上已应用降钙素及甲状旁腺素治疗骨质疏松症,并且都能提高骨密度、降低骨折的发生。本研究骨质疏松

组其CT水平低于对照组,且与BMD有明显相关,说明降钙素对骨量的维持同样发挥重要的作用。而骨质疏松组PTH高于对照组,且与BMD呈负相关,其原因有待阐明。

寻找一种敏感性好、特异性高,并且可有效预测骨质疏松的骨生化指标临床意义重大。其中骨钙素又称骨Gla蛋白(bone Gla protein, BGP),是骨转换中骨形成的一个重要的特异指标。而I型胶原片段C端肽(β-CTX)反映I型胶原分解最具特异性,是最近发展起来的反映骨吸收增加的又一个重要的特异性指标。但每种指标仅反映骨转换过程的某一方面或某一过程^[8],而IGF-1水平是能更好地反映骨转换水平的另一标志物,因为它与骨密度有很好的相关性。

综上所述,血清中胰岛素样生长因子系统在骨质疏松形成过程中扮演着重要的角色。本研究表明,IGF-1或IGFBP-3水平下降;可能是绝经后妇女发生骨质疏松的重要因素之一,并且它们与腰椎、左股骨颈骨密度之间有很好的相关性。检测它们同时联合检测骨的特异代谢标志物。对筛查绝经后相对高危人群有重要的参考价值。

[参考文献]

- [1] 曾敬,徐栋梁,张惠忠,等. 几种生长因子在成骨细胞移植促进骨质疏松性骨折愈合过程中的动态表达[J]. 中国临床康复, 2003, 7(4): 662-663.
- [2] Myers MG Jr, Sun XJ, Chertham B, et al. IRS-1 is a common element in insulin and insulin-like growth factor-I signaling to the phosphatidylinositol 3'-kinase[J]. Endocrinology, 1993, 132(4): 1421-1430.
- [3] 吴文,李东风,智喜梅,等. 老年男性骨质疏松患者血清IGF-1、IGFBP-3与骨密度的关系[J]. 老年学杂志, 2004, 24(8): 688-689.
- [4] Sugimoto T, Nishiyama K, Kuribayashi F, et al. Serum levels of insulin-like growth factor I, IGF-binding protein-2 and IGFBP-3 in osteoporotic patients with and without spinal fractures[J]. J Bone Mineral Res, 1997, 12(8): 1272-1279.
- [5] 赵红燕,刘建民,宁光,等. 血清胰岛素样生长因子-1与健康妇女护骨素、RANKL以及骨量的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(2): 157-161.
- [6] Martini G, Valenti R, Giovani S, et al. Influence of insulin-like growth factor-I and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women[J]. Bone, 2001, 28(1): 113-117.
- [7] Seck T, Bretz A, Krempien R, et al. Age-related changes in insulin-like growth factor I and II in human femoral cortical bone: lack of correlation with bone mass[J]. Bone, 1999, 24(4): 387-393.
- [8] Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling[J]. Endocrinol Metab Clin N Am, 2003, 32(1): 83-113.