

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.011

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191009.1337.023.html\(2019-10-09\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191009.1337.023.html(2019-10-09))

## 二磷酸盐对各年龄段骨质疏松患者的疗效 及其对细胞因子的影响\*

陈杨畅,金珍木,项光博,李素蘋<sup>△</sup>

(浙江省温州市中心医院风湿免疫与过敏科 325000)

**[摘要]** **目的** 探讨二磷酸盐对各年龄段骨质疏松患者的疗效及其对细胞因子的影响。**方法** 选取 2017 年 6 月至 2019 年 3 月在该院就诊的骨质疏松患者 164 例,按照不同年龄段分为 4 组,A 组( $n=38$ ): $40\sim<50$  岁;B 组( $n=41$ ): $50\sim<60$  岁;C 组( $n=41$ ): $60\sim<70$  岁;D 组( $n=44$ ): $\geq 70$  岁。各组患者均在给予常规治疗的基础上加二磷酸盐进行治疗。比较治疗前、治疗 6 个月后各组患者的骨密度和血清细胞因子水平,并分析骨密度和血清细胞因子水平的相关性。**结果** A、B、D 组患者治疗后, $L_{1-4}$ 、股骨颈、Ward's 三角的骨密度值明显升高( $P<0.05$ )。A 组患者的  $L_{1-4}$ 、股骨颈和 Ward's 三角的骨密度改变值最为明显( $P<0.05$ );B 组患者股骨颈的骨密度改变值高于 C、D 组患者,但低于 A 组。各组患者治疗之后,肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 水平均明显降低( $P<0.05$ ),且与骨密度值呈负相关;IL-2 和 IL-10 无明显变化( $P>0.05$ ),且与骨密度值无相关性。治疗后,A 组患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平改变值均明显大于其余 3 组。**结论** 低年龄段骨质疏松患者对二磷酸盐治疗反应性更好;且治疗过程中血清细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 与骨密度有一定的相关性。

**[关键词]** 骨质疏松;二磷酸盐类;细胞因子类**[中图法分类号]** R580**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0391-05

## Effects of bisphosphate on patients with osteoporosis in different ages and its influence on cytokines\*

CHEN Yangchang, JIN Zhenmu, XIANG Guangbo, LI Suping<sup>△</sup>

(Department of Rheumatology, Immunology and Allergy, Wenzhou Municipal

Central Hospital, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of bisphosphonates on the patients with osteoporosis in different ages and its influence on cytokines. **Methods** A total of 164 patients with osteoporosis admitted to this hospital from June 2017 to March 2019 were selected and divided into the four groups according to the different age groups. The group A ( $n=38$ ):  $40\sim<50$  years old; the group B ( $n=41$ ):  $50\sim<60$  years old; the group C ( $n=41$ ):  $60\sim<70$  years old; the group D ( $n=44$ ):  $\geq 70$  years old. All cases in each group were treated with conventional therapy plus bisphosphonates. The levels of bone mineral density(BMD) and serum cytokine before treatment and in 6 months after treatment were compared among the various groups. The correlation between BMD and serum cytokines levels was analyzed. **Results** After treatment, the BMD values of lumbar 1-4 ( $L_{1-4}$ ), femoral neck and Ward's triangle in the group A, B, D were significantly increased ( $P<0.05$ ). In group A, the bone mineral density changes of  $L_{1-4}$ , femoral neck and Ward's triangle were the most significant ( $P<0.05$ ). The BMD change value of femoral neck in the group B was higher than that in the group C and D, but lower than that in the group A. After treatment, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 levels in each group were significantly reduced ( $P<0.05$ ), moreover which were negatively correlated with the BMD value. There was no significant change in IL-2 and IL-10 ( $P>0.05$ ), moreover which had no correlation with BMD. After treatment, the changes of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8 levels in the group A were significantly higher than those in the other three groups. **Conclusion** The osteoporosis patients in low age group have better response to the treatment of bisphosphonates. Moreover serum cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 have a certain correlation

\* 基金项目:浙江省温州市科技计划项目(Y20170327)。

作者简介:陈杨畅(1986-),主治医师,硕士,主要从事骨质疏松症的研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: chenyangchang777@126.com。

with BMD during the treatment process.

**[Key words]** osteoporosis; diphosphonates; cytokines

骨质疏松是由多种原因引发的一组以骨量减少、骨脆性增加及骨微结构变化为基础病理的代谢性骨病疾病<sup>[1]</sup>。随着我国人口老龄化趋势的日益加剧,骨质疏松的发病率日趋上升,已成为威胁老年人群生活质量的重要因素<sup>[2]</sup>。二磷酸盐类药物是防治骨质疏松中应用较多的一种药物,其对破骨细胞引起的骨吸收有较强的抑制作用,使骨转换速率恢复至正常<sup>[3]</sup>。评价骨质疏松的指标包括最直观的骨密度检测,以及常规骨代谢物检查等<sup>[4]</sup>。近年来,细胞因子中肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10等在骨质疏松形成原因中的作用逐渐得到重视,血清细胞因子水平的检测在骨质疏松的早期诊断及疗效监测中具有重要的临床意义<sup>[5]</sup>。骨质疏松患者年龄跨度较大,本研究主要分析在不同年龄层的骨质疏松患者中,二磷酸盐治疗前后血清细胞因子的水平与骨密度的变化,为骨质疏松的诊断及疗效监测提供新的方向。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2017 年 6 月至 2019 年 3 月在本医院就诊的骨质疏松患者 164 例,其中男 79 例,女 85 例;年龄 40~87 岁,平均(65.43 $\pm$ 28.24)岁。纳入标准:(1)骨质疏松诊断标准参考《中国人骨质疏松建议诊断标准》<sup>[6]</sup>,双能 X 线吸收法(DXA)测定 T 值,若 T $\leq$ -2.5SD 符合骨质疏松标准;(2)骨质疏松入组者均为首次诊断,且尚未服用治疗药物者;(3)取得患者的书面知情同意书。排除标准:(1)入组前服用过影响骨代谢的各种药物者;(2)肝肾疾病、内分泌疾病、代谢营养性骨病、恶性肿瘤等继发性骨质疏松者;(3)合并严重心血管病者;(4)研究过程中主动退出者;(5)治疗途中中断服药治疗者;(6)失访者。该研究经本院医学伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署书面知情同意书。将 164 例患者按照不同年龄段分为 4 组,A 组( $n=38$ ):40~<50 岁;B 组( $n=41$ ):50~<60 岁;C 组( $n=41$ ):60~<70 岁;D 组( $n=44$ ): $\geq$ 70 岁。各组患者在性别、体质量指数(BMI)、合并症、主要症状等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

4 组患者均在常规药物(碳酸钙 D3 片,惠氏制药有限公司,国药准字:H10950029,规格:钙 600 mg/维

生素 D3 125 U,口服 1 粒/次,每天 1 次,30 d 为 1 个疗程,持续治疗 6 个疗程)治疗基础上,予以二磷酸盐类片治疗,采用阿仑膦酸钠片(福善美,杭州默沙东制药有限公司,国药准字 J20130085,规格:每片 70 mg)每次 70 mg 口服,每周 1 次,30 d 为 1 个疗程,持续治疗 6 个疗程。

表 1 各组患者一般临床资料比较

| 项目                                     | A 组<br>( $n=38$ ) | B 组<br>( $n=41$ ) | C 组<br>( $n=41$ ) | D 组<br>( $n=44$ ) |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 性别(男/女, $n$ )                          | 17/21             | 20/21             | 21/20             | 21/23             |
| BMI[ $n$ (%), $\text{kg}/\text{m}^2$ ] |                   |                   |                   |                   |
| <18.5                                  | 2(5.26)           | 3(7.32)           | 5(12.20)          | 5(11.36)          |
| 18.50~<24.0                            | 30(78.95)         | 33(80.49)         | 32(78.05)         | 34(77.27)         |
| $\geq$ 24.0                            | 6(15.79)          | 5(12.20)          | 4(9.76)           | 5(11.36)          |
| 合并症[ $n$ (%)]                          |                   |                   |                   |                   |
| 糖尿病                                    | 14(36.84)         | 13(31.71)         | 12(29.27)         | 15(34.09)         |
| 高血压                                    | 4(10.53)          | 7(17.07)          | 9(21.95)          | 8(18.18)          |
| 高血脂                                    | 9(23.68)          | 8(19.51)          | 10(24.39)         | 12(27.27)         |
| 主要症状[ $n$ (%)]                         |                   |                   |                   |                   |
| 腰背疼痛                                   | 12(31.58)         | 11(26.83)         | 14(34.15)         | 13(29.54)         |
| 四肢乏力                                   | 16(42.10)         | 18(43.90)         | 20(48.78)         | 21(47.73)         |
| 夜间抽筋                                   | 15(39.47)         | 14(34.15)         | 17(41.46)         | 14(31.82)         |
| 骨折                                     | 5(13.16)          | 7(17.07)          | 7(17.07)          | 9(20.45)          |

#### 1.2.2 检测各组患者治疗前后血液中细胞因子和骨密度水平

(1)骨密度检测:双能 X 线骨密度测定仪,型号为 ASY-05119,美国 Hologic 公司生产;检测方法为 DXA。测定患者 L<sub>1-4</sub> 和股骨近端部位(股骨颈、大转子、Ward's 三角)骨密度。(2)血液标本采集及检测:所有受检者均于清晨空腹采集静脉血液,2 h 内分离血清,-20℃保存待检。测定 25 羟维生素 D(25-OHD)、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素 N 端中分子片段(N-MID),试剂盒购自艾来萨生物科技(中国上海)有限公司[批号:25-OHD(20141217)、ALP(20131211)、N-MID(20141201)],检测仪器为罗氏 Elecsys 2010 型全自动化学发光仪。血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-2 及 IL-10 检测方法为 ELISA。试剂盒购于中国博士德公司,所有操作均严格按说明书进行。

#### 1.3 统计学处理

数据采用 SPSS21.0 统计学软件进行分析,计量资料符合正态分布的以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验。相关性分析采用 Pearson 积差分析。检验水准

表 2 各组患者骨代谢指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目            | A 组(n=38)   | B 组(n=41)   | C 组(n=41)                 | D 组(n=44)                 |
|---------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|
| 25-OHD(ng/mL) | 41.40±14.29 | 39.38±13.70 | 35.30±12.92 <sup>ab</sup> | 29.37±9.73 <sup>ab</sup>  |
| ALP(U/L)      | 63.91±15.83 | 70.39±16.25 | 75.89±13.02 <sup>a</sup>  | 79.73±14.04 <sup>ab</sup> |
| N-MID(ng/mL)  | 21.88±7.33  | 20.94±7.56  | 19.55±6.03                | 17.34±6.96 <sup>ab</sup>  |

<sup>a</sup>: P<0.05, 与 A 组比较; <sup>b</sup>: P<0.05, 与 B 组比较。

表 3 各组患者治疗前后骨密度比较( $\bar{x} \pm s$ , mg/cm<sup>2</sup>)

| 部位               | A 组(n=38)     |                            | B 组(n=41)     |                            |
|------------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
|                  | 治疗前           | 治疗后                        | 治疗前           | 治疗后                        |
| L <sub>1-4</sub> | 732.30±127.21 | 766.43±10.02 <sup>a</sup>  | 733.54±96.91  | 747.83±110.74 <sup>a</sup> |
| 股骨颈              | 571.91±132.28 | 645.63±111.02 <sup>a</sup> | 578.73±118.06 | 618.91±110.60 <sup>a</sup> |
| 大转子              | 490.66±119.22 | 505.03±114.70              | 494.53±114.32 | 503.14±105.27              |
| Ward's 三角        | 455.42±133.40 | 478.18±129.42 <sup>a</sup> | 458.30±117.15 | 461.82±118.25 <sup>a</sup> |

续表 3 各组患者治疗前后骨密度比较( $\bar{x} \pm s$ , mg/cm<sup>2</sup>)

| 部位               | C 组(n=41)     |                            | D 组(n=44)     |                            |
|------------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
|                  | 治疗前           | 治疗后                        | 治疗前           | 治疗后                        |
| L <sub>1-4</sub> | 730.02±101.12 | 743.88±122.39 <sup>a</sup> | 736.31±117.03 | 747.73±121.01 <sup>a</sup> |
| 股骨颈              | 586.30±133.19 | 585.73±127.05              | 573.83±102.77 | 588.68±119.92 <sup>a</sup> |
| 大转子              | 495.52±106.63 | 501.38±133.53              | 489.39±97.03  | 507.55±131.17              |
| Ward's 三角        | 460.30±126.17 | 460.38±132.93              | 453.32±113.93 | 464.55±126.17 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>: P<0.05, 与治疗前比较。

α=0.05, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患者骨代谢指标及治疗前后骨密度比较

各组患者治疗前骨代谢指标比较差异均有统计学意义(P<0.05), 见表 2; A、B、D 组患者治疗后, L<sub>1-4</sub>、股骨颈、Ward's 三角及大转子骨密度值较治疗前上升, 除大转子骨密度值外, 其余均有统计学意义(P<0.05); C 组患者只有 L<sub>1-4</sub> 密度值较治疗前明显上升(P<0.05), 见表 3。

### 2.2 各组患者治疗前后骨密度改变值比较

A 组治疗后, L<sub>1-4</sub>、股骨颈骨密度和 Ward's 三角骨密度改变值明显高于其余 3 组, 差异均有统计学意义(P<0.05)。B 组仅股骨颈的骨密度改变值明显高于 C、D 组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表 4。

### 2.3 各组患者治疗前后血清细胞因子水平比较

治疗前各组患者血清细胞因子水平比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 治疗后, A、B、C、D 组患者 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 水平较治疗前均明显降低(P<0.05); 但 IL-2 和 IL-10 水平与治疗前比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 见表 5。

表 4 各组患者治疗前后骨密度改变值比较( $\bar{x} \pm s$ , mg/cm<sup>2</sup>)

| 部位               | A 组(n=38)   | B 组(n=41)                | C 组(n=41)                | D 组(n=44)                |
|------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| L <sub>1-4</sub> | 37.78±21.93 | 11.21±28.35 <sup>a</sup> | 14.21±8.71 <sup>a</sup>  | 14.55±10.39 <sup>a</sup> |
| 股骨颈              | 65.25±26.33 | 44.49±23.51 <sup>a</sup> | 15.62±9.83 <sup>ab</sup> | 10.77±9.54 <sup>ab</sup> |
| 大转子              | 12.55±8.29  | 13.72±9.03               | 11.22±5.47               | 13.41±6.84               |
| Ward's 三角        | 19.62±5.37  | 7.02±7.38 <sup>a</sup>   | 6.50±3.02 <sup>a</sup>   | 6.07±4.43 <sup>a</sup>   |

<sup>a</sup>: P<0.05, 与 A 组比较; <sup>b</sup>: P<0.05, 与 B 组比较。

表 5 各组患者血清细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

| 部位    | A 组(n=38)    |                          | B 组(n=41)                 |                          | C 组(n=41)                  |                          | D 组(n=44)                  |                          |
|-------|--------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
|       | 治疗前          | 治疗后                      | 治疗前                       | 治疗后                      | 治疗前                        | 治疗后                      | 治疗前                        | 治疗后                      |
| TNF-α | 78.33±5.01   | 38.11±4.70 <sup>a</sup>  | 82.55±6.04 <sup>b</sup>   | 45.83±4.63 <sup>a</sup>  | 87.43±6.20 <sup>bc</sup>   | 48.13±4.93 <sup>a</sup>  | 97.15±6.31 <sup>bc</sup>   | 73.19±6.11 <sup>a</sup>  |
| IL-1β | 27.23±7.99   | 25.02±4.93 <sup>a</sup>  | 29.24±7.10 <sup>b</sup>   | 24.38±5.01 <sup>a</sup>  | 31.23±7.99 <sup>bc</sup>   | 26.02±5.13 <sup>a</sup>  | 35.32±6.09 <sup>bc</sup>   | 30.02±7.12 <sup>a</sup>  |
| IL-6  | 33.16±5.22   | 18.28±5.50 <sup>a</sup>  | 35.17±5.83 <sup>b</sup>   | 24.08±6.32 <sup>a</sup>  | 37.59±5.63 <sup>bc</sup>   | 27.77±5.62 <sup>a</sup>  | 38.72±8.18 <sup>bc</sup>   | 32.70±6.23 <sup>a</sup>  |
| IL-8  | 115.62±23.53 | 50.56±18.64 <sup>a</sup> | 118.62±22.29 <sup>b</sup> | 67.58±22.77 <sup>a</sup> | 123.65±26.39 <sup>bc</sup> | 71.56±20.68 <sup>a</sup> | 128.88±31.39 <sup>bc</sup> | 80.28±27.32 <sup>a</sup> |
| IL-2  | 188.38±46.32 | 201.24±46.27             | 189.38±43.12              | 204.22±67.32             | 191.92±42.48               | 210.52±56.25             | 194.77±39.31 <sup>bc</sup> | 208.61±48.28             |
| IL-10 | 4.44±7.93    | 4.23±6.57                | 4.67±8.23                 | 4.02±6.76                | 4.83±9.36 <sup>bc</sup>    | 4.02±6.76                | 4.10±8.37 <sup>bc</sup>    | 3.67±5.30                |

<sup>a</sup>: P<0.05, 与治疗前比较; <sup>b</sup>: P<0.05, 与 A 组治疗前比较; <sup>c</sup>: 与 B 组治疗前比较。

## 2.4 各组患者治疗前后血清细胞因子水平改变值比较

治疗后,仅 A 组的 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平的改变值均高于其余 3 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。IL-1 $\beta$  水平改变值各组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 6。

## 2.5 各组患者血清细胞因子水平与 L<sub>1~4</sub> 的骨密度相关性分析

各组患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 水平与 L<sub>1~4</sub> 的骨密度呈负相关,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );IL-2 和 IL-10 水平与 L<sub>1~4</sub> 的骨密度均无明显

相关性( $P > 0.05$ ),见表 7。

表 6 各组患者血清细胞因子水平改变值比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

| 部位            | A 组<br>(n=38)     | B 组<br>(n=41)                  | C 组<br>(n=41)                  | D 组<br>(n=44)                  |
|---------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| TNF- $\alpha$ | 51.53 $\pm$ 22.81 | 34.55 $\pm$ 25.01 <sup>a</sup> | 31.89 $\pm$ 11.46 <sup>a</sup> | 27.88 $\pm$ 10.32 <sup>a</sup> |
| IL-1 $\beta$  | 4.90 $\pm$ 8.23   | 5.67 $\pm$ 7.04                | 2.81 $\pm$ 9.03                | 5.71 $\pm$ 9.06                |
| IL-6          | 18.69 $\pm$ 8.17  | 6.79 $\pm$ 9.83 <sup>a</sup>   | 5.69 $\pm$ 7.18 <sup>a</sup>   | 8.05 $\pm$ 6.82 <sup>a</sup>   |
| IL-8          | 70.88 $\pm$ 15.63 | 51.83 $\pm$ 14.30 <sup>a</sup> | 46.71 $\pm$ 14.66 <sup>a</sup> | 50.01 $\pm$ 4.77 <sup>a</sup>  |

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 A 组比较。

表 7 各组患者血清细胞因子与 L<sub>1~4</sub> 的骨密度相关性分析( $r$ )

| 变量            | A 组(n=38) |       | B 组(n=41) |       | C 组(n=41) |       | D 组(n=44) |       |
|---------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
|               | $r$       | $P$   | $r$       | $P$   | $r$       | $P$   | $r$       | $P$   |
| TNF- $\alpha$ | -0.839    | <0.01 | -0.732    | <0.01 | -0.850    | <0.01 | -0.754    | <0.01 |
| IL-1 $\beta$  | -0.639    | <0.01 | -0.784    | <0.01 | -0.727    | <0.01 | -0.837    | <0.01 |
| IL-6          | -0.863    | <0.01 | -0.821    | <0.01 | -0.830    | <0.01 | -0.759    | <0.01 |
| IL-8          | -0.754    | <0.01 | -0.803    | <0.01 | -0.802    | <0.01 | -0.848    | <0.01 |
| IL-2          | 0.082     | >0.05 | 0.037     | >0.05 | 0.039     | >0.05 | 0.047     | >0.05 |
| IL-10         | 0.073     | >0.05 | 0.063     | >0.05 | 0.029     | >0.05 | 0.066     | >0.05 |

## 3 讨 论

骨质疏松是由于骨成熟后,破骨细胞对旧骨吸收和成骨细胞形成新骨处于的动态平衡,任何导致骨吸收超过骨形成的因素均可能导致骨质疏松的发生<sup>[7]</sup>。随着年龄的增长,造成骨吸收超过骨形成的因素逐渐增多,极易引发骨质疏松。有研究指出,TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-2 及 IL-10 等在骨质疏松形成过程中发挥关键作用,其可以导致机体骨形成发生障碍,并加强骨吸收活动<sup>[8]</sup>。研究表明,除目前常用的评价骨代谢状态的指标主要为生化指标、激素水平和骨代谢物外,血液中相关细胞因子的检测对于骨质疏松的诊断、预测骨丢失及疗效监测等有重要的意义<sup>[9]</sup>。TNF- $\alpha$  是一种骨吸收诱导剂,能刺激破骨细胞前体细胞的增殖与分化,促进骨吸收,此外还能抑制新骨的形成和钙化<sup>[10-11]</sup>。IL-1 $\beta$  是一种骨吸收刺激因子,与骨代谢有密切的关系,骨组织的高转换状态常伴有骨组织和外周血 IL-1 $\beta$  水平升高,在骨质疏松中具有重要作用;IL-1 $\beta$  被认为是破骨细胞的重要激活因子,也是决定骨密度的重要因素,能强有力刺激破骨细胞性骨吸收<sup>[12]</sup>。IL-6 是一种多功能的细胞因子,正常人体血清中水平较低。随着年龄的增长或绝经出现,血中 IL-6 水平升高。IL-6 是促进骨吸收的重要细胞因子,可刺激破骨细胞生成而促使骨吸收增强<sup>[10]</sup>。IL-6 可作用于破骨细胞的早期阶段,刺激破骨细胞前体细

胞分裂增殖,增加破骨细胞的数量,刺激正常成熟的破骨细胞形成骨吸收陷窝;且 IL-6 还能通过增加胶原酶的释放而加强骨基质降解,影响成骨细胞的活性,为破骨细胞发挥作用提供合适的微环境<sup>[13]</sup>。IL-8 是促进骨吸收的重要细胞因子,可刺激破骨细胞发生促使骨吸收增强<sup>[14]</sup>。有研究发现绝经后骨质疏松患者 IL-8 表达水平与骨密度呈负相关<sup>[15]</sup>。IL-2 是主要由 Th1 细胞产生的一种细胞因子,通过旁分泌或自分泌方式参与骨代谢,是促进骨吸收因子,也是破骨细胞增殖分化所必不可少的因子。在骨质疏松的患者体内,IL-2 有高度表达趋势,其机制可能为 IL-2 通过促进成骨细胞的凋亡进而抑制骨质疏松性骨折的愈合<sup>[9,16]</sup>。IL-10 水平降低,可促使 IL-6 等细胞因子合成增加,进而导致骨吸收的增强,故在骨质疏松发病过程中起重要作用<sup>[17-18]</sup>。

阿仑膦酸盐是一种临床常用的治疗骨质疏松的二磷酸盐类药物,其治疗骨质疏松疗效显著,能够有效提高治疗效果,降低不良反应,改善骨密度,在不同年龄段的安全性均较高<sup>[19-20]</sup>。朱汉民等<sup>[21]</sup>研究发现,不同年龄骨质疏松患者服用阿仑膦酸钠治疗后,骨密度均有升高,且高龄患者 L<sub>2~4</sub> 和 Ward's 三角区的骨密度的增幅略低于年龄低的患者,而股骨颈部骨密度的增幅略高于年龄低的患者。许多细胞因子,包括 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等,已经被报道可以促进骨质吸收。彭文旭<sup>[22]</sup>研究表明,阿仑膦酸钠能够有效降低骨质疏松患者促炎细胞因子(IL-8、IL-10 及 TNF- $\alpha$ )水

平,明显改善骨痛,增加骨密度。但目前尚无对阿仑膦酸钠治疗后,不同年龄段骨质疏松患者的细胞因子进行分析。基于此,作者观察了不同年龄层的骨质疏松患者在二磷酸盐治疗后的效果,且进一步观察了血清细胞因子水平的变化,探索二磷酸盐对不同年龄阶段骨质疏松患者的疗效及对细胞因子的影响,以及分析疗效与细胞因子变化的相关性。结果显示年龄较低的患者对于二磷酸盐治疗的反应性更好,随着年龄增长患者对二磷酸盐治疗的反应性较差。分析其原因可能是由于二磷酸盐对低转换骨质疏松的疗效更佳<sup>[20]</sup>。各组患者治疗之后,TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 水平呈下降趋势,且与 L<sub>1-4</sub> 骨密度值呈负相关( $P < 0.01$ );IL-2 和 IL-10 水平与 L<sub>1-4</sub> 骨密度无明显相关性( $P > 0.05$ )。治疗后,A 组患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平改变值均明显大于其余 3 组。提示二磷酸盐治疗对于非高龄患者骨密度的影响可能与影响了血清细胞因子水平有关。此外,本研究结果还显示,各组患者血清 IL-2 和 IL-10 水平无明显改变,这一结果似乎与其在骨质疏松发病机制中对骨吸收的影响不一致。有研究表明,IL-2 促进破骨细胞增殖分化,促进骨吸收;IL-10 具有抗破骨细胞活性,可能间接抑制破骨细胞前体的分化<sup>[23]</sup>。然而,关于细胞因子与病理性骨重塑的研究,尤其是对外周血细胞因子分泌的研究还存在一些争议。这些差异可能与使用的方法不同或志愿者的年龄和绝经后的年龄不同有关。

综上所述,本研究结果表明低年龄骨质疏松患者对维生素 D、钙制剂、二磷酸盐治疗反应性更好,且治疗过程中,血清细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8)与骨密度的变化有一定的相关性。因此,这些血清细胞因子可能成为骨质疏松患者诊断和治疗检测的指标,用于判断骨质疏松严重程度,对于临床治疗有一定指导意义。

## 参考文献

- [1] BANDEIRA L, LEWIECKI E M, BILEZIKIAN J P. Romosozumab for the treatment of osteoporosis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2017, 17(2):255-263.
- [2] 李延红, 龚福太, 石耀武, 等. 原发性骨质疏松症中西医结合治疗现状及研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(5):690-694.
- [3] 谭蕾, 孙振青. 探究双膦酸盐类药物治疗骨质疏松的临床疗效及安全性[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(93):90, 98.
- [4] 卞庆来, 邹小娟, 沈霖. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症肾虚血瘀证的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1):308-312.
- [5] AZIZIEH F, RAGHUPATHY R, SHEHAB D, et al. Cytokine profiles in osteoporosis suggest a proresorptive bias[J]. Menopause, 2017, 24(9): 1057-1064.
- [6] 张妍. 唑来膦酸治疗老年性骨质疏松的临床观察[J]. 北方药学, 2018, 15(1):8-9.
- [7] 田利民, 杨睿斐, 魏莲花, 等. 甘肃省绝经女性和老年男性骨质疏松流行病学调查及相关影响因素分析[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(2):142-148.
- [8] WANG T, YU X, HE C. Pro-inflammatory cytokines: cellular and molecular drug targets for glucocorticoid-induced-osteoporosis via osteocyte[J]. Curr Drug Targets, 2019, 20(1):1-15.
- [9] ZHANG J, FU Q, REN Z, et al. Changes of serum cytokines-related Th1/Th2/Th17 concentration in patients with postmenopausal osteoporosis[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(3): 183-190.
- [10] 徐俊. 防风多糖治疗骨质疏松大鼠的效果及对血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF $\beta$ 1、NO、NOS 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3):678-680.
- [11] 李凝旭, 黄莺, 涂艳, 等. 绝经后女性骨密度与雌激素水平、免疫细胞因子和骨代谢指标的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(8):1201-1204.
- [12] 鲍晓雪, 王娜, 李玉坤, 等. 血清 OPG、TGF- $\beta$  和 IL-6 水平对绝经后骨量减少合并 2 型糖尿病患者骨折风险的预测[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2018, 4(1):9-13.
- [13] 马铭, 任汉强. IL-37 通过调控 M-CSF 和抑制 IL-6-JAK2/STAT3 信号通路抑制骨质疏松的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(10): 1552-1556.
- [14] 李玉琴, 苏晓乾. 补肾安神汤对围绝经期骨痛患者骨吸收的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(7):1573-1576.
- [15] 安晓汾. 唑来膦酸钠对围绝经期综合征伴骨质疏松患者的临床疗效及 IL-8、IL-10、骨钙素水平的影响[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(23):145-146.
- [16] YAN N, WEN D S, ZHAO Y R, et al. Epimedium sagittatum inhibits TLR4/MD-2 mediated NF- $\kappa$ B signaling pathway with anti-inflammatory activity[J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1):303.
- [17] 李春亮, 罗成林, 朱海勇, 等. 骨质疏松合并压缩性骨折患者 Th17 细胞功能测定及其与骨代谢的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(10): 1145-1148.

- [3] 毛理纳,罗予,刘娜,等.  $\beta$ -内酰胺类抗生素临床应用现状分析[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2015,27(5):560-653.
- [4] 陈怡丽,黄汉,张丹丹. 某院小儿尿路感染常见细菌菌群分布及耐药谱分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2014,24(12):1797-1799.
- [5] 王凤珠. 儿童泌尿系统感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国卫生标准管理, 2018,9(15):112-114.
- [6] 苏敏. 儿童泌尿道感染 980 株病原菌分布及耐药性分析[J]. 儿科药学杂志, 2017(8):35-38.
- [7] 王文娟,马承泰,纪方方,等. 肠球菌致尿路感染的院内分布特点与耐药性分析[J]. 实用医药杂志, 2017,34(6):501
- [8] 陈玉玉,张秋桂,吴移谋,等. 2010 年~2011 年衡阳地区泌尿系感染病原菌调查和药敏谱分析[J]. 中南医学科学杂志, 2013,41(1):43-45.
- [9] 姑丽巴哈·尼亚孜,阿依努尔·艾斯卡尔. 儿童泌尿系感染大肠埃希菌的耐药性及抗菌药物分析[J]. 临床医药文献杂志, 2018,60(5):36.
- [10] LEE Y, LEE D G, LEE S H, et al. Risk factor analysis of ciprofloxacin-resistant and extended spectrum Beta-Lactamases pathogen-induced acute bacterial prostatitis in Korea [J]. J Kor Med Sci, 2016,31(11):1808-1813.
- [11] 冯桂玲,邱小梅,林爱心,等. 儿童泌尿系统感染大肠埃希菌的耐药性及抗菌药物分析[J]. 黑龙江医药, 2017,30(5):992-994.
- [12] CHONG Y, ITO Y, KAMIMURA T. Genetic evolution and clinical impact in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* [J]. Infect Genet Evol, 2011,11(7):1499-1504.
- [13] 唐毅. 浅谈导致小儿发生泌尿系统感染的病原菌及耐药性[J]. 当代医药论丛, 2017,15(24):77-79.
- [14] 余灵芳,杨青,王德选,等. 小儿尿路感染病原菌 8 年变迁及耐药分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2013,28(9):707-710.
- [15] TANEJA N, CHATTERJEE S S, SINGH M, et al. Pediatric urinary tract infections in a tertiary care center from north India [J]. Indian J Med Res, 2010,131(1):101-105.
- [16] 黄玉环,谭尚华,梁洁玲. 158 株肠球菌临床分布及耐药性分析[J]. 实用临床医学, 2018,19(11):28-30.
- [17] 王志勤,杨杰瑞,沈珩,等. 568 株粪肠球菌和屎肠球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 首都食品与医药, 2018,25(14):83-84.
- [18] 张伟,商安全,孙莉,等. 焦作市某医院 228 株肠球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 现代预防医学, 2017,44(10):1908-1910.
- [19] 陈椰,谢永强,魏青,等. 儿童泌尿系感染病原菌分布及耐药性 10 年变迁[J]. 临床儿科杂志, 2015,33(6):525-527.

(收稿日期:2019-04-26 修回日期:2019-10-10)

(上接第 395 页)

- [18] 宋成林,陈亚凤,戴俭宇,等. 电针对变应性接触性皮炎模型小鼠病变组织的形态、病理以及外周血中 IL-6、IL-10、IL-17 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018,36(6):1461-1464.
- [19] 韩冬梅. 探究双膦酸盐类药物治疗骨质疏松的临床疗效及安全性评估[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017,17(13):117.
- [20] 齐鹏坤,于冬冬,韩煜. 龟鹿二仙汤合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症[J]. 中华中医药杂志, 2018,33(11):5270-5272.
- [21] 朱汉民,顾美娣,吴素芬,等. 阿仑膦酸钠对不同年龄骨质疏松症的疗效比较[J]. 老年医学与保健, 2003,9(2):93-95.
- [22] 彭文旭. 阿仑膦酸钠对老年骨质疏松患者血清 IL-8、IL-10 及 TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016,36(18):4545-4547.
- [23] EVANS K E, FOX S W. Interleukin-10 inhibits osteoclastogenesis by reducing NFATc1 expression and preventing its translocation to the nucleus [J]. BMC Cell Biol, 2007,8(1):4.

(收稿日期:2019-05-06 修回日期:2019-09-29)