实用中西医结合临床 2021 年 9 月第 21 卷第 18 期

更年期骨质疏松妇女血清白细胞介素-33 水平与骨代谢指标的关系分析

王治宽[1]　刘德宽[2]

（1 河南省鹤壁市淇县人民医院内分泌科　淇县 456750；2 河南省鹤壁市人民医院内分泌科　鹤壁 458030）

摘要：目的：对更年期骨质疏松妇女的血清白细胞介素-33(IL-33)水平与骨代谢指标的相关性进行分析。方法：选取 2020 年 1 月~2021 年 1 月确诊更年期骨质疏松妇女 75 例作为观察组，选取同期进行健康体检的更年期骨密度正常妇女 75 例作为对照组。比较两组年龄、体质量指数(BMI)、血磷、血钙、碱性磷酸酶(ALP)、甲状旁腺激素(PTH)、骨密度(BMD)以及骨代谢指标[骨碱性磷酸酶(NBAP)、骨钙素(OC)、I 型胶原交联 C 末端肽(ICTP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP-5b)]水平，并进行 Pearson 相关分析。结果：两组腰椎 BMD、股骨颈 BMD、PTH、OC、NBAP、ICTP、TRACP-5b、IL-33 比较，差异具有统计学意义($P<0.05$)；Pearson 相关分析结果显示，血清 IL-33 水平与腰椎和股骨颈 BMD 呈正相关，而与年龄、BMI、PTH、OC、NBAP、ICTP、TRACP-5b 水平呈负相关($P<0.05$)；多元回归结果表明，年龄、BMI、腰椎 BMD、股骨颈 BMD、PTH、OC、NBAP、ICTP、TRACP-5b 是更年期骨质疏松妇女血清 IL-33 水平降低的独立预测因子。结论：血清 IL-33 水平异常能够反映更年期骨质疏松妇女疾病情况，是股骨颈和腰椎骨密度降低和骨代谢异常的危险因素。

关键词：更年期骨质疏松；白细胞介素-33；骨代谢指标；骨密度；相关性

中图分类号：R589.5　　**文献标识码**：B　　doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.18.056

骨质疏松是更年期妇女临床常见疾病之一，患者主要临床表现为腰背部疼痛、后凸畸形、进行性椎体塌陷等，严重者可导致骨折，严重威胁更年期妇女的身体健康和生活质量[1]。因此防控更年期骨质疏松十分必要。既往研究证实，骨质疏松症多因破骨细胞进行骨吸收和由成骨细胞介导的骨形成之间平衡被破坏所致，骨微观结构破坏，骨量减少，而这一过程受到严格的免疫调控，骨细胞的活性受细胞因子调节[2]。有研究已表明，作为白细胞介素（IL）-1 细胞因子家族成员之一，IL-33 在调节适应性免疫、炎症过程和对环境压力的反应方面扮演着重要角色，对骨细胞具有重要的作用[3-4]。然而，到目前为止，IL-33 在更年期骨质疏松患者中的作用尚未被研究。基于此，本研究探讨更年期骨质疏松症患者的血清 IL-33 水平与骨代谢指标之间的相关性，以期为临床早期诊断更年期女性骨质疏松提供有效依据。现报道如下：

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2020 年 1 月~2021 年 1 月我院确诊为骨质疏松的更年期妇女 75 例作为观察组，选取同期我院进行健康体检骨密度正常的更年期妇女 75 例作为对照组。纳入标准：(1)处于更年期阶段；(2)无严重精神疾病。排除标准：(1)病理性骨折者；(2)患有恶性肿瘤者；(3)不能配合完成试验者；(4)临床资料不完整者。本研究获得鹤壁市淇县人民医院医学伦理委员会批准，患者均知晓研究目的并签署书面知情同意书。

1.2　研究方法　(1)采用 X 线骨密度仪检测所有研究对象腰椎及左侧股骨颈骨密度。(2)采用全自动生化分析仪及相应配套试剂盒测定碱性磷酸酶(ALP)、甲状旁腺激素(PTH)、血钙(Ca^{2+})、血磷(P^{3+})水平。(3)采取两组研究对象空腹静脉血 4 ml，抗凝处理，并以 3 000 r/min 转速离心 5 min，将获得的血清采用酶联免疫吸附法检测骨代谢指标 [骨碱性磷酸酶(NBAP)、骨钙素(OC)、I 型胶原交联 C 末端肽(ICTP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP-5b)]以及 IL-33 水平，检测步骤参考试剂盒的说明书。

1.3　统计学方法　采用 SPSS23.0 软件处理数据，计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用 t 检验；采用 Pearson 分析 IL-33 水平与其他临床指标的相关性，同时在校正其他因素后，行多元回归分析以确定每个独立变量的影响。$P<0.05$ 提示差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　两组一般特征和检测指标对比　两组年龄、体质量指数(BMI)、ALP、Ca^{2+}、P^{3+} 水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，而两组腰椎 BMD、股骨颈 BMD、PTH、OC、NBAP、ICTP、TRACP-5b、IL-33 比较，差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1　两组一般特征和检测指标对比($\bar{x}\pm s$)

项目	观察组(n=75)	对照组(n=75)	t	P
年龄(岁)	65.39± 6.60	63.48± 6.56	1.78	0.08
BMI(kg/m^2)	23.89± 2.40	23.56± 2.37	0.85	0.40
腰椎 BMD(g/cm^2)	0.97± 0.13	0.75± 0.09	12.05	0.00
股骨颈 BMD(g/cm^2)	0.98± 0.09	0.64± 0.06	27.22	0.00
PTH(pg/ml)	68.87± 6.92	61.84± 6.20	6.55	0.00
ALP(U/L)	123.30± 12.25	120.28± 11.24	1.57	0.12
Ca^{2+}(mg/dl)	9.20± 0.81	8.97± 0.75	1.80	0.07
P^{3+}(mg/dl)	1.20± 0.13	1.17± 0.12	1.47	0.14
OC(μg/L)	26.86± 2.65	20.65± 2.46	14.87	0.00
NBAP(μg/L)	29.53± 2.43	22.76± 2.47	16.96	0.00
ICTP(μg/L)	0.91± 0.08	0.74± 0.09	12.23	0.00
TRACP-5b(mg/L)	4.87± 0.43	3.65± 0.44	17.17	0.00
IL-33(pg/ml)	3.54± 0.36	13.65± 5.40	16.18	0.00

2.2 Pearson 相关分析结果 血清 IL-33 水平与腰椎和股骨颈 BMD 呈正相关，而与年龄、BMI、PTH、OC、NBAP、ICTP、TRACP-5b 水平呈负相关（P<0.05）。血清 IL-33 与 ALP、Ca^{2+}、P^{3+} 水平无相关性（P>0.05）。见表 2。

表 2 Pearson 相关分析结果

指标	IL-33	
	r	P
年龄	-0.204	0.007
BMI	-0.369	0.002
腰椎 BMD	0.579	0.001
股骨颈 BMD	0.473	0.001
PTH	-0.401	0.006
ALP	-0.408	0.090
Ca^{2+}	-0.048	0.172
P^{3+}	-0.069	0.062
OC	-0.337	0.005
NBAP	-0.315	0.003
ICTP	-0.274	0.002
TRACP-5b	-0.230	0.004

2.3 更年期骨质疏松妇女的多元回归结果 以血清 IL-33 水平为因变量，并以其他临床资料为自变量。多元回归结果表明，年龄、BMI、腰椎 BMD、股骨颈 BMD、PTH、OC、NBAP、ICTP、TRACP-5b 是更年期骨质疏松妇女血清 IL-33 水平降低的独立预测因子（P<0.05）。见表 3。

表 3 更年期骨质疏松妇女的多元回归结果

项目	B	SE	β	t	P
年龄	-0.058	0.081	-0.019	-0.050	0.003
BMI	-0.019	0.168	-0.007	-0.082	0.009
腰椎 BMD	33.68	4.662	-0.390	-7.119	0.000
股骨颈 BMD	31.57	3.991	-0.300	-7.552	0.000
PTH	4.883	1.270	0.168	2.119	0.015
ALP	2.570	0.739	0.035	0.909	0.084
Ca^{2+}	-0.361	0.460	-0.269	-0.338	0.552
P^{3+}	-0.552	0.463	-0.168	-0.664	0.770
OC	-0.160	0.162	-0.081	-1.249	0.021
NBAP	-0.452	0.184	-0.093	-1.258	0.025
ICTP	-0.468	0.187	-0.096	-1.263	0.026
TRACP-5b	-0.165	0.166	-0.085	-1.250	0.020

3 讨论

骨质疏松已成为更年期妇女常见症状之一，患者多有乏力、虚汗、焦躁等表现，对患者造成严重的身心困扰。研究表明，更年期妇女出现骨质疏松症状的直接因素为骨代谢紊乱、骨密度降低[5]，因此对其进行针对性干预对改善绝经后骨质疏松症预后具有重要意义。然而，受年龄、移动状况等因素影响，以骨密度为基础诊断骨质疏松的风险存在差异，因此如何快速有效进行诊断和治疗也已成为临床工作者探索的热点。

现阶段，IL-33 被认为是一种多效性细胞因子，既可以促进炎症消退也可以导致疾病的发生发展，在许多自身免疫性疾病的发展中也起着关键作用。既往也有研究指出，免疫系统和炎症对骨骼影响是由细胞因子介导的，在控制骨骼健康的复杂骨重塑过程中发挥着重要作用[6]。然而，并非所有参与骨代谢的细胞因子都具有控制骨骼健康效应，最终效果取决于靶细胞、抑制剂和（或）刺激控制因子的联合作用。本研究观察组 IL-33 水平明显低于对照组，而观察组 OC、NBAP、ICTP、TRACP-5b 水平均高于对照组（P<0.05），提示 IL-33 对绝经后妇女的骨代谢有重要作用，与既往研究结果一致。IL-33 抑制核因子 κB 受体活化因子配基依赖性破骨细胞的形成，对骨再建周期中的骨吸收、骨形成具有直接刺激作用，该指标可反映患者骨质疏松严重程度[7]。IL-33 在骨重塑中的调节作用也部分由激素介导，本研究通过对更年期骨质疏松患者血清 PTH 进行检测，发现血清 IL-33 与 PTH 呈明显负相关，Pearson 相关分析结果与机体内 IL-33 和 PTH 强烈抑制的观察结果一致，这亦能够进一步证实血清 IL-33 可能参与骨细胞介导的合成代谢作用。IL-33 与 OC、NBAP、ICTP、TRACP-5b 等骨合成代谢标志物之间的负相关性也证实了这一研究结论。既往有大量研究证实，骨质疏松症是 Th1/Th17 细胞介导的炎症性疾病，而体外和体内的观察结果表明，Th2 细胞因子可能延缓骨质疏松症的发展，而 IL-33 能增强 Th2 免疫反应表现出保护作用[8-9]。本研究 Pearson 相关分析及多元回归结果显示，与年龄相关的健康女性相比，更年期骨质疏松妇女血清 IL-33 浓度明显偏低。然而，由于其他因素和破骨细胞生成因子的干扰，加之骨质疏松进展和 BMD 降低，IL-33 对骨骼的保护作用可能趋于消失。故而，IL-33 可能被认为是骨细胞活性的重要内源调节因子，反映骨细胞合成胶原能力及骨转换情况，并发挥抗破骨细胞增生和刺激破骨细胞作用[10]。但是，IL-33 本身也可能是一把双刃剑，这是因为各种相关细胞因子之间的平衡是非常复杂的，其具体效应多是取决于具体疾病阶段。

总之，更年期骨质疏松妇女血清 IL-33 水平与机体骨密度及骨代谢有密切的关系，能通过该指标对断骨质疏松严重程度的进行客观判断，临床应用价值较大。

参考文献

[1]周萍,郭璇,武倩,等.西安地区更年期女性骨代谢指标预测骨质疏松效果评估[J].现代检验医学杂志,2017,32(2):149-152.
[2]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.
[3]陈磊,张莉.续断对骨质疏松性骨折大鼠炎症因子的影响[J].中国骨质疏松杂志,2012319,25(11):1619-1622. （下转第 124 页）

表 1 两组治疗前后各频率听力改善情况比较(dB, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	0.5 kHz		1.0 kHz		2.0 kHz		4.0 kHz	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	68.24± 14.38	45.55± 8.31*	72.12± 16.23	44.32± 12.47*	74.26± 19.43	47.28± 21.42*	78.16± 20.11	55.37± 14.43*
对照组	60	68.36± 14.26	50.87± 9.37*	71.98± 15.99	51.16± 12.52*	74.23± 19.34	54.23± 14.18*	77.96± 31.03	63.28± 15.45*
t		0.046	3.290	0.048	2.998	0.008	2.096	0.042	2.898
P		0.964	0.001	0.962	0.003	0.993	0.038	0.967	0.005

注：与同组治疗前相比，$^*P<0.05$。

2.2 两组临床治疗效果比较 治疗后研究组总有效率为 96.67%，高于对照组的 81.67%，($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床治疗效果比较[例(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	60	25(41.67)	21(35.00)	12(20.00)	2(3.33)	58(96.67)
对照组	60	20(33.33)	16(26.67)	13(21.67)	11(18.33)	49(81.67)
χ^2						6.988
P						0.008

2.3 两组不良反应发生情况比较 对照组不良反应发生率为 3.33%，观察组为 5.00%，组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	术后疼痛	水肿	眩晕	电解质紊乱	总发生
观察组	60	1(6.67)	0(0.00)	2(3.33)	0(0.00)	3(5.00)
对照组	60	0(0.00)	1(1.67)	0(0.00)	0(0.00)	2(3.33)
χ^2						0.209
P						0.648

3 讨论

突发性耳聋的发生与内耳供血障碍、病毒感染和免疫抑制等相关[5]。采用糖皮质激素治疗突发性耳聋可起到消除耳蜗水肿和抗炎的作用，但不同给药途径如口服、静脉滴注等治疗效果存在一定差异。

本研究结果显示，观察组治疗总有效率明显高于对照组，表明鼓阶注射手术治疗效果较显著。既往研究显示，地塞米松为临床常见的一种糖皮质激素，抗炎、抗病毒、抗过敏作用良好[6]。鼓阶注射手术为一种新的突发性耳聋治疗方式，其在耳内镜直视下经面隐窝入路从经圆窗膜向鼓阶注射地塞米松，可以确保药物有效透过圆窗膜，使内耳获得有效的药物浓度，提高治疗效果。治疗后观察组 0.5、1.0、2.0、4.0 kHz 听力改善情况优于对照组($P<0.05$)；两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。提示鼓阶注射手术治疗可有效促进患者听力恢复，且具较高安全性。韩想利等[7]、孙建松等[8]研究显示，突发性耳聋患者血浆黏稠度及炎症介质水平较高，泼尼松及地塞米松均有消除炎症介质，抑制炎症反应效果，可缓解患者突发性耳聋症状，改善患者听力。鼓阶注射手术具有用时短、费用低、安全性高的特点，可使药物充分发挥效用，避免了蜗窗龛、蜗窗膜解剖及功能异常对药物进入内耳产生的影响，从而加快患者听力恢复。

综上所述，鼓阶注射手术治疗重型突发性耳聋疗效显著，可有效促进患者听力恢复，安全性较高，值得推广应用。

参考文献

[1]高占梅,宋扬,刘华,等.甲泼尼龙与地塞米松治疗突发性耳聋疗效比较的 Meta 分析[J].首都医科大学学报,2018,39(2):265-271.
[2]王敏,雷磊.龙胆泻肝丸联合地塞米松治疗老年突发性耳聋的疗效及对血管内皮功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(6):652-655,666.
[3]韩想利,张文,曹亚茹,等.鼓阶注射手术治疗重度突发性耳聋临床研究[J].陕西医学杂志,2019,48(1):42-44.
[4]中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会.突发性聋诊断和治疗指南(2015)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,50(6):443-447.
[5]石大志,张先锋,黄远见,等.不同疗程地塞米松鼓室注射治疗突发性聋的疗效对比及预后分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(22):1696-1699.
[6]周长华,桂明才,徐丹,等.地塞米松耳后注射治疗突发性聋的临床观察[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2016,24(2):99-100,98.
[7]韩想利,张文,曹亚茹,等.鼓阶注射手术治疗重度突发性耳聋临床研究[J].陕西医学杂志,2019,48(1):42-44.
[8]孙建松,杨秀海.圆窗入路与鼓阶入路耳蜗开窗人工耳蜗植入术比较[J].听力学及言语疾病杂志,2018,26(1):83-86.

(收稿日期：2021-06-12)

(上接第117 页)

[4]徐志平,闻纯,王丽.慢性肾衰患者褪黑素水平、氧化应激、炎症水平与骨密度相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(4):485-489.
[5]徐春芳,王立中.围绝经期女性雌激素水平与骨代谢指标变化的相关性研究[J].中国妇幼保健,2017,32(6):1229-1232.
[6]潘丰慧,杨海燕,王惠,等.女性年龄相关的性激素水平与骨代谢指标的关系[J].现代生物医学进展,2017,17(18):3579-3582,3591.
[7]Zhu X,Zhao Y,Jiang Y,et al.Dectin-1 signaling inhibits osteoclastogenesis via IL-33-induced inhibition of NFATc1 [J]. Oncotarget,2017,8(32):53366-53374.
[8]罗干,李广,张超,等.骨质疏松患者外周血 Th17 细胞比例变化及其与血清 IL-17、IL-23、IL-6、RANKL 水平的相关性[J].山东医药,2016,56(39):85-87.
[9]耿庆贺,王申,翟怀远,等.绝经后骨质疏松症患者血清 IL-33 水平变化及临床意义[J].中国临床研究,2020,33(1):66-68.
[10]罗干.Th17 细胞及其相关细胞因子在骨质疏松症发病机制中的作用[D].天津:天津医科大学,2017.

(收稿日期：2021-05-14)