

男性原发性骨质疏松患者 VEGF 及 HIF-1 与骨代谢指标相关性分析

于乐¹⁾, 丁虹²⁾

(1) 铜川矿务局中心医院骨外科, 陕西铜川 727000; 2) 西安交通大学医学院附属红会医院输血科, 陕西西安 710054)

[摘要] **目的** 研究原发性骨质疏松患者 VEGF 及 HIF-1 与骨代谢相关指标水平及相关性. **方法** 选择男性患者 105 例, 分为骨量正常组 (A 组)、低骨量组 (B 组)、骨质疏松组 (C 组), 分别有 38、35、32 例. 分别检查 3 组患者骨代谢及骨转化指标、HIF-1、VEGF. **结果** B 组 CTX-1、BGP、TGF- β 1 较 A 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 CTX-1、BGP、TGF- β 1 较 A、B 组在差异有统计学意义 ($P < 0.05$). B 组 HIF-1 及 VEGF 较 A 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 HIF-1 及 VEGF 较 A、B 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$). HIF-1 与 CTX-1、ALP、BGP、TGF- β 1 有相关性 ($P < 0.05$), VEGF 与 CTX-1、BGP、TGF- β 1 有相关性 ($P < 0.05$). **结论** HIF-1 及 VEGF 是与骨代谢、骨转化密切相关, 是骨质疏松病理生理过程的重要因素.

[关键词] 骨质疏松; 骨代谢; HIF-1; VEGF

[中图分类号] R681 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 09-0061-03

Correlation Analysis of VEGF and HIF-1 with Bone Metabolism in Male Patients with Primary Osteoporosis

YU Le¹⁾, DING Hong²⁾

(1) Dept. of Orthopaedic Surgery, Tongchuan Mining Central Hospital, Tongchuan Shaanxi 727000; 2) Dept. of Blood Transfusion of Red Cross Hospital Affiliated to Medical College of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an Shaanxi 710054, China)

[Abstract] **Objective** To study the correlation of VEGF and HIF-1 with bone metabolism in male patients with primary osteoporosis. **Methods** 105 cases of male patients were divided into normal bone mass group (A, 38 cases), low bone mass group (B, 35 cases) and osteoporosis group (C, 32 cases). Bone metabolism and bone turnover indicators, HIF-1, VEGF were examined. **Results** CTX-1, BGP and TGF- β 1 of group B showed significant differences compared with those of group A ($P < 0.05$), and those of group C showed significant differences compared with those of groups A and B ($P < 0.05$). HIF-1 and VEGF of group B were significantly higher than those of Group A ($P < 0.05$), and those of group C were significantly higher compared with groups A and B ($P < 0.05$). There were significant correlations between HIF-1 and CTX-1, ALP, BGP, TGF- β 1 ($P < 0.05$), VEGF and CTX-1, BGP, TGF- β 1 ($P < 0.05$). **Conclusion** HIF-1 and VEGF are closely related to bone metabolism and turnover. They are important factors of the pathophysiological processes of osteoporosis.

[Key words] Osteoporosis; Bone metabolism; HIF-1; VEGF

近年来随着我国老龄化形式日渐加重, 老年男性骨质疏松发病率呈逐渐增高趋势, 该病以骨微观结构退化、骨脆性增加及骨量减少为特征, 导致骨折发生可能性增加¹⁾. 近年来随着研究的深入, 有

研究表明维持骨代谢平衡的成骨细胞和破骨细胞的发育及功能维持需要良好的氧浓度, 低氧状态是导致骨重建及骨转换发生异常的重要因素. 低氧诱导因子 (HIF-1) 是在低氧状态下维持氧稳态核转录

[基金项目] 陕西省自然科学基金资助项目 (30471499)

[作者简介] 于乐 (1976~), 男, 陕西铜川市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事临床骨外科工作.

因子之一^[2]，通过调节下游 VEGF 等的表达参与骨代谢相关信号转导^[3]，但目前对 HIF-1 及 VEGF 与骨代谢相关指标的关系尚未明确，笔者对自 2012 年 1 月至 2014 年 1 月就诊于铜川矿务局中心医院的男性骨质疏松患者相关指标的变化及相关性进行比较分析，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2012 年 1 月至 2014 年 1 月铜川矿务局中心医院骨外科接诊的男性患者 105 例，年龄 62 ~ 74 岁。所有患者入选后均行腰椎骨密度扫描，根据骨量分为骨量正常组 (A 组)、低骨量组 (B 组：骨量低于峰值骨量 1 ~ 2.5 个 SD)、骨质疏松组 (C 组：骨量低于峰值骨量 2.5 个 SD 以上)，分别有 38 例、35 例、32 例，平均 (66.5 ± 6.7) 岁、(67.1 ± 5.9) 岁、(66.8 ± 6.2) 岁。所有入选患者均排除严重心、脑、肾疾病、糖尿病、自身免疫性疾病并除外服用可能对检验结果带来影响的药物。

1.2 观察指标

1.2.1 骨代谢及骨转化指标测定 所有入选患者分别于次日晨抽取空腹静脉血 5 mL，离心后取血清 -70 °C 保存待检。检查项目包括碱性磷酸酶 (ALP)、骨钙素 (BGP)、1 型胶原胶联蛋白羧基肽 (CTX-1)、转化生长因子 β 1 (TGF-β 1)，检测方法为酶联免疫法 (ELISA)。

1.2.2 HIF-1 及 VEGF 检测 采用 ELISA 法检测

血清 HIF-1 及 VEGF 水平，以上检验由铜川矿务局中心医院检验科完成，严格遵循实验室操作规程并保证试剂在有效期内使用。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析，计量资料均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用 *t* 检验，相关性分析采用 Person 相关性检验，*P* < 0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 骨代谢及骨转化指标比较

比较各组研究对象骨代谢及骨转化水平，B 组 CTX-1、BGP、TGF-β 1 较 A 组差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，C 组 CTX-1、BGP、TGF-β 1 较 A、B 组差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，ALP 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 1。

2.2 HIF-1 及 VEGF 水平比较

比较 3 组研究对象 HIF-1 及 VEGF 水平，B 组 HIF-1 及 VEGF 较 A 组差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，C 组 HIF-1 及 VEGF 较 A、B 组差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

2.3 骨代谢与 HIF-1 及 VEGF 相关性分析

分析骨代谢与 HIF-1 及 VEGF 相关性，HIF-1 与 CTX-1、ALP、BGP、TGF-β 1 有相关性 (*P* < 0.05)，VEGF 与 CTX-1、BGP、TGF-β 1 有相关性 (*P* < 0.05)，与 ALP 无相关性 (*P* > 0.05)，见表 3。

表 1 骨代谢及骨转化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The comparison of bone metabolism and turnover indexes ($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	CTX-1 (ng/mL)	ALP (IU/L)	BGP (μg/L)	TGF-β 1 (pg/m)
A 组	38	0.32 ± 0.11	74.57 ± 12.49	6.28 ± 1.36	12.13 ± 3.41
B 组	35	0.44 ± 0.15*	76.92 ± 15.88	4.99 ± 0.94*	17.95 ± 4.28*
C 组	32	0.56 ± 0.13**	62.84 ± 14.15	3.65 ± 1.07**	20.61 ± 4.79**

与 A 组比较，**P* < 0.05；与 B 组比较，***P* < 0.05。

表 2 HIF-1 及 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 The comparison of HIF-1 and VEGF levels ($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	HIF-1 (ng/L)	VEGF (ng/L)
A 组	38	24.68 ± 5.34	165.47 ± 32.61
B 组	35	38.23 ± 6.28*	278.02 ± 38.54*
C 组	32	51.04 ± 7.36**	417.86 ± 52.87**

与 A 组比较，**P* < 0.05；与 B 组比较，***P* < 0.05。

表 3 骨代谢与 HIF-1 及 VEGF 相关性分析

Tab. 3 Correlation analysis of bone metabolism with HIF-1 and VEGF

项 目	CTX-1	ALP	BGP	TGF-β 1
HIF-1				
<i>r</i>	0.374	0.356	-0.513	0.487
<i>P</i>	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
VEGF				
<i>r</i>	0.497	0.098	-0.427	0.384
<i>P</i>	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨论

骨质疏松症是以骨量下降及微细结构破坏的系统性骨病之一,患者主要出现骨脆性增加、骨折发生率增高等表现,是绝经后女性和中老年人常见的疾病之一。随着我国人口老龄化加剧,骨质疏松症已成为我国重要的公共卫生问题^[4]。既往对骨质疏松的研究认为骨质疏松症是在遗传因素和环境因素的共同作用下,影响高峰骨量以及骨量丢失并最终发展至骨质疏松^[5]。性激素分泌下降是导致骨质疏松的重要原因,骨吸收增加,钙磷代谢调节激素分泌失调亦是骨代谢紊乱的重要原因之一^[6]。

丰富的血供是维持正常骨代谢的必要条件,骨骼血供约占心输出量约 10%。在发育过程中,骨组织血管化后才可出现成骨细胞及破骨细胞的前体并维持成骨细胞及破骨细胞数量的平衡^[7]。在供血不足时,骨组织内氧分压降低会诱导 HIF-1 表达增高,从而调节骨组织对缺氧环境做出适应性反应^[8]。由本研究可以看出,随着骨量的降低,CTX-1、BGP、TGF- β 1 等骨代谢及骨转化指标出现显著改变,且 HIF-1 及 VEGF 等低氧条件下调节血管生成因子出现升高。随着老年后体循环水平的下降,骨组织出现相对低氧的环境中。其中 α 及 β 亚基形成聚合体,作用于成骨细胞内 VEGF 等靶基因,促使其表达水平升高^[9],进而作用于成骨细胞,促进其增殖及分化,另外,VEGF 表达增高可直接促进骨组织内新生血管形成,可以起到增加骨组织内血运^[10],增强软骨内成骨作用,并有可能与其他骨生长因子协同参与骨质疏松状态下骨的形成。另外,也有研究表明 HIF-1 可促进转化生长因子(TGF)及胰岛素样生长因子(IGF-2)表达^[11],两者水平的升高可促进骨内胶原合成增强、促进成骨细胞增殖并对骨基质合成有积极诱导作用,该过程中 MMPs 家族表达的下降可有效抑制细胞外基质(ECM)降解导致的骨质疏松发病过程^[12]。分析骨代谢与 HIF-1 及 VEGF 相关性,HIF-1 与 CTX-1、ALP、BGP、TGF- β 1 显著相关,VEGF 与 CTX-1、BGP、TGF- β 1 显著相关,提示 HIF-1 及 VEGF 作为低氧状态下促进新生血管形成的重要因子,其水平与骨代谢密切相关,这也提示改善骨组织血运对于维持成骨及破骨状态平衡的积极意义。

综上所述,HIF-1 及 VEGF 是与骨代谢、骨转化密切相关,是骨质疏松病理生理过程的重要因

素。但该过程涉及的机制尚未完全明确,本研究仍需进一步进行随访,明确随病情进展及药物干预等措施对相关因子水平的影响,为骨质疏松的治疗及预防提供理论依据。

[参考文献]

- [1] DISCHERIT G, LANGE U. Osteoporosis - inflammatory effects on bone metabolism and fracture risk[J]. *Z Orthop Unfall*, 2014, 152(2):170 - 176.
- [2] STORTI P, BOLZONI M, DONOFRIO G, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α suppression in myeloma cells blocks tumoral growth in vivo inhibiting angiogenesis and bone destruction[J]. *Leukemia*, 2013, 27(8):1 697 - 1 706.
- [3] DING H, GAO Y S, HU C, et al. HIF-1 α transgenic bone marrow cells can promote tissue repair in cases of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rabbits[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63 628.
- [4] 唐咏梅, 杨猛, 黄晓辉. 儿童青少年骨密度水平的影响因素研究进展 [J]. *国外医学 (医学地理分册)*, 2012, 33(4):221 - 225.
- [5] KIANI A A, KAZEMI A, HALABIAN R, et al. HIF-1 α confers resistance to induced stress in bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Arch Med Res*, 2013, 44(3): 185 - 193.
- [6] FABIAN Z, RAMADURAI S, SHAW G, et al. Basic fibroblast growth factor modifies the hypoxic response of human bone marrow stromal cells by ERK-mediated enhancement of HIF-1 α activity [J]. *Stem Cell Res*, 2014, 12(3): 646 - 658.
- [7] SCHIPANI E, MANGIAVINI L, MERCERON C. ATF4 and HIF-1 α in bone: an intriguing relationship[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(9):1 866 - 1 869.
- [8] SARKAR K, REY S, ZHANG X, et al. Tie2-dependent knockout of HIF-1 impairs burn wound vascularization and homing of bone marrow-derived angiogenic cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(1):162 - 169.
- [9] ZOU D, HE J, ZHANG K, et al. The bone-forming effects of HIF-1 α -transduced BMSCs promote osseointegration with dental implant in canine mandible[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e32 355.
- [10] TAKAKU M, TOMITA S, KUROBE H, et al. Systemic preconditioning by a prolyl hydroxylase inhibitor promotes prevention of skin flap necrosis via HIF-1-induced bone marrow-derived cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e42 964.
- [11] LAI V K, AFZAL M R, ASHRAF M, et al. Non-hypoxic stabilization of HIF-1 α during coordinated interaction between Akt and angiopoietin-1 enhances endothelial commitment of bone marrow stem cells [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(6):719 - 730.
- [12] ZOU D, ZHANG Z, HE J, et al. Blood vessel formation in the tissue-engineered bone with the constitutively active form of HIF-1 α mediated BMSCs [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7):2 097 - 2 108.

(2014 - 05 - 10 收稿)