

绝经前生殖活动及激素特征与骨质疏松危险性的关系

徐 苓



老年妇女低骨量的发生与成年时骨量峰值的高低及围绝经期骨丢失的速度有关。生殖活动及生殖激素可能会影响绝经前骨量的积累和围绝经期的骨丢失。

1 妊娠

妊娠和哺乳是生育年

龄妇女体内激素环境变化最大的两个重要时期。妊娠后期由于胎盘产生大量雌二醇,母体的雌激素水平明显升高;相反,哺乳期由于泌乳素的分泌增加又形成一种低雌激素状态。在这种起伏波动的激素环境中,发生着钙从母体到胎儿或婴儿的转运和再分布。这些生殖活动带来的骨矿消耗可能增加母亲生育期或老年期的骨质疏松和骨折的危险。母亲摄钙不足或骨储存下降亦可使其后代有胚胎期或出生后的发育不良,从而增加儿童期低骨密度的危险。妊娠期对钙的需要主要通过以下途径来补偿:(1)增加肠内的钙吸收(2)减少尿中排钙,(3)动员母体骨中的钙。若以这后者为钙的唯一来源,每次妊娠母亲的骨丢失可达3%。

1.1 骨量与妊娠

关于妊娠期及产后骨量变化的研究结果很不一致。Christiansen 等对 13 名妇女进行了随

访观察,在孕 3~4 月,5~6 月,7~8 月,和 9~10 月时分别测桡骨骨量,未发现有任何变化。Lamke 等对 14 名妊娠妇女在妊娠中期和产后一周进行骨量测定,发现有松质骨丢失而皮质骨无变化。Drinkwater 等(1991)报告妊娠期桡骨及股骨颈表现有骨丢失,而胫骨显示有骨量增加。Sowers 等(1991)比较了 32 名妇女孕前及产后 2 周的骨密度,发现股骨颈骨密度无变化;与另外 32 名身高、体重、年龄和产次均配对的对照组比较,骨密度的基础值和产后测定值均无区别。Kent 等(1993)比较了 37 名孕妇在孕 14 周和 36 周时的桡骨骨密度,结果亦未发现任何区别。当然,这些研究明显有方法上和技术上的局限性,如样本大小、测定技术的敏感性、种族文化的差异、钙摄入不足以及年龄(青少年与成年孕妇)的差别。

1.2 骨的生化指标与妊娠

在妊娠期常用的骨转化测定指标有血骨钙素和碱性磷酸酶(ALK)。孕早期骨钙素浓度与对照组无区别,孕中期有所下降,后期又回升至正常水平,产后 48 小时仍维持在正常水平。

血中总 ALK 活性随妊娠月份逐渐增加,孕后期增加更快,产后 6 周时总 ALK 和骨特异性 ALK 仍是增加的。产后 6 个月胎盘 ALK 下降至孕早期水平。若哺乳,ALK 活性持续升高。

作者单位:100730,北京协和医院妇产科

作者简介:徐苓,1946 年 9 月 15 日出生,北京协和医院妇产科教授,副主任。1970 年毕业于中国协和医科大学,1981 年获中国协和医科大学妇产科医学硕士,1989 年获美国约翰霍普金斯大学公共卫生学硕士,专业特长为妇科内分泌的临床研究和生殖健康领域中的流行病学研究。

2 首次妊娠年龄

妊娠期过量的骨吸收对骨量已达峰值的成熟妇女影响并不明显,但对年青的母亲由于母儿同时生长发育会导致骨密度下降,并可能增加围绝经期骨丢失的危险。Sowers 等一项截面调查结果显示少女期妊娠与绝经前低骨密度有关。还有研究表明首次妊娠在 20 岁以前的绝经前的妇女骨密度明显低而且骨丢失率增加。

3 产次

产次与骨密度的关系很难确定。理论上讲,由于妊娠对钙的需求增加会使骨量减少;而另一方面,妊娠后期雌激素水平的明显上升及体重的增加,又都有利于骨量的增长。不少研究报告多子女的经产妇比无子女妇女的骨密度高。对绝经后妇女的研究亦显示了产次与骨密度有正相关关系。但也有一些研究未能发现这种关系以及多产妇与未产妇间骨密度的差别。产次与骨密度关系的研究是很复杂的,至少受许多混淆因素的影响,如受孕能力、保胎能力以及每次孕期和产后体重增加的情况等。受孕能力本身受激素环境的影响,而激素环境与骨密度有关。虽然多次流产可能不直接导致骨密度低下,但多次的自然流产可能与不适当的激素环境有关,而激素问题会影响骨密度。所以研究产次与骨密度的关系时,用未产妇或不育妇女作为对照人群时应注意到这些混淆因素的影响。

关于产次与骨折的几项研究结果显示有三个孩子以上的多产妇比未产妇骨折的危险减少了 30%—40%。与上述关于骨密度的研究一样,由于这些研究均采用了未产妇作为参照人群,故同样可能存在类似的混淆因素所致的偏差。还有一些病例-对照研究未能发现产次与骨折的关系。

4 哺乳

哺乳期至少有 2 个生理过程对骨量有影响,即大量的钙从母亲骨中转移出来以及哺乳

期下丘脑-垂体-性腺轴的抑制状态。哺乳期钙从骨中的动员比妊娠期更多,其程度取决于乳量的多少和哺乳期限的长短。据估计,完全哺乳 6 个月,若没有额外补充措施,从骨中动员的钙转移约达 4%~6%。产后 3 个月时每天约产奶 600ml(含 168ml 钙),产后 6 个月时每天产奶约 1 升(含 280mg 钙)。奶中钙的浓度基本上是恒定的,一般不受母亲钙摄入情况的影响。但有人对西非与英国妇女的哺乳情况进行了比较,提出若妇女摄钙量过低可使奶中的钙浓度减少。哺乳期下丘脑-垂体的抑制影响了卵巢甾体激素的合成,低雌激素可导致骨量减少。

关于骨量及骨折与哺乳的研究结果很不一致。如对绝经后妇女的截面研究有些报告哺乳史与骨量丢失有关,而另一些研究则认为哺乳与脊椎骨量增加有关,还有些研究未观察到哺乳与骨量变化的关系。这些不一致可能与多种因素有关,如研究的设计类型、样本的大小、进行骨量测定时的年龄等。在一些回顾性研究中所测的骨量值实际上可能包括了骨丢失和后来骨量恢复的累计结果,故常常看不出哺乳与骨量的真正关系。Sowers 等研究已证实妇女哺乳期有骨丢失,但其骨量在下次妊娠时有所恢复。另外,多数研究仅简单地分为哺乳和不哺乳,这种分类方法太不准确。哺乳期限的长短很重要。少于 4~6 个月的哺乳可能引起的骨丢失很难通过现有的技术测出。

哺乳与骨折危险的关系也很复杂。哺乳时间长短及是否用已产或未产妇女作为参照人群均会影响研究结果。Kent 和 Sowers 的研究均表明哺乳期的骨钙素水平是升高的,产后 18 个月降至基础水平。哺乳妇女产后 6 个月时总 ALK 的活性明显增加,同样在产后 18 个月后复原。

看来,妊娠和哺乳可能并不引起永久性的骨丢失。在哺乳期可有一短暂的急性的丢骨过程,但随月经的复潮骨量亦可得到恢复。目前,关于摄钙过低(每日少于 600mg)的母亲哺乳期骨丢失的研究资料仍很缺乏。

5 月经初潮

青春发育是下丘脑对性激素敏感性下降的结果,促使卵巢分泌大量的雌激素。月经初潮及同时出现的雌激素水平增加会通过促进成骨细胞的活性刺激骨生长。初潮年龄的早晚可能影响骨量。因为初潮早的妇女其妇科年龄(即从初潮到绝经的年限)较一般妇女长,故雌激素维持骨矿化的时间亦较长,这些妇女常常有较高的骨密度峰值。另外初潮及正常月经周期的建立需达到一定的体重标准和脂肪比例。有人提出这一体重标准是 47.8kg,脂肪比例是 17%,体重过低或脂肪过少的女孩初潮晚。体重和脂肪比例都是影响骨峰值的因素。初潮晚的妇女常常骨密度低且绝经前骨丢失速度快。但值得注意的是初潮晚多与不正常的卵巢功能和激素环境相伴随。

6 卵巢功能异常

Sowers 等对一组骨密度低于正常人第五十百分位的绝经前妇女测定了其黄体中期激素水平,并与骨密度正常的妇女比较。结果发现低骨密度妇女的雌二醇与睾酮水平均低于正常骨密度组,且雌二醇及睾酮水平与骨密度呈明显正相关。

6.1 锻炼后闭经

大多数运动员身体肌肉多脂肪少,其骨密度并不低。但一些长期从事耐力型强化运动的女运动员常常出现月经不调或闭经,也会表现有更多的骨丢失。过度紧张严格的体育锻炼和比赛会使下丘脑-垂体-卵巢-肾上腺轴的功能调节受到抑制,形成低雌孕激素和高考的松水平状态,从而导致骨量减低。另一方面,脂肪过少也会影响雌激素水平,因为脂肪组织是雌激素经芳香化转为雌激素的场所,脂肪可影响雌激素与性激素结合蛋白的结合能力;脂肪组织还是储备甾体激素的单位。

6.2 神经性厌食性闭经

骨质疏松也是神经性厌食的一种并发症。

造成低骨量的原因是这种病人由于下丘脑-垂体-性腺功能受抑制,雌激素水平极为低下,而糖皮质激素过多。此外,此类患者还有全身营养不良,钙摄入不足等。

6.3 高泌乳素血症

高泌乳素血症在年青的闭经妇女中约占 25%。泌乳素升高对性腺功能的抑制是造成这种病人骨密度低下的重要原因。Schelechte 的一项纵向随访研究报告在研究开始时,高泌乳素血症妇女脊椎和桡骨骨密度均较低。但平均 4.7 年后的随访复查发现高泌乳素血症的妇女并无骨丢失,而健康妇女的骨丢失却很明显。作者认为这些高泌乳素血症妇女能在较低雌激素状态下维持骨量,可能与其体重较大和睾酮水平较高有关。性腺功能的恢复与骨量恢复并不平行。Klibanski 发现虽然治疗可改善高泌乳素血症妇女的骨密度,但仍不能回升至正常妇女的水平,而且在高泌乳素血症中,有月经妇女的骨密度比闭经妇女高。

6.4 多囊性卵巢综合征(PCOS)

PCOS 的表现很不一致。这类患者因常有与雄激素分泌有关的 LH 水平升高,故除表现为月经不调或闭经外,还伴有不同程度的男性化,肥胖、高血压及糖尿病等,卵巢呈多囊性表现。Di Carlo 等比较了 188 名已诊断为 PCOS 妇女与 142 名正常妇女发现 PCOS 妇女腰椎骨密度明显高于正常对照组。PCOS 妇女血 LH、泌乳素(PRL)、和睾酮(T)水平均升高。此类患者骨密度较高主要与其较大的体重指数和较高的雄激素水平有关。

7 口服避孕药

尽管进行了不少关于口服避孕药与骨量关系的研究,但结果十分不一致。目前比较统一的观点是口服避孕药与低骨量无关,而对其是否能增加骨量尚有争论。产生这些争论主要有以下几个原因:

1) 一些属于睾酮衍生物的孕激素有雄激素及同化激素的特点,因此有刺激骨量增加的

作用。而成分为醋酸甲孕酮的避孕药对妇女骨密度却有相反的影响。所以避孕药成分不同,观察的结果也不同。

2) 服药期限长短与服药时的年龄均有可能影响研究结果。一个正处于骨生长期的少女与一位已进入骨维持期的成人妇女服用口服避孕药后对骨的影响可能会有很大不同。

3) 口服避孕药也常常用来治疗月经不调。所以,在应用口服避孕药的总体人群中除了那些单纯为了避孕的妇女外还包括了相当一些激素环境异常的妇女,而激素环境异常本身对骨量的影响是不容忽视的。

8 绝经前卵巢切除

卵巢切除的妇女常被用作雌激素低下的模型来开展钙代谢、骨折以及骨矿含量等研究。Rechelson 对一组 20 年前行卵巢切除的 50 多岁妇女与一组自然绝经的 70 多岁妇女桡骨、股骨颈和腰椎骨密度进行了比较。结果发现两组的骨密度几乎相等,因此提出雌激素对骨的影响与年龄同样重要。

关于卵巢切除与骨丢失的研究开展得较早亦较多。Stepan 的一项横断面研究发现卵巢切除的第一年平均脊椎骨丢失 8% 左右,掌骨皮质骨丢失 2.8%。Gennat 等用 QCT 测量的结果也提示卵巢切除后平均每年脊椎骨丢失约 8%,周围皮质骨丢失约 2%。生物学检测也表明卵巢切除后骨吸收明显大于骨形成。

和自然绝经妇女不同,卵巢切除的妇女不仅雌二醇水平下降,雌酮和雄烯二酮的水平也明显减低,因而使卵巢切除的妇女骨丢失更明显。当然,还应考虑到切除子宫和卵巢往往是为了治疗妇科的恶性肿瘤、盆腔炎症、子宫内膜异位、子宫肌瘤及子宫出血等疾患,而这些情况本身很可能也是影响骨量的因素。

卵巢切除后需采用雌激素替代治疗。Aitken 等估计在卵巢切除后的头两年内掌骨骨密度可丢失 8% 左右;而术后应用乙炔雌二

醇(10—20 微克/日)替代的妇女则观察不到明显的骨丢失。研究还比较了卵巢切除术后 3 年和术后 6 年两组妇女对乙炔雌二醇治疗的反应。发现术后 3 年组的妇女其骨密度能得以维持,而术后 6 年组妇女则表现有骨量的继续丢失。说明术后选择合适的时间开始激素替代治疗也是十分重要的。

参考文献

- 1 B. L. Drinkwater and C. H. Chesnut II. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women; A longitudinal study. *Bone Miner.* 1991;14:153—160
- 2 M. F. Sowers, M. Crutchfield, M. Jannausch, et al. A prospective evaluation of bone mineral in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;77:841—845.
- 3 G. N. Kent, R. I. Rice, D. H. Gutteridge, et al. Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism. *Osteo Int.* 1993;1(Suppl):s44—s47.
- 4 M. F. R. Sowers, M. K. Clark, B. Hollis, et al. Radial bone mineral density in pre-and perimenopausal women; A prospective study of rates and risk factors for loss. *J Bone Miner Res.* 1992;7:647—657.
- 5 M. F. Sowers, G. Corton, B. Shapiro, et al. Changes in bone density with lactation. *JAMA* 1993;269:3130—3135.
- 6 M. F. Sowers, D. Eyre, B. W. Hollis, et al. Biochemical markers of bone turnover in lactating and nonlactating postpartum women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2210—2216.
- 7 M. F. Sowers, J. Randolph, B. Shapiro, et al. A prospective study of bone density and pregnancy after an extended period of lactation with bone loss. *Obstet Gynecol.* 1995;85:285—289.
- 8 J. Schlechte, L. Walkner and M. Kathol. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:6989—6703.
- 9 C. Di Carlo, A. Patel, Z. Shobam, et al. Polycystic ovaries as a relative protective factor for bone mineral loss in young women with amenorrhea. *Fertil Steril* 1992;57:314—319.
- 10 E. Seemam, G. I. Szumkler, C. Formica, et al. Osteoporosis in anorexia nervosa; The influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise. *J Bone Miner Res.* 1992;7:1467.