·论 著·

长期雌激素替代和维生素 D_3 治疗原发性骨质疏松妇女对尿吡啶啉和脱氧吡啶啉与骨密度影响

詹志伟 山本逸雄 森田陆司 三浦裕晃

摘要 采用一新骨吸收指标尿吡啶啉(Pyr)和脱氧吡啶啉(DPyr)以及骨密度(BMD)观察日本48例原发骨质疏松绝经后妇女，年龄为49～82岁，平均56岁，绝经年限均在3年以上，平均10年。进行雌激素替代治疗(HRT，$n=13$)及1αD₃治疗($n=20$)3年，并与单纯钙剂治疗($n=15$)比较。结果可见治疗前尿 Pyr 和 DPyr 与 BMD，及治疗6个月后的尿 Pyr 和 DPyr 与治疗24个月后的腰椎 BMD 均有明显的负相关；HRT 组和1αD₃组治疗后尿 Pyr 和 DPyr 在不同时间均有明显下降；HRT 组腰椎、股骨颈和全身三个部位 BMD 在治疗后不同时间有明显上升；且 HRT 组尿 Pyr、DPyr 治疗后的下降率和腰椎 BMD 治疗后的上升率明显大于1αD₃组。提示雌激素替代治疗和1αD₃治疗均可明显抑制骨吸收，而前者作用优于后者并增加骨量。尿 Pyr 及 DPyr 为目前骨吸收的特异、敏感指标，可作为骨质疏松治疗的反映指标。

关键词 原发性骨质疏松 吡啶啉 脱氧吡啶啉 雌激素替代治疗 1αD₃

Effects of long-term treatment with hormone replacement therapy and $1_\alpha D_3$ on urinary pyridionline, deoxyridinoline and bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women

Zhan Zhiwei, Itsuo Yamamoto*, Rikushi Morita* and Hiroake Miura**

Department of Endocrinology, 262 Hospital, PLA Beijing 100088, China

* Department of Radiology, Shinga University of Medical Science, 52021, Japan

** Hikone Research Laboratories, Maruho Co, LTD. 52202, Japan

Abstract Using new biochemical markers of bone turnover: pyridinoline and deoxypyridinoline, and lumbar spinal, femoral neck and total body BMD, we observed 48 osteoporotic Japanese women aged 49-82 years with an average of 56, with low bone mass and all postmenopausal more than 3 yr. They were hormone replacement therapy group (HRT, $n=13$), $1_\alpha D_3$ treatment group ($n=20$) and control

作者简介：詹志伟，女，44岁，北京第二炮兵262医院内分泌科副主任医师，中国协和医科大学北京协和医院内分泌代谢性骨病专业硕士学位，1995年底作为访问学者赴日本专研原发性骨质疏松，一直从事糖尿病、原发性骨质疏松症的实验室及临床工作。

作者单位：100088 中国 北京第二炮兵二六二医院内分泌科(詹志伟)

52021 日本 滋贺医科大学放射线医学讲座(山本逸雄 森田陆司)

52202 日本 MARUHO 株式会社彦根研究所(三浦裕晃)

treatment group ($n=15$). At 3 years after the initiation of therapy, their effects were comopared. Results showed that marked increase in excreption of urinary Pyr and DPyr was associated with a significant decrease in the BMD of three parts, and highly significant negative correlations were found between percent change in U-Pyr, DPyr at 6 months and percent change in L_{2-4}BMD after 24 months of treatment. During the study period, the percentage change from baseline for U-Pyr, decreased significantly and markedly from baseline after treatment in the two treatment group (HRT and $1_\alpha D_3$), compared to those in the control group. The percentage changes from baseline for the total body, L_{2-4} and femoral neck BMD in HRT group was significantly higher after treatment than those in control group, but no BMC changes were found in $1_\alpha D_3$ and control group during the treatment. Comparison between HRT and $1_\alpha D_3$ showed the median percentage change from baseline in HRT group for U-Pyr nad U-DPyr was significantly lower, and for L_{2-4} BMD was significantly higher than that in $1_\alpha D_3$ group. These findings suggest that long-term treatment with hormone replacement therapy and vitamin D treatment in postmenopausal women could be prevent bone loss by decreasing bone turnover, hormone replacement therapy might be more effective in increasing bone mass than vitamin D, and Pyr and Dpyr could be used to predict response to osteoporosis therapy.

Key words Primary osteoporosis Pyridinoline Deoxypyridinoline Hormone replacement therapy $1_\alpha D_3$

随着老年社会的到来，作为老年人常见病之一的原发性骨质疏松症越来越引起世界各国专家和学者们的重视。近年来随着对骨代谢方面的研究进展，对骨质疏松症的病因、病理及其机理有了进一步了解，其治疗药物的研究也日益增多。而长期药物治疗的效果如何，尚在研究探讨之中。本文着重观察日本本土原发性骨质疏松病人用雌激素替代治疗及$1\alpha D_3$治疗3年的效果，意在对原发性骨质疏松症临床治疗的探讨。

1 临床资料与方法

1.1 临床资料：48例原发性骨质疏松症的绝经后妇女，年龄49～82岁，平均55.9±8.4岁；闭经年龄44～55岁，平均47.7±4.8岁，闭经年限3～25年，平均9.8±7.1年；平均病程3.4±3.3年。所有病例均为在日本滋贺医科大学附属医院放射科骨质疏松门诊就诊的病人，除外肝、肾疾病和继发性骨质疏松症，否认用过影响骨代谢的药物，6个月内未服过雌激素、双磷酸盐等治疗骨质疏松的药物。均通过骨代谢生化指标检查及骨密度（BMD）测定（主要用DEXA），符合WHO1994年制定的诊断标准[1]，即腰椎$_{2\sim4}$ BMD低于同性别正常骨密度高峰值的2.5标准差以下。所有病例采用随机单盲对照法分为三组：1）激素替代治疗（Hormones replacement therapy，HRT）组13例，每日服用雌二醇（Premarin）0.625 mg/日，加黄体酮（Progesterone）2.5 mg/日，每月连服25天（序贯疗法，Sequential HRT）；2）$1\alpha D_3$治疗组20例，服用$1\alpha D_3$ 1μg/日；3）单纯服钙剂对照组（Control）15例。三组病例均同时接受500mg/日元素钙量（乳酸钙）的治疗。主要观察指标为尿吡啶啉（Pyr）、脱氧吡啶啉（DPyr）和全身骨骼、腰椎$_{2\sim4}$、股骨颈骨密度（BMD），观察时间3年，均未发现用药副作用。

1.2 检测指标和方法：骨密度（BMD）的测量应用美国双能X线吸收仪（DEXA，Hologic公司生产，QDR-1000）测量全身骨骼（Total body）、腰椎$_{2\sim4}$（$L_{2\sim4}$）和股骨颈（Femoral neck）三个部位BMD，所有病例均在治疗前及治疗后6、12、24、36个月分别进行测量。尿吡啶啉及脱氧吡啶啉（Pyr，DPyr）采用高压液相分析仪（High performance liquid chromatography，HPLC）测定。批内、批间变异系数分别为4.1%和10.8%。测定方法采用Setinek（日本，

1992)[2]并加以改进。每份病例均在每次BMD测量同时留空腹2小时尿标本，-20℃保存。

1.3 统计学方法：所有数据均经Macintosh计算机的StatView Ⅱ程序处理。数据结果采用$\bar{x}\pm s$表示；采用两样本间t检验，多样本间方差分析(F检验)，相关检验(r值)。P值<0.05为显著性差异。

2 结 果

2.1 三组病人从年龄、绝经情况、病程上均无显著差别。所有病人尿Pyr和DPyr值明显高于同期所测62例健康更年期妇女对照值(平均年龄54.8±5.6岁，Pyr值32.4±8.5 pmol/μmol Cr.；DPyr值5.63±2.04 pmol/μmol Cr)，($P<0.001$)；腰椎$_{2\sim4}$及股骨颈部位BMD值明显低于同性别同年龄正常值(腰椎$_{2\sim4}$BMD值1.065±0.170g/cm^2；股骨颈BMD值0.856±0.120 g/cm^2)[3]，($P<0.001$)。治疗前尿Pyr及DPyr值与三个部位BMD在三组间无显著差别，见表1。48例病人治疗前尿Pyr及DPyr值与三个部位BMD值有明显负相关($P<0.05$)，见表2；治疗6个月后的Pyr及DPyr值与24个月后的腰椎$_{2\sim4}$BMD值明显负相关($P<0.01$)，见表3。

表1 48例三组病人尿Pyr、DPyr值及BMD值的临床测定结果

项目	治疗组		对照	总计
	HRT	$1\alpha D_3$		
例数	13	20	15	48
U-Pyr(pmol/μmol Cr)	49.57 ±12.46	55.34 ±13.65	55.23 ±14.21	53.72 ±13.27
U-DPyr(pmol/μmol Cr)	9.72 ±3.30	8.46 ±3.78	11.15 ±3.34	9.60 ±3.81
Total Body BMD(g/cm^2)	0.980±0.094	0.927±0.152	0.974±0.112	0.955±0.123
$L_{2\sim4}$BMD(g/cm^2)	0.860±0.170	0.837±0.204	0.855±0.128	0.850±0.143
Femoral Neck BMD(g/cm^2)	0.732±0.127	0.656±0.181	0.735±0.140	0.708±0.132

注：数值表示$\bar{x}\pm s$，三组间无显著差异；

HRT：激素替代治疗，Cr：肌酐，U-Pyr：尿吡啶啉，U-DPyr：尿脱氧吡啶啉；

Total Body BMD：全身骨密度，$L_{2\sim4}$BMD：腰椎2～4骨密度，Femoral neck BMD：股骨颈骨密度；

U-Pyr正常值：32.4±8.5pmol/μmol Cr(62)；U-Dpyr正常值：5.63±2.04 pmol/μmol Cr(62)；

$L_{2\sim4}$BMD的正常值：1.065±0.170 g/cm^2(1169)；

Femoral Neck BMD的正常值：0.856±0.120 g/cm^2(1189)

2.2 观察治疗前后平均百分变化率，可见尿Pyr在HRT组，用药6、12、24和36个月有明显的下降(分别为-11.0%、-12.2%、-31.7%和-52.2%)，年平均下降率为-21.8%，在6、24、36个月以及年平均下降率均较仅钙剂治疗的对照组有明显差别($P<0.05$、<0.01、<0.001)；在$1\alpha D_3$组，用药6、12、24和36个月亦有明显的下降(分别为-8.2%、-7.9%、-18.2%和-22.6%)，年平均下降率为-16.3%，6个月及年平均下降率较

表2 48例病人治疗前U-Pyr、DPyr与BMD的相关性

指标	例数	骨密度(BMD)(g/cm^2)		
		Total body	Lumbar 2～4	Femoral neck
U-Pyr(pmol/μmol Cr)	48	$r=-0.305$	$r=-0.373$	$r=-0.286$
U-DPyr(pmol/μmol Cr)	48	$r=-0.291$	$r=-0.368$	$r=-0.292$
P		<0.05	<0.05	<0.05

表3 26例病人治疗后尿 Pyr、DPyr 与腰椎 BMD 的百分变化率相关性

指标	例数	Lumbar2～4 BMD (g/cm²)(24月)
U-Pyr(pmol/μmol Cr)(6月)	26	$r=-0.521$
U-DPyr(pmol/μmol Cr)(6月)	26	$r=-0.432$
P		<0.01

对照组有显著差别($P<0.05$)。尿 DPyr 在 HRT 组，用药6、12、24和36个月的下降率分别为－32.7%、－36.9%、－44.8%和－48.4%，年平均下降率为－37.5%，在6、24、36个月及年平均下降率较对照组明显($P<0.01$，$P<0.001$)，而1αD₃组在用药6、12、24和36个月下降率为－22.2%、－28.7%、－33.9%和－32.4%，年平均下降率－29.3%，在6、24和36个月及年平均下降率较对照组明显($P<0.05$，$P<0.01$)，见图1。

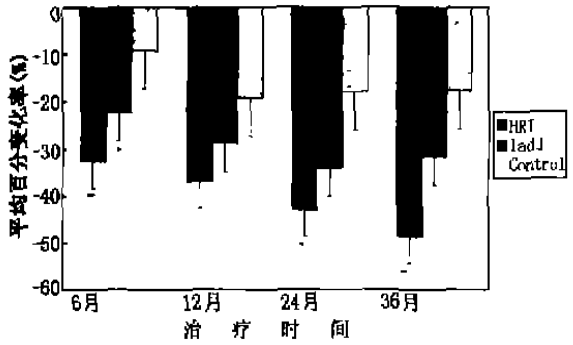

图1 三组治疗后尿脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline)平均百分变化率比较($\bar{x}\pm s$)

$P<0.05$，＊＊$P<0.01$；＊＊＊$P<0.001$，与对照组比较

2.3 从骨密度(BMD)的平均百分变化率可见，HRT 组治疗前后全身 BMD 变化率以治疗6、12个月及年平均变化率较对照组有明显升高(＋2.0%、＋0.8%及＋1.2%，$P<0.05$，$P<0.01$)；腰椎$_{2\sim4}$BMD 变化率在治疗后6、12、24和36个月分别为－4.8%、＋3.4%、＋3.7%和＋6.1%，年平均变化率为＋4.5%，较对照组均有明显升高($P<0.05$，$P<0.01$，$P<0.001$)；股骨颈 BMD 变化率在治疗6、12、24和36个月分别为＋0.7%、＋1.0%、＋0.9%和＋0.8%，年平均变化率＋1.0%，在12、24个月较对照组明显上升($P<0.05$)。1αD₃组腰椎$_{2\sim4}$BMD 变化率在治疗6、12、24和36个月分别为＋0.2%、＋1.1%、＋1.2%和＋2.2%，年平均变化率为＋1.2%；股骨颈 BMD 变化率在治疗6、12、24和36个月分别为＋0.5%、＋0.7%、＋0.8%和＋1.0%，年平均变化率＋0.7%，各观察时间与对照组比较无明显差异。三组病人腰椎$_{2\sim4}$BMD 变化率的比较见图2。

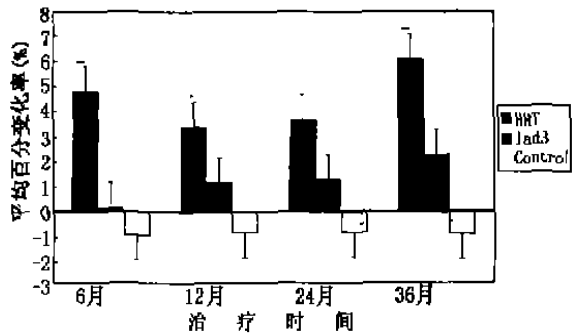

图2 三组腰椎2～4骨密度($L_{2\sim4}$BMD)治疗后平均百分变化率比较($\bar{x}\pm s$)

$P<0.05$，＊＊$P<0.01$；＊＊＊$P<0.001$，与对照组比较

2.4 比较 HRT 组与1αD₃组治疗前后各指标平均百分变化率，可见 HRT 治疗者在用药36个月尿 Pyr 下降率及年平均下降率均较用1αD₃治疗者明显(分别为－52.2% vs. －22.6%，－21.8% vs. －16.3%，$P<0.05$，$P<0.01$)，在用药6、36个月尿 DPyr 下降率及年平均下降率亦较1αD₃治疗明显(分别为6个月－32.7% vs. －22.2%，36个月－48.4% vs. －32.4%，年平均下降率－37.5% vs. －24.3%，$P<0.05$)，在治疗6、24和36个月后腰椎$_{2\sim4}$BMD 上升率 HRT 治疗者较1αD₃治疗者显著(分别为6个月＋4.8% vs. ＋0.2%，24个月＋3.7% vs. ＋1.2%，36个月＋6.1% vs. ＋2.2%，$P<0.05$)。

3 讨 论

近年来许多骨代谢的生化指标测定有了很大进展，其中Ⅰ型胶原联接链的代谢产物吡啶

啉(Pyr)和脱氧吡啶啉(DPyr)，因其大多存在于骨骼和牙组织，在骨吸收的进程中，Pyr 和 DPyr 均从尿中排出，且不受饮食的影响，也不被内部代谢，所以尿中的 Pyr、DPyr 浓度可直接反映骨吸收的程度[4,5]。比尿羟脯氨酸及尿钙排泄能更敏感、更特异地反映骨吸收。故目前国外常用此指标测定来早期诊断骨质疏松症。本文实验结果表明原发性骨质疏松病人的尿 Pyr 及 DPyr 浓度明显高于正常，且与 BMD 有明显负相关。与国外文献报道符合[6]。提示骨质疏松症病人尿 Pyr、DPyr 浓度越高，骨吸收就越明显，故而骨量减少也越显著。说明尿 Pyr 和 DPyr 不但能反映骨吸收的水平，也反映骨量减少的程度。故此测定不失为目前最能反映骨吸收的敏感指标。

雌激素替代治疗和维生素 D 补充治疗骨质疏松症已有诸多国内外文献报道。目前认为雌激素主要是抑制骨吸收，减少骨量丢失[7,8]，而维生素 D_3 可以增加肠道钙的吸收，减少尿钙的排出，使体内钙磷维持平衡，利于骨的形成[9,10]。本文通过尿 Pyr 和 DPyr 浓度及 BMD 等指标观察原发性骨质疏松病人用这两种药物治疗3年的疗效，可见用雌激素替代治疗(HRT)和维生素 D($1\alpha D_3$)治疗6个月后，尿 Pyr 和 DPyr 即有明显的下降，且 HRT 组的下降率可持续3年，年平均下降率亦明显，较单纯用钙剂治疗组有显著差别，提示这两种药物治疗均可明显减少尿 Pyr 和 DPyr 的排泄量，说明了这两种药物治疗可明显抑制骨吸收。从骨密度变化率可看到，HRT 组和 $1\alpha D_3$ 组腰椎 $_{2\sim4}$BMD 及股骨颈 BMD 治疗后均有上升变化；而单纯用钙剂对照组的 BMD 在治疗后各时间点均为明显下降。说明了这两种药物治疗不但明显抑制骨吸收，而且不同程度地使骨密度有所提高，而单纯用钙剂治疗不能使骨量的丢失减少，还有继续下降的趋势。本文尚观察到这两种药物治疗后尿 Pyr 和 DPyr 值在治疗6个月与 $L_{2\sim4}$ BMD 治疗24个月值有明显的负相关。说明了这两种药物治疗对骨吸收的抑制先于骨量的变化。从以上结果亦可看出尿 Pyr 和 DPyr 可敏感地反映药物治疗的效果，提示此可做为监测骨质疏松治疗疗效的特异、敏感指标。

本文比较了雌激素替代治疗与维生素 D_3 这两种药物的治疗效果，可见雌激素替代治疗(HRT)者的尿 Pyr 及尿 DPyr 的变化均较 $1\alpha D_3$ 明显。而且骨密度的变化亦较 $1\alpha D_3$ 治疗明显。提示雌激素的应用能更明显而持久地抑制骨吸收，且对骨量的增加效果明显优于维生素 D_3 制剂。维生素 D_3 对骨量的增加效果不如雌激素，考虑是否与维生素 D 对骨的双重作用有关。有报道认为维生素 D 因可增加肠钙的吸收，减少尿钙、磷的排泄量，维持血钙磷含量而对骨形成有利；但又可增加破骨细胞代谢活性而使骨吸收增加[11]。故而这种双重作用使其抑制骨吸收，促进骨量增加的作用不如雌激素治疗明显，尚需进一步探讨。

总之，本文通过对绝经后骨质疏松妇女不同药物长期治疗观察，发现雌激素替代治疗比维生素 D 及单纯钙剂治疗对骨吸收及骨量增加更明显且持久。建议绝经后骨质疏松的妇女如能及时并长期合理应用雌激素对防治骨质疏松有益。建议尿 Pyr 和 DPyr 的测定做为骨吸收的特异、敏感指标，有利早期诊断及监测骨质疏松的治疗。

参 考 文 献

1 Kanis J A, Melton Ⅲ L J, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Min Res, 1994, 9: 37.

2 Sekinek, Horie H, Hata K, et al. Determination of pyridinoline and deoxypyridinoline in urine by high-performance liquid chromatography with fluorometric detection. Rinshou-Kagaku, 1992, 21: 18.

3 折茂肇，杉冈洋一，福永仁夫等. 原发性骨质疏松症的诊断标准(1996年度改定版) Osteoporosis Japan, 1996, 4: 4.

4 Fujimoto D, Moriguchi T, Ishida T, et al. The structure of pyridinotine, a collagen crosslink. Biochem. Biophys Res Comm, 1978, 84: 52.

5 Anon. Pyridinium cross-links as makes of bone resorption (editorial). Lancet, 1992, 340: 278.

(下转第68页)

25羟化过程紊乱，使肾1α羟化维生素D产生减少，其结果是使肠钙吸收减少，骨矿物质含量减少。骨骼未闭合的儿童和青年患者长期服用此类药物会引起佝偻病，成年人可致骨质软化或骨质疏松。苯妥英钠主要在肝脏降解，是一种强力的混合功能氧化酶的诱导剂，诱导存在于肝微粒体的混合功能氧化酶，使维生素D在肝脏迅速代谢为无活性的代谢物，使肝生成的25—(OH)D_3减少，肾生成的1，25(OH)$_2D_3$也减少，继而出现肠钙吸收减少和骨矿含量，骨密度也减少。同时苯妥英钠还可直接动员骨钙释出的作用及直接对抗甲状旁腺激素促进骨吸收钙的作用，所以苯妥英钠对骨密度影响比较明显。

4. 关于骨质疏松症的诊断，世界卫生组织制定了妇女骨质疏松症的诊断标准。(一)正常：骨密度BMD(Bone Mineral Density)或骨矿盐含量BMC(Bong Mineral Contant)与正常同性别青年人比，相差一个标准差之内。(二)低骨量：BMD或BMC与正常同性别青年人比，相差－1～－2.0标准差。(三)骨质疏松症：BMD或BMC与正常同性别青年人比，相差－2.5标准差以上。(四)严重骨质疏松：BMD或BMC与正常同性别青年人比，相差－2.5标准差以上，同时有≥1个部位的骨折。男性骨质疏松症的标准尚未完全建立。国内现有提出按百分比计算评估骨质疏松程度。国际上已确认BMD检查可预测骨折危险度，任何部位的测定对预测身体各部位骨折都是有效的指标。

5. 本文通过骨密度仪测定，发现这三种常用抗癫痫药，苯妥英钠对骨密度影响最大，可使骨质疏松，其次是卡马西平，丙戊酸钠没什么影响。所以长期服苯妥英钠时，应配合定量维生素D_4，多做户外活动，补充适量钙、磷。定期检查骨密度，对及早防治骨质疏松很有意义。

(上接第5页)

6 Uebelhart D, Gineyts E, Chapuy MC, et al. Urinary excretion of pyridinium cross-links: a new marks of bone resorption in metabolic bone disease. Bone Miner, 1990, 21: 310.

7 Turner RT, Evans GL, Wakley GK. Reduced chondroblast differentiation results in increased cancellous bone volume in estrogen-treated growing rats. Endocrinology, 1994, 22: 83.

8 Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, et al. Urinary excretion of pyridinoline crosslink correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. J Bone Miner Res, 1991, 6: 639.

9 孟迅吾. 原发性骨质疏松症. 中华内分泌代谢杂志, 1992, 1: 48.

10 Christiansen C. Prevention and treatment of osteoporosis: a review of current modalities. Bone, 1992, 13: 535.

11 李文君，吴增常. 雌激素替代治疗对绝经后妇女骨代谢方面的影响. 中华内分泌代谢杂志, 1992, 1: 45.

中国骨质疏松网站开始启动

http://WWW.chinaosteo.com

中文名称：中国欧恩特

电子邮件 Email：Osteo @ Chinaosteo.com 欢迎所有关心骨质疏松医学事业的医务人员、患者、生产骨质疏松诊疗设备，治疗药物的厂家来站访问，并望同行们共同扶植网站使之发展壮大，以提高我们全民族的身体素质。

中国骨质疏松杂志社的E－mail：magazine @ chinaosteo.com