

利维爱预防卵巢早衰患者骨量丢失作用的探讨

姚吉龙 程明刚 秦惠琳 杨晓薇 黄敏丽 王洪复 汤晓晖

摘要 本文通过给 12 例卵巢早衰患者利维爱(Livial)用药 2 个月,并于给药前后分别测定空腹尿钙与肌酐(Ca/Cr)、羟脯氨酸与肌酐(OH Pr/Cr)比值以及血清碱性磷酸酶(AKP)、雌二醇(E₂)、骨钙素(BGP)、降钙素(CT)和白细胞介素-6(IL-6)的水平,以探讨 Livial 防止卵巢早衰患者骨量丢失的作用机制。结果显示:Livial 给药后空腹尿 Ca/Cr、OH Pr/Cr 比值明显下降($P<0.01$, $P<0.02$);血 AKP、BGP 的水平无明显变化;CT 的水平显著升高($P<0.05$),IL-6 的水平显著下降($P<0.02$)。提示:Livial 能有效地改善年轻的卵巢早衰患者的骨代谢状况,防止其骨量的丢失,刺激 CT 的分泌和抑制 IL-6 的产生可能是 Livial 改善卵巢早衰患者骨代谢状况的重要作用机制之一。

关键词 利维爱 卵巢早衰 骨量丢失 预防与治疗

Effect of Livial prevention bone loss in patients with premature ovarian failure

Yao Jilong, Cheng Minggang, Qin Huilin, Wang Hongfu¹, Tang Xiaohui², et al.

Bao An people's Hospital of Shen Zhen, 518101;

1. Shanghai Medical University; 2. First Affiliated Hospital
of Dalian Medical University, China

Abstract In order to understand the mechanisms of livial in prevetion of bone loss in patients with premature ovarin failure, 12 cases pstients were treated with livial for two months. Then fasting urinary calcium creatinine ratio(Ca/Cr), hydroxyproline creatinine natio(OHPr/Cr), Serum alkaline phosphotase (AKP), estradio (E₂), Calcitonin (CT), bone gla-protein (BGP) and interleukin-6 (IL-6) were determined for these patients before and after treatment. The results showed that Ca/Cr, OHP/Cr ratios fell significantly ($P<0.01$, $P<0.02$), but serum AKP and BGP remained unchanged. In addition, it was shown that the level of CT increased ($P<0.5$) and IL-6 deredsed ($P<0.01$) significantly in these patients. It is concluded that the bone metabolism was improved effectively in patients with premature ovarin failure after livial treatment. It is probably one of the mechanisms by which livial improves bone metabolism increasing the seurm level of CT and decreasing it of IL-6.

Key words Livial Premature ovaria failure Bone loss Prevention and treatment

本研究通过对卵巢早衰患者利维爱(Livial)给药前后骨代谢和骨调节因素水平的变化,探讨 Livial 防止卵巢早衰患者骨量丢失

的效果及其作用机制,进而为卵巢早衰患者骨质疏松症的早期防治提供一定的理论依据。

1 材料和方法

1.1 对象

青春期发育后月经周期建立,但在 40 岁以前出现闭经,至今闭经已达 1~6 年。现在实足

作者单位:518101,深圳市宝安人民医院(姚吉龙、程明刚、秦惠琳、杨晓薇);

上海医科大学(黄敏丽、王洪复),大连医科大学第一附属医院(汤晓晖)

年龄在 24~40 岁,平均 34 ± 6 岁。经雌二醇 (E_2)和促卵泡生长素(FSH)的测定及腹腔镜下卵巢组织活检均证实为卵巢早衰者共 12 例。上述观察对象不患有影响骨代谢的疾病,近半年内未用过任何影响骨代谢的药物。

1.2 用药方法

各观察对象分别给予利维爱 2.5mg/日口服,连续用药 2 个月。

1.3 观测指标

尿 Ca 测定:采用偶氮砷Ⅲ法(试剂,上海长征公司,批内 CV<2.0%);尿 Cr:采用苦味酸法(试剂配制,大连医大检验科,批内 CV<3.0);尿 OHP:采用碱水解氯胺 T 法(标准品购自北京邦定生物公司);血清 AKP:采用对硝基酚磷酸盐法(试剂,大连渤佳公司,批内 CV<3.5%);血 CT 和 BGP:均采用放免测定(试剂盒均由美国 INCSTAR 公司生产);血 IL-6 测定:采用酶联免疫法(试剂盒由美国 GEN-ZYME 公司生产)。

1.4 标本收集

受试者三天素食,于收取血尿标本的前夜 8:00Pm 开始禁食,次晨 6:00Am 左右排尿一次,于上午 8:00~10:00Am 留取尿液,同时取肘静脉血分离出血清置 -20℃ 冰箱保存待测。

1.5 统计学处理

各项观测指标的统计学分析均采用样本均数比较的 t 检验。

2 结果和讨论

卵巢早衰患者 Livial 用药前后其骨代谢及骨调节因素水平的变化见表 1。

利维爱(Livial)是荷兰生产的一种人工合成的仿性腺激素,进入体内代谢后具有弱雌激素、弱孕激素、弱雄激素活性^[1]。国外用于更年期综合症和绝经后妇女骨质疏松症的防治多年,且均收到良好的临床疗效^[2,3],因其不仅能明显改善更年期症状,提高生活质量,防止骨量的丢失,而且具有不引起子宫内膜增生等优点^[4]。国内近年来已开始应用,但目前尚未见到 Livial 对年轻的卵巢早衰患者骨代谢有何影响方面的报道。本研究通过给卵巢早衰患者 Livial 服药并于给药前后分别测定骨代谢和骨调节因素的水平。结果显示:Livial 服药后空腹尿 Ca/Cr、OHP:Cr 比值均见明显下降($P<0.01$, $P<0.02$);血清 AKP 的水平无显著变化($P<0.05$),说明骨质的吸收明显抑制且骨生成作用亦相应减弱,骨代谢的高转换失钙状态得以改善。

表 1 用药前后各项观测指标的水平变化($\bar{x} \pm s$)

时间	Ca/Cr (mg/mg)	OHP:Cr (mg/mg)	AKP (IU/L)	BGP (ng/ml)	CT (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
用药前	0.40 ± 0.11	0.021 ± 0.007	79 ± 15	3.4 ± 1.2	34 ± 14	59 ± 19
用药后	$0.25 \pm 0.08^{**}$	$0.015 \pm 0.005^{*}$	76 ± 14	3.3 ± 1.4	$60 \pm 30^{*}$	$39 \pm 20^{*}$

注:与用药前比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$

由于在成骨细胞上先后发现了雌、孕、雄三种激素受体的存在^[5,6],提示 Livial 这一仿性腺激素对骨代谢的改善在一定程度上是其对骨组织直接作用的结果,此外,近年来性激素与钙调节激素,尤其是与细胞因子在骨代谢调节中的关系受到关注。Girasole 等的研究表明^[7,8],雌、孕、雄三种激素均可抑制 IL-6 的产生及 IL-

6mRNA 的表达。本文研究结果亦表明,Livial 用药后血清 CT 的水平显著升高($P<0.05$),IL-6 的水平明显下降($P<0.02$),提示 Livial 对年轻的卵巢早衰患者骨代谢的改善可能与其刺激 CT 的分泌和抑制 IL-6 的产生有关。但其长期作用效果和详细的作用机制均有待于更深入的研究。

参 考 文 献

- 1 Visser JB, Coert A, Fenestra H, et al. Endocrinological studies with (7 α , 17 β)-17-hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD14).
- 2 Netelenbos JC, Siregar Emek MTW, Schot LPC, et al. Short-term effects of Org OD14 and 17 β -estradiol on bone and lipid metabolism in early postmenopausal women. *Maturitas*, 1991, 13: 137-149.
- 3 Rymer J, Chapman MC, Fogelman I. Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int*. 1994, 4: 311-319.
- 4 Benedek-Jaszmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD14 in climacteric women. *Maturitas*, 1987, Supple 1: 25-33.
- 5 Eriksson EF, Colvard DS, Berg NJ, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science*, 1988, 241: 84-88.
- 6 Konim BS, Terpening CM, Benz DJ, et al. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science*, 1988, 241: 8184.
- 7 吉川秀树, 高岡邦夫. 骨代謝回轉止調節因子. 日本臨床, 1994, 52: 2262-2266.
- 8 Horowitz MC. cytokines and estrogen in bone; antioestrogenic effects. *Science*, 1993, 60627.

(上接第 25 页)

1989 年 WHO 才予以重视, 1993 年在香港举行的第四届国际骨质疏松研讨会上, POP 才有一个明确的定义并得到学术界的公认^[2]; 即 POP 是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征, 致使骨的脆性增加而易于发生骨折的一种全身性疾病。它是随着年龄的增长必然发生的一种生理性退行性病变。同时会议上也明确提出三大防治措施, 一是适当补钙, 二是经常运动, 三是饮食调节合理营养均衡。

为数众多的横向研究相似的结果表明^[3,4], 运动或静止对骨骼关节系统产生明显不同的影响, 运动负荷组骨量高于相对静止对照组的骨量。运动负荷对成年骨骼的作用可能主要是减少骨量丢失而保存骨量, 因为体力负荷的机械应力, 可促进成骨细胞增殖和加强其活性; 体力活动防止骨关节废用性退变; 户外活动中呼吸比较新鲜的空气, 适当接触日光照射皮肤有利于体内维生素 D 的合成、有利于钙的吸收和利用; 中老年妇女户外群体活动, 有利于开阔胸怀、消除寂寞、失落感, 有利于身心健康。本观察

说明运动减少了绝经后妇女骨和关节的患病率; 体育运动可以延缓 POP 发生、老年时患病的程度亦较轻。有 5 位从青年时代到老年长期坚持户外锻炼者, 无 POP 征象, 她们 60 多岁仍参加长跑、登山等运动会。而不爱活动的人, 才 40 多岁就出现腰背、关节痛, 绝经后不久就有不同程度的 POP 表现。必须强调多参加体育运动, 自觉锻炼并应持之以恒, 绝经后才开始运动者要循序渐进, 适度锻炼, 有宜于增进康乐、提高生活质量, 有益于家庭和社会。

参 考 文 献

- 1 刘忠厚主编. 骨质疏松研究与防治. 北京: 化学工业出版社, 1994, 9.
- 2 孙瑞台. 骨质疏松症的运动疗法应用及研究进展. 国外医学物理学与康复学分册, 1994, 14(4): 149.
- 3 Jonsson B, et al. Effects of physical activity on bone mineral content and muscle strength in women; a cross-sectional study. *Bone*, 1992, 13: 91.
- 4 Pruitt LA, et al. Weight gaining effects on bone mineral density in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 1992, 7: 179.