

不同年龄妇女骨代谢生化指标变化情况

段定红 黄敏丽

摘要 目的 探讨骨吸收与形成指标在不同年龄组妇女中的变化趋势。方法 共177例绝经前后妇女,其中89例为绝经前组,按年龄每隔10年分组,88例为绝经后组。用ELISA法测定各个骨形成与骨吸收指标,同时测定外周血激素水平。结果 所有骨代谢生化指标在绝经后有明显提高,其中吸收指标Pyd在绝经前的第3组妇女中已较前两组明显升高,而骨形成指标在绝经前无显著性差异。结论 骨形成指标的改变落后于骨吸收指标,与其他骨代谢指标相比,Pyd更具表达性,围绝经期是观察骨转换率的最佳时机。

关键词 骨代谢生化指标 骨转换 女(雌)性

Change of biochemical markers for bone metabolism in women

Duan Dinghong, Huang Minli

The Obstetric and Gynecological Hospital of Shanghai Medical University, Shanghai 200011, China

Abstract Objective To study the change of bone formation markers and bone resorption markers in women of different ages. **Methods** All bone formation markers and bone resorption markers were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Sex hormones (FSH, LH, E₂, P) were also measured by ELISA. **Results** All markers were significantly higher in the postmenopausal group than in the premenopausal group. Pyd in one subgroup of premenopausal subjects aged 46-55 already significantly increased while bone formation markers did not. **Conclusion** Bone formation markers lag behind bone resorption markers. It is likely that Pyd is the most sensitive marker for reflecting bone turnover. Perimenopause is the optimal period for observing bone turnover rate.

Key words Bone metabolic biochemical markers Bone turnover Female

绝经后骨质疏松症是常见老年疾病之一,在绝经后妇女中的发生率为20%~40%,该病的发病机理主要是骨在新陈代谢过程中,旧骨吸收与新骨形成失衡所导致的骨量减少^[1]。目前已知,骨的吸收与形成是一个动态变化,到目前为止还不能直接测定,但可通过测定骨代谢

过程中的一些分解产物来反映骨转换率^[2]。本研究通过分析不同年龄妇女的骨代谢生化指标的变化情况,以探讨各个骨代谢生化指标与年龄、外周血激素水平之间的关系,以及各个骨代谢生化指标的敏感程度和特异性,并进而评价骨代谢生化指标在临床应用中的价值。

1 材料与方法

1.1 对象

共包括177名绝经前后妇女。其中89例年龄在25~55岁之间,有正常月经周期,按年龄

作者单位:200011 上海医科大学附属妇产科医院

作者简介:段定红,女,主治医师,1966年5月28日生,1990年毕业于上海医科大学医学系,现工作于上海医科大学附属妇产科医院。1998年获妇产科学硕士学位。

分为三组,每组间隔 10 年;绝经前第 1 组,23 例,年龄在 25~35 岁之间,平均年龄 29.68 ± 2.29 岁;绝经前第 2 组,31 例,年龄在 36~45 岁之间,平均年龄 40.57 ± 2.57 岁;绝经前第 3 组,35 例,年龄在 46~55 岁之间,平均年龄 49.62 ± 2.32 岁。另外 88 例为绝经后妇女,年龄在 48~68 岁之间,平均年龄 57.1 ± 6.75 岁,自然绝经至少 1 年以上。所有受试妇女经体格检查,肝肾功能正常,无内分泌疾病及钙代谢紊乱,以前未有代谢性骨病病史,未服用过影响钙吸收及代谢的药物,未服用过避孕药物及其他激素类药物。

1.2 方法

所有受试者于晨时空腹采静脉血 10ml(有正常月经周期者于月经第 5 天采血),于离心后, -20°C 保存。采血完毕,留取中段尿 5ml, -20°C 保存。检测项目及方法:骨吸收指标尿胶原吡啶交联(Pyd)和骨形成指标血骨碱性磷酸酶(BALP),血骨钙素(BGP),血 1 型胶原羧基末端前肽(CICP),均采用酶联免疫吸附法,药盒由美国 Metra Biosystems 公司生产。黄体生成

素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E_2)和孕酮(P),均采用酶联免疫法,药盒购于天津德普(DPC)生物技术有限公司。

1.3 统计学方法

所有数据均采用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。运用美国疾病控制中心(CDC)流行病学室和 WHO AIDS 病全球控制小组研制的 Epi Info 6 疾病数据管理软件进行数据分析。

2 结果

2.1 绝经前后骨代谢生化指标的变化情况

根据表 1 所示,将绝经前后妇女进行比较,各骨代谢生化指标中,BGP、BALP、CICP 及 Pyd/Cr 的改变有显著性差异($P < 0.01$),HOP/Cr 亦有显著改变($P < 0.05$),绝经后妇女的骨吸收与骨形成指标较绝经前后明显提高。

同时,将绝经前各年龄组妇女进行分析,各个骨代谢指标中,只有 Pyd/Cr 在绝经前第 3 组中较绝经前第 1、2 组有明显提高($P < 0.01$),其余各形成与吸收指标无明显改变。

表 1 绝经前后骨代谢指标测定值

指标	绝经前 1 组 (n=23)	绝经前 2 组 (n=31)	绝经前 3 组 (n=35)	绝经前组 (n=89)	绝经后组 (n=88)
年龄	29.68 ± 2.29	40.59 ± 2.57	49.62 ± 2.32	40.51 ± 8.54	57.1 ± 6.75
年龄范围	25~35	36~45	46~55	25~55	48~68
骨吸收指标:					
BGP(ng/ml)	6.67 ± 1.60	5.79 ± 1.08	8.08 ± 2.12	6.82 ± 3.66	$12.24 \pm 6.47^{**}$
BALP(U/L)	22.10 ± 3.07	24.10 ± 3.39	26.35 ± 2.61	23.39 ± 11.33	$33.80 \pm 15.59^{**}$
CICP(ng/ml)	98.27 ± 6.34	88.54 ± 7.89	88.22 ± 8.33	88.61 ± 38.22	$127.93 \pm 66.05^{**}$
骨形成指标:					
Pyd/Cr(nm/mm)	27.21 ± 1.46	29.62 ± 1.72	$40.94 \pm 2.41^{**}$	33.01 ± 13.17	$48.99 \pm 15.19^{**}$
Hop/Cr($\mu\text{mol/L}$)	17.80 ± 6.04	15.57 ± 3.43	19.02 ± 6.20	17.53 ± 13.25	$20.80 \pm 12.09^*$

注: ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$

2.2 绝经前后外周血激素水平的变化情况

根据表 2 所示,绝经后与绝经前妇女相比,外周血激素水平中,垂体促性腺激素 FSH、LH 有明显提高($P < 0.01$),卵巢激素 E_2 、P 有明显

下降($P < 0.01$)。将绝经前各年龄组妇女进行比较分析,外周血激素水平中,除 FSH 水平在绝经前第 3 组妇女中有明显提高($P < 0.05$)之外,其余 LH、 E_2 、P 水平均无显著改变($P > 0.05$)。

表2 绝经前后激素水平测定值

指标	绝经前1组 (n=23)	绝经前2组 (n=31)	绝经前3组 (n=35)	绝经前组 (n=89)	绝经后组 (n=88)
年龄	26.68±2.29	40.59±2.57	49.62±2.32	40.51±8.54	57.1±6.75
年龄范围	25~35	36~45	46~55	25~55	48~68
激素水平:					
FSH(IU/L)	4.25±1.24	4.83±1.76	11.10±1.76*	6.89±1.15	3.99±1.49**
LH(IU/L)	10.48±1.86	16.89±1.53	11.17±1.00	13.48±2.05	50.56±8.12**
E2(pg/L)	36.30±3.97	63.74±4.33	59.81±3.87	55.50±4.02	17.02±1.64**
P(nmol/L)	3.18±0.18	3.02±0.67	2.81±0.62	2.99±0.73	1.68±0.91**

注: **P<0.01, *P<0.05

2.3 骨代谢生化指标的相关分析

根据表3所示,在所有绝经前后妇女中,各骨代谢生化指标之间,除Hop/Cr与其他指标无相关性之外,Pyd/Cr与CICP,BGP与CICP之间,Pyd与BGP之间明显正相关(P<0.01)。

表3 骨代谢指标相关性

指标	BGP	BALP	CICP	Pyd/Cr	Hop/Cr
BGP		0.28*	0.38**	0.34**	0.16
BALP			0.31*	0.28*	0.07
CICP				0.37**	0.08
Pyd/Cr					0.16

注: **P<0.01, *P<0.05

根据表4所示,在绝经前,随年龄上升,各骨代谢指标均有上升趋势;在绝经后,骨吸收指标中的Pyd/Cr与年龄呈明显正相关,r值为0.58,骨吸收指标Hop/Cr则与年龄相关性差(r<0.2)。

表4 绝经前后年龄与骨代谢指标的相关性

指标	Pyd/Cr	Hop/Cr	BGP	BALP	CICP
绝经前	0.37*	0.11	0.34*	0.42*	0.40*
绝经后	0.58**	0.20	0.39*	0.35*	0.37*

注: **P<0.01, *P<0.05

3 讨论

测定了5个骨代谢指标:BGP,BALP,CI-

CP,Pyd和Hop,在绝经后均有所提高,可见骨转换率的明显升高发生于绝经之后。其中骨吸收指标Pyd不但在绝经后妇女中有明显提高,且在绝经前第3组中,已较绝经前第1组,绝经前第2组有显著上升。同样作为骨吸收指标,Pyd与Hop相比,前者更具特异性。长期以来,一直以Hop作为骨吸收的生化指标^[3],但由于Hop只有约50%来源于骨,且大部分在肝内代谢,只有约10%排入尿内,受饮食影响很大。Pyd是目前较新的一个代谢指标^[4],它是骨基质成熟胶原纤维中α肽链末端的三个赖氨酸交联形成的吡啶交联蛋白,在其溶解吸收时,可作为胶原产物以游离和肽结合形式经血循环由尿排出,结构稳定,不被酸或加热分解,不能还原为赖氨酸再利用,测定值不受饮食影响,可见Pyd在一定意义上可更灵敏反映骨丢失情况,尤其分辨那些骨丢失迅速和骨折危险性较大的妇女^[5]。

虽然另外三个骨形成指标BGP,BALP,CICP在绝经前无显著改变,但在绝经后有显著升高。由于BGP,BALP均由成骨细胞产生,因此它们只反映了成骨细胞的活动,而在细胞水平,骨重建活动取决于骨细胞的数目和活动力。在骨组织中发现主要有四种细胞参与了骨重建:成骨细胞(osteoblasts),破骨细胞(osteoclasts),骨细胞(osteocytes)和衬里细胞(lining cells),后二者主要通过代谢活动为骨组织提供营养以保持钙代谢平衡,因此成骨细胞的活动

并不能完全反映骨形成本身。CICP 来自于 I 型胶原蛋白, 释放在血循环中, 由于 I 型胶原蛋白在骨中最丰富, 且只出现于骨形成时, 所以它可以反映骨形成本身的情况而不像 BGP, BALP 那样仅仅反映成骨细胞的活动^[6]。在此研究中, 绝经前后相比, 三个指标均有明显提高, 表明它们仍然是较好的反映骨形成情况的指标。

Pyd 在绝经前第 3 组中就较前两组有了显著上升, 而 BGP, BALP, CICP 的显著改变则在绝经后, 可见骨形成指标的改变落后于骨吸收指标。根据文献报道^[7], 骨转换的提高首先起源于破骨细胞吸收骨质的增加, 因此, 在上述 5 个骨代谢指标中, Pyd 可被认为是最敏感的反映骨转换情况的指标^[9]。

研究发现, 在绝经前, 不同年龄妇女的激素水平基本相同, 而在近绝经期(绝经前第 3 组), FSH 明显升高, 绝经后外周血 E_2 水平有明显下降。因此, 骨量丢失亦发生于血清雌激素改变之前, 与文献报道相符^[8]。绝经前期妇女的雌激素分泌有较大个体差异, 在此期的无排卵周期中, 雌激素仍可能保持正常水平但往往不再有正常周期内变动的特征。而在绝经前期虽没有 E_2 的减少, 但 FSH 却有所增高, 考虑主要是由于在此时期下丘脑-垂体接受雌激素作用的敏感性减弱的缘故。也有人提出在生长的卵泡内存在一种 FSH 释放抑制物质^[10], 至绝经前期此种物质分泌减少, 因而减弱了对 FSH 释放的抑制, 使得该时期虽无 E_2 水平的下降但 FSH 明显上升。因此, 在围绝经期的妇女, 往往伴随

有血清促性腺激素水平的提高, 表明有卵泡数目的减少和早期卵巢功能的改变, 而在卵巢功能改变的同时, 亦伴随有骨转换的提高以至于影响围绝经期妇女的骨吸收进而也影响骨形成^[11]。所以, 在围绝经期进行骨代谢指标的测定可能是一个最佳时机, 有助于了解骨转换情况并预测将来发生骨折的危险程度。

参 考 文 献

- 1 Riis BJ. The role of bone turnover in the pathophysiology of osteoporosis. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 13(Suppl); 9-15.
- 2 Kanis JA, Melton U, Christiansen C. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Res*, 1994, 11:37-1141.
- 3 Melton JL, Atkinson EJ, O' Fallon WM, et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Min Res*, 1993, 8, 1227-1233.
- 4 Riis BJ. The role of bone loss. *Am J Med*, 1995, 98(Suppl 2A), 29s-31s.
- 5 Raisz LG. The osteoporosis revolution. *Ann Intern Med*, 1997, 126(6):458-462.
- 6 Rossor, Minisoala S, Scarda A, et al. Temporal relationship between bone loss and increased bone turnover: a longitudinal study following natural menopause. *Investigation*, 1995, 18(9):723-728.
- 7 Ravn P, Fledelius C, Rosenquist C, et al. High bone turnover is associated with low bone mass in both pre- and postmenopausal women. *Bone*, 1996, 19(3):291-298.
- 8 Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, et al. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factor for future fracture; a 15-year follow-up study. *Bone*, 1996, 19(1):9-12.
- 9 Marcus R. Biochemical assessment of bone resorption and formation. *Bone*, 1996, 18(1):15s-16s.
- 10 王淑贞, 袁耀尊主编. 妇产科理论与实践. 第一版, 上海: 上海科学技术出版社, 1981. 446.
- 11 John A. The endocrinology and biochemistry of osteoporosis. *Osteoporosis*, 1997. 56-58.

北京、上海、广州、成都、天津、山东、浙江、辽宁、吉林、新疆、安徽、等二十九个省、市举办世界骨质疏松日活动

今年 10 月 20 日是世界骨质疏松日, 今年的主题是: “早期诊断”。北京、上海、广州、成都、天津、山东、浙江、辽宁等二十九个省、市老年学学会骨质疏松委员会等单位分别举办了大型骨质疏松咨询活动, 骨质疏松防治专家就骨质疏松的发病机理、预防措施、中老年人自我保健等内容进行了咨询。通过咨询, 提高了中老年朋友对骨质疏松症的认识, 积极预防治疗, 提高生活质量, 为进入健康老龄化社会做好准备。(李扶刚)