

·论著·

妊娠妇女性激素、骨密度、骨代谢生化指标的变化及相关性研究

陶瑞雪 汪延华 苏燕

【摘要】 目的 探讨妊娠妇女骨密度和骨代谢的变化及其与性激素的关系。**方法** 随机选取 63 例健康脑力劳动孕妇和 21 例健康脑力劳动妇女分别测定骨密度、血清 Ca、P、ALP、BGP 和 E_2 、P、FSH、LH、PRL 以及尿 HP/Cr、Ca/Cr 比值。**结果** 孕期骨密度虽有下降但无显著变化 ($P > 0.05$), ALP 和 BGP 在晚孕期有显著变化 ($P < 0.05$) 且此变化与 E_2 成正相关 ($r = 0.61, 0.36$)。**结论** 妊娠期骨密度虽无明显变化, 但晚孕期骨转换率明显增加且与 E_2 呈正相关。提示可通过测定 E_2 了解孕期骨代谢情况, 并及时予以补钙等措施可能有益。

【关键词】 妊娠; 骨密度; 骨代谢; 雌激素

Changes in bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in normal pregnancy TAO Ruixue, WANG Yanhua, SU Yan. First Hefei People's Hospital, Hefei 230061, China

【Abstract】 Objective To explore the changes in bone mineral density (BMD) and biochemical markers of bone metabolism in normal pregnancy. **Methods** BMD and serum concentrations of calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (BGP), E_2 , P, FSH, LH, and PRL were measured in 63 normal mental working pregnant women and 21 normal fertile mental working women. Fasting urinary hydroxyproline/creatinine ratio (HP/Cr) and calcium/creatinine ratio (Ca/Cr) were also measured. **Results** No significant difference in BMD was found during pregnancy ($P > 0.05$). Serum concentrations of ALP and BGP rose rapidly in the third trimester, which was significantly different from the other groups ($P < 0.05$) and was significantly positively related to E_2 . **Conclusion** Pregnancy has no significant effect on BMD. Changes in serum and urine markers of bone formation and resorption suggest that bone turnover may be significantly increased in the third trimester. There is a significantly positive correlation between bone turnover rate and E_2 .

【Key words】 Pregnancy; Bone mineral density; Bone metabolism; Estrogen

随着围产医学的发展, 围产期妇女保健日益受到重视。其中对孕期骨钙代谢尤为关注。孕期胎儿生长发育约需钙 25 ~ 30 g^[1]。这对母体钙稳态提出了挑战。母体为满足胎儿生长发育和维持自身的钙稳态, 体内的钙调激素 (包括 PTH, 1, 25(OH)₂D₃ 和 CT 等) 发生了一系列变化^[3,4]。从而对孕期骨代谢产生影响。与此同时, 孕期存在高水平的雌、孕激素^[2]。此两种激素对骨代谢亦具有重要的影响。以上诸因素的共同作用, 必然使孕期骨代谢呈现其特殊性。本课题旨在通过对孕期不同阶段的骨密度、骨代谢生化指标和性激素的测定结果及其相关分析, 为围产期妇女的保健提供理论依据。

材料和方法

1. 研究对象

作者单位: 230061 合肥市第一人民医院妇产科

(1) 妊娠组: 来源于 1998 年 10 ~ 12 月在合肥市第一人民医院门诊做产检的合肥市健康脑力劳动孕妇。年龄 22 ~ 32 岁, 平均 26 岁。均为第一胎。无妊娠合并症及并发症。孕期未用激素类药物及钙剂。按孕周分为早、中、晚孕三组, 每组 21 例, 共 63 例。

(2) 对照组: 为参加本院体检的合肥市健康脑力劳动妇女, 共 21 例。年龄 23 ~ 32 岁, 平均 26 岁。此组年龄、身高和体重与妊娠组相比, 无显著性差异 ($P > 0.05$), 见表 1。

2. 试剂及设备

(1) 主要试剂来源: ①血清性激素药盒由天津九鼎医学生物工程公司提供; ②血清骨钙素药盒由中国原子能研究院提供; ③尿羟脯氨酸药盒, 由南京建成生物工程研究所提供。

(2) 主要仪器设备: ①低温冰箱 (-20℃, 北京

产);②常速离心机(上海产);③GC-911 γ 放免计数器(中国科大实业总公司);④恒温水浴箱(上海产);⑤722型分光光度计(上海产);⑥SPA-IV型骨矿分析仪(中国测试研究院);⑦日立7170型全自动生化分析仪(日本产)。

3. 测试项目

桡骨骨密度(BMD)、血清钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)和 E_2 、P、PRL、FSH、LH以及尿羟脯氨酸/肌酐(HP/Cr)、尿钙/肌酐(Ca/Cr)。

4. 方法

(1)标本收集:取标本前一晚进素食,并于晚8:00开始禁食。取标本日上午8:00~10:00时空腹,抽取静脉血8ml,分离血清,当日测血钙(Ca)、磷(P)和ALP,其余血清置-20℃冰箱保存。并于晨起空腹排出首次尿,2h后收集第二次空腹尿10ml,尿标本置-20℃冰箱中待测。

(2)检测方法:①血清钙、磷和LAP测定分别采用邻甲酚肽络合酮法,钼钼酸法和对硝基苯胺酸法。②尿Ca、尿Cr测定分别采用邻甲酚肽络合酮法和碱性苦味酸法。尿HP测定采用氯胺-T法^[3]。③血清BGP、 E_2 、P、PRL、FSH和LH均采用放射免疫法(RIA)检测。严格按说明书要求操作。质量控制符合质控各项指标。所有标本均在同一实验室内完成。一次解冻,同步测试。④桡骨骨密度(BMD)测试受试者非优势臂桡骨中远1/3交界处骨矿物含量。测定3次,结果取其平均值,选用面密度,单位 g/cm^2 。

(3)统计学方法:所有实验数据均输入计算机。采用Epi-Info-6.0和Spss软件包在计算机上处理。用 t 检验, F 检验,直线相关分析和多元直线相关回归分析。

表1 各孕组孕周、年龄、身高和体重分布($\bar{x} \pm s$)

级别	例数 (n)	孕周 (周)	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)
早	21	9.33 $\pm$ 2.31	25.76 $\pm$ 2.34	160.33 $\pm$ 4.64	50.33 $\pm$ 4.29
中	21	20.10 $\pm$ 3.24	26.57 $\pm$ 1.91	160.62 $\pm$ 5.77	52.29 $\pm$ 5.77
晚	21	34.90 $\pm$ 3.57	27.09 $\pm$ 1.67	161.98 $\pm$ 5.66	51.76 $\pm$ 4.10
非孕对照	21		26.09 $\pm$ 2.47	160.09 $\pm$ 4.05	49.86 $\pm$ 4.18

结果和分析

1. 桡骨骨密度

妊娠早、中、晚期各组间,桡骨骨密度值无明显差异,与非孕对照组比较,虽有下降,但经 t 检验,无显著性差异($P > 0.05$),见表2。

2. 孕期骨代谢生化指标的变化

(1)血清Ca和P水平变化

表2 各孕组BMD均值($\bar{x}$)和标准差(s)

组别	例数 n	BMD(g/cm^2)	
		$\bar{x}$	s
早	21	0.628	0.06
中	21	0.625	0.09
晚	21	0.62	0.058
非孕对照	64	0.66	0.05

妊娠各期血清钙水平无明显变化。与非孕对照组比较,稍有下降。但经 F 检验,无显著性差异(P

> 0.05)。妊娠各期血磷水平似有增加趋势。但与对照组比较,无显著差异, $P > 0.05$,见表3。

(2)血清ALP和BGP

ALP和BGP在早、中期孕组与非孕对照组比较无明显变化,而晚期孕组此二值明显升高,与其余3组比较,经 t 检验, P 均 < 0.05 差异有显著性,且ALP和BGP呈正相关, $r = 0.37$,见表3。

(3)尿HP/Cr和Ca/Cr比值变化

结果表明妊娠各期间有随孕周增加而升高趋势,尿HP/Cr比值由早孕时 0.028 ± 0.015 上升至 0.052 ± 0.027 ,尿Ca/Cr比值由早孕时 0.44 ± 0.17 上升至 0.578 ± 0.23 ,但与非孕对照组比较,无显著差异($P > 0.05$),见表3。

3. 妊娠期血清 E_2 、P、PRL、FSH和LH结果

孕期血清 E_2 、P、PRL随孕周增加而升高,各孕组与对照组比较,经 t 检验, P 均 < 0.01 ,差异具有显著性。而FSH和LH在整个孕期无明显变化,维持在高水平。但与对照组比较,差异有显著性(P 均 < 0.01),见表4。

表3 孕期骨代谢指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	血清				尿	
	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	ALP (IU/L)	BGP (ng/ml)	HP/Cr (mmol/mmol)	Ca/Cr (mmol/mmol)
早	2.27 ± 0.11	1.22 ± 0.26	63.81 ± 23.56	2.29 ± 0.89	0.028 ± 0.015	0.441 ± 0.17
中	2.23 ± 0.16	1.29 ± 0.14	64.90 ± 20.95	2.23 ± 0.62	0.039 ± 0.018	0.553 ± 0.25
晚	2.29 ± 0.17	1.32 ± 0.17	120.70 ± 54.87**	3.04 ± 1.16*	0.052 ± 0.027	0.578 ± 0.23
对照	2.36 ± 0.19	1.23 ± 0.12	62.62 ± 19.53	2.38 ± 0.98	0.032 ± 0.011	0.421 ± 0.18

注:与非孕对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 表4 各孕组性激素及 PRL 测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	E ₂ (pmol/L)	P (nmol/L)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	PRL (ng/ml)
早	412.8 ± 216.7**	25.3 ± 11.6**	28.4 ± 3.9**	260.9 ± 18.4**	71.1 ± 51.1**
中	842.7 ± 324**	35.6 ± 17.5**	28.04 ± 2.0**	248.9 ± 12.8**	165.4 ± 54.2**
晚	1904.6 ± 529.8**	101.1 ± 42.88**	26.9 ± 1.6**	250.2 ± 17.2**	275.2 ± 43.6**
非孕对照	267.7 ± 145.2	12.3 ± 8.0	10.4 ± 4.9	14.2 ± 6.9	18.5 ± 8.7

注:1. 非孕对照组性激素与 PRL 值取自安医大附院内分泌实验室 19~29 岁年龄组正常组

2. 与非孕对照组比较 ** $P < 0.01$

4. 孕期 BGP 与激素 E₂、P、PRL、FSH 和 LH 相关分析发现, BGP 与 E₂、P、PRL 呈正相关, r 分别为 0.36 ($P < 0.01$), 0.32 ($P < 0.05$) 和 0.31 ($P < 0.05$), Logistic 多元相关回归分析选择单项 P 值 < 0.05 进入方程, 结果仅有 E₂。

5. 孕期 ALP 与 E₂、P、PRL、FSH 和 LH 相关分析发现, ALP 与 E₂、P、PRL 呈正相关, r 分别为 0.61, 0.46 和 0.43 (P 均 < 0.01), Logistic 多元相关回归分析选择单项 P 值 < 0.05 进入方程, 结果仅有 E₂。

讨 论

1. 妊娠期骨密度的变化

妊娠期骨密度的变化国内外均有报道。测定方法和部位不一, 结果亦不一致。国内邱文玉^[5]和王玮等^[6]通过对妊娠不同时期孕妇桡骨骨密度的测定发现其在妊娠中期下降, 孕晚期有所回升, 但 BMD 的变化基本在生理范围。Lamke et al^[7]用 X 射线分光光度仪对妊娠妇女桡骨和股骨研究发现其松质骨密度进行性下降, 而皮质骨无明显变化; Sowers^[8]和 Christiansen^[9]的研究也发现骨密度在孕期无明显变化。本文测定了 63 例不同孕期妇女桡骨骨密度, 结果显示孕期 BMD 较非孕对照组稍有下降。但无显著性差异。整个孕期 BMD 无明显变化。与大多数文献报道一致。此点提示虽然孕期骨代谢相关激素

发生了重大变化, 但孕期的骨吸收和骨形成即骨重建过程可能还是处于一种动态平衡状态。因本研究是针对本地一个群体所进行, 尚缺乏各地每个孕妇自身系统观察, 且骨重建是一个缓慢过程, 其周期 100d 左右, 骨密度要发生变化也需较长时间, 故此结论尚有待今后进一步证实。但本组与正常对照组比较虽无显著性差异但均有所下降。

2. 妊娠期血钙和血磷浓度的变化

关于妊娠期血钙浓度的变化报道较多^[3,4,6,9]。一般认为由于孕期的生理性变化, 血钙浓度随妊娠进展而降低。有资料研究^[3]血钙浓度的降低是由结合钙浓度下降引起, 而离子钙浓度在整个孕期维持在非孕水平。血磷浓度多数资料报道整个孕期维持在正常水平。本文对 63 例孕妇的不同孕期血钙和磷浓度测定结果发现血钙和血磷浓度各组间无显著性差异 ($P > 0.05$), 与对照组比较, 亦无显著差异 ($P > 0.05$)。我们未发现王玮等^[6]报道的血钙和血磷在妊娠中期下降情况。可能与本文中研究对象均为脑力劳动者, 文化程度较高, 重视孕期保健, 虽未补钙剂, 但饮食结构合理及营养充足有关。

3. 妊娠期 ALP 和 BGP 的变化

ALP 和 BGP 是反映骨形成的生化指标。血清 ALP 为一同工酶, 由于来源广泛, 故其特异性和敏感性较差^[10]。BGP 是成骨细胞特别是新的成骨细胞

合成分泌的非胶原蛋白^[11]。BGP水平与骨形成参数呈正相关,可作为反映骨形成的灵敏指标。本研究发现孕期ALP和BGP的变化一致,即在晚孕组两者明显升高,且两者正相关,表明晚孕时骨形成增加。晚孕期骨形成增加有利于此期母体钙的蓄积,从而为产后授乳期钙的需要量增加为母体提前作好物质准备。

4. 妊娠期尿HP/Cr和Ca/Cr比值的变化

尿HP/Cr和尿Ca/Cr是常用来反映骨吸收的指标^[12]。本文对63例不同孕期孕妇此二项指标测定发现,尿HP/Cr和尿Ca/Cr比值均有随孕周增加而升高趋势,尤其在晚孕组。此点与Gallacher SJ^[13]报道一致。各组比较虽无显著性差异,但可显示晚孕期骨吸收亦有所增加。此期骨吸收增加可能与此期胎儿生长发育对钙的需要量剧增有关。

由于晚孕期骨吸收和骨形成均增加,说明晚孕期骨转换率增加。骨转换率增加一方面为授乳期储存足量的钙,另一方面为满足晚孕期胎儿生长发育对钙的需要量剧增的要求。由于骨吸收和骨形成可能仍处于一动态平衡,故对骨密度无明显影响,有其特殊性。也提示晚孕期孕妇和胎儿对钙的需求增加,显示晚孕妇女补钙的意义。

5. 妊娠期性激素和PRL的变化

妊娠期 E_2 、P、FSH、LH和PRL变化的报道较多。一般认为^[2,14] E_2 和P在早孕时即增加并随孕周增加而升高,直至分娩;FSH和LH妊娠后很快下降,且逐渐对Gn-RH丧失反应。妊娠期FSH和LH低于未孕时黄体期水平。PRL在早孕时增加,并随孕周增加而升高,直至分娩。本文对不同孕期孕妇血 E_2 、P、PRL测定结果与上述报道一致,唯FSH和LH在孕期虽处于相对稳定水平,但较黄体期明显升高。原因有待进一步研究。

6. 妊娠期骨代谢的变化与性激素的关系及提示妊娠晚期补钙的重要

孕期母体骨代谢的复杂性除与孕期骨代谢相关激素的变化有关外,亦与孕期性激素的变化有关,尤其是 E_2 。公认 E_2 在绝经后妇女骨质疏松症的病因和防治中占有决定性的作用^[12]。 E_2 对骨代谢的影响是多途径的。同时孕激素可通过竞争性地结合单核细胞和巨噬细胞的糖皮质激素受体而减少骨吸收^[15]。因此孕期高水平的雌、孕激素可通过减少骨吸收,增加骨形成,共同起到对母体骨骼的保护性作用。此外,有资料报道^[16]孕期PRL是促进孕期钙吸

收的刺激物。并能刺激骨动员的增加,对骨代谢亦产生一定影响。本研究经相关分析证实,孕期反映骨形成的指标ALP和BGP升高与 E_2 、P和PRL均呈正相关,其回归方程成立。多元相关回归分析显示 E_2 更为重要。由回归方程可计算出要使ALP和BGP均维持在非孕对照组水平,理论上 E_2 应在108.81~1026.84 pmol/L之间。当 E_2 超过此范围时,ALP或BGP即会出现升高,因此推测可通过测定孕期 E_2 水平来了解骨转换情况。由于孕期骨代谢的变化,主要是为维持孕期母体的钙稳态。故可通过补充足量的钙剂来使骨转换维持在正常水平。因孕期骨代谢的变化主要出现在晚孕组。提示此期补钙而使得钙平衡至关重要,一方面满足此期孕妇自身和胎儿胎盘生长发育的需要,另一方面为授乳期储存足量的钙。至于如何通过 E_2 的变化来决定补钙量,有待进一步研究。

由于时间紧迫,本文仅对孕妇一群体进行了研究,就每一孕妇个体而言其动态的观察结果尚未完成,且例数较少,有待今后继续完成研究。

参 考 文 献

- 1 Sowers M, Crutchfield M, Janzousch M, et al. Prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1991, 76: 841-844.
- 2 王淑贞. 实用妇产科学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1987. 111-114.
- 3 Christopher S, Henry M. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev*, 1997, 18: 832-872.
- 4 Davis OK, Hawkins DC, Rubin LP, et al. Serum parathyroid hormone in pregnant women determined by an immunoradiometric assay for intact PTH. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67: 850-852.
- 5 邱文玉. 妊娠各期桡骨骨矿物含量的测定. *实用妇产科杂志*, 1991, 7: 50.
- 6 王玮, 郝秋芳, 潘德, 等. 妊娠期甲状腺素及降钙素对血钙和骨密度的影响. *中国实用妇科与产科杂志*, 1994, 10: 285-287.
- 7 Lamke B, Burdick J, Moberg P, et al. Change of bone mineral content during pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1977, 56: 217.
- 8 Gordeladze JO, Halse J, Djooseland O. A simple procedure for the determination of hydroxyproline in urine and bone. *Biochem Med*, 1978, 20: 23-30.
- 9 Christiansen C, Rodbro P, Hennild B, et al. Unchanged total body calcium in normal human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1976, 55: 141-143.
- 10 Rodin A, Duncan H, Quarero G, et al. Serum concentration of alkaline phosphatase isoenzymes and osteocalcin in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 68: 1123.

(下转第21页)