

脱氢表雄酮硫酸酯治疗男性骨质疏松症的临床观察

孙宜萍 毛敏伟 孙丽华 冯纛纛 沈佩华

【摘要】 目的 观察脱氢表雄酮硫酸酯治疗男性骨质疏松症的疗效、安全性。**方法** 随机对照观察脱氢表雄酮硫酸酯服用6个月前后骨密度(BMD)、血生化指标、骨吸收指标和骨形成指标,副作用等方面的变化。**结果** 治疗后治疗组脱氢表雄酮硫酸酯(DS)、类胰岛素生长因子-1(IGF-1)较治疗前分别提高 $(93.75 \pm 16.1)\%$ 、 $(17.71 \pm 4.2)\%$,较对照组明显提高($P < 0.01$)。腰2、腰3、腰4的骨密度(BMD)较治疗前分别提高 $(2.65 \pm 0.62)\%$ 、 $(2.70 \pm 0.48)\%$ 、 $(3.10 \pm 0.41)\%$,腰2~4较治疗前提高 $(2.82 \pm 0.37)\%$,股骨颈较治疗前提高 $(2.32 \pm 0.31)\%$ 。腰2、腰3、腰4、腰2~4,股骨颈的BMD上升幅度较大与对照组比较有显著性差异($P < 0.05, 0.01$)。对游离睾酮(FT)、雌二醇(E_2)、前列腺特异抗原(PSA)则无明显影响。**结论** 脱氢表雄酮硫酸酯治疗男性骨质疏松症有较好疗效,且安全可靠,无不良反应。

【关键词】 脱氢表雄酮硫酸酯; 骨质疏松症; 骨密度

Clinical efficacy of dehydroepiandrosterone sulfate in treatment of osteoporosis in males SUN Yiping, MAO Minwei, SUN Lihua, et al. Sixth Shanghai People's Hospital, Shanghai 200333, China

【Abstract】 Objective To study the efficacy and safety of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) in treatment of osteoporosis in males. **Methods** Eighty-six patients were divided randomly into two groups: the treatment group ($n = 44$) and the control group ($n = 42$). DHEAS 100mg qd was given to the treatment group for 6 months. BMD, biochemical markers of bone resorption and formation, and other serum biochemical markers were measured before and after DHEAS administration for 6 months. The side effects of the drug were also observed. **Results** The serum concentrations of DHEAS and IGF-1 were significantly increased in the treatment group, compared with the control group ($93.75 \pm 16.1\%$ versus $17.71 \pm 4.2\%$, $P < 0.01$). The BMD of L2, L3, L4, L2-4 and Neck sections were increased in the treatment group, compared with control group ($2.65 \pm 0.65\%$, $2.70 \pm 0.48\%$, $3.10 \pm 0.41\%$, $2.82 \pm 0.37\%$ and $2.32 \pm 0.31\%$ respectively, $P < 0.05$ or 0.01). No significant changes in serum FT, E_2 and PSA concentrations were found in the treatment group, compared with the control group. **Conclusion** Treatment of osteoporosis in males with DHEAS is safe and effective.

【Key words】 Dehydroepiandrosterone sulfate; Osteoporosis; Bone mineral density

在过去的几十年中,原发性骨质疏松研究的重点一直集中在女性,特别是与绝经期有关的骨量丢失和骨质疏松。激素替代疗法成为治疗绝经期后妇女骨质疏松症的首选方法之一。然而目前大量流行病学研究结果表明,男性骨质疏松同样是一个非常重要的公共卫生问题。老年男性原发性骨质疏松症亦严重威胁老年男性的生活质量。如何有效地防治男性骨质疏松症在国内外尚未形成特点。我们旨在摸索一种即不同于激素替代疗法又能起到其作用的有效防治男性骨质疏松症方法,分析脱氢表雄酮

硫酸酯治疗男性骨质疏松症前后对骨密度及各种生化指标的影响。

材料和方法

1. 研究对象:1997年10月~1999年6月选取老年前期及老年期男性门诊及住院患者86名。所有对象均严格进行体格健康调查,实验室常规检查,排除继发性影响骨代谢的各种疾病(如糖尿病、肾病、甲状腺疾病等)。原发性骨质疏松症诊断标准参照WHO新标准^[1]:所测BMD值低于同性别骨峰值2.5SD以上诊断骨质疏松,并从未用过性激素。随机分为治疗组44名,平均年龄 (68.28 ± 5.01) 岁(58~85岁),其中58~59岁4名;对照组42名,平均年

基金项目:上海市科委基金资助项目(964119024)

作者单位:200333 上海市第六人民医院老年科

龄(70.38 ± 6.74)岁(58~88岁),其中58~59岁4名。2组间年龄与骨密度均无明显差别($P > 0.05$),具有一定的可比性。

方 法

服药方法:本实验治疗组每人口服脱氢表雄酮硫酸酯 100 mg,每日1次;活力钙 150 mg(上海延安制药厂生产),每日3次;维生素 D₃ 500 IU,每日1次。对照组每人口服活力钙 150 mg(上海延安制药厂生产),每日3次;维生素 D₃ 500 IU,每日1次。疗程6月,整个疗法其间停止服用其他影响骨代谢的药物。

观察指标:骨密度测定应用双能 X 线吸收骨密度仪(HOIOGIC, QDR2000 型),测定部位为腰椎 1~4 (L₁₋₄),髌部各部位分别为股骨颈(Neck)、大转子(Troch)、粗隆间(Inter)、股骨上端(总 Total)、Ward 氏三角区(Ward's),均由专人测定。血清钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(AKP)用生化自动分析仪测定。酶联免疫法测定血清骨钙素(BGP),试剂由美国 Metra Biosystems 公司提供。批内变异 4.8%~10.0%,批间变异 4.8%~9.8%。放射免疫法测定脱氢表雄酮硫酸酯(DS)、批内变异 6.0%~9.8%,批间变异 4.9%~9.5%。游离睾酮(FT)批内变异 3.2%~4.3%,批间变异 3.4%~5.5%。雌二醇(E₂)批内变异 5%,批间变异 10%。药盒均由天津德普公司提供。放射免疫法测定甲状旁腺素(PTH),药盒由公司提供。批内变异 2.7%~2.9%,批间变异 7.9%~8.6%。类胰岛素生长因子-I(IGF-I)药盒由美国 DRC 公司提供。批内变异 6.6%~9.9%,批间变异 3.9%~11.2%。酶免法测定尿吡啶啉(Pyd),药盒由美国 Metra 公司提供。批内变异 5%,批间变异 10%。化学发光免疫法测定前列腺特异抗原(PSA),药盒由美国 CHIRON 公司提供。批内变异 5%,批间变异 10%。

统计方法:计量资料均由 SAS 软件进行统计分析,用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。治疗前后变化($\Delta\%$)=[(治疗后-治疗前)/治疗前]×100%。2组间用 *t* 检验。

结 果

1. 治疗前后各部位骨密度的变化:治疗后治疗组的骨密度除了粗隆间与股骨上端外普遍存在上升趋势,其中腰2、腰3、腰4的骨密度(BMD)较治疗前

分别提高($2.65 \pm 0.62\%$)、($2.70 \pm 0.48\%$)、($3.10 \pm 0.41\%$)%,腰2~4较治疗前提高($2.82 \pm 0.37\%$)%,股骨颈较治疗前提高($2.32 \pm 0.31\%$)%。腰2、腰3、腰4、腰2~4、股骨颈的 BMD 上升幅度较大与对照组比较有显著性差异($P < 0.05, 0.01$),见表1。

2. 治疗前后血清生化指标的变化:治疗后治疗组的脱氢表雄酮硫酸酯(DS)、类胰岛素生长因子-I较治疗前分别提高($93.75 \pm 16.1\%$)、($17.71 \pm 4.2\%$)%较对照组明显提高($P < 0.01$),并与对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。治疗组尿吡啶啉较治疗前减少($-0.65 \pm 6.1\%$)%,对照组尿吡啶啉较治疗前增加($32.95 \pm 7.1\%$)%,2组有显著性差异($P < 0.05$)。血清甲状旁腺素(PTH)较治疗前减少($2.8 \pm 1.4\%$)%与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。游离睾酮、雌二醇、前列腺素特异抗原较治疗前无明显差别,并与对照组相比无明显差别($P > 0.05$),见表2。

讨 论

男性骨质疏松是与年龄有关的综合因素所致。一般老年男性骨质疏松症是Ⅱ型骨质疏松症。部分前瞻性的研究结果显示老年男性存在着与年龄有关的骨量丢失,老年男性与老年女性骨量丢失的速率接近^[2]。骨量丢失是由于骨再建失衡所致,即骨吸收大于骨形成,或骨吸收正常但骨形成降低。目前已有充分证据表明,绝经后骨量丢失主要是因为由雌激素缺乏导致骨吸收增加而骨形成降低所致。男性骨丢失的机制目前还不十分明确,一般认为随增龄反映骨形成的指标(BGP)逐渐降低,而反映骨吸收的指标则与年龄无明显关系^[3-5]。据本实验中骨转化的指标测量结果提示:反映骨吸收指标尿吡啶啉(Pyd),口服 DS 后尿 Pyd 明显下降,提示口服 DS 后可促进骨的形成,从而阻止骨质疏松的发展,使骨密度较对照组有明显提高。正常老年人可见到甲状旁腺素激素水平升高和骨量减少的现象。本实验中口服 DS 后甲状旁腺素(PTH)较治疗前明显减少。这一现象提示口服 DS 后可能通过抑制 PTH 的分泌减少骨的吸收而提高骨密度。

大量研究结果证实,男性激素水平随年龄增加而降低,男性髌骨骨折病人的血清睾酮水平较同年龄无骨折史对照组明显偏低^[5,6]。雄性激素缺乏可能是导致男性骨形成降低和骨量丢失的一个直接原因。动物实验证实,雄激素能刺激骨形成增加^[7]。

表 1 治疗前后各组骨密度的变化

项目	治疗组 (n = 44)			对照组 (n = 42)		
	治疗前	治疗后	治疗前后变化 ($\Delta\%$)	治疗前	治疗后	治疗前后变化 ($\Delta\%$)
年龄(岁)	68.28 $\pm$ 5.10			70.38 $\pm$ 6.74		
骨密度(g/cm ²)						
腰椎 1(L1)	0.767 $\pm$ 0.24	0.815 $\pm$ 0.12	0.77 $\pm$ 0.74	0.832 $\pm$ 0.12	0.841 $\pm$ 0.10	1.41 $\pm$ 0.48
腰椎 2(L2)	0.802 $\pm$ 0.18	0.840 $\pm$ 0.14	2.65 $\pm$ 0.62 [*]	0.887 $\pm$ 0.14	0.875 $\pm$ 0.12	-0.21 $\pm$ 0.41
腰椎 3(L3)	0.825 $\pm$ 0.18	0.862 $\pm$ 0.14	2.70 $\pm$ 0.48 [*]	0.887 $\pm$ 0.10	0.886 $\pm$ 0.10	-0.29 $\pm$ 0.37
腰椎 4(L4)	0.850 $\pm$ 0.20	0.902 $\pm$ 0.14	3.10 $\pm$ 0.41 [*]	0.941 $\pm$ 0.14	0.925 $\pm$ 0.15	-0.29 $\pm$ 0.41
腰椎 2~4(L ₂₋₄)	0.845 $\pm$ 0.12	0.862 $\pm$ 0.13	2.82 $\pm$ 0.37 [△]	0.904 $\pm$ 0.12	0.895 $\pm$ 0.14	-0.95 $\pm$ 0.35
股骨颈(Neck)	0.665 $\pm$ 0.08	0.654 $\pm$ 0.08	2.32 $\pm$ 0.31 [△]	0.676 $\pm$ 0.09	0.663 $\pm$ 0.09	-1.54 $\pm$ 0.35
大转子(Troch)	0.577 $\pm$ 0.08	0.578 $\pm$ 0.07	1.35 $\pm$ 0.29	0.592 $\pm$ 0.06	0.588 $\pm$ 0.07	1.25 $\pm$ 0.24
粗隆间(Inter)	0.920 $\pm$ 0.12	0.923 $\pm$ 0.12	0.81 $\pm$ 0.53	0.915 $\pm$ 0.08	0.937 $\pm$ 0.09	0.93 $\pm$ 0.32
股骨上端(Total)	0.780 $\pm$ 0.11	0.782 $\pm$ 0.11	0.40 $\pm$ 0.71	0.804 $\pm$ 0.08	0.812 $\pm$ 0.07	0.12 $\pm$ 0.25
华氏三角区(Ward's)	0.457 $\pm$ 0.11	0.462 $\pm$ 0.10	3.25 $\pm$ 0.94	0.466 $\pm$ 0.07	0.479 $\pm$ 0.07	2.91 $\pm$ 0.9

注:治疗组与对照组比较^{*} $P < 0.05$, [△] $P < 0.01$

表 2 治疗前后各组血清生化指标的变化

项目	治疗组 (n = 44)			对照组 (n = 42)		
	治疗前	治疗后	治疗前后变化 ($\Delta\%$)	治疗前	治疗后	治疗前后变化 ($\Delta\%$)
年龄(岁)	68.28 $\pm$ 5.0			70.38 $\pm$ 6.7		
脱氢表雄酮硫酸酯 ($\mu\text{mol/L}$)	3.95 $\pm$ 2.5	6.13 $\pm$ 4.4 [△]	93.75 $\pm$ 16.1 [△]	2.70 $\pm$ 1.9	2.80 $\pm$ 1.4	21.36 $\pm$ 6.25
类胰岛素生长因子 - I (pg/L)	114.20 $\pm$ 30.1	134.41 $\pm$ 31.9 [△]	17.71 $\pm$ 4.2 [△]	116.9 $\pm$ 27.8	97.38 $\pm$ 18.5	-16.72 $\pm$ 6.1
血清钙 (mmol/L)	2.52 $\pm$ 0.75	1.93 $\pm$ 0.91	-3.27 $\pm$ 5.3	2.54 $\pm$ 0.5	1.83 $\pm$ 0.7	-4.71 $\pm$ 5.7
血清磷 (mmol/L)	0.95 $\pm$ 0.2	0.85 $\pm$ 0.3	-2.88 $\pm$ 1.4	1.00 $\pm$ 0.1	0.87 $\pm$ 0.3	-4.60 $\pm$ 1.6
碱性磷酸酶 (IU/L)	66.88 $\pm$ 18.3	56.27 $\pm$ 29.6	-2.0 $\pm$ 1.7	70.91 $\pm$ 29.1	59.83 $\pm$ 31.95	1.83 $\pm$ 1.8
游离睾酮 (pmol/L)	50.13 $\pm$ 20.1	42.10 $\pm$ 19.4	-3.82 $\pm$ 1.6	49.04 $\pm$ 15.3	43.01 $\pm$ 13.6	-6.5 $\pm$ 1.7
雌二醇 (nmol/L)	0.12 $\pm$ 0.05	0.08 $\pm$ 0.05	-7.72 $\pm$ 4.5	0.11 $\pm$ 0.05	0.08 $\pm$ 0.04	-11.95 $\pm$ 4.2
甲状旁腺素 (pg/L)	26.65 $\pm$ 17.46	22.57 $\pm$ 12.56 [*]	-2.8 $\pm$ 1.4 [*]	25.79 $\pm$ 11.0	30.71 $\pm$ 20.3	4.6 $\pm$ 0.6
尿吡啶啉 (nmol/mmol)	26.62 $\pm$ 16.7	18.57 $\pm$ 10.2	-0.65 $\pm$ 0.6 [*]	25.96 $\pm$ 11.6	28.87 $\pm$ 19.5	32.95 $\pm$ 7.1
骨钙素 (ng/ml)	11.12 $\pm$ 8.4	7.45 $\pm$ 4.73	-1.23 $\pm$ 5.3	9.04 $\pm$ 4.65	9.37 $\pm$ 5.53	32.62 $\pm$ 7.8
前列腺特异抗原 (ng/ml)	1.57 $\pm$ 1.44	1.55 $\pm$ 1.98	-2.0 $\pm$ 1.6	2.40 $\pm$ 3.1	1.83 $\pm$ 2.2	-2.3 $\pm$ 2.2

注:治疗组与对照组比较^{*} $P < 0.05$, [△] $P < 0.01$

男性睾酮对骨量的影响可能是通过靶细胞转变成二氢睾酮或直接芳香化转成雌激素而维持松骨质骨量^[8,9]。脱氢表雄酮是性激素的前体,它具有广泛的生理和病理作用。目前已证实人类随着衰老脱氢

表雄酮逐渐下降^[10]。据本实验观察到口服 DS 后有明显提高治疗组 BMD 的作用,这可能是由于 DS 在体内转化成二氢睾酮或芳香化转成雌激素而起作用,此外 DS 具有促进前成骨细胞的分化及成骨细

胞募集和/或增殖有关。本实验中还观察到口服 DS 后游离睾酮和雌二醇无明显变化,口服 DS 没有直接影响性激素的活性,亦没有使前列腺特异抗原(PSA)水平明显提高。可见口服 DS 并没有引起类似补充雄激素后所致对前列腺的副作用。

许多学者发现,随增龄生长激素分泌下降,类胰岛素生长因子-I(IGF-I)体系随增龄的不断减少,成为骨骼老化,骨质疏松的启动因子。它与骨骼中受体结合发生受体自身磷酸化后激活络氨酸蛋白酶,促使胰岛素受体底物的磷酸化,调节细胞生长、增殖与代谢^[11]。IGF-I 对参与骨转换的所有细胞均具有刺激有丝分裂和/或启动分化的活性,尤其是增加成骨细胞的数目和功能。同时 IGF-I 抑制间质中胶原酶转录,减少骨胶原降解维持骨量。IGF-I 又促进破骨细胞的恢复,调节骨吸收。IGF-I 的含量与 BMD 呈显著正相关^[12]。本实验中口服 DS 后 IGF-I 较对照组显著上升,表明口服 DS 可能是通过促进 IGF-I 的分泌而促进破骨细胞的恢复调节骨吸收使 BMD 显著上升。

所以口服 DS 对提高男性 BMD 不失为是一种安全有效的方法,其作用还需要作扩大临床观察。

参 考 文 献

- 1 Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *JBMR*, 1994, 9: 1137-38.
- 2 段云波、马海波、刘忠厚,等. 成年男性人群皮质和松质骨骨量变化的研究. *解放军医学杂志*, 1994, 19: 199.
- 3 Clarke BL, Ebeling PR, Jones JD, et al. Changes in quantitative bone histomorphometry in aging healthy men. *J Clin Endocrinol Miner*, 1996, 81: 2264.
- 4 Sone T, Miyake M, Takeda N, et al. Urinary excretion of type I collagen cross linked N-telopeptides in healthy Japanese adults: age and sex related changes and reference limits. *Bone*, 1995, 17: 335.
- 5 Boonen S, Vanderschueren D, Cheng XG, et al. Age-related (type II) femoral neck osteoporosis in men: biochemical evidence for both hypovitaminosis D and androgen deficiency-induced bone resorption. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 219.
- 6 Vanderscheren D, Bouillon R. Androgens and bone. *Calcif Tissue Int*, 1995, 56: 341-346.
- 7 Turner RT, Wakley GK, Hannon KS. Differential effects of androgens on cortical bone histomorphometry in gonadectomized male and female rats. *J Orthop Res*, 1990, 8: 612.
- 8 Vanderscheren D, Bouillon R. Androgens and bone. *Calcif Tissue Int*, 1995, 56: 341-346.
- 9 Vanderschueren D, Herck V, Coster D, et al. Aromatization of androgens is important for skeletal maintenance of aged male rats. *Calcif Tissue Int*, 1996, 59: 179.
- 10 Baulieu EE. Studies on dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate during aging. *CR Acad Sci III*, 1995, 318: 7.
- 11 Myers MG, Sun Jr XJ, Cheatham E. IRS-1 is a common element in insulin and IGF-1 signal to phosphatidylinositol-3-kinase. *Endocrinology*, 1993, 132: 1421-1430.
- 12 Hiroshi M, Yoshi Yuki H, Nobuhiko W. IGF-1 supports formation and activation of osteoclasts. *Endocrinology*, 1992, 131: 1075-1080.