

·论著·

产后妇女骨量和骨代谢生化指标变化的研究

郑崇武 王旭生 王素伟 汪丽安 吴红

【摘要】 目的 探讨产后妇女骨量和骨代谢生化指标的变化,同时明确年龄、身高、体重、身体指数和月经复潮时间对骨密度变化的影响。**方法** 对24名健康产妇(21~35岁)在产后6个月内进行了追踪观察。用双能X线吸收测量仪(DEXA)分别在产后3~5 d,4月初和7月初测量了腰椎正、侧位和股骨颈BMD,同时检测了血清骨钙素,ICTP,雌二醇(放射免疫方法)及血钙、磷浓度。20名非产妇的BMD值作为对照。**结果** 哺乳妇女腰椎正位和股骨颈BMD在产后4月初和7月初比产后3~5 d升高显著($P < 0.05$),腰椎侧位BMD在产后7月初比产后4月初和产后3~5 d明显升高($P < 0.01$),产后6个月内腰椎和股骨颈的BMD均升高到非产妇组水平;血清骨钙素在产后4月初和7月初比产后3~5 d有明显升高($P < 0.01$),而ICTP却有明显降低($P < 0.01$);血钙在产后3个月内升高明显($P < 0.01$),而血磷在产后6个月内无明显变化,但两者都在正常范围;月经复潮时间对骨量增加有负性影响,而年龄、身高、体重及身体指数对骨量变化无明显影响。**结论** 在产后6个月内哺乳妇女的骨量持续增加,达到非产妇组水平;骨转换增快,骨形成超过骨吸收;产后停经时间的延长不利于产后骨量的增加。

【关键词】 产后妇女; 骨量; 骨密度; 生化指标

Changes of bone mass and biochemical markers of bone metabolism in postpartum women ZHENG Chongwu, WANG Xusheng, WANG Suwei, et al. Department of Orthopaedics, Zhuhai People's Hospital, Zhuhai 51900, China

【Abstract】 Objective To study changes of bone mass and biochemical markers of bone metabolism in postpartum women, and to determine the effects of age, height, weight, body mass index and time of menses resumption on changes in BMD. **Methods** Twenty-four healthy women (21-35yr) were followed longitudinally across 6 months postpartum. Lumbar spine BMD (including anteroposterior and lateral) and femoral neck BMD were measured by DEXA at 1 week, the beginning of 4 and 7 months postpartum. Serum osteocalcin, collagen type I cross-linking carboxy-terminal telopeptide peptide (ICTP), estradiol, calcium and phosphorus were assayed at the same time. **Results** BMD of anteroposterior lumbar spine and femoral neck significantly increased at the beginning of 4 and 7 months postpartum, compared with that at 1 week postpartum ($P < 0.05$), BMD of lateral lumbar spine also significantly increased at the beginning of 7 months postpartum, compared with that at 1 week and the beginning of 4 months postpartum ($P < 0.01$); the serum level of osteocalcin increased significantly ($P < 0.01$) at the beginning of 4 and 7 months postpartum compared with that at 1 week postpartum while the serum level of ICTP declined significantly ($P < 0.01$); serum calcium concentration increased significantly ($P < 0.01$) during 3 months postpartum while serum phosphorus concentration had no significant changes during the 6 months postpartum; and the time of menses resumption was negatively associated with increase in bone mass, whereas age, height, weight and bone mass index were not associated. **Conclusion** It is possible that bone mass increase continuously during the 6 month postpartum period in lactating women, the process of bone turnover grows fast while the speed of bone formation exceeds that of bone absorption, and prolonged postpartum amenorrhea is unfavourable to increase in bone mass postpartum.

【Key words】 Postpartum women; Bone mass; Bone mineral density; Biochemical markers

近年来,随着老龄人口的增多,骨质疏松症的发病率也逐渐增加,骨质疏松症已成为全世界严重的

公共卫生问题,日益引起人们的关注。目前,骨质疏松症的研究主要是针对原发性骨质疏松症I型和II型的研究,而对发生于妊娠、哺乳期的特发性骨质疏松症研究相对较少。虽然近年国外学者对健康妇女

在哺乳期的骨量变化及对影响骨量变化的相关因素进行了一些跟踪随访观察,但研究结果有较多争议^[1-5]。

国内对于哺乳期妇女骨量变化的研究报道极少,尚未见采用全身双能X线骨密度测定仪进行这方面研究的报道。笔者应用全身双能X线吸收测定仪(DEXA)作为骨密度检测仪器,对24名产后哺乳妇女的骨密度测量,结合骨转换生化指标(骨钙素、ICTP)和雌激素及血钙、血磷的检测,探讨妇女在产后的骨量动态变化以及影响其变化的相关因素。

材料和方法

1. 研究对象

24名产妇均是在我院产科足月分娩的健康产妇,无妊娠合并症,年龄在21~35岁之间(平均 27 ± 4 岁)。这些产妇在产后1周内就作为我们观察对象,并对其追踪观察6个月。有下述情况者均不被纳入研究中:有烟、酒嗜好,长期使用激素治疗,已知有骨骼疾病,甲状腺、肾脏及其他内分泌或代谢性疾病的产妇。在观察期间对这些产妇分别进行3次检查:第一次在产后1周内(产后3~5d)产妇仍在住院期间;第二次为产后4月初;第三次检查为产后7月初。每次检查包括测量骨密度和抽取静脉血、提取血清作放射免疫实验(血清骨钙素、I型胶原交联羧基末端肽—ICTP,雌二醇的检测)及血钙、血磷检测。

非产妇对照组均来自在我院做婚前检查的健康未育妇女,年龄在23~31岁之间(26 ± 2 岁)。排除标准和产妇组相同。采用系统抽样随机抽取20名,进行一次腰椎正、侧位和股骨颈骨密度检查。

2. 方法

(1)骨密度测量

骨密度测量采用法国DMS公司生产的Challenger 98型全身双能X线骨密度测定仪(DEXA)。测量部位选择腰椎正、侧位和右股骨颈二个部位。

(2)放免检测指标

血标本均在骨密度测量前抽取空腹静脉血,提取血清后保存于 -70°C 的低温冰箱中备用,成批分析。放免检测的骨代谢指标为:反映骨形成指标—骨钙素(试剂盒由中国原子能科学研究院提供);反映骨吸收指标—I型胶原交联羧基末端肽(试剂盒为芬兰ORION公司 Orion Diagnostica 系列的 ICTP RIA Kit);雌二醇(试剂盒来自深圳拉尔文生物工程有限

公司)。各指标均采用双抗法检测。

(3)血钙和血磷的检测

使用的检测仪器为美国贝克曼(Beckman)公司的CX₉型全自动生化仪,试剂盒也由该公司配套提供。血钙、磷的测定采用终点法。95%参考值范围(mmol/L):血钙 2.35 ± 0.35 ;血磷 1.25 ± 0.45 。

3. 统计分析

数据处理用SPSS/PC+(V4.0)统计软件包进行。产妇组和非产妇对照组特征的均衡性采用 t 检验;产妇组不同时间的BMD值和非产妇组比较以方差分析的Duncan新法;产后不同时间BMD和骨代谢生化指标的两两比较以方差分析的 q 检验(Newman-Keule法);年龄、身高、体重、体重指数、月经复潮时间与骨量变化的关系以逐步回归建立多元回归方程。

上述统计分析当 $P < 0.05$ 有统计学差异。除特殊说明外,数值以均数 $\pm$ 标准差表示。

结 果

20名非产妇对照组妇女和24名产妇的特征见表1。全部产妇均为第1产。产后3次检查的时间分别为: $4 \pm 1\text{d}$ (3~5d); $98 \pm 7\text{d}$ (90~118d); $188 \pm 7\text{d}$ (171~200d)。24名产妇中有13名产妇为母乳喂养;其余11名产妇为混合喂养,但也是以母乳喂养为主。除4名产妇到随访截止时月经仍未复潮外,其余20名产妇均已复潮,这20名产妇月经复潮的平均时间为 $3.3 \pm 1.1\text{月}$ (1~5.5月)。24名产妇中有21名哺乳期间不规则服用过钙剂(钙尔奇D、乐力钙等),服用时间不超过2个月。

非产妇对照组和产妇组不同时间的骨密度及骨代谢生化指标(BGP, ICTP)的平均值见表2。

24名产妇在产后3个时期的雌二醇平均值(pg/ml)分别为: 114.67 ± 52.40 ; 58.39 ± 21.66 ; 59.43 ± 20.94 。产后4月初和产后7月初的雌二醇平均值比产后1周内均有降低,差异有显著性($P < 0.01$);但产后4月初和产后7月初之间的差异无显著性($P > 0.05$)。

24名产妇在产后3个时期的血钙、磷值(mmol/l)分别为:血钙 2.17 ± 0.17 ; 2.44 ± 0.19 ; 2.35 ± 0.26 。血磷 1.25 ± 0.18 ; 1.28 ± 0.29 ; 1.24 ± 0.15 。血钙值在产后4月初和产后7月初比产后1周均有升高,差异有显著性($P < 0.01$),产后4月初与产后7月初的血钙值差异无显著性($P > 0.05$);任二个时

间的血磷值差异均无显著性($P > 0.05$)。但上述3个时期的血钙值均在正常范围。

取24名产妇的年龄(X_1)、身高(X_2)、产后7月初的体重(X_3)、体重指数(X_4)及月经复潮时间(X_5)为自变量,而用产后6个月内增加的BMD值(产后7月初BMD-产后1周内BMD)作为应变变量(Y),进行逐步回归分析得方程:

$$Y = 5.006 - 0.003X_1 - 3.08X_2 + 0.036X_3 - 0.084X_4 - 0.217X_5$$

$P > 0.05$,表明求得的方程不显著。当用逐步回归向后删除法得方程:

$$Y = 3.392 - 0.034X_5$$

$P < 0.05$,表明求得的方程显著。因此,产妇的年

龄、身高、体重和体重指数与产后的BMD增加无明显影响;而产妇的月经复潮时间对BMD增加有负性影响。

表1 非产妇对照组和产妇组的特征

项目	产妇组 $n = 24$	非产妇组 $n = 20$
年龄(岁)	27 ± 4	26 ± 2^3
身高(cm)	158.7 ± 6.1	159.9 ± 4.9^3
体重(kg)	53.5 ± 7.6^2	52.5 ± 5.7^3
体重指数 ¹ (kg/m^2)	21.2 ± 2.3	20.5 ± 1.8^3
孕期体重增加(kg)	12.7 ± 2.6	
婴儿出生体重(kg)	3.19 ± 0.33	

1 体重指数 = 体重/身高²; 2 产后7月初体重; 3 和产妇组比较 $P > 0.05$

表2 非产妇组和产妇组不同时期骨密度与骨代谢生化指标平均值($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n = 20$)	产后1周内 ($n = 24$)	产后4月初 ($n = 24$)	产后7月初 ($n = 24$)
腰椎正位 BMD(g/cm^2)	0.997 ± 0.075	0.086 ± 0.144^{1a}	0.992 ± 0.156^{2b}	$1.22 \pm 0.120^{2b,3b}$
腰椎侧位 BMD(g/cm^2)	0.787 ± 0.102	0.715 ± 0.142	0.749 ± 0.133	$0.826 \pm 0.079^{2a,3a}$
股骨颈 BMD(g/cm^2)	0.831 ± 0.086	0.754 ± 0.119^{1a}	0.828 ± 0.113^{2b}	0.836 ± 0.120^{2b}
BGP(ng/ml)		0.32 ± 2.17	6.51 ± 4.20^{2b}	7.33 ± 4.48^{2b}
ICTP($\mu\text{g}/\text{l}$)		30.65 ± 11.90	8.44 ± 2.61^{2b}	5.99 ± 1.56^{2b}

注:1 和对照组比较;2 和产后1周内比较;3 和产后4月初比较, a $P < 0.05$, b $P < 0.01$

讨 论

1. 产后妇女骨密度的变化

哺乳的妇女每天从乳汁中丢失大约 200 ~ 300mg 钙^[6],因此其钙的需求要比不哺乳妇女高;同时,哺乳期妇女体内雌激素处于低水平,而催乳素则处于高水平。这些因素在理论上使哺乳妇女比不哺乳妇女易于发生骨量的丢失。但关于产后妇女在哺乳期间骨密度变化的纵向研究彼此间存在争议^[1,5,7-11]。

我们对产后妇女进行了6个月的随访观察,尽管本组妇女在产后6个月内都有哺乳,但骨密度在产后3个月就比产后1周有明显升高,到产后6个月仍持续增加,产后7月初的BMD值和非产妇对照组接近。虽然以前曾有回顾性研究和流行病学报道与笔者相似^[7,11],日本 Yamaga 等^[5]研究也发现哺乳期妇女的骨密度在哺乳期间与不哺乳的妇女相比无明显的降低,而且美国的 Drinkwater 等^[11]研究发现孕期骨量有减少的妇女,在哺乳期间骨量也恢复到孕前。但本研究结果和近年使用相同检测仪器

(DEXA)的大部分研究^[4,8-10]不一致,他们发现哺乳妇女比不哺乳妇女在哺乳期骨量要明显降低,而且哺乳妇女在月经复潮前骨量有降低趋势,其原因主要是钙的丢失和月经复潮前持续的低雌激素状态。本组产妇(包括混合及母乳喂养的产妇)在产后骨密度增加的可能原因有:(1)阳光照射及产后营养充足。本研究的产后妇女在生产后均居住在珠海,同时本研究时间主要在6~11月份之间。珠海是我国南方城市,日照时间相对长,而且6~11月正是阳光照射比较强烈的月份。因此,这些产妇基本可排除因阳光照射不足而使维生素D缺乏的可能。另外,本研究的产后妇女一般也不存在因饮食中营养不足导致钙缺乏的可能。珠海是我国最早实行对外开放的城市之一,也是我国一个经济特区,生活水平相对较高,居民饮食中营养丰富,而且海产品较多,而海产品正是含钙较高的食物。因此,饮食中钙含量相对较高。(2)月经复潮时间早。本研究的产妇中,到产后第7个月初月经仍未复潮的仅有4名,而有12名产妇在产后4个月前月经就已复潮。已复潮的20名产妇平均复潮时间是3.3个月,比 Kolthoff

等^[10]研究报道的月经复潮时间 6.1 个月提前了将近一倍。月经复潮表示产后妇女体内的雌、孕激素已恢复到正常的生理性周期活动,结束了产后持续的低雌激素状态。因此,低雌激素水平导致的骨吸收增强过程也就停止。许多研究都发现月经复潮后产后妇女因妊娠或哺乳丢失的骨量随之开始恢复,月经复潮是产后哺乳妇女骨量开始恢复的标志^[4,12]。(3)其他原因。产妇基因的多态性可能是本研究的哺乳妇女骨量增加的影响因素。另外,产妇的其他激素和局部因子如糖皮质激素、前列腺素、类胰岛素生长因子、白细胞介素等可能与骨量增加也有关。

笔者发现这些产妇在腰椎和股骨颈两处的骨密度增加表现不一致。虽然腰椎和股骨颈的 BMD 在产后 4 月初和 7 月初都比分娩初有明显增加,但腰椎部位的骨密度在产后 7 月初比产后 4 月初仍有明显的增加,而股骨颈处的骨密度在这两个时间里却没有明显的差异。而且,腰椎正位的骨密度在产后 6 个月内增加了 30.5%,腰椎侧位的骨密度也增加了 15.5%,而股骨颈处仅增加了 10.9%。说明股骨颈在产后 6 个月内骨量增加不及腰椎,而且在生产 3 个月后增加缓慢。国外研究也发现哺乳期妇女在月经复潮后股骨颈的骨量恢复要比腰椎差^[13]。其原因可能与生产后步行等活动减少和股骨颈的骨代谢仍不及腰椎活跃有关。

2. 骨转换生化指标的变化

骨钙素反映了成骨细胞的活性,是一项反映骨形成的生化指标。其特异性要比常用于评价骨形成的生化指标如碱性磷酸酶(ALP)和 I 型前胶原羧基端前肽(PICP)高。I 型胶原交联羧基末端肽(ICTP)是 I 型胶原特异成分,也是从构成胶原纤维分子中释出的交联。血循环中的 ICTP 主要反映骨转换。因此,它被认为是一种新的较高特异性的骨吸收生化指标^[14]。

结果发现骨钙素在产后 4 月初和 7 月初较产后 1 周内有明显的升高,说明骨形成在产后 6 个月内是十分活跃的。而产后 4 月初及 7 月初妇女的 ICTP 比分娩初有降低,虽然有可能比正常水平仍高。骨钙素和 ICTP 两项骨转换指标的观察说明产后 6 个月内哺乳妇女的骨转换增快,其骨形成比分娩初增快,而骨吸收有减慢,表现为骨形成大于骨吸收。因此,这些妇女在产后 4 月初和 7 月初的骨量比分娩初有增加。

3. 影响骨密度变化的相关因素

笔者对研究对象的个体特征如年龄、身高、体重、体重指数及月经复潮的时间与产后骨量增加的相关性作了分析。研究发现年龄、身高、体重及体重指数与这些妇女产后 7 个月内的骨量增加程度无明显的相关,而月经复潮的时间和骨量增加有负性影响,月经复潮时间早,骨量增加明显。这与国外的一些研究也是一致的^[4,12]。

孕、产妇的年龄一般均在青壮年时期。本研究的产妇平均年龄为 27 岁(21~35),虽然年龄相差有 15 岁者,但这一年龄段正是骨量达到峰值的阶段,骨量的生理性丢失常要在 40 岁之后^[15]。因此,年龄在产妇中对骨量变化的影响不如对原发性骨质疏松症的影响大。笔者对每个产妇观察的时间仅有 6 个多月,可能身高、体重、体重指数等个体特征对骨量变化的影响在半年的时间里仍不能表现出来。前文已述及月经复潮是骨量恢复开始的重要标志^[12],这可能是月经复潮时间越早,骨量增加越显著的原因。

综上所述,在产后 6 个月内的哺乳妇女中,其骨转换过程加快,骨形成大于骨吸收;同时骨量持续增加,在产后 6 个月内增加到正常妇女水平,但股骨颈处的骨量在产后 6 个月内增加不及腰椎部位;产后妇女的年龄、身高、体重及体重指数对她们的骨量增加无明显影响,但产后停经时间的延长将不利于骨量的增加。本研究是国内首次用具有高准确性和较好精确度的双能 X 线骨密度测定仪对产后妇女进行骨密度变化的研究,同时结合了骨代谢生化指标的检测,探讨了年龄、身高、体重、体重指数及月经复潮时间对产后妇女骨量变化的相关性。研究结果为妊娠、哺乳期骨质疏松症的病因研究提供了理论基础。有关不哺乳妇女在产后的骨量变化以及补充钙剂对产后妇女骨量变化的影响,还有待于今后进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Drinkwater BL, Chesnut CH. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *Bone Miner*, 1991, 14: 153-160.
- 2 Sowers MF, Corton G, Shapiro B, et al. Changes in bone density with lactation. *JAMA*, 1993, 269: 3130-3135.
- 3 Cross NA, Hillman LS, Allen SH, et al. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning: a longitudinal study. *Am. J. Clin Nutr*, 1995, 61: 514-523.

(下转第 182 页)

量和身体功能。费用与疗效的评估应也是临床试验考虑的因素。

什么是最佳的骨折评估和处理方法?应该采用怎样的处理规范?骨质疏松症以及临床骨折对于非骨骼系统的长期后果是什么?应采取怎样的措施来预防新的骨折发生?

对刺激骨形成的合成代谢类药物,如甲状旁腺激素和氟化物,已有充分评估。氟化物疗法的临床研究分析揭示该药物并没有降低骨折风险的作用。甲状旁腺激素具有显著的促进骨形成的作用,但是目前仍然在临床试验中。对其他的药物,如对生长激素的研究仍在进行中。非常有必要开发和评估新的刺激骨形成的合成代谢类药物。

无论患者家庭经济收入状况如何或地域差别怎样都应确保他们能够获得治疗。

有必要制定教育公共保健和职业保健人员有关骨质疏松症的预防、诊断和治疗的最有效的方法;有必要改进骨矿密度的报道和骨折风险的报道,以便使医学人员能够理解、同时也可以向患者解释;有必要确定各种维持骨矿密度和预防骨折的药物干预的长期有效性和安全性;有必要开展饮食补充疗法的临床研究;有必要认识饮食对于营养物质成分以及非专利性药物干预的影响;有必要认识促进骨健康的方案的有效性以及费用与疗效比;有必要开展骨折对于健康、身体机能和生活质量的长期影响的研究。

十、结论

骨质疏松症可发生在任何人群和任何年龄。尽管它在绝经后白人女性中更普遍,但它在其他种族中的具体情况还

没有被充分研究和认识。骨质疏松症是一种具有显著的生理、社会心理和经济后果的严重健康问题。以低骨量为特征的骨质疏松症和骨折风险之间有吻合,但并不等同。必须重视受继发性骨质疏松症患者的骨健康。临床风险因素评估在决定谁需要进行骨矿密度测量、进行治疗以及评价骨折风险的过程中起着重要的作用,但仍需进一步确认。足够的钙和维生素D的摄取对于达到理想的峰值骨量和在一生中保持其骨量非常重要。对于那些从食物中不能获得所推荐的钙和维生素D吸收量的人而言,应有必要补充这两种生物活性成分。性激素是男性、女性和儿童的峰值骨量和一生骨量的重要决定因素。经常进行体育锻炼,特别是抗阻力运动和高冲击性运动有助于达到峰值骨量和可能减少老年人摔倒的风险。诊断是否患有骨质疏松症的理想的目标是骨密度的测量、骨折风险的鉴别和确定是否需要治疗。骨折预防是骨质疏松症患者治疗的基本目标。一些有关治疗疗效的研究显示可以减少骨质疏松症性骨折风险。这些疗法包括能够增加骨量的疗法和减少摔倒结果或者风险的疗法。必须给予曾患椎骨、肋骨、股骨近端和桡骨远端骨折的成年人有关骨质疏松症状况的评估和适当的治疗。

主要参考文献约有150篇,由于篇幅受限,参考文献在此省略。读者可浏览NIH有关网页查寻。网址是 <http://www.nlm.nih.gov/pubs/cbm/osteoporosis.html>