

# 绝经妇女骨质疏松的多层次个体化防治

阮祥燕 季颖 吴薇 齐久梅 陈宝英

**【摘要】** 目的 探讨绝经妇女骨质疏松的有效防治措施和方法。方法 采用双能 X 线骨密度仪测定股骨颈骨密度,采用肌肉功能分析仪测定下肢肌力及股骨颈抗骨折能力,根据 WHO 的标准综合分析诊断骨质疏松的程度;选择诊断为骨量减少或骨质疏松的绝经健康妇女,有绝经相关症状需要激素补充治疗,又无激素补充治疗的禁忌证者 60 例,随机分为 3 组:A 组为激素补充治疗+定量营养+运动;B 组为单纯激素补充治疗;C 组为对照组(没进行任何治疗者)。于治疗前和治疗后 1 年分别测定各组股骨颈骨密度,下肢肌力及股骨颈抗骨折能力等,比较各组疗效。结果 A 组股骨颈骨密度平均增加 5.72%,下肢肌力增加 21.97%,股骨颈抗骨折能力增加 16%;B 组上述指标分别增加 2.57%,13.9%,12%;C 组上述指标分别下降 3.6%,2.8%,5.6%。A 组股骨颈骨密度、下肢肌力及股骨颈抗骨折能力均明显优于 B 组( $P < 0.05$ ),B 组上述指标均明显优于 C 组( $P < 0.05$ )。结论 对绝经妇女骨质疏松症防治采用激素补充治疗,合理定量营养及适当运动等多层次个体化的措施和方法可能是目前最有效而安全的选择。合理的激素补充疗法对防治绝经妇女骨质疏松症亦有一定疗效。

**【关键词】** 激素补充治疗;绝经妇女;骨质疏松;定量营养;防治

**Multiple prevention and treatment on osteoporosis of postmenopausal women** RUAN Xiangyan, JI Ying, WU Wei, et al. Department of Endocrinology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital & Beijing Women and Children Health Institute, The Capital University of Medical Sciences, Beijing 100026, China

**【Abstract】 Objective** To explore the effective method for prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women. **Methods** The degrees of osteoporosis were analyzed comprehensively and diagnosed according to WHO criteria. The bone mineral density (BMD) of the femoral neck was estimated by a Lunar Expert DEXA apparatus. The muscle force of lower limbs and the anti-fracture power of the femoral neck were estimated by MES. Sixty healthy postmenopausal women diagnosed as having bone loss or osteoporosis were recruited who have the symptoms related to menopause, indications of HRT, and no contraindication to HRT. They were divided randomly into 3 groups: group A, HRT plus adequate nutrition and exercises one hour per day; group B, HRT alone; group C, control no treatment. The therapeutic effects were compared between the groups on the changes in the BMD of femoral neck, the muscle force of lower limbs, and the anti-fracture power of femoral neck before and one year after treatment. **Results** In group A the BMD of femoral neck increased 5.72% on average, the muscle force of lower limbs increased 21.97%, and the anti-fracture power of femoral neck increased 16%. The values in group B increased 2.57%, 13.9% and 12%, respectively, and those in group C declined 3.6%, 2.8% and 5.6% respectively. The indexes in group A, including the BMD, the anti-fracture power of femoral neck, and the muscle force of lower limbs were significantly better than those in group B ( $P < 0.05$ ), the values in group B were significantly better than those in group C ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The multiple measures for prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women, including HRT, adequate nutrition, and appropriate exercises, may be the most effective and safest choice. Reasonable HRT is also effective.

**【Key words】** Hormone replacement therapy; Postmenopausal women; Osteoporosis; Nutrition; Prevention; Treatment

基金项目:2000年度北京市科技新星计划项目基金资助项目[科星(2000)95号]

作者单位:100026 北京,首都医科大学附属北京妇产医院内分泌科 北京妇幼保健院妇幼保健研究室

绝经后卵巢功能减退,雌激素水平显著下降,引起一系列全身性改变,其中骨质丢失加速,年丢失速度约为1%~3%,持续5~10年,导致骨质疏松。最早出现背疼,随之椎体压缩,还可伴脊柱畸形,驼背变矮等。严重者可引起胸廓畸形,影响肺功能。骨质疏松妇女晚年有50%发生自发性骨折,股骨颈骨折则是老年人致残的主要因素。1995年美国骨质疏松导致骨折的直接医疗花费估计达到了138亿美元。中国已进入老龄化社会。由于骨质疏松影响了绝经后妇女的生命质量,因此防治骨质疏松是个迫切问题。但骨质疏松症目前尚无行之有效的治疗手段,本研究目的旨在探讨绝经妇女骨质疏松症的有效防治措施和方法。

## 对象和方法

### 1. 研究对象

(1)绝经1年以上的妇女,有更年期综合征症状及骨量减少或骨质疏松,无HRT禁忌证;无器质性、内分泌、消化、精神、神经系统疾病和严重活动性骨关节病以及其他需长期治疗的严重慢性疾病;1年内未用过氟化物、雌激素、降钙素等其他防治骨质疏松的药物。

(2)股骨颈骨密度(BMD)低于25岁年轻女性平均骨密度1.0个标准差以下者,肌肉功能测定股骨颈抗骨折能力(FS)低于9.0倍体重以下者。

(3)选择诊断为骨量减少或骨质疏松的患者60例,随机分为3组,每组20例,A组为激素补充治疗+定量营养+运动;B组为单纯激素补充治疗组;C组为对照组(未进行任何治疗者)。

### 2. 方法

(1)BMD测量:采用双能X线吸收法(美国Lunar公司生产的DEX-A型骨密度测量仪)测量股骨颈的BMD( $g/cm^2$ )。

(2)股骨颈抗骨折能力(FS)测定:采用肌肉功能分析仪(北京迈达康医疗设备公司, MEDCORE, MES-01S20)定量测定患者股骨颈抗骨折能力和下肢肌力。

(3)内分泌指标测定:采用美国全自动化学发光仪(ACS-180)测定血中激素水平如FSH、LH、 $E_2$ 等,以制定治疗方案和评估对内分泌调节方面的疗效。

(4)营养测定:人体代谢分析仪(美国MedGraphics公司)测定个体基础代谢率,进行定量营养,既根据饮食调查、代谢率及代谢状态个体化定量,确定个体各大类食品及每种营养成分的日摄入量、日需要

量、日缺余量及应补充(减少)量,从而个体化定量指导营养。

(5)运动:根据膝关节功能指导运动类型,每天有效运动至少达1h。

(6)激素补充治疗:根据个体情况采用不同的方案和不同剂量,使血中雌二醇的浓度达育龄妇女早卵泡期水平。

### 3. 安全性指标检测

(1)肝、肾功能、血糖、血脂等测定(采用美国全自动生化分析仪)。

(2)乳腺病变监测:采用美国乳腺钼靶X光机检查乳腺,有利于及早发现乳腺病变,对治疗的安全性进行监测和评价。

(3)子宫内膜病变监测:应用日本Alok-A阴道B超,监测子宫内膜厚度及附件情况以利于及早发现子宫内膜病变,对治疗的安全性进行监测和评价。

(4)宫颈细胞学防癌检查:采用美国新柏氏液基超薄细胞检测(Thinprep Cytdogy Test)宫颈细胞防癌检查(TCT)技术对宫颈病变进行检测、评价;正、侧位胸椎和腰椎X光片以了解椎体有无骨折。

4. 计算机综合分析处理:运用国内率先引进的妇女绝经相关疾病专家诊治系统对上述指标进行综合分析处理。

5. 观察时间:BMD、肌肉功能及股骨颈抗骨折能力等指标均于治疗前及治疗后1年各测定1次。

6. 疗效判断标准:疗效判断主要根据BMD变化及股骨颈抗骨折能力测定。

(1)BMD变化情况:根据试验前和试验后股骨颈BMD变化和百分率,即(试验后-试验前)/试验前 $\times 100\%$ 而定。

(2)股骨颈抗骨折能力(FS)变化情况:根据试验前和试验后BMD变化和百分率,即(试验后-试验前)/试验前 $\times 100\%$ 而定。

(3)安全性评定:以宫颈、子宫、乳腺、肝、肾功能等未出现异常为安全。

7. 统计学处理:数据以平均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,试验前后组间各观察指标变化的比较采用 $t$ 检验。

## 结 果

分别于治疗前和治疗后1年测定各组股骨颈骨密度,下肢肌力及股骨颈抗骨折能力等,比较各组疗效,见表1。

表1 各组股骨颈骨密度、下肢肌力及股骨颈抗骨折能力的变化(%)

| 组别 | 股骨颈骨密度增加 | 下肢肌力增加 | 股骨颈抗骨折能力增加 |
|----|----------|--------|------------|
| A  | 5.72     | 21.97  | 16         |
| B  | 2.57     | 13.90  | 12         |
| C  | -3.60    | -2.80  | -5.6       |

结果显示, A组股骨颈骨密度平均增加5.72%, 下肢肌力增加21.97%, 股骨颈抗骨折能力增加16%; B组上述指标分别增加2.57%, 13.9%, 12%, C组分别下降3.6%, 2.8%, 5.6%。A组股骨颈骨密度、下肢肌力和股骨颈抗骨折能力均明显优于B组( $P < 0.05$ ), B组上述指标均明显优于C组( $P < 0.05$ )。

因此, 对绝经妇女骨质疏松症防治采用激素补充治疗, 合理定量营养及适当运动等多层次个体化的措施和方法可能是目前最有效而安全的选择。合理的激素补充疗法对防治绝经妇女骨质疏松症亦有一定疗效。

## 讨 论

激素补充疗法(hormone replacement therapy, HRT)是对进入更年期女性补充雌、孕激素, 以缓解其更年期综合征、减少骨质疏松等一系列绝经相关症状的治疗方法, 为绝经后骨质疏松症的有效药物。这一疗法早已在我国应用, 但在国际医学界始终存在争议。

其治疗的时间选择存在着不同意见: 有人主张早期使用, 因为5%~10%周围骨和15%以上的轴位骨是在绝经后的第1个5年内丢失的。有人认为即使65岁以后才开始使用激素补充疗法, 仍可使BMD增加。

其治疗的剂量选择存在着不同意见: 有人主张大剂量, 因为大约30%的妇女常规剂量仍有骨丢失, 只有在大剂量雌激素下才能维持BMD, 尤其是股骨颈BMD。也有人主张雌激素治疗应从小剂量开始, 并在数月期间逐渐加量, 直至达到0.625 mg/d(结合雌激素)或出现乳房触痛为止。还有人主张连续使用小剂量(0.15 mg/d~0.3 mg/d)。我们根据患者的需要调整剂量, 使其血药浓度维持在育龄妇女早卵泡期水平。治疗1年后不仅更年期症状明显控制, 股骨颈骨密度和下肢肌力及股骨颈抗骨折能力等均较不治疗组明显提高, 如加上合理定量营养及运动, 各方面防治效果更好。我们的研究显示: HRT 1年后股骨颈骨密度增加2.57%, 下肢肌力及股骨

颈抗骨折能力分别增加13.9%和12%, HRT加合理定量营养及运动组, 股骨颈骨密度增加了5.72%, 下肢肌力及股骨颈抗骨折能力分别增加了21.97%和16%, 明显优于单纯HRT组。而非治疗组股骨颈骨密度减少了3.6%, 下肢肌力及股骨颈抗骨折能力分别减少了2.8%和5.6%;

HRT的副作用亦存在争议: 以往的研究显示, 接受雌激素治疗5年以内的妇女, 其乳腺癌的发生率无明显增加, 接受雌激素治疗5年以上的妇女, 其乳腺癌的发病风险稍有增加, 但绝经后妇女死于心血管病的人数是死于乳腺癌的10倍。而雌激素治疗则可使心血管病死亡率降低50%。研究者认为HRT“利大于弊”<sup>[1]</sup>。

但2002年7月9日美国国立卫生研究院下属的心肺血液研究所宣布, 提前终止妇女健康初探(WHI)研究中雌激素加孕激素补充治疗组的临床实验(连续联合方案: 结合雌激素0.625 mg/d加醋酸甲羟孕酮2.5 mg/d)。其原因是经过平均5.2年的随访, 该组妇女与安慰剂组相比, 浸润性乳腺癌发生的相对危险(RR)增加了26%, 虽然骨折及结直肠癌发生RR各减少了24%和36%, 但冠心病RR增加了29%, 脑卒中RR增加了41%, 静脉血栓栓塞病增加了1倍。因此认定这一疗法存在潜在的致病危险, 弊大于利<sup>[2,3]</sup>。这引起了众多媒体的重视、混乱和接受HRT者的恐慌。

我们研究显示: 治疗后1年内骨密度(股骨)增加, 尚未发现明显副作用。激素补充疗法中, 雌激素治疗剂量因人而异, 必须调整到适宜剂量为止。同一最小剂量, 不同的人, 其血药浓度可相差10倍以上, 如不加区别的每人都用同样的方案, 同一种剂量, 必然造成有些人危险性增加, 有些人达不到疗效的结果。

雌激素对缓解更年期综合征的效果已被证明是非常独特而快速的, 唯一使人不放心的是它也许有潜在的致癌性, 而这一难题已因雌、孕激素联用而得到解决。孕激素还可能对骨骼的吸收产生对抗作用, 与雌激素协同起到增加骨质量的效应。

目前雌、孕激素联用已经成为常规。但用哪种剂型, 多少剂量, 如何联合的方式等还不统一, 仍需进行大量工作才能得出最佳方案。目前美国研究显示: 采用雌激素与孕激素连续联合的方法对心血管疾病无益处, 可能孕激素对胆固醇的蛋白结合过程产生不太有利的影 响, 因为孕激素对脂代谢的影响与雌激素的作用正好相反, 故对保护心脏不利; 大量

的孕激素还可能引起轻度的精神抑郁、乳胀等症状。然而,尽管有这么多不利情况,孕激素的保护子宫内膜作用仍是最主要的,最必需的。但由于它对血脂及其他方面可能产生不良的影响,所以应当使用足以控制症状又不使子宫内膜增生的最低剂量。我们一贯主张周期序贯使用雌、孕激素,每月定期加用孕激素 10~12 d。若在停药 3~4 d 后出血,表明子宫内膜已转为分泌期。但对不同的人及不同的雌激素剂型需要用多少剂量最为合适,仍无定论,因此还要进行研究。现时只能认为,既要用孕激素减少雌激素对子宫内膜的影响,又要慎用,以减少其对心脏及其他组织相反的作用。我们正在努力从事此项工作。

目前,激素补充疗法引起的副作用与医生错误、随意使用替代疗法有很大关系,并非药物本身的错误。美国的连续联合方案是结合雌激素(0.625 mg/d)加醋酸甲羟孕酮(2.5 mg/d),亦没根据患者的不同而调整剂量。只要在正规医院的更年期、内分泌门诊接受正规治疗和随访检查,真正做到激素补充疗法的个体化治疗,完全可以趋利避害。

营养影响全身健康。在统计学意义上的非个体化营养指导对患者帮助有限。代谢分析仪的临床应用实现了营养的准确定量分析。根据简单的饮食习惯调查和患者的代谢率参数,医师可以确定患者对各大类食品的日摄入量、理想摄入量、以及缺余量;根据食品的成分结构,就可以计算各种营养成分的

日摄入量、理想摄入量、以及缺余量。这些分析结果定量说明了患者的营养现状,并同时确定了营养补充的具体成分和数量,通过饮食调整可以满足人体对营养的需求<sup>[4]</sup>。

缺乏生理活动可导致废用性骨质疏松症,剧烈的锻炼可刺激骨量增加。一般认为,只有载荷锻炼才对骨有正性效应,才能防治负重骨骨量丢失。锻炼可改善机体的生物力学和全身情况,防止跌倒和创伤,减低骨折率<sup>[5]</sup>。

总之,对绝经妇女骨质疏松的防治可根据个体情况采用激素补充为主的多层次个体化治疗。也期待开发其他更有效、安全的新药。

#### 参 考 文 献

- 1 Hedbla B, Merlo J, Manjer J, et al. Incidence of cardiovascular disease, cancer and death in postmenopausal women. Affirming use of hormone replacement therapy. *Scand J Public Health*, 2002, 30:12-19.
- 2 Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*, 2002, 288:872-881.
- 3 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288:366-368.
- 4 Abbott WG, Howard BV, Christin L, et al. Short-term energy balance: relationship with protein, carbohydrate, and fat balances. *Am J Physiol*, 1988, 255 (Endocrinol. Metab. 18) E332-E337.
- 5 Carter DR, Van MC, Meulen Der. Mechanical factors in bone growth and development. *Bone*, 1996, 18:5s-10s.