

血清睾酮与老年男性原发性骨质疏松症的关系

王占朝 侯树勋 张俐 钱松涛 王友基

【摘要】 目的 探讨血清睾酮与老年男性原发性骨质疏松的关系,为防治老年男性原发性骨质疏松症提供理论依据。**方法** 双能 X 线骨密度仪测定腰椎(L₁₋₄)骨密度;全自动生化分析法测定尿钙、肌酐;AKP 用比色法,Ca、Mg 用 MTB 法,P 用磷酸亚铁胺法;放射免疫法测定血清 E₂、T、BGP、CT、PTH-m。获得的参数骨质疏松组与正常对照组比较。**结果** 男性原发性骨质疏松组骨代谢生化指标与同年龄同性别的对照组比较,血清 Ca、P、Mg、Cu 以及 PTH-m、E₂、AKP、BGP 两组差异无显著性;血清降钙素显著降低;尿钙与肌酐比值非常明显地增多;男性主导性激素睾酮骨质疏松组非常明显地低于对照组。**结论** 老年男性原发性骨质疏松的发病因素虽然是多方面的,但血清睾酮水平的降低是老年男性骨质疏松症发病的一个非常重要的原因。

【关键词】 原发性;骨质疏松;睾酮

Relationship between primary osteoporosis and serum testosterone in old man WANG Zhanchao, HOU Shuxun, ZHANG Li, et al. Department of Orthopaedic Surgery, 304th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100037, China

【Abstract】 Objective To study the relationship between primary osteoporosis and level of serum testosterone in old man, and provide evidence to prevent and treat primary osteoporosis for old man. **Methods** Spinal bone mineral density was measured by dual energy X-ray absorptiometry; urine calcium(Ca) and creatinine were determined with a full-automatic biochemical analyzer, serum AKP by colorimetric method, serum calcium (Ca) and magnesium (Mg) by MTB method, serum phosphorus(P) by ferrous phosphate amine method, serum estradiol (E₂), testosterone (T), bone Gla protein(BGP), calcitonin(CT), and parathormone-m(PTH-m) by radioimmunoassay. Obtained parameters were compared between osteoporosis group and normal control group. **Results** There were no significant differences in serum Ca, P, Mg, Cu, PTH-m, E₂, AKP, and BGP between the two groups. Serum calcitonin (CT) and testosterone (T) decreased significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while the ratio of urine calcium to creatinine increased significantly ($P < 0.01$) in aged osteoporotic male patients, compared with control group. **Conclusion** Although many factors contribute to primary osteoporosis in aged man, the decrease in serum testosterone is a very important cause.

【Key words】 Primary; Osteoporosis; Testosterone

原发性骨质疏松症是一种随着增龄出现的常见老年性疾病,主要分为两个型:I型为绝经后骨质疏松症,一般发生在绝经后的妇女;II型为老年性骨质疏松症,一般发生在70岁以上的老年人。I型的发病原因主要是绝经后雌激素的分泌降低,而II型的发病原因一般认为是多方面的,包括衰老、内分泌变

化、营养失衡、运动减少等。然而,Jackson^[1]发现老年男性髌部骨折中有70%出现性功能低下,并发现血清睾酮水平与桡骨远端骨密度呈正相关。作者研究中也发现老年男性原发性骨质疏松症与血清睾酮水平降低密切相关,本文作者对此进行简要介绍。

材料和方法

1. 研究对象

受试男性72例,年龄55~85岁,均经健康查体和询问病史,肝肾功能正常,近期无明显内分泌疾病

基金项目:福建省自然科学基金资助课题(C96-04-5)

作者单位:100037 北京,中国人民解放军第304医院骨科(王占朝、侯树勋);福建中医学院骨伤系(张俐、钱松涛);福建省立医院临床检验中心(王友基)

和钙磷代谢紊乱。并排除下列情况之一者：(1)骨髓瘤；(2)白血病；(3)坏血病；(4)骨软化症；(5)甲亢；(6)长期卧床；(7)长期服用激素等。

2. 诊断标准

经美国 NORLAND 公司 XR-26 型 DEXA 测定腰椎(L₁₋₄)骨密度(BMD),DEXA 由微机控制,自动分析打印结果,每日测量前均进行仪器性能检测,重复测定的变异系数为 1.3%。低于同性别、同部位峰值 BMD 2.0 个标准差者诊断为骨质疏松症^[2]。诊断为骨质疏松者 56 例,年龄 55~85 岁,平均 66.8 岁;非骨质疏松者 16 例,年龄 55~82 岁,平均 63.8 岁。

3. 相关指标检测方法

(1)血尿标本:所有研究对象均空腹 12 h 以上,于上午 8~9 时坐位抽静脉血 5 ml,2 h 内将血液分离为血清,尿液取晨起第 2 次空腹尿,和血清标本一起置于-20℃冰箱低温保存,定期成批测定。

(2)检测方法及试剂

血清 E₂、T、BGP、CT、PTH-m 测定:采用放射免疫法,试剂盒由中国原子能科学研究院同位素研究所提供,仪器采用国营二六二厂生产的 FJ-2008PS 型免疫计数器,³H 进行标记。

血 AKP、Ca、Mg、P 测定:AKP 用比色法;Ca 用 MTB 法;Mg 用 MTB 法;P 用磷酸亚铁胺法。试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,仪器采用上海第三分析仪器厂生产的 722 型光栅分光光度计。

尿 Ca、肌酐由福建省立医院临床检验中心用自动生化分析仪协助测定,然后取 Ca 和肌酐比值。

4. 统计学处理

测定数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用美国 SPSS 10.0 版统计软件,两组均数之间的显著性检验用 *t* 检验。

结 果

1. 男性骨质疏松组与正常对照组血生化及尿钙和肌酐比值指标比较(见表 1)

表 1 两组血生化值及尿钙和肌酐比值比较

组别	骨质疏松组	对照组
n	56	16
AKP (IU)	11.57±4.30	13.15±4.29
Ca(mg/dl)	9.03±1.02	9.14±0.69
Mg(mg/dl)	1.93±0.24	1.99±0.13
P(md/dl)	3.21±0.47*	3.13±0.43
Ca/CRE(mmol/μmol)	0.23±0.15**	0.14±0.05

注:与对照组比* *P* < 0.05,** *P* < 0.01

血清 AKP、Ca、Mg、P 两组比较差异无显著性,尿钙和肌酐的比值骨质疏松组明显高于对照组,且差异有非常显著性。

2. 男性骨质疏松组与正常对照组血清激素比较(见表 2)

表 2 两组血清激素值比较

组别	骨质疏松组	对照组
n	56	16
BGP (ng/ml)	5.40±4.70	6.50±5.07
CT(pg/ml)	56.59±44.16*	142.82±130.77
PTH-m(ng/dl)	14.58±16.20	10.86±11.69
E ₂ (nmol/L)	0.13±0.08	0.14±0.08
T(nmol/L)	44.84±22.68*	60.67±2.06
T/E ₂	419.35±261.57**	611.43±456.10

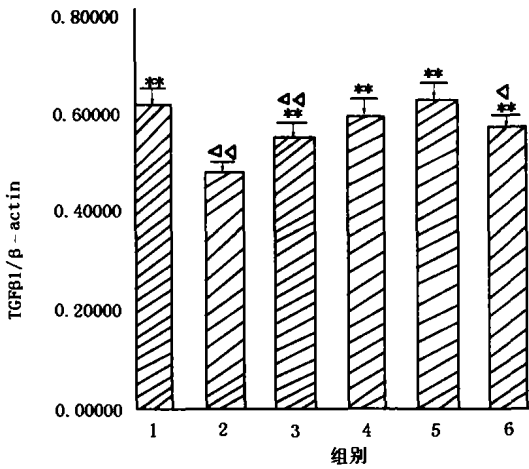
注:与对照组比较* *P* < 0.05,** *P* < 0.01

血清 BGP、PTH-m、E₂ 两组比较差异无显著性,血清 CT 及 T/E₂ 骨质疏松组明显低于对照组,且差异有显著性。血清 T 骨质疏松组明显低于对照组,且差异有非常显著性。

讨 论

老年男性原发性骨质疏松症的发病因素是多方面的,包括衰老、内分泌变化、营养失衡、运动减少等。苗懿德等^[3]认为因增龄致血清 PTH、IL-6 增高,CT、25(OH)D₃ 及 1,25(OH)₂D₃ 下降,使骨吸收增加,骨形成降低,导致骨量减少,发生骨质疏松。从本研究表 1、2 可以看出,男性原发性骨质疏松组骨代谢生化指标与同年龄同性别的对照组比较,血清 Ca、P、Mg、以及 PTH-m、E₂ 两组差异无显著性,其中 PTH 的变化与文献报道不同,可能与我们检测到的为无生物活性的 PTH 中段有关。血清降钙素显著降低,而反映骨吸收的尿钙与肌酐比值非常明显地增多,说明骨丢失加快,与文献相符。反映骨形成的指标:血清 AKP、BGP 两组差异无显著性,说明男性原发性骨质疏松者骨量丢失加快的同时,骨形成并没有加快。男性主导性激素睾酮骨质疏松组非常明显地低于对照组(*P* < 0.01),而且睾酮与雌二醇比值,骨质疏松组也显著低于对照组(*P* < 0.05),这提示男性骨质疏松症的发生与其主导性激素睾酮的分泌减少密切相关。有报道^[4]:骨细胞中有雄激素受体,且在体内体外,雄激素均能产生合成代谢作用。雄激素具有促进蛋白合成作用,对骨基质的合成有促进作用。Stepan 等^[5]对 12 例双侧睾丸切除病人作长期随访,发现随术后时间的延长,腰椎骨密度呈进行性减退,

(下转第 225 页)



1 为正常组;2—模型空白组;3 为密骨颗粒小剂量组;4 为密骨颗粒中剂量组;5 为密骨颗粒大剂量组;6 为骨质疏松组。与模型空白组比较 ** $P < 0.01$;与正常组比较 $\Delta P < 0.01$

图 4 大鼠骨组织 TGF- β 1/ β -actin 密度值的比较

中医理论认为,肾为先天之本、藏精、主骨生髓,骨的生长发育,有赖于肾中精气的充盈,骨与髓均为肾之所主,肾之精气的盛衰关系到骨髓的盈亏及骨功能的状态。本研究对象为绝经后骨质疏松症动物模型,与中医学“七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通”之肾精亏损颇相近似。基于气与精之间存在着相互化生的阴阳互根关系,“精之与气,本自互生”,即“气能生精”、“精能化气”的关系,所以通过“益气生精”之法,从而壮骨生髓,达到防治骨质疏松症目的。本实验研究采用益气生精之中药密骨颗粒(人参、熟地黄、鹿角胶、杜仲等)防治绝经后骨质疏松症,方中人参补气健脾,熟地黄益精填髓,鹿角胶、杜仲补肝肾而强筋健骨,诸药合用具有补肾健脾,益

气生精,强筋健骨之功。本研究发现,在防治用药 12 周后,各给药组均在转录、蛋白及活性等方面,不同程度上调 TGF- β 1 的表达水平,同时明显增强大鼠离体骨骨密度。

以上研究结果提示,通过调节 TGF- β 1 的活性表达可以明显纠正原发性骨质疏松症大鼠骨吸收与骨形成偶联失衡状况,同时促进了骨形成。

参 考 文 献

1 Erlebacher A, Dermack R. Increased expression of TGF-beta in osteoblast results an osteoporosis-like phenotype. J Cell Biology, 1996, 132: 192-199.
2 王玲,李咏高,马建华. 补肾中药对去势大鼠生物力学影响的研究. 辽宁中医杂志, 2001, 28: 629-630.
3 Omi N, Ezawa I. The effect of ovariectomy on bone metabolism in rats. Bone, 1995, 17: 163s-168s.
4 Eingartner C, Coerper S, Fritz J, et al. Growth factors in distraction osteogenesis. Immunohistological pattern of TGF-beta1 and IGF-I in human callus induced by distraction osteogenesis. Int Orthop, 1999, 23: 253-259.
5 Erlebacher A, Ellen H, Filvaroff, et al. Osteoblastic responses to TGF-beta during bone remodeling. Mol Biol Cell, 1998, 9: 1903-1918.
6 Ducy P, Karsenty G. The family of bone morphogenetic proteins. Kidney Int, 2000, 57: 2207-2214.
7 Langdahl BL, Knudsen JY, Jensen HK, et al. A sequence variation: 713-8delC in the transforming growth factor-beta 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal. Bone, 1997, 20: 289-294.
8 Yamada Y, Miyauchi A, Goto J, et al. Association of a polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. J Bone Miner Res, 1998, 13: 1569-1576. (收稿日期: 2003-09-01)

(上接第 139 页)

生化指标检测显示骨吸收明显加快。这和女性切除卵巢后骨吸收加快相类似。Murphy 等^[6]认为 65 岁以上男性血清游离睾酮水平与髌部骨密度最为密切。这些均提示睾酮的分泌减少是男性原发性骨质疏松症发病的一个非常重要的因素。国内外的大量资料均证实中老年男性血清睾酮(T)浓度随年龄增高而下降^[1],这与男性原发性骨质疏松症随年龄增高而增多和加重是相吻合的。因此,结合文献和本实验的结果,笔者认为:血清睾酮水平的降低是老年男性骨质疏松症发病的一个非常重要的原因,其是否等同于雌激素在绝经后骨质疏松症发病中所起的决定作用,还有待于进行更深入的研究。

参 考 文 献

1 Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. Am J Med Sci, 1992, 304: 4-8.
2 刘忠厚,杨定焯. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(2): 1-3.
3 苗懿德,刘杰,刘忠厚. 老年男性骨质疏松与相关影响因素的关系. 中国骨质疏松杂志, 2001, 7: 221-223.
4 王颜刚. 老年男性原发性骨质疏松发病机制的研究进展. 国外医学老年医学分册, 1994, 15(5): 212-214.
5 Stepan JL, Lachman M, Zverina J, et al. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin on biochemical indices of bone remodeling. J Clin Endocrinol Metab, 1989, 69: 523-527.
6 Murphys, Khaw K, Cassidy A, et al. Sex hormones and bone density in elderlyman. Bone Miner, 1993, 20: 133-140. (收稿日期: 2004-01-08)