

绝经前子宫切除对卵巢功能及骨代谢和骨密度的影响

李明斌 郝秋芳 王晓莉

【摘要】 目的 研究子宫全切而保留卵巢患者远期卵巢激素水平及骨代谢、骨密度情况。**方法** 子宫全切保留单侧卵巢者 48 例,保留双侧卵巢者 15 例及对照组 30 例。所有观察对象均测定血清 E_2 、FSH 及血清 Ca、血 P、血 AKP、血 BGP、及空腹尿 Ca/Cr 及尿 HYP/Cr 值、骨密度值。**结果** 单侧卵巢保留组血 AKP 值显著高于对照组 ($P < 0.05$),血 BGP 显著高于对照组 ($P < 0.01$),且空腹尿 Ca/Cr 及尿 HYP/Cr 值均显著高于对照组 ($P < 0.01$),骨密度值显著低于对照组 ($P < 0.05$)。双侧卵巢保留组尿 HYP/Cr 值显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 子宫全切保留单侧卵巢者远期易发生骨量丢失致骨密度下降,双侧卵巢保留者亦有骨吸收加快,但无骨密度下降。

【关键词】 子宫切除; 卵巢功能; 骨代谢; 骨密度

Effects of premenopausal hysterectomy with conservation of one or two ovaries on bone metabolism and bone density LI Ming, HAO Qiufang, WANG Xiaoli. The First Teaching Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China

【Abstract】 Objective To investigate the bone metabolism and bone density of women who had premenopausal hysterectomy with conservation of one or two ovaries. **Methods** Forty eight women with one ovary conserved and 15 women with two ovaries conserved were recruited to this study. There were 30 women with regular menstruation as control group who were randomly selected. All women were examined for serum E_2 , FSH, Ca, P, AKP, BGP, urin Ca/Cr, Urine HYP/Cr, and bone mineral density. **Results** The AKP and BGP levels in women with one ovary conserved were significantly higher than these in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), Urine Ca/Cr and urine HYP/Cr were also significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$), and the bone density was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The Urine HYP/Cr in women with two ovaries conserved was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** It is suggested that the hysterectomized women with one or two ovaries conserved will meet the problem of increased bone turnover and bone loss and lower bone density. Although the women with two ovaries conserved also have increased bone absorption, lower bone density is not found in the study.

【Key words】 Hysterectomy; Ovarian function; Bone metabolism; Bone mineral density

子宫全切是妇科最常见的手术之一,在美国某些地区 60 ~ 69 岁妇女中 35% 以上有子宫全切病史^[1]我国尚未见此手术发生率的确切报道。而卵巢作为妇女重要的内分泌器官,对神经内分泌及代谢起着十分重要的调节作用。因而,生育年龄的患者有适应证行子宫全切手术时设法保留卵巢器官以维持其内分泌功能。子宫全切时所保留的卵巢将来功能如何是多年来争论的话题,且至今仍无定论。而卵巢功能下降或衰竭会引起雌激素水平下降从而势

必引起骨代谢及骨密度的改变,本文旨在研究子宫全切而保留卵巢患者(单侧或双侧)远期卵巢功能及骨代谢及骨密度的情况。

材料和方法

1. 临床资料

随机抽取 3 ~ 5 年前因子宫肌瘤在我院妇科组行子宫全切术者 63 例,术前均有较规则的月经,其中单侧卵巢保留者 48 例,年龄 36 ~ 48 岁,平均 (45.2 ± 3.7) 岁,双侧卵巢保留者 15 例,平均 35 ~ 47 岁 (45.1 ± 3.5) ,另随机选择同地区某小区月经周期规

则且无子宫或卵巢手术史者 30 例作为对照组, 38 ~ 47 岁, 平均(44.9 ± 2.9)岁。

以上观察对象通过详细的病史询问及体格检查均排除影响骨代谢的各种内分泌疾患(如甲旁亢、多发性骨髓瘤、甲状腺瘤等); 均无严重的肝、肾疾患; 无长期卧床者; 无长期酗酒、嗜烟及激素类药物服用史, 无吸收不良史, 无过度肥胖及瘦弱者。

以上各组患者年龄、身高及体重指数相比均无显著性差异, 见表 1。

2. 方法

(1) 血液标本的采集及测定方法: 采集标本前 3 d 禁食肉类、皮冻、明胶等; 采集标本前空腹 10 ~ 12 h。采集当日晨空腹抽肘静血约 5 ml, 放置 2 h 后离心分离血清, 标本置 -20℃ 冰箱保存, 整批测定。血清 E₂ 及 FSH 采用放免法测定, 单位: pg/ml 和 mIU/ml。血清钙 (calcium, Ca) 的测定用乙二胺乙酸二钠滴定法, 均做双管测定, 单位: mmol/L。血清磷 (Phosphate, P) 的测定采用硫酸亚铁磷钼酸法, 用上海产 721 分光光度计进行比色, 单位: mmol/L。血清碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, AKP) 的测定采用磷酸苯二钠法, 单位: 金氏单位/L。血清骨钙素 (Bone gla protein, BGP) 的测定采用酶联免疫吸附法, 药盒由美国 Metra Biosystems 公司生产。

(2) 尿液标本的收集及测定方法: 于采血当晨弃去首次尿, 上午 8 ~ 10 点收集第 2 次尿约 20 ~ 30 ml, 加浓硫酸 0.2 ml 左右, 离心后弃沉渣, 置 -20℃ 冰箱中保存, 整批检测。空腹尿钙 (Ca) 采用 EDTA 滴定法, 尿羟脯氨酸 (Hydroxyproline, HYP) 采用氯胺 T 法, 尿肌酐 (Creatinine, Cr) 采用苦味酸法, 为消除尿液稀

释对尿钙和尿羟脯氨酸的影响, 本研究采用空腹尿 Ca/cr 及尿 HYP/Cr 比值。

(3) 骨密度的测定方法: 采用 Soundscan2000 型定量超声骨量仪(以色列 Myriad 公司产品)。测定受检者右胫骨中段骨超声速率 (Speed of Sound, SOS), 单位: m/s(米/秒)。

3. 统计学处理: 均采用 F 检验。

结 果

1.3 组观察对象对比指标比较, 见表 1

表 1 3 组妇女影响骨代谢各指标比较(̄x ± s)

组别	例数	年龄(Y)	身高(m)	体重(kg)	体重/身高 ²
单侧卵巢保留组	48	45.2 ± 3.7	1.60 ± 0.09	55.3 ± 4.9	25.23 ± 3.54
双侧卵巢保留组	15	45.1 ± 3.5	1.61 ± 0.07	56.0 ± 4.1	24.17 ± 2.74
对照组	30	44.9 ± 2.9	1.60 ± 0.06	55.4 ± 4.5	24.29 ± 2.70

注: 各组间各指标比较差异均无显著性 (P > 0.05)

表 1 可见, 各组间各指标比较差异均无显著性 (P > 0.05)。

2. 卵巢激素水平的测定

本研究观察对象的血清 E₂ 及 FSH 的测定结果均为单次采血所得, 并非月经周期中的同一特定时点, 因此数值差异较大, 亦不适于统计学比较。单侧卵巢保留者 E₂ 及 FSH 的测定结果分别为 16 ~ 185 pg/ml 和 10 ~ 78 mIU/ml; 双侧卵巢保留者测定值分别为 86 ~ 230 pg/ml 和 14 ~ 59 MIU/ml; 对照组测定值分别为 67 ~ 190 pg/ml 和 12 ~ 28 mIU/ml。但单侧卵巢保留组 E₂ < 30 pg/ml 者有 12 例, 双侧卵巢保留组 E₂ < 30 pg/ml 者仅有 1 例。而对照组无一例 E₂ < 30 pg/ml。

3. 血液骨代谢生化指标比较, 见表 2

表 2 血液骨代谢生化指标比较(̄x ± s)

组别	例数	血 Ca (mmol/L)	血 P (mmol/L)	血 AKP (金氏单位/L)	血 BGP (ng/ml)
单侧卵巢保留组	48	2.643 ± 0.47	0.936 ± 0.215**	11.132 ± 3.430*	11.23 ± 3.230**
双侧卵巢保留组	15	2.499 ± 0.229	0.893 ± 0.181 ^{△△}	10.993 ± 2.270	7.04 ± 1.142
对照组	30	2.508 ± 0.185	1.199 ± 0.229	9.422 ± 2.990	6.32 ± 2.138

注: 与对照组比较 * P < 0.05, ** P < 0.01; 与对照组比较[△] P < 0.05, ^{△△} P < 0.01

表 2 可见, 3 组间血钙值差异无显著性 (P < 0.05)。两手术组血磷值均显著低于对照组 (P < 0.01)。单侧卵巢保留组 AKP 值及 BGP 值显著高于对照组 (P < 0.05 及 P < 0.01)。

4.3 组尿液骨代谢生化指标比较, 见表 3

表 3 可见, 单侧卵巢保留组尿 Ca/Cr 及尿 HYP/Cr 均显著高于对照组 (P < 0.01), 且尿 Ca/Cr 比值

亦显著高于双侧卵巢保留组 (P < 0.05)。

表 3 尿液骨代谢生化指标比较(̄x ± s)

组别	例数	尿 Ca/Cr (mmol/mmol)	尿 HYP/Cr (mmol/mmol)
单侧卵巢保留组	48	0.4613 ± 0.1843**□	0.0185 ± 0.0076**
双侧卵巢保留组	15	0.3786 ± 0.0930	0.0154 ± 0.0081
对照组	30	0.3456 ± 0.0960	0.0107 ± 0.0032

注: 与对照组比较 ** P < 0.01; 与双侧卵巢保留组比较□ P < 0.05

5.3 组骨超声速率值比较,见表4

表4 骨密度(骨超声速度)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOS(m/s)
单侧卵巢保留组	48	3797.1 ± 202.1*
双侧卵巢保留组	15	3823.3 ± 136.2
对照组	30	3910.7 ± 158.8

注:与对照组比较 * $P < 0.05$

表4可见,单侧卵巢保留组骨超声速率值显著低于对照组($P < 0.05$)。

讨 论

许多年来,有大量文献从不同侧面有的学者从测定激素水平^[2,3],有的则从对卵巢的组织学变化^[4]及阴道细胞学检查^[5],报道了子宫全切对所保留的卵巢无不良影响。但事实上,术后有许多患者出现了卵巢功能下降的各种表现^[3,6,7],原因可能是与手术时切断了子宫动脉的卵巢支及子宫本身的内分泌功能丧失有关。但是子宫全切患者已失去“停经”这一提示卵巢功能下降或衰竭的特殊标志,有时出现的症状易忽略。

本研究中虽对观察对象进行了 E_2 及 FSH 的测定,但手术后的患者无法依据月经情况来推断其所处月经周期,因此测得的单次结果无法进行统计学处理,应在以后的研究中完善。但无论如何单侧卵巢保留组出现了一定数量的“卵巢功能衰竭”状态,应引起重视。

绝经后妇女由于雌激素水平低落易引起骨质疏松已成共识,而且国内外有关绝经后妇女骨代谢及骨质疏松的研究很多。但有关绝经前子宫全切对骨代谢及骨密度的研究较少,结论亦不一致。1988年, Hreshchyshyn^[8]等报道子宫全切妇女的骨密度明显低于未手术组,但其研究中有的患者进行过激素替代治疗。此后, Watson^[9]进行了较严格设计的研究,其研究包括双侧卵巢保留组40例,配对组40例及参考组240例,所有观察对象从更年期症状的发生到参与研究的时间差异无显著性,其结果为子宫切除者尽管保留了双侧卵巢,但仍有明显的骨密度下降。同年 Rave^[10]的研究则得相反的结论,即绝经前子宫全切不会减低卵巢功能,即不会增加骨转换及骨量丢失。近年 Larcos^[11]的报道与 Rave 结果一致。但既往的类似研究中观察对象多为老年女性(55~60)岁,且均为绝经状态,然而卵巢功能的衰落有很大的个体差异,且直接与骨代谢及骨密度有密切的关系,因此观察对象的选择不同,会导致不同的

结果。

本研究中研究对象为较年轻的生育期女性,故选择了月经周期规则女性作为对照组。清晨空腹尿钙和尿羟脯氨酸主要来源于骨组织,故空腹尿 Ca/Cr 及尿 HYP/Cr 作为骨吸收指标。成骨细胞的胞质中含有大量的碱性磷酸酶,是骨形成过程中所必需的催化剂,骨钙素作为骨组织的特异性蛋白,由成骨细胞分泌入血,是评估骨形成的特异性指标。因此用血 AKP 和 BGP 作为骨形成指标。定量骨超声仪(Quantitative Ultrasound Measurement, QUS)是利用超声波在胫骨皮质中的传导速度与骨骼的强度成正比的原理来反映骨骼的机械强度^[12],因此在反映 BMD 的同时,可以反映骨弹性结构与脆性,由于胫骨 QUS 是测量长骨密质骨的骨小梁结果,而长骨负担人体重量的70%以上,故本研究选用胫骨 QUS 能准确反映骨质变化情况,与椎骨、股骨颈等部位相比,受骨质增生、骨骼变异等干扰较小,结果稳定^[13]。本研究中3组间血 Ca 值无差异,与以往报道一致。血磷值两手术组均显著低于对照组,意义不明。单侧卵巢保留组骨吸收加快明显,并代偿性引起骨形成加快即骨转换加快,骨超声速率值亦表明有远期骨密度下降的危险。双侧卵巢保留组虽无骨密度下降危险但也出现了骨吸收加快的情况。本研究结果提示,子宫全切应掌握严格的适应症,且应尽量保留双侧卵巢为宜。

参 考 文 献

- 1 Howe HL. Age-specific hysterectomy and oophorectomy prevalence rates and the risks for cancer of the reproductive system. *Am J Public Health*, 1984, 74:560-563.
- 2 Doyle IL, Barclay DL, Duncan GW, et al. Human luteal function following hysterectomy as assessed by plasma progesterone. *Am J Obstet Gynecol*, 1971, 110:92.
- 3 Stone SC, Dickey RP, Mickal A. The acute effect of hysterectomy on ovarian function. *Am J Obstet Gynecol*, 1975, 121:193-197.
- 4 Souza AZ, Fonseca AM, Lzzo VM, et al. Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 1986, 68:847-849.
- 5 Banrofy-Livingston G. Ovarian survival following hysterectomy. *Obstet Gynecol Br EMP*, 1954, 61:628-638.
- 6 Randall CL, Birch PH, Harkins JL. Ovarian function after the menopause. *Am J Obstet Gynecol*, 1957, 74:719-732.
- 7 Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril*, 1987, 47:94-100.

(下转第149页)

立小鼠骨质疏松模型。

表4 小鼠股骨磷和羟脯氨酸含量的变化

组别	n	骨磷含量(μg)	骨羟脯氨酸含量(μg)
青年组	15	164.81 \pm 26.16	3621.42 \pm 696.21
老龄对照组	15	217.08 \pm 29.08*	805.06 \pm 181.47**
模型组	13	331.53 \pm 11.18**	950.99 \pm 208.62**

注:与青年组相比,* $P < 0.01$; ** $P < 0.001$

讨 论

关于D-半乳糖会导致体内超氧自由基增多,促进衰老的问题,研究报道很多。机体随年龄的增长,体内自由基的数目增多。自由基不但会破坏细胞膜,也会破坏细胞中的蛋白质,使之交联、变性,还会攻击细胞核,最终导致细胞死亡^[7-9]。在骨的形成中,胶原蛋白是一种很重要的物质。有研究表明,胶原分子间的40 nm的间隙与胶原的钙化有关,即骨中胶原分子具有矿物质沉淀的特性。如果自由基大量积累,势必会造成胶原分子的破坏,导致骨中矿物质沉积减少,造成了钙、镁、磷等元素的减少,抑制了骨的形成,造成老年性的骨质疏松。胶原分解后就会释放羟脯氨酸,因此在血和尿内均可发现羟脯氨酸,且随龄会增加,而骨中的羟脯氨酸含量就会相应减少。

D-半乳糖致衰老模型小鼠骨质疏松的另外一个原因就是晚期糖化终末产物(Advanced glycosylation end products, AGEs)在骨中的沉积。AGEs随年龄的增加在骨胶原内的积累也会增多^[10-12]。骨胶原是含有较多自由氨基的长寿命蛋白,因此,AGEs很容易在此形成并积累。而胶原蛋白上AGEs的形成则改变了这种蛋白质的生理功能,如细胞对基质蛋白的黏附能力降低,而成骨细胞对骨胶原蛋白的黏附是成骨作用启动的先决条件^[11]。因此胶原蛋白的形成受到抑制,同样会导致骨中矿物质沉积减少,从而抑制骨的形成。有效地控制骨质疏松有利于控制骨骼外的钙缺乏性疾病。目前的研究显示,钙的摄入量和钙吸收情况与骨密度呈正相关,它们间接地

抑制骨吸收。而钙的排出与骨密度呈负相关,间接地使骨吸收增加。骨密度与骨矿含量呈正相关,同时与骨的最大载荷也呈正相关。最大载荷与功的大小,与骨的强度与骨折发生的危险性呈相关性。骨最大载荷和功的减小,会大大降低骨抗弯力强度,提高骨折的发生率。

机体在衰老之后,随自由基和AGEs的增多,就会导致骨矿物质的沉积减少,引起骨质疏松。实验表明,模型组骨钙、镁、锰及骨羟脯氨酸的含量、骨最大载荷及折断时所做的功均显著降低,骨磷的增加则是由于钙磷的平衡造成的。D-半乳糖会导致体内自由基和AGEs二者含量的增加,因此,提示D-半乳糖会对骨质产生负面的影响,是导致骨质疏松症的原因之一。

参 考 文 献

- 赵鹏,杨玉英. 半乳糖制备亚急性衰老动物模型的可行性. 中国食品卫生杂志, 1991, 11(1): 52-53.
- 孔德娟,陈永春,李恩,等. 晚期糖化终末产物在老年大鼠骨质疏松发病中的作用. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(3): 23-26.
- 董文彦,刘辉,李聪,等. D-半乳糖致衰老小鼠血浆钙、磷、碱性磷酸酶及骨密度的变化. 中国老年学杂志, 2003, 13(1): 45-46.
- 许志勤,高兰兴. 组织羟脯氨酸测定方法的改进. 解放军预防医学杂志, 1990, 8(1): 41-43.
- 秦岭,梁国穗. 骨生物力学在防治骨质疏松药物开发中的应用基础. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(2): 73.
- 张石宁,肖红,望伟勇,等. D-半乳糖致衰老小鼠单胺类神经递质的改变. 中国老年学杂志, 2000, 20: 366-367.
- 李文彬,韦丰,范明,等. D-半乳糖在小鼠上诱导的拟脑老化效应. 中国药理学与病理学杂志, 1995, 9: 93-95.
- 龚国清,徐献本. 小鼠衰老模型研究. 中国医科大学学报, 1991, 22: 101-103.
- James TW. Advanced glycosylation end products, a new disease marker for diabetes and aging. J Clin Lab Anal, 1993, 7: 252-255.
- Paul RG, Bailey AJ. Glycation of collagen, the basis of its central role in the late complications of aging and diabetes. Int U Biochem Cell Biol, 1996, 240: 1279-1310.
- Munch G, Thome H, Foley P, et al. Advanced glycation end products in aging and Alzheimer's diseases. Brain Res Rev, 1997, 23: 134-143.
- Hreshchshyn MM, Hopkings A, Zykstra S, et al. Effects of natural menopause, hysterectomy, and oophorectomy on lumbar spine and femoral neck bone densities. Obstet Gynecol, 1988, 72: 631.
- Watson NR, Studd JWW, Garnett FT. Bone loss after hysterectomy with ovarian conservation. Obstet Gynecol, 1995, 86: 72-77.
- Ravn P, Lind C, Nilas L. Lack of influence of simple premenopausal hysterectomy on bone mass and bone metabolism. Am J Obstet Gynecol, 1995, 172: 891-895.
- Larcos G. Hysterectomy with ovarian conservation: effect on bone mineral density. Aust New Zealand J Obstet Gynecol, 1998, 38: 452-454.
- Schott AM, Weill-engerer S, Hans D, et al. Ultrasound discriminate patients hip fractures equally well as independently of bone mineral density. J Bone Miner Res, 1995, 10: 243-249.
- Delmas PD. Bone mass measurement: how, where, when, and why? Int Fertil Menopausal Stud, 1993, 38(2): 70-76.

(收稿日期:2002-04-30)

(收稿日期:2003-06-09)