

绝经后骨质疏松妇女血清相关激素水平的改变

单春艳 郑少雄 陈莉明 JY Reginster

【摘要】 目的 通过分析绝经后骨质疏松妇女某些骨代谢相关激素的血清水平的改变,探讨其与绝经后骨质疏松的关系。**方法** 62 名绝经 2 年以上妇女,测量腰椎骨密度,分为骨质疏松组(30 名)和对照组(32 名)。隔夜空腹取血测定血清 LH、FSH、 E_1 、 E_2 、DHEA、DHEA-S、SHBG、GH、CT、PTH、 $25(OH)D_3$ 。**结果** 绝经后妇女骨质疏松组和对照组在年龄上无差异(59.56 ± 6.65 vs 59.35 ± 7.63 , $P > 0.05$)。骨质疏松组体重指数 BMI (24.27 ± 2.46) 低于对照组(26.83 ± 4.16 , $P < 0.05$)。绝经后妇女血清 E_1 ($r = -0.600$, $P < 0.001$)、DHEA ($r = -0.708$, $P < 0.001$)、DHEAS ($r = -0.582$, $P < 0.001$) 与年龄负相关。骨密度与 LH 负相关($r = -0.439$, $P < 0.05$)。骨质疏松组与对照组相比, LH、SHBG 显著增高($P < 0.05$), DHEA、DHEAS 显著降低($P < 0.05$)。FSH、CT、PTH、 $25(OH)D_3$ 、GH、 E_1 、 E_2 差异无显著性。**结论** 绝经后妇女骨代谢相关激素血清水平的改变参与了绝经后骨质疏松的发病。

【关键词】 绝经后骨质疏松; 相关激素

Changes in serum levels of some related hormones in postmenopausal osteoporosis SHAN Chunyan, ZHENG Shaoxiong, CHEN Liming, et al. Tianjin Metabolic Disease Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 30007, China

【Abstract】 Objective To study the importance of some related hormones in postmenopausal osteoporosis. **Methods** 62 postmenopausal women were assigned to osteoporosis group ($n = 30$) and the control group ($n = 32$). The serum levels of LH, FSH, E_2 , E_1 , SHBG, DHEA, DHEAS, CT, PTH, $25(OH)D_3$ and GH were measured after overnight fasting. **Results** In postmenopausal females, E_1 , DHEA, and DHEAS negatively correlated with age and BMD negatively correlated with LH. The LH and SHBG levels in osteoporosis group were higher than those in the control group while the BMI (body mass index), DHEA, and DHEAS levels were lower. There were no significant differences in FSH, CT, PTH, $25(OD)D_3$, PRL, GH, E_1 and E_2 between the two groups. **Conclusions** The changes in these hormones play an important role in the postmenopausal osteoporosis.

【Key words】 Postmenopausal osteoporosis; Hormones

绝经后妇女卵巢功能低下,伴随体内各系统的改变,参与许多与绝经有关的疾病。本研究通过分析绝经后骨质疏松妇女黄体生成素(LH)、促卵泡素(FSH)、雌酮(E_1)、雌二醇(E_2)、脱氢表雄酮(DHEA)、脱氢表雄酮硫酸盐(DHEA-S)、性激素结合球蛋白(SHBG)、生长激素(GH)、降钙素(CT)、甲状旁腺激素(PTH),以及 25 羟维生素 D_3 [$25(OH)D_3$] 的血清水平的改变,旨在探讨其与绝经后骨质疏松的关系。

对象和方法

1. 对象:62 名绝经 2 年以上白人妇女,均无任何肝病、肾病、免疫性疾病,没有服用雌激素、钙剂、二磷酸盐、维生素 D 等药物,没有服用糖皮质激素。

2. 方法:腰椎 L_{2-4} BMD 用 Krohn 和 Porsrielsen 创建的同位素双光子吸收法测量(Hologic QDR 1000, Hologic Inc., Waltham, Mass USA, 装有 4.26 版软件, CV 值 0.8%)。低于年青成人平均值 2.5 个标准差(0.70 g/cm^2)者为骨质疏松组($n = 30$), 0.70 g/cm^2 水平也与过去定义的骨折阈(该人群中脊椎骨压缩性骨折妇女腰椎 BMD 分布的第 90 百分位点数值)一致。BMD 值大于等于此水平为正常对照组($n =$

作者单位:300070 天津医科大学代谢病医院(单春艳、郑少雄、陈莉明);Center for investigation of Bone and Cartilage Metabolism. University of Liege, Belgium (JY Reginster)

单春艳 E-mail: chunyan.shan@sohu.com

32)。所有对象($n = 62$)均除外“严重骨质疏松”,即没有前臂远端或髌部骨折史,腰胸椎外放射图像没有骨折。隔夜空腹取血测定血清 LH、FSH、 E_1 、 E_2 、DHEA、DHEAS、SHBG、CT、PTH、 $25(OH)D_3$ 、GH 水平,常规化验,放免法测定(IRE Medgenix, Fleurus, Belgium, 批间和批内 CV 分别小于 8% 和 9.2%)。

3. 统计学处理:结果以均数 $\pm$ 标准差表示,两组间比较采用 t 检验, Pearson's 相关系数用来分析变量之间的线性相关性。 $P < 0.05$ 被认为有统计学显著性。

结 果

绝经后妇女骨质疏松组和对照组在年龄上无差异(59.56 ± 6.65 vs 59.35 ± 7.63 , $P > 0.05$),绝经年限无差异(11.54 ± 5.67 vs 11.91 ± 6.17)。平均腰椎 BMD 是:骨质疏松组 0.63 ± 0.04 ,对照组 0.79 ± 0.07 ($P < 0.001$)。骨质疏松组 BMI(24.27 ± 2.46)低于对照组(26.83 ± 4.16 , $P < 0.05$)。绝经后妇女血清 E_1 ($r = -0.600$, $P < 0.001$)、DHEA ($r = -0.708$, $P < 0.001$)、DHEAS ($r = -0.582$, $P < 0.001$)与年龄负相关,骨密度与 LH 负相关($r = -0.439$, $P < 0.05$)。骨质疏松组与对照组相比, LH、SHBG 显著增高($P < 0.05$), DHEA、DHEA-S 显著降低($P < 0.05$), FSH、 E_1 、 E_2 、CT、PTH、 $25(OH)D_3$ 、GH 差异无显著性,见表 1。

表 1 绝经后骨质疏松妇女血清相关激素水平的改变

项目	正常对照组	骨质疏松组
LH(mU/ml)	26.32 ± 8.61	$33.47 \pm 12.24^*$
FSH(mU/ml)	68.34 ± 22.65	83.92 ± 43.63
E_2 (ng/L)	9.83 ± 2.53	9.66 ± 3.18
E_1 (ng/L)	34.17 ± 10.02	39.64 ± 26.11
SHBG(nmol/L)	39.22 ± 14.41	59.00 ± 15.04
DHEA(mcg/L)	1.86 ± 1.66	$1.36 \pm 0.89^*$
DHEA-S(mcg/L)	1325.36 ± 909.03	$933.08 \pm 545.54^*$
CT(pg/ml)	21.83 ± 15.19	27.93 ± 20.26
PTH(pg/ml)	24.06 ± 14.42	24.36 ± 14.37
$25(OH)D_3$ (ng/ml)	25.11 ± 9.62	27.21 ± 7.33
GH(ng/ml)	0.38 ± 0.33	0.66 ± 0.49

注:正常对照组 32 名,骨质疏松组 30 名;与正常对照组比较* $P < 0.05$

讨 论

绝经后骨质疏松症,由破骨细胞介导,为高转换型的快速骨丢失。其发病机制主要是由于绝经后雌激素分泌不足。雌激素具有促进降钙素分泌和抑制破骨细胞刺激成骨细胞的作用。雌激素分泌不足,一方面使破骨细胞过于活跃,骨转换增加,即骨形成与骨吸收均增加,骨吸收大于骨形成,影响骨胶原的

成熟和转化以及骨矿化;另一方面雌激素分泌不足,抑制甲状旁腺素(PTH)的分泌,PTH 分泌减少,使肾脏 25 羟 1 α 羟化酶的活化发生障碍,造成 1, 25 ($OH)_2D_3$ 合成减少,肠钙吸收减少,造成负钙平衡,骨矿含量减少,导致骨质疏松。关于绝经后骨质疏松妇女血清 LH、FSH、 E_1 、 E_2 、GH、CT、PTH、 $25(OH)D_3$ 水平,文献报道不一致。本研究绝经后妇女血清 E_1 与年龄负相关,骨密度与 LH 负相关。骨质疏松组与对照组相比, LH 显著增高, FSH、 E_1 、 E_2 、GH、CT、PTH、 $25(OH)D_3$ 差异无显著性,可能与本研究样本量偏小有关。另外低体重和 SHBG 也是绝经后妇女发生骨质疏松的危险因素,其机制尚不清楚^[1]。本研究显示绝经后妇女骨质疏松组 BMI 低于对照组, SHBG 显著高于对照组。

DHEA 和 DHEA-S 是由肾上腺皮质网状带分泌的类固醇激素,有雄激素样作用,在女性是主要的循环雄激素。它们的作用仍待研究。DHEA 和 DHEA-S 水平随年龄变化,胎盘能产生,出生头几个月水平下降,至 5 岁后快速升高,从女孩 7 岁,男孩 9 岁到 20 至 30 岁达高峰,之后水平均下降。到 70~80 岁时,大约是 20 岁时的 10% 至 20%。DHEA-S 分泌没有明显的昼夜规律性,且在机体中代谢缓慢,是肾上腺雄性激素分泌量的直接良好标志^[2]。DHEA 和 DHEAS 是外周性类固醇激素(睾酮和 17 β -雌二醇)的贮池,缺少这种激素导致明显的外周性激素缺乏。血清 DHEA 和 DHEA-S 的浓度对多种疾病(免疫衰老,增加的死亡率,增加的癌症发病率,骨质疏松和心血管疾病)的病理生理以及人体衰老有重要作用。许多研究提示,与年龄相关的雌激素和肾上腺雄激素减少,以及随后发生的骨质疏松之间有联系。除了 DHEA 的合成代谢作用, DHEA 在某些组织可以转化为雌酮(E_1)和雌二醇(E_2)。DHEA 本身或者通过转为雌激素,参与骨代谢,减轻骨质疏松。DHEA 和雌激素会减低骨重塑。DHEA 和 E_1 可以结合在成骨细胞的核受体。而且成骨细胞含有硫酸酶可以使 DHEA-S 和 E_1 -S 变为游离 DHEA 和 E_1 。DHEA 和 DHEA-S 增加人成骨细胞转化生长因子(TGF- β_2)蛋白表达。这些发现提示 DHEA 对成骨细胞有直接的激素样作用。DHEA 结合使得成骨细胞活性增加,以及骨形成。另外, DHEA 促进 IGF-1 产生,抑制 NF-kappaB 激活, DHEA 是 IL-6 的有力抑制剂。有研究发现,成骨细胞样细胞存在芳香化酶(P450AROM)活性,它使得 DHEA 转变为 E_1 , 并且 1, 25 ($OH)_2D_3$

(下转第 311 页)

序与通气功能障碍程度呈正相关。在相对稳定的骨生成中,有 73.6% 的病人出现剧烈的骨吸收,并表现出 I 型胶原 C 末端肽胶联 (CTX) 浓度增高。在 COPD 病人中,致炎细胞因子和骨密度及骨代谢指数间存在密切相关性。提示:在肺源性骨量减少的发病机制中细胞因子介导的机制起着重要的作用。

Muratore 等^[3]认为:类固醇治疗是继性腺功能缺乏及衰老之后骨质疏松发病的第三位原因。Praet 等^[4]在男性慢性支气管炎与骨质疏松的风险一文中指出:慢性支气管炎单服支气管扩张剂导致小梁骨骨密度降低。服用糖皮质激素即或小剂量亦可导致小梁骨和皮质骨骨密度均降低,并且糖皮质激素使性腺功能减低,从而产生低骨量和骨钙素降低。慢性支气管炎导致骨质疏松的原因可能使骨形成减慢。严重慢性阻塞性肺部疾病患者,由于存在着严重的通气功能障碍,长期使用支气管扩张剂和内服及吸入性类固醇激素,均导致骨吸收增强,骨质疏松发病率显著增高。

心脑血管病的实质是动脉粥样硬化。动脉硬化导致骨质疏松的原因, Laroche^[5]解释为肾血管动脉硬化导致 VitD 代谢紊乱以及营养骨的动脉血管硬化导致骨局部缺血所致。其病理生理机制并不完全清楚,可能包括激素、骨组织重塑和修复活动所依赖的细胞因子、以及骨髓造血功能等因素的作用。

大多数作者认为糖尿病可导致骨质疏松,也有作者认为骨质疏松不是糖尿病的并发症^[6]。糖尿病治疗的重要手段是运动,主要是行走、爬山、跳舞、打

太极拳等。统计数据显示糖尿病组在股骨颈和桡骨远端部位骨密度显著高于 COPD 组,亦高于其他组。提示负重运动可有效预防和延缓老年人骨质疏松的发生。

本研究提示:健康状况的老年男性也有 60% 发生骨质疏松,慢性阻塞性肺部疾病人群易患骨质疏松,糖尿病、心脑血管疾病的骨量减少与健康状况者相似;老年男性慢性阻塞性肺部疾病患者是骨质疏松的重点防治对象;检测老年男性慢性支气管炎伴骨质疏松最敏感的部位是 L₂₋₄。COPD 组未包括慢性支气管炎者,故使此组骨质疏松的发病率达到 100%,今后可扩大研究范围。

参 考 文 献

- 1 中国老年学学会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人原发性骨质疏松诊断标准(试行). 中国骨质疏松杂志, 1999, 5: 1-4.
- 2 Kocheikova EA, Geltser BI, Semisotova EF, et al. Biochemical and immunological markers of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klin Med (Mosk)*, 2002, 80(10): 31-35.
- 3 Muratore M, Santacesaria G, Quarta E, et al. Prevention with clodronate of osteoporosis secondary to inhaled corticosteroid treatment in patients with chronic asthmatic bronchitis. *Int J Clin Pharmacol Res*, 2000, 20(3-4): 61-64.
- 4 Preat JP, Peretz A, Rozenberg S, et al. Risk of osteoporosis in men with chronic bronchitis. *Osteoporos Int*, 1992, 2: 257-261.
- 5 Laroche M. Arteriosclerosis and osteoporosis. *Presse Med*, 1996, 25(2): 52-54.
- 6 Sahin G, Bagis S, Cimen OB, et al. Lumbar and femoral bone mineral density in type 2 Turkish diabetic patients. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2001, 44(4): 141-143. (收稿日期: 2004-04-10)

(上接第 308 页)

加强芳香化酶活性,以及 P450AROM mRNA 在这些细胞的表达^[3-5]。本文中绝经后妇女骨质疏松组与对照组相比, DHEA、DHEA-S 显著降低, DHEA 和 DHEA-S 与年龄负相关。总之,血清中某些性激素在绝经后骨质疏松中有改变。

参 考 文 献

- 1 Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN Jr, et al. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73: 347-352.

(上接第 306 页)

- 7 Hansen TS, Abrahamsen B, Henriksen RL, et al. Vitamin D receptor alleles do not predict bone mineral density or bone loss in Danish perimenopausal women. *Bone*, 1998, 22: 571-575.
- 8 Yanagi H, Tomura S, Kawanami K, et al. Vitamin D receptor gene poly-

- 2 Goodyer IM, Park RJ, Netherton CM, et al. Possible role of cortisol and dehydroepiandrosterone in human development and psychopathology. *Br J Psychiatry*, 2001, 179: 243-249.
- 3 Robinson B, Cutolo M. Should dehydroepiandrosterone replacement therapy be provided with glucocorticoids? *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38: 488-495.
- 4 Mazat L, Lafont S, Berr C, et al. Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subject: relationship to gender, subjective health, smoking habits and 10-year mortality. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 8145-8150.
- 5 Yen SS. Dehydroepiandrosterone sulfate and longevity: new clues for an old friend. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 8167-8169.

(收稿日期: 2004-04-20)

morphisms are associated with osteoporosis in Japanese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81: 4179-4181.

- 9 Lim SK, Yong SP, Jae MP, et al. Lack of association between vitamin D receptor genotypes and osteoporosis in Koreans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80: 3677-3681. (收稿日期: 2004-05-06)