

尼尔雌醇防治绝经后及老年妇女骨质疏松的临床观察

秦惠琳 姚吉龙 杨晓薇

【摘要】 对 20 例绝经后妇女和老年妇女分别给予尼尔雌醇用药 3 个月,并于给药前后分别测定空腹尿钙与肌酐(Ca/Cr),羟脯氨酸与肌酐(OHPr/Cr)比值以及血清碱性磷酸酶(AKP)、雌二醇(E₂)、降钙素(CT)的值。以探讨尼尔雌醇减缓不同绝经年限妇女骨量丢失的作用机制。结果显示尼尔雌醇给药前后两组妇女血清 E₂ 的水平未见明显变化,但其血清 CT 的水平较给药前有程度不同的升高。空腹尿 Ca/Cr、OHPr/Cr 比值以及血清 AKP 水平均较给药前显著下降($P < 0.005$ 及 $P < 0.01$)。故此提示,尼尔雌醇可能通过刺激甲状腺 C 细胞而增加 CT 的分泌或直接作用于骨组织等多种途径抑制骨质的吸收,维持其骨矿含量的相对稳定。因此,本研究在国内首次为尼尔雌醇用于减缓老年妇女骨质的丢失提供了一定的理论依据。

【关键词】 尼尔雌醇;绝经后妇女;老年妇女;骨质疏松

Effect of nilestriol on prevention of osteoporosis in postmenopausal and elderly women QIN Huilin, YAO Jilong, YANG Xiaowei. Bao'an People's Hospital, Shenzhen 518101, China

【Abstract】 In order to study the effect of nilestriol on prevention of osteoporosis in elderly women 20 postmenopausal women and elderly women were randomly divided into two groups and were treated separately with nilestriol for two months. Then fasting urinary calcium creatinine ratio (Ca/Cr) and hydroxyprolin creatinine ratio (OHPr/Cr), serum estradiol (E₂), calcitonin (CT) and alkaline phosphatase (AKP) were determined before and after treatment. The results showed that serum E₂ values were not significantly altered. But Ca/Cr, OHPr/Cr and AKP values were lowered after treatment in the two groups of women. It is probable that nilestriol improves bone metabolism by increasing the serum level of CT, or acts on bone directly. It is concluded that the administration of nilestriol is of clinical significance for prevention of osteoporosis in elderly women.

【Key words】 Nilestriol; Postmenopausal women; Elderly women; Osteoporosis

性激素替代疗法(HRT)用于绝经后妇女骨质疏松症的防治已收到较好的临床效果^[1-3]。目前常用的天然雌激素或半合成雌二醇的衍生物均有一定的副作用,故此寻找副作用少、疗效较好的雌激素制剂愈加受到人们的重视。本研究将尼尔雌醇用于绝经后和老年妇女,对其用药前后监测骨代谢及骨调节因素的水平,进而为该药用于临床骨质疏松的防治提供理论依据。

资料和方法

1. 对象的选择与分组

(1)绝经后妇女组:年龄在 52 岁以上,65 岁以下自然绝经后妇女,绝经年限已达 5~12 年,平均年龄

(60.5±0.7)岁,共 10 例。

(2)老年妇女组:年龄在 70 岁以上,75 岁以下自然绝经的妇女,绝经年限已达 20~28 年,平均年龄(72.8±0.6)岁,共 10 例。

所有观察对象均未患影响骨代谢的疾病,近年未服用任何影响骨代谢的药物。

2. 观察指标

将上述两组妇女分别给予尼尔雌醇 2 mg/2 周,口服,于给药前和给药后 3 个月分别测定空腹尿 Ca/Cr、OHPr/Cr 比值以及血清 E₂、CT 和 AKP 的值。

3. 测定方法

(1)血、尿标本的收集:受试者 3 d 素食,于收取血、尿标本的前夜 8:00PM 开始禁食,次晨 6:00AM 左右弃去首次尿液,于上午 8:00 至 10:00AM 留取尿液,同时取静脉血分离血清,置于-20℃冰箱保存待

测。

(2)血清 E_2 及 CT 均采用放免测定,血清 AKP 采用对硝基苯酚磷酸盐法,尿 OHPr 采用郑少雄改良血尿羟脯氨酸测定法,尿钙和肌酐分别采用邻甲酚酞络合酮终点法和苦味酸法。

结 果

1. 绝经后妇女尼尔雌醇给药前后各项指标的测得值,见表 1。

2. 老年组妇女尼尔雌醇给药前后各项指标的测得值,见表 2。

表 1 绝经后妇女尼尔雌醇给药前后各项观察指标的水平($\bar{x} \pm s$)

时间	E_2 (pmol/L)	CT(pg/ml)	Ca/Cr(mg/mg)	OHPr/Cr(mg/mg)	AKP(IU/L)
给药前	38.34 ± 10.502	26.347 ± 14.658	0.081 ± 0.019	0.015 ± 0.009	61.015 ± 9.107
给药后	37.22 ± 9.950	41.004 ± 11.280	0.047 ± 0.008	0.009 ± 0.007	46.155 ± 4.990
P		< 0.05	< 0.01	< 0.05	± 0.05

表 2 老年妇女尼尔雌醇给药前后各项观察指标的水平($\bar{x} \pm s$)

时间	E_2 (pmol/L)	CT(pg/ml)	Ca/Cr(mg/mg)	OHPr/Cr(mg/mg)	AKP(IU/L)
给药前	29.748 ± 11.057	22.105 ± 10.789	0.079 ± 0.017	0.012 ± 0.005	58.021 ± 6.932
给药后	29.967 ± 10.987	37.107 ± 10.005	0.033 ± 0.009	0.007 ± 0.009	37.185 ± 5.077
P		< 0.05		< 0.05	± 0.05

由以上两表可以看出,尼尔雌醇用药前后两组妇女空腹尿 Ca/Cr、OHPr/Cr 比值均有不同程度的降低,提示骨质的吸收到抑制,两组妇女血清 CT 的水平较给药前升高,说明尼尔雌醇可能通过升高 CT 的水平进而起到对骨代谢的保护性作用。

讨 论

已知雌激素用于绝经后妇女骨质疏松症的防治已取得良好疗效^[4,5]。

尼尔雌醇又名维尼安,为雌三醇的衍生物,因其化学结构第 3 位上引入环戊醚基后增加了亲脂性,而有利于肠道的吸收和在脂肪内储存而缓慢释放到血液中发挥其长效雌激素效应。又在 172 位上引入乙炔基后羟基得到保护,雌激素活性得以加强。有研究表明,给绝经后妇女每 2 周 2 mg 的尼尔雌醇用于骨质疏松症的防治,给药 3 个月后其血清 AKP 的水平及空腹尿 Ca/Cr、OHPr/Cr 比值均较给药前显著下降^[6]。本研究结果显示绝经后组尼尔雌醇 2 mg/2 周,给药 3 个月后其血清 AKP 的水平以及空腹尿 Ca/Cr、OHPr/Cr 比值均较给药前显著降低,而其血清 CT 的水平均较给药前出现显著升高($P < 0.05$)的情况。由于 AKP 的 40% ~ 50% 由成骨细胞产生,AKP 水平下降反应骨质的形成速度减慢,而空腹尿 Ca/Cr、OHPr/Cr 比值下降则反应骨质的吸收受到抑制。因此,本研究的结果与上述报道相似,即尼尔雌醇用药对绝经后妇女其骨形成和骨吸收均被抑制,

使其骨代谢的高转换失钙状态得以改善。这一作用的发挥可能与尼尔雌醇用药后使血清 CT 的水平升高从而阻止了骨质钙的流失。因为已在成骨细胞上发现了雌激素受体,故不能排除尼尔雌醇对骨组织的直接作用。

由于老年妇女骨质疏松以及骨折的发生率均较绝经后妇女升高^[4]。据英国国家骨质疏松年会的调查资料,每年因骨质疏松导致骨盆骨折死于并发症的老年妇女比因子宫颈癌、子宫内膜癌和乳腺癌而死亡的妇女之和还要高。故此对老年妇女骨质疏松症及其骨折的防止已受到医学界乃至全社会的高度重视。本研究首先将尼尔雌醇这一长效雌激素用于老年妇女并详细观察了给药前后及其代谢和骨调节因素水平的变化。发现用药后老年妇女血清 CT 的水平较用药前显著升高,空腹尿 Ca/Cr、OHPr/Cr 比值及血清 AKP 的水平较给药前显著下降,由此提示,尼尔雌醇不但可以改善绝经后妇女之骨代谢负钙平衡状态,而且对减缓绝经年限较长的老年妇女骨量的丢失同样具有重要的临床意义。通过尼尔雌醇给药后两组妇女血清 CT 的水平均有不同程度的升高,说明老年妇女其甲状腺 C 细胞仍然对雌激素的刺激有一定的反应性,致使 CT 的分泌增多,进而抑制骨质的吸收,维持骨量的相对稳定。至于尼尔雌醇的最佳有效剂量以及联合其它制剂用于防止绝经后及老年妇女骨量的丢失是否会收到更好的临床疗效均有待于今后进一步的研究。

(下转第 334 页)

疼痛无改善为无效。显效与有效之和为总有效率。尿脱氧吡啶啉(Dpd):取空腹晨尿应用化学发光免疫分析法(ACS 180 plus 型全自动化学发光分析仪,美国)测定治疗前后尿 Dpd,同时用化学法在自动化学分析仪测定同一份标本尿肌酐(Cr),计算 Dpd/Cr 比值,单位 nmol/mmol。

4. 统计学处理

治疗前后尿 Dpd/Cr 值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结 果

1. 腰背疼痛

益盖宁治疗 4 周后,多数病例腰背疼痛明显缓解,治疗 8 周后腰背疼痛消失或明显改善,止痛效果可持续至疗程结束,71 例中有 67 例腰背疼痛消失或明显改善,总有效率为 94.3%,其中显效 38 例(53.5%),有效 29 例(40.8%)。停药后未见到明显的反跳现象。

2. 尿脱氧吡啶啉测定值

益盖宁治疗后 71 例尿 Dpd/Cr(单位 nmol/mmol)比值较治疗前均有不同程度降低,治疗前为 8.76 ± 1.39 ,治疗后为 7.27 ± 0.81 ($P < 0.001$),平均较治疗前降低 17.0%。

3. 不良反应

71 例应用益盖宁治疗后有 2 例出现短时间面部发红,自行缓解。其余病例未发生不良反应。

讨 论

益盖宁为鳗鱼降钙素衍生物,临床常用于老年骨质疏松症和绝经后骨质疏松症治疗,目前应用日益广泛。益盖宁由于降钙素结构中的二硫键改造为烯键,使药物结构更为稳定和有效时间延长,其药理作用主要为:①抑制骨吸收。益盖宁通过破骨细胞膜降钙素受体,降低破骨细胞活性和促进破骨细胞凋亡,使数量减少;②对成骨细胞也有刺激作用,因

而促进骨形成;③镇痛作用明显。益盖宁可迅速缓解由骨质疏松或骨质增生引起的腰背痛和关节疼痛,其机理与 β -内啡肽分泌和抑制前列腺素 E_2 等炎症因子有关。

因此,益盖宁治疗老年骨质疏松症和骨质增生一类疾病引起的骨、关节痛可起明显缓解作用,并可不同程度地增加骨密度^[1]。有资料显示^[2]应用 20U/支益盖宁每周肌注 1 次,连用 4 周后疼痛明显缓解,继续使用,则骨量增加。本研究对 71 例骨质疏松并心瓣膜钙化老年人的腰背疼痛患者治疗 4 周后,多数病例腰背疼痛明显缓解,治疗 8 周后腰背疼痛消失或明显改善,止痛效果可持续至疗程结束后,腰背疼痛缓解有效率达 94.3%,与陈璐璐^[3]的报道结果相似。甚至有观察^[4]第 1 周后缓解率达 60%。

心瓣膜钙化多发生老年人,一般认为与心瓣膜纤维层退行性改变和钙磷代谢紊乱有关^[5],常与骨钙丢失同时发生,因而也是一种异位钙化一类疾病。本组 71 例心瓣膜钙化患者胸、腰椎 X 线表现为骨小梁稀疏和部分出现椎体压缩性骨折等骨质疏松改变,说明心瓣膜钙化与骨质疏松症合并存在。经益盖宁治疗后不仅腰背疼痛得到明显缓解,反映骨吸收的敏感生化指标尿脱氧吡啶啉也明显降低,提示有抑制破骨细胞活性,表现出对骨吸收的一定抑制作用。

参 考 文 献

- 1 王洪复,孙爱娥,励杏娣,等. 益盖宁对老年骨质疏松症骨密度减少的改善作用. 老年医学与保健,1995,1:30-31.
- 2 赵伟业,董碧蓉,欧雪梅,等. 骨质疏松药物治疗的新进展及循证证据. 中国骨质疏松杂志,2003,9:80-82.
- 3 陈璐璐. 益盖宁治疗绝经后骨质疏松性疼痛 47 例. 医学导报,1999,18:234.
- 4 渡边哲夫,山内广世. 关于 Elcitonin 对骨质疏松症引起的疼痛的疗效观察. 见:刘忠厚,主编. 骨质疏松症. 北京:化学工业出版社,1992.490.
- 5 赵德明,吕丕华. 中老年退行性心瓣膜病 98 例临床分析. 滨州医学院学报,2000,9(2):41-42. (收稿日期:2004-02-03)

(上接第 336 页)

参 考 文 献

- 1 Aloia JE. Risk factor for postmenopausal osteoporosis. Am J Med,1999,78-95.
- 2 Steinberg KK. Sex steroid and bone density in premenopausal and perimenopausal women. J Clin Endocrinol Metab,2000,69:533.
- 3 Nilsen S, Felsen DT. Magnitude and pattern of skeletal response to long-term continuous and cyclic sequential estrogen progestin treatment. Am J Obstet Gynecol, 2001,101:319.
- 4 Felsen DT. The effect of postmenopausal estrogen on bone density in elderly women. N Engl J Med, 2002,329:1141.
- 5 Stevenson JC. Determinants of bone density in normal women: risk factors of future osteoporosis. Br Med J, 1999,28(298):924.
- 6 陈国钧. 尼尔雌醇防止绝经后妇女骨质疏松丢失的初步研究. 见:刘忠厚,主编. 骨质疏松症. 北京:化学工业出版社,1991.285. (收稿日期:2004-03-16)