

未产妇与骨质疏松性骨折

李秀娟 白文佩

骨质疏松是一种常见的老年性疾病,绝经后雌激素缺乏和与年龄相关的骨量丢失是造成这一健康问题的主要原因。骨骼的生长和发育始自胚胎时期,并持续到出生后20多年。成年人骨量不再发生变化,但骨的代谢却持续不休,即骨生成和骨吸收这两个过程同时进行。年龄超过40岁后骨生成保持不变,骨吸收却增加,数十年后骨量是30岁时的一半。一旦骨的密度降低至难以忍受日常生活中所受的应力,便会发生病理性骨折。妊娠时体内骨稳态有所改变。近年来也有研究^[1,2]认为妊娠和这一问题关系密切,未产妇发生骨质疏松症,骨折的风险显著高于正常人。

1 妊娠和哺乳对骨骼的影响

怀孕时母体的各个系统会出现为适应妊娠的多样变化。骨骼系统因为胎儿生长发育需要大量的钙而使骨代谢出现相应变化。现有的信息表明胎儿的钙的需求都可以通过母体的适应机制和外源性摄入增加来满足,但如果外源性钙摄入明显不足的话,机体为了维持血清钙的水平,就要将骨中的钙释放到血中,由此骨中钙量逐渐减少,易引起骨质疏松。但是妊娠期间母体和胎儿骨骼的矿物质代谢情况仍有许多未知之处。

1.1 妊娠和哺乳对骨密度的影响

BMD (bone mineral density, BMD) 即指骨骼内所含骨矿物质的量。小样本关于妊娠期间BMD变化的研究^{L^[3-9]},结果不尽一致。有报道妊娠前后BMD并无变化的,也有报导妊娠后BMD下降,也有发现不同部位的BMD增加和丢失情况不一致的^[4-10]。其中Sowers等研究发现妊娠期间由于钙的需求增加,身材相对矮小妇女的股骨颈矿物质密度

与对照组相比有所增加 ($P < 0.03$); 而股骨粗隆及股骨颈小梁三角的矿物质密度则无增加趋势。Kent等研究在妊娠的各个时期前臂骨矿物质密度无明显改变。而在哺乳期前臂骨远端BMD将会平均丢失3%,而前臂骨的近侧端BMD无明显改变,这一骨量丢失将从妊娠36w持续到哺乳24w之间,断奶后4~6个月才能恢复,人工哺乳的妇女哺乳6个月后腰椎椎骨的密度与对照组相比减少6.5%。尽管各家报道不一,但总的研究结果妊娠和哺乳期间会引起骨量变化,这与妊娠期间大剂量雌激素作用、母体食物中摄入钙增加和体重增加等原因所致。

1.2 妊娠和哺乳对骨代谢指标的影响

骨代谢主要是通过骨转换过程完成的。人们把骨转换过程中,在破骨细胞的作用下旧骨不断被吸收的过程称为骨吸收;把成骨细胞不停的形成新骨的过程称为骨形成。在这两种过程中,破骨细胞和成骨细胞的功能是互相联系和互相协调的,并受体内多种因子的控制。妊娠是妇女一生中变化较为复杂的一个生理时期,为了维持妊娠,骨代谢指标也发生相应的变化。虽然在妊娠BMD变化上研究结果不甚一致。但在一些可能与骨代谢相关的生化学指标上研究报道较为一致。

研究表明孕妇骨钙蛋白质 (osteocalcin) 与未孕的对照组相比,早孕期间两组间并无显著差异,但中孕时孕妇骨钙蛋白较对照组要低,而最后3月时又恢复到正常水平。osteocalcin是骨最丰富的非胶原蛋白,是骨更新的一个敏感和具体的指示剂^[6-11]。碱性磷酸酶 (ALP) 位于成骨细胞内,能够提供成骨细胞骨质钙化所必须的磷酸离子。研究表明ALP在早中孕期间缓慢上升,而最后三月时迅速上升^[12,13]。Cumming等研究osteocalcin和ALP在哺乳的最初4~6m达到最高点,在产后18个月时完全降至正常水平^[10]。

甲状旁腺激素 (PTH) 的变化研究结果也有差别。部分研究^[13,15]发现因为妊娠期间钙的需求增加,PTH也相应的增加,同时骨质的破坏加速。PTH虽抑制骨的生成,但当骨的破坏长期持续时,又能代偿

作者单位: 266109 青岛市城阳区人民医院妇产科 (李秀娟);
北京大学附属医院妇产科 (白文佩)

通讯作者: 李秀娟, Email: qd-lixujuan@sohu.com

Tel: 13853255509

地促进骨的形成, PTH 发挥持续骨代谢自稳态的检测机构的作用。但也有报道认为相比于未孕的对照组, 孕妇的 PTH 并不增加, 甚至下降^[16,17]。

降钙素 (CT) 是对抗 PTH 溶骨作用的拮抗剂, 可以抑制骨的溶解 (吸收) 过程, 使骨原始细胞向破骨细胞的转化过程受到抑制, 同时加速破骨细胞向成骨细胞的转化, 使骨溶解过程减弱, 骨钙释放减少。有研究表明早中孕期间 CT 水平增加, 晚期则下降, 但也维持在一个稳定的状态^[13,16]。

总之, 妊娠期间由于钙的需求增多, 为了维持高血钙浓度, 骨代谢指标发生相应变化, 维持骨代谢自稳态作用。

1.3 妊娠和哺乳与骨质疏松的关系

骨质疏松分为原发性与继发性两大类。原发性骨质疏松又包括绝经后、老年性及特发性骨质疏松症, 其中特发性极为少见, 而妊娠哺乳期骨质疏松则属于特发性之一, 多发病于妊娠晚期及分娩后, 通常可自行恢复。Khovidhunkit^[18] 在 1996 年回顾了发生于年轻人的“特发性骨质疏松”这一疾病, 部分患者在妊娠期间或分娩后骨质疏松可加重, 而且这些患者多于妊娠晚期和分娩后发生脊柱骨折。此疾病的发病机制不详, 自 1948 到 1996 年, 文献报道这一疾病的也仅有 80 例。总的来说, 文献报道的妊娠期骨质疏松还是一罕见疾病^[2]。

2 未产妇与骨质疏松性骨折

2.1 孕产次与 BMD 关系

BMD 是否正常, 直接影响骨骼的坚韧度和身体素质的强弱, 是评价人体健康状态的重要指标。由于妊娠期间体内钙的稳态发生了显著的变化, 故实际上妊娠对骨骼系统的长期影响究竟如何难以确定。

在对孕产次与 BMD 关系的研究中, 报道结果不尽相同。

Hreshchyshyn 等^[9] 对 201 个 21~95 岁的妇女研究发现, 每生育一个孩子, 股骨颈的 BMD 降低 1.1%。Anai 等^[20] 研究认为孕产次与 BMD 呈负相关。

Kritz-Silverstein 等^[21] 在对南加利福尼亚的 714 个中上阶层的白人妇女试验研究发现, 孕产次对髌骨腕骨和脊椎骨的 BMD 无影响。Sowers 等^[3] 在 1991 年对 608 个绝经妇女研究发现孕产次与前臂骨 BMD 无关。Hiller 等^[1] 在 2003 年经过多变量分析发现, 孕产次与髌骨、脊椎骨、挠骨的 BMD 均无显著的相关性。

以前的小样本研究 (2230 个妇女) 发现, 孕产次的增加会增加 BMD^[22]。Nilsson 等^[23] 在对 1002 个健康妇女的研究中发现, 随着孕产次的增多, 掌骨和挠骨的 BMD 明显增大。Smith 等^[24] 报道经产的妇女脊椎骨的 BMD 明显增加。Aloia 等^[25] 在对 800 个绝经后的志愿者研究发现, 随着孕产次的增多, 桡骨和全身骨骼的矿物质含量明显增多。Cummings 等^[26] 研究孕产次与 BMD 的相关性发现, 未产与 BMD 降低有关, 并说明了骨折的发生率与 BMD 降低有关。Sowers^[27] 报道 BMD 在妊娠的不同阶段呈现不同的变化, 妊娠开始, 母体骨矿物质含量大约降低 3%, 这种适应会导致母体对 Ca 的有效吸收和减少骨矿物质的丢失, 到了妊娠中期和后期, 体重的增加进一步导致了 BMD 的增加。Murphy 等^[28] 报道孕产次是身体各部位 BMD 的独立的预测指标, 每分娩一次, 髌骨 BMD 可增加 1.0%, 腰椎和股骨分娩后 BMD 亦会增加, 从而降低骨折风险。Tuan 等^[29] 通过 1091 名妇女骨质疏松流行病学研究 (SOF, study of osteoporotic fracture) 发现高孕产次同股骨颈和腰椎骨两者高 BMD 是相关联的, 股骨颈 BMD 是骨质疏松骨折事件的一个预测指标, 孕产次对预防随后骨质疏松骨折是一保护性因素。高孕产次会致内源性雌激素较长时间释放, 对 BMD 有保护性作用, 并减少非创伤性骨折的发生率, 这组人群的基础研究结果发现雌激素释放每增加 10 年 BMD 增加 2%~3%; 行经超过 40 年比少于 30 年的妇女 BMD 增加 6~8%。孕产次与 BMD 呈显著正相关; 未产妇女同相同年龄和体重、同等地位的对照组相比 BMD 下降 5%~6%。

以上这些报道结果的矛盾可能是由于选择的受试者不同, 以及她们的特点、所处地理位置、测量的骨的部位不同造成的。

2.2 孕产次与骨质疏松及骨质疏松性骨折的关系

随着经济的发展和人类寿命的延长, 骨质疏松已成为一个越来越严重的全球性健康问题, 被称之为无声的流行病。会引起较高的发病率, 据报道仅在联合国一年为此而花费 138 亿美元^[30]。其中以骨质疏松而引起的髌关节骨折伤残和病死率最大。故人们很早即开始研究孕产次与骨质疏松关系, 观察到孕产次增加, 会对骨质疏松起保护作用, 从而降低骨质疏松性骨折的风险。

早期的许多研究由于样本小及缺乏骨折前 BMD 的测量方法, 主要集中在孕产次与骨折的关系上, 发现未产妇在绝经后有高的非创伤性骨折的发生

率,这种骨折与BMD无关^[10,31,33]。早期的另一个小样本实验研究了髌骨、桡骨、尺骨及骨质疏松性骨折与孕产次的关系,结果桡骨和尺骨与孕产次关系不大,髌骨与孕产次相关^[34]。Hiller等^[1]证明怀孕和分娩可明显地减少绝经后骨质疏松的发病率,可能是由于孕期雌激素水平极高,是正常月经周期水平的20~30倍^[35,36]。随着妊娠次数的增多,雌激素释放也不断增多,从而会减小骨折发生的危险率,而且妊娠期间,髌骨的结构会发生永久性的改变,会一直预防骨折的发生,因此一些未产妇由于雌激素释放很低会有发生骨折的危险^[2,7-9]。

从1991年开始对9704人的骨质疏松性骨折进行了研究,在1995年时研究结果表明^[26],髌骨骨折和孕产次关系不大,但到2003年时的研究结果表明孕产次和髌骨骨折显著相关^[1],并呈现“剂量依赖关系”,未产妇髌骨骨折的风险较经产妇高44%,每生育一个孩子,髌骨骨折发生的风险可降低9%。同时分析了未产妇腕骨和脊柱骨折的发生情况,发现未产妇脊柱骨折发生率较经产妇增加27%,但在多变量模型分析中,发生率处在显著性的边缘线,无统计学意义。腕骨骨折发生率与正常人无显著差异。此外他们还把BMD作为发生骨折的独立因素分析,发现分娩可以降低骨折的风险,但是和BMD并无显著相关性,他们的研究表明未产妇和经产妇各个部位的BMD并无显著差异。

Paganini-Hill^[37]研究表明高的孕产次会降低髌骨骨折的发生率,分娩3次或更多次的妇女其髌骨骨折的发生率是未产妇的三分之一。Karl^[2]报道,随着孕产次的增多,髌骨骨折的发生率降低,部分是由于妊娠和分娩时体重增加所致,然而,这种现象可能会由于外源性激素,如口服避孕药而被削弱,对于没有口服过避孕药的妇女,每生育一个孩子,髌骨骨折的发生率降低8%,而对于口服过避孕药的妇女却恰恰相反,每生育一个孩子,髌骨骨折的发生率增加19%,说明孕产次可以减少未口服过避孕药的妇女的髌骨骨折的发生率。

为什么孕产次能够减少不依赖于BMD的骨折的发生率,尤其在承重的部位表现得最明显,以及在降低骨质疏松性骨折方面,是否孕产次数越多越好,还没有得到进一步的研究。

此外,Melton等^[38]认为不孕妇女和未孕妇女是有所不同的,未产会引起骨量丢失和骨折,但不孕与骨质疏松无关。在1999^[39]和2001年^[38]分别报道了不孕妇女骨折发生情况,他们的研究结果发

现,髌骨和脊椎骨骨折的发生率与不孕的原因无关。不孕症的妇女(有性生活,未采取避孕措施,但一年以上不能受孕者)髌骨骨折发生的风险较高,而近端股骨骨折的风险并无增加,且发现远端前臂骨折发生的风险要显著下降,脊柱骨折发生则增加了。

Fujiwara^[32]研究提出未产和不孕妇女骨折风险增加,可能与其遗传因素、绝经前低雌激素和行为因素有关,要降低其风险,就要减少未孕妇女不利骨骼的相关因素,如导致月经不规律的不利运动、减肥、饮食失衡、长饮咖啡等。另Baltzan等^[40]研究认为未孕妇女骨折风险的增加与抑郁也有一定的相关性。

3 小结

综上所述,回顾性研究已揭示了未产妇女同骨质疏松和骨折是相关的。未产妇女同相同年龄、体重的已生育妇女相比具有较低的BMD,致骨质疏松及骨折风险增加,尤其髌骨骨折,危害极大。虽然相关因素较多,但确切机制不明。而且当今社会,迫于环境、工作等多方压力所致不要求生育者和病理因素所致不孕妇女日渐增多。故需今后进一步深入研究,以预防与降低骨质疏松所致未产妇女的骨质疏松及其骨折的风险。提高妇女晚年的生存质量。

【参 考 文 献】

- [1] Hillier TA, Rizzo JH, Pedula KL. Nulliparity and fracture risk in older women: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Min Res*, 2003, 18, 893-899.
- [2] Michaelsson, Karl Baron, et al. Influence of parity and lactation on hip fracture risk. *Am J Epidem*, 2001, 153: 1166-1172.
- [3] Sowers MF, Crutchfield M, Jannausch M, et al. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1991, 77: 841-845.
- [4] Kent GN, Rice RI, Gutteridge DH, et al. Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism. *Osteo Int*, 1993, 3 (suppl 1): S44-47.
- [5] Drinkwater BL, Chesnut III. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women A longitudinal study. *Bone Miner*, 1991, 14: 153-160.
- [6] Gross NA, Hillman LS, Allen SFI. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr*, 1995, 61: 514-523.
- [7] Sowers M, Corton G, Shapiro B, et al. Changes in bone density with lactation. *JAMA*, 1993, 269, 3130-3135.

- [8] More C, Bettembuk P, Bhattoa HP, et al. The effects of pregnancy and lactation on bonedensity. *Osteoporos Int*, 2001, 12: 732-737.
- [9] Matsumoto I, Kosha S, Noguchi S, et al. Changes of bone Mineral density in pregnant and postpartum women. *J Obstet Gynaecol Res*, 1995, 21: 419-425.
- [10] Cumming RG, Klineberg RJ. Breastfeeding and other reproductive factors and the risk of hip fractures in elderly women. *Int J Epidem*, 1993, 22: 684-691.
- [11] Seki K, Makimura N, Mitsui C. Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164: 1248-1252.
- [12] Khan AA, Ahmed MM, Pritzker KPH. Osteoporosis associated with pregnancy: Case report and review. *Endocr Pract*, 1995, 1: 236-238.
- [13] Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporos Int*, 1996, 6: 345-354.
- [14] Bertelloni S, Baroncelli GI, Pelletti A, et al. Parathyroid hormone-related protein in health pregnant women. *Calcif Tissue Int*, 1994, 54: 195-197.
- [15] Maryfran S. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone & Miner Res*, 1996, 11: 1052-1059.
- [16] Rasmussen N, Frolich A, Hornnes PJ, et al. Serum ionized calcium and intact parathyroid hormones levels during pregnancy and postpartum. *BJO Obstet Gynecol*, 1990, 97: 857-859.
- [17] Whitehead M, Lane G, Young O. Interrelations of calcium-regulating hormones during normal pregnancy. *Br Med J*, 1981, 283: 10-12.
- [18] Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in Pregnancy. *Osteoporos Int*, 1996, 6: 345-354.
- [19] Hreshchshyn MM, Hopkin A, Zylstra S, et al. Associations of parity, breast-feeding, and birth control pills with lumbar spine and femoral neck bone densities. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 159: 318-322.
- [20] Anai T, Tomiyasu T, Arima K, et al. Pregnancy associated osteoporosis with elevated levels of circulating parathyroid hormone related protein: a report of two cases. *J Obstet Gynecol Res*, 1999, 25: 63-67.
- [21] Kritiz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Hollenbach KA. Pregnancy and lactation as determinants of bone mineral density in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 1992, 136: 1052-1059.
- [22] Nguyen TV, Jones G, Sambrook PN, et al. Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80: 2709-2714.
- [23] Nilsson BE. Parity and osteoporosis. *Surg Gynecol Obstet*, 1969, 129: 27-28.
- [24] Smith RW. Jr. Density and hormonal factors in bone loss. *Fed Proc*, 1967, 26: 1737-1746.
- [25] Aloia JF, Vaswani AN, Yeh JK, et al. Determinants of bone mass in postmenopausal women. *Arch Intern Med*, 1983, 143: 1700-1704.
- [26] Cumming SR, Nevitt, MC, Browner WS. Risk factors for hip fracture in white women. *New Eng J Medicine*, 1995, 23: 767-773.
- [27] Sowers MF. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent Bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 1052-1059.
- [28] Murphy S, Khaw KT, May H. Parity and bone mineral density in middle-aged women. *Osteoporosis Int*, 1994, 4: 162-166.
- [29] Tuan V, Nguyen, et al. Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures. *J Cini Endocr & Meta*, 1995, 80 (9): 2709-2714.
- [30] Steren R, Cumming MD, et al. Clinical use of bone densitometry. *JAMA*, 2002, 288: 1889-1897.
- [31] Parazzini F, Tavani A, Ricci E, et al. Menstrual and reproductive factors and hip fractures in postmenopausal women. *Maturitas*, 1996, 24: 191-196.
- [32] Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M. Risk factors in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 998-1004.
- [33] Di Gregorio S, Danilowicz K, Rubin Z, et al. Osteoporosis with vertebral fractures associated with pregnancy and lactation. *Nutrition*, 2000, 16: 1052-1055.
- [34] Honkanen RJ, Honkanen K, et al. Risk Factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteoporos Int*, 2000, 11: 265-270.
- [35] Hsueh WA, Billing H. Ovarian Hormone synthesis and mechanism of action. In: DeGroot LJ (ed.) *Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 1995, 2019-2030.
- [36] Strauss JF, Gafvels M, King BF. Placental Hormones. In: DeGroot LJ (ed.) *Endocrinology*, Sanders, Philadelphia, PA, USA, 1995, 2171-2206.
- [37] Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, et al. Exercises and other factors in the prevention of hip fractures; the Leisure World Study. *Epidemiology*, 1991, 2: 16-25.
- [38] Melton III, Dale C. Hesdorffer. Long term fracture risk among infertile women: a population based cohort study. *J Women health & Gender based medicine*, 2001, 10: 289-297.
- [39] Hesdorffer, Dale C Melton, et al. Hip fractures among infertile women. *Am J Epidem*, 1999, 149: 810-813.
- [40] Baltzan MA, Suissas, Bauer DC, Cummings SR. Hip fractures attributable to corticosteroid use. Study of Osteoporotic Fracture Group. *Lancet*, 1999, 353 (9161): 1327.