

卵巢早衰继发骨质疏松症的研究进展

赵君 吴献群

卵巢早衰(Premature ovarian failure, POF)又称高促性腺激素闭经,指月经初潮年龄正常或青春期延迟,第二性征发育正常的女性在 40 岁以前出现持续闭经和性器官萎缩,并伴有卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)升高,而雌激素(E_2)降低的综合征^[1]。患者可出现阵热多汗,面部潮红,性欲低下等不同程度的低雌激素症状,严重者则影响性生活和谐与婚姻质量^[2]。而且,本病确切病因至今不明,发病机理尚不清楚,诊断治疗均很棘手。与此同时,POF 导致的卵巢组织学退变和生理机能的改变也为继发其他疾病提供了条件^[3]。这一系列原因使 POF 在妇科疾病中日益受到关注。骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种骨质低下和骨组织微结构退化,从而导致骨脆性增加及随后引起骨折危险性增高的骨代谢疾病^[4]。轻者腰酸背痛,四肢乏力,影响生活质量,重者并发骨折,增加患者的残疾率和死亡率^[5]。随着生活水平的提高,平均预期寿命的增长和人口老龄化日趋明显,OP 患病率目前已跃居常见病的第 7 位,并且逐年上升^[6]。OP 作为普遍的健康问题已受到世界各国的关注^[7]。近年来,有研究发现^[8-10]女性骨质疏松高发与卵巢机能的衰退或停止有密切关系,POF 患者如果绝经时间较长没有及时的预防和治疗,比自然闭经的妇女骨量丢失早并且快,骨量就比同龄妇女丢失的多。尽管这些妇女从年龄上尚未到更年期,但生理变化上可认为进入更年期了^[8]。研究 POF 继发 OP 有利于提高我们对该病的认识,做到未病先防,有病早治,降低骨折发生率,提高患者生活质量。笔者就 POF 继发 OP 的中西医结合的研究现状和进展作一综述。

1 卵巢早衰与骨质疏松、骨折的关系

有资料显示^[11]每年妇女中因为骨质疏松症导致骨折的人数要比患中风、心脏病或者乳腺癌的人

数总和还要多。骨质疏松导致的髌骨骨折最为常见,后果也最为严重,髌骨骨折发生后,20% 以上的女性患者会在 1 年内死亡,大约 50% 患者致残,40% 以上患者需要长期护理。女性骨质疏松的发生与卵巢机能衰退或停止有密切关系,特别是早发闭经者骨量过早丢失。程国均等^[9]测定 490 例北京市妇女的前臂尺桡骨发现绝经早的妇女骨量明显低于同年龄绝经较晚的妇女。而骨量丢失是骨质疏松骨折的主要因素^[12]。

2 POF 继发 OP 发病机制的研究

2.1 雌激素

体内雌激素是骨形成尤其是峰值骨量(PBM)形成,防止骨量丢失,延缓衰老的重要保护因子^[13]PBM 即正常生理条件下骨成熟期的最大骨量,其高低及与绝经和衰老相关的骨量丢失速率的大小,决定随后是否发展成 OP 的可能性。卵巢早衰患者雌激素明显缺乏,使雌激素对骨形成的保护作用降低,骨骼对甲状旁腺激素(PTH)的敏感性增加,破骨作用增强,导致 PBM 偏低,OP 提前发生。木下等^[14]对 43 名低雌激素水平,闭经半年以上的年轻女性进行骨量测定的结果,其数值仅为对照组的 88.9%。Nelson 等^[15]研究也表明卵巢早衰患者骨密度低于正常对照组 1 个标准差(1SD)。

2.2 血降钙素(CT)

继发性高促性腺激素闭经(即卵巢早衰)妇女出现骨转换增快的同时,亦出现 CT 水平明显降低。CT 是重要的骨代谢调节激素之一,可直接作用与破骨细胞上的 CT 受体,抑制破骨细胞的活性和数量,从而抑制骨吸收。CT 对成骨细胞亦有直接影响^[10]。

2.3 细胞因子

卵巢性激素致骨量丢失与骨组织局部细胞生长因子如白细胞介素-1(IL-1),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子(TNF),转移性生长因子(TGF- β)的调节有关^[16]。段水竹等^[17]通过观察去卵巢对大鼠骨髓微环境中 IL-1 和 TNF 的影响,证明了骨髓微环境中

作者单位: 430065 武汉 湖北中医学院中医妇科学(赵君) 湖北省中医院(吴献群)

通讯作者: 赵君, Email: cookie12345@163.com

IL-1 和 TNF 在去卵巢骨质疏松中起重要作用。魏合伟等^[18]认为 E_2 水平下降可能导致 IL-6 分泌增多, 进而促进骨吸收。皮银珍等^[19]认为雌激素对骨密度的影响是主要的因素, 提示 TGF- β 在雌激素缺乏所导致的骨质疏松中起着一定的作用。

2.4 血一氧化氮和一氧化合酶(NO 和 NOS)

宋宁等^[20]认为 NO 和 NOS 在骨质疏松的病理生理过程中起重要作用。Armour 等^[21]的体外实验表示, 17- β 雌二醇(E_2) 在人成骨细胞培养中促进 cNOSmRNA 的产生和 cNOS 的活性, 从而提高 NO 水平, 揭示 cNOS 途径是关于雌激素在骨作用的一个重要指标, NO 可防治雌激素减少所致的骨量丢失, 具有类似雌激素替代疗法(ERT)的作用。外源性给予 NO 在预防雌激素缺乏所导致的骨量丢失方面有一定治疗价值。

2.5 瘦素(OB)

OB 通过瘦素受体(OB-R)发挥生理作用, OB-R 广泛存在于机体各组织中, 其中包括下丘脑、子宫体、卵巢等。现以发现性腺功能衰竭可促发或加重骨质疏松, 其可能是调节性腺功能、体重及骨量之间关系的因子^[22]。有研究发现, OB 可增加下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)的释放, 从而控制卵巢周期与雌激素的产生, 由此间接调节骨生长^[23]。

2.6 种族因素

Luborsky^[24]等对美国 7 个治疗点 40~55 岁的 POF 患者作种族比较时发现白种人患 POF 的几率是 1.0%, 非洲裔美国人患病率均为 1.4%, 中国人为 0.5%, 日本人是 0.1%。对前 3 个患病率较高的人种, 又比较了其雌激素使用、吸烟、体重指数、骨质疏松和严重的功能障碍等情况, 发现白种人中这几种因素都与 POF 明显相关, 而非洲裔美国人中, POF 与较高的体重指数和雌激素的使用关联较明显。由此认为 POF 的流行性因种族而异。

3 POF 继发 OP 与中医学

卵巢早衰归属于中医学中的血枯、血隔、闭经等范畴, 而对其认识多从月经的表象出发, 认为“女子以血为用”, 故由经血的产生障碍和经血的排泄受阻推断 POF 的病因^[25]。OP 归属于骨痿、骨痹、腰背痛等范畴^[26]。《素问·上古天真论》曰:“女子七岁, 肾气盛, 齿更发长; 二七而天癸至, 任脉通, 太冲脉盛, 月事以时下, 故有子; ……四七, 筋骨坚, 发长极, 身体盛壮; ……七七, 任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形坏而无子也。”由此可知, 月经的产生以

及骨骼的充养与肾密切相关。中医基础理论认为“肾为先天之本, 性命之根”, 主藏精, 且精血同源, 故肾对月经的产生起着主导和决定作用^[27]。“肾藏精”则“主骨生髓”, 故骨的生长发育强劲衰弱与肾精盛衰关系密切^[28]。肾气旺盛, 冲任充盈, 则月经按时而至, 骨髓生化有源, 骨可得髓之滋养, 骨矿含量正常而骨骼强健。反之, 肾气亏损, 冲任虚衰则月经停止不潮, 肾精虚少, 骨髓生化不足, 不能营养骨骼而致骨髓空虚, 骨矿含量下降, 发生 OP。现代医学对肾虚本质的研究表明: 肾虚者由下丘脑-垂体-性腺轴功能减退, 性激素水平下降, 进而引起骨功能下降, 使单位体积内骨组织含量减少, 而发生 OP^[29]。而卵巢早衰可致雌激素水平下降。

4 POF 继发 OP 的实验研究

4.1 造模方法

去势模型可定义为自发或诱发卵巢功能缺陷而复制的活体模型, 该模型于 1969 年由 Saville 首先建立^[30]。造模的主要方法是: 选用 3~6 m 龄雌性大鼠, 无菌手术切除双侧卵巢, 一定时间后处死, 分离血、尿、骨(胫骨、股骨、椎骨)标本进行各项指标检测。

4.2 模型动物

4.2.1 大鼠: 大鼠去卵巢模型应用最广泛。大鼠去卵巢后的第 8 周时大鼠骨密度有所下降, 但无统计学上的差异, 10 周出现统计学上的差异, 12 周以后骨密度明显下降。在全身、股骨及胫骨骨密度的测定中, 股骨骨密度的减少最为明显, 因此, 股骨的测定是较为理想的, 对全身及其它部位的测定也有必要。掌握好恰当的模型制备的时间及不同部位骨密度的测定对动物模型制作的成功极为重要^[31]。

4.2.2 兔: 兔具有以下优点: 性情温顺, 易于获取, 便于饲养, 成本低廉, 取血方便而利于动态观察。所用兔以 5 月龄为宜, 3 个月即可建立起骨质疏松症模型。确定造模成功与否的指标主要为骨密度测定、骨组织病理学观察、骨生物力学测定等, 子宫重量、体重、血清碱性磷酸酶等可作为参考指标^[32]。杨霞等^[33]用新西兰雌性大白兔作去卵巢手术后 8 个月能造成骨质疏松。

4.2.3 山羊: 雌山羊双侧卵巢切除后, 由于雌激素水平降低或缺乏, 使骨形成与骨吸收之间的相对平衡被破坏, 骨吸收大于骨形成, 骨量丢失, 导致骨密度降低, 骨质疏松^[34]。在切除卵巢 6 个月骨形态计量学和骨病理形态学改变最为明显, 说明在此阶段

骨组织对雌激素的降低和由此引起的一系列体内内分泌激素的变化最为敏感,骨的丢失也最为严重^[35]。

4.3 动物模型在 POF 继发 OP 研究中的应用

刘晓青等^[36]实验研究表明人参皂甙与己烯雌酚联用能使去卵巢大鼠骨量增加,阻止去卵巢后的骨高转换,维持骨代谢在正常水平。廖慧娟等^[37]认为复方尼尔雌醇可升高去卵巢大鼠血钙、血磷浓度,降低碱性磷酸酶(AKP),预防骨量丢失的同时减轻子宫内膜增生。胡冰等^[38]补肾健脾活血方使去卵巢大鼠 E_2 升高、骨钙素(BGP)升高、脱氧吡啶并啉(DPD)降低。谈志龙等^[39]观察到去卵巢大鼠服用中药葛根后 E_2 、BGP 均升高,尿钙、DPD 均下降。李青南等^[40]发现去卵巢大鼠服用小剂量哌嗪雌酚酮能有效预防骨量丢失,刺激骨量生长的作用明显强于同剂量雌酚酮组,且对子宫的影响明显小于同剂量雌酚酮组。杨光等^[41]增骨丸使去卵巢大鼠 E_2 、BGP 均升高,IL-6 降低。

5 POF 继发 OP 的防治研究进展

5.1 POF 继发 OP 的治疗

ERT 是目前防治雌激素缺乏所致疾病的首选药,它不仅能缓解更年期症状,更能防治骨质疏松。但外源性雌激素长期服用副作用大。近几年来使雌激素缺乏的 OP 的治疗有了突破性的进展,对不同脏器的选择性(协同作用和拮抗作用)是 SERM 的特点和优势。它在保留雌激素治疗作用的同时去除其在治疗中的副作用,使治疗更具有选择性。郭世绂^[42]认为目前在选择性 ERM 中已被使用的有他莫昔芬和雷洛昔芬等,前者经 4 年随访,椎体骨密度(BMD)增加 1.4%,新骨折发生率降低 30%,乳腺癌发生率下降 45%,但子宫内膜癌的发生率是安慰剂的 6 倍,深部静脉血栓的危险性增加。后者经 2 年随访显示全身钙平衡改善,椎体 BMD 增加 2.4%,椎体新骨折发生率降低 50%,血脂降低,但其子宫内膜增生,阴道出血,乳房疼痛等副作用与安慰剂相似,其长期疗效及安全性尚待继续观察。

5.2 预防

5.2.1 体育锻炼 周蓉晖等^[43]认为“终生体育锻炼”的理念,强调人们从少年、成年到老年都应坚持体育锻炼,它对人体的骨代谢将产生明显的良性调节作用,使机体 BMD 和 PMD 能得以较长时间的保持。周勇等^[44]观察结果显示太极推手锻炼大多情况属于户外运动,接受阳光照射,能促进维生素 D 的活

化。同时,能使消化、吸收循环及神经等系统和相应的组织器官得到锻炼,形成统一的整体,促进性激素的分泌,增加骨皮质血流量,使整体达到相对协调的骨重建动态平衡,使得骨量增加或丢失减缓,以及停训后一段时间里也能促使得骨量保持相对稳定。

5.2.2 合理膳食 Brzezinski 等^[45]指出,植物雌激素与抗雌激素样作用,表现出雌激素样作用,增加 BMD 对乳腺有抗增生作用。植物雌激素主要有 3 类^[46]:异黄酮素(isoflavones), coumestans 和木脂素(lignans),他们在结构上与天然及人工合成的雌激素相似。Isoflavones 在植物性食物中分布较广泛,大豆、豆制品、鸡豆及其他豆科植物,齿状苜蓿属植物,牧草及三叶草是其主要来源。含 coumestans 较丰富的植物有黄豆芽、利马豆种子、绿豆芽、苜蓿芽等。亚麻籽含 Lignans 类较高,在谷皮、全谷、蔬菜、豆科植物及水果中也含有。

5.2.3 良好的生活习惯 ILL^[47]等研究了烟草对骨质疏松的危害,结果发现髌骨骨折的发生率吸烟者较不吸烟者高,认为吸烟是骨质疏松的最危险因素。低龄吸烟会减少 PMD,致骨量过早丢失发生 OP。酗酒也是骨质疏松症的危险因素^[48]。

6 展望

卵巢早衰是妇科的疑难病,其病因迄今不明,治疗也很棘手。由于病理性卵巢机能低落使患者 PBM 较小时开始骨量丢失,所以 POF 继发 OP 后更容易发生骨折,严重危害妇女的健康。尽管本病在发病机理和防治方面的研究获得了一些认识,但还很局限。POF 继发 OP 属于医学交叉领域,需要多学科临床和科研工作者共同协作和努力,深入对本病的认识,为人类健康事业作出贡献。

【参考文献】

- [1] Check JH, Preut TE, Herbst AL et al. Pregnancy in premature ovarian failure after therapy with oral contraceptives despite resistance to previous human menopausal gonadotropin therapy. Am J Obstet Gynecol, 1989, 160: 114-119.
- [2] 曾勇,冯玉昆,欧阳虹,等.卵巢早衰患者的婚姻质量调查.中国心理卫生杂志, 1997 (4): 36-37.
- [3] 沙桂娥,赵文兵,马仁海.针灸治疗卵巢早衰 76 例临床研究.中国针灸, 1999 (4): 199-201.
- [4] 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 (1): 1-3.
- [5] 李翠娟.补肾健脾活血法治疗骨质疏松症的探讨.陕西中医学院学报, 2002 (2): 7-9.
- [6] 薛延.骨质疏松诊断与治疗指南.第一版.北京:科学出版社,

- 1997;17.
- [7] 杨定焯,王洪复.骨质疏松指南.成都:四川科学技术出版社,1998:123-131.
- [8] 王莉,胡玮,孔德诚,等.卵巢早衰与自然绝经妇女骨密度的对比观察.中国骨质疏松杂志,2002,8(1):41-42.
- [9] 程国均,刘建立,王劫,等.绝经与年龄对妇女骨质丢失的影响.中华医学杂志,1992,72(7):436.
- [10] 汤晓晖,赵丽嫣,姚吉龙,等.继发性高促性腺激素性闭经妇女的骨代谢状况.中国实用妇科与产科杂志,1998,(3):279-281.
- [11] 杨闻,杨述华.骨质疏松症的病因与骨折发生率调查研究.中国中医骨伤科杂志,2003,(2):49-51.
- [12] Helen M. Age associated bone loss in men and women and its relationship to weight. Age and Aging, 1994,23(3):325.
- [13] Guarneri MP, Weber G, Gallia P, et al. Effect of insulin treatment on osteocalcin levels. J Endocrinol Invest. 1993,16:505-509.
- [14] 木下 俊彦·他,野崎雅裕,橋本和法.閉経後の骨量減少者において estriol の骨密度,骨代謝 マーカーに対する効果を検討.日産婦誌,1996,48(2):83-88.
- [15] Nelson LM, Bakalov V, Pastor C. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 1998,91:12-15.
- [16] 程云英,负红岩.卵巢切除对大鼠骨组织结构改变的影响.临床与实验病理学杂志,2000,(5):400-402.
- [17] 段水竹,郝琦蓉,张永洛,等.中国老年学杂志 2005,25:1545-1546.
- [18] 魏合伟,侯书丽,龚钰,等.白细胞介素-6在绝经后骨质疏松症发病机制中作用的临床研究.广州中医药大学学报,2002,19(2):94-95.
- [19] 皮银珍,廖二元,伍贤平,等.转化生长因子 $\beta 1$ 与绝经及骨密度之间的关系.中华内科杂志,2005 44(4):306-307.
- [20] 宋宁,富玲,原银栋,等.去势成年雌性大鼠骨质疏松模型血清 NO 和 NOS 的水平及意义.中国骨质疏松杂志,2004,(2):395-399.
- [21] Armour KE, Ralston SH. Estrogen upregulates endothelial constitutive nitric oxide synthase expression in human osteoblast-link cells. Endocrinology, 1998,137:799.
- [22] Gordeladze JO, Reseland JE. A united model for the action of leptin on bone turnover. Cell Biochem, 2003,88:706-712.
- [23] Reseland JE, Gordeladze JO. Role of leptin in bone growth: central player or periphery supporter? FEBS Lett, 2002,528:40-42.
- [24] Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause. Hum Reprod, 2003,18(1):199-206.
- [25] 李艳石,王禹,王秀云教授治疗卵巢早衰经验拾萃.中医学刊,2005,(1):31.
- [26] 马金,郑洪新.补肾中药防治骨质疏松症的细节分子生物学机理探要.中医学刊,2002,(2):161-162.
- [27] 黄健萍.卵巢早衰的中医治疗述要.辽宁中医学院学报,2004,36(2):126-127.
- [28] 李昇刚,杨晓峰,于德志,等.补肾壮骨胶囊对去势雌性大鼠骨质疏松症的影响.中药材,2002,(7):489-491.
- [29] 王玲,等.浅谈补肾益肝健脾治疗绝经后骨质疏松症.天津中医,2001,18(1):40.
- [30] Saville PD. Changes in skeletal mass and fragility with castration in the rat; a model of osteoporosis. J Am Geriatr Soc, 1969,17(2):155-66.
- [31] 雷涛,张秀珍,贺铭.实验性骨质疏松症大鼠模型的制备.同济大学学报(医学版),2001,22(3):12-13.
- [32] 陈守平,周正炎,陆卫青.去势法兔骨质疏松症模型的建立.口腔颌面外科杂志,2001,11(3):221-224.
- [33] 杨霞,蔡桂英,魏玲,等.去势兔骨质疏松模型建立的初探.生物医学工程学杂志,1997,14:353-358.
- [34] 李良,陈槐卿,吴文超,等.去卵巢山羊长骨生物力学性能的变化.生物医学工程学志,1998,15(2):101-105.
- [35] 李良,陈槐卿,何成明,等.双侧卵巢切除山羊不同时间段骨形态计量学与骨密度的变化.中国骨质疏松杂志,2000,6(2):10-12.
- [36] 刘晓青,崔燎,吴铁,等.人参皂甙与己烯雌酚联用对去卵巢大鼠骨丢失作用的观察.中国老年学杂志,2002,(4):295-297.
- [37] 廖慧娟,廖二元,伍贤平,等.复方尼尔雌醇片预防去卵巢大鼠骨质疏松的实验研究.中国骨质疏松杂志,2003,(1):57-60.
- [38] 胡冰,杨述华,邱辛凡,等.补肾健脾活血方对去卵巢大鼠骨转换主要生化指标的影响.湖北中医学院学报,2003,(1):20-22.
- [39] 谈志龙,邢国胜,于顺禄,等.中药葛根对去卵巢大鼠骨代谢生化指标的影响.中国骨质疏松杂志,2003,(2):108-110.
- [40] 李青南,翁玲玲,黄连芳,等.哌嗪雌酚酮对去卵巢大鼠骨代谢的作用.药学报,2003,(3):108-110.
- [41] 杨光,曾昭洋,赵和平,等.增骨丸对去卵巢大鼠骨质疏松模型的血清 E2、BGP、IL-6 的影响.甘肃中医,2003,(5):57-58.
- [42] 郭世斌.骨质疏松症的挑战.中华骨科杂志,2001,(9):517-518.
- [43] 周蓉晖,王小燕,刘夫力,等.运动对骨代谢的影响.中国骨质疏松杂志,2001,(5):5-7.
- [44] 周勇,李靖,陈一冰,等.太极推手锻炼与补钙对绝经女性骨密度的影响.中国运动医学杂志,2005,(1):106-108.
- [45] Brzezinski A, Debi A. Phytoestrogens: the "natural" selective estrogen receptor modulator? Eur Obstet Gynecol Reprod Biol, 1999,85(1):47-51.
- [46] 涂国平.植物雌激素与骨质疏松.国外医学·老年医学分册,2002,(2):79-82.
- [47] Ill PO, Alexandre C. Tobacco as risk factor of osteoporosis, myth or reality? Rev Rhum Ed Fr, 1993,60(4):280-286.
- [48] 李明.饮酒与骨骼.国外医学·医学地理分册,1995,(4):170-172.

(收稿日期:2006-02-22)