

· 论 著 ·

年龄和雌激素对绝经后妇女骨转换生化指标的影响

赵利涛^{1,2*} 吕海文² 薛鹏举²

1.海南省第三人民医院疼痛脊柱微创中心,海南 三亚 572000

2.河南科技大学第二附属医院脊柱外科,河南 洛阳 471000

中图分类号: R446.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 03-0334-05

摘要: **目的** 调查骨转换生化指标的差异,并评估激素和年龄相关因素与绝经前和绝经后妇女生化指标的关系。**方法** 选取在 2016 年 1 月至 2018 年 1 月期间在我院就诊的女性患者作为研究对象。根据问卷调查,共选出 496 名健康女性,其中绝经前 244 例,绝经后女性 252 例。根据试剂制造商提供的指南评估不同的骨标志物,并且采用化学发光免疫测定法进行激素测定,特别是雌二醇水平评估。**结果** 与绝经前妇女相比,绝经后妇女血清钙水平和雌二醇水平显著降低,而绝经后妇女血清磷和碱性磷酸酶(ALP)水平显著升高($P < 0.05$)。年龄与绝经后骨标志物(ALP 和钙)显著相关($P < 0.05$),而绝经前组无显著相关性。绝经后妇女钙与雌二醇之间呈显著正相关,而 ALP 与雌二醇之间呈显著负相关。此外,在体质指数和年龄校正偏相关分析中,绝经后妇女雌二醇和骨标志物之间没有显著相关性。**结论** 绝经后女性雌激素水平和骨代谢异常对骨质疏松症的预测有积极意义。

关键词: 绝经后;骨质疏松症;骨标志物;雌二醇;骨代谢

Effects of age and estrogen on bone turnover biochemical markers in postmenopausal womenZHAO Litao^{1,2*}, LV Haiwen², Xue Pengju²

1.Minimally Invasive Spinal Center, the Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 572000, China

2.Department of Spinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

* Corresponding author: ZHAO Litao, Email: 3033720155@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the differences in biochemical markers of bone turnover and to evaluate the association of hormones and age-related factors and biochemical markers between pre- and postmenopausal women. **Methods** The female patients who were present in our hospital during January 2016 to January 2018 were selected as the study subjects. A total of 496 healthy women were selected based on the questionnaire strategy. Among them, 244 were premenopausal and 252 were postmenopausal women. Different bone markers were evaluated base on the guideline provided by the reagent manufacturer. Hormonal assay, particularly estradiol level assessment, was measured with chemiluminescence immunoassay-based technique. **Results** A significant decrease in serum calcium level and estradiol level was observed in postmenopausal women as compared to premenopausal women. A significant increase in serum phosphorus and alkaline phosphatase (ALP) levels was seen among postmenopausal women ($P < 0.05$). Age was significantly correlated with bone markers (ALP and calcium) in post-menopausal group ($P < 0.05$), but it was not significantly correlated in premenopausal group. In addition, there was significant positive correlation between calcium and estradiol in postmenopausal women, while ALP was negatively correlated with estradiol in that group. Further, no significant correlation was demonstrated in body mass index and age-adjusted partial correlation analysis between estradiol and bone markers in postmenopausal women. **Conclusion** Concern about the postmenopausal women's estrogen levels and abnormal bone metabolism has a positive significance for the prediction of osteoporosis.

Key words: postmenopausal; osteoporosis; bone markers; estradiol; bone metabolism

基金项目: 洛阳市科技局项目([2016]34 号 1603004A-4)

* 通信作者: 赵利涛, Email: 3033720155@qq.com

全球范围内,骨质疏松症以惊人的速度发生,并且正在成为一个主要的健康问题,特别是在绝经后妇女中,会导致高发病率和死亡率。该病的特点是骨量低,骨组织结构恶化,导致骨脆性增强,并随之

增加骨折风险^[1]。全球约有 2 亿人患有这种慢性代谢性疾病。性别、体质指数 (BMI) 和生活方式相关因素是导致骨质疏松增加的重要原因,年龄也是影响骨代谢的重要因素。在童年和青少年时期,新骨的形成比旧骨的吸收要快,骨形成速度在 30 岁左右时达到峰值,此后骨吸收缓慢开始超过骨形成,骨质疏松性骨折风险在 50.5 岁后 7~8 年内加倍^[2]。更年期发生在骨形成和骨吸收不平衡时,并且过度再吸收会导致负重平衡,导致骨质疏松症和其他代谢性骨病。随着绝经的开始,骨质流失迅速,且在接下来的 5~10 年中约年骨质流失可达为 2%,这在绝经后早期是最高的。在绝经过渡期间发生的激素变化在这种疾病的发展中起着至关重要的作用^[3]。在不同的激素中,睾酮和雌激素有助于维持整个身体的骨骼结构。雌激素是骨骼生长的最佳刺激物,负责维持女性的骨量。然而,绝经后,雌激素水平降低,使在绝经后妇女中存在骨病的风险。在欧洲和美国,约有 30% 的男性和 40% 的绝经后妇女预计会在骨质疏松症中度过余生^[4]。然而,亚洲人口中骨质疏松症的发生率要高得多,据估计,到 2050 年,约有 50% 的人将成为骨质疏松症的受害者^[5]。此外,这个问题更多集中在居住在农村地区的人群,发展中国家的大部分人口生活在骨质疏松症患者未确诊的社区。迄今已有数项研究记录了来自世界各地绝经后妇女的骨质疏松症信息。然而,来自国内绝经后妇女的基于社区的数据在文献中很少。因此,本研究旨在调查高危绝经后妇女骨转换及相关疾病的状况。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

选取在 2016 年 1 月至 2018 年 1 月期间在我院就诊的女性患者作为研究对象。排除标准:因子宫切除术或任何其他原因导致闭经的妇女,除自然原因外,患有类风湿性关节炎的患者,任何激素替代疗法或任何服用骨相关药物的患者,有糖尿病史,甲状腺疾病,黄疸和肝病的患者,那些吸烟量大和/或酗酒的人均被排除在研究之外。

1.2 资料收集

496 名女性资料基于问卷调查。其中绝经前 244 例,绝经后女性 252 例。根据问卷调查结果,从每个个体取得书面知情同意书,将个体归入绝经前和绝经后。收集有关患者一般信息(年龄和性别),绝经期、初潮年龄、子宫切除史、骨相关药物摄入量

以及任何激素治疗等信息,并以临床资料形式记录。每个女性采集约 5 mL 的静脉血来测定生化参数。以血清钙、血清磷和血清碱性磷酸酶 (ALP) 水平作为骨转换的生化指标。用于测定的标准方法基于 HumaStar 300 相应的试剂制造商 (Human Gm Bh, Germany) 提供的指南, HumaStar 300 是一种全自动分析仪。血清钙的参考范围为 8.1~10.4 mg/dL,血清磷为 2.5~5.0 mg/dL,血清 ALP 的正常活性为 44~174 IU/L。采用化学发光免疫分析的技术,使用 MAGLUMI 1000 plus 对每个个体进行激素测定,尤其是雌二醇水平检测。雌二醇的正常范围在绝经后阶段为 10~66 pg/mL,而在绝经前阶段为 236~251 pg/mL (在制造商的指南中提供)。检测灵敏度小于 8 pg/mL。批内变异系数 (CV) 为 8.20,水平为 4.82。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 21.0 软件分析数据。Student's-t 检验用于分析绝经前和绝经后妇女骨转换的生化指标。同样, Pearson 相关系数用于评估激素和年龄相关因素与绝经后妇女骨转换生化指标的关系。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入 496 名女性,绝经前 244 人平均年龄为 40.0 ± 7.5 岁,其余绝经后 252 人平均年龄为 58.0 ± 11.5 岁。初潮的平均年龄为 12.9 ± 1.4 ,研究人群的平均年龄为 47.2 ± 4.7 岁。大约 70.9% 的女性体质指数正常,而肥胖的比例为 29.1%,而绝经后组肥胖的发生率 [154 (31%)] 高于绝经前组 [98 (19.8%)]。

本研究中,观察到与绝经前妇女相比,绝经后妇女血清钙水平和雌二醇水平显著下降 ($P < 0.05$)。然而,与绝经前妇女相比,绝经后妇女的血清磷和碱性磷酸酶水平显著增加 ($P < 0.05$) (表 1)。与绝经后早期组 (I 组,绝经后 5 年内) 相比,绝经后晚期组 (II 组,绝经大于 5 年) 平均血清钙和雌二醇水平显著下降,而 II 组绝经后妇女 ALP 水平显著升高 ($P < 0.05$)。

表 1 在绝经前和绝经后妇女中骨标志物的平均比较
Table 1 Mean comparison of bone markers in pre- and postmenopausal women

项目	绝经前 (n=244)	绝经后 (n=252)	P 值
BMI (kg/m ²)	22.0±4.3	24.6±4.5	<0.05
钙 (mg/dL)	8.4±0.8	7.5±1.1	<0.001
磷 (mg/dL)	3.3±0.5	3.8±0.7	<0.001
ALP (U/L)	197.3±53.0	262.5±90.5	<0.001
雌二醇 (pg/mL)	178.24±73.62	32.34±13.12	<0.001

在绝经后妇女中,雌二醇水平在晚期组显著降低 ($P<0.05$)。与正常体重组相比,肥胖组的血清磷显著降低 ($P<0.05$)。与绝经后 BMI 正常妇女相比,肥胖绝经后妇女的血钙水平既没有显著增加,也

没有 ALP 水平的下降。最重要的是,肥胖女性的雌二醇水平显著高于绝经后组体重正常者 (表 2),雌二醇水平显著高且磷水平显著低 ($P<0.05$)。

表 2 绝经后妇女人口学和临床特征与不同骨标志之间的关系

Table 2 Relationship between demographic and clinical characteristics and different bone markers in postmenopausal women

项目	更年期状态		体重状况	
	I 组	II 组	正常体重	肥胖
钙 (mg/dL)	8.3±0.5	7.5±0.4	7.4±0.9	7.9±0.4
P 值		0.011		0.10
磷 (mg/dL)	3.6±0.3	3.6±0.4	3.9±0.4	3.7±0.4
P 值		0.94		0.001
ALP (U/L)	224.2±82.2	265.6±90.9	262.5±84.1	255.3±100.4
P 值		0.044		0.63
雌二醇 (pg/mL)	45.5±11.3	29.6±10.9	30.5±12.6	35.4±14.3
P 值		<0.001		0.021

另外,随着年龄增加,血清钙水平降低。绝经前妇女年龄与钙之间没有显著的负相关,但在绝经后妇女中,年龄与钙之间有显著的负相关 ($P<0.05$)。同样,绝经前组的年龄与磷无明显负相关,绝经后组也没有正相关。在绝经前妇女中,年龄和 ALP 之间并无显著负相关,但在绝经后妇女年龄与 ALP 呈显著正相关 ($P<0.05$) (表 3)。

表 3 年龄与绝经前和绝经后妇女骨标志物的相关性

Table 3 Correlation between age and bone markers in pre- and postmenopausal women

骨代谢指标	绝经前		绝经后	
	r 值	P 值	r 值	P 值
ALP	-0.051	0.563	0.0193	0.023
钙	-0.062	0.510	-0.275	0.001
磷	-0.133	0.11	0.054	0.514

回归分析显示绝经前妇女的钙和雌二醇水平之间存在强烈的负相关,而与绝经后妇女的相关性则为正相关 (图 1 A、B)。在绝经前妇女中,磷水平与雌二醇呈显著正相关,而在绝经后组中观察到显著的负相关 (图 1 C、D)。最后,绝经前女性中 ALP 与雌二醇呈显著正相关,而绝经后妇女中 ALP 呈负相关,但是无统计学差异 (图 1 E、F)。

此外,进行了雌二醇水平和骨标志物之间的经年龄和 BMI 调整后的部分相关性分析。在分析中,所有骨标志物在绝经后妇女中无显著相关性,钙和 ALP 水平与未调整分析中雌二醇水平显著相关。调整后的分析中绝经前妇女的 ALP 和钙水平与雌二醇水平显著相关 (表 4)。

表 4 雌二醇与骨标志物经 BMI 和年龄校正后的部分相关性

Table 4 BMI and age adjusted partial correlation between estradiol and bone markers in pre- and postmenopausal women

骨代谢指标	绝经前		绝经后	
	r 值	P 值	r 值	P 值
ALP	0.334	0.001	0.055	0.523
钙	-0.292	0.001	0.110	0.221
磷	0.163	0.071	-0.883	0.332

3 讨论

绝经后妇女骨质疏松症高度相关的危险因素是雌激素缺乏。此外,与年龄有关的因素也会导致骨质疏松性骨折的风险。绝经后妇女的骨质疏松症可能会长时间无症状,唯一的迹象是骨转换的生化指标发生变化^[6]。近年来,随着国内中老年人口增加,中老年人群的健康越来越受到人们的关注。特别指出的是本研究中纳入对象 1 组属于绝经后早期,在我们经济发展不均的国家,他们的退休生活缺乏体力活动或经济条件不佳,面临着营养不良的问题。这表明大多数女性可能有患骨关节疾病的风险,这是一个值得关注的问题。因此,这需要不断努力关心绝经后妇女的骨质量。在这项研究中,与绝经前妇女相比,绝经后组肥胖妇女的人数更多。这可能是由于雌激素在绝经后妇女中的作用降低导致脂质代谢紊乱^[7]。绝经后骨质疏松症是由于雌激素对骨骼的影响减少而引发的,这导致了骨转换的急剧加速,并导致过度的破骨细胞活性失衡^[8]。骨密度 (BMD) 和生化参数估计是最常见和最简单的评估破骨细胞活性的工具。在国内一些经济落后地

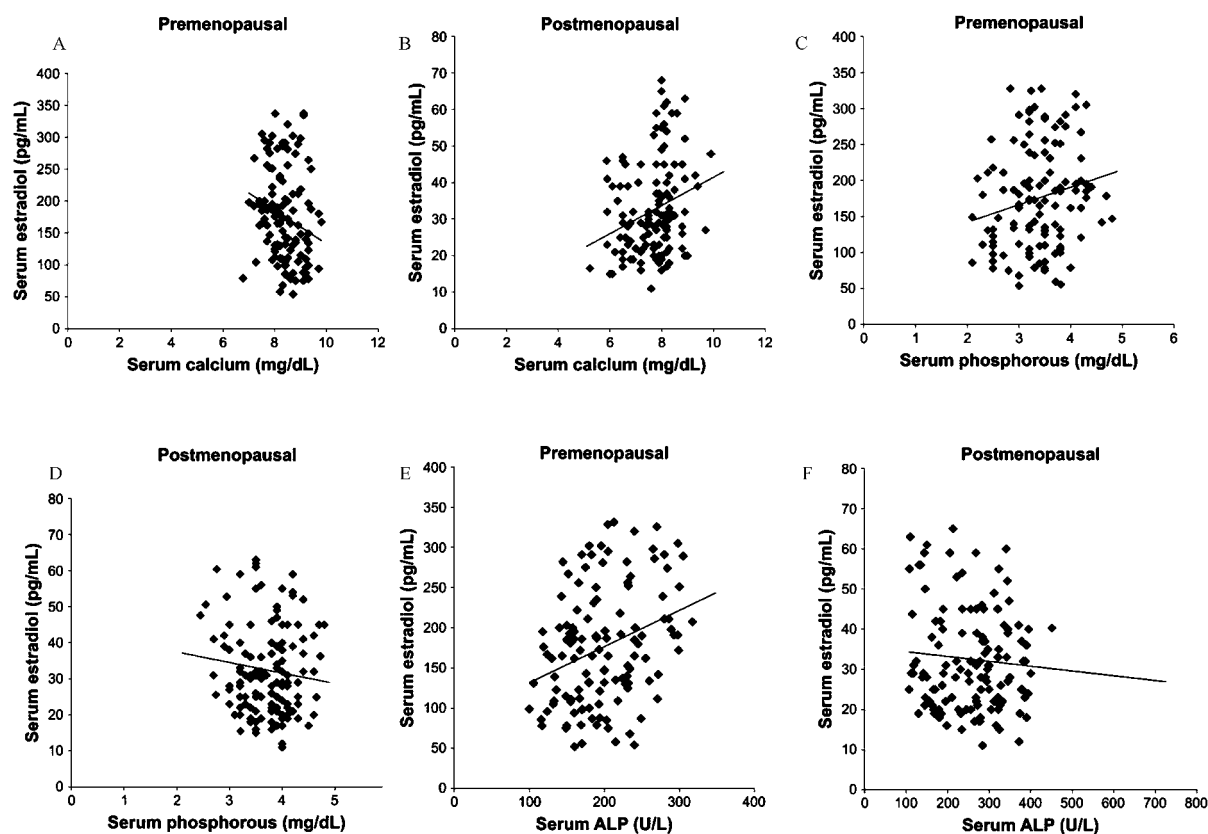


图 1 在绝经前和绝经后妇女骨标志物与血清碱性磷酸酶之间的相关性

Fig.1 Correlation between bone markers and ALP in pre- and postmenopausal women

区监测骨密度、羟基磷灰石晶体大小、小骨连接性和骨微损伤是困难的,甚至不可能诊断和预测骨质疏松症。因此,监测生化骨转换标志物是我们研究的重点领域。

与绝经前妇女相比,绝经后妇女的血钙显著降低($P < 0.05$),而磷和 ALP 水平显著增加($P < 0.05$)。周边国家研究同样发现钙、磷及 ALP 水平与我们的研究结果相似,研究均发现绝经后妇女钙水平显著降低,但血清 ALP 水平显著升高^[6]。虽然结果与我们的研究相似,但这些以医院为基础的研究与这项与我们一样的研究是一个只覆盖健康人群的地区的。这可能有助于排除与骨转换相关的混杂因素。与本研究结果类似,来自全球不同地区的骨转换标志物的生化改变几乎相同^[4,9]。与这些发现相反,一些研究也显示血清磷和碱性磷酸酶水平在绝经前和绝经后妇女无显著变化。Onyeukwu 等^[10]指出,与绝经前妇女相比,绝经后妇女血清钙水平显著降低,但血清磷和碱性磷酸酶水平无显著差异。这可能是由于雌激素减少导致绝经后妇女骨吸收。

一般来说,女性在绝经期间和绝经后每年丧失大约 1% 的 BMD^[11]。骨量丢失在绝经后 3~4 年达到高峰,然后逐渐下降,最终每年的骨量丢失率保持在 1% 至 1.5% 左右^[2]。Harlow 等^[12]将绝经 5~6 年定义为绝经早期,绝经 5 年以上为绝经后晚期。本研究显示,与绝经晚期相比,绝经后早期妇女的血清钙水平显著降低且 ALP 水平显著升高。在 Indumati 等^[13]进行的一项研究中也发现了类似的结果,这表明随着年龄的增长,骨量继续下降,但在绝经晚期比在绝经后早期更慢^[14]。这可能是雌激素对骨转换率抑制作用的影响,这取决于年龄和 BMI^[15]。绝经后晚期组的血清雌二醇水平也明显低于绝经后早期组。绝经后一段时间与雌激素显著变化有关,最重要的是雌二醇水平下降约 60%。但是,一些研究人员报告说,绝经后早期和晚期之间钙、磷和 ALP 水平没有显著变化^[10]。这种类型的结果可能是由于研究人群和地理差异的差异造成的。

在绝经后,卵巢停止产生大量的雌二醇,因此,与雌二醇缺乏相关的症状和疾病对女性健康更为重要^[10]。总之,雌激素水平在绝经前和绝经后之间的

比较有7~10倍的下降^[7]。在调整与骨量丢失有关的危险因素后,包括调整类风湿性关节炎、酒精和烟草摄入量以及糖皮质激素治疗后,雌二醇水平与绝经后妇女的血钙水平呈现显著正相关($P<0.05$)。但在调整BMI和年龄后,血清钙并没有显著的相关性。这解释了随着年龄增加和绝经后,钙水平随着雌二醇水平的迅速下降。最近来自不同研究的方法解释了雌激素在调节钙和磷中的有效作用。这种雌激素依赖性钙调节机制提示了绝经后和年龄相关性骨质疏松症发病的重要机制,绝经后,卵巢的雌激素产生减少^[16]。这直接影响该群体中的骨骼状态。因此,钙补充可以减少绝经后妇女的骨质流失,这些妇女具有雌激素缺乏和钙相互作用机制不平衡的特点。

在绝经前妇女中,ALP与雌二醇呈显著正相关,而在研究中观察到绝经后妇女呈负相关;在调整年龄和BMI后,ALP与绝经后雌二醇没有发现强烈关联。随着年龄的增长骨量减少,现在已经确定的是,低骨量是所有骨质疏松性骨折的主要决定因素,骨质疏松症的发病率随着年龄增加而增加,根据世界卫生组织的定义,高达70%的80岁以上女性患有骨质疏松症^[16]。在我们的研究中,绝经前和绝经后两组的骨转换与年龄呈显著正相关。关于骨转换的生化标志物,钙与绝经后妇女的年龄呈显著负相关,而ALP与年龄呈显著正相关。绝经后妇女骨质流失的年龄相关因素可能是由于维生素D水平不足以及甲状旁腺素随年龄增加而逐渐增加^[16]。因此,在报告年轻和绝经后妇女的骨状态之前,必须对维生素D缺乏及不足进行评估。

本研究表明,对激素和生化标志物的评估,可以很容易和方便地进行,有利于观察绝经后妇女的骨转换,及时诊疗妇女骨质疏松症对于所需人群将有重大益处,并有助于减少农村等落后地区的死亡率和家庭负担。

【参 考 文 献】

- [1] Lanham-New SA. Importance of calcium, vitamin D and vitamin K for osteoporosis prevention and treatment [J]. Proc Nutr Soc, 2008,67(2): 163-176.
- [2] Anonymous. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society [J]. Menopause, 2010,17(1): 25-54.
- [3] Ronique C. Phytoestrogens and bone health [J]. Proceedings of the Nutrition Society, 2008,67(2): 184-195.
- [4] Sözen TLÖ, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis [J]. Eur J of Rheumatol, 2017,4(1): 46.
- [5] Jyoti T, Shalini S, Shashi S, et al. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis [J]. J Mid-life Health, 2016,7(3): 108.
- [6] Lekhi A, Lekhi M, Sathian B, et al. The role of biochemical markers in the early detection of osteoporosis in women: a comparative study from the western region of Nepal [J]. J Clin Diagnos Res, 2012,6(2): 274-277.
- [7] Akahoshi M, Soda M, Nakashima E, et al. The effects of body mass index on age at menopause [J]. Int J Obesity Related Meta Disorders, 2002,26(7): 961.
- [8] Clarke B. Normal bone anatomy and physiology [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008,3 Suppl 3(supplement 3): S131.
- [9] Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, et al. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures [J]. J Bone Mineral Res, 2010,14(8): 1404-1410.
- [10] Usoro CAO, Onyeukwu CU, Nsonwu AC. Biochemical Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women in Calabar Municipality [J]. Asian J Biochem, 2007,2(2): 130-135.
- [11] Kumari NS, Smitha BR, Gowda KMD. Altered liver function and the status of calcium in postmenopausal women in and around Mangalore [J]. Al Ameen J Med Sci, 2010,3(2): 115-119.
- [12] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging [J]. Fertility Sterility, 2012,15(2): 105-114.
- [13] Indumati V, Patil VS, Jailkhani R. Hospital based preliminary study on osteoporosis in postmenopausal women [J]. Indian J Clin Biochem, 2007,22(2): 96-100.
- [14] Brandão CM, Lima MG, Silva AL, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review [J]. Cadernos De Saúde Pública, 2008,24(Suppl 4): s592-606.
- [15] Deepthi SK, Narayan GAR, Naidu JN. Study of biochemical bone turnover markers in postmenopausal women leading to osteoporosis [J]. Ijabpt Com, 2012.
- [16] Pardhe BD, Pathak S, Bhetwal A, et al. Effect of age and estrogen on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women: a population-based study from Nepal [J]. Int J Womens Health, 2017,9: 781-788.

(收稿日期: 2018-05-29;修回日期: 2018-07-25)