

初产年龄与绝经后中国妇女患骨质疏松风险相关性研究

潘晓波¹ 许卫东² 侯志慧² 卢留斌^{2*}

1. 新乡医学院第三临床学院,河南 新乡 453700
2. 解放军第988医院手外科,河南 郑州 450000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 04-0534-05

摘要: 目的 探讨初产年龄与绝经后中国妇女患骨质疏松风险相关性。方法 采用2015年至2018年我院骨密度测试数据,包括253名绝经后妇女。骨质疏松症的诊断是使用世界卫生组织的T评分标准(股骨颈或腰椎T评分<-2.5)。根据第一次分娩的年龄将参与者分为3组:<23岁,24~29岁和>30岁。结果 年龄越大、体质指数越低、钙摄入量越低、月经初潮越晚、绝经越早,患骨质疏松症的风险增加,而激素治疗和口服避孕药的使用与骨质疏松症风险降低有关。第一次分娩发生在24~29岁的绝经后妇女与30岁之后首次分娩的妇女相比骨质疏松症风险显著增加(优势比2.124;95%置信区间,1.096~4.113;P=0.026)。结论 绝经后妇女的第一次分娩发生在24至29岁期间患骨质疏松症的风险显著增加。

关键词: 绝经后女性;骨密度;分娩

Correlation between the age of primipara and the risk of osteoporosis in Chinese women after menopause

PAN Xiaobo¹, XU Weidong², HOU Zhihui², LU Liubin^{2*}

1. The Third Clinical College of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453700, China
2. Department of Hand Surgery, The 988th Hospital of PLA, Zhengzhou 450000, China

* Corresponding author: LU Liubin, Email: 3366030027@qq.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between the age at first delivery and the risk of osteoporosis in Chinese menopausal women. **Methods** This study was performed using data of bone mineral density testing in our hospital from 2015 to 2018 and included 253 Chinese postmenopausal women. The diagnosis of osteoporosis was made using the World Health Organization T-score criteria (T-score < -2.5 at femoral neck or lumbar spine). Participants were categorized into 3 groups according to age at first delivery: <23, 24-29, and >30 years. **Results** Older age, lower body mass index, lower calcium intake, later menarche, and earlier menopause increased the risk of osteoporosis, whereas hormone therapy and oral contraceptive use were associated with a decreased risk of osteoporosis. Postmenopausal women whose first delivery occurred at age 24-29 years were shown to have a significantly increased risk of osteoporosis (odds ratio, 2.124; 95% confidence interval, 1.096-4.113; P=0.026) compared with those who first gave birth after the age of 30 years. **Conclusion** These findings suggest that postmenopausal women whose first delivery occurred at age 24-29 years, a period during which bone mass slowly accumulates to the peak, are at an increased risk of osteoporosis.

Key words: Postmenopausal women; bone density; childbirth

骨质疏松症是目前危害中年人群健康重要原因,因为骨质疏松骨折可导致患者甚至死亡^[1]。骨折的风险取决于峰值骨量和随后的骨质流失率。在女性中,峰值骨量受遗传和内分泌因素的影响,而骨

质流失受遗传易感性、吸烟、酗酒和雌激素耗竭等生活方式的影响^[2]。在绝经后的女性中,由于雌激素耗竭导致骨密度迅速下降,与同样年龄的男性相比,导致更高的骨折风险和更高的发病率^[3]。虽然女性的骨骼受雌激素的影响很大,但由于雌激素的影响,生殖史和骨质疏松症风险之间的相关性的结果

* 通信作者: 卢留斌, Email: 3366030027@qq.com

是相互矛盾的。月经初潮和胎次等生殖因素认为是绝经后骨质疏松症的危险因素^[4-5]。目前尚不清楚首次怀孕时的年龄和怀孕对骨质流失的影响是否会对骨质疏松症的风险产生重大影响。据信大多数女性在怀孕期间可能发生可逆性骨量丢失,尽管与妊娠相关的骨质疏松症很少见^[6]。然而,青少年怀孕认为是绝经后骨质疏松症的一个危险因素^[7]。在这项研究中,我们关注可能影响骨量形成^[8]和骨质流失的可能生殖因素,从而旨在调查中国绝经后妇女生殖因素与骨质疏松症之间相关性。

1 材料和方法

1.1 研究人口

本研究纳入2015年1月至2018年12月期间在我院进行骨密度检测的绝经后女性作为研究对象,该研究包括3个部分:健康访谈调查,营养调查和健康检查调查。通过家庭访谈和在移动考试中心进行的直接标准化体检来收集数据。在参与调查的人中,有829名年龄为50~75岁的女性,月经停止超过1年。绝经后妇女被定义为45岁以上并已经绝经的女性341名。排除标准:大于70岁的女性、行子宫切除术、患有骨代谢的慢性疾病、终末期肾病、甲状腺疾病和癌症,没有关于骨密度(BMD)或股骨颈或腰椎T评分的信息。最终,253名绝经后妇女参加了本研究。

1.2 检测指标

所有参与者都接受了全面的身体检查。记录年龄、体重、身高、吸烟和饮酒史,运动、食物和营养摄入量。年龄以岁为单位表示。目前吸烟者被定义为在过去12个月内每天至少吸过1支香烟的吸烟者。饮酒史分为两类,取决于参与者是否有过去12个月的饮酒史。根据国际体育活动问卷短篇评分协议^[8],体育活动水平分为3类:低、中、高。24 h膳食回忆方法用于收集参与者消费的食物数据。根据每种食物的消耗量计算能量和钙摄入量。收集有关生殖因素的信息,包括初潮年龄和绝经年龄、首次分娩年龄、怀孕总数、母乳喂养史、口服避孕药(OCs)的使用和使用激素治疗(HT)的情况。使用OC或HT的历史被定义为使用这些药物中的任何一种至少1个月。根据第一次分娩的年龄将参与者分为3组:≤23、24~29和≥30岁。这些年龄组是根据是否是最佳生育年龄段分布来确定的。还计算了从月经初潮到第一次分娩的持续时间以及自绝经开始以来经过的时间。对于那些有母乳喂养史的人,确定

了母乳喂养的总持续时间。

在调查期间收集所有受试者的血液样品用于生化分析。在禁食过夜后的早晨收集血样。使用COBAS自动分析仪(Roche Diagnostics, West Sussex, UK;测定内和测定间变异系数分别为<8%, <10%),通过电化学发光免疫测定法测量血清25-羟基维生素D水平。所有检测指标均在医院检验科进行。测量身高和体重并计算体质指数。使用双能X射线吸收测定法(DXA; DISCOVERY-W; HOLOGIC Inc., Santa Clara, CA)测量股骨颈、腰椎L₁-L₄的BMD。T评分用于分析BMD数据。使用世界卫生组织T评分标准进行骨质疏松症的诊断;骨质疏松症为股骨颈或腰椎的T评分低于-2.5。

1.3 统计学处理

检查数据分布的正态性,连续变量使用均数±标准差表示,分类变量使用数字和百分比表示。使用正态分布连续变量的Student *t*检验比较骨质疏松症组和非骨质疏松症组之间的基线特征,并使用卡方检验用于正态分布的分类变量。进行二元Logistic回归分析以研究哪些生殖因素影响绝经后骨质疏松症的发展。基于模型的拟合优度和因子的多重共线性制作逻辑模型。Logistic模型中包含的因素是通过数据的单变量分析和先前建立的骨质疏松症的风险因素来选择的。如果变量在单变量分析中达到 $P < 0.10$,则包含在模型中。如果 P 值不符合标准,但是之前确定的风险因素,则将其也包括在模型中。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

研究人群的特征如表1所示。正如预期的那样,骨质疏松症(股骨颈:0.56 g/cm²;腰椎:0.67 g/cm²)与非骨质疏松症组(股骨颈:0.68 g/cm²;腰椎:0.88 g/cm²)的平均BMD差异存在统计学意义(P 均<0.0001)。此外,骨质疏松症组和非骨质疏松症组比较,年龄较高(62.9岁 vs 58.6岁; $P < 0.0001$),BMI较低(23.61 kg/m² vs 24.47 kg/m²; $P < 0.0001$),每日钙摄入量较低(397.50 mg vs 456.66 mg; $P < 0.0001$)。两组均观察到维生素D缺乏(18.52 ng/mL vs 18.84 ng/mL; $P = 0.073$);两组之间的运动和吸烟史差异无统计学意义。在骨质疏松组中,股骨颈和腰椎骨密度达到骨质疏松症的诊断标准比例分别为50.19%和

95.11%；在30.43%的参与者中两个部位均观察到骨质疏松。

参与者的生殖因素见表2。与非骨质疏松症组相比,骨质疏松症组月经初潮的平均年龄较大(16.2岁 vs 15.7岁; $P < 0.0001$)。两组在绝经期平均年龄(50.7岁 vs 50.8岁; $P = 0.389$),妊娠率(5.69% vs 5.58%; $P = 0.792$)和首次分娩年龄(24.0岁 vs 24.2岁; $P = 0.207$)方面差异无统计学意义。此外,骨质疏松症组的口服避孕药使用率(21.9% vs 26.7%; $P = 0.017$)和激素使用率(12.7% vs 21.7%; $P < 0.0001$)显著降低。

接下来创建包括在单变量分析中识别的因子和先前已知的风险因子的逻辑模型。结合多种因素的潜在影响对绝经后骨质疏松症的发展,结果显示绝经后骨质疏松症的风险在首次分娩时年龄较小时显著增加(表3)。然而,根据可能的危险因素进行调

整,首次分娩时年龄在24至29岁之间的人群中,首次分娩时的年龄对骨质疏松症的影响较大(优势比,2.124; 95%置信区间,1.096 ~ 4.113; $P = 0.026$)。

表1 研究参与者的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of study participants

项目	骨质疏松症 (n=67)	非骨质疏松症 (n=186)	P值
年龄/岁	62.88 ± 5.56	58.58 ± 5.95	
BMI/kg/m ²	23.61 ± 2.99	24.47 ± 3.17	<0.0001
BMI <25/kg/m ²	48 (71.4%)	110 (59.2%)	<0.0001
BMI ≥25/kg/m ²	19 (28.6%)	76 (40.8%)	<0.0001
BMD (股骨颈/g/cm ²)	0.56 ± 0.07	0.68 ± 0.89	<0.0001
BMD (腰椎/g/cm ²)	0.67 ± 0.08	0.88 ± 0.11	<0.0001
T评分(股骨颈)	-2.10 ± 0.80	-0.93 ± 0.90	<0.0001
T评分(腰椎)	-2.90 ± 0.63	-1.16 ± 0.91	<0.0001
25(OH)D/ng/mL	18.52 ± 7.55	18.84 ± 6.92	<0.0001
钙摄入量/(mg/d)	397.50 ± 271.12	456.66 ± 320.33	0.073
运动/(天/周)	2.18 ± 3.29	2.36 ± 3.23	<0.0001
吸烟情况/n(%)			
不吸烟	62 (93.0)	173 (93.5)	0.102
以前吸烟	2 (3.3)	6 (3.3)	0.887
正在吸烟	3 (3.7)	6 (3.3)	

表2 研究人群的生殖特征

Table 2 Reproductive characteristics of the study population

项目	骨质疏松症(n=67)	非骨质疏松症(n=186)	P值
月经初潮年龄/岁	16.2±2.0	15.7±1.9	<0.0001
绝经年龄/岁	50.7±3.1	50.8±2.9	0.128
妊娠次数/n	5.7±8.8	5.6±9.5	0.792
从月经初潮到第一次分娩的时间/年	7.8±3.9	8.5±4.0	<0.0001
更年期以来的时间/年	12.1±6.1	7.7±5.9	<0.0001
首次怀孕年龄/岁	24.0±3.2	24.2±3.3	0.207
第一次分娩年龄/n(%)			
<23岁	31 (46.5)	82 (44.6)	0.053
24~29岁	33 (49.7)	90 (49.1)	
>30岁	3 (3.8)	12 (6.3)	
从初潮到首次分娩的时间/n(%)			
<5年	20 (30.6)	44 (24.2)	0.021
6~10年	30 (46.1)	86 (47.6)	
11~15年	13 (20.6)	43 (23.8)	
16~20年	2 (2.5)	7 (3.9)	
21~25年	1 (1.3)	1 (0.5)	
26~30年	1 (1.3)	1 (0.5)	
母乳喂养史/n(%)			
是	29 (95.1)	84 (90.4)	0.012
否	2 (4.9)	9 (9.6)	
母乳喂养组总持续时间/n(%)			
<24个月	8 (28.8)	37 (44.0)	<0.0001
25~48个月	9 (32.6)	26 (31.7)	
49~72个月	6 (19.1)	11 (13.4)	
>73个月	6 (19.4)	9 (10.9)	
口服避孕药史/n(%)			
是	15 (21.9)	50 (26.7)	0.017
否	52 (78.1)	136 (73.3)	
激素替代治疗史/n(%)			
是	9 (12.7)	40 (21.7)	<0.0001
否	58 (87.3)	146 (78.3)	

表3 绝经后骨质疏松症的风险因素的调整比值比

Table 3 Adjusted odds ratios of risk factors of postmenopausal osteoporosis

项目	未调整 OR (95%CI)	P 值	调整 OR (95%CI)	P 值
年龄	1.132(1.114~1.151)	<0.0001	1.142(1.121~1.164)	<0.0001
BMI	1.725(1.425~2.089)	<0.0001	2.296(1.836~2.871)	<0.0001
吸烟情况	1		1	
不吸烟				
以前吸烟	1.037(1.630~1.706)	0.887	1.261(0.715~2.222)	0.423
正在吸烟	1.121(0.698~1.800)	0.636	1.149(0.638~2.068)	0.644
钙摄入量	0.931(0.900~0.963)	<0.0001	0.959(0.924~0.995)	0.025
25(OH)D	0.994(0.981~1.007)	0.332	0.990(0.976~1.004)	0.163
运动	0.983(0.956~1.011)	0.227	1.003(0.972~1.036)	0.844
月经初潮年龄	1.141(1.090~1.195)	<0.0001	1.110(1.020~1.207)	0.015
绝经年龄	0.986(0.956~1.017)	0.372	0.943(0.910~0.976)	0.001
妊娠	1.001(0.992~1.011)	0.799	0.988(0.963~1.013)	0.341
从初潮到首次分娩的时间	0.956(0.933~0.978)	<0.0001	1.035(0.968~1.106)	0.313
第一次分娩年龄				
<23岁	1.737(1.105~2.729)	0.017	2.081(0.863~5.019)	0.103
24~29岁	1.686(1.075~2.646)	0.023	2.124(1.096~4.113)	0.026
>30岁	1		1	
激素替代治疗史	0.524(0.407~0.675)	<0.0001	0.602(0.452~0.803)	0.001
口服避孕药	0.773(0.626~0.953)	0.016	0.635(0.497~0.812)	<0.0001

3 讨论

本研究表明较低的 BMI, 较低的钙摄入量, 较早的更年期和较晚的月经初潮会增加绝经后骨质疏松症的风险, 而口服避孕药和激素替代治疗的使用与骨质疏松症风险降低相关。此外, 首次分娩时的年龄与骨质疏松症之间存在显著关系, 尽管首次分娩时的平均年龄在骨质疏松症和非骨质疏松症组之间是相当的。在本研究中, 绝经后妇女会发生骨质疏松症的一些风险因素, 例如较低的 BMI, 较低的钙摄入量, 较早的绝经期和较低的月经初潮。此外, 首次分娩时的年龄是绝经后骨质疏松症的独立危险因素。

与之前的研究^[9-10]相比, 我们研究发现的特异性是, 对于那些在 24 岁时首次分娩而不是在青春期的的人来说, 骨质疏松症的风险显著增加。之前的一些研究评估了首次妊娠时的年龄与骨质疏松症之间的关系, 两项研究调查了青少年期间的怀孕是否会影响未来的骨质流失^[11]。两项研究都表明青少年怀孕似乎既不会影响骨质流失, 也不会影响未来的骨质疏松症患病率; 此外, 他们还提出怀孕导致可逆性骨质流失, 这在哺乳后得到补偿。然而, 尚未确定首次怀孕的年龄是否会影响绝经后骨质疏松症的未来发展。在一项横断面研究中, 青春期妊娠史似乎显著增加了绝经后骨质疏松症的风险^[7]。然而, 在绝经后妇女中进行的另一项横断面研究报告显示, 母乳喂养的妇女的骨质疏松症发病率显著降低^[9]。

研究之间的差异可以用骨量积累来解释^[12]。

在青少年期间, 骨量以很大的速度累积^[13]。然而, 骨量在较晚的年龄达到顶峰, 即在 20 岁末期到 30 岁早期^[14]。根据骨量获取的时期, 可以假设在骨的快速积累期间, 考虑到在怀孕后骨量的恢复, 骨量的损失有时间恢复。然而, 在目前的研究中, 30 岁妊娠时, 骨量的维持期, 骨量的中断似乎并未影响未来的骨质疏松症风险。一般认为, 怀孕不会增加骨质疏松症的风险, 因为骨量在分娩后得到了补偿^[5]。分娩后的补偿可能足以维持骨量, 因为它不需要增加骨量, 而是保持骨量。在我们的研究中, 首次在 24 岁时分娩的女性患绝经后骨质疏松症的风险增加。

在我们的研究中, 按年龄分组的第一次分娩时, 选择 23 岁来代表女性骨量的快速累积阶段, 24~29 岁代表峰值骨量达到前的缓慢累积阶段, 而 30 岁代表维持阶段。我们的研究结果显示, 24~29 岁年龄组绝经后骨质疏松症的风险显著增加, 从而证实了这一假设。与之前的研究结果相反, 我们的研究结果表明, 运动和目前的吸烟状况与绝经后骨质疏松症无显著相关性。这可能是因为在研究中没有评估吸烟史。此外, 参与者活动水平通过主观活动强度进行评估, 并未指定所进行的运动类型。尽管关于月经初潮年龄与绝经后骨质疏松症之间的关系存在争议^[4], 但在我们的研究中似乎具有临界意义。此外, 血清维生素 D 水平与骨质疏松症无关; 这可能是因为在骨质疏松症和非骨质疏松症组中维生素 D 缺乏程度相当, 因为维生素 D 缺乏症的患病率很高^[15]。

本研究的局限之一是回顾性研究。此外,大多数数据来自基于记忆回忆的问卷调查。虽然已知母乳喂养史是骨质疏松症的危险因素,但由于缺失数据,无法在分析中包括母乳喂养史或持续时间。以前的母乳喂养史和骨质疏松症应该进一步研究,尽管我们不能包括在日前的研究中。由于首次分娩时的年龄可能是一个社会条件因素,因此该因素的影响可能很难解释。因此,调整年龄可能会消除首次较小年龄怀孕的影响(<23岁)。同样,参与者的首次怀孕较大年龄为30岁,参与者相对较少。需要进一步研究来确认骨量增加中断与绝经后骨质疏松症之间的关系。

总之,生育因素,包括月经初潮、更年期、怀孕和激素的使用,是绝经后妇女骨质疏松症发展的重要危险因素。特别是,首次分娩的年龄可能通过中断峰值骨量的获取而影响未来骨质疏松症的发展。这也强调了在具有上述危险因素的女性中考虑使用HT的必要性,并且要解决这些女性骨质流失的问题,例如维生素D补充剂或生产期间的运动。

【参 考 文 献】

- [1] Kasperk C. Screening for osteoporosis [J]. *Radiologe*, 2008,48(1): 63-70.
- [2] Jiang X, Good LE, Spinka R, et al. Osteoporosis screening in postmenopausal women aged 50-64 years: BMI alone compared with current screening tools [J]. *Maturitas*, 2016,83: 59.
- [3] Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, et al. Prevalence of vertebral fracture and densitometric osteoporosis in Spanish adult men: The Camargo Cohort Study [J]. *J Bone Miner Metabol*, 2017,36(1): 1-8.
- [4] 姜剑魁,宋晓燕.绝经后妇女的生殖特征和骨密度相关性研究[J].*中国骨质疏松杂志*,2019,25(3):330-333,365.
- [5] Ferrari S, Eisman JA, Foldes AJ, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management [J]. *Osteoporos Int*, 2012,23(12): 2735-2748.
- [6] Collieran HL, Hiatt A, Wideman L, et al. The effects of diet and exercise on bone mineral density during the first year postpartum [J]. *J Phys Act Health*, 2019,16(3):197-204.
- [7] Cho GJ, Shin JH, Yi KW, et al. Adolescent pregnancy is associated with osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Menopause*, 2012,19(4): 456-460.
- [8] Lu J, Shin Y, Yen MS, et al. Peak bone mass and patterns of change in total bone mineral density and bone mineral contents from childhood into young adulthood [J]. *J Clin Densitom*, 2016,19(2): 180-191.
- [9] Schnatz PF, Barker KG, Marakovits KA, et al. Effects of age at first pregnancy and breast-feeding on the development of postmenopausal osteoporosis [J]. *Menopause*, 2010, 17(6): 1161-1166.
- [10] Brannon PM, Picciano MF. Vitamin D in pregnancy and lactation in humans [J]. *Ann Rev Nutrit*, 2011,31(1): 89.
- [11] Liu X, Wang X, Tian Y, et al. Reduced maternal calcium intake through nutrition and supplementation is associated with adverse conditions for both the women and their infants in a Chinese population [J]. *Medicine*, 2017,96(18): e6609.
- [12] Carani C, Qin K, Simoni M, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2016,337(2): 91-95.
- [13] Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations [J]. *Osteoporos Int*, 2016,27(4): 1281-1386.
- [14] Henderson NK, Price RI, Cole JH, et al. Bone density in young women is associated with body weight and muscle strength but not dietary intakes [J]. *J Bone Miner Res*, 2010,10(3): 384-393.
- [15] Seung Joo C, Hyon YB, Yeon Soo J, et al. Association between vitamin D status and risk of metabolic syndrome among Korean postmenopausal women [J]. *PLoS One*, 2014,9(2): e89721.
- (收稿日期:2019-04-15;修回日期:2019-05-19)
- (上接第514页)
- [7] Shen G, Zhang H, Jia P, et al. GOLM1 stimulation of glutamine metabolism promotes osteoporosis via inhibiting osteogenic differentiation of BMSCs [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(5): 1916-1928.
- [8] Sha Y, Lv Y, Xu Z, et al. MGF E peptide pretreatment improves the proliferation and osteogenic differentiation of BMSCs via MEK-ERK1/2 and PI3K-Akt pathway under severe hypoxia [J]. *Life Sci*, 2017,189(11): 52-62.
- [9] Liu KG, He QH, Tan JW, et al. Expression of TNF- α , VEGF, and MMP-3 mRNAs in synovial tissues and their roles in fibroblast-mediated osteogenesis in ankylosing spondylitis [J]. *Genet Mol Res*, 2015,14(2): 6852-6858.
- [10] Komori T, Yagi H, Nomura S, et al. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts [J]. *Cell*, 1997,89(5): 755-764.
- [11] Wu T, Cheng N, Xu C, et al. The effect of mesoporous bioglass on osteogenesis and adipogenesis of osteoporotic BMSCs [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2016,104(12): 3004-3014.
- [12] Tella SH, Callaghan JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014,142(6): 155-170.
- [13] 董万涛,周灵通,宋敏,等.固本增骨方对去卵巢大鼠血清钙素和NEI网络组织中游离[Ca²⁺]_i的影响[J].*中药药理与临床*,2018,34(1):121-127.
- (收稿日期:2018-11-30;修回日期:2019-04-15)