

• 经验交流 •

围绝经期女性骨代谢指标的监测及其与性激素的关系

王 瑛,沈建雄,徐 旻,薛志忠[△]

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院检验科,上海 200437)

摘 要:**目的** 探讨围绝经期女性骨代谢平衡的特征及其和性激素波动的关系。**方法** 选取 80 例围绝经期女性(围绝经期组),32 例育龄期女性(育龄组)和 30 例绝经后女性(绝经后组)进行外周血骨代谢指标及性激素的检测,并将结果进行统计学分析。**结果** 围绝经期组与育龄组比较, β -异构化的 C-端肽(β -CTx)、甲状旁腺素(PTH)、促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平显著升高($P<0.05$),血钙、雌二醇(E2)水平显著下降($P<0.05$)。绝经后组与围绝经期组比较, β -CTx、I 型前胶原氨基末端肽(P1NP)、骨钙素、FSH、LH、血钙显著升高($P<0.05$),E2 显著下降($P<0.05$)。E2、FSH 和 LH 的水平和骨代谢标志物 P1NP、 β -CTx、骨钙素、PTH 具有相关性。**结论** 围绝经期女性以破骨细胞活性增强,骨吸收作用增加为骨代谢特征。 β -CTx 和 PTH 能准确地反映出骨吸收的强度,联合 E2、FSH 和 LH 可为围绝经女性骨质流失的评估提供参考。

关键词:围绝经期; 骨代谢指标; 性激素; 骨质疏松

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.18.048 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2014)18-2533-02

绝经后骨质疏松是老年妇女的常见疾病,常于绝经后 5~10 年发病,属原发性骨质疏松症。其特征是全身的骨量减少及骨组织微结构改变,以至骨脆性增高,易于骨折,使妇女的残疾率和死亡率增加。据统计,我国骨质疏松的发病总例数已逾 1.75 亿,女性骨质疏松症的患者数是男性的 6 倍。现研究发现绝经后雌激素缺乏是发病的主要原因。围绝经期是指妇女绝经前后的一段时期(从 40 岁左右开始至停经后 12 个月的时期),该时期的女性卵巢内分泌功能已经开始衰退,性激素水平刚开始变化。本研究通过对围绝经期女性性激素及骨代谢水平进行检测,分析了围绝经期女性骨代谢平衡的特征及其和激素的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2012~2013 年 142 例门诊患者,年龄在 20~60 岁之间。其中,计划生育门诊就诊的围绝经期门诊患者 80 例,平均年龄(49.81 ± 2.61)。并以 32 例育龄期女性、30 例绝经期女性为对照组,平均年龄分别为(29.16 ± 4.13)岁和(57.77 ± 1.98)岁。所有受试女性均进行系统的体检和有关实验室检查,排除了肝肾、血液、代谢和内分泌疾病,均未使用影响雌激素水平的药物。所有受试者于晨时空腹采静脉血 10 mL,离心后于-20℃保存。分离血清后分别进行生化、性激素及骨代谢指标的检测。

1.2 方法 雌二醇(E2)、促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)、孕酮、睾酮、催乳激素(PRL)、1,25-羟维生素 D₃、骨钙素、I 型前胶原氨基末端肽(P1NP)、 β -异构化的 C-端肽(β -CTx)、甲状旁腺素(PTH)、骨碱性磷酸酶(ABAP)均采用化学发光法进行检测。血钙、血磷分别采用邻-甲酚酞络合酮法及直接紫外法检测。使用的检测仪器包括 Beckman DXI800、Beckman Coulter、罗氏 cobas e 411、日立 7600-110。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组骨代谢情况分析 围绝经期组与育龄期组比较, β -CTx、PTH 水平显升高($P<0.05$),血钙水平显著下降($P<$

0.05),其余骨代谢检测项目的差异无统计学意义($P>0.05$)。绝经后组与围绝经期组比较, β -CTx、P1NP、骨钙素水平均显著升高($P<0.05$),其余骨代谢项目的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 育龄组、围绝经期组、绝经后组的骨代谢指标水平($\bar{x}\pm s$)

检测项目	育龄组 (<i>n</i> =30)	围绝经期组 (<i>n</i> =80)	绝经后组 (<i>n</i> =32)
ABAP(μ g/L)	10.66 $\pm$ 2.02	10.63 $\pm$ 2.78	15.40 $\pm$ 3.61
钙(mmol/L)	2.43 $\pm$ 0.06	1.75 $\pm$ 0.63*	2.16 $\pm$ 0.07
磷(mmol/L)	1.72 $\pm$ 0.22	1.64 $\pm$ 0.55	1.42 $\pm$ 0.15
1,25-羟维生素 D ₃ (nmol/L)	54.72 $\pm$ 8.35	57.90 $\pm$ 16.63	48.52 $\pm$ 17.27
P1NP(ng/mL)	33.56 $\pm$ 13.57	34.79 $\pm$ 8.90	60.68 $\pm$ 22.80 [△]
骨钙素(ng/mL)	10.79 $\pm$ 4.85	11.70 $\pm$ 5.01	22.39 $\pm$ 8.10 [△]
β -CTx(pg/mL)	67.19 $\pm$ 17.05	182.60 $\pm$ 52.78*	437.55 $\pm$ 133.66 [△]
PTH(pg/mL)	10.01 $\pm$ 2.41	26.80 $\pm$ 9.75*	31.40 $\pm$ 7.75

*: $P<0.05$,与育龄组比较;[△]: $P<0.05$,与围绝经期组比较。

2.2 各组性激素水平分析 围绝经组女性外周血激素水平与育龄组比较,FSH、LH 水平明显升高($P<0.05$),E2 明显下降($P<0.05$),其余激素水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。绝经后组外周血激素水平与围绝经组比较,FSH、LH 明显升高($P<0.05$),E2、孕酮明显下降($P<0.05$),PRL、睾酮水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 育龄组、围绝经期组、绝经后组性激素指标水平($\bar{x}\pm s$)

检测项目	育龄组 (<i>n</i> =30)	围绝经期组 (<i>n</i> =80)	绝经后组 (<i>n</i> =32)
FSH(mIU/mL)	6.52 $\pm$ 2.16	45.81 $\pm$ 11.62*	81.98 $\pm$ 22.15 [△]
PRL(ng/mL)	8.22 $\pm$ 2.93	6.78 $\pm$ 2.75	7.36 $\pm$ 0.71
睾酮(ng/mL)	0.46 $\pm$ 0.12	0.23 $\pm$ 0.14	0.19 $\pm$ 0.07

[△] 通讯作者,E-mail:xuezhizhong0203@sina.com。

续表 2 育龄组、围绝经期组、绝经后组性激素指标水平($\bar{x} \pm s$)			
项目	育龄组 (<i>n</i> = 30)	围绝经期组 (<i>n</i> = 80)	绝经后组 (<i>n</i> = 32)
LH(mIU/mL)	5.88 ± 2.56	15.83 ± 3.52*	41.96 ± 3.38△
E2(pg/mL)	45.4 ± 8.35	27.00 ± 4.30*	1.00 ± 0.71△
孕酮(ng/mL)	0.59 ± 0.23	0.50 ± 0.24	0.19 ± 0.052△

*: *P* < 0.05, 与育龄组比较; △: *P* < 0.05, 与围绝经期组比较。

2.3 骨代谢指标与性激素水平的相关分析 对参与本研究的女性样本的检测结果进行相关分析,统计发现,FSH 和 β-CTx、骨钙素、PTH 呈正相关。LH 和 P1NP、β-CTx、骨钙素、PTH 呈正相关。E2 和这 4 项指标呈负相关。见表 3。

表 3 骨代谢指标与性激素水平的相关分析(<i>r</i>)				
检测项目	P1NP	β-CTx	骨钙素	PTH
FSH	—	0.83*	0.55*	0.79*
LH	0.73*	0.89*	0.71*	0.78*
E2	−0.67*	−0.85*	−0.82*	−0.85*

*: *P* < 0.05; −: 无数据。

3 讨 论

骨代谢是一个由成骨细胞的骨形成和破骨细胞的骨吸收构成的动态平衡过程,这是一个循环过程,破骨细胞黏附到骨表面,促进骨吸收。继而成骨细胞转移至该处,分泌类骨质,促进矿化沉积形成新骨^[1]。如此周而复始地循环进行,形成了体内骨转换的相对稳定状态。

围绝经期是女性卵巢内分泌功能开始衰退的特殊时期,研究发现,该时期的女性外周血 E2 水平已经开始降低,FSH 和 LH 却明显升高。这主要是由于在此时期下丘脑-垂体接受雌激素作用的敏感性减弱的缘故。同时骨代谢指标 β-CTx 和 PTH 显著升高,而血钙则开始下降,其余骨重建指标没有显著变化。β-CTx 是 I 型胶原分解片段是 C 端肽。骨吸收增强时,I 型胶原的降解也增高,相应的分解片段在血中的水平随之升高。表明围绝经期的女性骨代谢是以破骨增强的骨代谢为特征的。一般认为 PTH 作用于成骨细胞,通过分泌骨吸收因子(如白细胞介素-6、白细胞介素-10 等)激活破骨细胞,使骨溶增快。同时,此时期女性血钙浓度降低会进一步刺激 PTH 分泌增加,增强溶骨,促进骨钙的释放。因此,围绝经期女性的骨代谢特征是以破骨细胞活性增加,骨吸收明显增强的骨代谢过程。对其进行骨吸收指标的监测,能更好地反映骨量丢失的情况。

随着卵巢的进一步退化,研究发现绝经后女性 E2 进一步下降,FSH 和 LH 仍持续上升。同时,β-CTx、P1NP、骨钙素均有显著性升高。β-CTx 是骨吸收的标志,而 P1NP 作为一种特殊的 1 型胶原蛋白沉积指示剂,是骨形成的标志。骨钙素的升高反映骨转换率的升高^[2]。表明绝经后的女性骨代谢是以破骨和成骨同时增强的骨代谢为特征的。而此时血钙浓度已恢复正常水平。这可能是骨吸收增强促进骨钙释放的缘故。因此绝经后女性的骨代谢特征是高转换型代谢,对其骨转换率进行监测比单纯的血钙监测更有意义。

本研究发现,性激素 E2、FSH 和 LH 的水平和骨代谢标志物 P1NP、β-CTx、骨钙素、PTH 具有相关性,提示这 3 种激素

和骨代谢平衡密切相关。一直以来,E2 缺乏是公认的绝经后女性骨质疏松的直接原因。目前对其机制的研究多集中在成骨、破骨细胞激素受体及相关信号通路上^[3-5]。而相对于 FSH 和 LH 的报道则比较局限。文献[6]报道卵巢切除后 LH 水平的增高可刺激皮质醇分泌,可能该作用提高了骨代谢水平^[6]。另一方面,由于人类和小鼠的破骨细胞和它们的前体均表达 FSH 的受体^[7-8]。在动物模型的研究中,FSH 可绕过雌激素轴来调节骨代谢,起到负向调节骨的形成的作用^[9]。有文献报道证实 FSH 可触发 ERK,Akt 的磷酸化,通过 RANKL 通路作用于破骨细胞而直接调节骨吸收强度^[10-11]。由此推断,雌激素下降不是围绝经期女性骨质丢失的主要原因。FSH 和 LH 的升高对破骨细胞的激活起到了重要的作用。对这 3 种性激素水平进行监测可在一定程度上反映围绝经期女性乃至绝经后女性骨代谢水平的变化。

综上所述,女性进入围绝经期时骨质便开始流失。此阶段的骨代谢是以破骨细胞活性增强,骨吸收作用显著增加为特征的。β-CTx 和 PTH 能准确地反映出骨吸收的强度,有助于骨代谢的监测。同时由于 FSH、LH 和部分骨代谢指标有相关性,并同样能激活破骨细胞。因此二者联合 E2,可对骨代谢水平的评估提供参考。

参考文献

[1] 邓红文,刘耀中. 骨质疏松学前沿[M]. 北京:高等教育出版社,2005:163-163.

[2] 张军芳,蒋飞霞,徐裔婷. 骨代谢生化标志物与骨质疏松症研究进展[J]. 中国热带医学,2009,9(3):569-570.

[3] Seitz S,Keller J,Schilling AF,et al. Pharmacological estrogen administration causes a FSH-independent osteo-anabolic effect requiring ER alpha in osteoblasts[J]. PLoS One,2012,7(11):e50301.

[4] Gennari L,Merlotti D,Nuti R. Selective estrogen receptor modulator (SERM) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women: focus on lasofoxifene[J]. Clin Interv Aging,2010,5(2):19-29.

[5] Krum SA. Direct transcriptional targets of sex steroid hormones in bone[J]. J Cell Biochem,2011,112(2):401-408.

[6] Carlson HE. Human adrenal cortex hyperfunction due to LH/hCG[J]. Mol Cell Endocrinol,2007,269(1/2):46-50.

[7] Mansell JP. Bone phenotypes in response to gonadotropin misexpression; the role for gonadotropins in postmenopausal osteoporosis[J]. Int J Gen Med,2008,1(1):51-57.

[8] Robinson LJ, Tourkova I, Wang Y, et al. FSH-receptor isoforms and FSH-dependent gene transcription in human monocytes and osteoclasts[J]. Biochem Biophys Res Commun,2010,394(1):12-17.

[9] Zhu LL, Blair H, Cao J, et al. Blocking antibody to the β-subunit of FSH prevents bone loss by inhibiting bone resorption and stimulating bone synthesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2012,109(36):14574-14579.

[10] Zaidi S, Zhu LL, Mali R, et al. Regulation of FSH receptor promoter activation in the osteoclast[J]. Biochem Biophys Res Commun,2007,361(4):910-915.

[11] Sun L, Peng Y, Sharrow AC, et al. FSH directly regulates bone mass[J]. Cell,2006,125(2):247-260.