

运动联合碳酸钙维生素 D 对绝经早期女性骨标志物的影响*

黎卓华, 吴学诗, 崔敏涛[△]

(广东同江医院检验科, 广东佛山 528300)

摘要:目的 探讨运动联合碳酸钙维生素 D 在预防绝经早期女性骨质疏松的疗效观察。方法 选择 100 例绝经早期女性, 分为试验组和对照组各 50 例, 分别进行 X 线骨密度(BMD)检测和 3 种骨标志物检测, 作为基线。试验组给予碳酸钙维生素 D3 片口服, 连续 3、6、12、18 个月后再检测 BMD 和骨标志物, 观察各指标的变化情况。结果 绝经早期女性均存在较高的骨代谢转换率。运动联合碳酸钙维生素 D 治疗, 可显著影响 3 种骨标志物的水平, 3 种骨标志物与 BMD 呈负相关, 而且骨转换指标的改变优先于 BMD。试验组 3 种骨标志物 3 个月内已发生变化, 分别下降 25%、12%、10%。在监测碳酸钙维生素 D 对骨标志物影响时, 3 种骨标志物各具有不同特点。I 型前胶原羧基端肽 B 特殊序列(β -CTX)在早期 3 个月内即可显著下降, 6 个月后基本变化不明显; I 型前胶原氨基端延长肽(P1NP)和 N 端骨钙素(N-MID)反应时间较长, 在抗重吸收 6 个月后才有明显变化, 1 年后基本维持在一定水平, 而 BMD 的改变则至少需要 12 个月以上。结论 坚持运动和持续补充碳酸钙维生素 D, 能有效降低骨骼重吸收和改善维生素 D 水平, 对绝经早期女性预防骨质疏松有重大意义。

关键词:骨标志物; 维生素 D; 骨密度; 绝经后骨质疏松; 疗效观察

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 04. 008

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)04-0452-03

Effect of exercise combined with calcium carbonate vitamin D on bone markers in early postmenopausal women*

Li Zhuohua, Wu Xueshi, Cui Mintao[△]

(Department of Clinical Laboratory, Tongjiang Hospital of Guangdong, Foshan, Guangdong 528300, China)

Abstract: Objective To discuss efficacy of movement combined with calcium vitamin D in preventing osteoporosis in early postmenopausal women. **Methods** There were 100 cases, which were divided into treatment group(50 cases) and control group(50 cases), to detect x-ray bone density and three kinds of absorptiometry bone markers as a baseline. The treatment group were given calcium carbonate, vitamin D3 tablets, continuous 3, 6, 12, 18 months after the detection of bone mineral density and bone markers again, observe the change of various index. **Results** Early menopause women are very high in bone metabolic conversion rate. Combined therapy with calcium carbonate and vitamin D, could significantly affect the level of the three types of bone markers, there were negative phase, and the changes in bone turnover markers were preference to BMD Treatment group three kinds of bone markers had changed within three months, fell by 25%, 12% and 10% respectively. Vitamin D and calcium carbonate effects on bone markers in monitoring, and so, three kinds of bone markers with different characteristics. Type I collage carboxy-terminal peptide (β -CTX) in the early days could be a significant reduction in 3 months, 6 months after basic hadn't changed much; Type I procollagen amino-terminal peptide (P1NP) and N-terminal osteocalcin (N-MID) reaction time was longer, the heavy absorption resistance was remarkable changes after 6 months, 1 years maintained at a certain level, and the change of bone mineral density(BMD) at least need more than 12 months. **Conclusion** Exercise and calcium carbonate and vitamin D supplement, which could effectively reduce the bone absorption and improve vitamin D levels, prevent bone loose women in early menopause has great significance

Key words: bone turnover markers; vitamin D; bone mineral density; postmenopausal osteoporosis; clinical observation

骨质疏松症是以骨量减少, 骨微观结构退化为特征, 致使骨脆性增加, 易发骨折的一种全身代谢性骨骼疾病。据报道, 钙摄入水平低以及体内维生素 D 不足是导致亚洲女性罹患骨质疏松的危险因子^[1]。2003 年的一项研究表明, 随着女性年龄增长, 钙质吸收率下降, 加上钙质摄入量过低, 可导致骨折的风险增加^[2]。维生素 D 能维持骨盐的溶解和沉积的对立统一, 有利于骨的更新与生长, 缺乏维生素 D 导致缺钙, 引起骨质疏松症。在我国, 约有超过 6 940 万人口患有骨质疏松疾病^[3], 其中有 5 400 万人是年龄高于 50 岁的女性^[4-5]。由于骨质疏松症早期无任何临床症状, 容易被忽略, 大多数人在发生

骨折后才发现。目前国内对女性骨质疏松症的研究局限在绝经后期阶段的骨密度(BMD)的研究, 忽视了绝经早期和骨标志物的研究。I 型前胶原羧基端肽 B 特殊序列(β -CTX)、I 型前胶原氨基端延长肽(P1NP)和 N 端骨钙素(N-MID)是目前临床上检测骨质疏松症的敏感的、新的 3 种骨转换标志物, 越来越受到临床的重视。本研究拟对绝经早期女性补充维生素 D3 和碳酸钙, 并嘱予适当运动, 同时检测其 BMD 和骨标志物的变化, 为防止早期骨质疏松症提供科学数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择绝经早期女性约 100 例, 年龄 50~65

* 基金项目: 广东省佛山市科技局医学科研项目(2014AB001593)。 作者简介: 黎卓华, 男, 副主任医师, 主要从事生生化免疫学研究。

[△] 通讯作者, E-mail: lucky4560@126.com。

岁,绝经时间约 1~5 年。随机分为试验组和对照组,每组各 50 例。两组人员均详细询问既往病史,排除以下情况:(1)患有其他客观存在影响骨代谢疾病者,如糖尿病、甲状腺和甲状旁腺功能异常,肾上腺疾病等内分泌系统疾病;(2)受检前(半年内)使用骨代谢药物如糖皮质激素,双磷酸盐、维生素 D、含钙药物等;(3)严重肝、肾功能不全者;(4)近 1 年内无骨折史、无卵巢或子宫切除术史;(5)测量部位有明显畸形者。

1.2 方法 所有参加人群均测量身高、体质量,并计算体质量指数,同时进行 X 线骨密度仪检测 BMD 和空腹采血检测 β -CTX, P1NP, N-MID 这 3 种骨标志物,作为基础值。对照组不作任何处理,只叮嘱 3 个月后再检测 BMD 和骨标志物,观察其变化率。试验组予以碳酸钙维生素 D3 片口服,连续服用 3、6、12、18 个月后再检测其 BMD 和骨标志物,比较其变化率。变化率=(N 月的指标数值-基础数值)/基础数值 \times 100%。

1.3 观察项目与指标

1.3.1 BMD 检测 使用美国通用公司 Lunar iDXA 型双能 X 线骨密度仪,测量部位为腰椎 L1~4 正位和股骨近端,由两位工作经验丰富的放射科医师进行检测(每天测量前均用腰椎模型进行仪器精密度质控测试),共同确诊。参照世界卫生组织(WHO)诊断标准^[6]记录结果。

1.3.2 骨标志物检测 当天空腹抽血 5 mL,离心留取血清-80℃保存待测,收集完标本后一次性完成检测,以消除批间差异。骨标志物的测定采用罗氏 COBAS E601 全自动电化学发光免疫分析仪检测,配套检测试剂。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前、治疗后各指标比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选对象描述 参加研究的两组人员基本资料比较差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性,见表 1。两组人员各检测指标在基线时相差不明显,见表 2。

表 1 两组受试人员在基线时的特征($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组	试验组
年龄(岁)	62.70 \pm 4.56	61.50 \pm 3.80
身高(cm)	156.90 \pm 5.53	158.60 \pm 5.94
体质量(kg)	62.00 \pm 6.2	65.80 \pm 7.8
体质量指数(kg/m ²)	25.18 \pm 1.73	26.15 \pm 2.01

表 2 两组人员各检测实验室指标在基线时比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组	试验组	<i>t</i>	<i>P</i>
B-CTX(ng/mL)	0.760 \pm 0.184	0.820 \pm 0.152	0.824	>0.05
N-MID(ng/mL)	21.830 \pm 8.75	22.230 \pm 7.63	1.640	>0.05
P1NP(ng/mL)	58.070 \pm 18.49	59.860 \pm 12.59	0.570	>0.05
BMD(g/cm ²)	0.817 \pm 0.073	0.835 \pm 0.042	1.510	>0.05

2.2 两组人员 3 个月后检测指标变化情况 对照组 3 种标志物分别增加了 11%、8%、13%。表明绝经女性骨转换率较高,骨量流失较大,存在较高的骨质疏松风险。而试验组 3 种标志物平均变化率分别下降了 25%、10%、12%,表明骨转换在逐

步减慢。见表 3(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

2.3 试验组治疗期骨转换标志物与 BMD 变化情况 试验组经过治疗后,3 种骨标志物均出现下降的趋势。 β -CTX 在治疗 3 个月后即可看到显著下降,6 个月后较基础值下降了 47%,此后直至 18 个月基本保持在相近的水平;N-MID 和 P1NP 反应时间相似,在治疗前期浓度下降较慢,6 个月后较基础值下降了 33% 和 31%,18 个月后平均变化率为 57% 和 52%;而 BMD 在治疗前 6 个月基本无变化,直至 12 个月后才有明显改变。见表 4。

表 4 试验组治疗期骨转换标志物与 BMD 变化情况($\bar{x}\pm s$)

检测时间	β -CTX (ng/mL)	P1NP (ng/mL)	N-MID (ng/mL)	BMD (g/cm ²)
基线	0.82 \pm 0.152	59.86 \pm 12.59	22.23 \pm 7.63	0.835 \pm 0.042
治疗 3 个月	0.615 \pm 0.114	52.68 \pm 11.88	20.01 \pm 6.88	0.833 \pm 0.051
治疗 6 个月	0.435 \pm 0.121	40.11 \pm 13.33	15.34 \pm 5.75	0.837 \pm 0.071
治疗 12 个月	0.394 \pm 0.101	27.54 \pm 10.10	11.56 \pm 6.21	0.918 \pm 0.066
治疗 18 个月	0.378 \pm 0.132	25.69 \pm 11.73	10.71 \pm 5.63	1.040 \pm 0.520

2.4 3 种骨标志物在试验阶段不同时期水平变化情况 图 1 显示(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”) β -CTX 的变化情况。 β -CTX 在基线时平均值约为 0.82 ng/mL,补充碳酸钙维生素 D3 后,在 3 个月内平均下降了 25%,6 个月后平均下降了 47%,此后直至 18 个月基本保持在相近的水平。图 2 显示(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”),N-MID 和 P1NP 具有相似的特征。在观察初期浓度下降较慢,直至第 6 个月开始才有明显的下降,1 年后基本保持在相近的水平。

3 讨论

骨质疏松的发生是一个缓慢、渐进的过程。健康人随着年龄的增长,BMD 都会呈现降低的趋势。绝经后女性由于卵巢功能出现生理性衰退,雌激素合成和分泌减少,致溶骨作用加强,同时,骨对甲状旁腺素敏感性增加,容易促进骨吸收^[7],导致骨吸收超过骨形成^[8],因此,绝经后的女性会经历一个突发的大量的骨量流失。在绝经当年,会流失全部骨量的 10%,随后每年约流失 2%~5%,一生可丢失峰值骨量的 30%~40%^[9]。

目前 WHO 制定的骨质疏松诊断标准是双能 X 射线 BMD 测量的诊断标准,BMD 测定小于 2.5 个标准差,临床确诊为骨质疏松症^[5]。但在临床实际应用中,由于不同的仪器检测的 BMD 值相差较大,而且费用相对较高,变化相对滞后,不能发现早期骨质疏松,应用受到限制。

骨标志物是近年来检测骨质疏松症敏感的新指标, β -CTX 反映骨吸收,它是 I 型胶原蛋白的羧基端降解产物,骨吸收增强时,I 型胶原降解,形成的 C-末端肽降解为 β -CTX 入血;P1NP 是骨形成标志物,它在 I 型胶原合成过程释放出来,当造骨细胞合成减少时,P1NP 水平就下降,反映了新合成的 I 型胶原蛋白的变化,受昼夜节律和饮食的影响较少^[10-11],且不受激素的影响^[12],是反映骨形成更特异和敏感的指标。N-MID 是稳定性较强的骨钙素羧基片端,是成熟成骨细胞分泌的一种特异性非胶原蛋白,可直接反映骨形成状况^[13]。

虽然骨标志物不能作为骨质疏松的金标准,但通过检测血

中骨标志物的水平,可以了解内组织新陈代谢情况。在试验组的 50 例绝经女性中。前 3 个月 BMD 比较,无明显变化,但 3 种骨标志物 β -CTX, P1NP, N-MID 已发生明显改变,变化率分别为 111%、113%、108%。结果表明,在绝经女性中,骨骼代谢转换率很高。骨转换加快,高度提示骨量流失,并进一步预测骨质疏松的风险。这与以往的研究相符^[14]。在绝经女性当中,血清标志物与 BMD 呈反向相关,长期来看和骨量流失以及脊椎骨折风险有关联^[15]。国外近期多项研究显示,骨代谢标志物能独立预测骨折风险^[16],骨标记物的增高,甚至能独立预测骨质疏松女性的髌部骨折发生率^[17],以及帮助鉴别绝经后骨折风险女性^[18]。动态监测骨标志物,有助于判断骨转换类型,骨丢失速率和骨折风险的评估。

维生素 D 不足和缺乏是发生脆性骨折的重要危险因素。女性群体中骨骼代谢转换率已经很高,且维生素 D 水平低下,加上膳食中钙质的摄取量不足,长期下去就会导致骨量丢失。有研究表明,钙维生素 D 复合物能调节甲状旁腺和细胞因子,减少骨吸收和皮质骨多孔性,刺激骨生长因子和骨基质蛋白(I 型胶原、骨钙素、骨桥蛋白)生成,修复骨微细的损伤,促进骨矿化,调节骨重建,提高骨质量^[19]。为此,本研究对试验组 50 例绝经女性予以碳酸钙维生素 D3 片服,同时嘱予合理运动,并进行了长达 18 个月骨标志物和 BMD 的跟踪,以分析 BMD 与骨标志物的关系,作为预防骨质疏松的一种研究手段。本研究显示,运动联合维生素治疗,可以显著影响 3 个骨标志物的水平。在治疗前后 3 个月的比较中,3 种骨标志物 β -CTX, P1NP, N-MID 已充分发生变化,分别下降了 25%、12%、10%,而 BMD 基本无变化。这表明,骨转换指标的改变优先于 BMD。在监测患者抗重吸收治疗时,3 种骨标志物与 BMD 呈反比关系,但 3 种骨标志物具有不同的特点。 β -CTX 在治疗早期 3 个月内即可以看到浓度显著下降,在治疗 6 个月后基本变化不明显,而 P1NP 和 N-MID 反应时间较长,浓度下降较慢。在药物吸收后最长 6 个月才有较明显变化,1 年后基本维持在一定的水平。而 BMD 的检测,虽然也用于抗骨质疏松治疗疗效的判断,但由于 BMD 只反映骨矿物水平多少,不能反映骨基质^[20],以及骨转移和骨强度的变化。因此不适合短期的随访检测。本研究也证实了 BMD 监控药物疗效至少需要 12 个月以上。

总之,坚持运动和持续补充维生素,能有效地帮助绝经后女性明显降低骨骼吸收和改善维生素 D 水平。对早期预防骨质疏松和提高绝经女性生活质量有重大的意义。

参考文献

[1] Suzuki T. Risk factors for osteoporosis in Asia[J]. *J Bone Min Metab*, 2001, 19(1):133-141.

[2] Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption Varies Within the reference rang for serum 25-hydroxy Vitamin D [J]. *J Am Coll Matr*, 2003, 22(1):142-146.

[3] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 年骨质疏松症中国白皮书[J]. *中华健康管理学杂志*, 2009, 3(3):148-154.

[4] Lau EM, Lee JK, Suriwongpaisal P, et al. The incidence of hip fracture in four Asian countries: The Asian Osteoporosis Study

(AOS)[J]. *Osteoporos Int*, 2001, 12(3):239-243.

[5] Dhingra V, Lau E. The Asian Audit. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Asia[J]. *Intern Osteop Found*, 2009, 20(1):232-234.

[6] 陆凤翔. 内科临床处方[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2002:651.

[7] 林宇清. 雌激素对骨质疏松的防治及骨转换中的作用[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(11):728-729.

[8] Smith E, Coetzee GA, Frenkel B. Glucocorticoids inhibit cell cycle progression in differentiating osteoblasts via glycogen synthase kinase-3beta[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(20):18191-18197.

[9] Far JN, Khosla S, Miyabara Y, et al. Effects of estrogen with micronized progesterone on Cortical and trabecular bone mass and microstructure in recently postmenopausal women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1):249-257.

[10] Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, et al. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements[J]. *Bone*, 2002, 30(6):886-890.

[11] Koivula MK, Risteli L, Risteli J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen(PINP) in serum[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(12):920-927.

[12] Hernández MV, Guanabens N, Alvarez L, et al. Immunocytochemical evidence on the effects of glucocorticoids on type I collagen synthesis in human osteoblastic cells[J]. *Calcif Tissue Int*, 2004, 74(3):284-293.

[13] Kusumi T, Kusumi A. Osteocalcin/bone gla protein(BGP)[J]. *Nihon Rinsho*, 2004, 62(Suppl 2):136-140.

[14] 黎卓华, 崔敏涛, 吴丽川, 等. 3 种内标志物在绝经后妇女骨质疏松诊断中的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(8):914-915.

[15] Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(1):1683-1704.

[16] Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction[J]. *J Br Menopause Soc*, 2003, 9(1):10-15.

[17] Shiga T, Tsuji Y, Fujioka M, et al. Risk factors for hip fracture in Japanese elderly women with osteoporosis: applicability of biochemical markers in bone turnover[J]. *Gerontol Int*, 2009, 9(1):69-74.

[18] Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(12):1683-1704.

[19] 林华. 骨质疏松临床治疗的选择与实施——骨质疏松的个体化治疗[J]. *国外医学内分泌学分册*, 2003, 23(2):101-103.

[20] Huopio J, Kroger H, Honkanen R, et al. Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study[J]. *Osteoporos Int*, 2000, 11(3):219-227.

(收稿日期:2015-10-22)

