

## 不同剂量雌激素在绝经后骨质疏松症治疗中的作用

段定红

(复旦大学附属妇产科医院 上海 200011)

**【摘要】** 目的 研究不同剂量雌激素对绝经后骨质疏松症的治疗作用。方法 69例绝经<4年的妇女被随机分为3组(每组23例),A组给予倍美力0.625 mg+安宫黄体酮2 mg+钙尔奇D片1 g/d;B组给予倍美力0.3 mg+安宫黄体酮2 mg+钙尔奇D片1 g/d;C组给予安慰剂+钙尔奇D片1 g/d;连续用药2年。在用药前、用药后6、12、24个月分别检测骨密度、骨代谢生化指标、骨细胞调节因子、子宫内膜增厚及乳房情况。结果 A组和B组在用药后一年骨密度有明显提高,而C组在一年后骨密度呈下降趋势。治疗组中均未发现子宫内膜的异常增生。骨代谢生化指标及血清IL-6水平在用药6个月时就有显著下降。结论 在绝经早期的妇女中,小剂量雌激素加钙剂能防治骨质疏松症的发生,增加HRT(性激素替代疗法)的安全性,降低子宫内膜过度增厚和阴道出血的发生率。此种雌激素加钙剂防治骨质疏松症的联合治疗方案值得推广。

**【关键词】** 骨质疏松; 绝经后; 雌激素; 骨密度; 骨代谢

**【中国图书馆分类法分类号】** R 711.75

## Different Dose Hormone-Replacement Therapy in Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

DUAN Ding-hong

(Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China)

**【Abstract】 Purpose** To study the effects of prevention and treatment in postmenopausal osteoporosis with different dose hormone replacement therapy. **Methods** Sixty-nine postmenopausal women were divided into three groups ( $n = 23$  per group): Group A to receive daily oral conjugated estrogen (Premarin 0.625 mg) in combination with medroxyprogesterone acetate and calcium carbonate (1 g/d); group B to receive daily oral conjugated estrogen (Premarin 0.3 mg) in combination with medroxyprogesterone acetate and calcium carbonate (1 g/d); group C to receive placebo and calcium carbonate (1 g/d) for two years. We observed bone mineral density, biochemical markers and IL-6. We also followed up endometrium thickness and breast. Examinations were scheduled to be performed pre-therapy and after 6, 12, 18, 24 months of therapy. **Results** Bone mineral density of group A and B increased significantly one year after treatment. Bone mineral density of group C decreased in one year. No endometrial hyperplasia was observed in any of the three groups. The biochemical markers decreased at 6 months and remained low thereafter. We also observed a similar decrease in serum levels of IL-6. **Conclusions** Lower-dose HRT are effective in long-term prevention of postmenopausal osteoporosis, and prevents endometrium hyperplasia and decrease the vaginal bleeding rate.

**【Key words】** osteoporosis; postmenopausal; estrogen; bone mineral density

雌激素缺乏是绝经后妇女骨丢失的主要原因。性激素替代治疗能有效预防绝经后骨质疏松症的发生。但在同时,雌激素有可能增加内膜病变及乳房癌的发生。因此,如何提高性激素替代治疗的有效性和安全性是目前需要探讨的问题。本文报道绝经

后妇女给予不同剂量的雌激素,观察其用药前后骨密度、骨代谢生化指标、骨细胞因子的变化,随访用药后可能出现的内膜增生和乳房症状,从而为选择最佳有效剂量的性激素替代治疗提供依据。

## 对象和方法

**对象选择和标本采集** 受试对象为2000年5月至2001年8月我院门诊69例绝经后病人,自然绝经不超过4年,年龄为48~57岁,平均年龄 $52 \pm 6.21$ 岁。随机平均分为3组(每组23例),A组给予倍美力0.625 mg+安宫黄体酮2 mg+钙尔奇片1 g/d;B组给予倍美力0.3 mg+安宫黄体酮2 mg+钙尔奇片1 g/d;C组给予安慰剂+钙尔奇片1 g/d。随访用药前、用药后6、12、18、24个月的骨密度、骨代谢生化指标及子宫内膜情况、阴道流血情况和乳房症状。

**方法** 所有受试者于晨时空腹采静脉血10 mL,予离心后,  $-20^{\circ}\text{C}$  保存。采血完毕,留取中段尿5 mL,  $-20^{\circ}\text{C}$  保存。检测项目及方法:尿吡啶诺啉交联蛋白(Pyd)和血骨碱性磷酸酶(BAP),血骨钙素(BGP),血I型胶原羧基末端终肽(CICP),均采用酶联免疫吸附法,药盒由美国 Metra Biosystems

公司生产。血白介素-6(IL-6),采用酶联免疫法(ELISA法),试剂盒为美国 GENZYME 公司生产。运用由 Myriad Ultrasound Systems Ltd 生产的 Sound Scand 2000 型超声骨密度仪测定胫骨传导速度, B超测定子宫内膜厚度。

**统计** 所有数据均采用均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。运用由美国疾病控制中心(CDC)流行病学室和WHO AIDS病全球控制小组研制的Epi Info 6疾病数据管理软件进行数据分析。

## 结 果

**骨密度的变化情况(表1)** A组及B组妇女在用药12个月后,骨超声速度(m/s)有明显提高。而C组妇女超声速度呈下降趋势。

**骨代谢生化指标及骨调节因子的变化情况(表2)** 用药6个月后,A组和B组妇女的骨形成指标及吸收指标均明显下降。

表1 骨超声声速测定结果

Tab 1 Change of bone mineral density

Time	Group		
	A	B	C
Before treatment	3 584.319 $\pm$ 153.378	3 602.142 $\pm$ 159.98	3 678.345 $\pm$ 145.901
After treatment 6 month	3 767.432 $\pm$ 149.918	3 810.324 $\pm$ 160.312	3 612.476 $\pm$ 141.872
After treatment 12 month	3 981.123 $\pm$ 150.436 <sup>(1)</sup>	3 987.254 $\pm$ 149.548 <sup>(1)</sup>	3 513.769 $\pm$ 127.982
After treatment 18 month	3 891.364 $\pm$ 149.903	3 935.254 $\pm$ 142.814	3 498.802 $\pm$ 132.141
After treatment 24 month	3 979.392 $\pm$ 144.481	3 994.812 $\pm$ 139.316	3 438.391 $\pm$ 128.391

<sup>(1)</sup>  $P < 0.05$ , Compared with before treatment

表2 骨代谢生化指标及骨调节因子测定结果

Tab 2 Change of biochemical markers of bone metabolism and IL-6

Marker	A			B		
	0 month	6 months	12 months	0 month	6 months	12 months
Markers of Formation						
BGP(ng/mL)	12.3 $\pm$ 2.0	9.2 $\pm$ 1.2	9.8 $\pm$ 2.1	11.8 $\pm$ 1.2	8.2 $\pm$ 1.1	8.4 $\pm$ 1.9
BAP( $\mu\text{g/L}$ )	37.3 $\pm$ 3.4	32.1 $\pm$ 2.9	33.2 $\pm$ 3.1	36.9 $\pm$ 3.2	31.2 $\pm$ 2.6	30.3 $\pm$ 2.3
CICP(ng/mL)	108.1 $\pm$ 8.2	81.2 $\pm$ 6.4 <sup>(1)</sup>	81.3 $\pm$ 6.9	110.3 $\pm$ 8.4	78.3 $\pm$ 7.9 <sup>(1)</sup>	82.4 $\pm$ 7.4
Markers of Resorption						
Pyd/Cr(nmol/L/mmol/L)	62.1 $\pm$ 6.0	52.1 $\pm$ 4.8 <sup>(1)</sup>	51.6 $\pm$ 4.4	63.3 $\pm$ 4.2	49.4 $\pm$ 4.1 <sup>(1)</sup>	42.4 $\pm$ 3.5
IL-6(pg/mL)	59.2 $\pm$ 4.1	41.2 $\pm$ 3.4 <sup>(1)</sup>	39.2 $\pm$ 3.1	57.3 $\pm$ 4.9	37.9 $\pm$ 3.0 <sup>(1)</sup>	35.3 $\pm$ 3.3

<sup>(1)</sup>  $P < 0.05$ , Compared with 0 month

**用药后随访** A组及B组妇女在6、12个月及2年后超声测定均未发现子宫内膜异常增生(超声测定提示子宫内膜 $<5$  mm)。

A组中偶有乳房及乳头胀痛症状者2例。B组中偶有上述症状者8例。上述两组出现症状的妇女在停药后消失。

## 讨 论

绝经后卵巢功能衰退,雌激素缺乏,引起骨吸收亢进,使骨形成与吸收的偶联失衡,从而引起骨质疏松。文献报道,一般在绝经早期,骨量减少明显,

年减少峰值率最高达 5.2%、均值为  $2.46 \pm 0.61\%$ , 因此在绝经早期予预防性用药, 补充性激素效果最佳。所以我们选择了绝经年限 < 4 年的妇女给予替代治疗。在本实验中, 用药一年后, 不同剂量雌激素均能使骨量明显提高, 而对照组一年后骨密度呈下降趋势。

3 组妇女在骨量明显改变之前, 骨代谢生化指标都已发生变化, 表明在雌激素水平改变时, 骨密度不变但骨转换已经有了明显改变。两种不同剂量的治疗相比, 低剂量雌激素 + 孕激素组 (A 组) 的骨密度有较平缓的升高, 提高 6.2%, 而常规剂量雌激素组 + 孕激素组 (B 组) 则提高了 7.4%。在 2 组妇女中均没有发生子宫内膜的过度增生, 表明孕激素有一个很好的对抗雌激素、避免内膜异常增生的作用。而低剂量雌激素加钙剂联合治疗同样达到提高骨密度效果。

血清 IL-6 水平被作为骨丢失的标志而进行了测定。结果发现, IL-6 在用药后明显降低。IL-6 是雌激素不足引起骨丢失的主要细胞因子, 对破骨细胞的分化与功能有重要影响, 促进破骨细胞前体细胞的增殖、分化, 刺激破骨细胞聚集, 抑制破骨细胞凋亡, 增加局部破骨细胞数目, 诱导骨吸收。目前知道, IL-6 对骨丢失的作用, 随绝经年限的延长而逐步减弱。而在绝经超过 10 年的女性中无明显意义。因此, 在绝经早期妇女中, IL-6 是很重要的反应骨丢失的标志。

由于雌激素对子宫内膜及乳房的致癌作用, 曾一度使 HRT 的使用下降。目前的主要问题是讨论如何安全地使用雌激素。HRT 的目的在于使绝经后处于不健康状况的妇女恢复健康状况, 并非使她们获得绝经前的激素水平, 从而提醒我们探索 HRT 合适的制剂、剂量和用药方法。

通过本课题研究, 我们认为, 低剂量雌激素 + 孕激素 + 钙剂用药同样能提高和保持骨密度、减少副作用的发生并为改变骨转换、防止骨质疏松的发生

提供有效、安全的治疗。此种联合治疗绝经后骨质疏松症的方案值得推广。

#### 参 考 文 献

- 1 Figueras F, Castelo-Branco C, Pons F, Sanjuan A, *et al.* Effect of continuous and sequential oral estrogen-progestogen replacement regimens on postmenopausal bone loss: a 2-year prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001 Dec 1, 99(2): 261
- 2 Morishige K, Matsumoto K, Ohmichi M, *et al.* Clinical features affecting the results of estrogen replacement therapy on bone density in Japanese postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest*, 2001, 52(4): 223
- 3 Delmas PD. HRT in the prevention and treatment of osteoporosis. *J Epidemiol Biostat*, 1999, 4(3): 155 - 60, discussion 160. Review
- 4 Pines A, Katchman H, Villa Y, *et al.* The effect of various hormonal preparations and calcium supplementation on bone mass in early menopause. Is there a predictive value for the initial bone density and body weight? *J Intern Med*, 1999 Oct, 246(4): 357
- 5 Genazzani AR, Gambacciani M. Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century. *Maturitas*, 1999 May 31, 32(1): 11. Review
- 6 White JP, Schilling JS. Postmenopausal hormone replacement: historical perspectives and current concerns. *Clin Excell Nurse Pract*, 2000 Sep, 4(5): 277. Review
- 7 Purdie DW. Consequences of long-term hormone replacement therapy. *Br Med Bull*, 2000, 56(3): 809. Review
- 8 Sypniewska G, Chodakowska-Akolinska G. Bone turnover markers and estradiol level in postmenopausal women. *Clin Chem Lab Med*, 2000 Nov, 38(11): 1115
- 9 Hamwi A, Ganem AH, Grebe C, *et al.* Markers of bone turnover in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med*, 2001 May, 39(5): 414
- 10 Cure-Cure C, Cure-Ramirez P. Hormone replacement therapy for bone protection in multiparous women: when to initiate it. *Am J Obstet Gynecol*, 2001 Mar, 184(4): 580

(收稿日期: 2002-12-18)(编辑: 沈 玲)