

## 运动结合雌激素疗法对绝经早期妇女骨密度的影响

何 慧, 蒋玲珍

(南京医科大学附属苏州医院东区妇产科, 江苏 苏州 215000)

**[摘要]** 目的: 观察运动干预结合雌激素补充对绝经早期妇女骨密度的影响。方法: 将 120 例绝经早期妇女随机分为综合组、雌激素组 and 对照组, 综合组每日口服利维爱+钙尔奇 D, 并进行有氧运动训练(3 次/周, 1 h/次); 雌激素组每日口服利维爱+钙尔奇 D, 对照组每日口服钙尔奇 D。于治疗前、治疗 12 个月后分别测定第 2~4 腰椎(L2~4)骨密度(BMD)、血清骨钙素(BGP)、尿吡啶啉(U-Pyd/Cr), 以及全身疼痛改善情况和子宫内膜变化情况。结果: 治疗 12 个月后综合组和雌激素组的腰椎总 BMD 分别较治疗前增加了 21.04% ( $P < 0.05$ ) 和 12.98% ( $P < 0.05$ ), 血清 BGP 分别升高 40.59% ( $P < 0.05$ ) 和 34.25% ( $P < 0.05$ ), U-Pyd/Cr 分别下降 32.28% ( $P < 0.05$ ) 和 21.71% ( $P < 0.05$ ), 两组比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两治疗组各项指标较对照组均有显著变化 ( $P < 0.05$ )。综合组与雌激素组疼痛改善率较对照组显著 ( $P < 0.05$ )。3 组子宫内膜治疗前后无明显变化。结论: 运动干预结合雌激素补充能有效提高绝经早期妇女骨密度。

**[关键词]** 运动; 激素替代疗法; 绝经; 骨密度

**[中图分类号]** R446.11

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2012)05-703-03

绝经后妇女因雌激素水平迅速下降, 骨代谢加快, 造成骨形成与骨吸收之间的失衡, 使骨矿量逐渐丢失, 易患骨质疏松症。雌激素替代疗法(ERT)治疗绝经后骨质疏松在国内已被广泛使用, 其临床疗效确切。同时运动也是防治老年骨质疏松的有效方法。自 2004~2010 年以来, 本院采用随机对照试验方法, 观察雌激素补充结合运动疗法对绝经早期妇女骨密度及骨代谢指标的影响, 现报道如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选择妇科门诊自然绝经( $16.8 \pm 4.2$ )个月的妇女 120 例, 平均年龄( $51.5 \pm 0.5$ )岁。均有完整的子宫, 子宫内膜厚度  $< 5$  mm。无血栓及心肌梗死病史, 无甲状腺疾病, 无严重骨关节疾病, 无严重高血压和糖尿病, 无性激素使用禁忌证, 治疗前 3 个月内无雌、孕、雄激素类药物使用史, 6 个月内无降钙素及双磷酸盐、1 年内无氟化物使用史。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 分组和治疗方法

入选病例均自愿签署知情同意书, 按随机数字法分为综合组、雌激素组和对照组, 每组 40 例。综合组口服利维爱 2.5 mg/d, 每日睡前口服, 同时加服钙尔奇 D 600 mg, 并进行有氧运动训练。有氧运动训练根据个人爱好, 可进行慢跑、广场舞、太极拳

等几种, 运动强度以不超过本人最大心率(170-年龄)的 80% 为准, 每周 3~5 次, 每次 60 min。雌激素组口服利维爱 2.5 mg/d, 每日睡前口服, 同时加服钙尔奇 D 600 mg。对照组每日服钙尔奇 D 600 mg。于入组后的 3、6、9、12 个月进行随访。3 组病例一般情况差异无统计学意义。

##### 1.2.2 评价指标及检测方法

骨密度(BMD): 治疗前和治疗第 12 个月时测定。采用美国 GE 公司的 LUNAR-PIXI 型双能 X 线骨密度仪测量第 2~4 腰椎(L2~4)的骨密度。

骨代谢指标于治疗前和治疗的第 12 个月时测定。骨形成指标: 空腹采集静脉血, 测定血清骨钙素(BGP)。骨吸收指标: 留清晨空腹尿, 测定尿吡啶啉(U-Pyd), 同时测尿肌酐(Cr)校正。BGP 和 U-Pyd 均采用 ELISA 检测, 试剂由美国 Metra 生物系统公司提供。

疼痛的评价: 治疗 12 个月后复查全身疼痛情况。疼痛分级标准: 0 级无疼痛; I 级为注意力集中时感觉疼痛; II 级为注意力分散时能感觉痛; III 级为夜间痛醒或影响睡眠。疗效判定标准: 显效: 疼痛减轻 2 级或 2 级以上或疼痛消失; 有效: 疼痛减轻 1 级; 无效: 疼痛无改善。疼痛改善率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

子宫内膜厚度: 腹部 B 超(单层法)进行子宫内膜厚度检测, 子宫内膜厚度  $> 5$  mm 者取子宫内膜进

行病理检查。

入组后的 3、6、9、12 个月进行随访, 检查有无骨折、跌倒、心电图、血压、血糖以及服药后乳房胀感和胃肠道不良反应。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS10.0 软件处理, 组内比较采用配对 *t* 检验, 组间比较采用方差分析, 疼痛改善率比较采用  $\chi^2$  检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 随诊情况

完成 12 个月观察者共 105 例(87.5%), 其中综合组 34 例, 雌激素组 36 例, 对照组 35 例。未按时服药和未按规定进行运动治疗的病例, 均做退出处理。所有患者随访过程中无新发骨折, 治疗前后心电图、血压、血糖均无明显变化。综合组与雌激素组治疗初少数患者有乳房胀感和胃纳减退, 随后自然消退。

### 2.2 腰椎总 BMD

治疗前各组间的腰椎总 BMD 无显著差异。治疗 12 个月后, 综合组、雌激素组的 BMD 较治疗前分别

提高了 21.04% (*P* < 0.05) 和 12.98% (*P* < 0.05), 对照组的 BMD 较治疗前降低了 5.42% (*P* < 0.05), 综合组的 BMD 变化较其他两组明显, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05, 表 1)。

表 1 腰椎总 BMD 比较 (g/cm<sup>3</sup>,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | <i>n</i> | 治疗前           | 治疗后                          |
|------|----------|---------------|------------------------------|
| 综合组  | 34       | 0.651 ± 0.039 | 0.784 ± 0.052 <sup>**Δ</sup> |
| 雌激素组 | 36       | 0.647 ± 0.040 | 0.731 ± 0.059 <sup>**</sup>  |
| 对照组  | 35       | 0.648 ± 0.047 | 0.612 ± 0.046 <sup>*</sup>   |

与治疗前比较, <sup>\*</sup>*P* < 0.05; 与对照组比较, <sup>\*</sup>*P* < 0.05; 与雌激素组比较, <sup>Δ</sup>*P* < 0.05。

### 2.3 骨代谢指标

治疗前各组骨代谢指标无显著差异。治疗 12 个月后, 综合组、雌激素组和对照组的 BGP 较治疗前分别提高了 40.59% (*P* < 0.05)、34.25% (*P* < 0.05) 和 27.74% (*P* < 0.05); 同时治疗 12 个月后, 综合组、雌激素组的 U-Pyd/Cr 较治疗前分别降低了 32.28% (*P* < 0.05) 和 21.71% (*P* < 0.05), 而对照组的 U-Pyd/Cr 却增加了 14.02% (*P* < 0.05)。综合组的 U-Pyd/Cr 变化较其他两组明显, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05, 表 2)。

表 2 骨代谢指标比较

( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | <i>n</i> |     | BGP(μg/L)                  | U-Pyd/Cr(nmol/mmol)         |
|------|----------|-----|----------------------------|-----------------------------|
| 综合组  | 34       | 治疗前 | 5.07 ± 0.53                | 43.09 ± 3.07                |
|      |          | 治疗后 | 7.07 ± 0.57 <sup>**Δ</sup> | 29.56 ± 2.75 <sup>**Δ</sup> |
| 雌激素组 | 36       | 治疗前 | 5.06 ± 0.53                | 42.76 ± 2.91                |
|      |          | 治疗后 | 6.81 ± 0.52 <sup>**</sup>  | 33.54 ± 3.18 <sup>**</sup>  |
| 对照组  | 35       | 治疗前 | 5.02 ± 0.52                | 42.57 ± 3.25                |
|      |          | 治疗后 | 6.38 ± 0.47 <sup>*</sup>   | 48.61 ± 3.54 <sup>*</sup>   |

与治疗前比较, <sup>\*</sup>*P* < 0.05; 与对照组比较, <sup>\*</sup>*P* < 0.05; 与雌激素组比较, <sup>Δ</sup>*P* < 0.05。

### 2.4 治疗前后疼痛评价

治疗前各组疼痛级别构成无显著差异。经 1 年的随访, 综合组、雌激素组和对照组疼痛改善率分别为 94.12%、86.11% 和 17.14%。综合组较其他两组改善明显 (*P* < 0.05, 表 3)。

### 2.5 子宫内膜变化情况

经阴道 B 超检查显示, 治疗 12 个月后, 各组子宫内膜厚度均无明显变化 (*P* > 0.05, 表 4)。综合组与雌激素组各有 1 例患者子宫内膜厚度 > 5 mm, 经病理检查均无子宫内膜不典型增生。

## 3 讨论

骨质疏松是老年人最常见的代谢性骨病, 是一种与年龄相关的缓慢骨丢失, 特征为全身骨量明显

减少, 骨组织纤维结构改变, 骨脆性增高和骨折危险性增加<sup>[1]</sup>。绝经期妇女患病率较高, 妇女在绝经期内骨量丢失明显加快, 这与绝经后妇女卵巢功能减退雌激素水平降低密切相关。BGP 是活跃、成熟的成骨细胞分泌的非胶原蛋白, 是骨形成的决定因素。血清 BGP 与骨内 BGP 含量呈正相关, 测定血中 BGP 浓度可以反映骨组织中 BGP 水平。U-Pyd/Cr 是骨吸收的特异而敏感的指标。本研究中雌激素组的 BMD、骨形成指标较对照组显著提高, 而骨吸收指标较对照组明显降低, 这可能是由于雌激素在抑制骨吸收和促进骨形成两方面均有作用。雌激素一方面通过与破骨细胞、成骨细胞及骨髓间充质干细胞上的雌激素受体结合, 直接抑制破骨细胞吸收功能, 同时增强成骨细胞的分化、增殖及活性而促进骨形

表 3 治疗后各组疼痛改善情况

(n)

| 组别   | n  | 显效 | 有效 | 无效 | 疼痛改善率(%)            |
|------|----|----|----|----|---------------------|
| 综合组  | 34 | 18 | 14 | 2  | 94.12 <sup>#Δ</sup> |
| 雌激素组 | 36 | 12 | 19 | 5  | 86.11 <sup>#</sup>  |
| 对照组  | 35 | 1  | 5  | 29 | 17.14               |

与对照组比较,<sup>#</sup>*P* < 0.05;与雌激素组比较,<sup>Δ</sup>*P* < 0.05。

表 4 治疗前后子宫内膜厚度 (mm,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | n  | 治疗前       | 治疗后       |
|------|----|-----------|-----------|
| 综合组  | 34 | 2.6 ± 1.2 | 2.9 ± 1.3 |
| 雌激素组 | 36 | 2.5 ± 1.4 | 2.8 ± 1.5 |
| 对照组  | 35 | 2.4 ± 1.1 | 2.2 ± 1.2 |

成<sup>[2]</sup>;另一方面还可以上调骨保护素(OPG)等调节因子抑制破骨细胞功能,而促进降钙素的合成和分泌,促进骨合成<sup>[3]</sup>。

运动作为骨质疏松非药物治疗的首选方法,不仅能改善老年妇女运动功能,还能减缓围绝经期妇女骨量丢失,促进骨形成,对绝经后骨质疏松症的发生有明显的防治作用<sup>[4]</sup>。运动过程中反复的牵张负荷可以导致骨形成蛋白-2(BMP-2)的表达增加和碱性磷酸酶分泌增强<sup>[5]</sup>。另外研究认为,伴随心动脉搏动发生的流体剪切力可以诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化<sup>[6]</sup>,运动过程中流体剪切力增强,不仅能抑制骨量丢失,而且能促进骨细胞释放合成因子加快骨形成<sup>[7]</sup>。研究提示,有氧运动、抗阻运动及承重可以提高绝经后妇女的 BMD,中等强度运动对骨形成有正向作用,而高强度运动会降低 BMD<sup>[8]</sup>。因此本研究选择了适合老年人的中等强度有氧运动项目。

雌激素和运动通过不同的机制调节骨代谢,但这两种因素的调节作用并不是完全独立的。本研究结果显示综合组腰椎 BMD 改善较雌激素组改善明显,这提示在提高绝经后妇女骨密度方面,运动疗法和雌激素替代疗法有协同作用,这可能是因为运动可以提高绝经妇女骨骼肌中雌激素受体的表达量及活性。本研究中对照组的 BMD 降低,BGP 和 U-Pyd/Cr 均增高;而综合组的 BGP 水平明显升高的同时伴有 U-Pyd/Cr 显著降低,这提示运动疗法与雌激素替代疗法联合可能在抑制骨吸收方面也有协同作用。其机制可能是由于运动可以增加绝经后妇女血中的雌激素浓度,使骨组织对甲状旁腺激素的感受性降低,从而阻止骨量减少。

绝经后骨质疏松常见症状就是局部或全身疼痛,本研究结果中综合组与雌激素疼痛均有明显改

善,这与综合组与雌激素组骨代谢指标的改变一致。而且综合组疼痛改善率较雌激素组显著,这也提示运动与雌激素对于防治绝经后骨质疏松有协同作用。而对照组疼痛改善率较低,提示单独补充钙剂不能有效防治绝经后骨质疏松。长期服用雌激素会增加子宫内膜癌的风险,本研究中雌激素治疗 1 年未有明显不良反应,更长期限的治疗有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 刘 璠. 骨质疏松性骨折的流行病学研究进展 [J]. 实用老年医学, 2010, 24(5): 356-359
- [2] Martin-Millan M, Almeida M, Ambrogini E, et al. The estrogen receptor-alpha in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone[J]. Mol Endocrinol, 2010, 24(2): 323-334
- [3] Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress; a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis[J]. Endocr Rev, 2010, 31(3): 266-300
- [4] Tolomio S, Ermolao A, Lalli A, et al. The effect of a multicomponent dual-modality exercise program targeting osteoporosis on bone health status and physical function capacity of postmenopausal women [J]. J Women Aging, 2010, 22(4): 241-254
- [5] Rui YF, Lui PP, Ni M, et al. Mechanical loading increased BMP-2 expression which promoted osteogenic differentiation of tendon-derived stem cells [J]. J Orthop Res, 2011, 29(3): 390-396
- [6] Yourek G, McCormick SM, Mao JJ, et al. Shear stress induces osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. Regen Med, 2010, 5(5): 713-724
- [7] Hughes JM, Petit MA. Biological underpinnings of frost's mechanostat thresholds; the important role of osteocytes [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2010, 10 (2): 128-135
- [8] Martyn-St James M, Carroll S. High-intensity resistance training and postmenopausal bone loss; a meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2006, 17(8): 1225-1240

[收稿日期] 2012-01-04