



青春期女孩骨代谢生化标志物的变化特点及雌激素的调节作用

赵仁清

摘要: 青春期女孩雌激素的分泌在初潮时期迅速升高, 而反映骨代谢变化情况的生化标志物(bone biochemical marker)在血液中的水平明显下降, 这表明雌激素的水平与骨代谢生化标志物之间存在着相关性。骨代谢生化标志物的下降标志着长骨两端骺软骨的生长骨板逐渐愈合, 长骨内外表面骨组织合成减少, 骨密度、骨松质的重建减慢。雌激素导致的这些变化主要通过促进生长骨板中的软骨细胞及骨密质和骨松质中破骨细胞凋亡来实现。在青春早期桡骨骨折的发生率十分的高, 这可能与骨代谢生化标志物水平增高有关。另外, 女孩初潮时间推迟会导致中老年时期骨折的危险因素增高, 与同龄人相比骨密度下降。这都表明初潮时期女孩的雌激素分泌对骨骼的代谢有着重要的调节作用。

关键词: 青春期; 骨代谢生化标志物; 雌激素

中图分类号: G804.7 文献标识码: A

文章编号: 1006-1207(2008)03-0094-03

Influence of Estrogen on Bone Biochemical Markers in Pubertal Girls

ZHAO Ren-qing

(College of Physical Education and Health Sciences, Zhejiang Normal University, Zhejiang 321004, China)

Abstract: The increment in estrogen in pubertal girls is related to decrease in bone biochemical markers. This decrease indicates the closure of the epiphyseal growth plates, the decrease in periosteal apposition and endosteal resorption within cortical bone, and in bone remodelling within cortical and cancellous bone. Estrogen promotes these changes by promoting apoptosis of chondrocytes in the growth plate and osteoclasts. Early puberty is correlated with an increased risk of distal forearm fracture, and this may be related to the high rate of bone biochemical markers. A late menarche is a consistent risk factor for fracture and low bone mineral density in the postmenopausal period.

Key words: Puberty; Bone Biochemical Markers; Estrogen

1 前言

更年期妇女雌激素水平显著下降导致骨代谢生化标志物水平明显升高, 这是更年期骨质疏松发生率十分高的重要原因。与此相反, 青春期女孩雌激素分泌升高明显抑制骨代谢生化标志物的水平, 这个时期伴随骨代谢生化标志物的下降机体大约积累 25% 的最大骨量^[1]。因此, 雌激素的水平明显影响骨代谢生化标志物的变化, 本文集中讨论雌激素的变化对骨代谢生化标志物产生的影响及机制。

2 骨代谢生化标志物概述

我们通过测定骨代谢生化标志物可以了解女性青春期及更年期骨代谢变化情况, 通过测定血液、尿液中代谢活性物质的水平来监测全身骨骼代谢变化, 这种方法经济、安全、没有损伤、重复性好, 因此得到广泛的采用。当然, 这种方法也有不足之处, 比如它不能特异反映骨组织代谢情况, 另外循环血中的水平受到骨代谢生化标志物清除率的影响。

骨代谢生化标志物是由成骨细胞和破骨细胞分泌产生的, 成骨细胞分泌许多蛋白质, 这些物质大多数是具有特异性,

即只能由成骨细胞分泌。未成熟成骨细胞分泌的蛋白质物质如: 骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BAP), 它主要参与骨基质的钙化过程。还有分别来自 I 型骨胶原纤维 C、N 端的 PICP 和 PINP。成熟的成骨细胞还分泌骨钙素(osteocalcin, OC), 它对骨组织具有高度特异性。

反映骨组织分解代谢的活性物质主要有从 I 型胶原纤维降解的产物和抗酒石酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)。抗酒石酸性磷酸酶是由破骨细胞分泌的酶, 它在循环血中广泛的存在, 主要参与骨的吸收过程, 它在循环血中的变化可以反映骨的吸收过程情况。羟脯氨酸是胶原纤维的主要组成成分, 但是这种氨基酸从饮食中吸收、从其它蛋白质转化而来, 没法用免疫方法测定, 因此现在已经不再采用它作为反映骨组织分解代谢情况的指标。吡啶盐联结结构(pyridinium crosslinks)是在胶原纤维分子交错排列时, 在其分子内部和分子间起到加固作用、从赖氨酸及羟赖氨酸残基衍化而来, 这种联结结构包括吡啶啉(pyridinoline, PYD)和脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline, (DPD))。它们或者以原型从尿液中排泄, 或者与胶原纤维结合从而形成所谓 C-、N- 端粒的 CTX 和 NTX。

收稿日期: 2008-04-20

第一作者简介: 赵仁清(1970-), 男, 讲师, 博士研究生, 主要研究方向: 骨骼发育与健

作者单位: 1. 浙江金华浙江师范大学体育与健康科学学院, 浙江 321004



可以测量血液或是尿液中这些骨代谢生化标志物的含量来监测骨组织代谢情况。它们的变化与儿童身高的变化、钙离子代谢情况及青春期发育的阶段高度相关^[2]。

3 骨代谢生化标志物的变化

女性在更年期骨代谢生化标志物的含量要比正常时期成年女性增加20~100%，与此相对应，初潮时期的女孩其骨代谢生化标志物的水平要比更年期增高近十倍，在新生儿的含量甚至更高，这些骨代谢生化标志物所以增高的原因是因为它们不仅反映骨组织重建的速度，而且还说明身体的增长情况。

4 青春期骨代谢生化标志物的变化情况

儿童时期骨代谢生化标志物要比成年时期明显增高，进入青春期会进一步增高。当女孩出现初潮之后，其水平则会迅速下降。大量文献研究表明骨代谢生化标志物变化与年龄变化相一致，并且研究结果进一步表明与组织形态学研究的结果相一致，这表明骨代谢生化标志物能够较好地反映骨组织代谢变化^[3]。文献报道儿童时期骨代谢率要比成年时期活跃，反映骨合成、分解代谢情况的骨代谢生化标志物都要比成年人高出数倍^[4]。不同的代谢活性物质其在青春期变化的水平也不一致，ALP要比成年人高出近十倍，但是PICP才比成年人高出近3倍。

骨代谢生化标志物的变化与身高的增长呈高度正相关^[5-9]，有文献报道骨代谢生化标志物的最高分泌是在青春早期，而骨密度最快增长时期是青春中后期，这个时候骨代谢生化标志物的水平已经明显下降。Cadogan^[6]也报道了骨代谢生化标志物的变化与身高密切相关，与骨量的积累没有显著相关。因此，Szulc^[10]认为骨代谢生化标志物的变化反映身高的变化要比反映骨量积累更敏感。

5 骨代谢生化标志物变化的意义

青春期骨代谢生化标志物比成年人明显增高说明骨代谢生化标志物反映青春期生长、发育的一些现象及机制，其中包括身高的增长，还有在骨的内、外表面骨密质、骨松质生成增加。软骨增生使骨松质不断的产生，骨的生成导致在骨的内、外表面骨密质不断的增加，骨的横径增粗。这些变化主要受到肌肉收缩和体重施加的机械力的调节，同时还要受到激素和营养等因素的影响。骨骼的生长发育对机械力刺激非常敏感，这可能解释了为什么在青春期运动要比在成年时期才开始运动对骨骼的影响更敏感^[11]。

女孩身高增长一直到16岁，男孩要到18岁。男孩比女孩要迟2年才进入青春期，即男孩在进入青春前期要比女孩多2年的身高增长，而且男孩比女孩青春期要迟1年结束，也就是说男孩还要比女孩还有1年多的时间增加身高，因此青春期末后男孩比女孩身高要高出10%^[12]。因此，青春期末男孩比女孩有更高的身高，并且体重和肌肉组织也要比女孩多，因此这可能是青春期末时男孩比女孩的骨量积累多25%的原因吧。青春期末有些部位的软骨仍然没有闭合，加上骨的形成还在继续，这就使得30多岁的女性比40、50

多岁的女性骨代谢生化标志物的水平要高^[13]。

6 雌激素的调节作用

雌激素对生长的调节具有双重性，其对生长的调节作用主要通过促进GH/IGF-I轴的分泌来实现。Ross^[14]报道，给Turner's综合症的患者服用雌激素，发现小剂量雌激素具有促进生长的作用，当给予大剂量雌激素时表现的是抑制生长，促进骺软骨的闭合^[15]。雌激素具有抑制生长、促进骺软骨的闭合的效应在Carani^[16]的研究也有报道。他报道缺乏雌激素受体的男子，表现为青春期延长、骺软骨迟迟不闭合，因此身高一直在增长。

雌激素对骨形成的影响表现为抑制骨外表面的骨组织形成，促进骨内表面骨组织的生成，这是导致女性骨骼与男性骨骼差异一个重要的因素。女性相对男性骨髓腔和骨骼体积明显小。雌激素对骨的重建主要起到抑制作用。Blumsohn和Cadogan^[4, 6]报道青春期末女孩的血清雌激素与骨代谢活性因子呈高度的负相关。但是，在不同青春期末发育阶段，骨代谢活性因子和雌激素的变化是不一致的，因此这些报道没有体现出不同生长阶段的青少年雌激素与骨代谢活性因子之间的变化关系。这在Rotteveel^[17]的研究中得到证明，他没有发现雌激素与骨代谢活性因子之间显著的相关，并且指出它们之间的关系可能受青春期末发育阶段影响，并且相关性也出现相应的变化。

雌激素能明显抑制成骨细胞、破骨细胞的活性和数量。雌激素间接通过影响成骨细胞来实现对破骨细胞的调节。雌激素刺激成骨细胞产生RANK-1和集落因子(CSF-1)进而影响原始破骨细胞向破骨细胞的分化、破骨细胞的成熟及其凋亡^[10]。破骨细胞上有雌激素受体，雌激素与其结合促进OPG的产生和减少CSF-1的分泌。雌激素降低白细胞介素和肿瘤坏死因子的数量，进而减少的RANK-1和OPG的产生，从而起到调节破骨细胞的作用^[18]。

在破骨细胞和骺软骨细胞上都雌激素受体，因此雌激素可以直接调节骨骼纵向和横向增长。在雌激素缺乏的大鼠和人类，给予雌激素后出现促进软骨细胞凋亡现象。雌激素通过其受体 α 和 β 实现调节骨细胞的作用。动物实验表明雌激素通过调节软骨细胞上 α 受体而影响骨骼长长，与 β 受体结合调节骨的生成。Lanyon^[19]的报道发现雌激素调节骨代谢生化标志物可能是通过雌激素受体 α 实现的。

7 雌激素与GH和IGF-I的相互作用

雌激素还能与GH和IGF-I的相互作用从而实现对骨代谢生化标志物的调节，主要有以下几种途径：1. 在青春期末，雌激素激发垂体分泌GH，而GH分泌增加又会直接或间接发挥促进生长发育的作用^[20]。2. GH能够刺激骨组织局部产生IGF-I，IGF-I增加又会刺激骨骼生长发育。有报道IGF-I的水平与青春期末身高增长相关。而IGF-I与青春期末发育阶段的相关性要比与出生年龄的相关性要好。3. 雌激素与GH、IGF-I对生长发育的调节作用相反，青春期末雌激素抑制生长、促进骺软骨的闭合^[21]。4. IGF-I降低性激素结合



蛋白的水平, 这样的结果能增加雌激素的活性^[22]。

8 小结与建议

青春期女孩雌激素快速分泌并逐渐达到高峰, 增高的雌激素明显抑制骨代谢生化标志物的水平, 促进骨的成熟。骨代谢生化标志物的变化与身高增长的相关性密切, 而与骨量增长关系不密切。监测青春期骨代谢生化标志物的水平对于了解骨代谢情况有很大的帮助, 但是考虑不同的代谢活性物质对骨组织的特异性不同, 因此在应用之时要认真分析、阐述, 这样才能帮助我们理解骨组织代谢情况, 如果片面强调其作用忽视其局限性就会带来意想不到的问题。

参考文献:

- [1] Bailey DA, Wedge JH, McCulloch RG, Martin AD, Bernhardson SC.(1989). Epidemiology of fractures of the distal end of the radius in children as associated with growth. *J Bone Joint Surg Am*, 71:1225-31.
- [2] Weaver CM, Peacock M, Martin BR, et al. (1997).Quantification of biochemical markers of bone turnover by kinetic measures of bone formation and resorption in young healthy females. *J Bone Miner Res*, 12:1714-20.
- [3] Parfitt AM, Travers R, Rauch F, Glorieux FH. (2000).Structural and cellular changes during bone growth in healthy children. *Bone*, 27:487-94.
- [4] Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R, et al.(1994) .Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*,40:663-70.
- [5] Bollen AM.(2000) .A prospective longitudinal study of urinary excretion of a bone resorption marker in adolescents. *Ann Hum Biol*,27:199-211.
- [6] Cadogan J, Blumsohn A, Barker ME, Eastell R.(1998). A longitudinal study of bone gain in pubertal girls: anthropometric and biochemical correlates. *J Bone Miner Res*, 13:1602-12.
- [7] Kubo T, Tanaka H, Inoue M, Kanzaki S, Seino Y.(1995). Serum levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen and pyridinoline crosslinked telopeptide of type I collagen in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency during GH therapy. *Bone*,17:397-401.
- [8] Marowska J, Kobylinska M, Lukaszkiwicz J, Talajko A, Rymkiewicz-Kluczynska B, Lorenc RS. (1996).Pyridinium crosslinks of collagen as a marker of bone resorption rates in children and adolescents: normal values and clinical application. *Bone*,19:669-77.
- [9] Rauch F, Rauch R, Woitge HW, Seibel MJ, Schonau E.(1996). Urinary immunoreactive deoxypyridinoline in children and adolescents: variations with age, sex and growth velocity. *Scand J Clin Lab Invest*, 56:715-9.
- [10] Szule P, Seeman E, Delmas PD. (2000).Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int*, 11:281-94.
- [11] van der Meulen M, Carter D, Beaupre G. .(2001).Skeletal development: mechanical consequences of growth, aging, and disease. In *Osteoporosis*, edn 2nd, pp 471-488. Eds R Marcus, D Feldman & JL Kelsey. San Diego: Academic Press.
- [12] Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd.(2002). Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*,23:279-302.
- [13] Henry YM, Fatayerji D, Eastell R.(2004). Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women: relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density. *Osteoporos Int*,15:263-73.
- [14] Ross JL, Cassorla FG, Skerda MC, Valk IM, Loriaux DL, Cutler GB, Jr. (1983).A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome. *N Engl J Med*, 309: 1104-6.
- [15] Parfitt AM.(2002). Misconceptions (1): epiphyseal fusion causes cessation of growth. *Bone*, 30:337-9.
- [16] Carani C, Qin K, Simoni M, et al.(1997). Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med*, 337:91-5.
- [17] Rotteveel J, Schoute E, Delemarre-van de Waal HA.(1997). Serum procollagen I carboxyterminal propeptide (PICP) levels through puberty: relation to height velocity and serum hormone levels. *Acta Paediatr*,86:143-7.
- [18] Weise M, De-Levi S, Barnes KM, Gafni RI, Abad V, Baron J.(2001). Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A*,98:6871-6.
- [19] Lanyon L, Armstrong V, Ong D, Zaman G, Price J.(2004). Is estrogen receptor alpha key to controlling bones' resistance to fracture? *J Endocrinol*,182:183-91.
- [20] Veldhuis JD, Anderson SM, Patrie JT, Bowers CY.(2004). Estradiol supplementation in postmenopausal women doubles rebound-like release of growth hormone (GH) triggered by sequential infusion and withdrawal of somatostatin: evidence that estrogen facilitates endogenous GH-releasing hormone drive. *J Clin Endocrinol Metab*,89:121-7.
- [21] Caufriez A.(1997).. The pubertal spurt: effects of sex steroids on growth hormone and insulin-like growth factor I. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,71:215-7.
- [22] Pfeilschifter J, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, et al.(1996). Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab*,81: 2534-40.

(责任编辑: 何聪)