

绝经后骨质疏松症患者血清 NO、ET 改变及意义

□ 眭承志^{1*} 刘志坤² 王彦伟² 程火生¹

(1. 福建省厦门市中医院 福建 厦门 361001

2. 福建中医学院 福建 福州 350003)

摘要 目的：探讨绝经后骨质疏松症患者血管内皮功能（NO、ET）的变化及临床意义。方法：选择 60 例绝经后骨质疏松症患者，另设 30 例健康妇女为正常对照组，分别检测两组对象外周血内皮素（ET）、一氧化氮（NO），并进行比较研究。结果：绝经后骨质疏松患者 NO、ET 与正常组比较有显著性差异。结论：绝经后骨质疏松患者存在血管内皮功能（NO、ET）等微观分子生物学改变并参与其发病，且成为“血瘀”病机的微观病理变化基础。

关键词 绝经后骨质疏松症 血管内皮功能 内皮素 一氧化氮 临床研究

绝经后骨质疏松症（postmenopausal osteoporosis, PMOP）是指绝经后妇女由于卵巢功能衰退、雌激素水平下降，从而导致骨吸收大于骨形成，出现以低骨量和骨组织的显微结构退行性变为其特征，临床表现为骨脆性和骨折易感性增加的一种全身代谢疾病^[1]。据其临床表现属于中医学“骨痿”、“骨痹”范畴。

* 作者简介 眭承志，男，医学硕士，主任医师，副教授，硕士研究生导师。中华中医药学会骨伤科分会委员，全国高等中医院校骨伤研究会理事，福建省中医药学会骨伤科专业委员会委员，主要从事中西医结合临床骨科工作，发表论文 30 余篇，获省级科技成果奖 2 项。

中医学对骨质疏松（PMOP）的发病机制和中药防治以肾虚、脾虚立论为多，且历代医家辩证施治大多只重视疾病肾虚的一面而偏用补肾药，却忽视了活血化瘀药的运用，故使临床疗效不很满意^[2]，近年来的临床研究表明：PMOP 患者大多存在血瘀征象^[3]，且血瘀证微观分子生物学的改变与绝经后骨质疏松症有密切关系^[4]，为此，本文从血管内皮功能（NO、ET）改变角度对其发病机制进行探讨。

1 临床资料

1.1 诊断标准 结合临床表现及 WHO 推荐骨矿物

密度 (BMD) 测定标准^[5]制定诊断标准：(1) 绝经后发病；(2) 身材变矮或驼背；(3) 腰背疼痛；(4) 骨折，多在无外伤或轻微负重、扭伤时即发生；(5) 腰椎 BMD 较年轻成人均值低 2.5 SD 以上。

1.2 排除标准 患有慢性肝、肾、胃肠疾病和各种内分泌疾病、免疫系统疾病、白血病、骨髓瘤、淋巴瘤；过度吸烟 (≥20 支/日) 和 (或) 过量饮酒 (>70ml/日) 者；入选前半年使用过影响骨代谢的药物；患有与检测指标密切相关疾病，如严重心血管疾病；半年内使用过对检测指标有影响的药物，如阿斯匹林、潘生丁、雌激素、钙通道阻滞剂、硝基类化合物等。

1.3 研究对象 2003 年 7 月~2004 年 6 月就诊于厦门市中医院骨伤科，符合以上诊断标准的绝经后骨质疏松症妇女 60 例，年龄最大 66 岁，最小 50 岁，平均 61.07 岁，绝经时间最长 16 年，最短为 1 年，平均 11.1 年；同期 30 例 25~35 岁健康妇女的相关指标 (体检获得) 作为正常对照。

2 实验仪器与试剂

7230A 型分光光度计 (厦门分析仪器厂生产)；RH-75 型 γ 放射免疫计数器 (北京北方生物技术研究所以生产)；DPX 型双能 X 线骨密度测量仪 (美国 LUNAR 公司生产)；一氧化氮 (NO) 检测试剂盒 (南京聚力生物医学工程研究所生产)；内皮素 (ET) 检测试剂盒 (北京北方生物技术研究所以生产)。

3 观测指标与方法

3.1 骨密度 采用美国产 LUNAR DPX 型双能 X 线骨密度仪检测患者腰 1~4 椎体前后位骨矿物密度 (BMD)。

3.2 血管内皮功能检测

3.2.1 一氧化氮检测 用硝酸还原酶法，具体步骤参照试剂盒说明书进行。

3.2.2 内皮素测定 取静脉血 2ml，注入含 10% EDTA 二钠 30μl 和抑肽酶 20μl 的试管中，混匀 4℃，300rpm 离心 10min 分离血浆，-20℃ 冰箱中保存，分批测定，按具体步骤参照试剂盒说明书进行。

4 统计方法

数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用 t 检验，数据统计用 SPSS 11.0 统计软件包完成。

5 结 果

60 例绝经后骨质疏松症患者和 30 例正常妇女血管内皮功能检测结果见表 1，其检测 NO、ET 等结果与正常妇女比较，有显著性差异。

表 1 两组血管内皮功能 ET、NO 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数 (n)	ET (pg · ml ⁻¹)	NO (μmol · L ⁻¹)
绝经后骨质疏松症	60	54.08 ± 17.17 ^{**}	54.91 ± 9.27 [*]
正 常 组	30	46.69 ± 11.03	63.72 ± 14.79

注：与正常组比较，^{*}P < 0.01，^{**}P < 0.05

6 讨 论

关于脉的生理功能，中医学认为脉是容血和行血的器官。经云：“脉者，血之府也”，《灵枢·决气》云：“壅遏营气，令无所避，是谓脉”，指出脉的功能是“令无所避”，脉道通利是血液运行的重要条件，故经云：“脉道以通，血气乃行”。脉一旦受到某种影响而闭塞不通或损伤破裂，会造成血在脉中的循行不畅或瘀塞不流以及血液外溢。《灵枢·经脉》云：“脉不通则血不流”，《灵枢·阴阳二十五人》云：“其结络者，脉结血不行，决之乃行”。可见脉的功能正常是保证血液循行正常的重要条件，脉的功能受损必然与血瘀证的发生有密切关系。现代医学认为血管内皮细胞是血管壁的重要组成部分，具有多种生理功能，参与机体的凝血、免疫、物质转运和生物活性物质释放等各种重要生命活动。内皮细胞的存在为维持血液的流动状态所必需，它的损伤是血管病变的始动因素^[6]。业已证实，作为反映血管内皮细胞损伤特异标志之一的 NO 是血管内皮细胞的分泌内皮舒张因子的化学本质，NO 由左旋精氨酸 (L-Arg) 经 NO 合酶 (NOS) 的代谢产生，具有极强的舒张血管作用，对血小板聚集和血栓形成有强烈的抑制作用，还可以稳定溶酶体膜、抗氧自由基对血管内皮的损伤。而在血管内皮细胞的分泌内皮收缩因子中研究最多的 ET

是目前所知最强的血管收缩剂,又是血管内皮损伤性疾病共同的重要致病因子。生理状态下,血管内皮细胞既有 NO 也有 ET 的基础释放,内、外源性 NO 均可拮抗 ET 的缩血管效应;而应用 ET 亦可拮抗 NO 介导的内皮依赖性血管舒张。ET、NO 这一对作用于血管平滑肌的相互拮抗的血管活性物质对调节生理状态下血管的舒缩状态和血流动力学有重要意义^[7]。血管内皮细胞内分泌功能异常,特别是 NO 和 ET 间平衡关系的破坏,必然导致微循环血管舒缩功能紊乱、血管内皮受损及通透性改变,同时还会引发血液成分、血流变特性的变化而表现为血瘀证的特征。所以,有学者认为血管内皮细胞内分泌 NO 和 ET 功能异常是血瘀证发病的病理基础之一^[8]。

近年来的国内外研究认为,NO 在骨细胞内及细胞间的信息传递中发挥着重要的调控作用。Tsukahara^[9]等通过动物实验发现,NO 在骨代谢过程中有着重要的作用,高浓度 NO 经抑制破骨细胞形成和抑制成熟破骨细胞的吸收功能而抑制骨吸收;而低浓度 NO 则增强细胞素诱导的骨吸收,并且对正常破骨细胞的功能来说可能是必不可少的,而雌激素可通过升高成骨样细胞和内皮细胞的 NOS 的活性促进 NO 生成^[10]。亦有研究表明雌激素可通过其受体介导下调血管内皮细胞上 ETA-R 的表达^[11]。动物实验表明由于雌激素水平下降,微循环中 ET 升高,导致骨内血脉瘀滞影响骨代谢导致骨质疏松^[12]。综上所述研究表明,绝经后骨质疏松症患者雌激素水平的下降,不仅通过骨细胞分泌 NO 影响骨代谢,亦可通过血管内皮细胞分泌 NO 和 ET 异常,直接影响到骨代谢而致骨质疏松,而且影响骨微循环血液流变的异常使营养成分不能正常地参与骨代谢也可导致骨质疏松。

我们的研究表明,绝经后骨质疏松症患者血液

NO 和 ET 水平与正常妇女比较,有显著性差异,这不仅从微观分子生物学客观证实绝经后骨质疏松症患者有血管舒缩功能障碍,存在“血瘀”的病理基础改变,而且也为中医活血通络法治疗绝经后骨质疏松症提供理论依据及其可能的治疗机理。

参考文献

- [1] 刘忠厚. 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998: 529.
- [2] 刘庆思. 中西医结合诊治骨质疏松症. 北京: 中国中医药出版社, 2001: 73.
- [3] 谢林, 郭振球, 姚共和. 绝经后骨质疏松症中医辨证分析. 中医药学报, 1997, 14(3): 35.
- [4] 刘志坤, 睦承志. 绝经后骨质疏松症与血瘀证相关分子生物学关系研究进展. 中医正骨, 2004, 16(5): 57.
- [5] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第2稿). 中国骨质疏松杂志, 2000, 60(1): 1.
- [6] 吴其夏. 体液因素和血液循环病理生理学. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 126.
- [7] 刘清行, 金惠铭. 一氧化氮和内皮素的相互作用及其在心血管病中的意义. 微循环学杂志, 1997, 7(1): 42.
- [8] 蔡钦朝, 汪琼华, 吴云智. 血瘀证患者血管内皮分泌功能的观察. 安徽中医学院学报, 1998, 17(2): 61.
- [9] Hukkanen M, Platts LA, Lawes T, et al. Effect of nitric oxide donor nitroglycerin on bone mineral density in a rat model of estrogen deficiency-induced osteopenia. Bone. 2003, 32(2): 142.
- [10] Armour KE, Ralston SH. Estrogen upregulates endothelial constitutive nitric oxide synthase expression in human osteoblast-like cells. Endocrinology, 1998, 139(2): 799.
- [11] 谈智, 杨丹, 鲁伟, 等. 17-β雌二醇抑制内皮素诱导的血管平滑肌细胞增殖作用. 中国应用生理学杂志, 2001, 17(3): 251.
- [12] Lam HC, Lee JK, Lai KH. Detection and characterization of endothelin in transformed human osteoblast cell culture medium. Endocrine, 2000, 12(1): 77.

欢迎投稿！欢迎订阅！