

女性青少年性激素水平与跟骨超声骨参数的 关联研究

李 然¹, 温志刚^{2*}, 余 擎^{1,3}, 肖苏妹^{1*}

(1. 中山大学 公共卫生学院, 中国广东 广州 510030; 2. 江门中心医院/中山大学附属江门医院 内分泌科, 中国广东 江门 529030; 3. 厦门大学第一附属医院肿瘤医院, 中国福建 厦门 361003)

摘要: 为了探讨女性青少年性激素水平与跟骨超声骨参数的关联, 以志愿者形式招募江门市某中学 12~18 岁女生共 721 人, 采用问卷调查方式收集一般资料并进行体格检查; 采用化学发光免疫法测定总睾酮(total testosterone, TT)、总雌二醇(total oestradiol, E2)和性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)水平, 同时计算生物可利用睾酮(bioavailable testosterone, BioT)和生物可利用雌二醇(bioavailable oestradiol, BioE2)水平, 并使用定量超声法测定骨参数; 最后, 利用线性回归模型研究女性青少年中性激素水平与骨参数的关联, 并比较分析月经初潮前后关联的差异。校正混杂因素之后的结果显示, 女性青少年中, TT 和 BioT 水平与各项骨参数呈显著的正相关($s\beta=0.078\sim 0.100, P<0.05$), 并且在初潮前呈现更为显著的线性正关联($s\beta=0.206\sim 0.282, P<0.05$), 初潮后则无关联。此外, SHBG 与超声速度(speed of sound, SOS)呈负相关($s\beta=-0.079, P<0.05$)。研究结果支持了女性青少年 T 水平与高骨参数关联并在初潮前后影响不同, 同时提示 SHBG 对女性青春期骨结构的改变有所影响。

关键词: 骨质疏松症; 骨密度; 性激素; 睾酮; 性激素结合球蛋白; 青少年

中图分类号: Q45, R181.3+8

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2020)03-0208-06

Association Study Between Sex Hormone Levels and Calcaneal Quantitative Ultrasound Measurements in Chinese Female Adolescents

LI Ran¹, WEN Zhi-gang^{2*}, YU Qing^{1,3}, XIAO Su-mei^{1*}

(1. School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510030, Guangdong, China; 2. Department of Endocrinology, Jiangmen Central Hospital, Affiliated Jiangmen Hospital of Sun Yat-sen University, Jiangmen 529030, Guangdong, China; 3. Department of Xiamen Cancer Prevention and Control, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian, China)

Abstract: To investigate the associations between sex hormone levels and calcaneal quantitative ultrasound (QUS) measurements in Chinese female adolescents, a total of 721 female students were recruited as volunteers from a secondary school in Jiangmen, China. The basic information was collected using a questionnaire and the physical examinations were conducted at the same time. Total testosterone (TT), total oestradiol (E2) and sex hormone-binding globulin (SHBG) were measured by chemiluminescence immunoassay, and the bioavailable testosterone (BioT) and E2 (BioE2) were calculated. Bone parameters were measured using quantitative ultrasound. Linear regression model was used to analyze the associations of bone parameters with sex

收稿日期: 2019-11-18; 修回日期: 2020-01-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81400857); 广东省自然科学基金资助项目(2017A030313697); 广州市珠江科技新星计划项目(201610010093)

作者简介: 李然(1994—), 男, 河南商丘人, 硕士研究生; *通信作者: 肖苏妹(1981—), 女, 湖南娄底人, 博士, 中山大学副教授, 主要从事慢性病流行病学研究, Tel: 020-87335498, E-mail: xiaosm3@mail.sysu.edu.cn; 温志刚(1967—), 男, 广东江门人, 江门市中心医院内分泌科副主任, 副主任医师, 主要从事内分泌代谢疾病的临床流行病学研究, Tel: 0750-3165752, E-mail: wzg455423wzg@163.com。

hormone levels. Furthermore, the difference between the associations of sex hormones and bone parameters before and after menarche was detected. After adjusting the confounding factors, results showed that TT and BioT were positively associated with bone parameters in female adolescents ($s\beta=0.078\sim 0.100$, $P<0.05$). In female adolescents, T was significantly related to bone parameters before menarche ($s\beta=0.206\sim 0.282$, $P<0.05$) but not post-menarche ($P>0.05$). SHBG was found to be inversely associated with speed of sound (SOS) ($s\beta=-0.079$, $P<0.05$). The results supported that T was a positive predictor for bone parameters before menarche but not post-menarche, and SHBG could have influence on bone architecture in female adolescents.

Key words: osteoporosis; bone mineral density; sex hormone; testosterone; sex hormone-binding globulin; adolescents

(*Life Science Research*, 2020, 24(3): 208~213)

骨质疏松症是一种常见的骨代谢性疾病,以骨量降低和骨微结构破坏为特征,导致骨脆性增加,从而增加骨折发生风险^[1]。骨质疏松症的发病率随着年龄增长而增高^[2]。近年来,随着世界老年人口的不断增长,骨质疏松症因其发病率高,影响生活质量,并且给医疗系统带来沉重的经济负担而日益受到临床和公共卫生界的关注。青春期是骨量积累的重要阶段,据估计约40%的峰值骨量在该时期取得^[3]。研究显示,青春期积累骨量的多少与之后骨质流失的速度和老年患骨质疏松症的风险息息相关^[4]。因此,在青春期获得足够的骨量是预防骨质疏松的关键。

以往的研究表明,性激素是影响骨骼发育的重要因素^[5],但是目前以女性青少年为人群的研究数量不多且意见不一。有些报道认为雌二醇(oestradiol, E2)水平与女性青少年骨密度(bone mineral density, BMD)呈正相关^[6-7],但有的研究显示两者并不相关^[8]。同时,睾酮(testosterone, T)作为男性青少年骨骼发育的重要影响因素^[9-10],在女性青少年中的数据较少,关联尚不明确。性类固醇主要通过性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)和白蛋白在血液中存储和运输,由于SHBG与T和E2之间结合紧密,因此对T和E2的生物可利用水平有所影响^[11]。SHBG在一些中老年女性的研究中已被证实与骨质流失相关^[12],但只有很少的研究调查了SHBG与女性青少年BMD之间的关系,而且得出的结论也不一致,有的研究显示两者之间呈负相关^[13],有的研究则发现两者不具有相关性^[14]。

目前,相关研究在我国女性青少年人群当中开展更少,数量更加有限。本研究通过探讨女性青少年性激素水平与跟骨超声骨参数的相关性,可为理解性激素对骨骼发育的作用提供帮助,并

为女性青少年峰值骨量模型的建立和骨质疏松症的预防提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用志愿者形式招募江门市某中学女生(共774人)为调查对象。纳入标准:所有签署知情同意书的12~18岁中学女生;精神或认知正常;自愿报名且家长同意。排除标准:现患或曾患有影响骨代谢或性激素状况的疾病(如慢性肾脏或肝脏疾病、肿瘤、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病等)者,过去或现在使用过影响骨代谢的药物者,以及过去一年内接受过影响性激素状态的药物(或治疗)者。最终共721例资料完整的学生纳入本次研究。所有受试者均自愿参加,其监护人均签署了知情同意书。

1.2 研究方法

本研究采取横断面调查的方法,抽样方法为方便抽样。

1.3 问卷调查

问卷调查以班级为单位,由经过统一培训的调查员面对面辅导学生填写,收集研究对象的一般人口学资料、既往病史、家族病史等信息。采用《儿童休闲活动调查问卷》(Children's Leisure Activities Study Survey-Chinese edition)^[15]调查学生的体力活动和闲暇活动情况,并根据活动类型、持续时间以及每项活动的标准能量消耗计算个体的总体力活动能量代谢当量(metabolic equivalent, MET)。该问卷已被国内外多项同类研究采用,并在我国已经过信度和效度评价,结果显示信度较好且效度较高^[16]。

1.4 体格检查

由经过严格培训的临床医生或研究人员采用

统一方法测量身高、体重,并计算体重指数(body mass index, BMI), $BMI=体重(kg)/身高(m)$ 的平方。身高的测量读数精确到 0.1 cm,体重的测量读数精确到 0.1 kg。所有指标测量两次,取平均值。

1.5 生化指标检测

采集血液之前禁食 12 h 到 14 h,次日早晨保持空腹采集血液约 3 mL,分离血清后置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱保存。所有已经历初潮女生的采血工作均在月经周期开始后的 2~5 d 完成。采用西门子 Centaur XP 型全自动免疫分析仪(马萨诸塞州,美国)通过化学发光法测定血清 T、E2 及 SHBG 水平,并采用商用试剂盒(富士胶片和光纯药株式会社,日本)通过溴甲酚绿法测定白蛋白水平。基于样本重测结果($n=20$),所有测定变异系数在 5% 以内。通过 Vermeulen 公式^[17]计算出生物可利用睾酮(bioavailable testosterone, BioT)和生物可利用雌二醇(bioavailable oestradiol, BioE2)水平。

1.6 定量超声法测量骨参数

采用美国 Hologic 公司生产的 Sahara Clinical Bone Sonometer 测量调查对象右脚跟骨骨参数,结果指标包括振幅超声衰减系数(broadband ultrasound attenuation, BUA)和超声速度(speed of sound, SOS)。BUA 能很好地反映骨骼的矿物质含量,且与双能 X 射线骨密度仪(Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA)测定的 BMD 关联性强,而 SOS 反映了骨骼的弹性和微观结构^[18]。根据以上两种指标计算硬度指数(stiffness index, SI), $SI=(0.67\times BUA+0.28\times SOS)-420$ 。所有测量均由经过严格培训的技术人员统一执行。BUA 和 SOS 的变异系数分别为 2.3% 和 0.2% ($n=20$)。

1.7 统计分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。正态分布资料用均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,偏态分布资料用中位数和四分位间距描述。采用两种线性回归模型分析性激素水平对骨参数的影响。模型 1 包括所研究的性激素水平;模型 2 包括所研究的性激素水平和各项混杂因素。模型 2 中调整的混杂因素包括年龄、身高、体重、是否初潮和体力活动。采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

本研究通过招募来自江门市某中学的女性学生,共收集 774 例样本资料。剔除不符合纳入标

准的、资料不完整的和生化指标缺失的样本后,共 721 例完整样本纳入本次研究。研究对象的基本情况如表 1 所示,平均年龄 14.98 ± 1.46 岁, BMI 为 $19.18\pm 2.89\text{ kg/m}^2$,体力活动中位数(四分位间距)为 16.73 (12.13, 24.74) MET·h/d。生化指标方面, T 与 BioT 的平均水平分别为 $0.49\pm 0.29\text{ ng/mL}$ 与 $0.20\pm 0.16\text{ ng/mL}$, E2 与 BioE2 的平均水平分别为 $70.15\pm 41.55\text{ pg/mL}$ 与 $48.26\pm 31.68\text{ pg/mL}$, SHBG 的平均水平为 $44.76\pm 19.45\text{ nmol/L}$ 。骨参数方面, BUA、SOS 与 SI 的平均水平分别为 $70.98\pm 18.08\text{ dB/MHz}$ 、 $1\ 562.84\pm 25.71\text{ m/s}$ 与 65.15 ± 17.70 。

表 1 研究对象的一般情况
Table 1 Basic characteristics of studied subjects
($n=721$)

| Variable | Value $\bar{x}\pm s/M(P_{25}\sim P_{75})$ |
|-----------------------------|--|
| Age (years) | 14.98 \pm 1.46 |
| Height (m) | 1.58 \pm 0.06 |
| Weight (kg) | 47.75 \pm 8.48 |
| BMI (kg/m^2) | 19.18 \pm 2.89 |
| Physical activity (MET·h/d) | 16.73 (12.13, 24.74) |
| T (ng/mL) | 0.49 \pm 0.29 |
| BioT (ng/mL) | 0.20 \pm 0.16 |
| E2 (pg/mL) | 70.15 \pm 41.55 |
| BioE2 (pg/mL) | 48.26 \pm 31.68 |
| SHBG (nmol/L) | 44.76 \pm 19.45 |
| BUA (dB/MHz) | 70.98 \pm 18.08 |
| SOS (m/s) | 1 562.84 \pm 25.71 |
| SI | 65.15 \pm 17.70 |

注:数据表示为均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)或者中位数(四分位间距)即 $M(P_{25}\sim P_{75})$; BMI, 体重指数; BUA, 振幅超声衰减系数; SOS, 超声速度; SI, 硬度指数; T, 睾酮; E2, 雌二醇; SHBG, 性激素结合球蛋白; MET, 代谢当量。

Notes: Data are presented as mean \pm standard deviation ($\bar{x}\pm s$) or median and interquartile range; BMI, body mass index; BUA, broadband ultrasound attenuation; SOS, speed of sound; SI, stiffness index; T, testosterone; E2, oestradiol; SHBG, sex hormone-binding globulin; MET, metabolic equivalent.

2.2 性激素水平与骨参数的关联分析

采用两种线性回归模型分析性激素水平与骨参数的关联,模型 2 中调整的混杂因素包括年龄、身高、体重、是否初潮和体力活动,结果见表 2。模型 1 中,随着总睾酮(total testosterone, TT)水平的增高, BUA 和 SI 呈增加趋势, $s\beta$ 分别为 0.101 和 0.098 ($P<0.01$);随着 BioT 水平的增高, BUA、SOS、SI 均呈增加趋势, $s\beta$ 分别为 0.123、0.084 和 0.118 ($P<0.05$); SHBG 与 BUA、SOS、SI 均呈负相关, $s\beta$ 分别为 -0.111 、 -0.077 和 -0.107 ($P<0.05$)。模型 2 中,随着 TT 水平的增高, BUA 和 SI 也均呈增加趋势, $s\beta$ 分别为 0.078 和 0.083 ($P<0.05$); BioT 水平

也与 BUA、SOS、SI 均呈正相关, $s\beta$ 分别为 0.092、0.091 和 0.100 ($P<0.05$); 而 SHBG 只与 SOS 呈负相关($s\beta=-0.079, P<0.05$)。

2.3 初潮前后性激素水平与骨参数的关联

以是否经历初潮进行分层, 进一步研究女性青少年性激素水平与骨参数的关联。

针对初潮前的 113 名女性青少年的性激素水平与骨参数关联度的线性回归分析结果见表 3。模型 1 中, 随着 TT 水平的增高, BUA、SOS、SI 均呈增加趋势, $s\beta$ 分别为 0.300、0.218 和 0.296 ($P<0.05$); BioT 水平亦与 BUA、SOS、SI 均呈正相关, $s\beta$ 分别为 0.322、0.245 和 0.321 ($P<0.05$); 而 SHBG 只与 SI 呈负相关($s\beta=-0.203, P<0.05$)。模型 2 中, TT 水平与

BUA、SOS、SI 均为正关联, $s\beta$ 分别为 0.250、0.206 和 0.255 ($P<0.05$); BioT 水平同样与 3 项指标为正关联, $s\beta$ 依次为 0.271、0.238 和 0.282 ($P<0.05$); 而 SHBG 与 BUA、SOS、SI 的关联均无统计学意义 ($P>0.05$)。

针对初潮后的女性青少年的关联分析结果见表 4, 只有 SHBG 在模型 1 中与 BUA 和 SI 呈负相关, $s\beta$ 分别为 -0.091 和 -0.087 ($P<0.05$), 其他性激素水平与 BUA、SOS、SI 的关联均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

本研究分析了女性青少年中各项性激素水平

表 2 性激素水平与骨参数的关联分析结果
Table 2 Association results between sex hormones and bone parameters

(n=721)

| | BUA (dB/MHz) | | | | SOS (m/s) | | | | SI | | | |
|----------|----------------|----------------|---------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|-----------------|--------------|---------------|--------------|
| | Model 1 | | Model 2 | | Model 1 | | Model 2 | | Model 1 | | Model 2 | |
| | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P |
| Total T | 0.101** | 0.007 | 0.078* | 0.033 | 0.072 | 0.054 | 0.074 | 0.051 | 0.098** | 0.008 | 0.083* | 0.025 |
| BioT | 0.123** | 0.001 | 0.092* | 0.013 | 0.084* | 0.024 | 0.091* | 0.017 | 0.118** | 0.002 | 0.100* | 0.008 |
| Total E2 | -0.009 | 0.818 | -0.055 | 0.136 | -0.010 | 0.793 | -0.028 | 0.455 | -0.010 | 0.792 | -0.049 | 0.191 |
| BioE2 | 0.013 | 0.730 | -0.041 | 0.262 | 0.007 | 0.856 | -0.012 | 0.761 | 0.012 | 0.757 | -0.033 | 0.381 |
| SHBG | -0.111 | 0.003** | -0.056 | 0.156 | -0.077* | 0.039 | -0.079* | 0.040 | -0.107** | 0.004 | -0.070 | 0.064 |

注: 关联分析采用线性回归模型, 模型 2 调整的混杂因素包括年龄、身高、体重、是否初潮和体力活动; BUA, 振幅超声衰减系数; SOS, 超声速度; SI, 硬度指数; T, 睾酮; E2, 雌二醇; SHBG, 性激素结合球蛋白; $s\beta$: 标准化偏回归系数; *, $P<0.05$; **, $P<0.01$ 。表 3 和表 4 注释相同。

Notes: The associations between sex hormones and bone parameters were detected using linear regression analysis. Model 2 was adjusted for age, height, weight, menarcheal status and physical activity. BUA, broadband ultrasound attenuation; SOS, speed of sound; SI, stiffness index; T, testosterone; E2, oestradiol; SHBG, sex hormone binding-globulin; $s\beta$, standardized regression coefficient; *, $P<0.05$; **, $P<0.01$. These are the same in the following Tables 3 and 4.

表 3 初潮前研究对象性激素水平与骨参数的关联分析结果
Table 3 Association results between sex hormones and bone parameters in subjects before menarche

(n=113)

| | BUA (dB/MHz) | | | | SOS (m/s) | | | | SI | | | |
|----------|----------------|--------------|----------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| | Model 1 | | Model 2 | | Model 1 | | Model 2 | | Model 1 | | Model 2 | |
| | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P |
| Total T | 0.300** | 0.002 | 0.250** | 0.007 | 0.218* | 0.028 | 0.206* | 0.044 | 0.296** | 0.003 | 0.255** | 0.007 |
| BioT | 0.322** | 0.001 | 0.271** | 0.003 | 0.245* | 0.014 | 0.238* | 0.020 | 0.321** | 0.001 | 0.282** | 0.003 |
| Total E2 | 0.120 | 0.232 | 0.042 | 0.659 | 0.107 | 0.289 | 0.069 | 0.504 | 0.125 | 0.213 | 0.055 | 0.569 |
| BioE2 | 0.176 | 0.079 | 0.095 | 0.317 | 0.169 | 0.092 | 0.139 | 0.181 | 0.188 | 0.060 | 0.119 | 0.223 |
| SHBG | -0.193 | 0.053 | -0.167 | 0.075 | -0.176 | 0.079 | -0.185 | 0.071 | -0.203* | 0.042 | -0.187 | 0.051 |

表 4 初潮后研究对象性激素水平与骨参数的关联分析结果
Table 4 Association results between sex hormones and bone parameters in subjects after menarche

(n=608)

| | BUA (dB/MHz) | | | | SOS (m/s) | | | | SI | | | |
|----------|----------------|--------------|----------|-------|-----------|-------|----------|-------|----------------|--------------|----------|-------|
| | Model 1 | | Model 2 | | Model 1 | | Model 2 | | Model 1 | | Model 2 | |
| | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P | $s\beta$ | P |
| Total T | 0.040 | 0.320 | 0.004 | 0.924 | 0.035 | 0.383 | 0.042 | 0.295 | 0.041 | 0.303 | 0.015 | 0.717 |
| BioT | 0.064 | 0.112 | 0.013 | 0.751 | 0.029 | 0.474 | 0.041 | 0.325 | 0.060 | 0.134 | 0.026 | 0.534 |
| Total E2 | -0.009 | 0.818 | -0.047 | 0.200 | -0.010 | 0.793 | -0.030 | 0.426 | -0.010 | 0.792 | -0.045 | 0.235 |
| BioE2 | 0.013 | 0.730 | -0.034 | 0.363 | 0.007 | 0.856 | -0.014 | 0.717 | 0.012 | 0.757 | -0.029 | 0.448 |
| SHBG | -0.091* | 0.024 | -0.049 | 0.234 | -0.063 | 0.118 | -0.070 | 0.092 | -0.087* | 0.031 | -0.062 | 0.135 |

与骨参数之间的关联,并以是否经历初潮对研究对象进行了分层,进一步分析女性青少年中性激素水平对骨参数的影响在初潮前后的差异。结果显示在女性青少年中,T与BioT水平与高骨参数相关,SHBG与骨参数负相关,但在校正混杂因素后SHBG只与SOS负相关。分层分析显示,在女性青少年中,T在初潮前对骨形成有很强的促进作用,在初潮后则未显示出显著关联。

3.1 女性青少年 T 水平与骨表型的关系

既往研究表明 T 水平与骨量相关,但多数是在男性人群中进行的研究^[5]。目前,在女性青少年中的研究结果并不一致,部分研究报道了正相关^[6,19],而一些研究认为两者之间没有联系^[7,10],也有研究提出 T 与骨总横截面积、骨膜周长呈正相关,而与 BMD 呈负相关^[14]。本研究结果显示,在女性青少年中 BioT 水平与 BUA、SOS、SI 均呈正相关,TT 水平与 BUA、SI 均呈正关联(表 2)。Xu 等^[9]在相同年龄段的女性人群的研究中发现,T 对骨骼发育具有重要的促进作用。这些结果提示 T 不只是在男性中有作用,在女性青少年中也同样能够影响骨骼发育,提高骨量水平。既往研究认为,T 能通过受体作用于软骨细胞和骨细胞并产生相应的生物学效应^[9],同时 T 也对人体破骨细胞的形成和骨吸收有直接和间接的抑制作用^[20]。

在以往的研究当中,T 水平与骨量的正关联往往是在青春期早期的女性中发现的。Csakvary 等^[6]在 133 名女性青少年中发现 T 水平与总 BMD 和腰椎 BMD 呈正相关,但该现象发现于 Tanner I 期,处于 Tanner II~IV 期的研究对象中并无此关联。本研究发现在初潮前的青少年女性当中,T 水平与骨参数呈现显著的正相关,而在初潮后未发现 T 水平与任何结果指标相关。这些结果表明 T 对女性青少年骨骼的影响可能是非线性的,以初潮时间为分界线,T 在青春期早期对女性骨量积累有显著的促进作用,在青春期晚期则没有这种影响。可能因为在初潮后,T 促进骨骼生长的作用被雌激素诱导的骺板闭合^[21]所抑制,尽管如此,T 对青少年女性的骨骼发育和生长情况仍起到很大的作用^[19]。

3.2 女性青少年 E2 水平与骨表型的关系

在成年女性中,关于性激素与骨量之间的研究较多^[11,22],这些研究结果表明高水平的 E2 与中老年女性骨量呈正相关,并且是骨质疏松性骨折的保护因素。但是,在女性青少年人群里 E2 对骨

量影响的研究相对较少。一项关于 9~15 岁青少年女性肌量、激素水平与 BMD 关系的研究显示,E2 水平与 BMD 不相关^[8]。本研究亦未发现青少年女性 E2 水平与骨参数相关。在此之前,多项在老年人群中的研究显示,E2 对 BMD 的作用存在一个阈值水平,E2 对 BMD 的显著作用只存在于阈值上下的其中一侧^[23-24],研究还提示同样的现象可能也在青少年人群中存在。遗憾的是,在本研究的人群中未能发现类似现象,考虑到与以往的一些研究相比,我们的研究人群 E2 水平相对较高,推测可能是因为本研究大部分研究对象的 E2 水平处于阈值之上,所以观察不到 E2 水平与骨参数的关联。

3.3 女性青少年 SHBG 水平与骨表型的关系

SHBG 是一种由肝脏产生并释放的具有高亲和力的结合蛋白,是运输性激素的载体之一。本研究发现 SHBG 与青少年女性的骨参数呈负相关,但在校正混杂因素之后只与 SOS 负相关(表 2)。以往研究认为 SHBG 可以调节性激素的代谢和生物可利用水平,从而间接对骨骼产生影响^[9]。因此,SHBG 与骨参数负相关的可能原因是,SHBG 水平的升高会限制 T 的生物活性^[25],这也与本研究比起 TT 水平,BioT 水平与骨参数关联更加显著的结果相符合。另外,SOS 是可以反映骨骼结构的指标^[18]。Wang 等^[7,14]在 258 名青少年女性当中发现 SHBG 与骨皮质比例以及厚度呈负相关。这些结果提示 SHBG 对青春期女性骨骼结构的改变有所影响。

本研究同时存在一些缺点和不足。第一,本研究中骨参数的测量采用的是定量超声法而非金标准 DEXA。然而,既往在不同人群中的许多研究显示,这两种测量方法的结果具有很强的相关性^[26-27]。其中,在青少年人群中的相关性约为 70%^[28-29]。此外,定量超声法具有无辐射和便携性的优点,更适宜在健康青少年人群的现场调查中使用;第二,本研究仅采用了超声骨参数作为测量指标,并未检测血清中相关骨代谢指标。其实,既往一些血清性激素与骨代谢指标的关联研究也支持了本研究结果,例如:Hannemann 等^[30]报道 TT 水平与骨形成指标骨钙素呈正关联,Chapurlat 等^[31]发现 SHBG 水平与骨吸收指标血清 I 型胶原 C-末端肽呈正相关;第三,本研究为横断面研究,不能提供因果关联信息。本研究提示在探讨女性青少年骨骼发育影响因素时,要重视对性激素尤其是 T 水平的

评估。但如果要为我国女性青少年峰值骨量模型的建立提供更为确切的依据,还需要在未来进行更多的前瞻性研究。

参考文献(References):

- [1] FUERST T. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis[J]. *The American Journal of Medicine*, 1993, 94(6): 646–650.
- [2] SERIOLO B, PAOLINO S, CASABELLA A, *et al.* Osteoporosis in the elderly[J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2013, 25(Suppl. 1): S27–S29.
- [3] POMERANTS T, TILLMANN V, JÜRIMÄE J, *et al.* The influence of serum ghrelin, IGF axis and testosterone on bone mineral density in boys at different stages of sexual maturity[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2007, 25(3): 193–197.
- [4] POURESMAEILI F, KAMALIDEHGHAN B, KAMAREHEI M, *et al.* A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors[J]. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2018, 14: 2029–2049.
- [5] VANDERSCHUEREN D, LAURENT M R, CLAESSENS F, *et al.* Sex steroid actions in male bone[J]. *Endocrine Reviews*, 2014, 35(6): 906–960.
- [6] CSAKVARY V, ERHARDT E, VARGHA P, *et al.* Association of lean and fat body mass, bone biomarkers and gonadal steroids with bone mass during pre- and midpuberty[J]. *Hormone Research in Paediatrics*, 2012, 78(4): 203–211.
- [7] WANG Q, NICHOLSON P H F, SUURINIEMI M, *et al.* Relationship of sex hormones to bone geometric properties and mineral density in early pubertal girls[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89(4): 1698–1703.
- [8] CIRMANOVA V, ZOFKOVA I, KASALICKY P, *et al.* Hormonal and bone parameters in pubertal girls[J]. *Physiological Research*, 2017, 66(Suppl. 3): S419–S424.
- [9] VANDEWALLE S, TAES Y, FIERIS T, *et al.* Associations of sex steroids with bone maturation, bone mineral density, bone geometry, and body composition: a cross-sectional study in healthy male adolescents[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 99(7): E1272–E1282.
- [10] YILMAZ D, ERSOY B, BILGIN E, *et al.* Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: relation with gonadal steroids, bone formation markers, and growth parameters[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2005, 23(6): 476–482.
- [11] MAATAOUI A E, BENGHABRITE A, MAGHRAOUI A E, *et al.* Relationship between sex hormone levels, bone mineral density and bone turnover markers in healthy moroccan men: a cross-sectional study[J]. *The Pan African Medical Journal*, 2015, 22: 206.
- [12] YOSHIMURA N, KASAMATSU T, SAKATA K, *et al.* The relationship between endogenous estrogen, sex hormone-binding globulin, and bone loss in female residents of a rural Japanese community: the Taiji Study[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2002, 20(5): 303–310.
- [13] WANG Q, NICHOLSON P H, SUURINIEMI M, *et al.* Relationship of sex hormones to bone geometric properties and mineral density in early pubertal girls[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89(4): 1698–1703.
- [14] WANG Q, ALEÉN M, NICHOLSON P H F, *et al.* Differential effects of sex hormones on peri- and endocortical bone surfaces in pubertal girls[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006, 91(1): 277–282.
- [15] HUANG Y J, WONG S H S, SALMON J. Reliability and validity of the modified Chinese version of the Children's Leisure Activities Study Survey (CLASS) Questionnaire in assessing physical activity among Hong Kong children[J]. *Pediatric Exercise Science*, 2009, 21(3): 339–353.
- [16] 李海燕, 陈佩杰, 庄洁. 儿童休闲活动调查问卷修订与信效度评价[J]. *中国学校卫生*(LI Hai-yan, CHEN Pei-jie, ZHUANG Jie. Revision and reliability validity assessment of Children's Leisure Activities Study Survey[J]. *Chinese Journal of School Health*), 2011, 32(3): 268–270.
- [17] VERMEULEN A, VERDONCK L, KAUFMAN J M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999, 84(10): 3666–3672.
- [18] SZMODIS M, BOSNYAK E, PROTZNER A, *et al.* Relationship between physical activity, dietary intake and bone parameters in 10–12 years old Hungarian boys and girls[J]. *Central European Journal of Public Health*, 2019, 27(1): 10–16.
- [19] XU L, WANG Q, WANG Q, *et al.* Concerted actions of insulin-like growth factor 1, testosterone, and estradiol on peripubertal bone growth: a 7-year longitudinal study[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26(9): 2204–2211.
- [20] MICHAEL H, HARKONEN P L, VAANANEN H K, *et al.* Estrogen and testosterone use different cellular pathways to inhibit osteoclastogenesis and bone resorption[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2005, 20(12): 2224–2232.
- [21] 王善金, 李新锋, 戴力扬. 瘦素与雌激素在骺板内的作用机制研究进展[J]. *中国骨与关节外科*(WANG Shan-jin, LI Xin-feng, DAI Li-yang. Research progress on the mechanism of leptin and estrogen in epiphyseal plate[J]. *Chinese Journal of Bone and Joint Surgery*), 2011, 4(6): 490–494.
- [22] LIU H J, YAN J, LI Y, *et al.* Low aromatase activity and estradiol/sex hormone binding globulin ratio are associated with total hip bone mineral density and the presence of osteoporosis: a study in Chinese postmenopausal women[J]. *Hormone and Metabolic Research*, 2018, 50(1): 65–72.
- [23] KHOSLA S, MELTON L R, ROBB R A, *et al.* Relationship of volumetric BMD and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in men[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2005, 20(5): 730–740.
- [24] KHOSLA S, MELTON L R, ATKINSON E J, *et al.* Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86(8): 3555–3561.

- [26] LU L D, GU C Z, LI C L, *et al.* *Rubus* Linnaeus[M]/WU C Y, RAVEN P H, HONG D Y. Flora of China 9. Beijing: Science Press; St. Louis: Missouri Botanical Garden Press, 2003: 46–434.
- [27] 赵万义. 罗霄山脉种子植物区系地理学研究[D]. 广州: 中山大学(ZHAO Wan-yi. The Floristic Phytogeography of Spermatophyte Flora in Luoxiao Range[D]. Guangzhou: Sun Yat-sen University), 2017.
- [28] 邬家林, 诚静容. 四川马兜铃属新植物[J]. 武汉植物学研究(WU Jia-lin, CHENG Jing-rong. New taxa of *Aristolochia* from Sichuan[J]. Journal of Wuhan Botanical Research), 1987, 5(3): 219–225.
- [29] HUANG S M, LAWRENCE M K, MICHAEL G G. *Aristolochia* Linnaeus[M]/WU C Y, RAVEN P H, HONG D Y. Flora of China 5. Beijing: Science Press; St. Louis: Missouri Botanical Garden Press, 2003: 258–269.
- [30] MURATA J. *Aristolochia* Linnaeus[M]/IWATSUKI K, BOUFORD D E, OHBA H. Flora of Japan II α. Tokyo: Kodansha, 2006: 366–368.
- [31] OHI-TOMA T, WATANABE-TOMA K, MURATA H, *et al.* Morphological variations of *Aristolochia kaempferi* and *A. tanzawana* (Aristolochiaceae) in Japan[J]. Journal of Japanese Botany, 2014, 89: 152–163.
- [32] ZHU X X, LIAO S, SUN Z P, *et al.* The taxonomic revision of Asian *Aristolochia* (Aristolochiaceae) II : identities of *Aristolochia austroyunnanensis* and *A. dabieshanensis*, and *A. hyperxantha*—a new species from Zhejiang, China[J]. Phytotaxa, 2017, 313(1): 61–76.
- [33] 余伟, 诚静容. 安徽马兜铃属植物新分类群[J]. 植物研究(YU Wei, CHENG Jing-rong. New taxa of the genus *Aristolochia* from Anhui Province[J]. Bulletin of Botanical Research), 1992, 12(1): 109–111.
- [34] DENG Y F, HU J Q, THOMAS F D, *et al.* *Thunbergia* Retz. [M]/WU C Y, RAVEN P H, HONG D Y. Flora of China 19. Beijing: Science Press; St. Louis: Missouri Botanical Garden Press, 2001: 377–378.
- [35] FANG R C, GEORGE S. *Merremia* Dennstedt ex Endlicher[M]/WU C Y, RAVEN P H, HONG D Y. Flora of China 16. Beijing: Science Press; St. Louis: Missouri Botanical Garden Press, 1995: 271–325.

(上接第 213 页)

- [25] MAIMOUN L, COSTE O, PHILIBERT P, *et al.* Testosterone secretion in elite adolescent swimmers does not modify bone mass acquisition: a 1-year follow-up study[J]. Fertility and Sterility, 2013, 99(1): 270–278.
- [26] ZHANG L, LÜ H, ZHENG H, *et al.* Correlation between parameters of calcaneal quantitative ultrasound and hip structural analysis in osteoporotic fracture patients[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e145879.
- [27] LEE M, NAHHAS R W, CHOH A C, *et al.* Longitudinal changes in calcaneal quantitative ultrasound measures during childhood[J]. Osteoporosis International, 2011, 22(8): 2295–2305.
- [28] ALWIS G, ROSENGREN B, NILSSON J A, *et al.* Normative calcaneal quantitative ultrasound data as an estimation of skeletal development in Swedish children and adolescents[J]. Calcified Tissue International, 2010, 87(6): 493–506.
- [29] XU Y, GUO B, GONG J, *et al.* The correlation between calcaneus stiffness index calculated by QUS and total body BMD assessed by DXA in Chinese children and adolescents[J]. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 2014, 32(2): 159–166.
- [30] HANNEMANN A, BREER S, WALLASCHOFSKI H, *et al.* Osteocalcin is associated with testosterone in the general population and selected patients with bone disorders[J]. Andrology, 2013, 1(3): 469–474.
- [31] CHAPURLAT R D, BAUER D C, CUMMINGS S R. Association between endogenous hormones and sex hormone-binding globulin and bone turnover in older women: study of osteoporotic fractures[J]. Bone, 2001, 29(4): 381–387.