

# 骨质疏松若干候选基因的研究进展

林忆阳 蔡德鸿

骨质疏松是一种全身性的骨代谢疾病,以骨量减少、骨的微观结构退化,骨的脆性增加,且易于发生骨折为特征。许多对双胞胎或家庭进行的研究均证实:遗传因素对骨密度变异的影响十分明显,约在特定年龄段的骨密度变异中占 50%~85%。为进一步探讨骨质疏松的病因,进而研究其发病机理,本文将对骨质疏松若干“候选基因”的研究进展作一综述。

## 1 维生素 D 受体基因

维生素 D 是重要的骨代谢调节激素之一,其作用在于调节骨、钙的内环境稳定。活性维生素 D<sub>3</sub> 通过与成骨细胞核内高度特异性的维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合,反馈作用于骨钙素基因的促进子,激活骨钙素基因,从而促进骨的转化。

VDR 基因位于第 12 号染色体上,长度为 43.2kb,由 9 个外显子组成。目前研究发现与骨代谢相关的 VDR 基因多态性分别对应于内切酶 BsmI、ApaI、TaqI、FokI 的酶切位点。BsmI、ApaI 的识别部位位于第 8 内含子上,TaqI 的酶切位点位于第 9 外显子上,而 FokI 的酶切位点位于基因的 5' 端。目前一般用 b、a、t、f 表示这四种内切酶的多态性位点,而用 B、A、T、F 表示缺乏这些多态性位点。

Morrison<sup>[1]</sup>对 VDR 基因多态性进行了研究,首次发现 VDR 不同的基因型可以预测不同的骨矿密度(bone mineral density, BMD)值,bb 型妇女比 BB 型妇女的 BMD 值高 15%,而且前者髌部骨折发生率为后者的 1/4 左右。因此推论,VDR 基因多态性与 BMD 间存在较强的遗传连锁关系。这在骨质疏松的研究中立刻引起广泛的关注,并迅速在不同地区、种族及人群中展开了相关的研究。

来自日本<sup>[2]</sup>、意大利<sup>[3]</sup>、冈比亚及中国沈阳<sup>[4]</sup>的研究结果均证实 VDR 等位基因型与 BMD 密切相关,可以预测骨质疏松性骨折的风险。AABBtt 基因型人群腰椎 BMD 比 aabbTT 型要低 13%,人群中 b 等位基因频

率越高,BMD 的平均值就越高,骨质疏松发生率也越低。中国及冈比亚人种有较高频率的 bb 型人群,骨质疏松性骨折发生率低,系对上述观点的进一步印证。与妇女为研究对象的结果相类似,S. Ferrari 等<sup>[5]</sup>对瑞典 Geneva 大学的 104 名健康男性青年(平均年龄 24.3±3.1 岁)的研究表明,年轻男性的 VDR 基因多态性(Bsml、FokI 内切酶)与椎体 BMD 间也存在明显关联,BB(f+)型 BMD 比 BB(f-)要低 20%,而 BB(f-)腰椎 BMD 与 Bb 或 bb 型间无显著差异。BB 基因型血中 PTH 浓度较 bb 型明显升高。

但是 Sung Kil Lim 等<sup>[6]</sup>对 177 名韩国妇女(年龄 30~45 岁)进行 VDR 基因多态性分析,同时测定了腰椎 BMD,发现人群中仅有 1.4% 为 BB 型,并且这些 BB 型人群 BMD 与 bb 型间并无显著性差异,没有提示高或低骨密度的等位基因。来自巴西<sup>[7]</sup>、丹麦<sup>[8]</sup>、中国台湾、挪威的报告也未发现 VDR 与骨密度间有任何关系。

VDR 基因多态性可影响 VDR mRNA 的表达与稳定性,造成其受体蛋白在数目及/或亲和力上的差异,进而通过对其所调节基因的反馈放大作用,表现为一些骨代谢指标较大的不同。VDR 基因多态性与骨密度之间的关系在不同人群中实验重复性差,可能是由于在不同的地区、种族或人群中,不但有 VDR 基因多态性的频率不同,而且 VDR 基因与 BMD 间的连锁程度也不同,进而致使不同地区、种族或人群中骨质疏松症发病机理上存在差异。

## 2 雌激素受体基因

雌激素受体(estrogen receptor, ER)是一种糖蛋白,分子量大约为 35000~90000,具有特异性强、亲和力高的特点。雌激素受体有  $\alpha$  和  $\beta$  两种亚型,两者区别在于它们的 C 末端配体结合区和 N 末端活性转化区不同,以及在各靶组织的含量不同<sup>[23]</sup>。雌激素可与破骨细胞表面的雌激素受体结合,直接造成破骨细胞的凋亡,这种效应呈时间和剂量依赖性,绝经后骨质疏松的发生原因至少部分是由于雌激素水平低下,破骨细胞凋

亡减少、寿命延长、相对数量增多、破骨细胞性骨吸收增加所致。

ER 基因位于染色体 6q25.1 上,长度约 110kb,含有 8 个外显子与 5 个功能区,这 5 个功能区分别命名为 A/B-F。与骨质疏松有关的多态性酶切位点均位于 A/B 功能区内。其中, B 多态性(BstUI 酶切位点)位于 1 号外显子,为无义突变,即第 87 号密码子 GCG→GCC(均为丙氨酸);PvuII 酶切位点位于第 1 个内含子,在 2 号外显子上游约 0.4kb 处,为一点突变(T→C);XbaI 酶切位点位于 PvuII 酶切位点下游约 50bp 处,也在第 1 个内含子上,为一点突变(A→G)。

Kobayashi 等<sup>[14]</sup>就 238 名绝经后健康的日本妇女作了有关 ER 基因多态性与骨密度关系的研究。结果显示 ER 的不同基因型(PvuII 及 XbaI 酶切位点多态性)对应不同的骨密度值,PPxx 基因型与低腰椎 BMD 有相关关系。这两种多态性位点均位于内含子上,因此很可能是这些多态性位点与其它内含子或外显子的突变相偶联而影响 ER 的表达与功能。但 Qi 等<sup>[15]</sup>发现妇女 pp 基因型(而非 PP 基因型)与低 BMD 相关,而且男性的 pp 基因型与低股骨颈 BMD 也相关。

KI OK Han 等人<sup>[16]</sup>对 248 名健康的绝经后韩国妇女进行 ER 基因多态性与 BMD 及对激素替代疗法(hormone replace therapy, HRT)治疗后反应的研究。实验用的三种内切酶分别是 BstUI, PvuII 及 XbaI; 他们发现韩国妇女 ER 基因多态性与腰椎 BMD 并无相关关系,而且不同基因型对 HRT 治疗 1 年后的 BMD 的改变也无显著性差异。LuiGI Gennari 等<sup>[17]</sup>以 426 名绝经后的意大利妇女为对象,进行了 ER 基因多态性分析(PvuII 及 XbaI 内切酶),结果也证实 PvuII 及 XbaI 的任何基因型与 BMD 间无相关关系。

ER 基因的重要突变无疑会导致骨质疏松,而 ER 基因的多态性也可能与骨密度变化有一定关联,但是相关程度在不同人群中可能并不相同。

### 3 甲状旁腺素基因主变异

甲状旁腺素(PTH)是由 84 个氨基酸残基组成的多肽,系钙磷代谢调节的重要激素。PTH 促使细胞外  $Ca^{2+}$  内流及从胞内储钙池中释出,使胞浆  $[Ca^{2+}]$  上升,在不同骨细胞内产生不同的生理效应,主要作用表现为促进骨的吸收。

Hosoi T 等<sup>[18]</sup>对 383 名绝经后健康日本妇女,作了 PTH 基因多态性与 BMD 之间相关性的研究。以 BSTB1 限制性内切酶酶切扩增(用 B 表示存在 BSTB1

限制性内切酶的酶切位点, b 表示缺乏相应的酶切位点),发现日本女人群中 BB、Bb、bb 型各占 82.5%、16.7% 及 0.8%。BB 型腰椎骨密度( $0.859 \pm 0.019g/cm^2$ )比 Bb 型( $0.925 \pm 0.011g/cm^2$ )明显要低。因此,作者认为 PTH 基因多态性与骨密度的大小有一定相关性,可以预测骨质疏松发生的危险性。

### 4 降钙素受体基因

降钙素由甲状腺 C 细胞合成,通过破骨细胞的降钙素受体调节破骨细胞的骨吸收活动。破骨细胞对 CT 的高敏感性正是由于破骨细胞膜上有着丰富的特异性高、亲和力强的降钙素受体(CTR),数量达  $10^4/10^5$  以上,CTR 分子量约为 80000~90000,它与 PTH-PTHrP 受体相似,其氨基酸顺序与其它报道的 G 蛋白连接受体不同,是一种新的能激活 cAMP 的 G 蛋白结合受体家族<sup>[19]</sup>。

CTR 基因 3' 端的结构序列中 T→C 突变可引起 CTR 的第 447 位氨基酸由 CCG(脯氨酸)→CTG(亮氨酸)。Taboulet 等<sup>[17]</sup>以 215 名绝经后高加索妇女为研究对象,运用 PCR 及 SSCP 技术对 CTR 基因进行筛选,继以 DNA 测序,结果发现, Rr 型股骨颈 BMD 比 RR 型(CTG<sub>447</sub>)或 rr 型(CCG<sub>447</sub>)高,而且骨质疏松性骨折危险明显降低。CTR 另一个与骨代谢有关的多态性位点是 TaqI 限制性内切酶切位点, tt 型的 BMD 明显低于 Tt 型<sup>[16]</sup>。这些均表明 CTR 多态性与骨质疏松间存在着某种相关关系。

### 5 转化生长因子-β(TGF-β)基因

TGF-β 是骨基质中含量最丰富的细胞因子,主要表现为促进成骨细胞的增殖和分化,在其浓度发生较大改变时也可表现出对成骨细胞的抑制作用。TGF-β 对破骨细胞的作用呈双相性:一方面抑制破骨细胞成熟及分化,促进破骨细胞的凋亡而抑制骨吸收<sup>[19]</sup>;同时又可通过作用于其它细胞而促进骨吸收。老年性骨质疏松以成骨细胞增生减少、骨局部胰岛素样生长因子和 TGF-β 浓度减低为特征<sup>[20]</sup>。

Yamada 等<sup>[21]</sup>对 287 名绝经后日本妇女的 TGF-β 基因序列与骨质疏松间的联系进行研究,结果发现 TGF-β 信号传导区的第 29 位核苷酸的点突变(T→C)可使它的第 10 位氨基酸由亮氨酸→脯氨酸,这种基因多态性与骨质疏松间有较强的相关关系, CC 基因型腰椎 BMD 比 TT 或 TC 型者要高,前者椎体骨折发生率也比后二者低。回归分析显示骨质疏松的病人 T 等位

基因携带率明显高于正常人。无论是健康人还是骨质疏松患者,CC基因型血中TGF- $\beta$ 均高于TC或TT基因型。Langdahl等<sup>[22]</sup>也发现骨质疏松病人TGF- $\beta$ 基因变异率明显高于正常人,TGF- $\beta$ 基因变异者表现为骨转换加快及明显的骨丢失。这都表明TGF- $\beta$ 的这一多态性位点与BMD及骨质疏松有着明显关联。

## 6 1型胶原基因

I型胶原是骨基质的最重要成分,约占骨基质蛋白的80%。编码I型胶原的基因含大量的内含子及外显子,每个外显子长度约54~108个碱基对。基因结构区的突变可以引起成骨不全症与严重的骨质疏松。但是,结构区的突变在一般人群中极为少见,不足以解释绝大多数骨质疏松患者的发病机理。

Grant SF等<sup>[6]</sup>对绝经后骨质疏松病人I型胶原基因的转录调控序列进行了研究。结果发现, COL1A<sub>1</sub>基因启动子区内的Sp结合域上一个单碱基突变(G→T)的多态性位点与骨质疏松性骨折有一定相关性。Ss型或ss型BMD较SS型为低,而且骨折发生率较高。荷兰的Andre G等<sup>[10]</sup>对1778名绝经后妇女的研究显示:Ss型绝经后妇女股骨颈BMD比SS型低2%,而ss型股骨颈BMD及腰椎BMD比SS型低4%,BMD的这种差异随年龄增长而增加。因此,COL1A<sub>1</sub>更象是骨丢失率的标志,而非BMD的标志。英国的Keen RW等<sup>[11]</sup>对伦敦地区185名健康的绝经后妇女的研究也证实:携带有s等位基因型人群的腰椎骨密度值较低,而且椎体骨折发生率高,尿中羟脯氨酸浓度较对照组高。Langdahl BL等人<sup>[12]</sup>进一步证实:椎体骨折患者中ss基因型携带率比对照组明显要高(14.3% vs 1.4%),无论是男性还是女性,COL1A<sub>1</sub> Sp1多态性都与骨质疏松性骨折显著相关。Sp1位点基因型可以预测骨质疏松性骨折发生的危险性。

但是Han KO等<sup>[13]</sup>以200名健康的韩国妇女(平均年龄+/-5.3岁)为对象,用相同的限制性内切酶进行了I型胶原基因多态性分析,进而再用SSCP法筛选,发现人群中并无s等位基因型,从而推论,韩国人中缺失或罕见COL1A<sub>1</sub>基因多态性,所以在韩国人群中这种基因多态性与骨质疏松间并无相关关系。来自瑞典<sup>[14]</sup>的报告也认为COL1A1 Sp1多态性与骨质疏松间并无相关关系。这说明不同人群中COL1A<sub>1</sub>基因突变与骨质疏松的联系不尽相同。

COL1A<sub>1</sub>等位基因变异影响骨密度及骨折危险性的具体机制尚不明确。研究发现,S等位基因上的寡核

苷酸比s等位基因对Sp1蛋白的亲合力为低,ss型的转录产物为SS型转录产物的3倍。提示s基因携带者COL1A<sub>1</sub>mRNA比S型要多,进而通过胶原合成量的不同,造成骨的脆性增加。

## 7 IL-1受体拮抗因子基因

IL-1是一族对多种靶细胞有复杂生物学作用的细胞因子家族,包括IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1受体(IL-1r)与IL-1受体拮抗因子(IL-1ra)。体内研究表明IL-1 $\alpha$ 与IL-1 $\beta$ 是破骨细胞性骨吸收的强刺激剂,绝经后骨质疏松患者外周血细胞产生的IL-1明显增加,而且血清中IL-1 $\beta$ 的水平与腰椎骨密度呈显著负相关<sup>[27]</sup>。IL-1ra是IL-1家庭中的一种自然拮抗IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 作用的因子,分子量为17kd,与IL-1 $\beta$ 有26%的氨基酸同源性,主要与细胞的I型IL-1r结合,从而作为IL-1 $\alpha$ 与IL-1 $\beta$ 的竞争性抑制物。每个细胞结合5个分子的IL-1即可表达全部生物学活性,对IL-1骨作用的50%的抑制需要100倍于IL-1的IL-1ra<sup>[24]</sup>。

Keen RW等<sup>[29]</sup>对108名绝经后妇女进行了IL-1RN基因多态性与骨丢失率之间的研究。根据IL-1RN基因的86bp长的可变数目串联重复序列,将IL-1RN基因分为三种等位基因型(A1=4次重复;A2=2次重复;A3=5次重复)。结果发现不同的基因型与BMD无关,而与骨丢失率密切相关。A2基因携带者骨丢失率较非A2基因携带者为慢。因此他们推论,IL-1RN基因变异与绝经后腰椎骨丢失率间有明显的相关关系。

## 8 IL-6基因突变

IL-6分子量为26KD,是由212个氨基酸组成糖蛋白,为多功能的细胞因子,由人体内多种细胞分泌。IL-6是通过与细胞表面特异性的IL-6受体结合发挥其生物学活性。Ishimi利用Northern杂交技术证实人成骨细胞有IL-6 mRNA的表达。一般认为,IL-6是作用于成骨基质细胞表面的IL-6受体,启动一系列生化反应,促进释放某些介质,或通过细胞间接触作用于破骨细胞,刺激破骨细胞的发育,使其活性增强、数量增加,发挥促骨吸收作用。健康人血清中IL-6浓度很低,在骨质疏松患者中血清IL-6明显增高。

Tsukamoto-K对472名绝经后的日本妇女进行了IL-6基因多型分析,同时测定了桡骨的BMD。根据CA重复片段的数目(13~18),将基因型分为6组,发现不同的基因型与BMD间存在明显的相关关系。携带A1等位基因(长度为134bp,含18个CA重复片段)的妇

女的BMD明显低于其它基因型妇女。从而证实,IL-6基因变异与骨质疏松的发病有一定关联。

### 9 c-fos 原癌基因

c-fos 基因定位于人染色体 14q21-23,长约 9kb,由四个外显子和三个内含子组成,正常情况下在绝大多数细胞中呈低水平表达。c-fos 是即刻早期基因(immediately-early genes, IEG)的一种,许多胞外刺激能诱导 c-fos 快速而短暂地高水平表达。其表达产物 FOS 是核内磷酸化蛋白,由 380 个氨基酸组成,分子量约为 55KD。FOS 以高亲和力结合在靶基因的 AP-1(activator protein 1)位点,调节靶基因的表达并参与胞内信号传导,对细胞的生长、繁殖、分化、信息传递等起重要作用。

SAMP6 鼠为老年性骨质疏松症的鼠类模型,研究发现,鼠皮质骨的骨细胞与成骨细胞中均有 c-fos 的转录并表达,注射 PTH 可引起 c-fos 表达增加,SAMP6 鼠中 c-fos 的表达水平比正常鼠要高而且持续时间较长,提示 c-fos 基因结构在这两种鼠中可能有差异,SAMP6 鼠的成骨细胞中 c-fos 过度表达,可能通过诱导细胞凋亡,使成骨细胞活性降低,最终导致皮质骨的骨量降低<sup>[30]</sup>。c-fos 基因突变可能与老年性骨质疏松症的发病有一定关联。

除了上述几个方面的研究外,最近,哈佛大学的人类基因组计划小组对安庆地区的 218 名中国人用 347 种多态性标记进行了全基因组扫描<sup>[31]</sup>,检测那些与骨密度相关的基因位点。他们发现 2 号染色体上的近 D2S2141、D2S1400、D2S405 区与前臂的 BMD 有相关关系,第 13 号染色体上的 D13S788、D13S800 区与前臂远端 BMD 有相关关系。在这些区上的候选基因有钙调素基因、胶原基因等。但由于样本含量太少,可能仅作为进一步大规模人群调查的序幕而已。

骨质疏松发生过程涉及多个步骤,有多种激素及细胞因子参与调控。上述几个基因突变或基因多态性还不足以说明骨质疏松发生的全部机理。任何一种影响骨重建过程的激素或细胞因子均可能导致骨质疏松。深入了解这些因子在骨质疏松发展中的作用机制,寻找这些基因与骨质疏松间的关系,可使我们更透彻的认识骨质疏松,为防治骨质疏松提供理论依据。

### 参 考 文 献

- Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 1994, 367:284-287.
- Kikuchi R, Uemura T, Gorai I, et al. Early and late postmenopausal bone loss is associated with BsmI vitamin D receptor gene polymorphism in Japanese women. *Calcif Tissue Int*, 199, 64(2):102-106.
- Gennari L, Becherini L, Masì L, et al. Vitamin D and estrogen receptor allelic variants in Italian postmenopausal women; evidence of multiple gene contribution to bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(3): 939-944.
- Stan Beavan, Ann Prentice, Luya Yan, et al. Differences in vitamin D receptor genotype and geographical variation in osteoporosis. *Lancet*, 1996, 348:136-137.
- Ferrari S, Manen D, Bonjour JP, et al. Bone mineral mass and calcium and phosphate metabolism in young men; relationships with vitamin D receptor allelic polymorphisms. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(6): 2043-2048.
- Lim SK, Park YS, Park JM, et al. Lack of association between vitamin D receptor genotypes and osteoporosis in Koreans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(12): 3677-3681.
- Ramalho AC, Lazaretti-Castro M, Hauache O, et al. Fractures of the proximal femur; correlation with vitamin D receptor gene polymorphism. *Braz J Med Biol Res*, 1998, 31(7):921-927.
- Hansen TS, Abrahamsen B, Henriksen FL, et al. Vitamin D receptor alleles do not predict bone mineral density or bone loss in Danish perimenopausal women. *Bone*, 1998, 22(5):571-575.
- Grant SF, Reid DM, Blake G, et al. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat Genet*, 1996, 14(2):203-205.
- Uitterlinden AG, Burger H, Huang QJ, et al. Relation of alleles of the collagen type T1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1998, 338:1016-1021.
- Keen RW, Woodford-Richens KL, Grant SFA, et al. Association of polymorphism at the type I collagen locus with reduced bone mineral density, increased fracture risk, and increased collagen turnover. *Arthritis Rheum*, 1999, 42:285-290.
- Langdahl BL, Ralston SH, Grant SF, et al. An Sp1 binding site polymorphism in the COL1A1 gene predicts osteoporotic fractures in both men and women. *J Bone Miner Res*, 1998, 13(9):1384-1389.

- 13 Han KU, Moon IG, Hwang CS, et al. Lack of an intronic Sp1 binding-site polymorphism at the collagen type I alpha 1 gene in healthy Korean women. *Bone*, 1999, 23(2): 135-137.
- 14 Laden M, Wilen B, Jungbhall S, et al. Polymorphism at the Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene does not predict bone mineral density in postmenopausal women in Sweden. *Calcif Tissue Int*, 1998, 63(4): 293-295.
- 15 Hosoi T, Miyao M, Inoue S, et al. Association study of parathyroid hormone gene polymorphism and bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*, 1999, 64(3): 205-208.
- 16 Lin HY, Harris TL, Flannery MS, et al. Expression cloning of an adenylate cyclase-coupled calcitonin receptor. *Science*, 1991, 254: 1022.
- 17 Taboulet J, Frenkian M, Frenco JL, et al. Calcitonin receptor polymorphism is associated with a decreased fracture risk in postmenopausal women. *Hum Mol Genet*, 1998, 7(13): 2129-2133.
- 18 Masi L, Becherini L, Colli E, et al. Polymorphisms of the calcitonin receptor gene are associated with bone mineral density in postmenopausal Italian women. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 248(1): 190-195.
- 19 Hughes DE, Wright KR, Mundy GR, et al. TGF- $\beta_1$  induces osteoclast apoptosis *in vitro*. *J Bone Miner Res*, 1994, 9 (Suppl 1): S138.
- 20 Marie P. Growth factors and bone formation in osteoporosis: roles for IGF-I and TGF- $\beta$ . *Rev Rheum Engl Ed*, 1997, 64: 44-53.
- 21 Yamada Y, Miyauchi A, Goto J, et al. Association of a polymorphism of the transforming growth factor-beta 1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res*, 1998, 13 (10): 1569-1576.
- 22 Langdahl BL, Knudsen JY, Jensen HK, et al. A sequence variation 713-8delC in the transforming growth factor-beta 1 gene has higher prevalence in osteoporosis women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporosis women and normal women. *Bone*, 1997, 20: 289-294.
- 23 George GJM, Carlsson B, Grandten KAJ. *Endocrinology*, 1997, 138(3): 863-870.
- 24 Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 306-311.
- 25 Qi JC, Morrison NA, Nguyen TV, et al. Estrogen receptor genotypes and bone mineral density in women and men. *J Bone Miner Res*, 1997, 10: S170.
- 26 KJ OK Han, In Gul Moon, Young Soon Kang, et al. Nonassociation of estrogen receptor genotypes with bone mineral density and estrogen responsiveness to hormone replacement therapy in Korean postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(4): 991-995.
- 27 Zheng SX, Vrindts Y, Lopez M, et al. Increase in cytokine production (IL-1  $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  but not TNF- $\gamma$ , GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*, 1997, 26: 63-71.
- 28 Pacifici R. Idiopathic hypercalcaemia and osteoporosis: distinct clinical manifestation of increased cytokine induced bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 29-31.
- 29 Keen RW, Woodford Richens KJ, Lanchbury JS, et al. Allelic variation at the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early postmenopausal bone loss at the spine. *Bone*, 1998, 23(4): 367-71.
- 30 Takeda N, Tsuboyama T, Kasai R, et al. Expression of the c-fos gene induced by parathyroid hormone in the bones of SAMP6 mice, a murine model for senile osteoporosis. *Mech Ageing Dev*, 1999, 108(1): 87-97.
- 31 Niu T, Chen C, Cordell H, et al. A genome-wide scan for loci linked to forearm bone mineral density. *Hum Genet*, 1999, 104(3): 226-235.

## 《江苏中医》2001年征订启事

《江苏中医》(月刊)创刊于1956年,现为大型综合性中医药学术期刊,国际标准大16开,国际连续出版物,中国中文核心期刊和中医药核心期刊,是国内外权威数据库和文摘杂志的固定收录对象,在国内外医药界具有较好影响。本刊曾多次荣获全国优秀科技期刊、江苏省双十佳期刊及全国中医药优秀期刊。国内每期定价4元,国外另定。每月5号出版,国内代号:28-8;国外代号:M1011。编辑部地址:南京市汉中路282号,邮政编码:210029。电话:(025)6612950。联系人:郁忠新。