

雌激素及雄激素对去睾丸大鼠骨质疏松形成的干预研究

刘红光 区品中 吴波以 陈述祥 刘英杰 赵崇达 司徒坚

【摘要】 目的 研究雌、雄激素对去睾丸大鼠腰椎、股骨颈、粗隆部、股骨近端的骨密度及股骨颈骨微结构的变化。**方法** 选用39只3~4月龄的Wistar雄性大鼠,随机分成假去睾丸组(Sham)、去睾丸组(Orch)、去睾丸+雌激素组(Orch+E₂)和去睾丸+雄激素组(Orch+T),同条件下饲养18w。处死前用Hologic QDR-2000+DEXA测量大鼠腰椎、股骨颈、粗隆部、股骨近端的骨密度。处死前第14,13d和第3,2d行骨荧光标记,大鼠处死时收集血清行T和E₂放免检测,同时取左侧股骨近端行塑料包埋的骨组织切片及组织形态计量学分析。**结果** Orch组大鼠18w后腰椎、股骨颈、粗隆部、股骨近端的骨密度均下降,与Sham组比较差异有显著性($P < 0.01$)。Orch+E₂组大鼠的4个部位骨密度均最高,但与Sham组比较无差异,Orch组股骨颈的骨小梁面积百分率和骨小梁数目与Sham组比较均减少($P < 0.01$),骨小梁分离度增加($P < 0.01$);Orch+E₂和Orch+T组大鼠的各静态参数维持在Sham组水平;Orch组的骨荧光标记周长百分率、骨形成率BFR/BS、BFR/BV和BFR/TV均增加($P < 0.01$),代表骨吸收的骨小梁面积破骨细胞数和骨小梁周长破骨细胞数均增加($P < 0.01$);Orch+E₂和Orch+T组大鼠的各动态参数维持在Sham组水平。**结论** 雌、雄激素均能够抑制去睾丸大鼠的高转换型骨代谢和阻止去睾丸大鼠骨质疏松的形成。雌激素对雄性大鼠获得骨量峰值和维持骨量有重要的作用,雄激素可能对维持骨结构有较好的作用。

【关键词】 骨质疏松; 骨密度; 去睾丸; 骨组织形态计量学

Intervention of estrogen and androgen in osteoporosis formation of orchidectomized rats LIU Hong-guang*, OU Pinzhong², WU Boyi², et al. *Department of Orthopaedics, the 6th Affiliated Hospital of Jinan Medical College, Jiangmen 529000, China

【Abstract】 Objective To study the changes in bone mineral density (BMD) of lumbar spines, femoral neck, trochanter and proximal femur, and bone microstructure of femoral neck in orchidectomized rats with estrogen-and androgen-osteoporosis. **Methods** 39 male Wistar rats, 3 to 4 months old, were randomly divided into four groups of sham surgery (Sham), orchidectomy (Orch), orchidectomy + estrogen (Orch + E₂) and orchidectomy + androgen (Orch + T), and raised 18 weeks under the same conditions. BMD in lumbar spine, femoral neck, trochanter and proximal femur for all rats were determined by Hologic QDR-2000 + DEXA before sacrifice. All animals were Labelled with bone fluorescent reagents at 14/13 days and 3/2 days before killing. Plasma of all rats were collected to determine concentrations of estradiol and testosterone by radioimmunoassay. Left proximal femur stripped off soft tissues was embedded in methyl methacrylate and sectioned, and then bone histomorphometry of the femoral neck was performed. **Results** The BMD in lumbar spine, femoral neck, femoral trochanter and proximal femur of the Orch group decreased, with statistic ally significant difference, compared with the Sham group ($P < 0.01$). The BMD in the same parts of the Orch + E₂ group was the highest among the four groups, but not significantly different from that of the Sham group. The static parameters, such as percentage of trabecular area (%Tb.Ar), and trabecular number (Tb.N), in the Orch group decreased ($P < 0.01$), and trabecular separation (Tb.Sp) in the Orch group increased to that in the Sham group ($P < 0.01$). All static parameters in the Orch + T and the Orch + E₂ maintained at the same level as that in the Sham. The dynamic parameters, such as percent-

作者单位:529000 广东江门市,暨南大学医学院第六附属医院(江门五邑中医院)(刘红光、陈述祥、刘英杰、赵崇达、司徒坚);广州医学院第二附属医院(区品中、吴波以)

age of labeled perimeter (% L.Pm), BFR/BS, BFR/BV and BFR/TV, in the Orch increased to that in the Sham ($P < 0.01$). The bone resorption parameters, such as osteoclast in trabecular area (Oc.No) and osteoclast in trabecular perimeter (Oc.No/Tb.Pm), in the Orch increased to that in the Sham ($P < 0.01$). All dynamic parameters in the Orch + T and the Orch + E_2 maintained at the same level as those in the Sham. **Conclusion** Estrogen or androgen can restrain the high bone turnover and prevent osteoporosis in orchidectomized rats. Estrogen has an important role in accrual of peak bone mass and maintaining bone mass in male rats. Androgen possibly plays a better role than estrogen in maintaining bone microstructure in orchidectomized rats.

[Key words] Osteoporosis; Bone mineral density (BMD); Orchidectomy; Bone histomorphometry

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是危害老年人健康的疾病之一。大约 70% 的 50 岁以上女性患有 OP, 40% 的女性有过一处或多处骨折。50 岁以上男性约 30% 的人患 OP, 尽管男性在青年时期可比女性获得更高的骨量峰值, 且骨量丢失的时间迟于女性, 但骨质疏松性骨折给男性患者造成的生活能力丧失及死亡率丝毫不逊于女性^[1]。近年来对男性骨质疏松研究表明: 睾酮在男性获得和维持骨量中起着非常重要的作用^[2]。还有研究表明雌激素在男性获得和维持骨量也同样非常重要, 甚至有学者认为雌激素对雄性动物骨量及骨转换的影响可能大于雄激素^[3]。笔者在动物实验的基础上探讨雌、雄激素在维持去睾丸大鼠骨量和骨结构的作用。

材料和方法

1. 动物分组与去睾丸

选用 38 只 3~4 月龄雄性 Wistar 大鼠(广州医学院动物实验中心提供, 合格证号 2000A045), 体重 (240 ± 10) g, 按体重随机分为 4 组: 假去睾丸组(Sham)10 只; 去睾丸组(Orch)9 只; 去睾丸 + 雌激素组(Orch + E_2)10 只; 去睾丸 + 雄激素组(Orch + T)9 只。全部适应性喂养 2 w 后开始实验至 18 w 结束。前 3 组大鼠在 5% 苯巴比妥钠(15 mg/100 g)麻醉下, 碘酒、酒精消毒阴囊皮肤, 纵隔正中切开一纵行切口, 剪开鞘膜后, 分别将双侧睾丸与附睾分离并且切除睾丸, 然后把附睾放回阴囊, 缝合切口。Sham 组则找出双侧睾丸与附睾分离但不切除, 然后放回阴囊。

2. 用药方法

术后第 1 天开始治疗性给药, Orch + E_2 组采用苯甲酸雌二醇注射液(上海第九制药厂), 按每 3 天 $0.36 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$ 剂量皮下注射。Orch + T 组采用丙酸睾酮注射液(广州明兴制药厂), 按每 3 天 $9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$ 剂量皮下注射。药物均用玉米油稀释。Orch 组和 Sham 组均同时用等量的玉米油皮下注射, 持续至 18 w 结束。全部大鼠在处死前第 14,

13 天和第 3, 2 天分别在其皮下注射盐酸四环素(Sigma, 每天 $25 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; 0.1 ml/100g)和 Calcein(Sigma, $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$; 0.1 ml/100 g)各 1 次, 以动态观察 2 次注射期间骨形成和骨矿化情况。

3. 动物处死和取材

18 w 后将动物统一用 5% 苯巴比妥钠(15 mg/200 g)麻醉下心脏采血处死, 收集血液 2 500 g 离心 15 min, 分离出血清 - 40℃ 保存, 待做 E_2 和 T 检查。解剖动物, 取出左股骨上段剥净软组织, 置于磷酸-福尔马林缓冲液中固定, 24 h 后用 70% 乙醇浸泡脱水, 4℃ 冰箱保存, 备行骨组织计量学检测。

4. 检测指标和方法

(1) 体重: 每周称体重 1 次, 观察各种处理因素对大鼠体重的影响。

(2) BMD: 采用 Hologic QDR2000 + (USA) 双能量 X 射线骨密度仪(DEXA)进行腰椎和左侧股骨上段的活体局部 BMD 检测。

(3) 生化检查

血清雌二醇(E_2)、睾酮(T)采用放射免疫分析法测定, 睾酮和雌二醇放免试剂盒均为天津德普生物技术和医学产品有限公司生产。雌二醇的批内变异系数为 4.0%~7.0%, 灵敏度为 8 pg/ml。睾酮的批内变异系数为 6.0%~12.0%, 灵敏度为 4 ng/ml。γ 计数器为 SN-682 型放射免疫 γ 计数器(上海核福光电仪器有限公司)

(4) 股骨颈不脱钙的骨组织形态计量学测量

将左侧股骨上段在小粗隆下 0.5 cm 用合金低速骨锯(Bushler LTD, USA)锯断, 沿股骨颈后缘冠状面锯除部分股骨头和粗隆间嵴暴露骨髓腔, 制成股骨颈纵行剖面骨标本。将骨标本置于 70% 乙醇固定 2 d, 然后梯度脱水, 再经浸透、包埋和切片等程序处理。不脱钙切片采用硬组织切片机(Leica 2155 型, Germany)将已包埋好的标本分别切成 8 μm 的厚片和 5 μm 的薄片(每一标本厚、薄各 4 张), 用自动图像数字化分析系统(Stereology KSS Computer Engineers, Magna, USA)测量, 按 Li^[4]的方法对骨厚片进行

距股骨头骨骺线 1 mm 处至远端 4 mm 范围内的松质骨的组织形态计量以及荧光标记计量。对骨薄片采用 Masson-Goldner Trichrome 染色(骨染料 Masson-Goldner Trichrome; Poncea Fuchsin Stock; Phosphotungstic acid-orange G; Light Green, Sigma 公司), 进行破骨细胞计数。其测算参数之含义和计算公式见文献[5]。

5. 统计方法

测量数据使用 SPSS 8.0 软件进行统计学处理: 先行方差齐性检验, 方差齐者使用 T 检验, 方差不齐的经变量转换后使用 t 检验或直接使用非参数检验。

结 果

1. 体重: 各组大鼠实验前后体重结果见表 1。

各组大鼠处死前均较去睾时体重有明显增加, Sham 组大鼠体重平均增加多达 112 g, 以 Orch + E_2 组增加最少, 他平均仅增加 20 g, 与其他各组比较差异有显著性($P < 0.01$), 说明雌激素对体重增加有显著的抑制作用。

表 1 各组大鼠实验前后体重($\bar{x} \pm s, g$)

组别	例数	去睾前体重	处死前体重	两次体重差
Sham	10	278.30 $\pm$ 19.69	390.60 $\pm$ 24.49	112.30 $\pm$ 32.25
Orch	9	287.56 $\pm$ 18.75	381.67 $\pm$ 23.82	94.11 $\pm$ 21.84
Orch + E_2	10	283.60 $\pm$ 22.31	303.80 $\pm$ 21.18 ^{***}	20.20 $\pm$ 27.87 ^{***}
Orch + T	9	284.00 $\pm$ 23.19	386.44 $\pm$ 20.24	82.44 $\pm$ 25.57

注: 与 Orch 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 Sham 组比较

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2. 血清雌二醇、睾酮放射免疫测定结果见表 2。

Orch 组的 E_2 和 T 均降低, T 比 E_2 降低更明显, Orch + E_2 组的 E_2 较其他各组的值都高, 并且差异均有显著性($P < 0.01$), Orch + T 组的 E_2 和 T 均低于

Sham 组, 但无统计学差异($P > 0.05$)。

3. 大鼠实验后各组的活体局部骨密度(g/cm^2)见表 3。

表 2 血清雌二醇、睾酮放射免疫测定结果($\bar{x} \pm s, nmol/L$)

组别	例数	E_2	T
Sham	10	0.948 $\pm$ 1.464	7.076 $\pm$ 5.517 ^{**}
Orch	9	0.257 $\pm$ 0.492	0.007 $\pm$ 0.004 ^{**}
Orch + E_2	10	2.518 $\pm$ 0.971 ^{***}	0.006 $\pm$ 0.004 ^{**}
Orch + T	9	0.466 $\pm$ 0.881	3.806 $\pm$ 2.599 ^{**}

注: 组间比较使用 Mann-Whitney 非参数检验; 与 Orch 组比较,

* $P < 0.01$; 其他组与 Sham 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Orch 组的 BMD 最低, 与 Sham 组比较 L_{4-5} 减少 33.8%, Neck 减少 29.1%, Troch (粗隆部) 减少 29.3%, Pro-femur 减少 30.1%, 差异有显著性($P < 0.01$)。Orch 组的 BMD 与 Orch + E_2 组、Orch + T 组和 Sham 组相比各个部位差异均有显著性($P < 0.01$)。说明雄激素和雌激素均有抑制骨吸收的作用。Orch + E_2 组大鼠的骨密度值最高, 比 Orch 组在 L_{4-5} 、Neck、Troch 和 Pro-femur 部位分别增加 38.5%、38.1%、33.9% 和 31.2% ($P < 0.01$), 比 Sham 组也有增加的趋势, 在 L_{4-5} 、Neck、Troch 和 Pro-femur 部位分别增加 7.1%、12.6%、6.5% 和 1.6%, 比 Orch + T 组在 L_{4-5} 、Neck、Troch 和 Pro-femur 部位分别增加 13.0%、19.7%、15% 和 1.6% ($P > 0.05$)。Orch + T 组与 Orch 组的 BMD 比较, 在 L_{4-5} 、Neck、Troch 和 Pro-femur 部位分别增加 29.3%、22.8%、22.2% 和 30.1% ($P < 0.01$)。

4. 股骨的骨形态计量学测量结果

(1) 骨组织形态计量学静态参数指标结果见表 4。

表 3 大鼠处死前各组的活体局部骨密度结果($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

组别	例数	L_{4-5}	Neck	Troch	Pro-femur
Sham	10	0.2208 $\pm$ 0.0186 ^{**}	0.3193 $\pm$ 0.0648 ^{**}	0.3046 $\pm$ 0.0422 ^{**}	0.3146 $\pm$ 0.0335 ^{**}
Orch	9	0.1461 $\pm$ 0.0439 ^{**}	0.2263 $\pm$ 0.0529 ^{**}	0.2153 $\pm$ 0.0519 ^{**}	0.2199 $\pm$ 0.0482 ^{**}
Orch + E_2	10	0.2377 $\pm$ 0.0258 ^{**}	0.3654 $\pm$ 0.0361 ^{**}	0.3258 $\pm$ 0.0400 ^{**}	0.3197 $\pm$ 0.0346 ^{**}
Orch + T	9	0.2067 $\pm$ 0.0215 ^{**}	0.2933 $\pm$ 0.0403 [*]	0.2769 $\pm$ 0.0481 [*]	0.3146 $\pm$ 0.0534 [*]

注: 组间比较使用 Student-Newman-Keuls 检验(下表同); 与 Orch 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 Sham 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 4 各组股骨颈骨组织形态计量学静态参数(结果 $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T b. Ar(%)	T b. Th(μm)	T b. N(#/mm)	T b. Sp(μm)
Sham	10	42.274 $\pm$ 4.309 ^{**}	116.629 $\pm$ 17.136	3.646 $\pm$ 0.249 ^{**}	158.667 $\pm$ 12.645 ^{**}
Orch	9	22.657 $\pm$ 3.206 ^{**}	111.157 $\pm$ 6.404	2.048 $\pm$ 0.354 ^{**}	388.025 $\pm$ 73.747 ^{**}
Orch + E_2	10	41.018 $\pm$ 3.588 ^{**}	118.308 $\pm$ 17.747	3.367 $\pm$ 0.478 ^{**}	185.102 $\pm$ 39.790 ^{**}
Orch + T	9	45.790 $\pm$ 5.320 ^{**}	110.083 $\pm$ 12.149	3.832 $\pm$ 0.501 ^{**}	157.815 $\pm$ 34.253 ^{**}

注: 与 Orch 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 Sham 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Orch 组和 Sham 组比较,骨小梁面积百分率减少 46.4%,骨小梁数目减少 43.8%,骨小梁分离度增加 144.6%。Orch + E₂ 组、Orch + T 组比 Orch 组的骨小梁面积百分率分别增加 81%、102.1%;骨小梁数目分别增加 64.4%、87.1%,骨小梁分离度分别减少 52.3%、59.3%,差异均有显著性。Orch + E₂、Orch + T 两组与 Sham 组各参数比较差异无显著性。Sham、Orch + T 两组与 Orch + E₂ 组比较骨小梁面积百分率和骨小梁数目有升高的趋势,骨小梁分离度有减少的趋势。

(2)骨组织形态计量学动态参数指标结果,见表 5。

表 5 各组股骨颈骨组织形态计量学动态参数结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	% L. PM (%)	MAR ($\mu\text{m}/\text{d}$)	BFR/BS ($\mu\text{m}/\text{d} \times 100$)	BFR/BV (%/year)	BFR/TV (%/year)	Oc. No (#/mm ²)	Oc. No/Pm (#/mm)
Sham	10	7.566 ± 3.616**	0.346 ± 0.092	2.674 ± 1.385**	13.708 ± 8.097**	4.196 ± 2.473**	2.137 ± 0.612*	0.155 ± 0.050*
Orch	9	16.950 ± 4.604**	0.800 ± 0.279	14.376 ± 9.187**	56.312 ± 12.248**	14.28 ± 4.914**	4.956 ± 1.254*	0.334 ± 0.095*
Orch + E ₂	10	5.795 ± 6.851**	0.555 ± 0.424	2.745 ± 2.695**	8.752 ± 8.454**	2.553 ± 1.225**	2.258 ± 0.793*	0.155 ± 0.057*
Orch + T	9	4.034 ± 2.370**	0.422 ± 0.140	1.580 ± 1.440**	8.620 ± 7.150**	3.188 ± 3.740**	1.678 ± 0.478**	0.108 ± 0.029**

注:1)BFR/BS,BFR/TV 通过平方根变量转换,Oc.No,Oc.No/Pm 通过倒数转换后方差齐;2)与 Orch 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 Sham 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

讨 论

1. 雌激素对去势大鼠的干预、作用机理与意义

本实验中雌、雄激素干预组采用临床上治疗骨质疏松症间断大剂量补充雌、雄激素的给药方法^[6],并且通过系数转换成动物用量^[7]。实验期和结束时检查干预组大鼠血清雌二醇、睾酮水平明显高于 Orch 组($P < 0.01$),雄激素干预组的睾酮水平与 Sham 组无差异。实验采用 3~4 月龄性已成熟,但骨骼仍在生长的大鼠,此期的大鼠对药物敏感性较好,通过按体重随机分组消除体重对大鼠骨密度的影响^[8]。Orch + E₂ 组应用雌激素后大鼠体重的增加比其他组明显减少($P < 0.01$)见表 1,表明雌激素对体重增加有明显的抑制作用,以及对体重的影响一定程度上是对肌肉的非同化作用。

实验表明雌激素作用组大鼠的 L₄₋₅、Neck、Troch、Pro-femur 4 个部位的骨密度比 Orch 组明显高($P < 0.01$),同时也比 Sham 组和 Orch + T 组有增加的趋势($P > 0.05$)见表 3,并且以松质骨丰富的部位增加明显,而皮质骨相对增加少。股骨颈的骨组织形态计量学参数结果表明,使用雌激素干预后静态参数骨小梁面积百分率,骨小梁数目和骨小梁分离

Orch 组与 Sham 组比较,骨的形成指标和骨吸收指标均有明显升高,荧光标记周长百分率增加 124%,骨形成率 BFR/BS,BFR/BV 和 BFR/TV 分别增加 437.6%、239.9%、240.3%,差异均有显著性。代表骨吸收的参数 Oc.No 和 Oc.No/Pm 分别增加 131.9%、115.5%($P < 0.01$)。Orch + E₂ 组、Orch + T 组与 Orch 组比较,代表骨的形成指标(%L.Pm,BFR/BS,BFR/BV,BFR/TV)和骨吸收指标(Oc.No,Oc.No/Pm)均明显降低($P < 0.05$)。Sham 组与 Orch + E₂ 组、Orch + T 组比较,代表骨形成参数和骨吸收参数均无统计差异。

度都维持在接近 Sham 组水平,较 Orch 组显著增加,骨小梁分离度也下降,但与 Orch + T 组相比骨小梁面积百分率和骨小梁数目有下降的趋势,骨小梁分离度有加大的趋势见表 4。Orch + E₂ 组荧光周长标记百分比、骨形成率和破骨细胞数亦均下降至 Sham 组水平($P > 0.05$)见表 5,说明去势大鼠的骨高转换被雌激素抑制,其作用机理是雌激素激活破骨细胞内的雌激素受体,抑制破骨细胞的活性^[9]。另外,雌激素促进成骨细胞合成和分泌破骨细胞生成抑制因子或骨保护素(OCIF/OPG)。OCIF/OPG 通过结合其配基破骨细胞分化因子或骨保护素配体(ODF/OPGL)来竞争抑制和阻断该配基的信号传递,从而抑制破骨细胞的生成和分化^[10],同时也刺激成骨细胞内的雌激素受体,通过成骨细胞产生细胞因子及基质金属蛋白酶影响破骨细胞的活性,促进成骨细胞的增殖与分化^[11,12]。所以雌激素也能抑制去势大鼠的骨高转换,维持其骨密度。

另外,雌激素对骨骼系统的作用以抑制骨吸收可能比促进骨形成的作用更为重要,直接促进骨骼生长成熟和获得骨量峰值^[13,14]。实验结果也表明雌激素维持骨量的作用可能比维持骨结构的功能强,尤其是在松质骨多的部位维持骨量的作用明显,骨结构改建相对不活跃,骨形成也较弱^[15],因此雌

激素对雄性大鼠的骨量峰值获得和维持是非常重要的。

2. 雄激素对去势大鼠的干预、作用机理和意义

实验结果显示 Orch + T 组大鼠的血清 T 水平与 Sham 组无差异 ($P > 0.05$) 见表 2, 实验结束时的体重增加幅度不如 Sham 组大 ($P > 0.05$), 说明雄激素能对大鼠体重的维持和对肌肉的同化作用。Orch + T 组在 L_{4-5} 、Neck、Troch 和 Pro-femur 的骨密度增加幅度不如 Orch + E_2 组, 甚至比 Orch + E_2 组低 ($P > 0.05$) 见表 3。在股骨近端以骨皮质为主要的部位 Orch + T 组和 Orch + E_2 组相差很小, 表明雄激素对松质骨骨量的维持可能不如雌激素作用强, 但是去除雄激素的作用后, Orch 组的骨转换增高, 骨吸收大于骨形成而导致骨丢失, 说明雄激素也对机体正常骨生长、代谢、骨量维持起着重要的调节作用。实验表明成骨细胞内有雄激素受体 (AR), 并能表达 AR 蛋白质, 证明雄激素对成骨细胞的作用是直接的^[16]。另外, 骨细胞中含有 5α -还原酶, 可将睾酮 (T) 转化为双氢睾酮 (DHT), DHT 对 AR 具有更强的结合亲和力, 再者雄激素可以通过骨细胞中的芳香化酶转变成雌激素, 然后与雌激素受体结合^[17]。研究还表明破骨细胞内也存在雄激素受体, 雄激素对破骨细胞有直接作用, 雄激素下降后, 破骨细胞活性增强, 骨吸收增加^[18]。另外, 睾酮可促进降钙素分泌, 而降钙素能抑制破骨细胞的活性, 所以去势大鼠后导致的降钙素减少可能也是破骨细胞活性增加的原因之一。骨组织形态计量学静态参数显示 Orch + T 组的骨小梁面积百分率, 骨小梁数目比 Orch 组均增加 ($P < 0.01$), 骨小梁分离度减小 ($P < 0.01$)。且较雌激素干预组的骨小梁面积百分率、骨小梁数目有升高和骨小梁分离度变小的趋势。因此, 雄激素可能比雌激素能更好地维持大鼠的骨质量, 而维持骨量不如雌激素好。其机理可能是成骨细胞和破骨细胞中存在雌、雌激素受体数目多少差异有很大的关系^[19]。

参 考 文 献

- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*, 1999, 353(9156): 878-882.
- Vandenput L, Ederveen AG, Erben RG, et al. Testosterone prevents orchidectomy-induced bone loss in estrogen receptor- α knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285: 70-76.
- Vanderschueren D, Van Herck, De Coster, et al. Aromatization of androgens is important for skeletal maintenance of aged male rats. *Calcif Tissue Int*, 1996, 59: 179-183.
- Li M, Wronski TJ. Response of femoral neck to estrogen depletion and parathyroid hormone in aged rats. *Bone*, 1995, 16(5): 551-557.
- Gunness M, Orwoll E. Early induction of alterations in cancellous and cortical bone histology after orchidectomy in mature rats. *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 1735-1744.
- 贾博琦, 曾云兰. 现代临床实用药物手册. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1996. 508-511.
- 张季平. 医学科研方法学. 苏州: 江苏科学技术出版社, 1992. 408-416.
- 李晓冬, 井上哲郎. 体重和身长对大鼠骨量影响的双能 X 线吸收法的应用. *中国骨质疏松杂志*, 1995, 1(1): 21-23.
- Pnaiser JM, Radosevich JA, Higbee R, et al. Osteoclast isolated from membranous bone in children exhibited nuclear estrogen and progesterone receptors. *J Bone Miner Res*, 1990, 5: 797-802.
- Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*, 1999, 140: 4367-4370.
- Robert J, James TR, Thomas AE, et al. Direct modulation of osteoblastic activity with estrogen. *J Bone Joint Surgery*, 1994, 76: 713-721.
- 郭洪敏, 杜靖远. 17β -雄二醇对新生大鼠成骨细胞增殖和分化的影响. *中华妇产科杂志*, 1999, 34: 119-120.
- Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80: 3689-3698.
- Onghiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, et al. Serum estradiol and estrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol Oxf*, 1998, 49: 803-809.
- Patel S, Pazianas M, Tobias J, et al. Early effects of hormone replacement therapy on bone. *Bone*, 1999, 24: 245-248.
- Khosla S. The effect of androgens on osteoblast function *in vitro*. *Mayo Clin Proc*, 2000, 75(Suppl): S51-54.
- Saito H, Yanaihara T. Steroid formation in osteoblast-like cells. *J Int Med Res*, 1998, 26: 1-12.
- Pederson L, Kremer M, Judd J, et al. Androgens regulate bone resorption activity of isolated osteoclast *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 505-510.
- Kasperk C, Helmboldt A, Bercsok I, et al. Skeletal site-dependent expression of the androgen receptor in human osteoblast cell populations. *Calcif Tissue Int*, 1997, 61: 464-473.

(收稿日期: 2003-01-06)