

# 男性老年性骨质疏松与血清 TGF- $\beta_1$ 、性激素水平的相关性

刁迎斌 孙玉倩 高萍 刘畅

**摘要：**目的 探讨转化生长因子  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 性激素与男性老年性骨质疏松的相关性。方法 用 ELISA 法测定男性老年性骨质疏松组 20 例、与年龄相匹配的骨量减少组 26 例、非骨质疏松组 26 例的血清 TGF- $\beta_1$  水平,同时用 IR-MA 法测定其睾酮(T)、雌二醇( $E_2$ )水平。用双能 X 线骨密度仪测定腰椎及股骨的骨密度及骨矿含量。结果 男性老年性骨质疏松组及骨量减少组 TGF- $\beta_1$  含量明显低于老年男性非骨质疏松组(含量分别为  $9.68 \pm 7.77$  ng/mL、 $8.82 \pm 6.55$  ng/mL、 $16.76 \pm 8.15$  ng/mL,  $P < 0.05$ )。男性老年性骨质疏松组及骨量减少组血清  $E_2$  明显低于老年男性非骨质疏松组(含量分别为  $26.16 \pm 13.14$  pmol/L、 $26.14 \pm 11.2$  pmol/L、 $40.69 \pm 13.87$  pmol/L,  $P < 0.05$ )。男性老年性骨质疏松组与骨量减少组 TGF- $\beta_1$ 、 $E_2$  含量比较,差别无显著意义。3 组之间两两比较 T 的含量差别均无显著意义。骨质疏松组、骨量减少组及非骨质疏松组腰椎、股骨各个测量部位的骨密度及骨矿含量与血清 TGF- $\beta_1$ 、 $E_2$  均呈正相关,而与 T 不相关。TGF- $\beta_1$  与  $E_2$  呈正相关。结论 男性老年性骨质疏松与雌激素缺乏、TGF- $\beta_1$  降低有关。雌激素可能通过 TGF- $\beta_1$  影响骨代谢。

**关键词：**男性老年性骨质疏松；转化生长因子  $\beta_1$ ；雌二醇；睾酮

**Relationships between serum transforming growth factor beta-1 and sex steroid hormones concentrations in elderly male osteoporosis** DIAO Yingbin, SUN Yuqian, GAO Ping, et al. Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086 Heilongjiang, China

**Abstract : Objective** The aim of the study was to verify whether transforming growth factor beta-1 and sex steroid hormones are correlated with BMD and to evaluate the impact of TGF- $\beta_1$  and  $E_2$  on BMD in elderly men. **Methods**

The serum levels of TGF- $\beta_1$  in 20 elderly men with osteoporosis, 26 elderly men with osteopenia and 26 elderly men without osteoporosis were measured by ELISA. Their  $E_2$ , T concentrations were measured by IR-MA. The bone mineral density (BMD) at lumbar spine and left hip were measured in each subject by DEXA. **Results** The levels of TGF- $\beta_1$  and  $E_2$ , but not T were highly correlated with BMD in elderly men. The levels of TGF- $\beta_1$  were correlated with the levels of  $E_2$  in elderly men. The TGF- $\beta_1$  levels in elderly men with osteoporosis ( $9.68$  ng/mL  $\pm$   $7.77$  ng/mL), osteopenia ( $8.82$  ng/mL  $\pm$   $6.55$  ng/mL) were lower than that in non-osteoporosis ( $16.76$  ng/mL  $\pm$   $8.15$  ng/mL) ( $P < 0.05$ ). The  $E_2$  levels in osteoporosis ( $26.16$  pmol/L  $\pm$   $13.14$  pmol/L) and osteopenia ( $26.14$  pmol/L  $\pm$   $11.2$  pmol/L) were lower than that in non-osteoporosis ( $40.69$  pmol/L  $\pm$   $13.87$  pmol/L) ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant differences in the serum contents of T. **Conclusions** Low levels of TGF- $\beta_1$  and  $E_2$  are associated with low BMD in elderly men. Low TGF- $\beta_1$  and  $E_2$  levels may be an important risk factor for osteoporosis in men.

**Key words:** Male elderly osteoporosis; Transforming growth factor beta-1; Estradiol; Testosterone

各种细胞、激素、细胞因子交织而成的复杂网络,对骨代谢产生复杂的影响。研究已证实细胞因

子 TGF- $\beta_1$  在骨重建中起重要作用<sup>[1]</sup>。国内林燕萍等<sup>[2]</sup>报道:去卵巢大鼠血清 TGF- $\beta_1$  浓度随  $E_2$  水平的下降而降低,该现象提示 TGF- $\beta_1$  的分泌可能需要  $E_2$  等的刺激。那么关于男性老年性骨质疏松者血清中 TGF- $\beta_1$  的水平与性激素之间的关系,国内尚无

作者单位:150086 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科

通讯作者:孙玉倩,Email:ilyb206@sina.com

报道。本文通过研究 72 例年龄匹配的老年男性骨密度、骨矿含量、血清 TGF-β<sub>1</sub> 及性激素水平的改变 ,旨在探讨转化生长因子 β<sub>1</sub>( TGF-β<sub>1</sub> )与性激素之间的相互关系以及它们在男性老年性骨质疏松症发病中的作用。

1 材料和方法

1.1 对象

本文收集 151 名哈尔滨市老年健康男性行 BMD 测定 ,年龄 60 ~ 82( 68.48 ± 6.64 )岁 ,共检出骨质疏松症 20 例 ,骨量减少者 48 例 ,非骨质疏松者 83 例。从骨量减少者及非骨质疏松者中各选取与骨质疏松组 20 例( 年龄 68.50 ± 5.98 岁 ) ,年龄上相匹配的骨量减少组 26 例( 年龄 69.42 ± 5.50 岁 ) ,骨量正常组 26 例( 年龄 68.75 ± 6.17 岁 ) ,总共 72 例行血清 TGF-β<sub>1</sub>、雌二醇、睾酮浓度测定 ,所有受检者均经详细询问病史 ,体检排除脊柱侧弯畸形、驼背、脊柱手术、脊椎外伤性压缩性骨折、肾衰、中风、垂体疾病、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、糖尿病、肾上腺疾病以及应用激素治疗等影响骨代谢的疾病。每例受检者均测身高、体重 ,计算体重指数 ,并调查吸烟史。

1.2 方法

1.2.1 骨密度测定 :用美国 Lunar 公司 DPX-L 型双能 X 线骨密度仪测定腰椎( L<sub>1-4</sub> )、股骨颈( Neck )、Ward 三角区( Ward )、大转子( Thoch )的骨密度及骨矿含量。骨密度( BMD )值以 g/cm<sup>2</sup> 表示。仪器精度 1% ,CV < 1%。每天开机后用厂家提供的模块进行仪器校验 ,并由专人负责测量。

1.2.2 骨质疏松症( OP )的诊断标准 :按照中国人骨质疏松症的建议诊断标准( 第二稿 )的诊断标准<sup>[3]</sup>确定低于同性别峰值骨量的 1 个标准差( SD )以上但小于 2 SD 为骨量减少、低于峰值骨量的 2 SD 以上为骨质疏松、大于峰值骨量的 - 1 SD 为骨量正常。

1.2.3 血清 TGF-β<sub>1</sub>、睾酮、雌二醇测定 ( 1 )标本留取 :所有病例于上午 10 :00 ~ 10 :30 或下午 13 :30 ~ 14 :00 采血 4 mL ,3000 r/min 离心 15 min ,留取血清 ,存放在 - 80 ℃ 冰箱 ,成批待测。( 2 )实验方法 :①采用 ELISA 方法测定血清转化生长因子 β<sub>1</sub>( TGF-β<sub>1</sub> )浓度 ,试剂盒( 进口分装 )购自晶美生物工程公司。批内变异系数 < 10.5% ,批间变异系数 < 10.5%。②采用包被放免法( IR-MA )测定血清雌二醇( E<sub>2</sub> )、睾酮( T )浓度 ,放免试剂盒均购自芬兰奥瑞恩诊断试剂公司 ,雌二醇( E<sub>2</sub> )试剂盒批内变异系数 3.8% ,批

间变异系数 4.8% ;睾酮( T )试剂盒批内变异系数 5.1% ,批间变异系数 7.3% ,用 GC-2010 型 γ 免疫计数仪测定 ,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.4 统计学处理 :原始数据用 SPSS 12.0 版软件进行统计分析 ,正态性检验结果发现 ,数据符合正态分布 ,故数据以均数 ± 标准差表示 ,差异显著性检验采用单因素方差分析。以 P < 0.05 作为差异有显著意义。同时作多元线性回归分析、直线相关分析。

2 结果

2.1 骨质疏松组、骨量减少组和非骨质疏松组各项血清指标的比较( 见表 1 )

由表 1 可以看出 ,男性老年性骨质疏松组及骨量减少组 TGF-β<sub>1</sub>、E<sub>2</sub> 含量明显低于老年男性非骨质疏松组 ,差别有显著意义。男性老年性骨质疏松组与骨量减少组 TGF-β<sub>1</sub>、E<sub>2</sub> 含量比较 ,差别无显著意义。三组之间两两比较 T 的含量差别均无显著意义。

表 1 三组对象各项指标血清水平(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	TGF-β <sub>1</sub> ( ng/mL )	E <sub>2</sub> ( pmol/L )	T( nmol/L )
骨质疏松组	9.68 ± 7.77 *	26.16 ± 13.14 *	15.88 ± 3.75
骨量减少组	8.82 ± 6.55 *	26.14 ± 11.2 *	13.97 ± 4.39
非骨质疏松组	16.76 ± 8.15	40.69 ± 13.87	18.3 ± 7.41

注 :与非骨质疏松组比较 ,\* P < 0.05 ;TGF-β<sub>1</sub> 转化生长因子 ;E<sub>2</sub> 雌二醇 ;T 睾酮

2.2 骨密度与老年男性各项指标的多元线性回归分析

分别以腰椎 1 ~ 4 骨量 BMC( L<sub>1-4</sub> )、左股骨颈骨密度 BMX( Neck )、BMX( Ward )为应变量 ,血清 TGF-β<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、T 浓度、年龄、BMI、吸烟( 支/日 )为自变量 ,得出回归方程见表 2。由表 2 可以看出 ,腰椎 1 ~ 4 骨量与 TGF-β<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、吸烟、BMI 存在线性关系 ,腰椎 1 ~ 4 骨量变异的 45.3% 可以用 TGF-β<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、吸烟、BMI 的变化来解释。左股骨颈骨密度与 BMI、E<sub>2</sub>、年龄、吸烟、T、TGF-β<sub>1</sub> 存在线性关系 ,左股骨颈骨密度变

表 2 骨密度与老年男性各项指标的多元线性回归分析

多元逐步回归方程	R	R <sup>2</sup>	F	P
BMC( L <sub>1-4</sub> ) = - 17.704 + 1.061 × TGF - β <sub>1</sub> + 0.465 × E <sub>2</sub> - 0.907 × 吸烟 + 2.545 × BMI	0.673	0.453	6.123	0.001
BMX( Neck ) = 0.793 + 0.02 × BMI + 0.003 × E <sub>2</sub> - 0.009 × 年龄 - 0.009 × 吸烟 + 0.005 × T + 0.003 × TGF - β <sub>1</sub>	0.790	0.624	7.740	0.000
BMX( Ward ) = 0.473 + 0.003 × E <sub>2</sub> + 0.022 × BMI + 0.006 × TGF - β <sub>1</sub> - 0.010 × 吸烟 - 0.009 × 年龄 + 0.006 × T	0.790	0.625	7.774	0.000

注 :BMC( L<sub>1-4</sub> ) :腰椎 1 ~ 4 骨量 ;BMX( Neck ) :左股骨颈骨密度 ;BMX( Ward ) :Ward 三角骨密度 ;BMI :体重指数 ;R :复相关系数 ;R<sup>2</sup> :决定系数

异的 62.4% 可以用 BMI、E<sub>2</sub>、年龄、吸烟、T、TGF-β<sub>1</sub> 的变化来解释。Ward 三角骨密度与 E<sub>2</sub>、BMI、TGF-β<sub>1</sub>、吸烟、年龄、T 存在线性关系 ,Ward 三角骨密度变异的 62.5% 可以用 E<sub>2</sub>、BMI、TGF-β<sub>1</sub>、吸烟、年龄、T 的变化来解释。

2.3 老年男性各项指标与各部位骨密度及骨矿含量的直线相关分析( 见表 3 )

Pearson 直线相关显示 :骨质疏松组、骨量减少

表 3 各项指标与各部位骨密度及骨矿含量的直线相关分析的相关系数( r )

项目	BMD( L <sub>2-4</sub> )	BMC( L <sub>2-4</sub> )	BMD( L <sub>1-4</sub> )	BMC( L <sub>1-4</sub> )	BMD( Neck )	BMC( Neck )	BMD( Ward )	BMC( Ward )
年龄	- 0.01	- 0.06	- 0.013	0.05	- 0.331 *	- 0.295	- 0.27	- 0.235
BMI	0.393 *	0.441**	0.407 *	0.373 *	0.413 *	0.444**	0.422 *	0.427**
TGF-β <sub>1</sub>	0.455**	0.483**	0.456**	0.504**	0.380 *	0.329	0.469**	0.346 *
E <sub>2</sub>	0.406 *	0.462**	0.411 *	0.467**	0.500**	0.558**	0.520**	0.540**
T	0.075	0.109	0.061	0.127	0.233	0.267	0.259	0.279

注 : \* P < 0.05 , \*\* P < 0.01

2.4 血清转化生长因子与雌二醇及睾酮的直线相关分析

TGF-β<sub>1</sub> 与 E<sub>2</sub> 呈正相关关系 相关系数 r = 0.342 ( P = 0.041 ) ,TGF-β<sub>1</sub> 与 T 无明显相关关系 ,r = 0.222 ( P = 0.193 )。

3 讨论

以上结果显示 :男性老年性骨质疏松组及骨量减少组血清雌二醇的水平低于年龄匹配的健康男性 ,而睾酮的水平差别则无显著意义。各组血清雌二醇的水平与腰椎、股骨各个测量部位的骨密度及骨矿含量均呈正相关 ,睾酮的水平与骨密度及骨矿含量不相关。该结果与国外文献报道一致<sup>[4]</sup>。近年来 ,有许多病例报道和流行病学研究表明雌二醇在男性骨代谢过程中的重要作用<sup>[5-7]</sup>。已知睾酮可以在脂肪和骨髓的芳香化酶的作用下转化为雌激素 ,睾酮对骨的作用很大程度上要通过雌激素的介导<sup>[8]</sup>。有研究表明 :成年雄性大鼠使用芳香化酶抑制剂后 ,可以建立与去睾丸大鼠相同的骨质疏松模型 ,证明雄激素对骨代谢的影响是通过其在芳香化酶的作用下 ,转化为雌激素而发挥其功能的<sup>[9]</sup>。低水平雌二醇的老年男性容易发生脊柱变形<sup>[10]</sup>。对骨量减少的青年男性进行研究发现他们的雌激素受体基因或芳香化酶基因突变 ,从而证明雌二醇对于男性峰值骨密度的获得是必需的<sup>[11-13]</sup>。应用雌二醇可以使芳香化酶基因突变的男性患者骨密度增加 ,生长停止<sup>[13,14]</sup>。Takagi 等发现 2 例患努南综合征的青年男性 ,骨质疏松严重 ,血清中几乎检测不到雌二醇 尽管睾酮、游离睾酮、双氢睾酮的水平均正

组和非骨质疏松组 BMI、血清雌二醇的水平、TGF-β<sub>1</sub> 与腰椎、股骨各个测量部位的骨密度及骨矿含量均呈正相关 ,睾酮的水平与骨密度及骨矿含量不相关。年龄仅与股骨颈骨密度相关。E<sub>2</sub> 与左股骨颈骨量 BMC( Neck )关系最为密切( r = 0.558 P = 0.000 )。TGF-β<sub>1</sub> 与腰椎 1 ~ 4 骨量 BMC( L<sub>1-4</sub> )关系最为密切( r = 0.504 P = 0.002 )。

常<sup>[15]</sup>。Braidman 等的初步研究结果显示特发性骨质疏松的青年男性细胞内雌激素受体 α 的水平降低<sup>[16]</sup>。由此可见 ,雌二醇在男性骨量维持过程中发挥了重要作用。

雌激素缺乏导致骨量丢失的机理仍未确定。许多证据表明 ,雌激素对骨量的影响是通过调节同骨代谢有关的细胞因子来实现的。而转化生长因子则是其中最重要最基本的调节因子之一。本实验结果显示男性老年性骨质疏松组及骨量减少组血清 TGF-β<sub>1</sub> 水平明显低于老年男性非骨质疏松组 ,而男性老年性骨质疏松组与骨量减少组血清 TGF-β<sub>1</sub> 浓度比较 ,差别则无显著意义 ,说明早在骨量减少阶段 ,血清 TGF-β<sub>1</sub> 水平已经开始下降 ;对于血清 E<sub>2</sub> 水平的比较 ,也显示了同样的现象。3 组血清 TGF-β<sub>1</sub> 的水平与腰椎、股骨各个测量部位的骨密度及骨矿含量均呈正相关 ,而且血清 TGF-β<sub>1</sub> 与 E<sub>2</sub> 呈正相关 ,提示雌激素可能通过 TGF-β<sub>1</sub> 影响骨代谢。Bord 等<sup>[17]</sup>观察了用高剂量雌激素治疗的 10 名妇女 ,行髂骨峭活检 ,用逆转录-聚合酶联反应( RT-PCR )和免疫组化法分析 TGF-β<sub>1</sub> smRNA 及其蛋白表达水平 ,结果 TGF-β<sub>1</sub>、TGF-β<sub>2</sub> mRNA 表达水平比对照组分别增高 8 倍和 2 倍 ,而且蛋白表达水平也上升 ,尤以 TGF-β<sub>1</sub> 明显。Zhou 等<sup>[18]</sup>研究指出雌激素可以上调间充质干细胞成骨基因包括碱性磷酸酶、I 型胶原、TGF-β、BMP-2、cbfal 的 mRNA 的表达 ,雌激素能促进成骨细胞中 TGF-β 的产生。Yuhao Gao 等<sup>[19]</sup>研究了 TGF-β 对卵巢切除术所致骨量丢失小鼠的 T 细胞的调节作用 ,结果显示雌激素不能阻止带有特异性阻断

TGF- $\beta$  信号途径 T 细胞的小鼠的骨量丢失。相反, TGF- $\beta$  在体内的过度表达可以完全阻止卵巢切除术所致骨量丢失,证明了雌激素的骨保护作用是通过 TGF- $\beta$  依赖的机制实现的。这些均证明 TGF- $\beta_1$  可以介导雌激素在骨中的作用。转化生长因子是一类能刺激细胞表型发生转化的生长因子,是细胞生长与分化的重要调节因子。TGF- $\beta_1$  是其主要的功能因子。骨是体内 TGF- $\beta_1$  最丰富的来源,骨组织中 75% TGF- $\beta$  是 TGF- $\beta_1$ 。TGF- $\beta_1$  具有促进细胞增殖、分化和促进细胞外基质合成的作用,参与骨与软骨的形成。Veta 等<sup>[20]</sup>使用 TGF- $\beta$  处理多潜能间充质前体细胞 C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> 可诱导骨形成的整体调节因子 RUNX 2/PEBP 2  $\alpha$ /cbfal。RUNX 2 可以激活 Smad 诱导成骨细胞分化。核结合因子 cbfal( core binding factor  $\alpha$ 1)是成骨细胞分化和骨形成的重要转录因子,并可以在体外促进软骨细胞的成熟。Kim 等<sup>[21]</sup>研究表明, TGF- $\beta$  存在于骨基质中,在大鼠长骨细胞中, TGF- $\beta$  减少了基本的骨吸收并且抑制维生素 D<sub>3</sub> 介导的骨吸收。因此, TGF- $\beta$  具有肯定的促进骨形成、抑制骨吸收的作用。

骨重建过程中全身性激素与局部调节因子相互影响,对骨形成和骨吸收的平衡产生作用。当体内雌激素缺乏时, TGF- $\beta_1$  产生减少,成骨细胞数量减少和活性下降,而破骨细胞形成不受限制,导致骨形成减少,骨吸收超过骨形成,引起骨量丢失和骨质疏松。诚然,老年男性骨质疏松的发病原因是多方面的,正如多元回归分析所显示的,骨密度与 BMI、E<sub>2</sub>、年龄、吸烟、T、TGF- $\beta_1$  存在线性关系,其中 BMI、E<sub>2</sub>、T、TGF- $\beta_1$  与骨密度呈正相关,而与年龄、吸烟呈负相关,当然,还有许多其他因素与男性骨质疏松相关。但雌激素缺乏、TGF- $\beta_1$  降低是其发病的重要原因,进一步研究雌激素及 TGF- $\beta_1$  在骨代谢方面的相互作用及其机制,特别是促进 TGF- $\beta_1$  在骨组织中的表达,将为骨质疏松的诊断及治疗提供新的方向。

### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Yamada Y, Miyauchi A, Coco 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: 1569-1576.
- [ 2 ] LIN Yanping, ZHOU Ruixiang, WANG Heming, et al. Experimental study of the relationship between ovary excision and the levels of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  in serum. Chin J Geriatr 2002 21: 275-277.
- [ 3 ] 刘忠厚, 杨定焯, 朱汉民, 等. 中国人骨质疏松症的建议诊断标准(第二稿). 中国骨质疏松杂志, 2000, 1(1): 1-3.

- [ 4 ] Szulc P, Munoz F, Claustrat B, et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(1): 192-199.
- [ 5 ] Anderson FH, Francis FM, Selby PL, et al. Sex hormones and osteoporosis in men. Calcif Tissue Int, 1998, 62: 185-188.
- [ 6 ] Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. J Clin endocrinol Metab, 1999, 84: 4677-4694.
- [ 7 ] Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res, 1998, 13: 763-773.
- [ 8 ] 田军, 陶天遵, 王凯夫, 等. 老年男性骨质疏松及雌激素受体的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2005, 11(1): 95-97.
- [ 9 ] Vanderschueren D, van Herck E, de Coster R, et al. Aromatization of androgens is important for skeletal maintenance of age male rats. Calcif Tissue Int, 1996, 59(3): 179-183.
- [ 10 ] Barrett-Connor E, Mueller JE, von Mühlen DG, et al. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85: 219-223.
- [ 11 ] Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man. N Engl J Med, 1994, 331: 1056-1061.
- [ 12 ] 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.
- [ 13 ] Carani C, Qin K, Simoni M, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med, 1997, 337: 91-95.
- [ 14 ] Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, et al. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med, 1998, 339: 599-603.
- [ 15 ] Takagi M, Miyashita Y, Koga M, et al. Estrogen deficiency is a potential cause for osteopenia in adult male patients with Noonan's syndrome. Calcif Tissue Int, 2000, 66: 200-203.
- [ 16 ] Braidman I, Baris C, Wood L, et al. Preliminary evidence for impaired estrogen receptor- $\alpha$  protein expression in osteoblasts and osteocytes from men with idiopathic osteoporosis. Bone, 2000, 26: 423-427.
- [ 17 ] Bord S, Beavan S, Ireland D, et al. Mechanisms by which high dose estrogen therapy produces anabolic skeletal effects in postmenopausal women: role of locally produced growth factors. J Bone, 2001, 29(3): 216.
- [ 18 ] Hou S, Zilberman Y, Wassermann K, et al. Estrogen modulates estrogen receptor alpha and beta expression, osteogenic activity, and apoptosis in mesenchymal stem cells (MSCs) of osteoporotic mice. J Cell Biochem Suppl, 2001( Suppl 36): 144.
- [ 19 ] Yuhao Gao, Wei-Ping Qian, Kimberly Dark, et al. Estrogen prevents bone loss through transforming growth factor  $\beta$  signaling in T cells. PNAS, 2004, 101(11): 16618.

( 上接第 148 页 )

[ 20 ] Veta C , Iwamoto M , Kanatani N , et al. Skeletal malformations caused by overexpression of cbfal or its dominant negative form in chondrocytes. J Cell Biol 2001 , 153( 1 ) : 87.

[ 21 ] Kim CH , Kim YH , Kim YK , et al. IL-beta induces and TGF-beta reduces vitaminD3-induced bone resorption in mouse calvaial bone cells. J Immunol Invest , 2003 , 32( 3 ) : 171.

( 收稿日期 : 2005-06-11 )