

雌激素及其受体对骨质疏松症影响的研究进展

章时珍 汪煌 段斌斌 史晓林

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)05-0453-04

摘要: 骨质疏松症(osteoporosis)是一种全身性骨量减少及骨组织微结构改变,从而导致骨脆性增加及易发生骨折的一种常见的、全身性的骨代谢疾病。其致病因素很多,现在认为雌激素水平是影响女性骨密度的重要因素,雌激素缺乏是公认的骨质疏松症的重要诱因之一。雌激素的效应主要通过雌激素受体来发挥。本文就雌激素及其受体对骨质疏松症的影响做一阐述。

关键词: 雌激素; 骨质疏松症; 雌激素受体

Research advance of the effect of estrogen on osteoporosis ZHANG Shizhen, WANG Huang, DUAN Binbin, et al. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China

Corresponding author: SHI Xiaolin, Email: xlshi-2002@163.com

Abstract: Osteoporosis is a common systemic bone metabolic disease, which is caused by the decrease of the whole bone mass and by the change of the bone microstructure, resulting in an increase on bone fragility and risk of fracture. There are many pathogenic factors. It is believed that estrogen level is the most important factor to influence bone mineral density in the female. Estrogen deficiency is widely accepted as one of the most important induction factor of osteoporosis. The article will state comprehensively about the effect of estrogen on osteoporosis.

Key words: Estrogen; Osteoporosis; Menopause

骨质疏松症居全球常见病第六位,危害日益严峻。骨质疏松症是以骨量减少、骨组织显微结构退化为特征,以致骨的脆性增高而骨折危险性增加的一种全身骨病^[1]:①骨量减少,应包括骨矿物质和其基质等比例的减少。②骨微结构退变,由于骨组织吸收和形成失衡等因所致,表现为骨小梁结构破坏、变细和断裂。③骨的脆性增高、骨力学强度下降、骨折危险性增加,对载荷承受力降低而易于发生微细骨折或完全骨折,可悄然发生腰椎压迫性骨折,或在不大的外力下发生桡骨远端、股骨近端和肱骨上端骨折。绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是临床上常见疾病之一,也是其他某些疾病,如骨折、牙周炎发生的重要相关因素。雌激素缺乏是公认的骨质疏松症的重要诱因之一,其主要机制是雌激素缺乏后骨转换加快,同时骨吸

收多于骨形成,导致骨量下降。

雌激素可以阻止去势大鼠松质骨的骨量丢失^[2]。雌激素替代疗法已在世界范围内普遍应用,它具有增加骨密度、预防骨质疏松症和改善更年期综合征等作用^[3]。它不仅可以对活化的破骨细胞有直接的抑制作用,而且可以直接作用于成骨细胞,激发成骨细胞的活性,抑制脱钙和增加骨量,提高骨骼的质量降低骨质疏松症和骨折的发生率。

1 雌激素、雌激素受体和雌激素受体相关受体 α

1.1 雌激素

雌激素是由芳香化酶催化雄激素转化而来,它与靶细胞核内雌激素受体(estrogen receptor ER)结合,与染色质结合并调节靶基因的转录,影响其靶组织的生长、分化与功能。雌激素在骨代谢和稳态方面起重要作用。体内的雌激素以三种形式存在,雌酮(estrone, E1)、雌二醇(estradiol, E2)、雌三醇(estriol, E3),其中雌二醇活性最强,雌酮和雌二醇可以相互转化,在血中维持动态平衡。影响骨代谢

基金项目: 浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)项目(2010ZB033)

作者单位: 310053 杭州,浙江中医药大学(章时珍、汪煌、段斌斌);浙江中医药大学附属第二医院(史晓林)

通讯作者: 史晓林, Email: xlshi-2002@163.com

的雌激素主要为雌二醇。绝经后骨质疏松症 (PMOP) 是老年妇女的多发病,其特征是单位体积内骨量减少,皮质骨变薄,松质骨变稀疏,孔隙增大,从而产生腰背、四肢疼痛,脊柱畸形甚至骨折。应用雌激素替代疗法和选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 是防治 PMOP、减少骨折发生的有效措施。

1.2 雌激素受体

雌激素的效应主要通过 ER 来发挥,ER 有两种亚型 ER α 和 ER β 。雌激素受体 ER α , ER β 广泛分布在人和家兔的成骨细胞、骨细胞、髓板的软骨细胞^[4]。小梁骨 ERmRNA 水平是 ER β 的 10 倍,未成熟大鼠的骨细胞 ER α 水平高于 ER β ,提示 ER α 能促进长骨生长。体外实验发现,成骨细胞内 ERmRNA 的表达高于 ER α ,并随培养时间的延长而增加,ER α 则基本保持不变;培养的小鼠和人成骨细胞与骨细胞核均呈 ER β 免疫阳性,破骨细胞的胞质呈 ER β 免疫阳性,人和鼠的骨切片均呈 ER β 免疫阳性。提示这两种 ER 对骨代谢调节有差异,ER β 参与了骨的形成与重吸收。

1.3 雌激素受体相关受体 α

雌激素受体相关受体 α (estrogen receptor-related receptor α , ERR α) 是最早发现的一种孤儿核受体,是核受体超家族中一员,它与雌激素受体有一定的同源性。研究证明 ERR (在骨代谢、能量代谢的调节^[5]以及乳腺癌的发生^[6]中都起到重要作用。在骨组织中,ERR α 有广泛的分布和表达。体外培养大鼠颅顶成骨细胞 (RC 细胞) 时,ERR α mRNA 高表达于其增殖到分化过程的始终。不仅 mRNA, ERR α 蛋白也高表达于所有发育和成熟的软骨和膜内骨^[7],提示 ERR α 可能具有影响骨形成、吸收和转换的潜在功能。一些天然的和人工合成的小分子化合物能对 ERR α 的构成性活性进行调控从而调控 ERR α 基因转录。植物雌激素黄酮和异黄酮可以作为 ERR α 的激动剂^[8]。山奈酚^[9] 是 ERR α 的反向激动剂。目前 ERR α 的基因多态性是否会导致人群中骨密度的差异目前仍未证实^[10]。但毋庸置疑,ERR α 在骨的形成、维持和转换中具有重要作用。ERR α 与 ER α 有同源性和而且可能与 ER α 相互作用,还影响 E2 对某些基因产生的效应,这些都说明 ERR α 能干预 E2 在组织中的信号。很多研究都证实了 ER α -ERR α -E2 的交叉对话。

2 雌激素及其受体对骨代谢的影响

骨的功能是为肌肉收缩提供附着处及保护内脏

等重要的生命器官。一般认为骨在细胞水平上是不活跃的,事实上骨的细胞在不停地进行着细胞代谢,不仅骨的细胞之间会相互作用,还存在骨髓中的红细胞生成细胞、基质细胞相互作用,以进行骨的改建和重建。目前,骨代谢在骨质疏松,关节病,类风湿方面凸显优势,骨代谢生化指标检测也广泛的应用于临床骨质疏松的跟踪治疗及代谢性骨病的鉴别诊断中^[11]。

雌激素对骨代谢具有十分重要的调节作用。雌激素既能通过对维生素 D、降钙素 (CT)、甲状旁腺激素 (PTH) 的影响作用,发挥抑制骨钙释出的效应,又可通过对成骨细胞和破骨细胞上的雌激素受体,发挥对骨晕的影响效应,成骨与破骨效应的平衡发生改变,进而表现为骨量的相应变化。1988 年 Komm^[12] 和 Erikson^[13] 在蛋白水平和 mRNA 水平分别证明了成骨细胞中雌激素受体的存在,揭示了雌激素是以骨为发挥作用的靶细胞。1991 年 Oursler 等^[14] 在鸡的破骨细胞及从人的巨噬细胞获得的破骨细胞上发现了雌激素受体的存在,并同时证明雌激素与破骨细胞上的雌激素受体相互应答发挥抑制骨吸收的作用。不少学者认为,雌激素通过 ER 对成骨细胞的增殖、分化、对机械应变的适应性应答及其基质蛋白的合成有直接促进作用,而且成骨细胞上 ER 的表达与细胞周期的规律性变化是同步的^[15];但也有一些研究认为雌激素对成骨细胞的调节不是其主要功能,雌激素通过 ER 直接诱导破骨细胞凋亡,抑制破骨细胞的骨吸收活性,并对其他组织细胞 (特别是产生细胞因子的细胞) 发挥作用^[16]。Lindberg 等^[17] 和 Sims 等^[18] 发现 ER α 基因敲除 (ERKO α) 小鼠和 ER β 基因敲除 (ERKO β) 小鼠仍保持着较高的松质骨骨密度,而双基因敲除 (DERKO) 小鼠的松质骨骨密度明显减少,似乎说明 ER α 和 ER β 在骨保护效应中可能存在相互竞争又相互补充的关系。

ER 作用于破骨细胞则抑制其溶酶体酶的活性,抑制骨吸收,并降低其在骨切片产生凹陷的能力^[19]。另外,当雌激素缺乏时,骨骼对 PTH 的敏感性增加,加速了骨吸收;同时 CT 合成减少,而 CT 可通过作用于破骨细胞上的 CT 受体来抑制破骨细胞的活性,从而减少骨吸收,也可直接作用于成骨细胞从而促进骨形成^[20]。

3 雌激素与骨质疏松症

3.1 绝经后骨质疏松症 (PMOP)

经研究调查,女性骨质疏松明显多于男性,50~70岁间的绝经后女性骨质疏松患者数均为同龄男性的3倍^[21]。绝经后骨质疏松症(PMOP)是指绝经后妇女发生的以低骨量及骨组织微结构退行性病变为特征的一种全身性骨骼疾病。PMOP患者的发病年龄在50~70岁之间,表现为骨量迅速丢失,而且骨折多发生在以骨松质为主的椎体、股骨上端及桡骨远端。PMOP属于原发性骨质疏松症的一种,表现为高转换型骨质疏松,即骨吸收与骨形成均活跃,但以骨吸收为主,PMOP的发生主要是由于卵巢功能衰退、雌激素水平下降,继发甲状旁腺功能亢进症,降钙素分泌不足,从而导致骨吸收量大于骨形成量,出现低骨量和骨组织微结构退行性病变。此外,PMOP的发病还与遗传因素、内分泌、营养状况、体格锻炼及等多种因素有关。骨质疏松症的诊断方法有很多,双能X线吸收检查以其可测定中心骨量及测定精确性,被认为是诊断骨质疏松的金标准。世界卫生组织把T值(所测骨密度(BMD)值-1正常同性别人群峰值BMD)/正常同性别峰值人群的标准差(SD)小于2.5个标准差定义为骨质疏松,T值在-1~-2.5标准差之间定义为骨量减少^[22]。

3.2 雌激素水平与骨密度的关系

绝经后妇女卵巢功能减退,E水平下降,对下丘脑及腺垂体负反馈机制减弱,引起促卵泡素、黄体生成素升高。用放射免疫法测试发现,绝经后妇女血清雌二醇、生长素、甲状腺激素浓度明显降低,与BMD呈正相关,促卵泡素、黄体生成素随增龄血清浓度增高,与BMD呈负相关^[23]。体内多种激素间存在一定协同作用,如雌激素可通过生长素对骨代谢发挥作用,雌激素可能与骨吸收的调节有关^[24]。

3.3 雌激素抗骨质疏松作用机制

雌激素的抗骨质疏松作用主要是抑制破骨细胞的骨吸收和促进成骨细胞的形成来实现的。其作用机制是^[25]:①增加1,25双羟维生素D₃的生成与活性,增加小肠钙的吸收。②降低骨对甲状旁腺激素的敏感性,使骨吸收减少。③增加降钙素水平,降低了破骨细胞的活性,骨吸收减少。④可直接促进成骨活性,使骨基质形成。⑤降低肾排钙量。⑥通过细胞因子影响骨代谢,如抑制白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子等合成和分泌,抑制骨吸收;促进转移生长因子-R及胰岛素样生长因子-I增多,促进骨形成。

3.4 雌激素与骨折愈合

雌激素对骨折愈合作用各家报道不一,主要是

雌激素量的问题。在骨折愈合的早期,补充高剂量雌激素和卵巢摘除后的低雌激素状态均妨碍骨折愈合。有人认为,骨折早期局部血肿及无菌性炎症反应对骨折有利,临床上有刺激局部炎症反应而加速骨折愈合的例子,也有减轻局部炎症反应导致骨折愈合延迟的报道。Bruce和Boden发现兔骨折愈合早期骨痂中雌激素受体浓度呈现有意义的增加,他认为雌激素对骨折愈合中的钙盐沉积有促进作用^[26],也有研究发现,高剂量雌激素使小鼠骨折愈合中的钙盐沉积量峰值推迟出现,组织学检查发现骨痂成熟推迟,从而对早期骨折愈合不利。超生理剂量雌激素对机体细胞和体液免疫均有抑制作用,降低骨组织中PGE1浓度^[27],因此,这可能是通过减轻局部炎症反应而妨碍骨折愈合。

4 骨质疏松症与雌激素替代疗法

现已证实雌激素替代疗法能有效预防骨质疏松,小剂量利维爱(1.25 mg/d)可有效增加骨量^[28]。根据世界卫生组织的骨质疏松执行定义对于低骨量、骨质疏松或骨转换增加的病人应该开展骨质疏松的预防和治疗,对于没有雌激素替代疗法禁忌症的病人,应以雌激素替代疗作为首选治疗方案。Lindsay R等^[29]对绝经4年以内的40~60岁的妇女进行随机对照研究,探讨雌激素对绝经妇女骨的影响。随机分组,治疗组给以结合型雌激素,所有的妇女均给予一定量的钙。两年后测椎骨的骨密度及骨量、血清骨钙素。治疗组的骨密度和骨量比对照组明显增高,血清钙素明显降低,证明雌激素对绝经早期妇女的骨密度和骨量有作用。但也有认为雌激素替代疗法在绝经妇女中有增加子宫内膜癌、乳腺癌以及心血管疾病发生的危险性^[30]。

随着我国老龄化人口增多,骨质疏松症的发病率近年呈逐渐上升趋势。虽然世界各个国家对雌激素与骨质疏松症的研究已经很久,但由于不同国家、地区、人种的影响,研究结果一直存在分歧。雌激素替代疗法在预防和治疗骨质疏松症的作用机制需要进一步深入的研究。将来的研究重点要开展骨质疏松候选基因动物模型研究,重视基因与基因之间的联系,有利于早期的有效防治。

【参考文献】

- [1] 中国老年学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 1-3.

- [2] Cai DJ, Zhao Y, Glasier J, et al. Comparative effect of soy protein, soy isoflavones, and 17 β -estradiol on bone metabolism in adult ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(5): 828-839.
- [3] Okazaki R, Inoue D, Shibata M, et al. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor ER α or β . *Endocrinology*, 2002, 143: 2349-2356.
- [4] Kobayashi N, Fujino T, Shirogane T, et al. Estrogen receptor alaphopolymorphism as a genetic marker for bone loss, vertebral fractures and susceptibility to estrogen. *Maturitas*, 2002, 41(3): 193-201.
- [5] Vilhna JA, Kralli A. EBBa: a metabolic function for the oldest orphan. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19: 269-276.
- [6] Stein RA, Chang CY, Kazmin DA, et al. Estrogen-related receptor α is critical for the growth of estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Res*, 2008, 68: 8805-8812.
- [7] Bonnelye E, Merdad L, Kung V, et al. The orphan nuclear estrogen receptor-related receptor α (ERR α) is expressed throughout osteoblast differentiation and regulates bone formation in vitro. *J Cell Biol*, 2001, 153: 971-984.
- [8] Suetsugu M, Su L, Karlberg K, et al. Flavone and isoflavone phytoestrogens are agonists of estrogen-related receptors. *Mol Cancer Res*, 2003, 1: 981-991.
- [9] Wang J, Fang F, Huang Z, et al. Kaempferol is an estrogen-related receptor α and γ inverse agonist. *FEBS Lett*, 2009, 583: 643-647.
- [10] Giroux S, Elmassihi L, Cole DE, et al. Replication of associations between LRP5 and ESRRA variants and bone density in premenopausal women. *Osteoporos Int*, 2008, 19: 1769-1775.
- [11] 刘忠厚主编. 骨矿与临床. 北京: 中国科学技术出版社, 2006, 3: 175-177.
- [12] Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, et al. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science*, 1988, 241(4861): 81-84.
- [13] Erikson EF, Colvard DS, Berq NJ, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science*, 1988, 241(4861): 84-86.
- [14] Oursle MJ, Osoby P, Pyfferoen J, et al. Aligned osteoclast as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci*, 1991, 88(15): 6613-6617.
- [15] 王凌, 李大金. 雌激素受体亚型对成骨细胞的调控作用. 中华老年医学杂志, 2005, 24(9): 715-717.
- [16] 林守清. 雌激素对骨质疏松的防治及在骨转换中作用. 中华医学杂志, 2005, 85(3): 728-729.
- [17] Lindberg MK, Alatalo SI, Halleen JM, et al. Estrogen receptor specificity in the regulation of the skeleton in female mice. *Endocrinol*, 2001, 171(2): 229-236.
- [18] Sims NA, Dupont S, Krust A, et al. Deletion of estrogen receptors reveals a regulatory role for estrogen receptors- β in bone remodeling in females but not in males. *Bone*, 2002, 730(1): 18-25.
- [19] 张刚. 人体骨密度的影响因素. 国外医学卫生学分册, 2004, 30(3): 547.
- [20] 邹世恩. 雌激素对成骨细胞和破骨细胞的凋亡机制. 现代妇产科进展, 2006, 15(7): 547.
- [21] Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*, 2006, 17: 2010-2018.
- [22] Lin JT, Lane JM. Osteoporosis: a review clinical orthopaedics and related research. *Clin Orthop*, 2004, 425: 126-134.
- [23] 侯淑琴, 肖占森. 绝经妇女骨代谢变化及雌激素对骨代谢的影响. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 72-73.
- [24] Sadat-All M, Al-lilq A, Sultan O, et al. Sex steroid deficiency due to sickle cell anemia: Do sex steroids play a role? *Indian J Med Sci*, 2008, 62(5): 193-198.
- [25] Srehan N, Sari M, Eckardt T, et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiological Res*, 2001, 81(4): 1536-1566.
- [26] Bruce AM, Fredetick SK, Michael DF, et al. Estrogen receptor fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand*, 1993, 64: 350.
- [27] Ke HZ, Crawford DT, Qi H, et al. Droloxifene does not blunt bone anabolic effects of prostaglandin E2, but maintains prostaglandin E2-restored bone in aged, ovariectomized rats. *Bone*, 1999, 24(1): 41-47.
- [28] 葛秦生, 田秦杰. 在 HRT 的利弊纷争中思索. 中国处方药, 2003, 12(12): 31-34.
- [29] Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper III, et al. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA*, 2002, 287(200): 2668-2676.
- [30] 张浩, 章振林, 黄琪仁. 绝经后骨质疏松症的激素替代疗法益处与风险评估. 中国临床康复, 2004, 8: 8272-8274.

(收稿日期: 2011-01-20)

雌激素及其受体对骨质疏松症影响的研究进展

作者: 章时珍, 汪煌, 段斌斌, 史晓林
作者单位: 章时珍, 汪煌, 段斌斌(浙江中医药大学, 杭州, 310053), 史晓林(浙江中医药大学附属第二医院)
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2011, 17(5)

参考文献(30条)

1. 张浩;章振林;黄琪仁 绝经后骨质疏松症的激素替代疗法益处与风险评估 2004
2. Lindsay R;Gallagher JC;Kleerekpor III Effect of lower doses of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women 2002(200)
3. 葛秦生;田秦杰 在HRT的利弊纷争中思索 2003(12)
4. Ke HZ;Crawford DT;Qi H Droloxifene does not blunt boneanabolic effects of prostaglandin E2,but maintains prostaglandin E2-restored bone in aged,ovariectornized rats[外文期刊] 1999(01)
5. Bruce AM;Fredetick SK;Michael DF Estrogen receptor fracture healing in rats 1993
6. Srefan N;Sari M;Eckardt T Me chanisms of estrogen action 2001(04)
7. Sadat-All M;Al-lilq A;Sultan O Seeonaary osteomtosis due to siclde cell aremia:Do sex steroids play a role 2008(05)
8. 侯淑琴;肖占森 绝经妇女骨代谢变化及雌激素对骨代谢的影响 2000(01)
9. lin JT;Lane JM Osteoporosis:a review clinical orthopaedics and related research[外文期刊] 2004
10. Sambrook P;Cooper C Osteoporosis[外文期刊] 2006
11. 邹世恩 雌激素对成骨细胞和破骨细胞的凋亡机制 2006(07)
12. 张刚 人体骨密度的影响因素 2004(03)
13. Sims NA;Dupont S;Krust A Deletion of estrogen receptors reveals a regulatory role for estrogen receptors- β in bone remodeling in females but not in males 2002(01)
14. Lindberg MK;Alatalo SI;Halleen JM Estrogen receptor specificity in the regulation of the skeleton in female mice 2001(02)
15. 林守清 雌激素对骨质疏松的防治及在骨转换中作用 2005(03)
16. 王凌;李大金 雌激素受体亚型对成骨细胞的调控作用 2005(09)
17. Oursle M J;Osdoby P;Pyfferoen J Alian osteoclast as estrogen target cells 1991(15)
18. Erikson EF;Colvard DS;Berq NJ Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells 1988(4861)
19. Komm BS;Terpening CM;Benz DJ Estrogen binding.receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcom cells[外文期刊] 1988(4861)
20. 刘忠厚 骨矿与临床 2006
21. Giroux S;Elfassihi L;Cole DE;el al Replication of associations between LRP5 and ESRRA variants and bone density in premenopausal women[外文期刊] 2008
22. Wang J;Fang F;Huang Z Kaempferel is an estrogenrelated receptor α and γ inverse agonist 2009

23. [Suetsugi M;Su L;Karlberg K Flavone and isoflavone phytoestrogens are agonists of estrogen-related receptors](#) 2003
24. [Bonnelye E;Merdad L;Kung V The orphan nuclear estrogen receptor-related receptor \$\alpha\$ \(ERR \$\alpha\$ \) is expressed throughout osteoblast differentiation and regulates bone formationin vitro](#)[外文期刊] 2001
25. [Stein RA;Chang CY;Kazmin DA Estrogen-related receptor \$\alpha\$ is critical for the growth of estrogen receptor-negative breast cancer](#) 2008
26. [Vilhna JA;Kralli A EBB \$\alpha\$:a metabolic funotion for the oldest orphan](#) 2008
27. [Kobayashi N;Fujino T;Shirogane T Estrogen receptor alhapolymorphism as a genetic marker for bone loss,vertebral fractures and susceptibillty to estrogen](#)[外文期刊] 2002(03)
28. [Okazaki R;Inoue D;Shibate M Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor ER \$\alpha\$ or \$\beta\$](#) [外文期刊] 2002
29. [Cai DJ;Zhao Y;Glasier J Comparative effect of soy protein, soy isoffavones, and 17beta-estradiol on bone metabolism in adult ovariectomized rats](#) 2005(05)
30. [中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组 中国人骨质疏松症建议诊断标准\(第二稿\)](#) 2000(01)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201105019.aspx