

n-3 多不饱和脂肪酸与骨代谢

张志平 白晓春 金大地

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)06-0556-06

摘要: 骨质疏松是当今老龄社会的主要健康和经济问题,影响人类生活质量和寿命,基因因素、脂肪酸营养摄入等影响骨质疏松及其并发症。脂肪酸是细胞膜的重要组成部分,通过调节钙吸收、破骨细胞形成、前列腺素的合成、细胞膜 n-6/n-3 脂肪酸比率、细胞因子及脂质过氧化等可影响骨代谢。本文综述了膳食中 n-3 脂肪酸的重要性及 fat-1 基因对骨代谢的影响, n-3 脂肪酸影响人类和鼠的骨代谢,分析 n-3 脂肪酸对骨代谢影响的细胞与分子机制。

关键词: n-3 多不饱和脂肪酸; 骨代谢; 骨质疏松

N-3 polyunsaturated fatty acids and bone metabolism ZHANG Zhiping, BAI Xiaochun, JIN Dadi.
Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: ZHANG Zhiping, Email: jxzzp@126.com

Abstract: Osteoporosis is a major problem of public health and economy in the aged society today, which affects the life equality and life span of human being. The genetic factors and fatty acid nutritional intake affect osteoporosis and its complication. Fatty acids are important ingredients of the cell membrane. The bone metabolism can be affected by the regulation of calcium absorption, formation of osteoclasts, the synthesis of prostaglandin, the ratio of n-6/n-3 fatty acids on the cell membrane, the cytokines, and peroxidation of the fat. This paper reviews the importance of dietary n-3 fatty acids and the effect of fat-1 gene on bone metabolism. N-3 polyunsaturated fatty acids affect bone metabolism of the human and the rat. The paper analyzes the cellular and molecular mechanism of the effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on bone metabolism.

Key words: N-3 polyunsaturated fatty acids; Bone metabolism; Osteoporosis

骨质疏松症,是一种以骨量低下、骨微结构破坏、导致脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病。在当今老龄社会中,骨质疏松已成为主要的健康和经济问题,影响生活质量和寿命。骨质疏松患者中,髋部和脊柱骨折发生率明显增高。因此,了解影响骨代谢的因素对预防骨质疏松及其相关骨折是重要的。基因因素是不可改变的因素,估计在骨量变化中占约 70%;但其他因素如脂肪酸等营养摄入、身体活动^[1,2]、体重指数,是可以改变而降低骨质疏松及其并发症的风险的^[3]。

除了作为能量来源,脂肪酸是细胞膜的重要组成部分,也可以作为一些酶及信号分子的底物,还可作为调节因子对基因表达进行调控。脂肪酸通过调

节钙吸收、破骨细胞形成、前列腺素的合成、细胞膜 n-6/n-3 脂肪酸比率、细胞因子及脂质过氧化等来影响骨生长和塑形等骨代谢。

1 n-3 脂肪酸与膳食、fat-1 基因

摄取饱和脂肪酸多则胆固醇在体内聚集,易形成动脉硬化,导致脑梗塞和心肌梗塞等疾病,因此保持摄取的脂肪酸平衡是重要的。以前人类的食物富含 n-3 脂肪酸,且 n-6 和 n-3 脂肪酸之间是平衡的(即 n-6/n-3 约为 1/1),而现代西方饮食缺乏 n-3 脂肪酸且有太多 n-6 脂肪酸, n-6/n-3 比率约为 15 ~ 20/1。

一些低等生命如线虫 *C. elegans* 有名为 fat-1 的基因,可将 n-6 脂肪酸转化为 n-3 脂肪酸。1997 年, Spychalla 等^[4]从 *C. elegans* 中克隆得到了 fat-1 基因,它位于四号染色体上,其编码 n-3 脂肪酸去饱和酶,将 n-6 脂肪酸的双键转到 n-3 位置形成 n-3 脂

作者单位: 510515 广州,南方医科大学(张志平、白晓春、金大地); 南昌大学附属第三医院(张志平)

通讯作者: 张志平, Email: jxzzp@126.com

肪酸。而哺乳动物缺乏 fat-1 基因,正常情况下不能将 n-6 脂肪酸转化为 n-3 脂肪酸。Fat-1 转基因小鼠组织中含大量 n-3 多不饱和脂肪酸(PUFA),包括 ALA(18:3n-3),EPA(20:5n-3)和 DHA(22:6n-3),相应地 n-6 脂肪酸 LA 和 AA 含量明显减少,表明 n-6 脂肪酸转化为 n-3 脂肪酸,n-6/n-3 比率接近 1^[5]。因富含大量 n-3 多不饱和脂肪酸,fat-1 转基因小鼠可成为研究 n-3 多不饱和脂肪酸对骨代谢影响的良好工具。

2 n-3 脂肪酸与人骨骼健康

n-3 脂肪酸对维持摄入量低的老年人骨骼健康是有益的。专家推荐的每周吃富含 n-3 脂肪酸的鱼至少两次,对心脏健康有益;这也同样对骨健康有益^[6]。n-6/n-3 PUFA 比例高与男性和女性的髋部骨密度低都是相关的,表明进食相当量的 PUFA 对维持老年人骨骼健康可能起重要作用^[7]。Rousseau 等^[8]研究 n-3 脂肪酸、n-6 脂肪酸、蛋白质和能量等饮食摄入情况与 BMD 的关系,发现多不饱和脂肪酸的摄取与骨矿密度呈正向联系,n-3 脂肪酸摄入量高与 BMD 高相关,n-3 脂肪酸摄入低($<1.27\text{g/d}$)者的 BMD 低于 n-3 脂肪酸摄入量高者的 BMD。研究还发现,老年人的 n-3 脂肪酸摄入量低,而且 n-3 脂肪酸摄入可促进 BMD 在老年人中的维持^[3]。

n-3 脂肪酸 DHA 对健康成人骨骼增长起积极作用。通过测量健康男性血清中脂肪酸含量,瑞典北方骨质疏松与肥胖研究(NO2 study)表明,n-3 脂肪酸,特别是 DHA,与骨矿自然增长额呈正相关,因此与年青男性的峰值 BMD 呈正相关^[3]。Bassey 等^[9]研究 25~65 岁能正常饮食的健康妇女,与单纯补充钙剂相比,补充 12 个月的 EPA 对 BMD 或骨转化标志物无明显影响。其可能原因是健康妇女已有足够的脂肪酸营养,再补充 n-3 脂肪酸 EPA 也不会带来更多益处。

3 n-3 脂肪酸与鼠骨代谢

n-3 脂肪酸可调节钙平衡,增加钙吸收而降低尿钙分泌。不同脂肪酸比率对大鼠的钙代谢、股骨生长率和钙含量产生不同影响,补充合适比率 GLA 和 EPA 对骨的钙平衡和钙含量是有益的,且脂肪酸可能通过影响 PGs 作用于骨细胞以及改变细胞膜流动性而增加钙转运吸收。一项采用 Zucker 肥胖大鼠模型的研究发现,饮食 n-3 脂肪酸能有效地减少骨的 PGE₂ 释放^[10]。Sun 等^[11]通过减少摄入量

50%的限制食物喂养 7w 龄雌性大鼠,喂食含 DHA 和 EPA 的鱼油,与喂食含大豆油相比,其骨折力量和骨密度增加,而尿钙分泌减少,因此 DHA 和 EPA 可降低尿钙分泌和抑制骨质疏松。

n-3 脂肪酸对健康、衰老、雌激素缺乏及炎症状态下大鼠的骨健康起保护作用。通过对健康、糖尿病和饮食限制 3 种大鼠研究分析发现,进食富含 n-3 长链多不饱和脂肪酸对健康大鼠的长骨骨密度最为有益。Shen 等^[12, 13]给性腺完好的中年大鼠(12 月龄)喂养 n-3 脂肪酸,观察 BMD 和骨代谢的变化,(n-6)、(n-6)+(n-3)、(n-3)组股骨 BMC 值较对照组分别下降 15.3%、13.6%、5.7%,表明 n-3 脂肪酸通过调节钙调节激素,减少骨转化率,调节内皮质骨和松质骨,对性腺完好的中年大鼠因衰老诱导的骨量丢失起保护作用。Watkins 等^[14]通过测量胫骨 BMD 和 BMC 发现,给 OVX 大鼠喂养异黄酮和长链 n-3 多不饱和脂肪酸可增加骨保护,其中 n-3 多不饱和脂肪酸可能是通过骨的 PGE₂ 产生、成骨细胞和血碱性磷酸酶活性来维持较高的骨量,表明异黄酮和 n-3 多不饱和脂肪酸对减缓 OVX 大鼠骨量丢失起辅助作用。DHA 喂养大鼠后,n-3 脂肪酸在股骨间室中积聚,n-6/n-3 脂肪酸比率下降,血清碱性磷酸酶(骨形成)的增高和吡啶诺林(骨吸收)的减少,导致 BMC 的贮存。饮食中脂肪酸水平及 n-6/n-3 脂肪酸比率,在维持 OVX 大鼠骨量丢失中起重要作用。

n-3 多不饱和脂肪酸可以阻止大鼠牙周疾病炎症诱导的牙槽骨吸收^[15]。Bhattacharya 等^[16]以鱼油喂养的衰老雌性小鼠,其脾细胞中趋炎细胞因子、TNF- α 和 IL-6 活性下降,血清中骨形成标志(碱性磷酸酶和降钙素)明显增加,骨髓细胞培养中破骨细胞产生减少,表明进食 n-3 脂肪酸通过调节骨形成和骨吸收因子,减少骨量丢失。Bhattacharya 等^[17]以鱼油长期喂养类风湿性关节炎雌性小鼠模型,对维持高 BMD 和低滑膜炎是有益的,其原因可能是鱼油喂养的小鼠抗氧化酶的活性增加、RANKL 表达减少和 OPG 表达增加,RANKL/OPG 比率改变,因而对 BMD 起有益作用。

n-3 脂肪酸能改变大鼠的骨结构和生物力学强度。(n-6)/(n-3)多不饱和脂肪酸比率增高可引起大鼠骨塑形过程中结构改变和骨强度改变。Reinwald 等^[18]研究表明,充足的 n-3 脂肪酸饮食,可恢复骨间室中(n-6)/(n-3) PUFA 比率,逆转 n-3 缺乏大鼠的骨塑形损害。DHA 在富含成骨细胞和

神经的股骨骨膜聚集;DHA,而非 EPA,可能是骨髓和健康模型骨骨膜的重要组成部分;DHA 和 n-3 PUFA 与 BMC 密切相关。以 n-6/DPA 饮食替代 n-3/DHA 饮食,DPA 饮食大鼠的长骨含 DPA 量高,而 BMC 和 BMD 值为最低;DPA 不能替代 DHA 维持正常骨生长和股骨最大 BMC,表明 DHA 在骨健康中是必不可少的。总之,以 DPA 饮食替代 DHA 饮食,功能上不能维持正常骨矿状态,表明 n-3 多不饱和脂肪酸特别是 DHA 在维持骨健康中的重要作用^[19]。降低膳食 (n-6)/(n-3) 多不饱和脂肪酸比率可改善鼠尾悬吊大鼠的骨代谢和骨结构,提高骨生物力学性能^[20]。

n-3 脂肪酸对卵巢切除小鼠骨量丢失起抑制作用。对于卵巢切除小鼠,鱼油饮食可保护股骨和腰椎的骨密度和骨强度丢失^[21]。Sun 等研究发现,FO 喂养的小鼠血脂中 n-3 脂肪酸 EPA 和 DHA 明显增高,而 n-6 脂肪酸 LA 和 AA 降低;与 CO 喂养的 OVX 小鼠相比,FO 喂养的 OVX 小鼠骨矿密度丢失不明显,RANKL 表达无变化,并抑制 RANKL 体外诱导的骨髓巨噬细胞 NF- κ B 活性,导致 TRACP 活性和骨髓 TRACP(+)多核细胞形成明显减少。总之,饮食 n-3 脂肪酸可能通过下调 RANKL 表达,抑制破骨细胞产生及其活性,防止雌激素缺乏诱导的骨量丢失,可能是减少 OVX 小鼠骨量丢失的机制之一^[22]。富含鱼油或大豆蛋白的食物喂养 OVX 小鼠,可明显减少骨量丢失,其机制之一可能是减少 T 细胞的 RANKL 活性,减少 OVX 小鼠的破骨细胞活性和趋炎因子^[23]。

采用 fat-1 转基因小鼠研究 n-3 脂肪酸对骨代谢的影响。Kang 等^[24]的 fat-1 转基因小鼠,能将 n-6 脂肪酸转化产生 n-3 脂肪酸,无需喂食 n-3 脂肪酸,即可使其器官和组织中 n-3 脂肪酸丰富而 n-6 脂肪酸水平减少。fat-1 转基因小鼠和野生型小鼠喂食同样富含 n-6 脂肪酸的食物,可产生不同的脂肪酸情况,可进行良好的对照研究,且不受饮食因素的干扰,可作为研究 n-3 脂肪酸及其作用机制的新工具。Banu 等^[25]研究发现,卵巢切除术后,野生型小鼠的股骨、胫骨和腰椎骨量丢失明显,而 fat-1 小鼠无或很少骨量丢失,并认为内源性 n-3 脂肪酸可减弱卵巢切除术诱导的骨量丢失,主要是减少骨内膜表面的骨吸收。作者还发现,在股骨、胫骨和腰椎等部位中,最受保护的是股骨,且 fat-1 小鼠股骨的松质骨和皮质骨量较高。Lau 等^[26]研究发现,骨的 n-3 脂肪酸状态与骨矿含量及生物力学强度特征有关。雌

性和雄性 fat-1 小鼠股骨组织中 n-3 脂肪酸含量都较野生型小鼠含量高,且 EPA 和 DHA 与股骨中骨矿含量和峰值负荷呈正相关,表明减少 n-6/n-3 脂肪酸比率或增加 n-3 脂肪酸与健康年青雌性和雄性小鼠的骨强度增加有关。fat-1 基因导致股骨和椎体磷脂中脂肪酸组成的改变,影响骨细胞信号传导。DHA 和骨密度之间显著的相关表明脂肪酸组成对骨矿化起积极作用^[27]。Lau 等^[28]另一研究发现,fat-1 小鼠椎体的 n-6/n-3 脂肪酸比率较野生型小鼠低,该比率与骨密度和峰值负荷呈负相关,包括 ALA、EPA 和 DHA 的 n-3 多不饱和脂肪酸与呈骨密度和峰值负荷正相关,椎体 n-6/n-3 脂肪酸比率低则椎体强度更高,表明 n-3 脂肪酸在骨形成中的积极作用。

4 n-3 脂肪酸对骨代谢的作用机制

4.1 n-3 脂肪酸对骨细胞的作用

骨质疏松时骨量丢失与骨重建处于负平衡,其机制一方面是由于破骨细胞的吸收增加,另一方面是由于成骨细胞功能的衰减导致骨量减少,最终造成骨转换率降低,这就是骨质疏松的细胞学基础。

n-3 脂肪酸调节细胞膜脂肪酸组成:与去卵巢野生型小鼠相比,去卵巢 Fat-1 小鼠骨髓细胞受脂多糖刺激后产生的趋炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)明显低、抗炎因子(如 IL-10、IFN- γ 、NO)明显高,且细胞中 COX-II 及 NF- κ B 活性明显减低。Fat-1 小鼠的骨髓磷脂中 n-3 脂肪酸较高和 n-6/n-3 比率较低,在雌激素缺乏时可维持 BMD 较高。因此,调节膜脂肪酸组成是 n-3 脂肪酸可能通过减少趋炎因子来保护骨质疏松 BMD 丢失的机制之一。

n-3 脂肪酸对破骨细胞的调节:与野生型骨髓细胞相比,Fat-1 骨髓细胞的抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)阳性破骨细胞数量明显少。减少破骨细胞数量,减弱破骨细胞作用机制可能是 n-3 脂肪酸发挥其保护骨质疏松 BMD 丢失的另一机制^[29]。Sun 等^[22]研究表明,n-3 脂肪酸 EPA 和 DHA 可抑制原代骨髓细胞中抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)活性,明显抑制破骨细胞。DHA 比 EPA 更能阻止鼠单核细胞系 RAW 264.7 破骨细胞的分化、激活和功能,更有效地缓解趋炎细胞因子诱导的 RANKL 和细胞间信号激活,因此减少破骨细胞激活和骨吸收。研究表明,n-3 多不饱和脂肪酸通过调节破骨细胞特异基因、转录因子和信号分子而抑制破骨细胞作用机制^[30]。

n-3 脂肪酸对成骨细胞的调节: Musacchio 等^[31]研究表明, 不饱和脂肪酸可影响体外培养的人成骨细胞样细胞系 MG-63, 花生四烯酸 AA 引起细胞粘附明显减少而不干扰细胞生长和复制, 而 n-3 多不饱和脂肪酸 EPA 和单不饱和脂肪酸 OA 通过增加成骨细胞基质大分子(增加 I 型胶原和纤维连接蛋白)的基因表达而对骨塑形起积极作用。n-3 多不饱和脂肪酸可能调节 n-6 多不饱和脂肪酸的代谢途径, 诱导 AA 的合成减少。Coetzee 等^[32]研究表明, AA 作用于鼠颌盖骨细胞系 MC3T3-E1 成骨样细胞, 通过调节 PGE₂ 合成抑制 OPG 分泌, 从而降低 OPG/RANKL 比率, 调节 RANKL/RANK/OPG 信号通路, 增强破骨细胞作用机制, 而 DHA 对 OPG 或 RANKL 均无明显影响。Shen 等^[33]以 AA 或 EPA 处理鼠骨髓基质细胞(ST-2)的成骨培养基时发现, 与 EPA 处理相比, AA 处理后产生的 PGE₂ 高而 NO 低。PGE₂ 和 NO 中的一个过渡产生导致另一个抑制, 这取决于产生 PGE₂ 或 NO 的水平, 该双相关系涉及骨质疏松的病理生理。EPA 在成骨细胞机制中的骨保护作用, 是通过调节 COX-2 和 iNOS 通路产生的 PGE₂ 和 NO 之间的双极关系。

4.2 n-3 脂肪酸调节骨代谢的分子机制

OPG/RANKL/RANK 信号通路: Sun 等^[22]研究资料表明, n-3 脂肪酸 EPA 和 DHA 可阻止 RANKL 诱导的 NF- κ B 激活作用, 抑制破骨细胞产生及其活性。临床上常发现骨质疏松者血管钙化发生率相当高, 通过对 OPG 转基因小鼠的研究表明, OPG/RANKL/RANK 信号通路在生理和病理钙化过程中均起重要作用, 并认为 OPG 可作为治疗骨质疏松的靶目标。Jurado 等^[34]将绝经后妇女分为骨质疏松组和非骨质疏松组, 取其行膝关节置换时丢弃骨标本进行原代 hOB 培养, 研究发现 IL-1 β 、PGE₂ 和 TGF- β 1 通过调节 OPG/RANKL 比率影响骨吸收。PGE₂ 处理后骨质疏松患者的成骨细胞表达 OPG, 较非骨质疏松患者的成骨细胞表达少。PGE₂ 处理后, 原代 hOB 的 OPG 表达无改变, 而 RANKL 表达明显升高, OPG/RANKL 比率下降, 骨吸收增强, 且 PGE₂ 影响骨转化是依赖成骨细胞的。

iNOS 通路: NO 被认为在骨代谢中起重要作用, 而 n-3 多不饱和脂肪酸 EPA 和 DHA 可增加 NO 的形成。通过调节破骨细胞前体中 NF- κ B 的核活性, iNOS 通路对 IL-1 诱导的骨吸收起重要作用。体内和体外高水平的 NO 可阻止破骨细胞形成和骨吸收, 阻止炎症或雌激素缺乏所致的骨量丢失。iNOS

缺乏或药物抑制 NO 可加速体内和体外的破骨细胞形成和骨吸收, 减少正常骨量, 加速骨破坏、干扰正常骨折愈合^[35]。Diwan 等^[36]研究表明, NO 在大鼠和人类骨折愈合中均有表达; NOS 抑制可干扰骨折愈合, 而补充 NO 可得到纠正。Rahman 等^[29]在 fat-1 小鼠中测得 NO 水平较高。iNOS 通路可能是 n-3 脂肪酸抗骨质疏松作用的机制之一。

维生素 D 受体(VDR): 以低亲和性选择性地绑定某些 n-3/n-6 PUFA, 产生转录活性的 VDR-RXR 复合物。PUFA 和姜黄激活 VDR 可引出特有的 1,25(OH)₂D₃ 独立的信号通路, 使这些脂质在肠道、骨骼、皮肤/毛囊及其他含 VDR 组织中的生物效应和谐地结合起来, 对骨代谢的病理生理起重要作用^[37]。

细胞因子: 骨质疏松的破骨作用与许多细胞因子有关, 如 IL-1, IL-6, 和 TNF- α 产生增加。这些细胞因子诱导成骨细胞和干细胞中 COX-II 表达, 导致 PGE-2 产生增加。TNF- α 和 PGE-2 可增加 RANKL 的表达, 刺激破骨细胞前体细胞分化为成熟的破骨细胞, 最终导致骨质疏松。在 mRNA 水平, 脂肪酸对炎性细胞因子有调节作用。n-3 脂肪酸可阻止趋炎细胞因子(IL-1 α , IL-6, 和 TNF- α) mRNA 的表达。另外, n-3 脂肪酸可下调局部组织 COX-II 活性, 减少 PGE-2 的产生。Priante 等^[38]研究显示, FA 对人成骨样细胞中细胞因子基因表达起调节作用。EPA 不能诱导细胞因子产生, 而且 EPA 对 AA 诱导的细胞因子表达起抑制作用。Sun 等^[22]研究发现, 富含 n-3 脂肪酸的鱼油可下调细胞因子 TNF- α 和 IL-6。Babcock 等^[39]研究表明, 通过 LPS 刺激 RAW 264.7 细胞, COX-2 蛋白水平增加与 PGE₂ 生成增加有关, DHA 能引起 COX-2 的 mRNA 衰退增加。并分析 n-3 脂肪酸对 COX-2 的作用可能发生在花生四烯酸代谢途径的 3 个水平: (1) n-3 脂肪酸减少构成细胞膜的 AA 底物, 改变 COX-2 底物的量和类型; (2) n-3 脂肪酸与 AA 竞争可得的 COX-2 酶; (3) COX-2 将 n-3 脂肪酸转化 PGE₃, 而不是将 AA 转化为 PGE₂。

综上所述, 膳食中 n-3 脂肪酸及 fat-1 基因对骨代谢的病理生理起重要作用, n-3 脂肪酸影响人类和鼠的骨代谢, 通过不同的作用机制对成骨细胞和破骨细胞起调节作用。

【参 考 文 献】

- [1] Nordstrom A, Karlsson C, Nyquist F, et al. Bone loss and

- fracture risk after reduced physical activity. *J Bone Miner Res*, 2005, 20: 202-207.
- [2] Nordstrom A, Olsson T, Nordstrom P. Sustained benefits from previous physical activity on bone mineral density in males. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 2600-2604.
- [3] Hogstrom M, Nordstrom P, Nordstrom A. n-3 Fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men; the NO2 Study. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 803-807.
- [4] Spychalla JP, Kinney AJ, Browse J. Identification of an animal omega-3 fatty acid desaturase by heterologous expression in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94: 1142-1147.
- [5] Kang JX. From fat to fat-1: a tale of omega-3 fatty acids. *J Membr Biol*, 2005, 206: 165-172.
- [6] Heaney RP, Carey R, Harkness L. Roles of vitamin D, n-3 polyunsaturated fatty acid, and soy isoflavones in bone health. *J Am Diet Assoc*, 2005, 105: 1700-1702.
- [7] Weiss LA, Barrett-Connor E, von Muhlen D. Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81: 934-938.
- [8] Rousseau JH, Kleppinger A, Kenny AM. Self-reported dietary intake of omega-3 fatty acids and association with bone and lower extremity function. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57: 1781-1788.
- [9] Bassey EJ, Littlewood JJ, Rothwell MC, et al. Lack of effect of supplementation with essential fatty acids on bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women; two randomized controlled trials of Efascal v. calcium alone. *Br J Nutr*, 2000, 83: 629-635.
- [10] Mollard RC, Gillam ME, Wood TM, et al. (n-3) fatty acids reduce the release of prostaglandin E₂ from bone but do not affect bone mass in obese (fa/fa) and lean Zucker rats. *J Nutr*, 2005, 135: 499-504.
- [11] Sun L, Tamaki H, Ishimaru T, et al. Inhibition of osteoporosis due to restricted food intake by the fish oils DHA and EPA and perilla oil in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2004, 68: 2613-2615.
- [12] Shen CL, Yeh JK, Rasty J, et al. Improvement of bone quality in gonad-intact middle-aged male rats by long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid. *Calcif Tissue Int*, 2007, 80: 286-293.
- [13] Shen CL, Yeh JK, Rasty J, et al. Protective effect of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on bone loss in gonad-intact middle-aged male rats. *Br J Nutr*, 2006, 95: 462-468.
- [14] Watkins BA, Li Y, Seifert MF. Dietary ratio of n-6/n-3 PUFAs and docosahexaenoic acid: actions on bone mineral and serum biomarkers in ovariectomized rats. *J Nutr Biochem*, 2006, 17: 282-289.
- [15] Kesavalu L, Vasudevan B, Raghu B, et al. Omega-3 fatty acid effect on alveolar bone loss in rats. *J Dent Res*, 2006, 85: 648-652.
- [16] Bhattacharya A, Rahman M, Sun D, et al. Effect of fish oil on bone mineral density in aging C57BL/6 female mice. *J Nutr Biochem*, 2007, 18: 372-379.
- [17] Bhattacharya A, Rahman M, Banu J, et al. Inhibition of osteoporosis in autoimmune disease prone MRL/MpJ-Fas (lpr) mice by N-3 fatty acids. *J Am Coll Nutr*, 2005, 24: 200-209.
- [18] Reinwald S, Li Y, Moriguchi T, et al. Repletion with (n-3) fatty acids reverses bone structural deficits in (n-3)-deficient rats. *J Nutr*, 2004, 134: 388-394.
- [19] Li Y, Seifert MF, Lim SY, et al. Bone mineral content is positively correlated to n-3 fatty acids in the femur of growing rats. *Br J Nutr*, 2010: 1-12.
- [20] 郑冬梅, 白树民, 黄纪明, 等. 膳食多不饱和脂肪酸(n-6)/(n-3)不同比率对尾悬吊大鼠骨代谢的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2004; 284-287.
- [21] Ward WE, Fonseca D. Soy isoflavones and fatty acids: effects on bone tissue postovariectomy in mice. *Mol Nutr Food Res*, 2007, 51: 824-831.
- [22] Sun D, Krishnan A, Zaman K, et al. Dietary n-3 fatty acids decrease osteoclastogenesis and loss of bone mass in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 1206-1216.
- [23] Fernandes G, Lawrence R, Sun D. Protective role of n-3 lipids and soy protein in osteoporosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003, 68: 361-372.
- [24] Kang JX. Fat-1 transgenic mice: a new model for omega-3 research. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007, 77: 263-267.
- [25] Banu J, Bhattacharya A, Rahman M, et al. Endogenously produced n-3 fatty acids protect against ovariectomy induced bone loss in fat-1 transgenic mice. *J Bone Miner Metab*, 2010, 28: 617-626.
- [26] Lau BY, Ward WE, Kang JX, et al. Femur EPA and DHA are correlated with femur biomechanical strength in young fat-1 mice. *J Nutr Biochem*, 2009, 20: 453-461.
- [27] Lau BY, Ward WE, Kang JX, et al. Fat-1 gene modulates the fatty acid composition of femoral and vertebral phospholipids. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2010, 35: 447-455.
- [28] Lau BY, Ward WE, Kang JX, et al. Vertebrae of developing fat-1 mice have greater strength and lower n-6/n-3 fatty acid ratio. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2009, 234: 632-638.
- [29] Rahman MM, Bhattacharya A, Banu J, et al. Endogenous n-3 fatty acids protect ovariectomy induced bone loss by attenuating osteoclastogenesis. *J Cell Mol Med*, 2009, 13: 1833-1844.
- [30] Rahman MM, Bhattacharya A, Fernandes G. Docosahexaenoic acid is more potent inhibitor of osteoclast differentiation in RAW 264.7 cells than eicosapentaenoic acid. *J Cell Physiol*, 2008, 214: 201-209.
- [31] Musacchio E, Priante G, Budakovic A, et al. Effects of unsaturated free fatty acids on adhesion and on gene expression of extracellular matrix macromolecules in human osteoblast-like cell cultures. *Connect Tissue Res*, 2007, 48: 34-38.

- Technol, 2010, 34(1):35-42.
- [21] A' Sverrisdóttir T, Fornander, H, Jacobsson, et al. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18):3694-3699.
- [22] McCloskey E. Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone. *Eur J Cancer*, 2006, 42:1044-1051.
- [23] Bruning PF, Pit MJ, de Jong-Bakker M, et al. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal Breast cancer. *Br J Cancer*, 1990, 61: 308-310.
- [24] S. Sehdev md, G. Martin md, L. Sideris md, et al. Safety of adjuvant endocrine therapies in hormone receptor-positive early breast cancer. *Curr Oncol*, 2009, 16(Supplement 2):S14-23.
- [25] Catherine Van Poznak, M. D, Nicholas P. Sauter, M. D. Clinical Management of Osteoporosis in Women with a History of Breast Carcinoma. *Cancer*, 2005, 104(3):443-456.
- [26] Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, et al. Sheehan's syndrome and its impact on bone mineral density. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(5):344-349.
- [27] Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I, et al. Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156(1):55-64.
- [28] Hiroko Okinaga, Akira Matsuno, Ryo Okazaki. High risk of osteopenia and bone derangement in postsurgical patients with craniopharyngiomas, pituitary adenomas and other parasellar lesions. *Endocr J*, 2005, 52(6):751-756.
- [29] Miller KK, Biller BMK, Beauregard C, et al. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(5):1683-1690.
- [30] Karen K. Miller, Beverly M. K. Biller, Joan Hier, et al. Androgens and Bone Density in Women with Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(6):2770-2776.
- [31] Annamaria Colao, Carolina Di Somma, Rosario Pivonello, et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(6):1919-1924.
- [32] Robert D. Murray, Judith E. Adams, Stephen M. Shalet. A densitometric and morphometric analysis of the skeleton in adults with varying degrees of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(2):432-438. Epub 2005 Nov 8.
- [33] Zgliczynski W, Kochman M, Misiowski W, et al. In acromegaly, increased bone mineral density (BMD) is determined by GH-excess, gonadal function and gender. *Neuro Endocrinol Lett*, 2007, 28(5):621-628.
- [34] 张菊英, 吴涛, 杨定焯, 等. 中国大陆地区妇女骨质疏松筛选工具探讨. *中国修复重建外科杂志*, 2007, 21(1):86-89.
- [35] 林华, 陈新, 朱秀芬, 等. 绝经后骨质疏松高危人群的健康管理干预. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2009, 2(2): 93-98.
- [36] 林华, 陈新, 朱秀芬, 等. 生活方式调整干预绝经后骨量减少. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(6): 409-413.
- [37] 包丽华, 林华, 李建华, 等. 二膦酸盐治疗对骨质疏松性骨痛、骨密度、骨强度的疗效及安全性评价. *中华老年医学杂志*, 2003, 22(11).

(收稿日期: 2010-11-15)

(上接第560页)

- [32] Coetzee M, Haag M, Kruger MC. Effects of arachidonic acid, docosahexaenoic acid, prostaglandin E (2) and parathyroid hormone on osteoprotegerin and RANKL secretion by MC3T3-E1 osteoblast-like cells. *J Nutr Biochem*, 2007, 18: 54-63.
- [33] Shen CL, Peterson J, Tatum OL, et al. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid on inflammation mediators during osteoblastogenesis. *J Med Food*, 2008, 11: 105-110.
- [34] Jurado S, Garcia-Giralt N, Diez-Perez A, et al. Effect of IL-1beta, PGE(2), and TGF-beta1 on the expression of OPG and RANKL in normal and osteoporotic primary human osteoblasts. *J Cell Biochem*, 2010, 110: 304-310.
- [35] Van'T HR, Ralston SH. Nitric oxide and bone. *Immunology*, 2001, 103: 255-261.
- [36] Diwan AD, Wang MX, Jang D, et al. Nitric oxide modulates fracture healing. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 342-351.
- [37] Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK, et al. Vitamin D receptor: key roles in bone mineral pathophysiology, molecular mechanism of action, and novel nutritional ligands. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(Suppl 2): 2-10.
- [38] Priante G, Bordin L, Musacchio E, et al. Fatty acids and cytokine mRNA expression in human osteoblastic cells: a specific effect of arachidonic acid. *Clin Sci (Lond)*, 2002, 102: 403-409.
- [39] Babcock TA, Novak T, Ong E, et al. Modulation of lipopolysaccharide-stimulated macrophage tumor necrosis factor-alpha production by omega-3 fatty acid is associated with differential cyclooxygenase-2 protein expression and is independent of interleukin-10. *J Surg Res*, 2002, 107: 135-139.

(收稿日期: 2010-11-24)