

雌激素与老年男性骨质疏松的研究进展

宋青青 康冬梅(审)

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)03-0307-03

摘要: 骨质疏松是老年人的一种常见病,严重影响着老年人的健康和生活质量。骨质疏松原因有很多,其中老年人性激素分泌减少是导致骨质疏松的重要原因之一,目前有研究显示雌激素与老年男性骨质疏松有一定的关系。现就雌激素与老年男性骨质疏松的关系及其可能的作用机制作一综述。

关键词: 雌激素;老年男性;骨质疏松

Research progress of estrogen and osteoporosis in elderly men SONG Qingqing, KANG Dongmei.

Department of Senile Endocrinology, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: KANG Dongmei, Email: kangdongmei2006@sina.com

Abstract: Osteoporosis is a common disease in the elderly people, and it seriously affects the health and quality of life of the elderly people. Osteoporosis is caused by many reasons. The reduce of gonadal hormone secretion in elderly people is one of the important reasons. Studies have revealed that estrogen is correlated with the osteoporosis in elderly men. This paper reviews the relationship between estrogen and osteoporosis in elderly men and the possible mechanism.

Key words: Estrogen; Elderly men; Osteoporosis

骨质疏松症是一种以骨组织中骨量丢失和组织微细结构被破坏为特征的全身性疾病。原发性骨质疏松包括绝经后女性骨质疏松(I型)和老年性骨质疏松(II型),造成老年性骨质疏松的原因很多,包括随着年龄的增长,钙调节激素及甲状旁腺素的分泌失调致使骨代谢紊乱,其中老年人性激素分泌减少是导致骨质疏松的重要原因之一。目前有研究发现雌激素与老年男性骨质疏松有一定的关系,现如下综述。

1 老年男性体内雌激素水平变化及与骨质疏松的关系

1.1 老年男性雌激素水平变化

在男性,垂体分泌的促性腺激素和睾丸所分泌的睾丸激素水平,也随年龄而变化。血浆睾酮水平在青春期尚不足 3.47 nmol/L。至青春期则增加,至 20~30 岁时达高峰,约为 20.82 nmol/L,但在 60 岁

以后,一般都趋向减少,可低至 10.41 nmol/L 以下。男性体内的雌激素三分之一来源于睾丸,三分之二是在睾丸以外由雄激素经芳香化酶左右转化而来。正常男性血清中雌激素浓度为 66~147 pmol/L^[1],当血中低于 40 pmol/L,骨质疏松和骨折发生率大大提高^[2]。

1.2 雌激素与骨质疏松的关系

老年人性激素分泌减少是导致骨质疏松的重要原因之一,其中包括雌激素和雄激素。有观察研究^[3]表明游离 E2 是反映年轻人骨量丢失与老年人骨密度降低的良好指标。一些实验研究也表明 E2 与骨代谢关系密切。如 LeBlanc^[4]等发现,游离雌二醇最低四分位数或最高性激素结合蛋白组的非脊椎骨折风险率最大,而校正游离雌二醇后,游离睾酮最低组的骨折风险并未增加。因此,老年男性雌二醇水平是影响骨折风险的关键因素。瑞典的 Ohlsson^[5]研究发现血清游离雌二醇水平可独立于游离睾酮水平作为预测老年男性骨折风险的指标,游离雌二醇与骨折风险呈强烈的线性相关,这项观察证实了游离雌二醇对老年人骨骼健康的重要性。

作者单位: 230001 合肥,安徽医科大学附属省立医院老年内分泌科

通讯作者: 康冬梅, Email: kangdongmei2006@sina.com

2 雌激素对骨代谢的作用机制

目前雌激素对骨代谢的作用机制仍不明确。可能通过直接作用或者间接通过影响细胞因子如 IGF、IL-6、TNF 和一些激素如 PTH、降钙素而发挥作用。

2.1 雌激素与 ER(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 广泛分布成骨细胞、骨细胞、髓板的软骨细胞中。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^[6]。相关动物实验表明,ER α 介导雌激素对雄性皮质骨生长和成年松质骨重塑有促进作用并参与调节雄性骨长轴生长。表现为皮质骨参数及长骨生长在 ER α 基因敲除、ER $\alpha\beta$ 双基因敲除和芳香化酶基因敲除的雄性小鼠都降低^[7]。一些研究指出 ER α 主要介导皮质骨的作用,ER β 主要介导骨小梁的作用,ER α 相对于 ER β 对于骨骼的健康起到更为重要的作用^[8]。在体外的研究中有提出 GPR30 也有 ER 作用,通过实验证明了 GRP30 可能不介导雌激素受体的主要作用(如骨代谢),但 GRP30 有刺激 E2 胰岛素的分泌和介导雌激素促进生长的作用^[9]。

2.2 雌激素与 IGF

IGF 基因是雌激素作用的靶基因,它介导雌激素对骨骼的作用。赵玉岩等^[10]在雌激素对成骨细胞增殖及 IGF-II 表达调控作用的实验中发现,雌激素对成骨细胞 IGF-II 基因的表达具有正性调控作用,IGF-II 高表达可能与雌激素调节成骨细胞增殖和分泌功能相关。胰岛素样生长因子(IGF)是一类结构上类似于胰岛素原的单链多肽,分 IGF-I, IGF-II 两种,它们由骨细胞分泌产生,同时通过自分泌或旁分泌形式反作用调控成骨细胞^[11]。Lloyd^[12]等联合应用 IGF-I 和巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)于 C57BL/6 J 小鼠,结果显示可提高小鼠骨量与股骨生物力学性能,而单一应用其中之一却无此效果,说明 IGF 能介导 MCSF 调节骨骼生长。Jehle^[13]等通过对 45 例骨质疏松患者和 100 名健康者的研究分析发现,与同性别、同年龄健康者相比,骨质疏松患者血清游离 IGF-I 下降 70% 左右。通过以上研究不难发现,雌激素可能通过介导 IGF 来影响骨代谢。

2.3 雌激素与 IL-6

雌激素通过成骨细胞上功能性雌激素受体介导影响启动子近端 225bp 处基因转录活性而阻止 IL-6 基因转录。很多体外研究发现骨组织中的 IL-6 多由骨中的成骨细胞、骨髓基质细胞合成和产生,而且其微环境中的动态平衡依靠雌激素调控。有研究表明单核细胞、骨髓细胞、成骨细胞中的细胞因子如 IL-1、IL-6 分泌和表达的增多与雌激素的减低有关^[14]。IL-6 是介导破骨细胞性骨吸收的中心因子,具有明显促进骨吸收的作用,而抗 IL-6 抗体可阻断骨吸收;同时 IL-6 轻度抑制碱性磷酸酶活性及胶原的合成,提示可能抑制成骨细胞的功能,不利于骨形成。有实验观察老年男性骨量减少和骨质疏松患者血清中 IL-4 和 IL-6 水平明显高于各健康对照组。其中,以 IL-6 水平增高尤为显著,增高百分率为 55%。综上所述,雌激素可能通过影响 IL-6 来调节骨代谢。

2.4 雌激素与 TNF

有国外研究发现在雌激素缺乏的小鼠中,T 细胞分泌的 TNF 通过与表达于骨髓单核细胞表面的 TNF 受体 P55 的结合,加强 RANKL 诱导的破骨细胞的形成^[15]。有研究指出雌激素水平降低时体内 IL-1、TNF 水平升高,促进破骨细胞增殖、分化、融合,骨吸收增加,骨代谢偶联失衡,从而导致骨质疏松^[16]。TNF 引起骨吸收主要是使破骨细胞前体细胞分化为破骨细胞的功能,通过增加破骨细胞数量并减少骨基质钙来完成的,同时还可抑制成骨细胞的功能,降低成骨细胞碱性磷酸酶的活性。

2.5 雌激素与 TGF- β (转化生长因子- β)

Zhou^[17]等研究发现,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 等 mRNA 的表达,从而促进成骨细胞中 TGF- β 的产生。TGF- β 一般存在于骨基质中,浓度可达 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$,正常情况下与 LAP 以非共价键形式结合而不表现活性^[18]。目前证实,TGF- β 促进成骨细胞增殖、分化作用的机制可能在于与配体结合及活化,从而启动 smad 信号转导通路^[19]。研究表明,给予颅骨裂开胎鼠模型注射 TGF- β 可刺激颅骨缝闭合^[20]。其中信号因子 Smad2、3、4 参与此过程,Smad 2、4 在愈合早期大量出现,颅骨闭合时却明显减少,说明 TGF- β 能刺激骨形成,且通过 Smad 信号通路发挥作用。这些研究表明雌激素可能在 TGF- β 对骨代谢作用中有一定的影响。

2.6 雌激素与甲状旁腺素

雌激素还可能降低骨骼对甲状旁腺素的敏感性,抑制甲状旁腺素的骨吸收作用^[21]。增加降钙素的合成。降钙素可抑制破骨细胞的活性。增强肾脏 1 α -羟化酶的作用,提高体内维生素 D 水平,促进肠钙吸收,降低肾排钙量。

随着人口的老齡化,骨质疏松 (osteoporosis, OP) 已经成为威胁中老年人健康的重大疾病之一。长期以来人们只关注骨质疏松症对妇女生活质量和健康影响,而忽视了对男性的影响。男性骨质疏松症的发病率虽没有女性的发病率高,但 80 岁以上高龄男性发病率达 30% 以上^[22],并且骨折后的危害大于女性。因此,男性骨质疏松症也逐渐受到了人们的重视。老年人性激素分泌减少是导致骨质疏松的重要原因之一,而目前有研究表明雌激素对老年人男性骨骼健康有重要的作用。各种细胞因子如 IL-6、TNF、TGF- β 同样是男性骨质疏松的影响因子,雌激素与这些细胞因子的关系是近年热点,但各种细胞因子通过何种信号通道起作用的机制仍然不明确,故进一步机制的研究将为寻找治疗老年骨质疏松症新的药物作用靶点起到积极的作用。

【参 考 文 献】

- [1] Zirilli L, Rochira V, Diazi C, et al. Human models of aromatase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 109(3-5): 212-218.
- [2] Kim DG, Hunt CA, Zaue l R, et al. The effect of regional variations of the trabecular bone properties on the compressive strength of human vertebral bodies. *Ann Biomed Eng*, 2007, 35(11): 1907-1913.
- [3] Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, et al. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 200, 86(8): 3555-3561.
- [4] LeBlanc ES, Nielson CM, Marshall LM, et al. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9): 3337-3346.
- [5] Ohlsson C, Vandenput L. The role of estrogens for male bone health. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(6): 883-889.
- [6] 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.
- [7] Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, et al. Androgens and bone. *Endocr Rev*, 2004, 25(3): 389-425.
- [8] Callewaert F, Venken K, Ophoff J, et al. Differential regulation of bone and body composition in male mice with combined inactivation of androgen and estrogen receptor- α . *FASEB J*, 2009, 23(1): 232-240.
- [9] Windahl SH, Andersson N, Chagin AS, et al. The role of the G protein-coupled receptor GPR30 in the effects of estrogen in ovariectomized mice. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2009, 296(3): E490-E496.
- [10] 赵玉岩, 郭磊, 都健, 等. 雌激素对成骨细胞增殖及 IGF-2 表达的调控作用. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2008, 17(4): 311-314.
- [11] Niu T, Rosen CJ. The insulin-like growth factor-1 gene and osteoporosis: a critical appraisal. *Gene*, 2005, 361: 38-56.
- [12] LJoyd SA, Simske SJ, Bogren LK, et al. Effects of combined insulin-like growth factor 1 and macrophage colony-stimulating factor on the skeletal properties of mice. *In Vivo*, 2011, 25(3): 297-305.
- [13] Jehle PM, Schulten K, Schulz W, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-1 and IGF binding protein-1 to 6 and their relationship to bone metabolism in osteoporosis patients. *Eur J Intern Med*, 2003, 14(1): 32-38.
- [14] Sharma P, Singh N, Singh V, et al. Tumor necrosis factor α (TNF- α) and estrogen hormone in osteoarthritic female patients. *Indian J Clin Biochem*, 2006, 21(1): 205-207.
- [15] Roggia C, Gao Y, Cenci S, et al. Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: a key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(24): 13960-13965.
- [16] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Male Reproduction and Urology. Androgen deficiency in the aging male. *Fertil Steril*, 2008, 90(5 Suppl): S83-S87.
- [17] Zhou S, Zilberman Y, Wassermann K, et al. Estrogen modulates estrogen receptor α and β expression, osteogenic activity, and apoptosis in mesenchymal stem cells (MSCs) of osteoporotic mice. *J Cell Biochem Suppl*, 2001, 81(S36): 144-155.
- [18] Tang Y, Wu X, Lei W, et al. TGF- β 1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. *Nat Med*, 2009, 15(7): 757-765.
- [19] Jansens K, ten Dijke P, Jansens S, et al. Transforming growth factor- β 1 to the bone. *Endocr Rev*, 2005, 26(6): 743-774.
- [20] Tholpady SS, Ogle RC. Expression of transforming growth factor- β -responsive smads in cranial suture development and closure. *J Craniofac Surg*, 2011, 22(1): 324-328.
- [21] 徐琦煜, 李少禧, 张文辉, 等. 老年男性性激素水平与骨密度及骨代谢指标的关系. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(5): 1155-1156.
- [22] 赵志明, 汪良福, 杨晓英, 等. 老年男性血清睾酮水平变化与骨代谢生化指标的关系. *中国临床保健杂志*, 2007, 10(6): 571-572.

(收稿日期: 2012-09-17)

作者: 宋青青, SONG Qingqing
作者单位: 安徽医科大学附属医院老年内分泌科, 合肥, 230001
刊名: 中国骨质疏松杂志 **ISTIC**
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2013, 19(3)

参考文献(22条)

1. [Zirilli L;Rochira V;Diazi C Human models of aromatase deficiency 2008\(3-5\)](#)
2. [Kim DG;Hunt CA;Zaue l R The effect of regional variations of the trabecular bone properties on the compressive strength of human vertebral bodies 2007\(11\)](#)
3. [Khosla S;Melton LJ 3rd;Atkinson EJ Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men](#)
4. [LeBlanc ES;Nielson CM;Marshall LM The effects of serum testosterone,estradiol,and sex hormone bi ndingglobulin levels on fracture risk in older men 2009\(09\)](#)
5. [Ohlsson C;Vandenput L The role of estrogens for male bone health 2009\(06\)](#)
6. 王凌;李大金 雌激素受体亚型对成骨细胞的调控作用 2005(09)
7. [Vanderschueren D;Vandenput L;Boonen S Androgens and bone 2004\(03\)](#)
8. [Callewaert F;Venken K;Ophoff J Differential regulation of bone and body composition in male mice with com-bined inactivation of androgen and estrogen receptor-alpha 2009\(01\)](#)
9. [Windahl SH;Andersson N;Chagin AS The role of the G protein-coupled receptor GPR30 in the effects of estrogen in ovariectomized mice.American Journal of Physiology 2009\(03\)](#)
10. 赵玉岩;郭磊;都健 雌激素对成骨细胞增殖及IGF-2表达的调控作用 2008(04)
11. [Niu T;Rosen CJ The insulin-like growth factor-1 gene and osteoporosis.a critical appraisal 2005](#)
12. [LJoyd SA;Simske SJ;Bogren LK Effects of combined insulin-like growth factor 1 and macrophage colong-stimulating factor on the skeletal properties of mice 2011\(03\)](#)
13. [Jehle PM;Schulten K;Schulz W Serum.levels of insulinlike growth factor-1 and IGF binding protein-1 to-6 and their relationship to bone metabolism in osteoporosis patiens 2003\(01\)](#)
14. [Sharma P;Singh N;Singh V Tumor necrosis factor alpha \(TNF- \$\alpha\$ \) and estrogen hormone in osteoarthritic femalepatients 2006\(01\)](#)
15. [Roggia C;Gao Y;Cenci S Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow:a key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss in vivo 2001\(24\)](#)
16. [Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Male Reproduction and Urology Androgen defidency in the aging male 2008\(5 Suppl\)](#)
17. [Zhou S;Zilberman Y;Wassermann K Estrogen modulates estrogen receptor alpha and beta expression,osteogenic activity,and apoptosis in mesenchymal stern cells \(MSCs\) of osteoporotic mice 2001\(z36\)](#)
18. [Tang Y;Wu X;Lei W TGF-beta1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation 2009\(07\)](#)
19. [JansensK;ten Djke P;Jansens S Transforming growth factor-beta1 to the bone 2005\(06\)](#)
20. [Tholpady SS;Ogle RC Expression of transforming growth factor \$\beta\$ -responsive smads in cranial suture development and closure 2011\(01\)](#)
21. 徐琦煜;李少禧;张文辉 老年男性性激素水平与骨密度及骨代谢指标的关系 2010(05)
22. 赵志明;汪良福;杨晓英 老年男性血清睾酮水平变化与骨代谢生化指标的关系 2007(06)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201303026.aspx