

雌激素减少对大鼠铁代谢的影响

刘禄林¹ 高超¹ 王啸¹ 赵国阳¹ 何银锋¹ 李光飞¹ 俞晨¹ 沈光思¹ 张鹏¹ 王爱东² 徐又佳^{1*}

1. 苏州大学附属第二医院骨科, 江苏 苏州 215004

2. 苏州大学附属第二医院中心实验室, 江苏 苏州 215004

中图分类号: R339.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 02-0115-06

摘要: **目的** 在机体, 铁调素 (Hepcidin)、膜转铁蛋白 (FPN)、二价金属转运蛋白 1 (DMT1)、十二指肠色素 b (DCYTB) 是调节铁代谢的重要通道蛋白; 本研究通过观察大鼠去势后铁代谢相关通道蛋白基因表达的变化, 探讨雌激素与铁代谢的关系。 **方法** 雌性大鼠 12 只, 随机分为 2 组: 一组大鼠切除双侧卵巢 (去势组), 一组切除卵巢周脂肪 (对照组), 12 w 后取标本检测观察; 观察指标: ①酶联免疫吸附法 (Elisa) 检测雌二醇浓度, ②全自动生化分析仪检测大鼠血清铁, ③电感耦合等离子体发射光谱仪原子吸收法检测鼠胫骨铁含量、肝组织铁含量, ④半定量 RT-PCR 法检测肝脏 Hepcidin、FPN 的表达, 以及十二指肠 FPN、DMT1、DCYTB 的 mRNA 的表达。 **结果** 去势组 3 项指标 (雌二醇 19.45 ± 2.28 ng/L、血清铁 36.36 ± 9.34 μ mol/L、胫骨铁含量 41.00 ± 5.59 μ g/g) 比对照组相应指标 (雌二醇 34.98 ± 4.48 ng/L、血清铁 54.73 ± 11.08 μ mol/L、胫骨铁含量 66.92 ± 21.94 μ g/g) 显著降低 ($P < 0.05$); 去势组肝脏铁含量 (750.20 ± 94.08 μ g/g) 比对照组 (369.60 ± 61.87 μ g/g) 显著升高 ($P < 0.05$); RT-PCR 结果显示: 两组均有肝脏 Hepcidin 和 FPN mRNA 表达, 表达水平两组比较存在显著差异; 两组均有十二指肠 FPN、DMT1 和 DCYTB mRNA 表达, 其中 FPN、DCYTB mRNA 表达水平两组比较有显著性差异, DMT1 两组比较无明显变化。 **结论** 大鼠去势后可以使调控铁代谢的基因通道发生改变, 影响铁的摄入和分布。

关键词: 去势; 雌激素; 铁代谢; 铁调素

Effect of estrogen deficiency on iron metabolism in rats

LIU Lulin¹, GAO Chao¹, WANG Xiao¹, ZHAO Guoyang¹, HE Yinfeng¹, LI Guangfei¹, YU Chen¹, SHEN Guangsi¹, ZHANG Peng¹, WANG Aidong², XU Youjia¹

1. Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhu 215004, China

2. Central Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China

Corresponding author: XU Youjia, Email: xuyoujia@medmail.com.cn

Abstract: **Objective** Hepcidin, FPN, DMT1, and DCYTB are iron-regulating channel proteins in the body. This study was to explore the relationship between estrogen and iron metabolism by observing the changes of the gene expression of iron metabolism related channel protein in ovariectomized rats. **Methods** Twelve female SD rats were randomly divided into 2 groups: OVX group and Sham group. Rats in OVX group underwent bilateral ovariectomy, while rats in Sham group were excised some fat tissue around the ovaries. Twelve weeks later, the specimen were collected. The serum concentration of E2 was detected using ELISA method. The serum iron was detected using were automatic biochemical analyzer. The iron content in the liver and the tibia was detected using an ICP tester. The expression of hepcidin and ferropotin (FPN) mRNA in the liver and the expression of FPN, DMT-1, and DCYTB mRNA in the duodenum were detected using semi-quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** The serum levels of E2 and iron, as well as the iron content in the tibia in OVX group were 19.45 ± 2.28 ng/L, 36.36 ± 9.34 μ mol/L, and 41.00 ± 5.59 μ g/g, respectively, which were significantly lower than those in Sham group (34.98 ± 4.48 ng/L, 54.73 ± 11.08 μ mol/L, and 66.92 ± 21.94 μ g/g, respectively, $P < 0.05$). On the contrary, the iron content in the liver in OVX group was significantly higher than that in Sham group (750.20 ± 94.08 μ g/g VS 369.60 ± 61.87 μ g/g, $P < 0.05$). The results of RT-PCR revealed that the expression of hepcidin and FPN mRNA in liver in both groups was observed, showing

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81273090); 江苏省科学基金项目 (BK2012608); 苏州重点实验室 (SZS201208); 苏州科技支撑项目 (SS201327)

* 通讯作者: 徐又佳, Email: xuyoujia@medmail.com.cn

significant different between 2 groups. The expression of FPN, DMT-1, and DCYTB mRNA in the duodenum in both groups was observed, and the expression of FPN and DCYTB mRNA showed significant difference between 2 groups, while no significant change of the expression of DMT1 mRNA was observed. **Conclusion** The ovariectomy in rats may change the channel proteins modulating the iron metabolism, thus affecting the absorption and distribution of iron.

Key words: Ovariectomy; Estrogen; Iron metabolism; Hepcidin

近年来铁代谢与骨质疏松症的关系越来越为人们所认识,较多临床和实验研究均提示铁过载可能是骨质疏松的一个危险因素^[1-3]。雌激素是影响骨代谢的经典因素,可以通过作用于骨系细胞影响骨吸收和骨形成过程,缺乏时常导致骨质疏松,即 1 型骨质疏松^[4]。女性绝经时因卵巢功能衰退,体内雌激素水平下降,月经逐渐不规律至停止;由于铁随宫血丢失是铁排出的一种重要途径,因此从围绝经期开始至绝经后铁蛋白水平显著升高^[5]。针对女性绝经后低雌激素、高铁状态,有学者提出雌激素、铁代谢之间可能相互作用,共同影响绝经后骨质疏松病理过程的发生与发展^[6]。近年来有关雌激素和铁代谢关系有一些研究,但结果提示并不相一致^[7-9]。

在机体铁代谢过程中,铁调素 (Hepcidin)、膜转铁蛋白 (FPN)、二价金属转运蛋白 1 (DMT1)、十二指肠色素 b (DCYTB) 是调节铁离子吸收、转运和分布的重要通道蛋白^[10];本实验对 SD 大鼠进行去势,观察去势对大鼠机体铁含量和分布的影响,以及调节铁代谢相关基因转录水平的变化,以进一步了解雌激素与铁代谢的关系。

1 材料和方法

1.1 主要材料、仪器

试剂与设备 焦碳酸乙二酯 (DEPC) (美国 Sigma 公司), Trizol (美国 Invitrogen 公司), AU5400 自动生化分析仪 (日本奥林巴斯公司), 一步法 RT-PCR 试剂盒 (美国 Promega 公司), Gene Amp PCR System 9700 PCR 仪 (美国 ABI 公司), UV-2000 紫外分光光度计 (UNICO 公司), 电泳仪 (Bio-Rad PowerPPAC200, 美国), Champ Gel 5000 凝胶成像系统 (北京赛智创业科技有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物及处理: 3 月龄雌性 SD 大鼠购于苏州大学实验动物中心 (清洁级), 体重 (260 ± 20) g, 共 12 只。将 12 只大鼠随机分为两组, 去势组 (OVX 组) 和假手术组 (Sham 组), 每组 6 只。自由摄食饮水, 标准颗粒饲料, 自然昼夜光线照明, 室内

通风良好, 相对湿度 40% ~ 70%。饲养 1 w 适应环境后, 两组大鼠用 3.6% 水合氯醛 (10 mL/kg) 腹腔注射麻醉后, 减去手术区毛发, 碘伏消毒, 逐层切开皮肤、肌层, 进入腹腔, 找出双侧卵巢, OVX 组将卵巢切除; Sham 组进行假手术处理, 仅切除部分腹内脂肪。术后所有大鼠臀肌注射青霉素 5 万 U/d, 持续 3 d, 预防感染。

12 w 后采用 3.6% 水合氯醛腹腔麻醉, 心脏取血, 3000 r/min 离心 15 min, 取上层血清用于相关指标检测; 然后心脏灌洗后取大鼠肝脏、十二指肠, 剪成小块, 用 PBS 冲洗干净, 迅速置于经 DEPC 处理过的 1.5 mL 离心管中, 冻存于 -80°C 冰箱中, 用于测定铁相关通道蛋白 mRNA 水平; 另取一部分肝脏用于原子吸收法测定肝脏铁含量。取右侧胫骨, 剔除干净周围的肌肉组织, 用于原子吸收法铁含量测定。

1.2.2 血清指标测定: 血清铁的测定由苏州大学附二院生化实验室完成 (奥林巴斯 AU5400 自动生化分析仪); 按照 Elisa 试剂盒说明书步骤, 采用酶联免疫夹心法测定血清雌二醇含量 (IDS 公司)。

1.2.3 胫骨和肝脏铁含量测定: 左侧胫骨烘干至恒重, 称干重, 置于 650 度马弗炉中煅烧至粉末, 用研钵充分研碎, 精确称取灰化后的样品 0.05 g, 加入 1 mL 1:1 HNO_3 , 0.2 mL 1:1 HCl 混合溶液溶解, 用超纯水 (18.2 兆欧) 定容至 10 mL, 再超声充分溶解至透亮, 在电感耦合等离子体发射光谱仪 (ICP-AES, 美国 Perkin Elmer 公司, 型号: Optima 2100DV) 上采用原子吸收法测定铁含量; 肝脏的前处理步骤为: 取 0.2 ~ 0.4 g 肝脏置于 1 mL 1:1 HNO_3 , 0.2 mL 1:1 HCl 酸溶液中, 在电热板上 220°C 加热溶解至澄清, 上机检测方法同胫骨铁含量测定。

1.2.4 RT-PCR 测定铁代谢相关基因 mRNA 水平: 取出冻存于 -80°C 冰箱中的离心管, 向每一离心管中加入 1 mL 的 Trizol 试剂, 用匀浆器匀浆。提取总 RNA, 取 3 μg RNA, 用 Fermentas 逆转录试剂盒建立逆转录体系进行 cDNA 逆转录。以上述 cDNA 产物为模板, 用相关引物 (表 1) 进行 RT-PCR 扩增。RT-PCR 总反应体系为 20 μL , 反应条件 94°C 预变性 5 min; 94°C 变性 30 s, 55°C 退火 30 s, 72°C 延伸 30 s,

进行 35 个循环;72℃延伸 7 min。取 6 μL 扩增产物在 1.5% 琼脂糖凝胶中电泳 (110 V) 30 min 用 Bio-RAD 凝胶成像系统对电泳产物进行显影照,用 LANE-1D Analyzer 图像分析软件对各条带进行分析。

表 1 GAPDH、Hepcidin、FPN、DMT-1、DCYTB 基因的引物序列及分子大小(bp)

Table 1 The primer sequences of GAPDH, hepcidin, FPN, DMT-1, and DCYTB and their molecular size (bp)		
基因	引物序列	bp
GAPDH	上游:GACATGCCGCCTGGAGAAAC	128
	下游:AGCCCAGGATGCCCTTTAGT	
Hepcidin	上游:ACAGAAGGCAAGATGCACT	201
	下游:GAAGTTGGTGTCTCGCTTCC	
FPN	上游:TACGGAACAGCCTCCTCTT	101
	下游:GCATTCCTATCCACCCAGTCA	
DMT-1	上游:AGCCATCAGAGCCAGTGTGT	111
	下游:CCCCAGTGTTCCTCACTAA	
DCYTB	上游:TCTCTTCCAAAGTCAGCCCTAC	107
	下游:CTCAGTCAACACAATCGCTCTC	

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 进行数据处理,数据以均数 ± 标准差表示,两组间比较用两样本均数比较 *t* 检验,*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠血清雌激素、游离铁含量及胫骨铁含量、肝脏铁含量

表 2 可见,大鼠去势后血清雌二醇水平较假手术组显著下降 (*P* < 0.01);去势组大鼠血清游离铁水平、胫骨铁含量也低于假手术组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05);去势组大鼠肝脏铁含量显著高于假手术组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

表 2 去势组(OVX 组)和假手术组(Sham 组)血清雌激素、游离铁、胫骨铁含量、肝脏铁含量($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Contents of serum estrogen, serum iron, and iron in the liver and the tibia in OVX group and Sham group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)		
组别	OVX 组	Sham 组
雌二醇 (ng/L)	19.45 ± 2.28	34.98 ± 4.48 **
血清铁 (μmol/L)	36.36 ± 9.34	54.73 ± 11.08 *
胫骨铁含量 (μg/g)	41.00 ± 5.59	66.92 ± 21.94 *
肝脏铁含量 (μg/g)	750.20 ± 94.08	369.60 ± 61.87 *

注:vs OVX * *P* < 0.05, ***P* < 0.01

2.2 大鼠肝脏、十二指肠各铁相关基因的表达变化
对大鼠进行去势和假手术处理 12w 后,提取肝脏、十二指肠 RNA 后进行 RT-PCR, 肝脏 Hepcidin、FPN,十二指肠 FPN、DMT1、DCYTB 均有条带显示 (见图 1)。通过凝胶成像系统分析仪对 GAPDH、Hepcidin、FPN、DMT1、DCYTB 基因条带进行像素值测定,测定各扩增条带的光密度值,并与 GAPDH 基因扩增条带的光密度值进行比较。光密度比值统计学比较结果:①与假手术组相比,去势组大鼠肝脏 Hepcidin、FPN 基因光密度值降低,组间比较有统计学差异 (*P* < 0.05) ②与假手术组比较,去势组十二指肠 FPN 基因光密度值降低,组间比较有统计学差

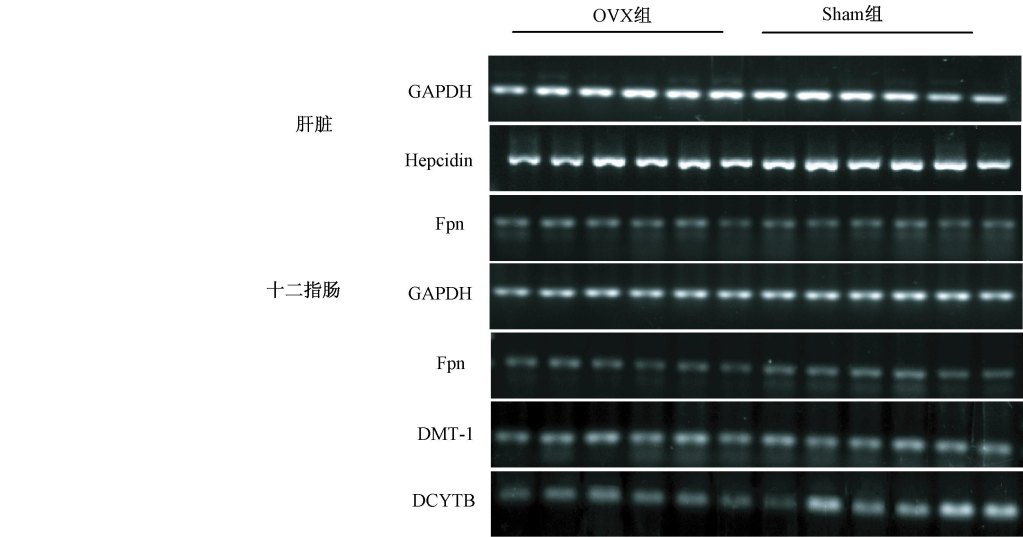


图 1 RT-PCR 检测 OVX 组和 Sham 组肝脏 Hepcidin、FPN,十二指肠 FPN、DMT-1、DCYTB 及 GAPDH 的表达
Fig.1 Expression of hepcidin, FPN, and GAPDH in the liver and the expression of FPN, DMT-1, DCYTB, and GAPDH in the duodenum in OVX group and Sham group using RT-PCR

异($P < 0.05$); DMT-1 比较无明显差异($P > 0.05$); ($P < 0.05$)。(表 3)
DCYTB 基因光密度值升高,组间比较有统计学差异

表 3 OVX 组和 Sham 组肝脏 Hepsidin、FPN、小肠 FPN、DMT-1、DCYTB 与 GAPDH 的光密度比值($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 The optical density ratio of hepcidin and FPN in the liver and FPN, DMT-1, and DCYTB in the duodenum compared with corresponding GAPDH ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	肝脏		十二指肠		
	Hepsidin/GAPDH	FPN/GAPDH	FPN/GAPDH	DMT-1/GAPDH	DCYTB/GAPDH
OVX 组	1.086 ± 0.14558	0.182 ± 0.015	0.408 ± 0.017	0.5601 ± 0.013	0.163 ± 0.022
Sham 组	1.344 ± 0.15413 *	0.254 ± 0.012 *	0.460 ± 0.031 *	0.553 ± 0.020	0.483 ± 0.006 **

注:vs OVX * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

铁和雌激素是影响机体生长代谢的两种重要因素。其中,雌激素可影响乳腺、皮肤、骨骼等组织的生长、分化和功能的正常发挥^[11]。铁作为微量元素中含量最多的一种,是血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素系统的重要组成成分,参与了有氧呼吸、氧化应激和免疫反应等过程^[12]。尤其对于女性,在不同年龄段铁和雌激素存在具有特征规律性的变化。月经是年轻女性一个独特的生理现象,由于周期性的经血排出,很容易出现缺铁性贫血;在围绝经期,由于卵巢功能的衰退,月经逐渐出现不规则,这种情况将持续 10 年左右;当进入绝经期,铁不再能通过月经血排出体外了,逐渐在身体累积,从围绝经初期约 45 岁到绝经后 60 岁这段期间,血清铁蛋白水平提高了 2~3 倍^[5]。以 1 μg/L 的铁蛋白相当于 120 μg 每公斤体重的储存铁换算^[12],从 45 岁到 60 岁,机体每公斤体重的铁由 4.8 mg 增加到 12 mg。Huangxi 根据第三次国际健康和营养调查中各年龄段铁蛋白数据,结合雌激素变化的,绘制了雌激素和铁蛋白随年龄变化的趋势图,他发现女性铁蛋白含量与雌激素含量犹如跳探戈舞那样,“你进我退”,呈相反的趋势变化^[5, 13]。针对年轻女性高雌激素、低铁状态,和绝经女性低雌激素、高铁状态这种现象,一般认为雌激素可能通过调节月经调节铁,而人们忽视了另一个可能性:即雌激素和铁代谢之间可以相互作用。

3.1 铁代谢稳态的调节

体内铁的吸收、代谢过程受到严格的调节。这种调节主要通过两种途径:铁的摄入和铁的排出。目前尚没有研究表明铁具有有效的排出途径,铁代谢稳态主要是通过铁的吸收环节调控的^[10]。食物中的铁主要是以无机铁形式存在,另有 30% 是血红素结合铁。目前,对无机铁的吸收过程研究的较为清楚。铁的吸收主要发生在十二指肠和空肠上段,

食物中无机铁主要是以三价铁形式(Fe^{3+})存在,须通过肠细胞刷状缘表面一种叫十二指肠细胞色素 B (DCYTB)的铁还原酶转变成二价铁形式(Fe^{2+}),才能通过二价金属转运蛋白 1 (DMT-1) 进入肠细胞。铁进入肠细胞后,根据机体对铁的需要一般有两种结局,当机体铁需求低时,它将以铁蛋白的形式停留在肠细胞内并随着肠细胞脱落丢失;而当机体需要铁时,铁则通过肠细胞基底侧的膜铁转运蛋白 (FPN) 排出细胞,与血液中的转铁蛋白结合并输送到全身各处。铁调素 (Hepsidin) 是 2001 年被鉴定的一种含 25 个氨基酸的蛋白,主要由肝脏合成,有较强的抗真菌活性^[14]。后来发现它是调节铁代谢的一个关键因素。Hepsidin 与 FPN 结合,使 FPN 的酪氨酸发生磷酸化、内化并在溶酶体降解。FPN 高表达于肠细胞、肝细胞和巨噬细胞,Hepsidin 通过封闭 FPN,可以抑制肠细胞吸收铁、肝脏脾脏等组织铁释放入血液,降低循环中的铁含量^[12]。

3.2 去势对血清铁的影响

本研究中我们对大鼠去势,观察铁的分布和相关调控通道基因的改变。我们发现,去势 12 w 后,大鼠的血清雌二醇浓度较假手术组显著降低,同时血清铁亦较假手术组低。Ulas 等^[15]对大鼠去势后 30 d 也发现血清铁降低,而补充雌激素后血清铁浓度升高;另外一个研究中大鼠去势 7 周后亦发现了类似的结果^[16]。由于 Hepsidin 可调控全身铁代谢,十二指肠 FPN、DMT1、DCYTB 是肠铁吸收的重要通道蛋白,因此,我们研究了去势对这些基因的影响。本实验发现,去势后 FPN、DCYTB 较假手术组明显降低,DMT1 未见明显改变,这可能部分解释去势后血清铁为什么降低;即去势可以抑制 DCYTB,从而使肠道的三价铁还原过程受抑制;而且,去势可抑制小肠 FPN 表达,使小肠细胞中的铁不能进入血液。我们研究发现,去势后肝脏铁调素表达亦下降,这与 Yang^[8]的报道不一致。Yang 认为雌激素可抑

制肝细胞 Hecpudin 的表达,并在 Hecpudin 的启动子上游序列发现了雌激素反应元件半位点,用雌二醇干预雌性小鼠亦发现肝脏 Hecpudin1、Hecpudin2 的表达都下降;两种结果出现差异的原因可能是,在 yang 的研究中雌激素干预小鼠 24 h 后即处理,可能只反映短期的效应;而本实验对大鼠去势后 12 w,观察时间更长,在这段时间小鼠体内可能有代偿的机制存在。

3.3 去势对肝脏铁含量的影响

肝脏是铁储存的一个重要器官。本研究通过原子吸收法测肝脏铁浓度,发现去势组较假手术组铁含量显著提高,这与 Hou 和 Yasumasa 的研究结果相同^[7,9]。我们发现去势组肝脏 FPN 的表达较假手术组下降,这可能是被 hepcidin 封闭;通过这种方式使肝细胞内铁排出减少,不断蓄积在肝内。

3.4 去势对骨铁含量的影响

虽然微量元素在骨组织的成分中含量很少,但在调节骨代谢和骨重建中起着重要作用^[17]。近年来研究发现铁与骨代谢有着密切的联系。从 2006 年 Weinberg^[18]提出“铁过载:一个骨质疏松症危险因素”开始,铁代谢与骨代谢的研究取得了长足的进展。临床中一些以铁过载为特征的疾病如遗传性血色素沉着症、地中海贫血、镰刀形细胞贫血病人都有骨质疏松或骨量下降的报道^[19-21];2012 年韩国一项回顾性队列研究中,针对健康体检的 940 名绝经女性和 789 名中年男性进行了为期 3 年的随访,发现即使在正常人群,机体储存铁的增加也是加速骨量丢失的一个危险因素^[3];在离体和动物实验中也证实:铁可以抑制成骨活性、促进骨吸收作用,铁过载可以降低雄性小鼠骨量^[22-24]。我们对骨灰化强酸溶液处理后用原子吸收法进行铁测定,发现去势组胫骨铁含量较假手术组低。郑高利等^[25]也报道了去势后大鼠骨骼铁含量下降。我们团队在人成骨细胞 hFOB1.19 上证明了有 FPN 的表达,并且和肝脏、肠细胞上的 FPN 一样,同样可以被 Hecpudin 以及不同浓度的铁环境调控^[26,27]。Yang^[8]对小鼠雌激素干预后也发现骨髓细胞转铁蛋白受体 1 (TfR1) 和 DMT-1 的表达有变化。这些研究表明,骨细胞中也存在铁通道蛋白,并可能在系统水平受雌激素的调控。

综上,我们发现大鼠去势后,伴随雌激素水平的下降,出现铁吸收减少,循环铁和骨铁降低,肝脏铁储存增加,这些可能与雌激素下降导致的铁代谢通道蛋白表达变化有关。但雌激素减少引起的肝脏铁增高,

是否通过一些机制(如炎症介质释放、氧化应激增强)使肝功能改变,引起肝性骨病^[28];以及循环铁和骨铁含量下降,是否影响机体的稳态和骨各细胞正常功能发挥,还有待进一步研究。总之,本实验证实了雌激素与铁代谢之间的关系,雌激素可影响全身铁的代谢和分布;女性绝经后雌激素减少也可能通过类似的机制使铁代谢发生改变,本实验可能为女性绝经后有关健康问题的认识和防治开拓新的理念。

【参 考 文 献】

- [1] Li GF, Pan YZ, Sirois P, et al. Iron homeostasis in osteoporosis and its clinical implications. *Osteoporos Int*, 2012, 23 (10): 2403-2408.
- [2] Mitchell F. Bone: high body iron stores lead to bone loss. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8 (9): 506.
- [3] Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, et al. Iron overload accelerates bone loss in healthy postmenopausal women and middle-aged men: a 3-year retrospective longitudinal study. *J Bone Miner Res*, 2012, 27 (11): 2279-2290.
- [4] Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23 (11): 576-581.
- [5] Jian J, Pelle E, Huang X. Iron and menopause: does increased iron affect the health of postmenopausal women? *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11 (12): 2939-2943.
- [6] Huang X, Xu Y, Partridge NC. Dancing with sex hormones, could iron contribute to the gender difference in osteoporosis? *Bone*, 2013, [Epub ahead of print].
- [7] Ikeda Y, Tajima S, Izawa-Ishizawa Y, et al. Estrogen regulates hepcidin expression via GPR30-BMP6-dependent signaling in hepatocytes. *PLoS One*, 2012, 7 (7): e40465.
- [8] Yang Q, Jian J, Katz S, et al. 17beta-Estradiol inhibits iron hormone hepcidin through an estrogen responsive element half-site. *Endocrinology*, 2012, 153 (7): 3170-3178.
- [9] Hou Y, Zhang S, Wang L, et al. Estrogen regulates iron homeostasis through governing hepatic hepcidin expression via an estrogen response element. *Gene*, 2012, 511 (2): 398-403.
- [10] Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*, 2008, 112 (2): 219-230.
- [11] Simm PJ, Bajpai A, Russo VC, et al. Estrogens and growth. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2008, 6 (1): 32-41.
- [12] MacKenzie EL, Iwasaki K, Tsuji Y. Intracellular iron transport and storage: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10 (6): 997-1030.
- [13] Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S, et al. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J*, 2000, 140 (1): 98-104.
- [14] Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hecpudin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*, 2001, 276 (11): 7806-7810.

clinical observation for the treatment of osteoporosis, [J]. J Chin Med Mat, 2004, 27(8): 620-622. (in chinese)

[6] Chen K, Ge B, Ma H, et al. Icarin, a flavonoid from the herb Epimedium enhances the osteogenic differentiation of rat primary bone marrow stromal cells [J]. Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 2005, 60(12): 939-942.

[7] 陈克明, 葛宝丰, 马慧萍, 等. 淫羊藿苷对体外培养骨髓基质干细胞成骨性分化的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(9): 642-645.

Chen KM, Ge BF, Ma HP, et al. Effect of icariin on osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro*. Chin J Osteoporos, 2008, 14(9): 642 - 645. (in chinese)

[8] Chen K, Ge B, Liu X, et al. Icarin inhibits the osteoclast formation induced by RANKL and macrophage-colony stimulating factor in mouse bone marrow culture [J]. Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007, 62(5): 388-391.

[9] Bhargavan B, Singh D, Gautam A K, et al. Medicago, a legume phytoalexin, stimulates osteoblast differentiation and promotes peak bone mass achievement in rats: evidence for estrogen receptor β -mediated osteogenic action of medicago [J]. The Journal of nutritional biochemistry, 2012, 23(1): 27-38.

[10] Klein RF, Mitchell SR, Phillips TJ, et al. Quantitative trait loci affecting peak bone mineral density in mice [J]. Journal of Bone and Mineral Research, 1998, 13(11): 1648-1656.

[11] Felsenberg D, Boonen S. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management [J]. Clinical therapeutics, 2005, 27(1): 1-11.

[12] Vashishth D. Age-dependent biomechanical modifications in bone [J]. Critical reviews in eukaryotic gene expression, 2005, 15(4): 343.

[13] Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility [J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008, 22(5): 701-722.

[14] Liu ZG, Zhang R, Li C, et al. The osteoprotective effect of radix dipsaci extract in ovariectomized rats [J]. Journal of ethnopharmacology, 2009, 123(1): 74-81.

(收稿日期: 2013-01-01; 修回日期: 2013-02-28)

(上接第 119 页)

[15] Ulas M, Cay M. Effects of 17 β -estradiol and vitamin E treatments on blood trace element and antioxidant enzyme levels in ovariectomized rats. Biol Trace Elem Res, 2011, 139(3): 347-355.

[16] Mattace Raso G, Irace C, Esposito E, et al. Ovariectomy and estrogen treatment modulate iron metabolism in rat adipose tissue. Biochem Pharmacol, 2009, 78(8): 1001-1007.

[17] Chang Xiaoxia, Wu Jie, Ren Mulan. Trace elements and postmenopausal osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis, 2006, 12(12): 635-638.

[18] Weinberg ED. Iron loading: a risk factor for osteoporosis. Biomaterials, 2006, 19(6): 633-635.

[19] Valenti L, varenna M, Fracanzani AL et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. Osteoporos Int, 2009, 20(4): 549-555.

[20] Ebrahimpour L, Akhlaghpour S, Azarkayvan A, et al. Correlation between bone mineral densitometry and liver/heart iron overload evaluated by quantitative T2 * MRI. Hematology, 2012, 17(5): 297-301.

[21] Sadat-Ali M, Sultan O, Al-Turki H, et al. Does high serum iron level induce low bone mass in sickle cell anemia ? Biomaterials, 2011, 24(1): 19-22.

[22] Zhao GY, Zhao LP, He YF, et al. A comparison of the biological activities of human osteoblast hFOB1.19 between iron excess and iron deficiency. Biol Trace Elem Res, 2012, 150(1-3): 487-495.

[23] He YF, Ma Y, Gao C, et al. Iron Overload Inhibits Osteoblast Biological Activity Through Oxidative Stress. Biol Trace Elem Res, 2013, [Epub ahead of print]

[24] Jia P, Xu YJ, Zhang ZL, et al. Ferric ion could facilitate osteoclast differentiation and bone resorption through the production of reactive oxygen species. J Orthop Res, 2012, 30(11): 1843-1852.

[25] ZHENG Gaoli, ZHENG Xiaoxiang, ZHANG Xinyue, et al. Changes of element contents and their interrelationship in tibia of osteoporotic rats. J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2002, 31(3): 185-188.

[26] HE Yinfeng, XU Youjia, ZHAO Guoyang, et al. The effect of iron with different concentrations on the iron channel protein in osteoblasts. Chinese Journal of Osteoporosis, 2012, 18(8): 6-10.

[27] Xu Y, Zhang W, Zhang P, et al. Downregulation of ferroportin 1 expression in hFOB1.19 osteoblasts by hepcidin. Inflammation, 2012, 35(3): 1058-1061.

[28] BAO Zhijun, MA Xiong, QIU Dekai. Advances of chronic liver diseases complicated with osteoporosis. Chinese Journal of Digestion, 2005, 25(3): 186-188.

(收稿日期: 2013-06-16; 修回日期: 2013-08-08)

雌激素减少对大鼠铁代谢的影响

作者：[刘禄林](#)，[高超](#)，[王啸](#)，[赵国阳](#)，[何银锋](#)，[李光飞](#)，[俞晨](#)，[沈光思](#)，[张鹏](#)，[王爱东](#)，[徐又佳](#)，[LIU Lulin](#)，[GAO Chao](#)，[WANG Xiao](#)，[ZHAO Guoyang](#)，[HE Yinfeng](#)，[LI Guangfei](#)，[YU Chen](#)，[SHEN Guangsi](#)，[ZHANG Peng](#)，[WANG Aidong](#)，[XU Youjia](#)

作者单位：[刘禄林,高超,王啸,赵国阳,何银锋,李光飞,俞晨,沈光思,张鹏,徐又佳,LIU Lulin,GAO Chao,WANG Xiao,ZHAO Guoyang,HE Yinfeng,LI Guangfei,YU Chen,SHEN Guangsi,ZHANG Peng,XU Youjia\(苏州大学附属第二医院骨科,江苏苏州,215004\)](#)，[王爱东,WANG Aidong\(苏州大学附属第二医院中心实验室,江苏苏州,215004\)](#)

刊名：[中国骨质疏松杂志](#)



英文刊名：[Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年，卷(期)：2014(2)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201402001.aspx