

甲磺酸去铁胺治疗铁蓄积致骨量下降雄性小鼠的实验研究

刘禄林¹ 王啸¹ 李光飞¹ 高超¹ 俞晨¹ 沈光思¹ 张鹏¹ 吴明霞² 王爱东³ Xi Huang⁴ 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病理科, 江苏 苏州 215004
3. 苏州大学附属第二医院中心实验室, 江苏 苏州 215004
4. Department of Medicine, New York University (NYU) School of Medicine, NY, USA

中图分类号: R339.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 01-0088-06

摘要: **目的** 观察甲磺酸去铁胺(DFO)干预对铁蓄积导致的小鼠骨量下降骨代谢的治疗作用及其相关机制。**方法** 32只2月龄雄性小鼠随机分为A、B、C、D4组,每组8只,A组为对照组(生理盐水干预),B组、C组、D组均运用铁剂腹腔注射干预2月,2月后A、B组处死;C组和D组分别再用生理盐水、DFO干预1月后处死;检测血清铁、钙、磷水平,骨转换指标I型胶原C端肽(CTX)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP-5b)、骨钙素(BGP)含量,以及氧化应激指标超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)水平;测定肝脏铁含量,肝脏铁Perls'染色;股骨远端松质骨micro-CT扫描分析和三维重建。**结果** ①血清铁、肝脏铁含量测定及肝脏Perls'染色示B组铁指标显著高于A组,铁蓄积模型成功建立;DFO干预后D组铁指标显著下降。②血清骨转换指标B组CTX、Trap-5b显著高于A组,BGP水平低于A组;D组CTX、Trap-5b水平均低于C组,BGP含量高于C组,提示DFO可以部分逆转铁蓄积导致的骨吸收增强和骨形成抑制。③血清氧化应激指标B组MDA水平高于A组,SOD活性低于A组;D组较C组MDA水平显著降低、SOD升高。④micro-CT示B组较A组骨密度下降,各骨小梁参数减低;而降铁干预1月后D组较对照干预C组各骨参数指标均有改善。**结论** DFO可部分逆转铁蓄积导致的骨吸收活性增强和骨形成抑制,从而提高骨密度、改善骨的微结构,其机理可能与降铁改善氧化应激水平有关。

关键词: 去铁胺;铁蓄积;雄性小鼠;骨量下降

Effect of deferoxamine administration on the treatment of iron accumulation-induced osteopenia in male mice

LIU Lulin¹, WANG Xiao¹, LI Guangfei¹, GAO Cao¹, YU Chen¹, SHENG Guangsi¹, ZHANG Peng¹, WU Mingxia², WANG Aidong³, Xi Huang⁴, XU Youjia¹

1. Department of Orthopedics
2. Department of Pathology
3. Central laboratory, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China
4. Department of Medicine, New York University, School of Medicine, USA

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

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of deferoxamine on iron accumulation-induced osteopenia and to understand its mechanism of action. **Methods** Thirty-two 2-month-old male ICR mice were randomly divided into 4 groups ($n=8$, in each). Group A (control) received normal saline. Group B, C, and D received intraperitoneal ferric ammonium citrate (FAC) injection of for 2 months. After 2-month intervention, group A and B were sacrificed. Group C and D received intraperitoneal injection of normal saline or DFO for another month, and then sacrificed. Serum iron, calcium, phosphorus, type I collagen C-terminal peptide (CTX), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP-5b), osteocalcin (BGP), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde

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);苏州重点实验室项目(SZS201208);苏州科技支撑项目(SS201327)

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

(MDA), liver iron content, and liver iron particle Peals' staining were determined. The cancellous bone of the left femur scanned and analyzed using micro-CT and 3D reconstruction. **Results** (1) Serum and liver iron content measurement as well as liver Peals' staining showed a significant increase in group B than in group A, indicating the success of the iron accumulation model. The iron related indices decreased significantly after DFO treatment in group D. (2) CTX and TRAP-5b in group B were significantly higher than in group A, but BGP was lower than in group A. CTX and TRAP-5b in group D was lower than in group C, but BGP was higher in group D than in group C, indicating DFO reversed partially the increase of bone resorption and inhibition of bone formation due to iron accumulation. (3) Serum oxidative stress makers MDA was higher in group B than in group A, but SOD was lower than in group A. MDA decreased but SOD increased in group D compared to group C. (4) Micro-CT demonstrated that compared with group A, group B showed decreased cancellous bone parameters. After one month intervention, bone parameters improved in group D comparing to group B. **Conclusion** The administration of DFO can reverse partially the increase of bone resorption and inhibition of bone formation due to iron accumulation, therefore increase BMD and improve bone microarchitecture. The mechanism may be associated with the modulateion of oxidative stress.

Key words: Deferoxamine; Iron accumulation; Male mice; Osteopeia

近年来许多研究显示铁蓄积与骨代谢之间有着密切的关系,铁蓄积可能是骨质疏松症一个危险原因^[1-2]。一方面,在一些患有以铁过量蓄积为特征的疾病,如血色素沉着症、地中海贫血、镰刀型贫血等的患者中骨质疏松的发病率很高^[3];另一方面,有学者提出女性绝经后体内异常升高的铁蛋白参与了 I 型骨质疏松的发病^[4]。此外,韩国一项为期 3 年的大型回顾性队列研究中,发现即使在正常人群,机体铁储存增加也是加速骨量丢失的一个危险因素^[5]。笔者之前的研究发现用铁剂干预雄性小鼠可导致骨量下降,这种作用主要是铁蓄积促进破骨细胞分化和骨吸收^[6-7]。那么,对这样的模型,采用临床常规使用的降铁药甲磺酸去铁胺(DFO)是否有改善效果?目前尚无文献报道。本实验拟在铁蓄积致雄性小鼠骨量下降模型基础上采用 DFO 干预,观察降铁对骨量和血清相关指标的影响,分析指标之间关系,旨在为防治铁蓄积相关的骨代谢异常提供实验数据。

1 材料与方法

1.1 主要材料、仪器

Micro-CT(SKYSCAN,1176 型),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),全自动生化分析仪(日本奥林巴斯公司),酶标仪(Bio-tech 公司),酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP-5b)、I 型胶原 C 端肽(CTX)(均由 IDS 公司提供)、骨钙素 BGP(R&D 公司),MDA、SOD 测定试剂盒(南京建成),枸橼酸铁铵(Sigma 公司)、水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司),注射用枸橼酸铁铵(诺华公司),生理盐水(中国大冢制药有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物分组及处理:选用 7 周龄雄性 ICR 小鼠(苏州大学实验动物中心提供),体质量(30.00 $\pm$ 3.00)g,共 32 只。适应性喂养 1 周后,将 2 月龄小鼠随机分为 A、B、C、D 4 组。A 组为对照组,生理盐水干预 2 月处死;B 组小鼠 FAC 0.04 g/kg 腹腔注射,每周 3 次,干预 2 个月处死;C 组小鼠按 B 组方案干预 2 个月,再生理盐水干预 1 月;D 组为在 B 组方案干预基础上,DFO 0.45 g/kg,隔天 1 次,干预 1 个月(FAC 剂量参考贾鹏^[7]报道 FAC 0.04 g/kg,qod;DFO 剂量根据 Ishii KA^[8]报道 250 mg/kg,Bid 改良)。

1.2.2 标本收集:各组小鼠到干预时间终点后用 4% 水合氯醛以 1 ml/100 g 剂量麻醉,摘眼球取血 1 ml,3 000 r/min 离心 15 min,取上层血清用于检测。肝脏经门静脉生理盐水灌洗 4~5 min;取左侧股骨,剔除骨周围的肌肉;肝脏与股骨冻存在 -80℃ 冰箱。

1.2.3 血清指标测定:全自动生化分析仪测定血清铁、钙、磷水平;ELISA 法检测 CTX、TRAP-5b、BGP 含量;TBA 法检测血清 MDA 含量,WST-1 法检测 SOD 水平。具体操作步骤按说明书进行。

1.2.4 肝脏铁含量测定和普鲁士蓝染色:肝铁含量测定方法为:取 0.2~0.4 g 肝脏置于 1 mL 1:1 HNO₃,0.2 mL 1:1 HCl 酸溶液中,在电热板上 220℃ 加热溶解至澄清,加入 1 mL 1:1 HNO₃,0.2 mL 1:1 HCl 混合溶液溶解,用超纯水(18.2 兆欧)定容至 10 mL,在电感耦合等离子体发射光谱仪上采用原子吸收法测定铁含量。另取大小合适的肝脏经常规固定、脱水、石蜡包埋切片并做 Peals' 铁染色,晾干后于光镜下观察。

1.2.5 micro-CT 扫描股骨远端进行三维重建及参

数分析:取右侧股骨,放入 Micro-CT (SKYSCAN, 1176 型)样品杯中固定。在相同的条件下扫描,进行骨计量学分析和三维形态重建。分析参数包括体积骨密度(vBMD)、相对骨体积(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb. Th)、骨小梁数量(Tb. N)、骨小梁间隙(Tb. Sp)和结构模型指数(SMI)。

1.2.6 统计学方法:应用统计软件 SPASS 17.0 对数据进行统计学分析,组间比较采用 ANOVA 分析,各数据指标以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 小鼠血清钙、磷、铁水平,肝脏铁含量及铁染色
如表 1、图 1 所示,与 A 组相比,铁干预 2 个月
后 B 组血清铁、肝脏铁浓度显著增加($P < 0.05$),而
钙、磷无显著变化($P > 0.05$);经 1 个月生理盐水干
预后,C 组血清钙、磷、铁及肝脏铁浓度与 B 组比较
都有下降,但只有肝脏铁浓度有统计学差异($P < 0.05$);而 DFO 干预 1 个月
后,D 组血清钙、磷、铁及
肝脏铁浓度与 B、C 组比较均下降,而且都有统计学
差异($P < 0.05$)。肝脏普鲁士蓝铁染色可见铁干预
2 个月后有明显的铁染颗粒,经 1 个月的 DFO 干预
后,铁染颗粒明显减少(图 2)。结果提示 DFO 在降
低血清铁、肝脏铁含量的同时,也会引起血清钙、磷
水平下降。

表 1 各干预组小鼠血清钙、磷、铁水平和肝脏铁含量对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the contents of serum calcium, phosphorus, iron, and liver iron content among the groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	钙(mmol/L)	磷(μmol/L)	铁(μmol/L)	肝脏铁(μg/g)
A	2.48 ± 0.13	3.06 ± 0.16	32.44 ± 2.84	175.83 ± 11.04
B	2.44 ± 0.11	3.06 ± 0.13	57.10 ± 5.15 ^a	1213.90 ± 160.65 ^a
C	2.30 ± 0.10	2.62 ± 0.07	56.13 ± 3.22	1005.75 ± 93.50 ^b
D	2.19 ± 0.05 ^{b,c}	1.79 ± 0.04 ^{b,c}	35.47 ± 1.37 ^{b,c}	457.82 ± 27.93 ^{b,c}

注:B 组与 A 组比较,^a $P < 0.01$;C、D 组与 B 组比较,^b $P < 0.01$;
D 组与 C 组比较,^c $P < 0.01$

Note: B group vs A group, ^a $P < 0.01$; C, D group vs B group, ^b $P < 0.01$; D group vs C group, ^c $P < 0.01$.

2.2 小鼠血清骨转换指标

一方面,反映破骨方面的指标 CTX、Trap-5b B 组较 A 组显著升高($P < 0.05$);C 组与 B 组比较有所下降,但无统计学差异;而 D 组与 B、C 组比较,骨吸收活性均降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。另一方面,反映骨形成指标 BGP 在 B 组较 A 组显著降低($P < 0.05$),C 组较 B 组有所升高,但无显著差异,而 D 组较 B、C 组都显著升高($P < 0.05$),见表

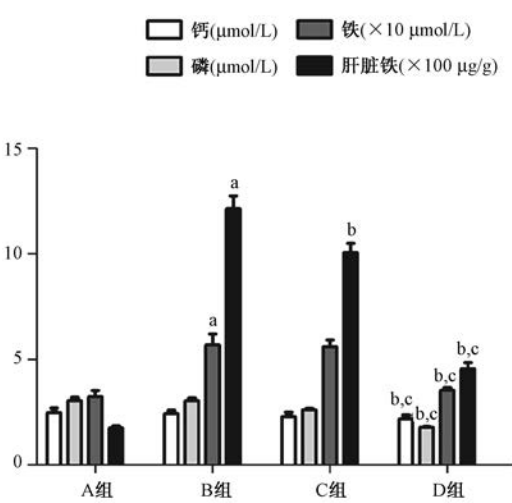


图 1 小鼠血清钙、磷、铁水平和肝脏铁含量对比趋势图

注:B 组与 A 组比较,^a $P < 0.01$; C、D 组与 B 组比较,^b $P < 0.01$;D 组与 C 组比较,^c $P < 0.01$

Fig. 1 The comparison of trend of the contents of serum calcium, phosphorus, iron, and liver iron content in mice

Note: B group vs A group, ^a $P < 0.01$; C, D group vs B group, ^b $P < 0.01$; D group vs C group, ^c $P < 0.01$.

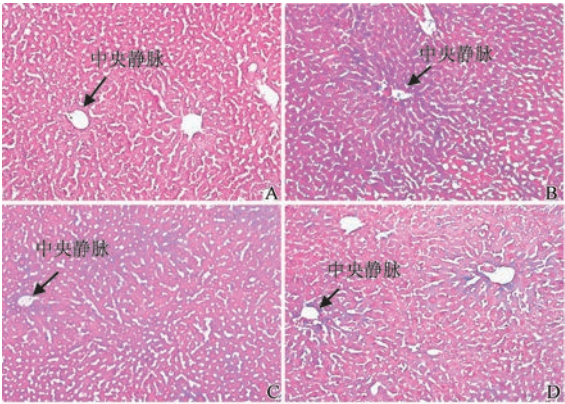


图 2 各组小鼠肝脏铁染色(普鲁士蓝染色,×100)

A:正常肝脏;B:铁干预组,可见明显的铁沉积;C:1 个月对照干预组,较 B 组铁沉积稍减少;D:降铁干预组,可见铁染颗粒明显减少

Fig. 2 The staining of iron particles in the mouse liver of each group (Peals' staining, ×100)

A: normal liver; B: iron treatment group, with obvious iron deposition; C: control group after one month iron treatment, with less iron deposition; D: DFO group after one month iron treatment, with obvious decrease of iron deposition.

2、图 3。结果表明铁蓄积可促进骨吸收、抑制骨形成,DFO 干预后可以中和这种效应。

表 2 各干预组小鼠血清骨转换、氧化应激指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of bone turnover indices and oxidative stress markers among each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	CTX (ng/mL)	Trap-5b (U/L)	BGP (ng/mL)	MDA (nmol/L)	SOD (U/ml)
A	83.58 ± 9.42	7.59 ± 0.62	98.76 ± 15.21	5.43 ± 0.81	9.06 ± 0.97
B	117.46 ± 10.57 ^a	11.53 ± 0.33 ^a	52.58 ± 3.70 ^a	8.36 ± 0.94 ^a	6.90 ± 0.81 ^a
C	108.09 ± 11.34	9.91 ± 0.51	60.28 ± 3.22	8.27 ± 0.92	8.00 ± 0.75 ^b
D	84.91 ± 9.12 ^{b,c}	6.03 ± 0.27 ^{b,c}	95.52 ± 12.93 ^{b,c}	6.83 ± 0.76 ^{b,c}	8.76 ± 0.78 ^{b,c}

注: B 组与 A 组比较, ^a $P < 0.01$; C、D 组与 B 组比较, ^b $P < 0.01$; D 组与 C 组比较, ^c $P < 0.01$ 。
Note: B group vs A group, ^a $P < 0.01$; C、D group vs B group, ^b $P < 0.01$; D group vs C group, ^c $P < 0.01$.

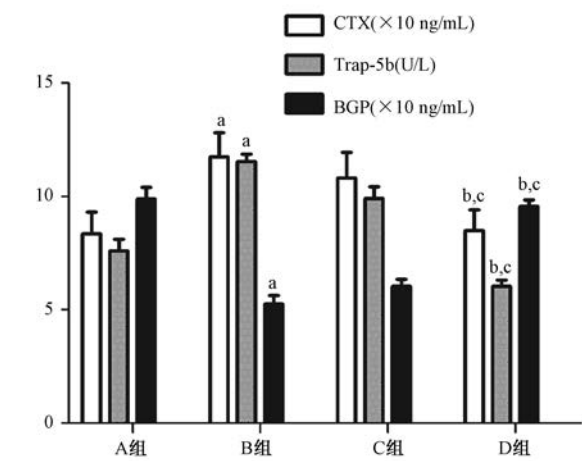


图 3 小鼠血清骨转换指标对比趋势图
Fig. 3 Comparison of the serum bone turnover indices among each group
注: B 组与 A 组比较, ^a $P < 0.01$; C、D 组与 B 组比较, ^b $P < 0.01$; D 组与 C 组比较, ^c $P < 0.01$ 。
Note: B group vs A group, ^a $P < 0.01$; C、D group vs B group, ^b $P < 0.01$; D group vs C group, ^c $P < 0.01$

2.3 小鼠血清氧化应激指标

MDA 反映自由基水平,结果表明 B 组 MDA 含量 (8.36 ± 0.94) nmol/L 较 A 组 (5.43 ± 0.81) nmol/L 明显升高 ($P < 0.05$); C 组 (8.27 ± 0.92) nmol/L 与 B 组比较有所下降,但无统计学差异;而 D 组 (6.83 ± 0.76) nmol/L 与 B、C 组比较,MDA 水平均降低 ($P < 0.05$)。SOD 反映机体清除氧自由基的能力,与 A 组 SOD 含量 (9.06 ± 0.97) U/ml 相比, B 组 (6.90 ± 0.81) U/ml 显著降低 ($P < 0.05$); C 组 (8.00 ± 0.75) U/ml 较 B 组有所升高,具有统计学差异 ($P < 0.05$); D 组 (8.76 ± 0.78) U/ml 较 B、C 组都有显著升高 ($P < 0.05$) (见表 2、图 4)。结果表明铁蓄积使氧自由基水平增加, DFO 降铁后可降低氧自由基水平。

2.4 小鼠股骨远端松质骨 micro-CT 分析及三维结构重建

各组小鼠股骨远端松质骨三维重建图见图 5,

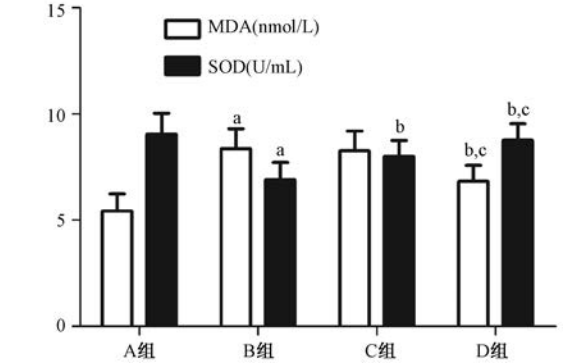


图 4 小鼠血清氧化应激指标对比趋势图
Fig. 4 Comparison of the serum oxidative stress markers among each group
注: B 组与 A 组比较, ^a $P < 0.01$; C、D 组与 B 组比较, ^b $P < 0.01$; D 组与 C 组比较, ^c $P < 0.01$ 。
Note: B group vs A group, ^a $P < 0.01$; C、D group vs B group, ^b $P < 0.01$; D group vs C group, ^c $P < 0.01$.

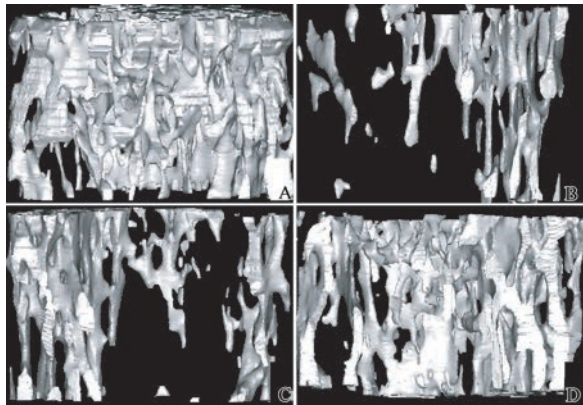


图 5 各组小鼠股骨远端骨小梁三维结构示意图。A: A 组; B: B 组; C: C 组; D: D 组。B 组小鼠骨小梁较 A 组明显减少,连续性下降,空隙率增加;降铁治疗后 D 组较 C 组骨小梁数量增多,间隙减小
Fig. 5 The 3-D image of the cancellous bone of the distal femur. A: group A; B: group B; C: group C; D: group D. The trabecular number and continuity decreased more obviously in group B than in group A. After DFO treatment, the trabecular number increased and the space narrowed in group D than in group C.

松质骨骨密度及微结构参数的差异见表 3。B 组的 vBMD、BV/TV、Tb. N、Tb. Th 显著低于 A 组, Tb. Sp、SMI 高于 A 组, 提示骨小梁减少、板状结构向杆状结

构退变($P<0.05$)。C 组较 B 组各骨形态指标都有好转, 但无显著差异, 而 D 组与 B、C 组比较, 有显著改善($P<0.05$)。

表 3 各干预组小鼠股骨远端松质骨三维参数($\bar{x}\pm s$)

Table 3 The 3-D parameters of the cancellous bone of the distal femur in the intervened groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	vBMD(mg/mm ³)	BV/TV(%)	Tb. N(N/mm)	Tb. Th(μm)	Tb. Sp(μm)	SMI
A	211.16±30.52	16.72±4.21	4.25±0.34	76.55±3.62	255.05±21.10	1.72±0.15
B	160.98±16.57 ^a	9.84±2.13 ^a	1.45±0.46 ^a	64.73±1.79 ^a	96.32±14.27 ^a	2.48±0.23 ^a
C	167.29±18.23	12.44±3.11	2.50±0.77	66.47±3.28	147.16±16.55	2.23±0.45
D	194.09±24.25 ^{b,c}	15.68±2.17 ^{b,c}	3.72±0.31 ^{b,c}	72.13±2.77 ^{b,c}	213.15±13.16 ^{b,c}	1.90±0.31 ^{b,c}

注: B 组与 A 组比较,^a $P<0.01$; C、D 组与 B 组比较,^b $P<0.01$; D 组与 C 组比较,^c $P<0.01$ 。
Note: B group vs A group,^a $P<0.01$; C、D group vs B group,^b $P<0.01$; D group vs C group,^c $P<0.01$ 。
vBMD: 体积骨密度; BV/TV: 骨体积分数; Tb. N: 骨小梁数量; Tb. Th: 骨小梁厚度; Tb. Sp: 骨小梁间隙; SMI: 结构模型指数。

3 讨论

骨质疏松症发生原因、防治方法依然存在许多空白, 所以, 这个领域研究依然非常活跃, “铁代谢异常(铁蓄积、铁过载)与骨质疏松关系密切”是这些年国内外关注的新热点。2010 年 Huang 在美国申请“铁调素降铁治疗绝经后骨质疏松症”发明专利^[9]; 2012 年《JBMR》发表韩国研究: 健康人群中铁蛋白升高与骨密度下降相关^[5]; 《Nature Reviews Endocrinology》评论认为该项研究为骨质疏松的防治提供了新的观点^[10]。2012 年 Li 提出“铁稳态与骨质疏松症相关, 针对存在铁过载的人群, 尤其是绝经女性, 降铁可能是治疗骨质疏松的一种策略”^[1]。

原发性骨质疏松症分为 I 型和 II 型, I 型主要与雌激素相关, 给雌性老鼠去势是骨质疏松实验研究的经典模型; 而对于非 I 型骨质疏松研究, 采用雄性小鼠的一个重要优势是可以较好的排除雌激素的干扰^[9]。Jia 和 Tsay J 曾采用铁剂干预雄性小鼠, 结果提示铁蓄积后小鼠骨量明显降低^[7,11]。

本研究对雄性 ICR 小鼠铁剂干预, 2 个月后血清铁、肝脏铁浓度都升高, 肝脏铁 Perl's 染色也可见明显的铁颗粒沉着; 肝脏是铁储存的主要部位, 肝脏铁含量可很好的反映全身总体铁含量^[12]。因此, 本实验结果提示铁蓄积模型成功。对血清钙、磷的检测发现高铁组这些指标都没有显著的变化, 与 Matsushima S 等^[13]报道结果不一致, 他用乳酸铁干预大鼠后发现乳酸铁可以通过影响甲状旁腺、肾小管的功能而引起血、尿中钙、磷等生化指标。本实验采用枸橼酸铁铵(FAC)作为铁剂, FAC 作用比较温和、组织相容性较好, 可能对组织器官的影响较小^[14]。Micro-CT 分辨率达微米级, 对骨标本可无破

坏的进行定量评估, 提供丰富的三维结构指标^[15]。笔者发现铁干预后 vBMD、BV/TV、Tb. N、Tb. Th 较对照组都显著减少, Tb. Sp 和反映骨结构退变的指标 SMI 都增大, 说明铁蓄积组小鼠骨量及微结构都明显下降。

笔者证明了铁蓄积可导致小鼠骨量下降。在这个模型基础上, 笔者再运用铁螯合剂 DFO 干预 1 个月。结果提示 DFO 干预后血清铁、肝脏铁都显著下降, 肝脏铁染颗粒也显著减少; 同时, DFO 干预后血清钙、磷水平也较其他组低, 这可能是 DFO 也同时具有螯合二价钙离子的效应^[16]。Micro-CT 三维结构及相关的参数分析都提示降铁治疗后骨微结构有显著的改善。

为进一步了解铁蓄积后以及 DFO 治疗是通过哪一个环节影响骨代谢, 笔者检测了反映骨吸收和形成的指标 CTX、Trap-5b 和 BGP^[6]。结果提示: 铁蓄积能提高血清中 CTX、Trap-5b 含量, 降低 BGP, 说明铁蓄积可促进骨吸收、抑制骨形成活性, 这也与 Jia 的研究一致^[7]; DFO 干预后, 血清中 CTX、Trap-5b 含量明显下降, 而 BGP 显著提高。笔者还检测了血清活性氧(ROS)水平。铁参与了体内活性氧的产生, 通过 Haber-Weiss 反应可引起 ROS 增多^[17], ROS 可激活 ERK 及 ERK 依赖的 NF-κβ 途径抑制成骨细胞分化^[18]。Lee 发现在 RANKL 介导的破骨细胞分化中 ROS 也起了非常关键的作用^[19]。机体 ROS 的平衡由自由基的产生系统和清除系统得以维持, 其中 MDA 反映了机体受自由基攻击的严重程度, SOD 活力的高低间接反映了机体氧自由基的能力。本研究结果表明铁蓄积可增加 MDA 水平, 降低 SOD 活力, 而通过 DFO 降铁后可逆转这种效应。

综上所述,本研究结果发现铁蓄积可促进骨吸收、抑制骨形成导致小鼠骨量下降,DFO 干预后可以部分改善铁蓄积对骨的这种不良影响,其机理可能与降铁改善氧化应激水平有关,表明铁螯合剂对铁蓄积相关性的骨量下降或骨质疏松有一定的干预作用。

【 参 考 文 献 】

[1] Li GF, Pan YZ, Sirois P, et al. Iron homeostasis in osteoporosis and its clinical Implications[J]. Osteoporos Int, 2012, 23 :2403-2408.

[2] LI Guangfei, XU Youjia, QIAN Zhongmin. Research progress int the relationship between iron overload and osteoporosis [J]. Chinese Journal of osteoporosis, 2010, 10 :794-797.

[3] Weinberg ED. Iron loading: a risk factor for osteoporosis [J]. Biometals, 2006, 19 : 633-635.

[4] HUANG Xi, XU Youjia, Nicolas C. Partridge. Dancing with sex hormones, could iron contribute to the gender difference in osteoporosis? [J]. Bone, 2013, 55 :458-460.

[5] 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]. J Bone Miner Res, 2012, 27 : 2279-2290.

[6] JIA Peng, XU Youjia, ZHANG Peng, et al. Effect of iron overload on the bone turnover markers of mice serum [J]. Chin J Exp Surg, 2012, 29 :312-314.

[7] 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]. J Orthop Res, 2012, 30 : 1843-1852.

[8] Ishii KA, Fumoto T, Iwai K, et al. Coordination of PGC-1beta and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation [J]. Nat Med, 2009, 15 :259-266.

[9] HUANG Xi. Treatment of osteoporosis in peri- and post-menopausal women with hepcidin [J]. United States Patent Application Publication, Pub No : US 2010/0204122 A1.

[10] Fiona Mitchell. High body iron leads to bone loss [J]. Nature Reviews Endocrinology, 2012. advance online publication, doi : 10. 1038/nrendo. 2012. 127.

[11] Tsay J, Yang Z, Ross FP, et al. Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress [J]. Blood, 2010, 116 : 2582-2589.

[12] Beaumont C, Delaby C. Recycling iron in normal and pathological states [J]. Semin Hematol, 2009, 46 :328-338.

[13] Matsushima S, Torii M, Ozaki K, et al. Iron lactate-induced osteomalacia in association with osteoblast dynamics [J]. Toxicol Patho, 2003, 31 :646-654.

[14] 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 [J]. Biol Trace Elem Res, 2012, 150 : 487-495.

[15] CUI Yi, XU Yongqin, TANG Hui, et al. The research progress of micro-CT in osteoporosis [J]. Chinese journal of osteoporosis, 2012, 18 :87-89.

[16] Graff L, Muller G, Burnel D. In vitro and in vivo evaluation of potential aluminum chelators [J]. Vet Hum Toxicol, 1995, 37 : 455-461.

[17] Galaris D, Mantzaris M, Amorgianiotis C. Oxidative stress and aging: the potential role of iron [J]. Hormones (Athens), 2008, 7 :114-122.

[18] Bai XC, Lu D, Bai J, et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 314 :197-207.

[19] Lee NK, Choi YG, Baik JY, et al. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation [J]. Blood, 2005, 106 :852-859.

(收稿日期: 2014-04-13)

“综合征”与“证”、“症”

“证”、“症”、“征”这 3 个字表示对“病”的不同描述。“证”最早指患者的临床表现,随着理论的发展,转而包括对病机的判断和诊断结论,是对疾病所处一定阶段或一定阶段某种类型的病因、病性、病位所做的概括,如适应证、禁忌证等;“症”只是病证的外在表现,专指病证的临床表现,如失语症、遗忘症、炎症、癌症、肥胖症、高血压症等;“征”主要指“综合征”,是指出现的一系列症状,也叫“症候群”,如更年期综合征、多动综合征、帕金森综合征,以及心理学上的表证等。

(本刊编辑部)