

· 论著 ·

绝经后骨质疏松症患者骨组织中 SRC-3 和 PGC-1 α 的表达及意义

邓伟民^{1*} 魏秋实² 郭桢¹ 谭新¹ 黄思敏¹ 王俊玲¹ 邵玉¹

1. 广州军区广州总医院康复科, 广州 510010

2. 广州军区广州总医院博士后科研工作站, 广州 510010

中图分类号: R2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 06-0674-06

摘要: **目的** 探讨绝经后骨质疏松症患者骨组织中类固醇受体辅助激活因子 3 (steroid receptor coactivator-3, SRC-3) 和过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α , PGC-1 α) 的表达及意义。**方法** 2012 年 6 月~2013 年 9 月, 选择于广州军区广州总医院关节外科住院的行全髋关节置换患者 20 例, 术前双能 X 线 (DXA) 骨密度仪测量患者腰椎 1~4 (L₁₋₄) 骨密度, 根据 WHO 颁布的诊断标准, 分为试验组 (腰椎 BMD *T* 评分 < -2.5, 10 例) 和对照组 (*T* 评分 > -1.0, 10 例), 术中取一侧开路器切除的粗隆部位松质骨。荧光实时定量 RT-PCR 和 Western blotting 分别检测骨组织中 SRC-3 和 PGC-1 α 等 mRNA 和蛋白的表达。**结果** 与对照组相比, 试验组骨组织中 SRC-3, PGC-1 α , CBP/P300, P/CAF mRNA 表达水平均下降 (*P* 值分别为 <0.001, 0.036, 0.003, 0.027), OPN mRNA 表达水平升高 (*P* = 0.004)。Osteocalcin mRNA 表达在试验组和对照组中无统计学差异 (*P* > 0.05)。试验组 SRC-3 和 PGC-1 α 蛋白相对表达量较对照组明显下调, 分别下调了 (53.23 \pm 0.55)% (*P* = 0.037) 和 (72.17 \pm 0.64)% (*P* = 0.003)。**结论** SRC-3 和 PGC-1 α 可能参与绝经后骨质疏松症发病的病理过程。

关键词: 绝经后骨质疏松症; 类固醇受体辅助激活因子 3; 过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α

Expression and significance of SRC-3 and PGC-1 α in the bone in patients with postmenopausal osteoporosis

DEMG Weimin¹, WEI Qiushi², GUO Zhen¹, TAN Xin¹, HUANG Simin¹, WANG Junling¹, SHAO Yu¹

1. Department of Rehabilitation, General Hospital of Guangzhou Military Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, China

2. Postdoctoral Station, General Hospital of Guangzhou Military Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, China

Corresponding author: DEMG Weimin, Email: dengweimin1959@21cn.com

Abstract: Objective To explore the expression and significance of steroid receptor coactivator-3 (SRC-3) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α (PGC-1 α) in the bone in patients with postmenopausal osteoporosis. **Methods**

A total of 20 cases of postmenopausal women with osteoporosis, who were in the inpatient at orthopedic department in General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA for total hip arthroplasty from June 2012 to September 2013, were selected. BMD of the lumbar spine (L1-4) was measured using DEXA before the operation. According to the WHO criteria. the subjects were divided to the experimental group (10 cases, T score < -2.5) and control group (10 cases, T score > -1.0). Cancellous bone samples were collected from the greater trochanter which was cut by open circuit device. The mRNA and protein relative expressions of SRC-3 and PGC-1 α were determined using quantitative PCR and Western blotting, respectively. **Results** Compared with control group, the relative expression of SRC-3, PGC-1 α , CBP/P300, and P/CAF mRNA in experimental group decreased (*P* < 0.001, 0.036, 0.003, and 0.027, respectively), but the relative expression of OPN mRNA increased (*P* = 0.004). No statistically significance was found in the relative expression of osteocalcin mRNA between the two groups. Compared with control group, the protein relative expression of SRC-3 and PGC-1 α reduced significantly (53.23 \pm 0.55%, *P* = 0.037; 72.17 \pm 0.64%, *P* = 0.003, respectively). **Conclusion** SRC-3 and PGC-1 α may be involved in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis.

基金项目: 国家自然科学基金(81273778, 81302994); 广东省自然科学基金(S2013040014927)

* 通讯作者: 邓伟民, Email: dengweimin1959@21cn.com

Key words: Postmenopausal osteoporosis; SRC-3; PGC-1 α

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 是最常见的与年龄相关的骨量丢失性疾病,与卵巢激素缺乏有关^[1]。雌激素治疗可有效提高并维持绝经后妇女骨密度^[2]。研究发现雌激素通过骨细胞上的雌激素受体 (estrogen receptors, ER) 和雌激素相关受体 alpha (estrogen related receptors α , ERR α) 介导调节骨代谢^[3,4]。Kurt 等^[5]发现绝经后妇女 ER α 基因多态性与骨密度明显正相关。类固醇受体辅助激活因子 3 (SRC-3) 是一个重要的 ER α 辅助激活因子。ER α 阳性的人乳腺癌细胞中敲减 SRC-3 后可以抑制雌激素刺激下的细胞增殖和生存^[6]。Wang 等^[7]研究发现 SRC-3 与 ER α 特异性结合促进人成骨样细胞 (MG-63) 增殖和分化,抑制细胞死亡。一项针对高加索男性研究发现, SRC-3 等位基因突变与腰椎骨密度明显正相关^[8]。提示 SRC-3 可能是骨代谢过程的一个重要调节因子。另外,核受体辅助激活因子 PGC-1 α 在多种细胞系中能明显诱导 ERR α mRNA 表达,说明体内 ERR α 可能受到 PGC-1 α 调节^[9]。目前,关于 SRC-3 和 PGC-1 α 是否参与绝经后骨质疏松妇女异常骨代谢的发展过程未见明确报道。因此,本研究目的是评估绝经后妇女骨组织中 SRC-3 和 PGC-1 α 的表达及临床意义。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选择 2012 年 6 月至 2013 年 9 月期间于广州军区广州总医院骨科医院关节外科住院的全髋关节置换患者 20 例,平均年龄 62.25 ± 10.91 岁,其中 16 例为髋关节骨关节炎,2 例为发育性髋关节发育不良,2 例为股骨头坏死,术前双能 X 线 (DXA) 骨密度仪测量受试者腰椎 1~4 (L₁₋₄) 和左侧股骨颈骨密度,根据 WHO 颁布的诊断标准,分为试验组 (腰椎 BMD T 评分 < -2.5 , 10 例) 和对照组 (T 评分 > -1.0 , 10 例),术中取一侧开路器切除的粗隆部位松质骨,放于液氮罐中保存。记录入选者年龄、绝经年龄、身高、体重,计算体重指数 (body mass index, BMI) = 体重/身高²。本研究经广州军区广州总医院医学伦理委员会的批准,所有受试者都签有知情同意书。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准: 参照 WHO 推荐的骨质疏松症诊

断标准及中国老年学学会骨质疏松委员会制定的《中国人骨质疏松症建议诊断标准 (第二稿)》^[10]。

1.2.2 纳入标准: ①符合 PMO 诊断标准,来我院就诊前未接受过系统治疗,签署知情同意书并能接受试验者。②属绝经后致病的患者;③愿意接受调查的患者。符合以上各条纳入试验。

1.2.3 排除标准: ①不符合诊断标准和纳入标准的患者;②本次就诊前接受药物治疗的患者;③既往有糖尿病、甲状旁腺功能亢进、甲状旁腺功能减退、肝肾疾病、癌症、肿瘤及类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等免疫系统疾病的患者;④其它影响骨代谢的疾病:骨溶解、化脓性关节炎、关节结核、脊柱结核等;⑤缺乏依从性的患者。符合以上任意 1 条排除试验。

1.3 临床数据收集

记录年龄、身高、体重,计算体重指数 (BMI);检测血清骨转换指标 PINP 和 β -CTX 浓度;采用美国 GE 公司生产的 Lunar Prodigy 双能 X 线骨密度仪 (DXA),检测受试者腰椎 (L₁₋₄) 的 BMD。每次检查前均用腰椎模型进行仪器精密度质控测试,腰椎的 CV 分别为 0.71%,体模测定的长期 CV 为 0.29%。

1.4 主要试剂和仪器

TRIZOL 购于 Sigma 公司, PrimeScript[®] RT reagent Kit With gDNA Eraser 试剂盒和 SYBR[®] Premix Ex Taq[™] 试剂盒购于 TaKaRa 公司, SRC-3, PGC-1 α 和 GAPDH 引物由上海英潍捷基合成, RIPA 细胞裂解液购于 Sigma 公司,兔抗 SRC-3 (5E11) Rabbit mAb CST、鼠抗 ST1202 Anti-PGC-1 α Mouse mAb (4C1.3) Millipore # ST1202-1SET、GAPDH (14C10) Rabbit mAb CST 购于 CST 公司,其他生化试剂如氯仿、无水乙醇、异丙醇等均为进口或国产分装试剂。高速低温离心机 (Eppendorf 公司), Merinton MA1000 微量分光光度计 (Bio-Rad 公司), 荧光定量 PCR 仪 (Bio-Rad 公司), 电泳仪、蛋白转印仪 (Bio-Rad 公司), NaNoDrop 微量核酸定量仪 (Thermo 公司)。

1.5 指标检测

1.5.1 荧光实时定量 RT-PCR 检测骨组织中 SRC-3 和 PGC-1 α 等 mRNA 的表达: ①样品总 RNA 提取:将骨组织块直接放入研钵中,加入液氮,研磨组织,将研磨后的组织转入离心管,按照 100 mg 组织/mL 加入 Trizol。加入 200 μ L 氯仿 (按 0.2 mL 氯仿/

1 mL Trizol), 盖紧管盖, 充分振荡 15 s。12 000 r/min, 4℃离心 15 min, 小心吸取上清转移至另一离心管中, 切勿吸到中间层, 加入 500 μL 异丙醇(按 0.5 mL 异丙醇/1 mL Trizol), 混匀后, 室温放置 10 min。12 000 r/min, 4℃离心 15 min, 小心弃去上清, 保留 RNA 沉淀。按 1 mL 75% 乙醇/1 mL Trizol, 加入 100 μL 75% 乙醇洗涤 RNA 沉淀, 7 500 r/min, 4℃离心 5 min, 小心弃去上清, 保留 RNA 沉淀。打开管盖, 让 RNA 沉淀自然干燥, 其后加入 30 μL RNase-free ddH₂O 溶解 RNA 沉淀。65 度水浴 10 min, 使 RNA 充分溶解。② 酶标仪检测 RNA 纯度及含量: 含量在 1.5 ~ 2.0 g/L, OD_{260/280} 在 1.8 ~ 2.0 之间。③ 逆转录及 Real-time PCR: 以总 RNA 为模板, 从 Genebank 中获得序列, 采用 Primer Premier 5.0 设计荧光定量 PCR 引物, 按 TaKaRa PrimeScript II 1st Strand cDNA Synthesis Kit (D6210A) 试剂盒说明进行 cDNA 第一链的合成。按照 SYBR © Premix Ex Taq™ 试剂盒说明书进行 PCR 反应, 94℃预变性 3min, 94℃变性 30s, 60℃预变性 30s, 30 个循环。用特异性引物分别扩增 SRC-3、PGC-1α、CBP/P300、P/CAF、OPN、Osteocalin 和 18s, 引物序列见表 1。制作标准曲线, 根据标准曲线扩增效率的一致性, 用 2^{-ΔΔCt} 法分别计算 SRC-3、PGC-1α mRNA 的相对表达量。

表 1 用于荧光实时定量 RT-PCR 的基因引物序列及相关信息

Table 1 Primer sequences of the related mRNA for real-time PCR

Target	Oligonucleotide sequence (5' -3')
18S	F 5' GGTGAAATCTTGGACCGGC3'
	R 5' GACTTTGGTTTCCCGGAAGC3'
SRC-3	F 5' TCCTCGTAATCGTGGGAGTC3'
	R 5' AAGTCCCCACACCTTCACTG3'
PGC-1α	F 5' TCAGTCCTACTGGTGGACA3'
	R 5' TGCTTCGTCGTCAAAAACAG3'
CBP/P300	F 5' GCTGGCTAGTATGCCACCTGC3'
	R 5' CATTGGCTCGGTCCAACCC3'
P/CAF	F 5' GAAAAACCCTAACCCCTCAC3'
	R 5' CCTTGTGGACACAGGTAAAGAGA3'
OPN	F 5' CTCATTGACTCGAACGACTG3'
	R 5' CAGGTCTGCGAACTTCTTAGAT3'
Osteocalin	F 5' GTGACGAGTTGGCTGACC3'
	R 5' CAAGGGGAAGAGGAAAGAAGC3'

1.5.2 Western blotting 检测骨组织中 SRC-3 和 PGC-1α 蛋白表达: ① 组织分析天平称重后按每 mg 组织 3.5 μL 裂解液, 并加入 Cocktail (50 μL 裂解液 1 μL) 蛋白酶抑制剂, PMSF (100 μL 裂解液 1 μL),

在冰浴下研钵中匀浆, 置于冰上裂解 30 min, 每 10 min 移液器吹打一次。将组织碎片和裂解液移至 1.5 mL EP 管中。将含样品的 1.5 mL 离心管, 4℃ 12 000 g/min 高速离心 30 min。将上清小心转移到干净无菌离心管中, -70 度保存。② BCA 法测定各蛋白浓度, 将 2 μg/μL BSA 标准品按下表用水稀释配制不同浓度的 BSA 标准品, 检测范围 0.02 ~ 2 μg/μL。③ 配制 12% 分离胶后制备样品, 上样后进行 SDS-PAGE 电泳, 5% 浓缩胶 70 V, 8% 分离胶 110V, 不恒定电流, 约 1.5 h。把分离胶放入电转膜仪转膜 (恒压 200 mA, 120 min)。取出 PVDF 膜, 去离子水洗涤, 洗液平衡后用 5% 脱脂奶粉 (用 TBST 稀释) 室温封闭 60 min。分别进行一抗、二抗孵育, 洗膜、发光后进行曝光显影。④ 采用 WO-9413B 型凝胶成像系统自带软件 Gelpro32 来分析 X 光胶片中蛋白条带面积的灰度值并进行比较。以 GAPDH 作为内参, 计算 SRC-3 和 PGC-1α 蛋白相对表达量。

1.6 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计软件进行分析, 采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组均数比较采用独立样本 *t* 检验。P < 0.05 定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者的一般临床资料比较

见表 2。试验组和对照组受试者的年龄、BMI、PINP、CTX、腰椎 BMD、腰椎 BMD T-score、股骨颈 BMD、股骨颈 BMD T-score 均服从正态分布 (P > 0.05)。与对照组相比, 试验组患者年龄明显偏低 (P = 0.001), 腰椎 BMD 明显下降 (P < 0.001), 均具有明显统计学差异。

表 2 受试者的一般资料

变量	试验组	对照组	P 值
数量 (n)	10	10	—
年龄 (years)	69.50 ± 8.58	55.00 ± 7.79	0.001
BMI (kg/m ²)	21.96 ± 2.91	25.28 ± 4.15	0.053
PINP (μg/L)	43.24 ± 26.21	37.94 ± 13.90	0.579
β-CTX (μg/L)	0.439 ± 0.220	0.351 ± 0.196	0.357
腰椎 BMD (g/cm ²)	0.73 ± 0.07	1.14 ± 0.12	< 0.001
腰椎 BMD T-score	-3.27 ± 0.54	0.33 ± 0.88	< 0.001

注: 试验组 (腰椎 BMD T 评分 < -2.5), 对照组 (腰椎 BMD T 评分 > -1.0)。

2.2 绝经后骨质疏松患者股骨骨组织中 SRC-3 和 PGC-1α 等 mRNA 表达

见表 3。与对照组相比, 试验组 PGC-1α、SRC-3、CBP/P300、P/CAF mRNA 表达水平下降 (P <

0.05, $P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$), 试验组 OPN mRNA 表达水平升高 ($P < 0.01$)。与对照组相比, 试验组 Osteocalcin mRNA 表达有下降趋势, 两组无统计学差异 ($P < 0.05$)。

表3 荧光实时定量 RT-PCR 检测骨组织中 mRNA 的相对表达水平

Table 3 Results of relative mRNA expression in the bone using quantitative real-time PCR

mRNA	对照组	试验组	t 值	P 值
PGC-1 α	1	0.726 \pm 0.153 *	3.096	0.036
SRC-3	1	0.785 \pm 0.017 Δ	21.934	<0.001
CBP/P300	1	0.562 \pm 0.123 #	6.184	0.003
P/CAF	1	0.640 \pm 0.182 *	3.421	0.027
OPN	1	0.786 \pm 0.064 #	-5.821	0.004
Osteocalcin	1	0.926 \pm 0.292	0.441	0.682

注:与对照组相比, * 代表 $P < 0.05$, # 代表 $P < 0.01$, Δ 代表 $P < 0.001$ 。

2.3 绝经后骨质疏松患者股骨骨组织中 SRC-3 和 PGC-1 α 蛋白表达

与对照组相比, 试验组 SRC-3 蛋白表达 [(53.23 \pm 0.55)% ($P = 0.037$)] 和 PGC-1 α 蛋白表达 [(72.17 \pm 0.64)% ($P = 0.003$)] 明显下调。

3 讨论

SRC-3 属于 p160 类固醇受体辅助激活因子家族成员, 此外, 该家族还包括 SRC-1 和 SRC-2, 研究发现它们都是调节乳腺癌细胞增殖以及 ER α 转录活性的重要调节因子^[11,12]。另外, SRC 家族每个成员均能调节雌激素依赖的 ER α 靶基因的表达^[13]。先前的两项研究检测了正常小鼠、去卵巢小鼠以及

去卵巢后用雌激素治疗小鼠骨显型 SRC-1 或 SRC-2 基因敲除的骨量变化情况。研究发现 SRC-1 基因敲除雌性小鼠松质骨量减少且对雌激素促进骨形成的作用产生抗性, 说明 SRC-1 在雌激素对骨形成的调节中起着重要的作用^[14]。Jeong 等^[15] 研究发现 SRC-2 基因敲除雌性小鼠子宫功能受到影响, 且阐明了 SRC-2 可能是通过调节 ER、Wnt 信号通路、BMP 信号通路来调控子宫功能。类似地, Mödder 等^[16] 研究发现 SRC-1 基因敲除雌性小鼠松质骨量增加且骨骼表达 PPAR γ 能力明显下降。无论在乳腺癌细胞, 还是在人成骨细胞中, SRC-3 是 ER α 的首选激活因子。核受体辅助因子 PGC-1 α 是 1998 年发现的一种新的核受体转录共激活因子^[17]。研究发现 PGC-1 α 在环磷腺苷 (cAMP) 诱导的成骨细胞特异基因表达中起到关键调控作用^[18]。另外, PGC-1 α 在多种细胞系中能明显诱导 ERR α mRNA 表达, 说明体内 ERR α 可能受到 PGC-1 α 调节^[9]。Wang 等^[19] 报道 ERR α 和 PGC-1 α 相互作用可以调节成骨细胞中成骨特异基因 Osteocalcin 的表达。因此, 我们预测 SRC-3 和 PGC-1 α 均能调节骨代谢和骨密度。目前, 关于 SRC-3 和 PGC-1 α 是否参与绝经后骨质疏松症妇女异常骨代谢的发生过程尚无文献报道。在本研究, 我们采集因关节疾病行全髋关节置换术的伴有绝经后骨质疏松症患者的大转子处骨组织, 发现骨组织中 SRC-3 和 PGC-1 α 基因和蛋白的表达水平明显低于不伴有骨质疏松症的患者。

对骨组织标本进行 QPCR 研究中, 除 SRC-3 和 PGC-1 α 基因外, 还对 CBP/P300、P/CAF、OPN 和

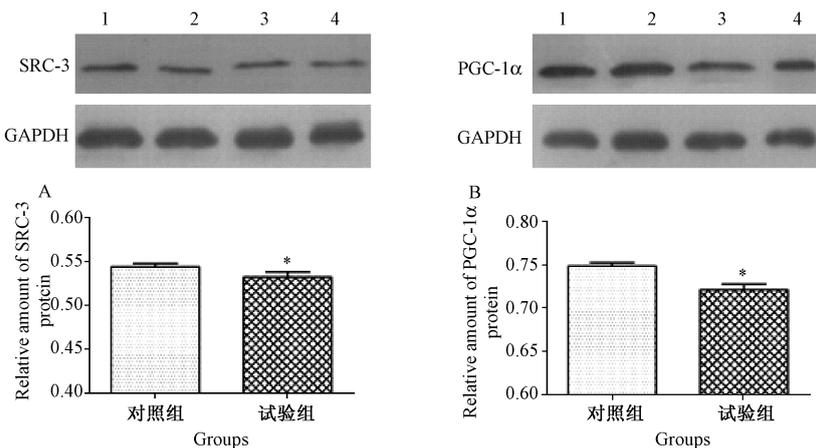


图1 试验组骨组织中 SRC-3 和 PGC-1 α 蛋白的表达下调 ($n = 3$, $*P < 0.05$ vs 对照组)

1 和 2: 对照组 (腰椎 BMD T 评分 > -1.0), 3 和 4: 试验组 (腰椎 BMD T 评分 < -2.5)

Fig. 1 Decreased expression of SRC-3 and PGC-1 α protein in the bone of experiment group ($n = 3$, $*P < 0.05$ vs control group).

1 and 2: control group (lumbar spine BMD, T score > -1.0), 3 and 4: experiment group (T score < -2.5)

Osteocalcin mRNA 进行了分析,发现试验组 CBP/P300 和 P/CAF mRNA 表达低于对照组,而 OPN mRNA 表达高于对照组,两组 Osteocalcin mRNA 表达水平无差异。文献报道,当配体与 ER 结合后, SRC 首先募集到结合区域,进而与 CBP/P300, P/CAF 等辅助因子相互作用,共同增强核受体介导的转录激活;当配体与 ERR 结合后, PGC-1 首先募集到结合区域,进而与 SRC 和 CBP/P300 等辅助因子相互作用,共同增强核受体介导的转录激活^[20]。本研究结果证实了这些核受体辅助因子之间的辅助激活作用。最近一些研究报道 OPN 在绝经后妇女和去卵巢大鼠中起负向调节骨代谢作用^[21]。与本研究结果一致。对于成骨特异基因的表达 Osteocalcin 的表达两者确无明显差异,与血清学研究结果一致,原因可能是 Osteocalcin 一般作为骨形成早期的标记物,随着年龄的变化和骨更新率的变化会改变,而选取的受试者因年龄不同、绝经时间不同的差异,可能会影响 Osteocalcin 的分泌,这也是血清 Osteocalcin 不能作为评价骨转换水平的稳定指标的原因。

综上所述,本研究在分子水平观察了 SRC-3 和 PGC-1 α 在 PMW 患者骨组织中的表达状态,说明二者可能参与 PMO 患者异常骨代谢的病理过程,然而,本部分研究只是从现象上阐述了 SRC-3 和 PGC-1 α 在 PMO 中的变化,下一步研究将继续探索 SRC-3 和 PGC-1 α 在骨代谢中的功能和调控机制,为深入理解 PMO 的发病机理和探索新的治疗方法提供依据。

【 参 考 文 献 】

[1] Meczekalski B, Czyzyk A. Selective estrogen receptor modulators in treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Ginekol Pol, 2009, 80(3):213-217.

[2] Lewiecki EM. New targets for intervention in the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7: 631-638.

[3] Movérare S, Venken K, Eriksson AL, et al. Differential effects on bone of estrogen receptor α and androgen receptor activation in orchidectomized adult male mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(23): 13573-13578.

[4] Bonnelye E, Laurin N, Jurdic P, et al. Estrogen receptor-related receptor-alpha (ERR-alpha) is dysregulated in inflammatory arthritis [J]. Rheumatology, 2008, 47(12):1785-1791.

[5] Kurt O, Yilmaz-Aydogan H, Uyar M, et al. Evaluation of ER α and VDR gene polymorphisms in relation to bone mineral density in Turkish postmenopausal women [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(6):6723-6730.

[6] O' Hara J, Vareslija D, McBryan J, et al. AIB1: ER α transcriptional activity is selectively enhanced in aromatase inhibitor-resistant breast cancer cells [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(12):3305-3315.

[7] Wang Y, Li LZ, Zhang YL, et al. LC, a novel estrone-rhein hybrid compound, promotes proliferation and differentiation and protects against cell death in human osteoblastic MG-63 cells [J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 344(1-2):59-68.

[8] Sheu YT, Zmuda JM, Cauley JA, et al. Nuclear receptor coactivator-3 alleles are associated with serum bioavailable testosterone, insulin-like growth factor-1, and vertebral bone mass in men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(1):307-312.

[9] Schreiber SN, Knutti D, Brogli K, et al. The transcriptional coactivator PGC-1 regulates the expression and activity of the orphan nuclear receptor estrogen-related receptor alpha (ERRalpha) [J]. J Biol Chem, 2003, 278(11):9013-9018.

[10] Osteoporosis Committee China Institute of Gerontology. Chinese osteoporosis proposed diagnostic criteria (second edition) [J]. Chin J Osteoporos, 2000, 6(1):1-3.

[11] Xu J, Wu RC, O' Malley BW. Normal and cancer-related functions of the p160 steroid receptor co-activator (SRC) family [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(9): 615-630.

[12] Karmakar S, Foster EA, Smith CL. Unique roles of p160 coactivators for regulation of breast cancer cell proliferation and estrogen receptor-alpha transcriptional activity [J]. Endocrinology, 2009, 150(4):1588-1596.

[13] Labhart P, Karmakar S, Salicru EM, et al. Identification of target genes in breast cancer cells directly regulated by the SRC-3/AIB1 coactivator [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(5):1339-1344.

[14] Mödder UI, Sanyal A, Xu J, et al. The skeletal response to estrogen is impaired in female but not in male steroid receptor coactivator (SRC)-1 knockout mice [J]. Bone, 2008, 42(2): 414-421.

[15] Jeong JW, Lee KY, Han SJ, et al. The p160 steroid receptor coactivator 2, SRC-2, regulates murine endometrial function and regulates progesterone-independent and-dependent gene expression [J]. Endocrinology, 2007, 148(9): 4238-4250.

[16] Mödder UI, Monroe DG, Fraser DG, et al. Skeletal consequences of deletion of steroid receptor coactivator-2/transcription intermediary factor-2 [J]. J Biol Chem, 2009, 284(28): 18767-18777.

[17] Puigserver P, Wu Z, Park CW, et al. A Cold-Inducible Coactivator of Nuclear Receptors Linked to Adaptive Thermogenesis [J]. Cell, 1998, 92(6):829-839.

[18] Nervina JM, Magyar CE, Piri FQ, et al. PGC-1 α is induced by parathyroid hormone and coactivates Nurr1-mediated promoter activity in osteoblasts [J]. Bone, 2006, 39(5):1018-1025.

腺功能亢进以及孕妇血容量增加,血钙浓度下降,肾滤过增加,钙排出增加,加之孕妇室外活动减少,日照时间减少,维生素D合成不足,影响小肠吸收钙,均可导致孕妇缺钙^[12]。孕期由于上述原因常导致缺钙,而母体为满足胎儿的生长发育,自身需要进行生理的调节,主要是甲状旁腺素分泌增加,降钙素分泌减少,破骨细胞数目增多,活性增强,从而使骨盐溶解,骨钙进入血中供给胎儿生长所需,导致孕妇的骨密度下降^[13]。外源性补充钙剂可以纠正妊娠后各种原因引起的骨形成减少及骨破坏,可以起到缓解妊娠后母体所经受的缺钙的打击作用。国外报道,对妊娠相关骨质疏松症患者予以钙剂、维生素D及双膦酸盐等治疗,为期两年的随访结果显示骨密度明显增加,症状缓解,发生骨折的风险得以减少^[14]。(2)糖代谢异常:糖代谢异常可继发骨质代谢异常,由于胰岛素分泌缺陷,导致糖利用不足,蛋白质合成下降,脂肪分解增加,骨质合成下降;高血糖性渗透利尿异常,引起水电解质、矿物盐钙和磷等大量丢失,骨矿化不良^[15]。

总之,妊娠期糖尿病患者骨量减少、骨质疏松发生率升高,且与年龄、孕周、BMI、FBS、HbA1C相关。因此妊娠期糖尿病患者孕期动态监测骨密度变化,及时补充钙剂及维生素D是减少骨质疏松发生率和降低新生儿的发育不良的风险的有效措施。

【参 考 文 献】

- [1] Duquet N. Osteoporosis: risk factors and prevention [J]. J Pharm Belg, 2014(2):4-12.
- [2] Huang Fei, Wang Xianxun, Shi Xiaobing, et al. Effects of gestational diabetes mellitus on bone metabolism in pregnancy to explore [J]. Mathematical Medicine Journal, 2011, 24 (2): 157-158.
- [3] Li Chang, Shi Lintao, Li Guangqi. WHO and IADPSG diagnostic criteria for gestational diabetes diagnosis rate between [J]. China Diabetes Journal, 2014, 22 (5): 385-388.
- [4] Yamamoto M. Diabetes mellitus and osteoporosis. Predictive

candidate markers for fracture risk in diabetic patients [J]. Clin Calcium, 2012, 22(9):1359-1365.

- [5] Liao Xiangpeng, Yan Chonghuai, Liu Zhonghou, et al. Prevention of osteoporosis should pay attention to bone health of pregnant women and children [J]. Chinese Osteoporosis Journal, 2009, 15 (4): 299-303.
- [6] Li Juan, Yao Xingwei, Guo Fengchan. The pregnancy and lactation and osteoporosis correlation of [J]. Foreign Medical Sciences (Maternal and Child Health Sciences), 2003, 14 (2): 68-71.
- [7] He Guofeng, Gu Donghai, Tan Feng et al. Research on ultrasonic measurement of bone mineral density in pregnant women with diabetes mellitus bone pregnancy [J]. Medical Innovation China, 2012, 09 (17): 150-151.
- [8] Cook FJ, Mumm S, Whyte MP, et al. Pregnancy-associated osteoporosis with a heterozygous deactivating LDL receptor-related protein 5 (LRP5) mutation and a homozygous methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism [J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(4):922-928.
- [9] Zhang Rongbiao, Jean Li, Zhang Wei, et al. Study on the technology of [J]. Chinese Journal of scientific instrument to detect osteoporosis quantitative ultrasound based on DSP, 2010, 31 (3): 709-714.
- [10] Park J, Ok E, Park HJ, et al. Postpartum sacral stress fracture mimicking lumbar radiculopathy in a patient with pregnancy-associated osteoporosis [J]. Ann Rehabil Med, 2013, 37 (4): 582-585.
- [11] Yamamoto M. Diabetes mellitus and osteoporosis. Predictive candidate markers for fracture risk in diabetic patients [J]. Clin Calcium, 2012, 22(9):1359-1365.
- [12] Yang Zhen, Cai Chuqing. Caltrate D for clinical observation of calcium supplementation during pregnancy [J]. Chinese Osteoporosis Journal, 2002, 8 (1): 73-74.
- [13] McGreevy C, Williams D. Safety of drugs used in the treatment of osteoporosis [J]. Ther Adv Drug Saf, 2011, 2(4):159-172.
- [14] Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, et al. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis [J]. Bone, 2014, 67C:246-256.
- [15] Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes [J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014:820615.

(收稿日期:2014-08-08,修回日期:2014-09-26)

(上接第678页)

- [19] Wang H, Wang J. Estrogen-related receptor alpha interacts cooperatively with peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-coactivator-1alpha to regulate osteocalcin gene expression [J]. Cell Biol Int, 2013, 37(11):1259-1265.
- [20] Wei QS, Huang L, Deng WM. Hormone-related nuclear receptors, coactivators and osteoporosis [J]. Chinese Bulletin of

Life Sciences, 2013, 25(7):694-699.

- [21] Fodor D, Bondor C, Albu A, et al. The value of osteopontin in the assessment of bone mineral density status in postmenopausal women [J]. J Investig Med, 2013, 61 (1): 15-21.

(收稿日期:2014-08-12,修回日期:2014-12-02)