

雌激素的来源及其在骨代谢中的作用

王俊玲 黄思敏 梁启瑶 魏秋实 谭新 邓伟民*

广州军区广州总医院, 广州 510010

中图分类号: R363 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 06-0729-04

摘要: 雌激素是一类具有广泛生物活性的类固醇激素,具有多种存在形式,其中17 β -雌二醇发挥主要生理作用。绝经前的雌激素来源于由卵巢内分泌入血的循环雌激素。绝经后卵巢功能衰退,由卵巢分泌的雌激素急剧减少,而一些非性腺组织和细胞却可以旁分泌或自分泌的形式合成的雌激素,并在局部发挥作用。雌激素与骨代谢密切相关,可通过多种途径维持骨内微环境的稳态,不仅参与成骨细胞和破骨细胞的生理过程,维持成骨和破骨能力的动态平衡,还可影响骨髓间充质干细胞向成骨方向分化。此外,雌激素缺乏还与甲状旁腺素、生长激素、胰岛素样生长因子等的生物活性相关,从多种途径导致破骨水平大于成骨水平,从而诱发骨质疏松。因此,对绝经后女性骨质疏松症可采用雌激素替代疗法。然而,目前的研究对于长期使用激素带来的副作用褒贬不一,尚需进一步研究。本文对雌激素的来源及其对骨代谢平衡的影响作一综述,初步探讨雌激素的非性腺来源以及长期激素替代疗法的可行性。

关键词: 雌激素;骨代谢;非性腺来源;雌激素替代疗法(ERT)

The source of estrogen and its effect on bone metabolism

WANG Junling, HUANG Simin, LIANG Qiyao, WEI Qiushi, TAN Xin, DENG Weimin

General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Guangzhou 510010, China

Corresponding author: DENG Weimin, Email: dengweimin1959@21.cn

Abstract: Estrogens are a series of bioactive steroid hormone, existing in many statuses. 17 β estradiol plays the major physiological role. In premenopausal women, the ovaries are the principle source of estrogen, which functions as a circulating hormone to act on distal target tissues. However, in postmenopausal women the ovaries cease to produce estrogen. Instead, estrogens are produced in a number of extragonadal sites and act locally at these sites as a paracrine or even intracrine factor but no longer a solely endocrine factor. Estrogen is closely associated with bone metabolism and maintains the balance of bone microenvironment in many ways. Estrogens are not only involved in the physiological process of osteoblasts and osteoclasts in order to maintain the dynamic equilibrium between bone formation and bone resorption, but also involved in the differentiation of osteoblasts by bone mesenchymal stem cells. Furthermore, estrogen deficiency is associated with biological activities of PTH, GH, and IGF-1, leading to bone resorption over bone formation and the onset of osteoporosis. So estrogen replacement therapy (ERT) is effective in treating postmenopausal osteoporosis. However, it is still controversial whether long-term use of ERT would bring side effects. This review summarizes the sources of estrogen and their importance in bone metabolism, and explores the possibility of extragonadal source of estrogen and the long-term use of ERT.

Key words: Estrogen; Bone metabolism; Extragonadal sites; Estrogen replacement therapy (ERT)

1 雌激素及其来源

雌激素是一种具有广泛生物活性类固醇激素,主要以17 β -雌二醇(E2)、雌素酮(E1)、雌酚等形式存在,与雌激素受体结合后可产生多种生理作用。其中E2发挥主要作用,E1只有E2约1/4的功效。

芳香化酶是雌激素的主要合成酶,通过其芳香化作用,雄烯二酮和睾酮可分别转化为E1和E2(图1)。其中E1还可在类固醇脱氢酶HSD17B1的作用下转化为E2^[1]。

绝经前女性体内的雌激素主要来源于卵巢,由卵巢分泌的雌激素进入血液形成循环雌激素从而在远端靶点,如子宫、血管、骨、心脏和脑等部位发挥调节或营养作用^[2]。在女性月经周期中,血液中的循

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

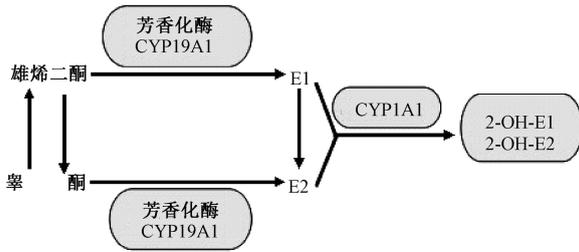


图1 雌激素合成示意图

雄烯二酮和睾酮可在芳香化酶的芳香化作用下分别转化为 E1 和 E2, E1 和 E2 又可被 CYP11A1 继续羟化。E1 可在 HSD17B1 的作用下转化为 E2(根据[1]总结)

Fig. 1 Chart of estrogen synthesis

Androstendione and testosterone can be converted by aromatase into E1 and E2, respectively, which are subsequently hydroxylated by CYP11A1. E1 can be transformed into E2 by HSD17B1 Modified from[1]

环 E2 水平具有波动性,在排卵期可达峰值;而啮齿类动物的 E2 高峰在发情期^[3,4]。然而,随着女性进入围绝经期,卵巢功能逐步衰退,循环雌激素水平急剧下降。在绝经过度期间,血清 E2 水平可降低 85%~90%,E1 水平可降低 65%~75%^[5]。这种循环雌激素水平的迅速下降可诱导多种疾病的发生,如高血压、心肌缺血、脑中风等心脑血管疾病以及骨性关节炎、骨质疏松等骨代谢相关疾病。

除卵巢外,一些性腺外的位点也可成为雌激素的来源。在女性绝经后,卵巢停止或只分泌极少量的雌激素,内分泌已不再是雌激素的主要来源。然而,一些非性腺的器官或组织却以旁分泌或自分泌的形式合成雌激素并在局部发挥作用。已知的这类位点包括乳腺中的脂肪间充质干细胞、成骨细胞、软骨细胞、血管内皮细胞、动脉平滑肌细胞及大脑中的某些位置^[6]。这些非性腺细胞源性的雌激素不仅可在局部作用,而且还能进入血液循环,故这时循环雌激素水平已不再是体内雌激素生物活性的主要影响因素,而是非性腺细胞源性雌激素浓度的间接的反映。

2 雌激素与骨代谢

大部分女性开始出现快速的骨量丢失都是和绝经期相关的,这被认为是由于卵巢功能衰退引起雌激素分泌减少所导致,可进一步发展为骨质疏松症。骨骼的健康是骨形成和骨破坏同时存在、动态平衡的结果,骨形成由成骨细胞的活性决定而骨破坏由破骨细胞控制。一旦这种平衡被打破,骨破坏能力大于骨形成能力时就会导致骨量丢失或骨质疏松。

绝经后女性的骨吸收增加 90% 而骨形成只增加 45%^[7],这其中的差异直接导致了骨量丢失的加速。

2.1 雌激素与破骨细胞

雌激素可通过 RANKL/RANK/OPG 途径作用于破骨细胞,从而影响骨代谢。研究发现,雌激素缺乏可使细胞因子如 $\text{INF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\alpha$ 等破骨细胞的前体表达上调,增加骨微环境中的 RANKL 活性^[8]。RANKL 可激活破骨细胞前体细胞表面的 RANK 受体,刺激破骨细胞的分化和成熟。骨保护素(OPG)作为一种保护因素,可竞争性的与 RANKL 相结合,减少 RANK 激活的破骨细胞活性,从而起到防止骨破坏的作用。雌激素缺乏可增加 RANKL 在骨髓基质细胞、前破骨细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞中的表达^[9],激活破骨细胞、抑制破骨细胞的凋亡,并使成骨细胞分泌的 OPG 减少,从而导致骨稳态失衡和骨量丢失。此外,正向研究还发现雌激素可通过调节 EphB4/EphrinB2 信号通路抑制破骨细胞分化,进一步说明了雌激素对骨破坏的抑制作用^[10]。

2.2 雌激素与成骨细胞

通常认为雌激素可抑制成骨细胞凋亡,促进骨形成。研究发现,17 β -雌二醇可激活 Grp78 依赖的 ERK1/2- TF III 信号通路,保护成骨细胞 MC3T3-E1 抵抗内质网诱导的凋亡^[11]。还有研究发现植物雌激素如葛根素也可促进成骨细胞的增殖、分化和矿化,呈剂量依赖性^[12]。此外,Chow 等^[13]也通过动物实验验证了雌激素对骨形成的促进作用,通过对去势大鼠及假手术大鼠骨质疏松性骨折愈合情况进行对比观察,结果表明,去势大鼠骨折处骨痂形成较假手术组延迟 2~4 w,说明雌激素缺乏状态下骨形成减慢,该结果与基础实验结论一致。

2.3 雌激素与骨髓间充质干细胞

雌激素可通过与 ER- α 结合^[14]或激活 Wnt/ β Catenin 信号通路使骨髓间充质干细胞(BMSCs)向成骨细胞方向分化^[15]。此外,有研究者用含有 17 β -雌二醇的成骨诱导液培养骨质疏松患者的 BMSCs 时发现不仅成骨细胞标志物 Runx2 和 Osterix 水平明显增高,ICI-182780(一种雌激素受体拮抗剂)也几乎被完全阻断;而 Notch 信号通路的标志物 Notch 1 和 Jagged 1 的表达水平明显上调,说明 17 β -雌二醇可通过激活人类 BMSCs 中 Notch 信号通路从而使其向成骨分化,此过程呈配体依赖性^[16]。

2.4 其他

雌激素的缺乏可导致骨吸收的增加,引起肾排

泄钙的增加^[17],同时降低肠道对钙的重吸收^[18],降低骨形成。此外,女性绝经后甲状旁腺机能亢进,甲状旁腺素分泌增加,导致骨转换增加。对此,研究发现17 β -雌二醇可促进甲状旁腺素(PTH)和cAMP刺激ER α 活性,抑制成骨细胞中OPG/RANKL mRNA的表达^[19],从而对骨形成发挥正性调节作用。雌激素水平的降低还可导致生长因子的分泌减少,生长激素(GH)和胰岛素样生长因子1(IGF-1)水平的降低可使骨形成水平降低。

3 雌激素替代疗法(ERT)在骨质疏松中的应用

骨质疏松是一种由骨重建过程失衡导致,以骨密度下降、骨微观结构破坏为主要特征的全身性骨代谢疾病^[20]。有证据显示女性的骨量丢失开始于绝经前2~3年,随着雌激素分泌的不断减少在绝经后加剧,这个过程将持续5~10年。ERT是一种通过抑制破骨细胞活性防治女性绝经后骨质疏松的治疗方法,临床应用数十年,其主要适应症为中、重度绝经后综合征,如血管舒缩症状和阴道萎缩^[21]。Wells和cols^[22]将57个随机双盲临床试验进行荟萃分析,评估ERT对绝经后女性的影响,结果显示,与安慰剂组相比,雌激素在维持和增加骨密度(BMD)方面更加有效;终止雌激素治疗后出现的骨丢失与绝经早期类似。此外,ERT还可降低椎体骨折的风险。

然而,长期ERT带来的副作用可能导致某些疾病的发病风险升高,如中风和静脉栓塞事件等,而长期使用雌激素或孕激素的女性乳腺癌的发病率也有所上升。也有部分研究结果与之相反,如子宫全切术后的女性单独使用雌激素可使浸润型乳腺癌的发病率降低23%^[23]。

4 小结

雌激素是维持骨代谢平衡的重要物质之一,雌激素缺乏可引起骨代谢失衡,导致骨量减少或骨质疏松。雌激素可以通过多种途径影响骨代谢。绝经是骨质疏松发病的重要的危险因素,绝经后妇女卵巢功能衰退,循环雌激素水平急剧下降,导致以高转换型为主的骨质疏松。但临床事实并非所有绝经后女性都会罹患该病,其中非性腺源性的雌激素是否在局部发挥作用,通过何种途径,以及对于出现绝经后骨内环境紊乱的患者使用长期激素替代疗法的可行性等,尚有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Dumas I, Diorio C. Estrogen pathway polymorphisms and mammographic density. *Anticancer Res*, 2011, 31 :4369-4386.
- [2] Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, et al. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids*, 2007, 72(5) :381-405.
- [3] Brann DW, Mahesh V B. The aging reproductive neuroendocrine axis. *Steroids*, 2005, 70(4) :273-283.
- [4] Brann D, Raz L, Wang R, et al. Oestrogen signaling and neuroprotection in cerebral ischaemia. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24(1) :34-47.
- [5] Sundeep Khosla, Elizabeth J Atkinson, Joseph L Melton III, et al. Effects of age estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(5) : 1522-1527.
- [6] Simpson E R. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2003, 86 :225-230.
- [7] Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1996, 11(3) : 337-349.
- [8] Khosla S. Update on estrogens and the skeleton. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(8) :3569-3577.
- [9] Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 1998, 93(2) : 165-176.
- [10] 史淇月,杨柳,魏铂沅,等. 雌激素通过调节 EphB4/EphrinB2 信号参与破骨细胞分. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(4) :347-352.
Shi Qiyue, Yang Liu, Wei Boyuan, et al. Estrogen regulates osteoclast differentiation through EphB4 /EphrinB2 signal pathway. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(4) :347-352.
- [11] Guo YS, Sun Z, Ma J, et al. 17 β -Estradiol inhibits ER stress-induced apoptosis through promotion of TF II-1-dependent Grp78 induction in osteoblasts. *Lab Invest*, 2014, doi: 10.1038/labinvest.2014.63.
- [12] Wang C, Meng MX, Tang XL, et al. The proliferation, differentiation, and mineralization effects of puerarin on osteoblast in vitro. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(6) :436-442.
- [13] Chow SK, Leung KS, Qin L, et al. Callus formation is related to the expression ratios of estrogen receptors- α and - β in ovariectomy-induced osteoporotic fracture healing. 2014, doi: 10.1007/s00402-014-2070-0.
- [14] Hong L, Colpan A, Peptan IA. Modulations of 17 β -estradiol on osteogenic and adipogenic differentiations of human mesenchymal stem cells. *Tissue Eng*, 2006, 12(10) : 2747-2752.
- [15] Bhukhai K, Suksen K, Bhummapan N, et al. A phytoestrogen diarylheptanoid mediates estrogen receptor/Akt/glycogen synthase kinase 3 beta protein dependent activation of the Wnt / beta-catenin signaling pathway. *J Biol Chem*, 2012, 287(43) :

36168-36178.

- [16] Fan Jin-Zhu, Liu Yang, Meng Guo-Lin, et al. Estrogen improves the proliferation and differentiation of hBMSCs derived from postmenopausal osteoporosis through notch signaling pathway. *Mol Cell Biochem*, 2014, doi: 10.1007/s11010-014-2021-7.
- [17] Young MM, Nordin BE. Calcium metabolism and the menopause. *Proc R Soc Med*, 1967, 60(11 part 1): 1137-1138.
- [18] Gennari C, Agnusdei D, Nardi P, et al. Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71(5): 1288-1293.
- [19] Christensen MH, Fenne IS, Flaegeng MH, et al. Estradiol determines the effects of PTH on ER α -dependent transcription in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.109.
- [20] Dalle Carbonare L, Valenti MT, Zanatta M, et al. Circulating mesenchymal stem cells with abnormal osteogenic differentiation

in patients with osteoporosis. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(11): 3356-3365.

- [21] North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women; 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2006, 13:340-367.
- [22] Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analyses of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*, 2002, 23: 529-539.
- [23] Anderson GL, Linacher M, Assaf AR, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291(14):1702-1712.

(收稿日期:2014-07-17;修回日期:2014-08-12)

(上接第 725 页)

优于对照组。表 4、5 中显示,治疗组在改善步行及行走功能方面具有明显优势,缓解静息疼痛的作用更显著。说明中药热熨与金天格胶囊的有机结合,内外同攻,标本兼治,多靶点突破,疗效明显强于氨基葡萄糖,充分发挥了中医中药特色,是治疗膝骨关节炎的有效手段。

中药热熨配合金天格胶囊治疗早中期膝骨关节炎的能显著改善膝关节功能,缓解疼痛,临床疗效显著,应积极推广并进一步深入研究,明确其远期疗效是否确切。

【参 考 文 献】

- [1] 唐刚健,靳嘉昌. 中药外用治疗退行性膝关节炎的现状[J]. *华夏医学*, 2011, (24)3:390-392.
- Kang Gangjian, Jin Jiachang. The status quo of Chinese medicine external treatment of degenerative arthritis of the knee [J]. *Acta Mediciana Sinica*, 2011, (24)3:390-392.
- [2] 王宝玉, 韩金生. 中药热敷结合艾灸治疗膝骨关节炎 30 例疗效观察[J]. *中国中医药科技*, 2012, (19)2:175-176.
- Wang Baoyu, Han Jinsheng. Observation on effect of Moxibustion combined with herbal fomentation in treating knee osteoarthritis curative effect of 30 patients [J]. *Chinese Chinese Medicine Science and Technology*, 2012, (19)2:175-176.
- [3] 陈天宇, 曹亚飞, 麦庆春, 等. 中药热奄包治疗膝骨关节炎的临床观察[J]. *中医正骨*, 2011, (23)6:6-12.
- Chen Dayu, Cao Yafei, Mai Qingchun, et al. Observation of

Traditional Chinese medicine Reyanbao clinical on the treatment of knee osteoarthritis [J]. *Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology*, 2011, (23)6:6-12.

- [4] 刘媛,王永福,刘忠厚. 微量元素缺乏与骨病[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, (20)10:1254-1257.
- Liu Yuan, Wang Yongfu, Liu Zhonghou. Deficiency of trace elements and bone diseases [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2014, (20)10:1254-1257.
- [5] 戴焱,杨欢. 金天格胶囊对绝经后膝骨关节炎 OPN 和 MMP3 Q 表达的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, (20)12:1464-1467.
- Dai Yi, Yang Huan. Effect of Jintiang capsules on osteopontin and matrix metalloproteinase-3 level in postmenopausal knee osteoarthritis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2014, (20)12:1464-1467.
- [6] 林剑,王胜. 从 P38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路探讨金天格胶囊防治膝骨关节炎临床研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, (20)8:936-947.
- Lin Jian, Wang Sheng. Clinical study of Jintiang capsules in the prevention and treatment of the knee osteoarthritis via P38-MAPK signal pathway [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2014, (20)8:936-947.
- [7] 施桂英. 骨关节炎及其药物治疗的最佳选择[J]. *中华风湿病学杂志*, 2003, 7(3), 129-132.
- Shi Guiying. Osteoarthritis and the best choice for its drug treatment [J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2003, 7(3): 129-132.

(收稿日期:2015-03-04)