

绝经后女性雌二醇水平与膝骨性关节炎的相关性研究

杜凯月^{1,2#} 刘亚平^{3#} 杨星林^{3*} 孙凤娟³ 李健⁴

1. 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062
2. 山东省医学科学院附属济宁市第一人民医院内分泌科, 山东 济宁 272011
3. 济宁市第一人民医院内分泌科, 山东 济宁 272011
4. 济宁市第一人民医院骨关节外科, 山东 济宁 272011

中图分类号: R684.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017)11-1438-05

摘要: **目的** 研究绝经后女性雌二醇水平与膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)发病严重程度的相关性。**方法** 选择121例绝经后女性膝骨性关节炎患者作为试验组,根据膝关节X线平片Kellgren-Lawrence(K-L)分级将其分为轻度组(35例)、中度组(44例)及重度组(42例)。选择35名健康查体的正常绝经后女性作为对照组。所有受试者均采集空腹血液测定血清雌二醇(estradiol, E₂)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(triglyceride, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG);试验组人员采用联影X射线成像系统(uDR)行膝关节平片,采用飞利浦3.0 T磁共振Ingenia II行膝关节磁共振T₂ mapping成像,并用WOMAC评分量表行膝关节功能评定。所得数据采用SPSS 19.0软件进行统计分析。**结果** (1)绝经后KOA组的E₂水平显著低于正常组的E₂水平($P=0.000$)。(2)KOA组随病变严重程度增加,血清E₂水平下降,WOMAC评分及T₂值升高;血清E₂水平与WOMAC评分及T₂值均呈显著负相关($r=-0.651$ 、 -0.501)。**结论** 绝经后女性KOA患者雌二醇水平与KOA严重程度呈负相关。

关键词: 绝经后女性;膝骨性关节炎;雌二醇**The correlation analysis of estradiol levels and knee osteoarthritis in postmenopausal women**DU Kaiyue^{1,2#}, LIU Yaping^{3#}, YANG Xinglin^{3*}, SUN Fengjuan³, LI Jian⁴

1. School of Medicine and Life Science, University of Ji'nan-Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250062
2. Department of Endocrinology, the First People's Hospital in Jining Affiliated to Shandong Academy of Medical Sciences, Jining 272011
3. Department of Endocrinology, the First People's Hospital in Jining, Jining 272011
4. Department of Orthopedics, the First People's Hospital in Jining, Jining 272011, China

#:Co-first author

Corresponding author: YANG Xinglin, Email: yly515@sina.com

Abstract: Objective To explore the correlation between of serum estradiol level and severity of osteoarthritis (OA) in postmenopausal females. **Methods** A total of 121 postmenopausal females with OA were divided into mild group ($n=35$), moderate group ($n=44$), and severe group ($n=42$), according to K-L grades of the knee joint. Thirty-five normal postmenopausal women who underwent physical examination were selected as control. Fasting blood were extracted from all the subjects to detect E₂, FBG, TC, LDL-C, HDL-C, and TG. In the experimental group, X-ray radiography of the knee was performed with uDR. MR T₂-mapping imaging of the knee was performed with PHILIPS 3.0T Ingenia II. The WOMAC scale for the knee joint function was assessed. The data were analyzed with a SPSS19.0 software. **Results** (1) The level of E₂ in postmenopausal KOA group was significantly lower than that in normal group ($P=0.000$). (2) In KOA group, with the severity of the lesion, serum E₂ levels decreased, and WOMAC scores and T₂ values increased. The levels of serum E₂ were negatively correlated with WOMAC scores and T₂ values ($r=-0.651$ and -0.501 , respectively). **Conclusion** Estradiol levels in

基金项目: 济宁市科技发展计划项目(济科字[2016]56号-94)

#为共同第一作者

* 通讯作者: 杨星林, Email: yly515@sina.com

postmenopausal KOA patients were negatively correlated with the severity of KOA.

Key words: Postmenopausal women; Knee osteoarthritis; Estradiol

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是老年人下肢残疾的主要原因,其发病率正在逐渐上升^[1]。由于治疗骨性关节炎产生的费用数目巨大,给社会及个人带来很大的经济负担^[2]。骨性关节炎可以影响任何部位的滑膜关节,但原发性骨性关节炎常见于手、足、膝关节、脊柱及髋关节。研究结果显示膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)受多种共同因素的影响,如年龄、性别、雌激素、创伤等^[3]。在绝经期之前,原发性膝关节 OA 的患病率在男性和女性中相似。然而,在绝经期之后,女性患病率明显高于年龄匹配的男性^[4]。基于绝经期之后女性体内激素的明显变化,有研究指出,卵巢激素的撤出可能增加了女性膝关节 OA 的发生和进展的风险。体内的雌激素包括雌酮、雌二醇(estradiol, E₂)、雌三醇,其中雌二醇的活性最强,因此,在临床研究中主要观察血清雌二醇的水平。但是,既往关于雌激素与膝关节 OA 的临床研究主要通过膝关节功能量表评定膝关节功能,具有一定的主观性。本研究旨在观察绝经后女性膝关节 OA 患者的雌激素水平,并分别分析膝关节 OA 患者膝关节功能评分及磁共振 T₂ 值与雌激素水平的相关关系,以初步了解雌激素是否参与了膝关节 OA 的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年3月至2017年2月来我院就诊的绝经期 KOA 患者 121 例作为试验组,年龄 50 ~ 78 岁,平均 64.26 岁。选择 35 名于我院健康体检中心体检的正常绝经后女性作为对照组。本研究通过医院伦理委员会批准,征得了每位受试者同意并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准:(1)试验组所有病例符合中华医学会风湿病学分会 2010 年颁布的骨性关节炎诊断及治疗指南中膝关节 OA 的诊断标准^[5],对照组均不符合上述标准;(2)自然绝经至少 2 年;(3)自愿参加本研究并完成相关检查。

1.2.2 排除标准:(1)有严重心、脑、肾等原发性疾病;(2)合并有代谢及结缔组织疾病,如糖尿病、甲状旁腺功能亢进症、类风湿性关节炎等;(3)有智力或认知功能障碍;(4)近 1 个月来使用非甾体类抗

炎药、雌激素、孕激素治疗史;(5)有膝关节先天畸形、重大创伤、感染、手术病史;(6)既往长期职业运动锻炼或从事重体力职业等增加膝关节负荷者;(7)有膝骨性关节炎家族史者。

1.3 研究方法

记录受试者的年龄、身高、体重,并计算体质量指数(body mass index, BMI),即体重(kg)/身高²(m²)。每位受试者均空腹 10 h 后,清晨 7 点肘正中静脉采血 6 mL,采用瑞士罗氏 Cobas e 601 免疫测定分析仪以电化学发光法检测血清 E₂,采用罗氏 Cobas 8000 全自动生化分析仪以酶比色法检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(triglyceride, TC)、低密度胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG)等指标。对试验组人员采用联影 X 射线成像系统(uDR)行膝关节平片,膝关节 X 线拍片结果,图像由 2 名经过训练的放射科医师分析,并根据 Kellgren-Lawrence 分级标准^[6]对 OA 患者进行分级。采用飞利浦 3.0 T 磁共振 Ingenia II 行膝关节磁共振 T₂ mapping 成像,并获取 T₂ 值。以美国西部 Ontario 和 McMaster 大学(The Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)骨性关节炎指数评分量表对每位受试者行膝关节功能评定。病例组 121 例,根据膝关节 K-L 分级结果,将 0 ~ I 级病变定义为轻度 OA 组,共 35 例;II 级病变定义为中度 OA 组,共 44 例;III-IV 级病变定义为重度 OA 组,共 42 例。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,试验组与对照组组间一般资料比较采用两独立样本 *t* 检验;KOA 患者轻、中、重度组间基本资料比较采用单因素方差分析;KOA 患者轻、中、重度组间 E₂ 水平比较采用独立样本 *Kruskal-Wallis* 检验;E₂ 与 WOMAC 评分及 T₂ 值的相关性采用 *Spearman* 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 膝关节 OA 组和对照组资料的比较

膝关节 OA 组与正常对照组的年龄、绝经年龄、

BMI、TG、TC、FBG、LDL-C、HDL-C 之间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1);KOA 组血清 E_2 水平

明显低于对照组血清 E_2 水平,差异有统计学意义($P = 0.000$)。

表1 KOA 组及对照组资料比较

Table 1 Comparison of data between KOA group and control group

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	FBG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	E_2 (pmol/L)
KOA 组	121	64.26 ± 6.70	25.60 ± 3.27	4.65 ± 0.78	1.50 ± 0.83	5.95 ± 1.91	2.34 ± 0.56	1.23 ± 0.29	26.85 ± 10.14
对照组	35	63.51 ± 6.75	25.82 ± 3.39	4.86 ± 0.63	1.41 ± 0.59	5.70 ± 1.57	2.49 ± 0.53	1.25 ± 0.25	36.62 ± 13.92
<i>t</i> 值	-	0.576	0.340	1.459	0.621	0.739	1.325	0.362	4.590
<i>P</i> 值	-	0.565	0.734	0.147	0.535	0.461	0.187	0.718	0.000

2.2 轻、中、重度膝关节 OA 患者一般资料比较

TG、FBG 差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

轻、中、重度膝关节 OA 组组间年龄、BMI、TC、

表2 轻、中、重度 KOA 组一般资料比较

Table 2 Comparison of general data among mild, moderate, and severe groups of KOA patients

KOA 分组	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	FBG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
轻度	35	64.51 ± 6.71	25.00 ± 2.53	4.64 ± 0.80	1.61 ± 0.75	5.97 ± 2.34	2.27 ± 0.56	1.20 ± 0.24
中度	44	62.82 ± 6.18	25.89 ± 2.76	4.76 ± 0.84	1.57 ± 0.94	6.09 ± 1.81	2.40 ± 0.45	1.20 ± 0.31
重度	42	65.55 ± 7.07	25.79 ± 4.20	4.55 ± 0.69	1.33 ± 0.78	5.81 ± 1.65	2.30 ± 0.47	1.28 ± 0.31
<i>F</i> 值	-	1.847	0.833	0.825	1.306	0.219	0.765	1.043
<i>P</i> 值	-	0.162	0.437	0.441	0.275	0.804	0.467	0.356

2.3 不同严重程度膝关节 OA 组组间 E_2 、WOMAC 评分、 T_2 值比较

WOMAC 评分及 T_2 值升高,组间差异均有统计学意义($P = 0.000$),见表3。

随着 KOA 严重程度的加重, E_2 水平下降,

表3 不同严重程度 KOA 患者 E_2 、WOMAC 评分及 T_2 值的比较

Table 3 Comparison of E_2 , WOMAC score, and T_2 value among patients with different severity of KOA

KOA 分组	<i>n</i>	E_2 (pmol/L)	WOMAC 评分	T_2 值
轻度	35	31.04 ± 12.24	41.91 ± 27.64	21.61 ± 6.95
中度	44	26.52 ± 13.11	71.32 ± 21.43	28.41 ± 7.32
重度	42	20.81 ± 9.32	132.98 ± 22.89	42.70 ± 6.88
<i>F</i> 值	-	-	149.039	91.213
<i>P</i> 值	-	0.000	0.000	0.000

注:组间血清 E_2 水平的比较采用独立样本 Kruskal-Wallis 检验, $P = 0.000$ 。

Note: The independent sample Kruskal-Wallis test was used to measure the blood E_2 level between groups, $P = 0.000$.

2.4 相关性分析

膝关节 OA 组 E_2 水平与 WOMAC 评分呈显著负相关($r = -0.651, P = 0.000$),其与 T_2 值亦呈显著负相关($r = -0.506, P = 0.000$)。

3 讨论

骨性关节炎好发于下肢负重关节,如髋关节、膝关节,OA 引起膝关节残疾的概率男性为 40%,女性为 47%,在肥胖人群中比例显著升高^[7]。膝关节 OA 的确切病因目前尚未完全明确。女性与 OA 较高的患病率及其严重程度相关,并且比男性更容易受到手、足和膝关节 OA 的影响^[8]。此外,女性在绝

经期 OA 的发病率明显增加,以上均导致关于雌激素在 OA 中的作用的假说。

目前对于女性雌激素缺乏在膝关节 OA 的发展中所起作用的研究还处于早期阶段,越来越多的研究证据表明,雌激素作用于分布在关节软骨、滑膜和韧带中的雌激素受体^[9],通过分子细胞水平上复杂的传导途径影响着关节组织的完整性。张俐等^[10]通过切除大鼠双侧卵巢后,进行疲劳运动创建的去势大鼠劳损性膝骨关节炎模型,可以模拟女性绝经后雌激素下降而引起的一系列病理改变,结果显示,去卵巢组大鼠膝关节内侧髁负重区关节软骨部分缺失,软骨软化、可见压迹,而对照组及假手术

组大鼠的膝关节软骨正常或大致正常。本研究显示,绝经后膝关节 OA 组的雌二醇水平明显低于绝经后正常对照组的雌二醇水平,提示雌激素水平的下降可能导致了 KOA 的发生。

膝关节软骨为透明软骨,主要由软骨细胞和细胞外基质组成。关节软骨的细胞外基质主要有 3 种,即水、II 型胶原纤维和蛋白多糖聚合物。水约占关节软骨重量的 80%,关节软骨表层含水量最丰富,深层则逐渐减少。膝关节 OA 患者膝关节软骨的水分含量及胶原纤维的排列方式发生改变。磁共振 T₂-mapping 成像技术的出现,可以通过准确地测量 T₂ 弛豫时间来定量分析关节软骨内组织成分的变化^[11]。T₂-mapping 成像软骨病变信号的出现远远早于 X 线平片的变化,因此可以识别膝关节 OA 的早期病变。另外,杨绿林^[12]通过对膝关节软骨退变病理分级及 T₂ 值的相关性分析显示,随软骨退变程度的增加,T₂ 值也明显升高,各级之间差异均存在统计学意义。在本研究中,对试验组每位膝关节 OA 患者均行膝关节 MR T₂ mapping 成像,从而获取 T₂ 值,结果显示,随膝关节 OA 严重程度的加重,T₂ 值升高,与上述研究结果相同。因此,采用核磁共振的技术手段,可以直接通过 T₂ 值的变化预测软骨的退变程度,用以评估膝关节 OA 的严重程度。

梁海波等^[13]的一项纳入 76 例女性膝关节 OA 患者的研究结果显示,绝经前后女性膝关节骨性关节炎患者的血清雌二醇水平平均随 K-L 分级升高及年龄增加而减低,美国特种外科医院膝关节评分(hospital for special surgery knee score, HSS)与血清雌二醇水平呈正相关关系。提示女性膝关节骨性关节炎的严重程度与血清雌二醇水平呈负相关。本研究显示,年龄匹配后,膝关节 OA 组的雌二醇水平明显低于正常组。此外,雌二醇分别与膝关节软骨 T₂ 值及 WOMAC 评分进行相关性分析,结果提示随雌二醇水平下降,膝关节软骨 T₂ 值升高、WOMAC 评分升高,即膝关节 OA 严重程度增加,这与上述研究结果一致。可以推测,雌激素可能在膝关节骨性关节炎的发生发展中起到保护性作用。

女性在绝经前,雌激素主要由卵巢产生并释放入血,从而发挥多种生理作用。绝经后女性的雌激素水平明显下降,因为绝经后女性卵巢几乎不再分泌雌激素,循环中较低水平的雌激素主要来自肾上腺皮质和卵巢的雄烯二酮经周围组织中芳香化酶转化的雌酮。此外,乳房内脂肪组织的间充质细胞、成骨细胞和软骨细胞,血管内皮和主动脉平滑肌细胞,

以及大脑中的许多位点均可产生少量的雌激素^[14]。上述组织、器官的功能状态可能会导致绝经后女性的雌激素水平的差异。然而,绝经后女性雌激素水平差异的具体机制尚未完全明确,因此通过干预内源性雌激素生成的方式提高体内雌激素水平存在一定的困难。

Yang 等^[15]的研究指出,行卵巢切除术后的 SD 大鼠制作骨性关节炎的模型,实验组给予雌激素或黄体酮替代治疗,结果发现联合雌激素和黄体酮治疗能明显减少软骨退变。一项病例对照研究^[16]发现,雌激素替代治疗显著降低血清软骨低聚基质蛋白的水平,它与软骨变性相关,表明雌激素治疗可能是预防关节退化的新型治疗方式。然而,雌激素具体通过何种机制对膝关节 OA 发病起保护作用,尚需要进一步基础实验或大样本临床实验进行证实。围绝经期及绝经后雌激素替代治疗的疗效及相关风险,也需要进一步大样本多中心的前瞻性研究提供循证医学依据。

【 参 考 文 献 】

- [1] Johnson VL, David JH. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014, 28(1): 5-15.
- [2] Bozic KJ, Stacey B, Berger A, et al. Resource utilization and costs before and after total joint arthroplasty. *BMC Health Serv Res*, 2012, 12(1): 73.
- [3] 胡海澜, 凌龙, 何敏辉, 等. 绝经后不同骨关节退行性疾病与骨质疏松程度的相关性研究. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(5): 623-626.
Hu HL, Ling L, He MH, et al. The correlation between different degenerative bone and joint diseases and osteoporosis in postmenopausal women. *Chin J Osteoporos*, 2017, 23(5): 623-626. (in Chinese)
- [4] Boyan BD, Hart DA, Enoka RM, et al. Hormonal modulation of connective tissue homeostasis and sex differences in risk for osteoarthritis of the knee. *Biology of Sex Differences*, 2013, 4(1): 3.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(6): 416-419.
Rheumatology of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Chin J Rheumatol*, 2010, 14(6): 416-419. (in Chinese)
- [6] 王强, 苟海昕, 曹月龙, 等. 膝骨关节炎 X 线分级与疼痛程度的相关性分析. *中国中医骨伤科杂志*, 2015, 23(6): 18-21.
Wang Q, Gou HX, Cao YL, et al. Correlation analysis between X-ray grading and pain level of knee osteoarthritis. *Chin J Tradit Med Traumatol Orthop*, 2015, 23(6): 18-21. (in Chinese)

酸对老年脑卒中后肢体瘫痪患者骨质疏松症骨密度降低抑制明显,同时可以明显增加血清中 PTH、OC、PINP、BALP 的水平,降低 25(OH)D₃及 β-CTX 的水平。这些结果表明唑来膦酸抑制骨溶解,减少骨骼被破坏。

本研究结果表明,唑来膦酸结合钙剂可以显著提高腰椎及髌部骨密度,改善骨生化指标,阻止废用性骨质疏松的发生。而单独补钙并不能增加脑梗死患者的骨密度,改变骨代谢状态。当然本研究也有其局限性,首先,本研究中患者为老年患者,影响治疗效果的特异性较大;同时每个人的生活条件不一样会影响试验结果。但是总的来说,脑梗死患者使用唑来膦酸结合钙剂防治骨质疏松是一种合适有效的方法。

【 参 考 文 献 】

[1] Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurology*, 2009, 8(4): 345.

[2] Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *New Engl J Med*, 2013, 369(5): 448.

[3] Fang XH, Wang CX, Mei LP, et al. Progress in epidemiology study on stroke. *Chin J Epidemiol*, 2011, 32(9): 847.

[4] Yoshimura N, Suzuki T, Hosoi T, et al. Epidemiology of hip fracture in Japan: Incidence and risk factors. *Journal of Bone*

and Mineral Metabolism, 2005, 23(1): 78.

[5] Whitson HE, Pieper CF, Sanders L, et al. Adding injury to insult: fracture risk after stroke in veterans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2006, 54(7): 1082-1088.

[6] Wiklund R, Toots A, Conradsson M, et al. Risk factors for hip fracture in very old people: a population-based study. *Osteoporosis International*, 2016, 27(3): 923-931.

[7] 邓希兰, 乔彦生. 脑卒中与继发性骨质疏松. *中外医学研究*, 2012, 10(2): 154-155.

Deng XL, Qiao YS. Stroke and secondary osteoporosis. *Chinese Journal of Medical Science*, 2012, 10(2): 154-155. (in Chinese)

[8] Kumar V, Kalita J, Gujral RB, et al. A study of bone densitometry in patients with complex regional pain syndrome after stroke. *Postgraduate Medical Journal*, 2001, 77(910): 519.

[9] 印平, 马远征, 马迅, 等. 骨质疏松性椎体压缩性骨折的治疗指南. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(6): 643-648.

Ying P, Ma YZ, Ma X, et al. Treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. *Chin J Osteopor*, 2015, 21(6): 643-648. (in Chinese)

[10] 冯文静, 王利. 帕米膦酸二钠与唑来膦酸钠在绝经后骨质疏松症患者胸腰椎骨折中应用疗效及安全性对比. *吉林医学*, 2014, 35(5): 924-925.

Feng WJ, Wang L. Clinical efficacy and safety of pamidronate disodium and zoledronic acid sodium in patients with postmenopausal osteoporosis. *Jilin Medical Journal*, 2014, 35(5): 924-925. (in Chinese)

(收稿日期:2017-04-25;修回日期:2017-07-11)

(上接第 1441 页)

[7] Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part 2. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(1): 26-35.

[8] Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil* 2005, 13(9): 769-781.

[9] Dietrich W, Haitel A, Holzer G, et al. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in normal human synovia. *J Soc Gynecol Investig*, 2006, 13(7): 512-517.

[10] 张俐, 李芑, 陈凯. 去势大鼠劳损性膝关节关节炎新模型的建立. *中国中医骨伤科杂志*, 2014, 22(11): 1-3.

Zhang L, Li F, Chen K. Establishment of rat knee osteoarthritis model via ovariectomy combined with excessive exercise. *Chin J Tradit Med Traumatol Orthop*, 2014, 22(11): 1-3. (in Chinese)

[11] Timothy CD, Ying L, Hua J, et al. T₂ relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis. *Radiology*, 2004, 232(2): 592-598.

[12] 杨绿林. 核磁共振 T2-star-mapping 成像软骨定量分析与 γ-glutamyl carboxylase 在膝骨性关节炎病情评估中的相关性研究. *银川:宁夏医科大学*, 2016: 1-32.

Yang LL. Correlation of MRI T2-star mapping and the expression of γ-glutamyl carboxylase in degenerative knee cartilage.

Yinchuan: Ningxia medical university, 2016: 1-32. (in Chinese)

[13] 梁海波, 苏伟, 罗世兴. 膝关节骨性关节炎女性患者血清雌二醇水平: 与年龄及病变程度的相关性. *中国组织工程研究*, 2014, 18(46): 7533-7537.

Liang HB, Su W, Luo SX. Relationship of serum estradiol levels with age and lesion severity in women with knee osteoarthritis. *J Clin Rehabil Tis Eng Res*, 2014, 18(46): 7533-7537. (in Chinese)

[14] 王俊玲, 黄思敏, 梁启瑶, 等. 雌激素的来源及其在骨代谢中的作用. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(6): 729-732.

Wang JL, Huang SM, Liang QY, et al. The source of estrogen and its effect on bone metabolism. *Chin J Osteoporos*, 2015, 21(6): 729-732. (in Chinese)

[15] Yang JH, Kim JH, Lim DS, et al. Effect of combined sex hormone replacement on bone/cartilage turnover in a murine model of osteoarthritis. *Clin Orthop Surg*, 2012, 4(3): 234-241.

[16] Seo SK, Yang HI, Lim KJ, et al. Changes in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein after estrogen and alendronate therapy in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 74(2): 143-150.

(收稿日期:2017-06-21;修回日期:2017-07-10)