

· 综述 ·

常见妇科疾病引起的雌激素水平变化与骨转换的关系

范璐 林华

中图分类号: R711.75 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)06-0551-05

摘要: 女性常见的妇科疾病如子宫内膜异位症、子宫内膜癌、乳腺癌、Sheehan 综合征等,其病程中体内雌激素水平变化,直接或间接地影响骨转换水平,导致骨量变化。本文研究不同疾病状态下,疾病本身因素或手术及药物治疗对女性卵巢功能和雌激素水平的影响,从而影响骨转换率,导致继发性骨质疏松。有助于预防和治疗女性激素相关性骨量下降和骨质疏松,提高女性患者的生活质量。

关键词: 骨转换; 骨密度; 雌激素

The relationship between the estrogen level in patients with common gynecological diseases and the bone turnover FAN Lu, LIN Hua. Bone Metabolic Disease Center, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: LIN Hua, Email: lh2116@126.com

Abstract: The estrogen level in women varies in some gynecological disease courses. These diseases include endometriosis, endometrial cancer, breast cancer, and Sheehan's syndrome. The variety directly or indirectly influences the level of bone turnover, leading to a change in bone mass. This article studies the effect of the diseases alone or the treatment using surgery and medicine on ovarian function and estrogen level under different disease status, and further on bone turnover rate that causes secondary osteoporosis. The study may contribute to prevention and treatment of osteoporosis due to female hormone-related bone loss, and to improve life quality of women.

Key words: Bone turnover; BMD; Estrogen

女性体内激素水平受下丘脑-垂体-卵巢轴控制,其中任何一个环节受到影响时,都会破坏体内激素环境的稳态。当女性患者罹患乳腺肿瘤、妇科肿瘤时常需要通过药物或手术方式降低体内雌激素水平,以控制肿瘤生长,防止肿瘤复发。另外一小部分女性产后发生 Sheehan 综合征,导致垂体缺血性坏死,促性激素水平下降,引起卵巢早衰和雌激素水平下。这些疾病状态,体内雌激素水平低下,不足以维持正常骨量,导致骨质疏松甚至骨质疏松性骨折。据评估,因骨质疏松引起的髋部骨折人均年直接经济负担总费用为 32776 元^[1],对个人和社会都是巨大的负担。通过了解常见妇科疾病状态下雌激素水平和骨转换的关系,有助于在临床工作中预防和治

疗继发性骨质疏松,提高女性生活质量,减少不必要的医疗资源的浪费。

1 雌激素对骨转换的影响

雌激素对骨转换的调节有直接也有间接作用:雌激素可直接作用破骨细胞和成骨细胞的雌激素受体,调节骨的吸收和生成,防止骨量过度丢失;雌激素还能通过细胞因子介导,如 TGF- β 、TNF- α 、IL-1,影响破骨细胞和成骨细胞的凋亡^[2];此外,雌激素能与降钙素、PTH、1-25(OH) $_2$ D $_3$ 相互影响,调节骨转换率。正常的雌激素水平下,骨吸收与骨合成两者平衡,维持正常骨量。雌激素水平下降时,骨转换率升高,骨吸收与骨合成失耦联,吸收大于合成,骨密度下降。对抗病理性或药物性雌激素下降对骨转换的影响,可以通过不同的药物治疗,如性激素补充疗法,选择性雌激素受体调节剂 SERM;也可以使用双膦酸盐、降钙素等治疗,辅以适量的维生素 D 和钙

作者单位: 210008 南京,南京大学医学院附属鼓楼医院 代谢性骨病中心

通讯作者: 林华, Email: lh2116@126.com

剂。但在服用药物的过程中,应密切关注药物的安全性与可靠性,及时复查监测,避免妇科疾病的复发。

2 疾病状态下雌激素水平变化与骨转换的关系

2.1 子宫内膜异位症

子宫内膜异位症是常见的良性妇科疾病。常见的症状有月经失调,痛经,甚至不孕。虽然为良性疾病,但其造成的后果严重影响女性的生活质量。目前仍无药物能够彻底治愈,只有通过激素抑制来控制病情或者通过手术切除病变组织。撤去激素抑制治疗后病情常会反复。说明该类疾病与患者体内雌激素水平有关。有研究表明:由 Pvu II 内切酶确认的雌激素 α 受体基因(T/C)多态性与子宫内膜异位症有关^[3]。目前大部分研究表明此类疾病与患者自身雌激素受体敏感性有关,同时,患者的生活习惯、饮食、人种也对疾病发生率有影响。

治疗子宫内膜异位症的药物主要有促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)、孕三烯酮、达那唑、雄激素、米非司酮等。其治疗本质都是性激素抑制疗法,导致增生的异位内膜萎缩、退化、坏死。但在治疗同时,由于患者体内的雌激素水平下降,破骨细胞过度活跃,血钙浓度升高,抑制PTH分泌,肠道钙吸收减少,引起骨代谢紊乱,骨量下降。

临床治疗中常用 GnRHa,以减少垂体释放促性腺激素,导致卵巢激素明显下降,会引起明显的骨量下降。有研究称使用醋酸亮丙瑞林 leuprolide acetate 治疗 24 w, BMD 下降($-4.9 \pm 2.5\%$, mean $\pm$ SD),在结束疗程 12 个月后 BMD 仍低于基线水平($-3.4 \pm 2.7\%$, $P < 0.01$)^[4]。对该类患者可在服用 GnRHa 的同时补充抗骨质疏松药物以预防骨量下降。研究表明双膦酸盐治疗此类继发性骨质疏松效果较好^[5,6]。甲状腺素和选择性雌激素受体调节剂 SERM 也有一定效果^[7]。还有研究表明,反加疗法,即在服用 GnRHa 的同时补充低剂量雌激素,也可以控制骨量流失,而不增加异位内膜病灶^[8]。

选择性雌激素受体调节剂 SERM 也是治疗子宫内膜异位症的药物之一,但使用并不是非常广泛。实验证明 SERM 对该类妇科疾病有很好的治疗效果,如雷洛昔芬(raloxifene),对良性生殖系统疾病:子宫内膜异位、子宫肌瘤,恶性疾病:乳腺癌、前列腺癌,都有治疗效果^[9]。雷洛昔芬对子宫无刺激作

用,无诱发子宫内膜癌的危险^[10]。而三苯氧胺(Tamoxifen)对乳腺癌和骨质疏松都有治疗效果,但会诱发子宫内膜增生和静脉血栓形成。在子宫内膜异位症治疗中不常用^[10]。苯卓昔芬(Bazedoxifene)对骨质疏松有治疗作用,同时对子宫内膜厚度和卵巢体积大小无影响,具有较好的安全性和可靠性^[11]。其他药物如孕三烯酮、达那唑、雄激素、米非司酮等,其应用都或多或少抑制了体内雌激素水平,从而可能导致骨量下降。所以临床工作中应注意对该类妇科疾病的关注,在治疗妇科疾病的同时检测骨转换水平,预防骨量下降。

2.2 子宫内膜癌

子宫内膜癌患者常用手术治疗的术式为子宫全切术或子宫+双侧附件全切术。子宫加卵巢全切的患者术后体内雌孕激素水平迅速下降。单纯子宫全切的患者术后也表现出雌孕激素水平的下降,一方面是由于术中切断了子宫动静脉的卵巢支脉,卵巢供血不足,导致卵巢早衰;另一方面是由于子宫本身的内分泌作用,子宫能够产生大量前列腺素,促进卵巢性激素分泌,子宫切除后也失去了其对卵巢功能的促进作用。最终都导致了卵巢功能的丧失,雌孕激素水平降低,导致骨转换失衡,骨量大量丢失。行子宫体切除术时保留子宫动脉上行支脉对保护卵巢功能起到积极作用^[12]。子宫内膜电切术能够保留患者子宫,保持了盆底的正常解剖结构,近期复发率低,且不影响远期卵巢功能,可作为替代全子宫切除的治疗异常子宫出血的微创手术方法^[13]。

很多动物实验验证卵巢功能早衰或去除卵巢导致的雌激素下降会引起骨量下降,甚至脆性骨折,而在经激素补充治疗后骨量下降可得到缓解^[14]。观察去卵巢家兔的骨密度变化及骨几何形态学变化,术后 16 w 家兔股骨骨密度明显下降^[15]。观察去卵巢大鼠的骨量变化,术后 90 d 雌激素水平明显降低,小梁骨骨量和骨密度下降,ALP(alkaline phosphatase)降低,MMP-9(matrix metalloproteinase 9)升高,股骨部位 Hyp(hydroxyproline)、Ca、P 含量也比正常值低。相比之下,微囊包埋卵巢细胞治疗后的去卵巢大鼠无以上变化^[16]。临床资料亦显示卵巢功能丧失会导致骨量丢失:观察因妇科恶性肿瘤行卵巢切除术后的患者,骨量明显下降,经雌激素+甲羟孕酮(HRT)治疗后,骨量增加^[17]。

目前研究表明,单用雌激素和联合使用其他性激素对预防骨量流失的效果差异不大。比较卵巢切除术后女性单用雌激素和同时补充雄激素的区

别,研究显示合用雄激素可抵消单用雌激素时 IGF-I 和 PICP (carboxy terminal pro-peptide of type 1 pro-collagen) 的下降, Osteocalcin 和 ICTP (cross-linked carboxy terminal telopeptide) 在两组中无明显差别,合用雄激素组瘦体重增加,两组患者在经过治疗后全身、髋关节及脊椎骨密度无明显区别。说明加用雄激素对骨量增加可能有帮助,但效果不确切^[18]。观察子宫加卵巢全切的患者单独补充雌激素后 PICP (carboxy terminal pro-peptide of type 1 pro-collagen) 水平升高,加用睾酮后对 GH、IGF-I 水平无明显影响,因此推断当雌激素补充到合适水平后,加用雄激素对减少骨量丢失无明显增益^[19]。

临床上对于因良性病变行子宫切除术后或子宫-卵巢切除术后患者可予雌激素及孕激素以防止或减轻骨量下降;对因恶性病变如子宫内膜癌患者,在行子宫及卵巢切除后常予以大量孕激素防止疾病复发和转移,考虑到药物安全性,雌激素则极少使用。单用孕激素对防止骨量丢失无明显作用。观察卵巢切除术后分别服用 CEE (conjugated equine estrogen) 和 MPA (medroxyprogesterone) 的患者的骨量变化。研究表明 CEE 可阻止骨量丢失,MPA 则不能。因为 CEE 可抑制去卵巢后骨质的重吸收,MPA 无该作用,但 MPA 可升高血清中的骨形成指标,CEE 则无这样的变化。由此可见,卵巢切除术后雌激素作用主要是抑制骨吸收,孕激素作用主要是促进骨形成。对这一类患者,可适当予以双膦酸盐等药物防治骨质疏松^[37]。观察去卵巢大鼠的骨量变化,术后 60 d 大鼠都表现为骨质疏松,给与阿伦磷酸盐治疗后骨量有所升高^[20]。

2.3 乳腺癌

雌激素敏感的乳腺癌患者在手术前后常用的雌激素抑制剂有 LHRH 促效剂(戈舍瑞林),SERM(三苯氧胺、雷洛昔芬),芳香化酶抑制剂 AIs(阿那曲唑、来曲唑)。戈舍瑞林为 LHRH 促效剂,有黄体化作用,对女性表现出可复性的去卵巢作用,使用戈舍瑞林的患者用药期间卵巢功能低下,雌激素水平低,骨量明显下降;停药 1 年后,卵巢功能有所恢复,骨量也部分恢复。选择性雌激素受体调节剂 SERM(三苯氧胺)对骨量变化的作用取决于患者本身雌激素水平。绝经前,患者体内雌激素仍维持在较高水平,此时三苯氧胺主要表现为对抗雌激素作用,对骨质有去矿化作用,促进骨量丢失;绝经后患者体内雌激素水平低下,三苯氧胺表现为类雌激素作用,保护骨质,减少骨量丢失^[21]。芳香化酶抑制剂 AIs 可

抑制雌激素到很低的水平,导致细胞因子 RANKL 数量增加,RANK 活性增强,促进破骨细胞前体和破骨细胞母细胞增殖,骨保护素水平下降,最终导致骨吸收增加,骨量下降^[22]。接受辅助化疗的乳腺癌患者,细胞毒性药物也可引起卵巢早衰,导致雌激素水平紊乱,继发骨量下降甚至脆性骨折,而这种骨量下降是不可逆的^[23]。因此,乳腺癌患者接受抗激素治疗和化疗的同时应关注骨转换水平,防治骨质疏松。但并不是所有患者都要接受抗骨质疏松治疗,大部分患者在结束治疗后骨量都会缓慢恢复,满足以下条件的患者需要防治骨质疏松:60 岁以下患者;吸烟患者;有骨质疏松家族史的患者;类固醇使用者;低 BMI 患者^[24]。这类患者防止骨质疏松常用药物有双膦酸盐、氯磷酸盐,在不增加癌症复发率的基础上补充小剂量的雌激素,同时补充钙剂和维生素 D,改变生活习惯,适量增加负重运动,避免烟酒^[25]。

2.4 Sheehan 综合征

正常垂体分泌促甲状腺素(TSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长激素(GH)、促性腺激素(FSH/LH)及泌乳素(PRL)。妊娠期垂体分泌功能亢进,垂体增生肥大,发生产后大出血时导致增大的垂体供血不足,缺血坏死,继发垂体功能减退,从而导致 Sheehan 综合征的一系列临床症状。Sheehan 综合征中一个特征表现为骨质疏松。其主要原因如下:1、促性腺激素缺乏,导致性腺机能下降,卵巢早衰,性激素水平低下;2、GH 水平低下;3、甲状旁腺素水平紊乱,钙代谢失调^[26]。研究表明,垂体功能减退的患者在治疗中辅以适量雌激素,可抑制骨量丢失^[27]。垂体切除术后患者补充性激素后可减轻骨量丢失,同时加用其他保护骨量的药效果更明显^[28]。另外,小剂量的雌激素还能够兴奋下丘脑-垂体系统,促进促性腺激素的释放,对卵巢功能恢复、防止性器官过早萎缩有帮助。还有研究表明:垂体功能低下的女性患者给与睾酮治疗后,骨量上升。这是由于垂体功能低下的患者卵巢和肾上腺功能减退,生成雄激素水平下降,一方面对骨量的直接保护作用减弱,另一方面瘦体重下降,肌肉力量减弱,对骨的机械压力作用减弱,导致骨量下降,补充雄激素后可改善以上变化,同时雄激素可转化为雌激素,提高体内雌激素水平,达到保护骨量的作用^[29,30]。性激素补充治疗可显著改善垂体功能低下导致的骨量下降,由此可推断促性腺激素缺乏导致的性腺功能低下是导致骨量下降的主要因素。有文献认为成年人垂体功能低下导致的骨量丢失主要是有由于 GH

不足,其研究发现在垂体功能低下的患者中,只有严重 GH 水平低下的患者发生明显骨量减少。其作用机制可能是由于低 GH 水平导致 IGF-I 水平低下,引起骨量下降^[31]。但这种理论未得到有力的证明,有研究表示相反的观点。Robert 等^[32]的研究表明:成年后 GH 缺乏的患者骨密度和形态正常,儿童期 GH 缺乏的患者骨密度低下主要是由于骨生长受到抑制,骨皮质薄,骨形态较正常人小。因此 GH 不足对骨转换无明显影响。在 Zgliczynski 等^[33]的研究中显示:性腺功能低下的肢端肥大症患者, GH 高于正常水平,但骨吸收率高,导致骨量下降甚至骨质疏松。所以垂体功能低下的患者骨量丢失的主导因素还是在于促性腺激素低下导致的性腺激素不足。因此,继发垂体功能低下的成年患者,如 Sheehan 综合征,为减缓骨量丢失,应适当补充性激素,同时增加钙和维生素 D 摄入量,减少骨质疏松症的发生率。

3 小结与展望

以上研究结果表明由疾病引起的女性卵巢功能和体内雌孕激素变化与骨转换率和骨量变化紧密相关。为防治骨质疏松,可根据病情和雌激素水平下降程度适当进行 HRT(性激素补充疗法),同时补充足量的钙剂和活性维生素 D;对恶性肿瘤患者,因担心其使用 HRT 后疾病复发,则要采取其他治疗方法,如降钙素、双膦酸盐、PTH、SERM 等,对治疗此类疾病引起的骨量下降甚至骨质疏松已有较明显的疗效。目前不仅要加强对已发生骨质疏松患者的治疗,更要提高女性患者对骨质疏松症的预防意识,对存在高危因素的患者进行风险评估,如用 OSTC 等方式在社区范围内进行初步的骨质疏松筛选^[34]。医务工作者应加强对该类患者的健康管理,进行健康知行信的指导和生活方式干预,对存在危险因素的患者进行全面的评估和监测。在骨质疏松发展前期得到逆转,提高患者的生活质量,减轻社会医疗负担^[35,36]。

【参 考 文 献】

- [1] 罗林枝,徐茶.骨质疏松性髓骨骨折的直接经济负担及其影响因素分析.中华流行病学杂志,26(9):669-672.
- [2] Inada M, Miyaura C. Cytokines in bone diseases. Cytokine and postmenopausal osteoporosis. Clin Calcium, 2010, 20(10):1467-1472.
- [3] Govindan S, Shaik NA, Vedicherla B. Estrogen receptor-alpha gene (T/C) Pvu II polymorphism in endometriosis and uterine fibroids. Dis Markers, 2009, 26(4):149-154.
- [4] Matsuo H. Bone loss induced by GnRHa treatment in women. Nippon Rinsho, 2003, 61(2):314-318.
- [5] Zamberlan N, Castello R, Gatti D, et al. Intermittent Etidronate partially prevents bone loss in hirsute hyperandrogenic women treated with GnRH agonist. Osteoporos Int, 1997, 7(2):133-137.
- [6] Aisaka K. Effectiveness of bisphosphonate administration during Gn-RH agonist therapy for endometriosis. Nippon Rinsho, 2009, 67(5):1027-1030.
- [7] Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, et al. Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. N Engl J Med, 1994, 331(24):1618-1623.
- [8] Surrey ES. Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: what do the data show? Curr Opin Obstet Gynecol, 2010, 22(4):283-288.
- [9] Dhingra K. Selective estrogen receptor modulation: the search for an ideal hormonal therapy for breast cancer. Cancer Invest, 2001, 19(6):649-659.
- [10] Dhingra K. Antiestrogens-tamoxifen, SERMs and beyond. Invest New Drugs, 1999, 17(3):285-311.
- [11] 徐苓,吴宜勇,刘建立,等.苯卓昔芬对健康绝经后妇女骨代谢生化指标的影响.中国药理学杂志,2007,42(12):949-952.
- [12] 袁红,史慧星.保留子宫动脉上行支大部分子宫切除术在子宫良性病变患者中的应用.河北医药,2009,31(22).
- [13] 沈伟,李鼎恒.子宫内电切术对近期卵巢功能的影响.浙江临床医学,2008,10(1).
- [14] Sevil F, Kara ME. The effects of ovariectomy on bone mineral density, geometrical, and biomechanical characteristics in the rabbit femur. Vet Comp Orthop Traumatol, 2010, 23(1):31-36. Epub 2009 Dec.
- [15] Guo XX, Zhou JL, Xu Q, et al. Prevention of Osteoporosis in Mice after Ovariectomy via Allograft of Microencapsulated Ovarian Cells. Anat Rec (Hoboken), 2009, 293(2):200-207.
- [16] Kurabayashi T, Yahata T, Honda A, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on the bone in ovariectomized women with cancer. Int J Gynaecol Obstet, 1998, 60(3):271-277.
- [17] Filter A, Nathorst-Ba J, Carlström K, et al. Effects of combined estrogen/testosterone therapy on bone and body composition in oophorectomized women. Gynecol Endocrinol, 2005, 20(3):155-160.
- [18] Sands RH, Studd JW, Jones J, et al. Comparison of the biochemical effects of testosterone and estrogen on bone markers in surgically menopausal women. Gynecol Endocrinol, 2000, 14(5):382-387.
- [19] Prior JC, Vigna YM, Wark JD, et al. Premenopausal ovariectomy-related bone loss: a randomized, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate. J Bone Miner Res, 1997, 12(11):1851-1863.
- [20] Anastassopoulos G, Panteliou S, Christopoulou G, et al. Vibrational bone characteristics versus bone density for the assessment of osteoporosis in ovariectomized rats. J Med Eng

- Technol, 2010, 34(1):35-42.
- [21] A' Sverrisdóttir T, Fornander, H, Jacobsson, et al. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18):3694-3699.
- [22] McCloskey E. Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone. *Eur J Cancer*, 2006, 42:1044-1051.
- [23] Bruning PF, Pit MJ, de Jong-Bakker M, et al. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal Breast cancer. *Br J Cancer*, 1990, 61: 308-310.
- [24] S. Sehdev md, G. Martin md, L. Sideris md, et al. Safety of adjuvant endocrine therapies in hormone receptor-positive early breast cancer. *Curr Oncol*, 2009, 16(Supplement 2):S14-23.
- [25] Catherine Van Poznak, M. D, Nicholas P. Sauter, M. D. Clinical Management of Osteoporosis in Women with a History of Breast Carcinoma. *Cancer*, 2005, 104(3):443-456.
- [26] Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, et al. Sheehan's syndrome and its impact on bone mineral density. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(5):344-349.
- [27] Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I, et al. Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156(1):55-64.
- [28] Hiroko Okinaga, Akira Matsuno, Ryo Okazaki. High risk of osteopenia and bone derangement in postsurgical patients with craniopharyngiomas, pituitary adenomas and other parasellar lesions. *Endocr J*, 2005, 52(6):751-756.
- [29] Miller KK, Biller BMK, Beauregard C, et al. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(5):1683-1690.
- [30] Karen K. Miller, Beverly M. K. Biller, Joan Hier, et al. Androgens and Bone Density in Women with Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(6):2770-2776.
- [31] Annamaria Colao, Carolina Di Somma, Rosario Pivonello, et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(6):1919-1924.
- [32] Robert D. Murray, Judith E. Adams, Stephen M. Shalet. A densitometric and morphometric analysis of the skeleton in adults with varying degrees of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(2):432-438. Epub 2005 Nov 8.
- [33] Zgliczynski W, Kochman M, Misiorowski W, et al. In acromegaly, increased bone mineral density (BMD) is determined by GH-excess, gonadal function and gender. *Neuro Endocrinol Lett*, 2007, 28(5):621-628.
- [34] 张菊英, 吴涛, 杨定焯, 等. 中国大陆地区妇女骨质疏松筛选工具探讨. *中国修复重建外科杂志*, 2007, 21(1):86-89.
- [35] 林华, 陈新, 朱秀芬, 等. 绝经后骨质疏松高危人群的健康管理干预. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2009, 2(2): 93-98.
- [36] 林华, 陈新, 朱秀芬, 等. 生活方式调整干预绝经后骨量减少. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(6): 409-413.
- [37] 包丽华, 林华, 李建华, 等. 二膦酸盐治疗对骨质疏松性骨痛、骨密度、骨强度的疗效及安全性评价. *中华老年医学杂志*, 2003, 22(11).

(收稿日期: 2010-11-15)

(上接第560页)

- [32] Coetzee M, Haag M, Kruger MC. Effects of arachidonic acid, docosahexaenoic acid, prostaglandin E (2) and parathyroid hormone on osteoprotegerin and RANKL secretion by MC3T3-E1 osteoblast-like cells. *J Nutr Biochem*, 2007, 18: 54-63.
- [33] Shen CL, Peterson J, Tatum OL, et al. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid on inflammation mediators during osteoblastogenesis. *J Med Food*, 2008, 11: 105-110.
- [34] Jurado S, Garcia-Giralt N, Diez-Perez A, et al. Effect of IL-1beta, PGE(2), and TGF-beta1 on the expression of OPG and RANKL in normal and osteoporotic primary human osteoblasts. *J Cell Biochem*, 2010, 110: 304-310.
- [35] Van'T HR, Ralston SH. Nitric oxide and bone. *Immunology*, 2001, 103: 255-261.
- [36] Diwan AD, Wang MX, Jang D, et al. Nitric oxide modulates fracture healing. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 342-351.
- [37] Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK, et al. Vitamin D receptor: key roles in bone mineral pathophysiology, molecular mechanism of action, and novel nutritional ligands. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(Suppl 2): 2-10.
- [38] Priante G, Bordin L, Musacchio E, et al. Fatty acids and cytokine mRNA expression in human osteoblastic cells: a specific effect of arachidonic acid. *Clin Sci (Lond)*, 2002, 102: 403-409.
- [39] Babcock TA, Novak T, Ong E, et al. Modulation of lipopolysaccharide-stimulated macrophage tumor necrosis factor-alpha production by omega-3 fatty acid is associated with differential cyclooxygenase-2 protein expression and is independent of interleukin-10. *J Surg Res*, 2002, 107: 135-139.

(收稿日期: 2010-11-24)