

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.18.042

女性年龄相关的性激素水平与骨代谢指标的关系*

潘丰慧 杨海燕 王 惠 李 曼 胡 云[△]

(南京大学医学院附属鼓楼医院老年科 江苏 南京 210008)

摘要 目的:探讨女性性激素水平与骨代谢指标的关系。**方法:**202例女性按年龄分为<40、40~49、50~59、60~69、≥70岁组,用化学发光法测定血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、睾酮(TES)和骨钙素(OC)、I型胶原羧基端肽β特殊序列(β-CTX)、I型前胶原氨基端前肽(PINP)。比较各组间性激素水平与骨代谢指标的差异,并进一步分析其相关性。**结果:**血清FSH和LH随年龄增长而升高,50岁以后达高峰;E2随年龄增长而降低,50岁以后各年龄组显著低于49岁以下年龄组($P<0.05$);血清OC、β-CTX、PINP随年龄增长而升高,50岁以后各年龄组显著高于49岁以下年龄组($P<0.05$)。校正年龄后,血清FSH、LH与OC、β-CTX呈显著正相关,E2与β-CTX呈显著负相关(均 $P<0.01$)。将FSH、LH、E2水平由低到高分成四等分组,随着FSH、LH的递增,OC、β-CTX逐渐递增;随着E2水平的递增,β-CTX逐渐递减(趋势 P 均 <0.05)。多元线性回归分析显示,FSH与β-CTX独立正相关($\beta=0.218, P=0.033$),LH与OC独立正相关($\beta=0.322, P=0.004$),而E2与OC、β-CTX、PINP均未见独立相关性。**结论:**女性骨代谢与循环中性激素水平变化有关,其主要影响因素可能是FSH、LH水平的增加,雌激素水平的下降可能起次要作用。

关键词:性激素;骨代谢指标;女性

中图分类号:R588;R711 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)18-3579-04

Relationship of Age-related Levels of Serum Sex Hormones with Bone Metabolism Markers in Women*

PAN Feng-hui, YANG Hai-yan, WANG Hui, LI Man, HU Yun[△]

(Department of Geriatrics, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between serum sex hormones and bone metabolism markers. **Methods:** Total of 202 women were divided into <40, 40~49, 50~59, 60~69, and ≥70 years groups. The serum concentrations of FSH, LH, E2, TES and OC, PINP, β-CTX were measured by chemiluminescence. The differences of serum sex hormones and bone metabolism markers were compared among the groups, as well as the correlation between them were analysed. **Results:** The levels of serum FSH and LH were increased with age, and reached the peak after 50 years old. The level of serum E2 was decreased with age, after 50 years groups were significantly lower than before 49 years groups ($P<0.05$). The levels of serum OC, β-CTX, PINP were increased with age, after 50 years groups were significantly higher than before 49 years groups ($P<0.05$). After adjusting age, serum FSH and LH had markedly positive correlation with OC and β-CTX, and serum E2 had markedly negative correlation with β-CTX (all $P<0.01$). FSH, LH and E2 were divided into quartiles. With the increased quartiles of serum FSH and LH, OC and β-CTX were increased, while β-CTX was decreased with the increased quartiles of serum E2(all P for trend <0.05). Multiple linear regression analysis revealed that serum FSH was independently positive associated with β-CTX($\beta=0.218, P=0.033$), and LH was independently positive associated with OC($\beta=0.322, P=0.004$). While, there was no independent correlation between E2 and OC, β-CTX, PINP. **Conclusions:** Bone metabolism is correlated with serum sex hormones in women. The most critical factor for bone metabolism is FSH and LH, while a decreased level of estrogen may be secondary.

Key words: Sex hormones; Bone metabolism markers; Female

Chinese Library Classification(CLC): R588; R711 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)18-3579-04

前言

随着我国步入老龄化社会,骨质疏松症的患病率逐年升高,女性骨质疏松症的患病率明显高于男性,而且发病年龄比

* 基金项目:江苏省卫计委科研基金项目(BJ15005)

作者简介:潘丰慧(1988-),硕士研究生,住院医师,主要研究方向:骨质疏松症的预防与早期诊断,
电话:13851790867, E-mail: pfh320@126.com

[△] 通讯作者:胡云,博士生导师,主任医师, E-mail: huyundr@sina.com

(收稿日期:2017-01-05 接受日期:2017-01-24)

男性早,尤其是绝经后骨质疏松更为多见,应引起高度的重视^[1]。雌激素的缺乏曾被广泛认为是绝经后骨量丢失的主要原因,并以雌激素替代治疗作为预防和治疗绝经后骨质疏松的基础治疗^[2]。然而,有研究表明在围绝经期阶段,虽然雌激素水平较绝经前没有明显变化,但骨量仍有快速下降^[3],这提示可能存在雌激素以外的因素影响骨量丢失。近年来有研究表明,垂体分泌的促性腺激素刺激破骨细胞的活性,与骨转换和骨量变化密切相关^[4,5]。但目前关于女性性激素水平改变与骨代谢指标的相关性,文献报道不一。因此,本研究拟进一步探讨女性性激素水平和骨代谢指标的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年8月~2016年7月在南京鼓楼医院就诊和体检的女性患者202例,年龄范围25~88岁,平均年龄(57.4±14.5)岁。其中绝经前74例,绝经后118例。研究对象排除:(1)患有影响骨代谢的各种疾病,如慢性肝病和肾病,甲状腺和甲状旁腺疾病、库欣综合征等内分泌代谢疾病,血液、风湿免疫性疾病,慢性消耗性疾病,近期有骨折史;(2)服用影响骨代谢及性激素的药物,如糖皮质激素、避孕药、雌激素、甲状腺激素、降钙素、双磷酸盐、维生素D、含钙类药物、巴比妥类等;(3)患有影响促性腺激素分泌的脑垂体-性腺轴疾病。

1.2 研究方法

所有受试者晨时空腹采血,绝经前妇女抽血时间为月经周期第3~5天^[6],绝经后妇女抽血时间不限。采用酶化学发光法检

测血清FSH、LH、E2、TES(德国西门公司,IMMULITE2000)。采用电化学发光法检测血清OC、β-CTX、PINP(德国罗氏公司,Cobas e601)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行数据统计。数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所有数据进行正态性及方差齐性检验,FSH、LH、E2呈偏态分布,均经自然对数(ln)转换为正态分布后再进行统计。采用单因素方差分析比较各年龄组之间的差异;采用Pearson相关和偏相关分析性激素和骨代谢指标的相关性;采用多元线性回归分析FSH、LH和E2对骨代谢指标的影响,及骨代谢指标随FSH、LH、E2水平变化的分布趋势。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各年龄组性激素和骨代谢水平的比较

我们把202例女性按年龄<40、40~49、50~59、60~69、≥70岁分组,结果显示,血清FSH和LH水平在<40岁组最低,40~49岁组较<40岁组显著升高($P < 0.05$);50~59、60~69、≥70岁组FSH、LH水平进一步升高,且较<40、40~49岁组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清E2水平随年龄增长而降低,50~59、60~69、≥70岁组显著低于<40、40~49岁组($P < 0.05$)。血清TES水平在各年龄组之间未见显著差异($P > 0.05$)。血清OC、β-CTX、PINP水平在50~59、60~69、≥70岁组显著高于<40、40~49岁组($P < 0.05$)(结果见表1)。

表1 各年龄组性激素和骨代谢水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of sex hormones and bone metabolism in different age groups

Age group	n	FSH(mIU/mL)	LH(mIU/mL)	E2(pmol/L)	TES(nmol/L)
<40	20	4.9±1.6	6.1±2.9	395.9±91.6	0.86±0.26
40~49	44	19.4±7.4*	12.9±7.3*	354.2±88.5	0.83±0.29
50~59	56	59.2±13.1 [#]	25.0±9.3 [#]	164.6±49.9 [#]	0.81±0.26
60~69	36	52.9±13.9 [#]	22.0±6.3 [#]	110.2±43.5 [#]	0.80±0.20
≥70	46	48.7±14.0 [#]	20.9±5.0 [#]	95.8±18.6 [#]	0.83±0.30
Age group	n	OC(ng/mL)	β-CTX(ng/mL)	PINP(ng/mL)	
<40	20	16.4±4.0	0.29±0.09	35.5±13.9	
40~49	44	19.2±5.4	0.35±0.10*	41.1±11.8	
50~59	56	26.1±8.5 [#]	0.49±0.16 [#]	52.6±15.9 [#]	
60~69	36	24.5±7.2 [#]	0.48±0.16 [#]	49.5±10.8 [#]	
≥70	46	23.1±7.3 [#]	0.44±0.15 [#]	56.6±16.5 [#]	

Note: Compared with <40 age group, * $P < 0.05$; Compared with <40, 40~49 age groups, [#] $P < 0.05$; Compared with <40, 40~49, 50~59 age groups, [#] $P < 0.05$.

2.2 血清FSH、LH、E2、TES水平与骨代谢指标的相关性

血清FSH、LH与OC、β-CTX、PINP均显著正相关(均 $P < 0.01$);血清E2与OC、β-CTX显著负相关(均 $P < 0.05$),而与PINP无显著相关性($P > 0.05$);血清TES与OC、β-CTX、PINP均无显著相关性($P > 0.05$)。校正年龄后,血清FSH、LH与OC、β-CTX仍显著正相关(均 $P < 0.01$),而与PINP无显著相关性($P > 0.05$);校正年龄后,E2与β-CTX仍显著负相关($P < 0.01$),而与OC无显著相关性($P > 0.05$)(结果见表2)。

2.3 血清FSH、LH、E2对骨代谢指标的影响

分别以OC、β-CTX、PINP为因变量,以年龄、FSH、LH和E2为自变量,进行多元线性回归分析,结果显示,FSH与β-CTX独立正相关($\beta = 0.218$, $P = 0.033$),LH与OC独立正相关($\beta = 0.322$, $P = 0.004$),而E2与OC、β-CTX、PINP均未见独立相关性(结果见表3)。

2.4 血清FSH、LH、E2的变化对骨代谢指标的影响

将FSH、LH、E2按四分位数由低到高分成4组,结果发

现,校正年龄后,随着 FSH(Q1 $\geq$ 1.62~18, Q2 $\geq$ 18.1~41.8, Q3 $\geq$ 41.9~59.6, Q4 $\geq$ 59.7~88)、LH (Q1 $\geq$ 1.35~12.6, Q2 $\geq$ 12.7~17.8, Q3 $\geq$ 17.9~26.1, Q4 $\geq$ 26.2~50.2)水平的升高,与其对应的 OC、 β -CTX 水平逐渐递增 (趋势 P 均 <0.05), 而 PINP 水平未随 FSH、LH 递增呈趋势改变 (趋势 P 均 >0.05); 随着 E2 (Q1 $\geq$ 73.4~94.3, Q2 $\geq$ 94.4~115, Q3 $\geq$ 116~315, Q4 $\geq$ 316~580)水平的升高, β -CTX 水平逐渐递减 (趋势 P <0.05), 而 OC、PINP 水平未随 E2 递增呈趋势改变 (趋势 P 均 >0.05) (结果见图 1)。

表 2 血清性激素与骨代谢指标的相关系数

Table 2 The correlation coefficient between serum sex hormone and bone metabolism

	FSH		LH		E2		TES	
	r	P-r	r	P-r	r	P-r	r	P-r
OC	0.359**	0.334**	0.367**	0.343**	-0.146*	-0.096	-0.029	-0.027
β -CTX	0.473**	0.451**	0.423**	0.393**	-0.262**	-0.212**	-0.042	-0.040
PINP	0.184**	0.082	0.222**	0.139	0.068	0.043	0.098	0.105

Note: r is Pearson correlation coefficient, P-r is the partial correlation coefficient, **P <0.01 ; *P <0.05 .

表 3 血清 FSH、LH、E2 与骨代谢指标的多元线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis of serum FSH, LH, E2 and bone metabolism markers

Dependent variable	FSH			LH			E2		
	β	t	P	β	t	P	β	t	P
OC	0.207	1.783	0.076	0.218	2.141	0.033	0.023	0.282	0.778
β -CTX	0.322	2.922	0.004	0.170	1.759	0.080	-0.045	-0.590	0.556
PINP	0.044	0.361	0.718	0.191	1.770	0.078	0.007	0.081	0.936

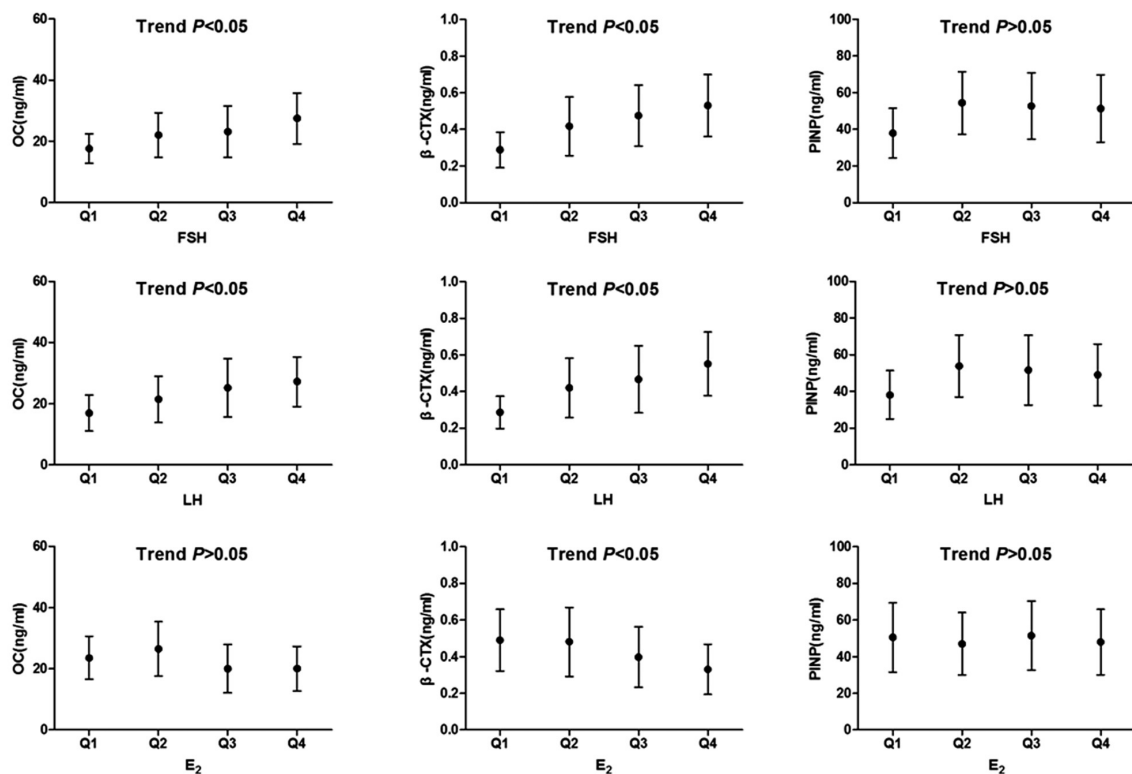
图 1 骨代谢指标随 FSH、LH、E2 水平的变化趋势($\bar{x}\pm s$)

Fig.1 Changes of bone metabolic markers with FSH, LH and E2

3 讨论

我们的研究结果显示,随年龄的增长,血清 FSH、LH 水平升高,E2 水平下降,血清性激素水平与骨代谢指标显著相关,血清 FSH 与 β -CTX 独立正相关,LH 与 OC 独立正相关。

女性绝经后卵巢功能衰退,雌激素水平下降,通过下丘脑-垂体负反馈调节机制,促进垂体前叶分泌 FSH、LH^[7]。Rannevik

等^[8]研究显示,女性大约在绝经前 5 年开始,血循环中 FSH 和 LH 就明显增加,FSH 在绝经后 2~3 年水平最高,LH 在绝经后 1 年水平最高,之后随年龄的增长而下降。我们的研究结果也显示,血清 FSH、LH 水平从 40 岁以后年龄组即开始显著性升高,而血清 E2 水平从 50 岁以后年龄组才开始有显著性下降,提示血清促性腺激素水平的变化早于雌激素水平的变化。

骨代谢指标分为骨形成标志物和骨吸收标志物,目前国际

上多推荐 β -CTX 为首选骨吸收标志物, PINP 为首选骨形成标志物^[9]。OC 代表了骨转化水平的综合状态, OC 是成骨细胞合成的一种小的蛋白质, 在成骨细胞合成类骨质时释放, 但破骨细胞骨吸收时 OC 也会增高^[10]。我们的研究显示, 女性在 50 岁以后各年龄组 OC、 β -CTX、PINP 水平明显升高, 提示老年患者破骨和成骨活性同时增强, 骨转化水平增高。而 β -CTX 在 40 岁以后即开始升高, 提示绝经前女性骨代谢以破骨活性增强为特征。

传统的理论认为雌激素水平的下降和缺乏是导致女性年龄相关骨量减少的单纯因素。雌激素可保护成骨细胞, 促进骨形成, 也可通过 RANKL 途径抑制破骨细胞分化和成熟, 从而影响骨代谢^[11,12]。我们的研究显示, 校正年龄后, E2 与 β -CTX 仍有显著负相关性, 随血清 E2 水平的递增, β -CTX 亦随之降低, 提示雌激素水平增加与破骨活性降低有关。

但近来有研究发现, 小鼠和人类的破骨细胞和它们的前体均表达 FSH 受体, FSH 可刺激破骨细胞的形成和功能, 可不依赖于雌激素来调节骨代谢^[13]。对绝经后妇女的人体研究发现, 血清 FSH 可能通过剂量依赖的方式上调 Rank、Mmp-9、Trap、Cathepsin K mRNA 表达, 而介导破骨细胞在骨吸收中发挥重要作用^[14]。目前 LH 引起骨代谢改变的机制尚不全清楚, 有文献报道, LH 受体除了表达于性腺细胞表面, 还表达在多种细胞表面。小鼠成骨细胞表达 LH 受体, LH 受体的减少可致骨密度明显下降^[15]。另有研究表明, 肾上腺细胞表达 LH 受体, 卵巢切除后 LH 水平增高可刺激皮质醇分泌, 该作用可能促进了骨分解^[16]。所以目前 LH 对骨代谢的影响作用仍不明确。

我们的研究显示, 校正年龄后, FSH、LH 与 OC、 β -CTX 仍有显著正相关性, 随着血清 FSH、LH 水平四分位数的递增, OC、 β -CTX 随之升高, 这与 Antonia 和 Wu 等^[17,18]的研究结果类似。进一步采用多元线性回归分析法, 比较了 FSH、LH 和 E2 对骨代谢指标的影响, 发现 FSH 水平升高与骨吸收指标 β -CTX 独立正相关, LH 水平升高与骨转化指标 OC 独立正相关, 而 E2 与 OC、 β -CTX、PINP 均未见独立相关性。近来, 我国学者研究结果也显示, 绝经期女性血清 FSH 水平与 CTX 独立正相关^[19,20], 与我们的研究结果类似。以上现象提示, 影响女性骨代谢变化的主要因素可能是 FSH、LH, 而不是雌激素, 血清 FSH 水平的升高可能是绝经期女性骨量减少的主要原因。雄激素水平在女性患者中普遍较低, 对骨代谢指标无明显影响。

雌激素是治疗绝经后骨质疏松的传统方法之一。但雌激素替代疗法会增加雌激素敏感性肿瘤如乳腺癌、子宫内膜癌的发生, 增加冠心病和血栓性疾病的发生, 在临床应用上受到一定的限制。在体外实验中, FSH 抗体和 FSH 特异性结合, 可减弱 FSH 激活破骨细胞形成的作用^[21]。给卵巢切除的小鼠注射 FSH 抗体, 可以改善骨量减少^[22]。这提示 FSH 的阻断剂可能在未来成为骨质疏松治疗的一种方法。

综上所述, 我们的研究表明女性随年龄增长的骨代谢变化主要决定因素可能是 FSH、LH 水平的增加, 雌激素水平的下降可能只起次要作用。这一研究结论将提示人们关注促性腺激素对女性骨代谢所产生的影响, 为将来 FSH 作为骨质疏松治疗靶点提供有利的依据。

参考文献 (References)

- [1] 张智海, 刘忠厚, 石少辉, 等. 中国大陆地区以 -2.5SD 为诊断的骨质疏松症发病率文献回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 1-8
Zhang Zhi-hai, Liu Zhong-hou, Shi Shao-hui, et al. A retrospective literature study of osteoporosis incidence based on -2.5SD criteria in mainland China[J]. Chin J Osteoporosis, 2015, 21(1): 1-8
- [2] Han Y, Zou SE, Long QQ, et al. The incidence and characteristics of uterine bleeding during postoperative GnRH agonist treatment combined with estrogen-progestogen add-back therapy in endometriosis patients of reproductive age [J]. Int J Clin Exp Med, 2013, 6(7): 583-588
- [3] Sowers MR, Zheng H, Greendale GA, et al. Changes in Bone Resorption Across the Menopause Transition: Effects of Reproductive Hormones, Body Size, and Ethnicity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(7): 2854-2863
- [4] Wu XY, Yu SJ, Zhang H, et al. Early bone mineral density decrease is associated with FSH and LH, not estrogen [J]. Clin Chim Acta, 2013, 415: 69-73
- [5] Imai Y. Bone metabolism by sex hormones and gonadotropins[J]. Clin Calcium, 2014, 24(6): 815-819
- [6] Randolph JF Jr, Crawford S, Denerstein L, et al. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(8): 3034-3040
- [7] Li W, Liu C, Wang H. Screening for specific biomarkers in the serum of postmenopausal osteoporosis patients using proteomic fingerprint techniques[J]. Biomed Rep, 2013, 1(1): 129-133
- [8] Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density [J]. Maturitas, 2008, 61(1-2): 67-77
- [9] Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis [J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(8): 1271-1274
- [10] Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations[J]. Ann Clin Biochem, 2014, 51(Pt 2): 189-202
- [11] Guo YS, Sun Z, Ma J, et al. 17 β -Estradiol inhibits ER stress-induced apoptosis through promotion of TFII-I-dependent Grp78 induction in osteoblasts[J]. Lab Invest, 2014, 94(8): 906-916
- [12] Khosla S. Update on estrogens and the skeleton[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(8): 3569-3577
- [13] Robinson LJ, Tourkova I, Wang Y, et al. FSH-receptor isoforms and FSH-dependent gene transcription in human monocytes and osteoclasts[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(1): 12-17
- [14] Wang J, Zhang W, Yu C, et al. Follicle-Stimulating Hormone increase the risk of postmenopausal osteoporosis by stimulating osteoclast differentiation[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0134986
- [15] Yarram SJ, Perry MJ, Christopher TJ, et al. Luteinizing Hormone Receptor Knockout (LuRKO) Mice and Transgenic Human Chorionic Gonadotropin (hCG)-Overexpressing Mice (hCG)[J]. Endocrinology, 2003, 144(8): 3555-3564

- hormone receptor- β in mice predisposes to the development of mammary tumors[J]. *Oncogene*, 2011, 30(30): 3381-3390
- [20] Guarino M. Src signaling in cancer invasion[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 223(1): 14-26
- [21] Park JW, Zhao L, Webb P, et al. Src-dependent phosphorylation at Y406 on the thyroid hormone receptor β confers the tumor suppressor activity[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20): 10002-10016
- [22] Lu C, Zhao L, Ying H, et al. Growth activation alone is not sufficient to cause metastatic thyroid cancer in a mouse model of follicular thyroid carcinoma[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(4): 1929-1939
- [23] Kim WG, Guigon CJ, Fozzatti L, et al. SKI-606, a Src inhibitor, reduces tumor growth, invasion, and distant metastasis in a mouse model of thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5): 1281-1290
- [24] Kim DW, Zhao L, Hanover J, et al. Thyroid hormone receptor β suppresses SV40-mediated tumorigenesis via novel nongenomic actions[J]. *Am J Cancer Res*, 2012, 2(5): 606-619
- [25] Martí nez-Iglesias O, García-Silva S, Tenbaun SP, et al. Thyroid hormone receptor β acts as a potent suppressor of tumor invasiveness and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(2): 501-509
- [26] Ashihara E, Takada T, Maekawa T. Targeting the canonical Wnt/ β -catenin pathway in hematological malignancies [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(6): 665-671
- [27] Ghahhari NM, Babashah S. Interplay between microRNAs and WNT/ β -catenin signalling pathway regulates epithelial-mesenchymal transition in cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(12): 1638-1649
- [28] Guigon CJ, Kim DW, Zhu X, et al. Tumor suppressor action of liganded thyroid hormone receptor β by direct repression of β -Catenin gene expression[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(11): 5528-5536
- [29] Chi HC, Liao CH, Huang YH, et al. Thyroid hormone receptor inhibits hepatoma cell migration through transcriptional activation of Dickkopf 4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(1): 60-65
- [30] Liao CH, Yeh CT, Huang YH, et al. Dickkopf 4 positively regulated by the thyroid hormone receptor suppresses cell invasion in human hepatoma cells[J]. *Hepatology*, 2012, 55(3): 910-920
- [31] Wang YH, Huang ML. Organogenesis and tumorigenesis: insight from the JAK/STAT pathway in the Drosophila eye [J]. *Dev Dyn*, 2010, 239(10): 2522-2533
- [32] Park JW, Zhao L, Cheng SY. Inhibition of estrogen-dependent tumorigenesis by the thyroid hormone receptor β in xenograft models [J]. *Am J Cancer Res*, 2013, 3(3): 302-311
- [33] Alamiño VA, Mascanfroni ID, Montesinos MM, et al. Antitumor responses stimulated by dendritic cells are improved by triiodothyronine binding to the thyroid hormone receptor β [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(7): 1265-1274
- [34] Nazarkina ZhK, Laktionov PP. Preparation of dendritic cells for cancer immunotherapy[J]. *Biomed Khim*, 2015, 61(1): 30-40
- [35] Mascanfroni ID, Montesinos Mdel M, Alamiño VA, et al. Nuclear factor (NF)- κ B-dependent thyroid hormone receptor β 1 expression controls dendritic cell function via Akt signaling [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(13): 9569-9582

(上接第 3582 页)

- [16] Mansell JP. Bone phenotypes in response to gonadotropin misexpression: the role for gonadotropins in postmenopausal osteoporosis[J]. *Int J Gen Med*, 2008, 30(1): 51-57
- [17] García-Martín A, Reyes-García R, García-Castro JM, et al. Role of serum FSH measurement on bone resorption in postmenopausal women[J]. *Endocrine*, 2012, 41(2): 302-308
- [18] Wu XY, Wu XP, Xie H, et al. Age-related changes in biochemical markers of bone turnover and gonadotropin levels and their relationship among Chinese adult women [J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(2): 275-285
- [19] Ma L, Song Y, Li C, et al. Bone turnover alterations across the menopausal transition in south-eastern Chinese women [J]. *Climacteric*, 2016, 19(4): 400-405
- [20] Wang B, Song Y, Chen Y, et al. Correlation analysis for follicle-stimulating hormone and C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen in menopausal transition women with osteoporosis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 2417-2422
- [21] Zhu LL, Tourkava I, Yuen T, et al. Blocking FSH Action Attenuates Osteoclastogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(1): 54-58
- [22] Zhu LL, Blair H, Cao J, et al. Blocking antibody to the β -subunit of FSH prevents bone loss by inhibiting bone resorption and stimulating bone synthesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(36): 14574-14579