

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.18.044

· 专论与综述 ·

甲状腺激素受体 β 与肿瘤关系研究进展 *

张洋洋 彭效祥 孙艳丽 赵荣兰[△]

(潍坊医学院医学检验学系纳米医学技术研究所; 潍坊医学院临床检验诊断学山东省 " 十二五 " 高校重点实验室;

潍坊医学院附属医院山东省临床检验重点专科 山东 潍坊 261053)

摘要: 甲状腺激素受体(thyroid hormone receptors, TRs)是一种配体依赖性转录因子,由 $TR\alpha$ 和 $TR\beta$ 基因编码。在哺乳动物中已发现多个不同的 TR 亚型,分别由 $TR\alpha$ 和 $TR\beta$ 基因由于转录起始位点的不同或选择性剪接而产生的若干同工体。近年来被越来越多的研究证实 TRs 除参与调控机体正常的发育和代谢平衡外,还具有对肿瘤发生的调节作用,尤其是 $TR\beta$ 亚型在肿瘤的发生、发展及转移等过程中发挥重要的生物学作用,表现出了明显的肿瘤抑制功能。在多种肿瘤组织中可检测到 $TR\beta$ 表达的降低甚至缺失。 $TR\beta$ 参与调控细胞内多个信号转导通路,与肿瘤的发生发展密切相关。对 $TR\beta$ 参与的细胞内调控机制的研究有助于在分子水平上对肿瘤的发生发展作更深入的了解,以发掘新的肿瘤治疗靶点。本文主要对 $TR\beta$ 与肿瘤关系的研究进展进行综述。

关键词: 甲状腺激素受体;甲状腺激素受体 β ; 肿瘤; 综述

中图分类号: R730.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2017)18-3588-04

Progress on the Relationship between Thyroid Hormone Receptor β and Tumor*

ZHANG Yang-yang, PENG Xiao-xiang, SUN Yan-li, ZHAO Rong-lan[△]

(Institute of Nanomedicine Technology, Department of Laboratory Medicine, Weifang Medical University; Institutional Key Laboratory of clinical laboratory Diagnostics, 12th 5-Year project of Shandong Province, Weifang Medical University; Key discipline of Clinical Laboratory medicine of Shandong Province, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang, Shandong, 261053, China)

ABSTRACT: Thyroid hormone receptors (TRs) coded by $TR\alpha$ and $TR\beta$ genes are a kind of ligand dependent transcription factor. In mammals, a number of different TR subtypes have been found, and because of different transcript start position or alternative splicing, each subtype has several isoforms. In recent years, more and more researches have confirmed that TRs have a regulating effect on tumorigenesis in addition to the regulation of normal body development and metabolic balance, especially $TR\beta$ subtype plays an important biological role in the occurrence, development and metastasis of tumor, and shows a significant tumor suppressor function. In a variety of tumor tissues, the expression of $TR\beta$ reduced or even lost. $TR\beta$ is involved in the regulation of intracellular signal transduction pathways closely relating to the occurrence and development of tumor. The studies on the mechanism of intracellular regulation of $TR\beta$ are helpful to understand the development of tumor at the molecular level, and to explore new therapeutic targets for tumor therapy. This study gives a review on the relationship between $TR\beta$ and tumor.

Key words: Thyroid hormone receptor; Thyroid hormone receptor β ; Tumor; Review

Chinese Library Classification(CLC): R730.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)18-3588-04

前言

甲状腺激素受体(thyroid hormone receptors, TRs)是一种配体依赖性转录因子,在哺乳动物中已发现多个不同的 TR 亚型,分别由 $TR\alpha$ 和 $TR\beta$ 两基因由于转录起始位点的不同或选择性剪接而产生的同工体。 $TR\beta$ 基因位于人染色体 3p24.3,又称 c-erbA2 和 c-erbA β ,主要包括 $TR\beta 1$ 、 $TR\beta 2$ 、 $TR\beta 3$ 及 $TR\Delta\beta 3$ 。除 $TR\Delta\beta 3$ 外,其余均可结合 T3 和甲状腺激素 DNA 调

控原件被视为功能性受体。近年来,大量研究证实 $TR\beta$ 受体亚型除参与调节机体正常发育和代谢平衡外,尚表现出了明显的肿瘤抑制功能^[1],目前 $TR\beta$ 作为肿瘤治疗的一个新的分子靶标备受关注。研究显示 $TR\beta$ 基因的转录及结构异常与肿瘤的发生、发展密切相关^[2,3]。本文就近年来 $TR\beta$ 与肿瘤关系的研究进展进行综述。

1 $TR\beta$ 与肿瘤的发生发展

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81301737);山东省自然科学基金项目(ZR2015HL025;ZR2015HL036)

作者简介:张洋洋(1989-),硕士研究生,主要研究方向:分子内分泌与骨代谢,电话:15650270997,E-mail: yang05370223@126.com

[△] 通讯作者:赵荣兰,博士,副教授,主要研究方向:分子内分泌与骨代谢,E-mail: zhaoronglan76@sina.com

(收稿日期:2016-10-10 接受日期:2016-11-03)

1.1 肿瘤内 TRβ 表达量的变化

人多种类型肿瘤与 TRβ 基因突变、表达降低甚至缺失密切相关, TRβ 基因表观遗传失活或缺失容易引起 TRβ 表达量的降低。目前大量研究显示在胃癌^[4]、乳腺癌^[5]、肺癌^[6]、甲状腺癌^[7]及急性淋巴细胞白血病^[8]等肿瘤细胞中,均发现 TRβ 基因启动子区异常甲基化,进而导致基因表达沉默,mRNA 表达降低;在肝癌^[9]、肾癌^[10]、乳腺癌^[11,12]及非霍奇金淋巴瘤^[13]等肿瘤细胞中发现不同程度的 TRβ 突变及缺失现象。除上述报道外,另有研究显示在肾透明细胞癌及甲状腺癌的癌细胞内某些过量的 microRNAs 使 TRβ 基因表达沉默,导致 TRβ 的含量降低^[14,15]。

1.2 TRβ 在肿瘤发生发展中的作用

研究证实 TRβ 基因表观遗传失活或缺失可促进肿瘤的发生和发展。在胃癌组织, TRβ 基因启动子区过度甲基化与肿瘤浸润、淋巴结转移及远处转移等临床病理特征相关联^[2]。在小鼠 (TRα^{-/-}/TRβ^{-/-})模型中发现,随着饲养时间的延长,缺陷鼠体内可自发性形成滤泡性甲状腺癌,出现从早期增生到累及包膜、血管浸润、上皮-间质细胞的转化及最终的远处转移等多种病理变化^[16]。而转染 TRβ 重组质粒的人甲状腺癌细胞株 (FTC-133 和 FTC-236)经体外培养,TRβ 的稳定表达明显抑制癌细胞的增殖和转移;将转染 TRβ 重组质粒的癌细胞接种至裸鼠体内后,TRβ 的表达可明显下调血管内皮生长因子的生成,通过抑制瘤内新生血管的形成从而抑制体内肿瘤的生长^[17]。上述研究提示 TRβ 在肿瘤发生、发展过程中发挥抑制肿瘤的作用。

鉴于上述 TRβ 的重要生物学作用, TRβ 基因突变极有可能促进肿瘤的发生、发展,目前越来越多的研究已经证实 TRβ 突变体(TRβPV)具有致癌性。TRβ^{PV/PV}小鼠和 TRα^{-/-}/TRβ^{-/-}小鼠均可自发发展成甲状腺癌,前者的恶性程度更高,将两小鼠癌细胞的基因表达谱对比分析,结果显示, TRβ^{PV/PV}小鼠癌细胞内表达改变的基因中 42.7%的与肿瘤发生及转移相关,其它的与转录调控、RNA 加工、细胞增殖及凋亡、血管生成和改建细胞骨架等功能密切相关^[18]。另外,研究证实未生育的雌性 TRβ^{PV/PV}小鼠更易发生乳腺上皮增生及乳腺肿瘤^[19]。由此可见,TRβPV 除丧失 TRβ 的抑瘤作用外,还获得致癌活性。TRβPV 的致癌性不仅仅依赖 PV 的突变序列,在 TRβ 基因 C 端发生移码突变的 Mkar, Mdb5 及 AM 的突变序列同样具有致癌活性^[3]。

2 TRβ 影响肿瘤发生发展的机制

肿瘤的发生发展与多个信号通路及功能分子密切相关。TRβ 在抑制肿瘤细胞的生长、分化和转移等方面发挥着重要的作用,其影响肿瘤发生与发展的主要通路概括如下。

2.1 Src 信号通路

Src 蛋白是一类非受体酪氨酸激酶,由原癌基因 c-Src 编码,通过多条信号通路介导细胞内信号传递,可增加细胞存活,促进细胞增殖,改建细胞骨架及粘附系统等。在多种类型的癌组织内 Src 的活性明显增加,可参与癌细胞的侵袭、上皮-间质转化及远端转移等多种与肿瘤进展相关的过程^[20]。目前研究表明 TRβ1 与其配体 T3 结合后可下调 Src 的活性,抑制肿瘤细胞的增殖及侵袭力^[21]。Park 等经一系列实验证实 Src 可使 TRβ1Y406 位点酪氨酸磷酸化,启动 T3 诱导的 TRβ1 降解,调

控 Src 通路活性;无 T3 时,Src 与 TRβ1 结合,使 Src 活化,激活 Src-粘着斑激酶 (focal adhesion kinase,FAK)-细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路,增强了肿瘤细胞的增殖和侵袭力;T3 存在并与磷酸化的 TRβ1 结合时,TRβ1 与结合的 Src 解离,TRβ1 降解,减弱 Src-FAK-ERK 信号通路;突变的 TRβ (TRβ1Y406F)缺失了 Src 磷酸化位点,虽能与 T3 结合,但不能被诱导降解,与 TRβ1 结合的 Src 持久活化,导致 Src-FAK-ERK 信号通路持续激活^[21]。与此同时,TRβPV 可通过多种机制激活整合素-Src-FAK-p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号通路,影响细胞骨架的重建进而促进肿瘤细胞的迁移及侵袭^[22]。另外,Src 抑制剂在甲状腺癌治疗中作为抗肿瘤、抗转移药物有更好的治疗效果。在给患有转移性甲状腺癌的 TRβ^{PV/PV}Pten^{-/-}小鼠使用 Src 抑制剂 SKI-606 之后,与对照组相比,SKI-606 可明显抑制肿瘤的生长,提高小鼠的生存率^[23]。

2.2 PI3K-AKT 信号通路

磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 由一个调节亚基 (p85α, p85β 或 p55γ) 和一个催化亚基 (p110) 组成,具有磷脂酰肌醇激酶的活性。TRβPV 可以高亲和性的与 PI3K 蛋白 p85α 的 CSH2 区域结合,异常激活 PI3K-丝/苏氨酸激酶 (serine threonine kinase, AKT)-ERK/信号传导和转录激活因子 (STAT3) 通路,促进细胞的增殖及侵袭,抑制细胞的凋亡^[3]。在裸鼠异种移植模型中发现,经猿猴病毒 40 (simian virus-40, SV40) 大 T 抗原永生化的人甲状腺上皮细胞可迅速诱发肿瘤形成,肿瘤的发展可完全被甲状腺上皮细胞内稳定表达的 TRβ 所抑制^[24]。已往研究表明癌蛋白 SV40 大 T 抗原可结合并抑制 p53 及 Rb 肿瘤抑制基因,从而促进肿瘤的形成。TRβ 可与 p53 及 Rb 竞争性结合 SV40 大 T 抗原,TRβ 与 SV40 大 T 抗原的相互作用导致 Rb 和 p53 的再活化,Rb 活化可抑制细胞周期进程;p53 活化可增加 Pten 基因的表达,减弱 PI3K-AKT 信号,进而降低细胞增殖并诱导细胞凋亡,从而发挥抑制肿瘤的作用^[24]。另外,TRβ1 能抑制肿瘤细胞内表皮生长因子、转化生长因子-β 及胰岛素样生长因子-1 引起的增殖反应,减弱 PI3K 信号通路的活性^[25]。TRβ 也可降低 AKT 蛋白的磷酸化水平,减弱 PI3K-AKT-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)-核糖体蛋白 S6 激酶 (ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) 信号通路,抑制体内肿瘤的生长^[17]。

2.3 Wnt/β-Catenin 信号通路

Wnt/β-连环蛋白 (β-Catenin) 信号通路可促进肿瘤细胞的增殖、转化和转移与多种肿瘤的发生和发展密切相关^[26,27]。β-Catenin 在细胞内的异常堆积可持续激活下游的靶基因,促进细胞的增殖。甲状腺激素应答原件 (Thyroid hormone response element, TRE) 位于人 Ctnnb1 基因 (编码 β-Catenin 蛋白) 启动子区的 -807 至 -772, T3/TRβ 可作用于 Ctnnb1 的 TRE,抑制 Ctnnb1 转录,降低细胞内 β-Catenin 的含量^[28]。Dickkopf (DKK) 4 蛋白为 Wnt 信号通路的抑制因子,研究显示 TRβ 与其配体 T3 结合后,可作用于 Dickkopf4 启动子区 -1645 至 -1629 的 TRE,激活 Dickkopf4 转录,增加 DKK 4 蛋白表达,通过 DKK4 抑制基质金属蛋白酶的活性,从而抑制肝癌细胞的转

移;也可经 TR/DKK4/Wnt/ β -Catenin 的级联反应,促进 β -Catenin 降解,下调 CD44、CyclinD1 和 c-Jun 的表达,进而抑制肝癌细胞的生长及侵袭^[29,30]。

2.4 STAT 信号通路

信号传导和转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription, STAT)是一类能与 DNA 结合的特殊胞质蛋白,包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6。STAT 经 Janus 激酶(janus kinase, JAK)磷酸化后,形成二聚体进入细胞核,调节靶基因的表达^[31]。TR β 可抑制 JAK 及 STAT 磷酸化,衰减 JAK-STAT-cyclin D 信号通路,抑制肿瘤细胞增殖,进而抑制肿瘤生长^[32]。相反,TR β PV 能促进 STAT5 磷酸化,异常活化 STAT5 通路,可增加乳腺上皮异常增生及乳腺肿瘤的发生^[19]。

除上述机制外,还有研究显示 T3-TR β 信号能够增强树突状细胞(dendritic cells, DC)激发的 T 细胞抗肿瘤免疫应答^[33]。目前在肿瘤的免疫治疗中,通过制备成熟的 DC 来激活细胞毒性 T 细胞的免疫反应,达到抑制肿瘤的作用^[34]。研究证实 T3-TR β 1 信号可促进 Akt 磷酸化(不依赖 PI3K 途径)并向细胞核转移,调节核蛋白的表达及活性,以促进 DCs 的成熟和 IL-12 的分泌^[35]。对 B16-OVA 黑色素瘤小鼠模型接种 T3 刺激的 DC 疫苗后,可增加瘤体内 CD8⁺ T 细胞的数量及 γ -干扰素(interferon gamma, IFN- γ)的分泌,增强抗原特异性抗肿瘤 T 细胞的应答反应,成功抑制了肿瘤的生长,延长了小鼠寿命^[33]。研究结果提示 T3-TR β 信号类似免疫佐剂效应,将会促进 DC 疫苗更有效的用于临床肿瘤的治疗。

3 结论与建议

TR β 不仅在机体的正常发育和代谢平衡中发挥重要的作用,还在肿瘤的发生和发展过程中扮演着重要的角色。目前,大量研究已证实 TR β 具有明显肿瘤抑制功能,对 TH/TR β 参与的细胞内调控机制的研究,有助于在分子水平上对肿瘤的发生发展作更深入的了解,以发掘新的治疗靶点。目前多种癌症的新诊断及治疗方法正处在从实验室转向临床应用的过渡阶段。TR β 在肿瘤方面的功能同样面临着许多问题和挑战:1)人类多种类型的癌细胞内检测到 TR β 基因异常,是否可为临床肿瘤的早诊断、早治疗提供重要参考;2)目前大部分有关 TR β 抑制肿瘤的研究主要基于动物模型,要把研究成果真正的用于临床肿瘤的治疗,还需要做进一步的探索和研究。虽然目前对 TR β 还有许多未解之谜,但随着对其基因及参与的细胞内调控机制的进一步探究,将会为肿瘤的分子靶基因治疗及免疫接种治疗提供新的思路,同时也将会为新药物的开发及研制提供新的作用靶点。

参考文献(References)

- [1] Ichijo S, Furuya F, Shimura H, et al. Activation of the RhoB signaling pathway by thyroid hormone receptor β in thyroid cancer cells[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e116252
- [2] Ling Y, Shi X, Wang Y, et al. Down-regulation of thyroid hormone receptor β 1 gene expression in gastric cancer involves promoter methylation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 444 (2): 147-152
- [3] Park JW, Zhao L, Willingham M, et al. Oncogenic mutations of thyroid hormone receptor β [J]. Oncotarget, 2015, 6(10): 8115-8131
- [4] Kordi Tamandani DM, Hemati S, Davani SK, et al. Association between promoter methylation and expression of thyroid hormone receptor beta (THR β) gene in patients with gastric cancer in an Iranian population[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(3): 485-489
- [5] Ling Y, Xu X, Hao J, et al. Aberrant methylation of the THR β gene in tissue and plasma of breast cancer patients [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2010, 196(2): 140-145
- [6] Iwasaki Y, Sunaga N, Tomizawa Y, et al. Epigenetic inactivation of the thyroid hormone receptor beta1 gene at 3p24.2 in lung cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 7(8): 2222-2228
- [7] Kim WG, Zhu X, Kim DW, et al. Reactivation of the silenced thyroid hormone receptor β gene expression delays thyroid tumor progression [J]. Endocrinology, 2013, 154(1): 25-35
- [8] Dunwell TL, Hesson LB, Pavlova T, et al. Epigenetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Epigenetics, 2009, 4(3): 185-193
- [9] Lin KH, Shieh HY, Chen SL, et al. Expression of mutant thyroid hormone nuclear receptors in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Mol Carcinog, 1999, 26(1): 53-61
- [10] Kamiya Y, Puzianowska-Kuznicka M, McPhie P, et al. Expression of mutant thyroid hormone nuclear receptors is associated with human renal clear cell carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2002, 23(1): 25-33
- [11] Ling Y, Li Q, Fan L, et al. Mutation analysis underlying the downregulation of the thyroid hormone receptor β 1 gene in the Chinese breast cancer population [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 2967-2972
- [12] Ling Y, Li Q, Yang H, et al. Loss of heterozygosity in thyroid hormone receptor beta in invasive breast cancer[J]. Tumori, 2015, 101 (5): 572-577
- [13] Chen K, Xie Y, Zhao L, et al. A novel mutation of thyroid hormone receptor β in exon 10 in a case of thyroid hormone-resistant non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid [J]. Oncol Lett, 2015, 9(2): 614-618
- [14] Wojcicka A, Piekietko-Witkowska A, Kedzierska H, et al. Epigenetic regulation of thyroid hormone receptor beta in renal cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97624
- [15] Jazdzewski K, Boguslawska J, Jendrzewski J, et al. Thyroid hormone receptor beta (THR β) is a major target gene for microRNAs deregulated in papillary thyroid carcinoma (PTC) [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): E546-553
- [16] Zhu XG, Zhao L, Cheng SY, et al. Thyroid hormone receptors are tumor suppressors in a mouse model of metastatic follicular thyroid carcinoma[J]. Oncogene, 2010, 29(13): 1909-1919
- [17] Kim WG, Zhao L, Kim DW, et al. Inhibition of tumorigenesis by the thyroid hormone receptor β in xenograft models[J]. Thyroid, 2014, 24 (2): 260-269
- [18] Lu C, Mishra A, Zhu YJ, et al. Global expression profiling reveals gain-of-function oncogenic activity of a mutated thyroid hormone receptor in thyroid carcinogenesis [J]. Am J Cancer Res, 2011, 1(2): 168-191
- [19] Guigon CJ, Kim DW, Willingham MC, et al. Mutation of thyroid

- 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