

- 24 11 in neutrophils modulates protective effects of natriuretic peptides against neutrophils induced endothelial cytotoxicity [J]. *J Clin Invest* 1996; 97(10): 2192-203.
- 16 Bolger AP, Shama R, Li W, *et al* Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease [J]. *Circulation* 2002; 106(1): 92-9.
- 17 Passino C, Maria Sironi A, Favilli B *et al* Right heart overload contributes to cardiac natriuretic hormone elevation in patients with heart failure [J]. *Int J Cardiol* 2005; 104(1): 39-45.
- 18 Colicci WS, Elkayam U, Horton DP, *et al* Intravenous nesiritide a natriuretic peptide in the treatment of decompensated congestive heart fail

- ure Nesiritide Study Group [J]. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 246-53.
- 19 Reeves R, Robl JA, Sulsky R, *et al* Omapatrilat a vasopeptidase inhibition, is an effective antihypertensive agent in mild to moderate hypertension [J]. *J Hypertens* 1999; 17(3): 152-7.
- 20 Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ *et al* Comparison of vasopeptidase inhibitor omapatrilat and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: M-PRESS randomised trial [J]. *Lancet* 2000; 356(9230): 615-20.

[2009-04-27 收稿 2010-09-16 修回]

(编辑 袁左鸣)

雌激素与骨关节炎

黄家谷 夏春 (厦门大学医学院, 福建 厦门 361005)

[关键词] 骨关节炎; 雌激素

[中图分类号] R684.3 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9202(2010)24-3844-03

骨关节炎(OA)是最常见的关节病变之一, 关节疼痛及活动受限是其主要临床表现; 与OA发病相关的因素众多, 其中性别、年龄居前。流行病学研究发现, 50岁以前男性OA患病率高于女性, 50岁以后女性则明显高于男性^[1]; 在围绝经期和绝经后, 妇女的OA发病率较前明显增高, 且严重程度加深。1926年, Cecil等首次提出“绝经后关节炎”的概念。Ushiyama等^[2]发现雌激素受体 α 和 β 基因表达于人软骨细胞中, 提示关节软骨是雌激素的靶组织之一。许多实验研究^[3]也发现雌激素替代治疗能降低OA发生、发展的危险性, 改善其临床症状。这些均提示雌激素与OA之间存在着某种必然的联系。本文针对雌激素在OA发生、发展进程中的调节机制做一综述。

1 雌激素与基质金属蛋白酶及其组织抑制物

关节软骨细胞外基质合成减少和降解增加是造成OA软骨变性的重要原因之一, 而软骨细胞外基质降解MMPs及TMPs代谢失衡有关, 软骨破坏的严重程度与MMP/TMP之比呈正相关。Lee等^[4]发现, 17 β 雌二醇可抑制绝经后膝关节OA患者软骨细胞MMP-1 mRNA的表达, 并可改善MMPs和TMP之间的平衡失调。体外实验发现^[5], 雌二醇能明显抑制雌激素 α 受体介导的滑膜细胞MMP-13的表达, 而且呈现剂量依赖性。研究还提示^[6]糖皮质激素可以抑制经白介素-1 β (IL-1 β)诱导变性的软骨细胞表达MMP-1 MMP-3同时能刺激其重新表达TMP; 而雌激素可以通过下丘脑-垂体-肾上腺轴的作用促进肾上腺皮质分泌糖皮质激素, 从而间接抑制MMPs的产生, 对关节软骨起到保护作用。宋亦军等^[7]研究表明, 雌激素水平与

软骨细胞中MMPs和TMPs的表达水平密切相关, 而且呈现一定的“剂量效应”, 低于生理浓度的雌激素可使MMP/TMP比值降低, 抑制MMP对软骨基质的降解, 从而防止OA病变进一步发展; 而过高或过低的雌激素水平可使MMP/TMP比值增加, 进而对OA病变产生不利影响。

2 雌激素与细胞因子

近年来, 随着对OA研究的不断深入, 发现细胞因子在OA的发病过程中起着重要作用, 而雌激素治疗在治疗OA中与细胞因子的关系也引起关注。

Liu Dietrich等^[8,9]证实雌激素受体存在于人类关节滑膜组织中, 而且成年关节软骨的所有营养均来自关节滑液的渗透, 因此雌激素可能通过调节滑膜细胞、软骨细胞等合成、分泌某些细胞因子影响OA的发生、进展。雌激素可通过抑制一种或多种炎症因子的表达, 同时促进一种或多种生长因子的表达, 从而影响软骨细胞的代谢和基质的合成与分解, 达到促进软骨修复、延缓OA的进展、减轻患者临床症状的目标; 而且低剂量或合适浓度的雌激素对于维持软骨正常生理功能至关重要, 而过高或过低的雌激素水平均对软骨产生不利影响。

目前发现与OA有关的细胞因子有很多种, 其中研究最多的是对软骨具有损伤作用、促进OA发生发展的白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 等和对软骨损伤有修复和保护作用的胰岛素样生长因子(IGF)、转化生长因子 β (TGF- β)等因子。Chiu等^[10]发现雌激素可以减少IL-6合成, 雌二醇可以抑制IL-6 mRNA的表达^[11]。雌激素亦可降低或抑制软骨细胞表达TNF- α 及IL- β , 从而减少软骨基质的破坏^[7,12]。而Ham等^[13]发现长期应用雌激素, 关节软骨细胞合成的胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)-3明显增加。Femthouh等^[14]对卵巢切除术后的短尾猴行雌激素替代治疗, 发现关节液中的IGF-1 IGF-2和IGFBP-1 IGFBP-3的水平均增高, 而对照组却

通讯作者: 夏春 (1962-), 男, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事关节病的基础与临床研究。

第一作者: 黄家谷 (1984-), 男, 在读硕士, 主要研究雌激素与骨关节炎和Notch信号通路对骨髓干细胞分化及增殖的影响。

无此效应。

3 雌激素与骨代谢

研究证实^[15,16]骨细胞也表达雌激素受体,且雌激素是维持骨形成和骨吸收平衡的重要调节剂之一。进展性 OA 软骨下骨转换增加,而雌激素可抑制破骨细胞活性,抑制骨吸收从而抑制骨转换,因此雌激素可能通过抑制软骨下骨转换而稳定 OA 病变^[17]。Ham 等^[18]研究发现雌激素替代治疗可通过抑制软骨下骨的骨转换,抑制软骨下骨的骨形成,减轻去势猕猴的 OA 病变程度。关节软骨及软骨下骨的破坏吸收是 OA 的主要病理学表现之一,雌激素水平对骨质代谢起着重要的调节作用,其通过相关途径抑制或延缓骨吸收,进而抑制软骨下骨转换,以减轻 OA 病变。

4 其他

4.1 雌激素与骨骼肌力量 正常关节稳定性与骨骼肌力量的正常功能密切相关,骨骼肌力量下降使关节稳定性降低,引起关节在运动过程中关节软骨及软骨下骨应力增加,最终导致软骨磨损、关节退变。雌激素可扩张肌肉血管,增加血供,从而为肌肉提供更多的营养物质,还可改善神经细胞功能,从而对肌力有改善作用。Samson 等^[19]发现女性在绝经后肌力可下降 15%,这将增加 OA 发病的危险性,提示绝经后雌激素缺乏在 OA 发病中起一定作用。同时,Meuwissen^[20]认为必须在有一定肌肉数量的前提下激素替代治疗(HRT)才可发挥对肌肉力量的保护作用,老年人部分肌肉组织已经转变为纤维组织,雌激素则无法发挥作用。由此可见,HRT对膝关节 OA 症状的改善作用也可能部分是通过改善下肢肌力及增强关节稳定性等途径来达到改善 OA 临床症状的作用,而且 HRT对肌肉的保护作用在绝经早期更明显,这为我们临床进行 HRT 的时机选择提供了重要参考依据。

4.2 雌激素与胶原纤维 II 型胶原是软骨基质的最重要成分,其主要功能是维持软骨的强度和结构的完整性。II 型胶原羧基末端肽在尿中的水平是反映 OA 发病及病变程度的重要、独立因素^[21],也是提示软骨破坏的重要标志之一。Ravna 等^[22]发现,绝经后妇女通过口服或皮下注射不同方式行 HRT,均可不同程度抑制 II 型胶原降解,降低尿中 II 型胶原羧基末端肽的水平。研究还提示^[23],较未接受 HRT 的妇女,治疗者的 II 型胶原羧基末端肽水平明显降低。

除此之外,雌激素还可通过影响软骨细胞的基质合成、环氧化酶-2活性、机体行为等,进而影响 OA 的发生、发展。Marnek 等^[24]发现雌二醇能刺激兔软骨细胞糖胺多糖的合成。雌激素可能通过调节软骨细胞的代谢,直接或间接影响 OA 的发生。体内不同的性激素水平可能介导机体的行为,参与不同剧烈程度的活动或运动,而这些运动最终可能影响 OA 的发生和进展,这一观点曾被 Brismar 等^[25]所证明。在实验、日常生活中,我们也不难发现,较之于雌性动物,雄性动物相对好动。某种意义上说,这与流行病学资料显示的年轻人中男性 OA 患病率较女性高是一致的,但具体哪些运动项目、怎样的活动强度会对软骨产生损伤,还有待进一步研究。

5 问题与展望

雌激素对 OA 的作用机制是多方面的,它通过影响 MMPs 与 TMPs 细胞因子表达及软骨基质合成等,进而影响 OA 的发生、发展和转归过程。我们所期待的是最终能将雌激素补充或 HRT 广泛应用于 OA 的临床治疗。但目前亟待解决的是,明确雌激素在 OA 中的作用机制。

6 参考文献

- Hendon JH. Osteoarthritis in women after menopause [J]. *Menopause* 2004; 11(5): 499-501.
- Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, *et al*. Expression of genes for estrogen receptors α and β in human articular chondrocytes [J]. *Osteoarthr Cartil* 1999; 7(6): 560-6.
- Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, *et al*. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women [J]. *Arthritis Rheum* 2001; 46(44): 811-8.
- Lee YJ, Lee EB, Kwon YE, *et al*. Effect of estrogen on the expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3, and MMP-13 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in osteoarthritis chondrocytes [J]. *Rheumatol Int* 2003; 23(6): 282-8.
- Lu T, Achari Y, Sciore P, *et al*. Estrogen receptor alpha regulates matrix metalloproteinase 13 promoter activity primarily through the AP-1 transcriptional regulatory site [J]. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762(8): 719-31.
- Sadowski T, Steinmeyer J. Effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and dexamethasone on the activity and expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 by bovine articular chondrocytes [J]. *Osteoarthr Cartil* 2001; 9(5): 407-15.
- 宋亦军, 吴志宏, 林守清, 等. 雌、孕激素对兔膝关节滑膜中金属蛋白酶及其组织抑制物和白介素 1 β mRNA 表达的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2003; 83(6): 498-503.
- Liu SH, al-Shakh R, Panossian V, *et al*. Primary immunolocalization of estrogen and progesterone target cells in the human anterior cruciate ligament [J]. *J Orthop Res* 1996; 14(4): 526-33.
- Dietrich W, Hahnel A, Holzer G, *et al*. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in normal human synovium [J]. *J Soc Gynecol Invest* 2006; 13(7): 512-7.
- Chiu KM, Ainaud CD, Ju J, *et al*. Correlation of estradiol, parathyroid hormone, IL-6 and soluble IL-6 receptor during the normal menstrual cycle [J]. *Bone* 2000; 26(1): 79-85.
- Tessier C, Prigent-Tessier A, Barkai U, *et al*. The expression of interleukin-6 (IL-6), IL-6 receptor and gp130-kilodalton glycoprotein in the rat decidua and a decidual cell line: regulation by 17 β -estradiol and prolactin [J]. *Endocrinology* 1999; 140(10): 4442-50.
- Ganesan K, Tiwari M, Balachandran C, *et al*. Estrogen and testosterone attenuate extracellular collagen induced arthritis in rats [J]. *Calcif Tissue Int* 2008; 83(5): 354-64.
- Han KD, Oegema TR, Loeser RF, *et al*. Effects of long-term estrogen replacement therapy on articular cartilage IGFBP-2, IGFBP-3, collagen and proteoglycan levels in ovariectomized cynomolgus monkeys [J]. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12(2): 160-8.
- Femhough JK, Richmond RS, Carlson CS, *et al*. Estrogen replacement

therapy modulation of the insulin-like growth factor system in monkey knee joints [J]. *Arthritis Rheum*, 1999; 42(10): 2103-11.

15 Braïdm an IP, H ainey L, B atr a G, *et al*. Localization of estrogen receptor beta protein expression in adult human bone [J]. *J Bone Miner Res* 2001; 16(2): 214-20.

16 Arts J, Kuiper GG, Janssen JM, *et al*. Differential expression of estrogen receptors alpha and beta mRNA during differentiation of human osteoblast SV-HFO cells [J]. *Endocrinology*, 1997; 138(11): 5067-70.

17 Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, *et al*. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women [J]. *Arthritis Rheum*, 2001; 44(4): 811-8.

18 Olson EJ, Lindgren BR, Carlson CS. Effects of long-term estrogen replacement therapy on bone turnover in periarticular tibial osteophytes in surgically postmenopausal cynomolgus monkeys [J]. *Bone*, 2008; 42(5): 907-13.

19 Sanson MM, Meuwesen IB, Ciprwe A, *et al*. Differences in variables of muscle strength and functional mobility in healthy subjects in relation to age, height and body weight [J]. *Age Ageing* 2000; 29(3): 235-242.

20 Meuwesen IB, Sanson MM, Verhaar HJ. Evaluation of the applicability of HRT as a preservative of muscle strength in women [J]. *Maturitas* 2000; 36(1): 49-61.

21 Reijn an M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM, *et al*. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach [J]. *Arthritis Rheum*, 2004; 50(8): 2471-8.

22 Ravn P, Warming L, Christgau S, *et al*. The effect on cartilage of different forms of application of postmenopausal estrogen therapy: comparison of oral and transdermal therapy [J]. *Bone* 2004; 35(5): 1216-21.

23 Mouritzen U, Christgau S, Lehmann HJ, *et al*. Cartilage turnover assessed with a newly developed assay measuring collagen type II degradation products: influence of age, sex, menopause, hormone replacement therapy, and body mass index [J]. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(4): 332-6.

24 Manek L, Beauchef G, Servent A, *et al*. 17β-estradiol up-regulates the expression of a functional UDP-glucose dehydrogenase in articular chondrocytes: comparison with effects of cytokines and growth factors [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008; 47(3): 281-8.

25 Brisnar BH, Lei W, Højepe A, *et al*. The effect of body mass and physical activity on the development of guinea pig osteoarthritis [J]. *Acta Orthop Scand*, 2003; 74(4): 442-8.

[2009-08-04 收稿 2009-12-07 修回]

(编辑 李相军 张慧)

我国老年人常见慢性病与保健食品

吴育红¹ 张爱珍² (复旦大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室, 上海 200032)

[关键词] 慢性病; 保健食品

[中图分类号] R153.3 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9202(2010)24-3846-03

截至 2006 年年底, 我国 60 岁及以上的老年人口占总人口 11.3%^[1], 美国战略与国际研究中心预计 2030 年我国这一比例将达到 24%^[2]。中华民族素有“寓医于食, 药食兼用”的传统, 在我国老年慢性病患者是食用保健食品的主流人群^[3,4]。本文就我国老年人常见慢性病与保健食品及其应用中的常见问题作一综述。

1 现状

1.1 老年人慢性病患病率 卫生部第四次国家卫生服务调查显示我国居民慢性病患病率(按病例数计算)为 20.0%, 其中城市 28.3%, 农村 17.1%, 推算全国 2008 年慢性病总病例数达 2.6 亿^[5]。老年人是慢性病的高发人群, 慢性病患病率达全人口 3~4 倍。多项调查显示我国老年人慢性病患病率已达 70%

左右, 肥胖、高血压、冠心病、糖尿病等是社区老年人的常见病、多发病, 其中城市老年人约 3/5 超重或肥胖、1/2 高血压、1/3 血脂异常, 1/10 糖尿病^[6,7]。

1.2 老年人与保健食品 我国饮食养生文化历史悠久, 食疗传统具有广泛的群众基础。在市场经济政策和社会需求的引导下, 我国保健食品产业发展迅速, 2005 年全国销售额达 1200 亿元。据专家预测, “十一五”期间中国保健食品产业的年均增长率约 10%, 2010 年全国销售额将达到 2000 多亿元^[8]。老年人追求健康长寿及优质生活, 是食用保健食品的主流人群, 特别是经济发达地区, 如刘弘等^[4]调查发现上海 50% 以上老年人食用保健食品, 其中 10% 基本每天使用, 12.6% 经常使用。随着世界人口老龄化的快速发展, 老年保健食品的研发已成为各国食品卫生领域的发展重点之一。

2 保健食品概述

2.1 保健食品的定义和功能 中国《保健食品注册管理办法(试行)》指出, 保健食品是指声称具有特定保健功能或者以补充维生素、矿物质为目的的食品, 即适宜于特定人群食用, 具有调节机体功能, 不以治疗疾病为目的, 并且对人体不产生任何急性、亚急性或者慢性危害的食品^[9]。从该定义可知保健食品

1 杭州师范大学护理学院护理学基础教研室

2 浙江大学城市学院医学与生命科学学院

通讯作者: 张爱珍 (1947-), 女, 教授, 硕士生导师, 主要从事临床营养学研究。

第一作者: 吴育红 (1977-), 女, 硕士, 讲师, 主要从事慢性病与营养的研究。