

## 维生素 D 与代谢性骨病专题

## · 综述 ·

## 卵泡刺激素对骨代谢作用的研究进展

王倩<sup>1</sup> 刘亚平<sup>2</sup><sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 济宁 272000; <sup>2</sup>济宁市第一人民医院内分泌科, 济宁 272000

通信作者: 刘亚平, Email: 409972352@163.com

【摘要】 卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 是由垂体嗜碱性粒细胞合成的一种促性腺激素, 与 FSH 受体 (receptor of FSH, FSHR) 结合, 在人类和哺乳动物生殖功能中起着不可或缺的作用。以往将绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 完全归因于雌激素水平的显著下降, 但在围绝经期两种成熟的性激素特点是雌二醇骤然下降, FSH 显著升高。增高的 FSH 与骨密度的降低有关, 该过程独立于雌激素之外。研究发现 FSHR 在生殖系统以外的不同器官和组织中也有表达, 如骨组织。FSH-FSHR 可能成为骨代谢性疾病治疗的靶点, 本文就 FSH 影响骨代谢的作用及相关机制进行综述。

【关键词】 卵泡刺激素; 骨质疏松; 骨重建; 破骨细胞; 成骨细胞

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220307-03016

Research progress of follicle stimulating hormone on bone metabolism Wang Qian<sup>1</sup>, Liu Yaping<sup>2</sup>.<sup>1</sup>Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining 272000, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Jining NO. 1 People's Hospital, Jining 272000, China

Corresponding author: Liu Yaping, Email: 409972352@163.com

【Abstract】 Follicle stimulating hormone (FSH) is a gonadotropin synthesized by pituitary basophils. It binds to FSH receptor (FSHR) and plays an indispensable role in the reproductive function of human and mammals. In the past, we attributed postmenopausal osteoporosis (PMOP) to a significant decrease in estrogen levels, but the two mature sex hormones during peri-menopause were characterized by a sudden decrease in estradiol and a significant increase in FSH. Increased FSH is associated with decreased bone mineral density, a process independent of estrogen. It has been found that FSHR is also expressed in different organs and tissues outside the reproductive system, such as bone tissue. FSH-FSHR may be a therapeutic target for bone metabolic diseases. This article reviews the effect of FSH on bone metabolism and its related mechanism.

【Keywords】 Follicle stimulating hormone; Osteoporosis; Bone remodeling; Osteoclast; Osteoblast

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220307-03016

卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 在女性中促进卵巢长大、并促进卵泡成熟; 在男性中作用于睾丸曲细精管, 促进精子形成。雌激素的分泌依赖于黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、FSH。绝经期卵巢功能衰退, 雌激素水平下降, 对 FSH 的负反馈作用消除, FSH 水平骤然升高, 被视为绝经期开始的标志<sup>[1]</sup>。随着深入研究, 发现 FSH 是脂肪生成、炎症、骨代谢等的关键因子, FSH 受体 (follicle stimulating hormone receptor, FSHR) 在卵巢、睾丸以外的器官和组织中表达, 如骨组织、脂肪组织、肝脏等。FSHR 在肿瘤血管表面选择性表达, 如卵巢癌、垂体瘤、甲状腺癌, 并与肿瘤转移有关<sup>[2]</sup>。

这些部位的受体参与 FSH 性腺外的调节作用。Sun 等<sup>[3]</sup>通过对性腺功能减退小鼠研究发现, FSH 可直接作用于破骨细胞表面的 FSHR, 促进骨吸收, 降低骨量, 提示高水平 FSH 参与绝经后和性腺功能低下的骨质疏松症 (osteoporosis, OP)。

## 1 FSH 与 OP 及骨代谢相关的临床证据

FSH 是垂体前叶嗜碱性粒细胞合成和分泌的一种糖蛋白类促性腺激素, 由  $\alpha$ -亚基和  $\beta$ -亚基组成, 在生殖功能中起着不可或缺的作用。 $\alpha$ -亚基是所有垂体和胎盘糖蛋白激素的共同亚基,  $\beta$ -亚基具有激素特异性, 决定促性腺激素的生物学特异性<sup>[4]</sup>。两种亚基本身没有生物活性, 当它们结合引

起结构变化才具有生物活性。在性腺中,FSH 通过与 FSHR 结合,产生相应的生物学效应<sup>[5]</sup>。FSHR 是 A 类 G 蛋白耦联受体,激活后构象改变,通过多条途径调节下游效应器,引起细胞内信号转导<sup>[6]</sup>。

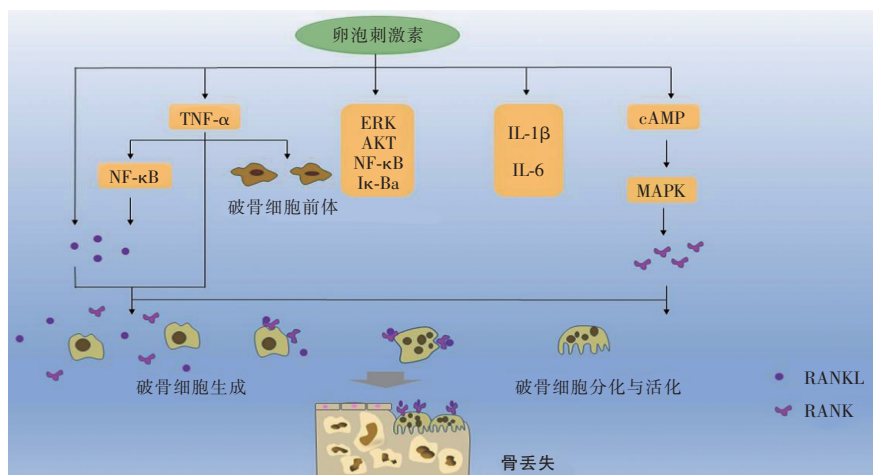
雌激素缺乏是导致绝经后骨丢失和 OP 的主要因素,研究发现 FSH 可以促进破骨细胞形成和骨吸收<sup>[3]</sup>。雌激素缺乏不能完全解释围绝经期快速骨质流失。我国研究证实,FSH 在末次月经前 2 年左右开始上升,末次月经 2 年后逐渐稳定。雌二醇在末次月经前 8 年开始下降,在末次月经 2 年后稳定在较低水平<sup>[7]</sup>。Park 等<sup>[8]</sup>的横断面研究表明,虽然雌二醇被认为是绝经后脊柱和髋关节骨密度下降的重要因素,但在围绝经期,增高的 FSH 与脊柱和髋关节骨密度呈负相关,这种相关性与雌二醇无关。校正年龄、种族、体重指数等混杂因素后,围绝经期血清雌二醇每减半、FSH 每增加 1 倍,腰椎骨密度下降风险分别增加 10% 和 39%,股骨颈骨密度下降风险分别增加 12% 和 27%。相较而言,围绝经期 FSH 水平对预测腰椎下一年骨密度优于雌二醇<sup>[9]</sup>。有国内学者对 136 例绝经后骨质疏松(postmenopausal osteoporosis, PMOP)以及 118 例绝经后非骨质疏松女性 *FSHR* 基因外显子 10 片段进行测序,发现该片段 680 多态位点三组基因型(A/A、A/S、S/S)中,S/S 纯合子基因型是影响 OP 发生的独立危险因素<sup>[10]</sup>。证实 *FSHR* 基因多态性与绝经后骨量减少密切相关。

## 2 FSH 对破骨细胞的影响

骨骼具有高度动态性,成骨细胞和破骨细胞活

性的平衡维持正常骨稳态。成骨细胞和骨细胞来源于骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs),破骨细胞由造血干细胞分化为多核常驻细胞<sup>[11]</sup>。骨重建包括骨吸收和骨形成两个紧密耦合的过程,耦合信号由破骨细胞传递给成骨细胞,推动骨吸收向骨形成转变<sup>[12]</sup>。体内激素、细胞因子、趋化因子,通过影响成骨细胞和破骨细胞的发育及活性,对骨重建起加速或延缓作用<sup>[13]</sup>。

骨髓巨噬细胞系单核前体细胞在巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6 的刺激下迅速成熟为破骨细胞进入循环<sup>[13]</sup>。FSH 是骨吸收的直接刺激因子,与破骨细胞及破骨细胞前体 FSHR 结合发挥生物学作用,受体特异性结合部位是 FSH $\beta$  亚单位<sup>[3,14]</sup>。FSH 结合 FSHR,刺激破骨细胞形成,降低环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的水平,激活下游丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK);增强下游 RANK 配体(receptor activator of ligand nuclear factor- $\kappa$ B, RANKL)敏感激酶的磷酸化,包括细胞外信号调节激酶和蛋白激酶 B 以及核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)抑制蛋白(I $\kappa$ -Ba)的磷酸化,加强破骨作用<sup>[3,15]</sup>(图 1)。Zhu 等<sup>[15]</sup>提出 FSH 升高是围绝经晚期快速骨丢失的重要原因。FSH 可能绕过卵巢,独立于雌激素作用于骨骼,现在被认为是垂体-骨轴。上述研究证实破骨细胞 FSHR 不同于卵巢细胞



注: NF- $\kappa$ B: 核转录因子- $\kappa$ B; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; ERK: 细胞外信号调节激酶; AKT: 蛋白激酶 B; I $\kappa$ -Ba: 核转录因子- $\kappa$ B 的抑制蛋白; IL: 白细胞介素; cAMP: 环磷酸腺苷; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; RANK: 细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子; RANKL: 细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体

图 1 卵泡刺激素对骨吸收的作用

FSHR 的亚型,不受性激素的调控。Ji 等<sup>[16]</sup>在小鼠体内模拟 FSH-FSHR 相互作用,发现多克隆抗体和单克隆抗体均会阻断 FSH 诱导的刺激破骨细胞生成的作用,在去卵巢小鼠中产生显著骨保护作用,提示阻断 FSH 与受体的作用,可减少骨丢失。

IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 可以促进骨吸收。TNF- $\alpha$  诱导破骨细胞增加,可以直接调节炎症状态下骨吸收,也可通过增加成骨细胞和基质细胞 RANKL 和 M-CSF 的表达来调节骨吸收。TNF- $\alpha$  是一种有效的成骨细胞分化抑制剂,可能会增加成骨细胞形成或减少成骨细胞凋亡。研究发现 TNF- $\alpha$  激活骨细胞 NF- $\kappa$ B 通路,影响骨细胞 RANKL 表达,促进破骨细胞生成<sup>[17-18]</sup>。提示骨细胞在 TNF- $\alpha$  介导的炎症性骨吸收中起重要作用。FSH 也可以直接刺激骨髓粒细胞和巨噬细胞产生 TNF- $\alpha$ ,促进破骨细胞前体细胞增殖。同时调节人牙周韧带细胞中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的分泌,间接促进破骨细胞形成<sup>[18-19]</sup>。

简言之,FSH 通过与 FSHR 结合直接作用于破骨细胞,也可以通过刺激破骨细胞因子的产生,间接促进破骨细胞生成,加快骨吸收。

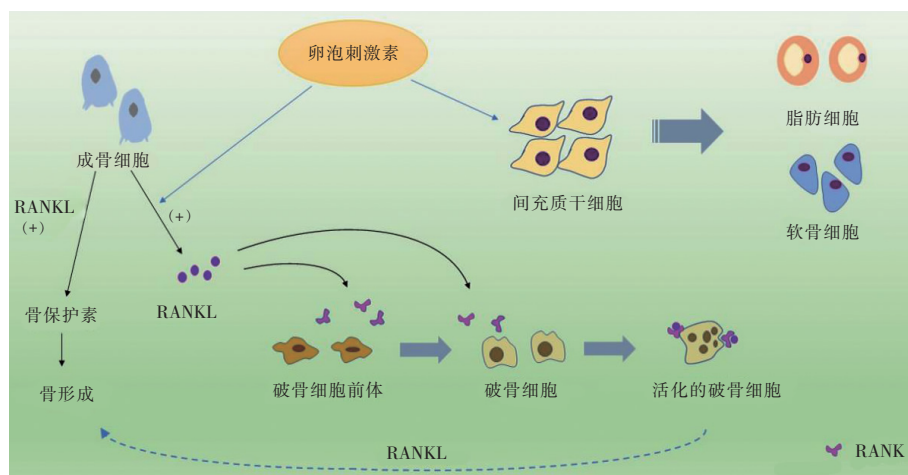
### 3 FSH 对成骨细胞的影响

Sun 等<sup>[3]</sup>在 MSCs 上发现 FSHR, Tourkova 等<sup>[20]</sup>研究发现 FSHR 促进 MSCs 增殖和潜在延缓 MSCs 分化,减少骨形成,并促进 MSCs 分化为其他谱系,例如软骨细胞或脂肪细胞(图 2)。去卵巢大鼠牙周炎模型实验发现 FSH 可能通过增加 RANKL 表达,改变 RANKL/OPG 系统的平衡,从而影响骨代谢<sup>[21]</sup>。骨形态发生蛋白 9 是具有最强成骨性的骨

形态发生蛋白之一, Su 等<sup>[14]</sup>研究发现外源性 FSH- $\beta$  可能通过 cAMP 依赖的骨形态发生蛋白 9/Smad 信号途径,促进小鼠胚胎成纤维细胞成骨分化。

虽然破骨细胞和成骨细胞经常被分开观察,但是破骨细胞前体细胞生存所必需的 M-CSF 和破骨细胞活化所必需的 RANKL 由成骨细胞和骨细胞产生<sup>[11]</sup>。RANKL 能刺激破骨细胞分化和未成熟祖细胞释放进入血液循环,其主要来源是骨细胞<sup>[12,22]</sup>。RANKL-RANK 是骨重建的关键信号通路,表达 RANKL 的成骨细胞通过 RANK 信号调控破骨细胞分化。最近的研究发现成熟破骨细胞分泌的泡状 RANK 结合成骨细胞 RANKL,通过触发 RANKL 反向信号来促进骨形成<sup>[12]</sup>。

骨转换标志物分为骨形成标志物和骨吸收标志物。前者主要包括骨特异性碱性磷酸酶 (bone specific alkaline phosphatase, BALP)、骨钙素、I 型前胶原羧基末端肽、I 型前胶原氨基末端肽。后者主要包括脱氧吡啶啉 (DPD)、I 型胶原交联 C-末端肽 (type I collagen carboxy-terminal peptide, CTX)、I 型胶原交联 N-末端肽 (type I collagen amino-terminal peptide, NTX)、尿吡啶啉、尿脱氧吡啶啉<sup>[23]</sup>。Desai Meena 等<sup>[24]</sup>研究首次确定骨转换标志物与 FSH、年龄的关系。他们发现 BALP、骨钙素、DPD、CTX 与腰椎和髌部骨密度呈负相关,与 FSH 呈正相关。随着年龄增加, BALP、骨钙素、DPD、CTX 水平均会升高,但女性 40 岁以后 CTX、DPD 增加迅速,骨钙素、BALP 只是略有增加。这种骨转换的不平衡导致骨丢失和骨密度下降。国内有学者研究发现成年女



注: RANK: 细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子; RANKL: 细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体

图 2 卵泡刺激素对骨形成的影响



性 FSH、LH 与 BALP、骨钙素、NTX、CTX 和 DPD 均呈正相关,FSH 对骨代谢作用大于 LH。FSH 与骨形成指标 BALP 和骨钙素之间的关系比与骨吸收指标之间更密切<sup>[25]</sup>。

#### 4 FSH 对软骨细胞的影响

软骨细胞是软骨组织中唯一的细胞。生理状态下,关节软骨通过调节细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分与其降解酶之间的平衡维持关节稳态。软骨细胞负责合成 ECM,包括 II 型胶原(Type II Collagen, C II)和聚集素。cAMP 可以控制软骨细胞分解代谢活性,抑制基质金属蛋白酶表达,减轻软骨退化。FSH 可能通过磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/NF- $\kappa$ B 途径损伤软骨组织,降低软骨细胞 C II 和聚集素的表达<sup>[26]</sup>。Kong 等<sup>[27]</sup>首次在软骨细胞中发现 FSHR 的表达。FSH 可能通过刺激 Dickkopf 相关蛋白 1 的分泌,作用于软骨细胞 FSHR,从而导致人类骨关节炎。在骨关节炎中,软骨细胞通过获得肥大、去分化表型等退化表型改变活性。Wang 等<sup>[28]</sup>实验发现 FSH 使小鼠软骨细胞转变为成纤维细胞样去分化表型,是骨关节炎的早期征象。FSH 通过与 FSHR 结合,抑制原代软骨细胞产生 cAMP,抑制软骨细胞合成 C II。可能的机制是 FSH 反向调节细胞外信号调节激酶-1/2 和 p38 激酶(图 3)。最新的研究证实,FSH 可能通过蛋白激酶 A/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/成人软骨中关键转录因子通路抑制 C II 和聚集素在软骨细胞中的表达,损害软骨细胞合成、代谢功能。敲除

FSHR 基因可以显著抑制 FSH 对 ECM 相关蛋白的影响,延缓骨关节炎的进展<sup>[1]</sup>。目前 FSH 与软骨细胞关系尚不清晰,FSH 对软骨细胞的病理生理作用需要进一步研究。

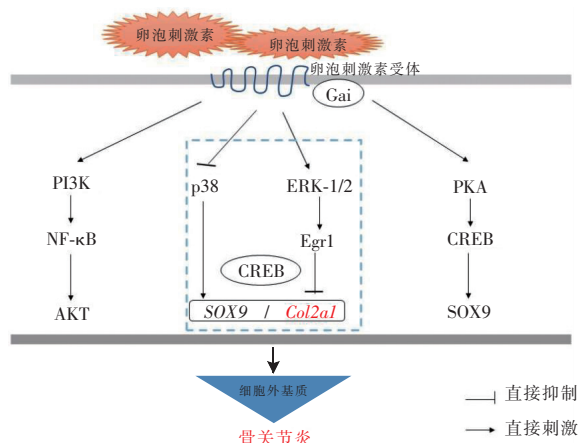
#### 5 结论与展望

FSH 升高是围绝经期女性骨密度下降的原因之一。然而,对 FSH 促进绝经后骨丢失机制的了解还远未完全,不能明确 FSH 水平上升和雌激素水平下降,哪一个因素在 PMOP 发病过程中起主要作用。性腺外组织的 FSH 分子病理生理学机制的深入研究,对于骨代谢性疾病等的诊断、管理和治疗都具有重要意义。在治疗上,FSHR 拮抗剂、FSH 抑制剂和 FSH 抗体等药物的开发具有重要潜力。FSHR 基因型的检测将作为预测 PMOP 的一项重要补充指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Zhang M, Wang Y, Huan Z, et al. FSH modulated cartilage ECM metabolism by targeting the PKA/CREB/SOX9 pathway [J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39 (5): 769-779. DOI: 10. 1007/s00774-021-01232-3.
- [2] Sun D, Bai M, Jiang Y, et al. Roles of follicle stimulating hormone and its receptor in human metabolic diseases and cancer [J]. Am J Transl Res, 2020, 12 (7): 3116-3132.
- [3] Sun L, Peng Y, Sharrow AC, et al. FSH directly regulates bone mass [J]. Cell, 2006, 125 (2): 247-260. DOI: 10. 1016/j. cell. 2006. 01. 051.
- [4] Wang HQ, Zhang WD, Yuan B, et al. Advances in the regulation of mammalian follicle-stimulating hormone secretion [J]. Animals (Basel), 2021, 11 (4): 1134. DOI: 10. 3390/ani11041134.
- [5] Bousfield GR, Harvey DJ. Follicle-stimulating hormone glycochemistry [J]. Endocrinology, 2019, 160 (6): 1515-1535. DOI: 10. 1210/en. 2019-00001.
- [6] Ulloa-Aguirre A, Reiter E, Crépiaux P. FSH receptor signaling: complexity of interactions and signal diversity [J]. Endocrinology, 2018, 159 (8): 3020-3035. DOI: 10. 1210/en. 2018-00452.
- [7] Wang Y, Tang R, Luo M, et al. Follicle stimulating hormone and estradiol trajectories from menopausal transition to late postmenopause in indigenous Chinese women [J]. Climacteric, 2021, 24 (1): 80-88. DOI: 10. 1080/13697137. 2020. 1775807.
- [8] Park YM, Jankowski CM, Swanson CM, et al. Bone mineral density in different menopause stages is associated with follicle stimulating hormone levels in healthy women [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18 (3): 1200. DOI: 10. 3390/ijerph18031200.
- [9] Shieh A, Greendale GA, Cauley JA, et al. Estradiol and follicle-stimulating hormone as predictors of onset of menopause transition-related bone loss in pre- and perimenopausal women [J]. J Bone Miner Res, 2019, 34 (12): 2246-2253. DOI: 10. 1002/jbmr. 3856.



注:ECM:细胞外基质;NF- $\kappa$ B:核转录因子- $\kappa$ B;PI3K:磷酸肌醇 3 激酶;AKT:蛋白激酶 B;p38 激酶:一种有丝分裂原激活的蛋白激酶;ERK:细胞外信号调节激酶;CREB:环磷酸腺苷反应元件结合蛋白;PKA:蛋白激酶 A;SOX9:成人软骨中关键转录因子;Col2 $\alpha$ 1: II 型胶原  $\alpha$ 1 (软骨分化的主要特异性蛋白)

图 3 卵泡刺激素抑制 ECM 相关蛋白合成

(下转第 316 页)

- s41419-019-1763-2.
- [5] Zhang J, Zhang Y, Mo F, et al. The roles of HIF-1 $\alpha$  in radiosensitivity and radiation-induced bystander effects under hypoxia[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 637454. DOI: 10.3389/fcell. 2021. 637454.
  - [6] Ruze A, Chen BD, Liu F, et al. Macrophage migration inhibitory factor plays an essential role in ischemic preconditioning-mediated cardioprotection[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(5): 665-680. DOI: 10.1042/CS20181013.
  - [7] Karwi QG, Wagg CS, Altamimi TR, et al. Insulin directly stimulates mitochondrial glucose oxidation in the heart[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 207. DOI: 10.1186/s12933-020-01177-3.
  - [8] Al-Damry NT, Attia HA, Al-Rasheed NM, et al. Sitagliptin attenuates myocardial apoptosis via activating LKB-1/AMPK/Akt pathway and suppressing the activity of GSK-3 $\beta$  and p38 $\alpha$ /MAPK in a rat model of diabetic cardiomyopathy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 347-358. DOI: 10.1016/j.biopha. 2018. 07. 126.
  - [9] De Nicola GF, Bassi R, Nichols C, et al. The TAB1-p38 $\alpha$  complex aggravates myocardial injury and can be targeted by small molecules[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(16): e121144. DOI: 10.1172/jci.insight. 121144.
  - [10] Shlomai G, Zelenko Z, Antoniou IM, et al. OP449 inhibits breast cancer growth without adverse metabolic effects[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(10): 519-529. DOI: 10.1530/ERC-17-0077.
  - [11] Serebrovska TV, Portnychenko AG, Portnichenko VI, et al. Effects of intermittent hypoxia training on leukocyte pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK-1) mRNA expression and blood insulin level in prediabetes patients[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2019, 119(3): 813-823. DOI: 10.1007/s00421-019-04072-2.
  - [12] Syafril S, Lindarto D, Lelo A, et al. The effect of puguntano leaf extract (curanga fel-terrae merr.) on P38 mapk levels and glut-4 expression in type 2 diabetic rat muscle[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(4): 521-525. DOI: 10.3889/oamjms. 2019. 165.
  - [13] Pentassuglia L, Heim P, Lebboukh S, et al. Neuregulin1 $\beta$  promotes glucose uptake via PI3K/Akt in neonatal rat cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(9): E782-E794. DOI: 10.1152/ajpendo. 00259. 2015.
  - [14] Wang C, Zhu L, Yuan W, et al. Diabetes aggravates myocardial ischaemia reperfusion injury via activating Nox2-related programmed cell death in an AMPK-dependent manner[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12): 6670-6679. DOI: 10.1111/jcmm. 15318.
  - [15] He L, Gomes AP, Xin W, et al. mTORC1 promotes metabolic reprogramming by the suppression of GSK3-dependent Foxk1 phosphorylation[J]. *Mol Cell*, 2018, 70(5): 949-960. e4. DOI: 10.1016/j.molcel. 2018. 04. 024.
  - [16] Kushi R, Hirota Y, Ogawa W. Insulin resistance and exaggerated insulin sensitivity triggered by single-gene mutations in the insulin signaling pathway[J]. *Diabetol Int*, 2021, 12(1): 62-67. DOI: 10.1007/s13340-020-00455-5.
  - [17] Cheng Y, Sun F, Wang L, et al. Virus-induced p38 MAPK activation facilitates viral infection[J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 12223-12240. DOI: 10.7150/thno. 50992.
  - [18] Chen F, Chen D, Zhao X, et al. Interleukin-6 deficiency facilitates myocardial dysfunction during high fat diet-induced obesity by promoting lipotoxicity and inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(12): 3128-3141. DOI: 10.1016/j.bbdis. 2017. 08. 022.
  - [19] Qi Y, Xu Z, Zhu Q, et al. Myocardial loss of IRS1 and IRS2 causes heart failure and is controlled by p38 $\alpha$  MAPK during insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3887-3900. DOI: 10.2337/db13-0095.
  - [20] Świdarska E, Strycharz J, Wróblewski A, et al. Chronic and intermittent hyperglycemia modulates expression of key molecules of PI3K/Akt pathway in differentiating human visceral adipocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7712. DOI: 10.3390/ijms22147712.

(收稿日期: 2021-06-13)

(上接第 308 页)

- [10] 余丽金, 许艳, 崔红旺, 等. FSHR 基因多态性与绝经后骨质疏松症的关联性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(11): 1567-1571. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-7108. 2020. 11. 002.
- [11] Limmer A, Wirtz DC. Osteoimmunology: influence of the immune system on bone regeneration and consumption[J]. *Z Orthop Unfall*, 2017, 155(3): 273-280. DOI: 10.1055/s-0043-100100.
- [12] Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, et al. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling[J]. *Nature*, 2018, 561(7722): 195-200. DOI: 10.1038/s41586-018-0482-7.
- [13] Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5169. DOI: 10.3390/ijms21145169.
- [14] Su XY, Zou X, Chen QZ, et al. Follicle-stimulating hormone  $\beta$ -subunit potentiates bone morphogenetic protein 9-induced osteogenic differentiation in mouse embryonic fibroblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(7): 1792-1802. DOI: 10.1002/jcb. 25849.
- [15] Zhu LL, Tourkova I, Yuen T, et al. Blocking FSH action attenuates osteoclastogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(1): 54-58. DOI: 10.1016/j.bbrc. 2012. 04. 104.
- [16] Ji Y, Liu P, Yuen T, et al. Epitope-specific monoclonal antibodies to FSH $\beta$  increase bone mass[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(9): 2192-2197. DOI: 10.1073/pnas. 1718144115.
- [17] Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, et al. TNF- $\alpha$  directly enhances osteocyte RANKL expression and promotes osteoclast formation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2925. DOI: 10.3389/fimmu. 2019. 02925.
- [18] Iqbal J, Sun L, Kumar TR, et al. Follicle-stimulating hormone stimulates TNF production from immune cells to enhance osteoblast and osteoclast formation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(40): 14925-14930. DOI: 10.1073/pnas. 0606805103.
- [19] Qian H, Jia J, Yang Y, et al. A follicle-stimulating hormone exacerbates the progression of periapical inflammation through modulating the cytokine release in periodontal tissue[J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1572-1585. DOI: 10.1007/s10753-020-01234-9.
- [20] Tourkova IL, Witt MR, Li L, et al. Follicle stimulating hormone receptor in mesenchymal stem cells integrates effects of glycoprotein reproductive hormones[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1335(1): 100-109. DOI: 10.1111/nyas. 12502.
- [21] Qian H, Guan X, Bian Z. FSH aggravates bone loss in ovariectomized rats with experimental periodontitis[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 2997-3006. DOI: 10.3892/mmr. 2016. 5613.
- [22] Kovács B, Vajda E, Nagy EE. Regulatory effects and interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK signaling at the bone-cartilage interface in osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4653. DOI: 10.3390/ijms20184653.
- [23] Williams C, Sapra A. Osteoporosis markers[J]. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing, 2021.
- [24] Desai Meena P, Khatkhatay MI, Bhanu Prakash KV, et al. Hormonal profiles and biochemical indices of bone turnover in Indian women[J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(7): 923-929. DOI: 10.1007/s00198-006-0318-4.
- [25] 李红利, 伍西羽, 伍贤平, 等. 女性血清 FSH 和 LH 与骨转换生化指标的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(2): 91-95, 101. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-7108. 2011. 02. 001.
- [26] Liu Y, Zhang M, Kong D, et al. High follicle-stimulating hormone levels accelerate cartilage damage of knee osteoarthritis in postmenopausal women through the PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(10): 2235-2245. DOI: 10.1002/2211-5463. 12975.
- [27] Kong D, Guan Q, Li G, et al. Expression of FSHR in chondrocytes and the effect of FSH on chondrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 587-593. DOI: 10.1016/j.bbrc. 2017. 11. 053.
- [28] Wang Y, Zhang M, Huan Z, et al. FSH directly regulates chondrocyte dedifferentiation and cartilage development[J]. *J Endocrinol*, 2021, 248(2): 193-206. DOI: 10.1530/JOE-20-0390.

(收稿日期: 2022-03-07)