

雌激素受体在骨生长、代谢及其力学响应中的作用和机制

姚晓琳¹, 李良^{1,2}

(1. 四川大学 华西基础医学与法医学院, 生物医学工程研究室, 成都 610041;

2. 四川大学华西医院 再生医学研究中心, 心血管疾病研究室, 成都 610041)

摘要: 力学信号在骨组织的生长、重建和疾病治疗中发挥着重要的作用。近年来的研究发现雌激素受体(estrogen receptor, ER)能介导雌激素效应调节骨组织细胞的增殖、凋亡以及功能活性,从而影响骨形成和骨吸收,在骨组织生长、骨重建中发挥重要作用;同时参与骨组织及其细胞对力学刺激的响应过程。骨组织响应力学刺激的效应要受到ER数量和(或)功能活性的影响。这些研究提示了力学刺激和雌激素可能通过一些共同的信号通路来调节骨组织细胞的功能活性。本文着重关注ER在骨组织及其力学响应中的作用和机制。

关键词: 雌激素受体; 骨生长; 细胞增殖; 力学刺激

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

The role and mechanism of estrogen receptor in bone growth, metabolism and mechano-responsiveness

YAO Xiao-lin¹, LI Liang^{1,2} (1. *Institute of Biomedical Engineering, West China School of Preclinical and Forensic, Sichuan University, Chengdu 610041, China*; 2. *Laboratory of Cardiovascular Diseases, Regenerative Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*)

Abstract: Mechanical signaling plays a critical role in bone growth, remodeling and healing. Recent studies discover that estrogen can modulate proliferation, apoptosis and functional activity of bone cell tissues via estrogen receptor (ER) and affect bone formation and absorption. Thus ER plays an important role in bone growth and remodeling. ER also involves in the adaptive response to mechanical stimulation, which is affected by ER numbers and activity. These findings suggest that mechanical stimulation and estrogen can act together to regulate functions of bone cells via common signaling pathways. In this review, the role and mechanism of ER in bone tissues and its responds to mechanical stimulation are discussed.

Key words: Estrogen receptor; Bone growth; Cell proliferation; Mechanical stimulation

1892年Wolff^[1]提出了骨的适应性概念,即骨组织能根据力学环境的变化而精细地调节自身以适应功能需要。然而当时并不能解释骨对力学作用的适应性是怎样一个具体过程。近年来的研究已逐步发现力学刺激能够诱发骨组织细胞产生应答,调整

骨组织的结构,从而维持骨组织的力学强度,抵抗相应的负荷。力学刺激可作为潜在的非药物干预手段应用于组织工程和骨组织疾病治疗。然而骨组织在生长、重建过程中是如何感受力学信号刺激,力学信号是如何转化为细胞可以感受的化学信号,从而产

生分化和表达等反应,这些机制并不十分清楚。

雌激素在调节骨生长和骨代谢中发挥着重要的作用。当雌激素缺乏后,会导致骨吸收增加、骨形成下降,骨脆性增加,从而易于引起骨质疏松性骨折。在这个过程中,雌激素受体(estrogen receptor, ER)发挥着关键的作用:雌激素通过ER调节靶细胞分泌参与骨代谢的各种因子,进而影响骨的生长和代谢。与此同时,研究者们也发现雌激素缺乏后骨组织细胞对力学刺激的反应下降,骨组织细胞对力学刺激正常的适应性调节发生了改变,其骨量和骨微结构也发生了改变,导致骨组织不能正常抵御外力的作用,更容易骨折^[2-3]。在ER基因敲除小鼠的研究中发现,ER参与骨组织细胞的力学响应过程;当ER缺失后,骨组织的力学响应受到了破坏^[4-5]。这些研究提示在骨组织中,ER既能介导雌激素效应,同时也参与骨组织的力学响应;雌激素可能通过ER影响骨组织对力学刺激的反应。因此,本文分别从组织水平和细胞水平综述ER在骨组织、骨组织细胞及其力学响应中的作用及机制。

1 雌激素受体在骨生长和骨代谢中的作用

在哺乳动物中主要存在两种亚型的雌激素受体——ER α 和ER β 。ER α 在子宫、乳腺、心血管系统和骨等组织中高表达;ER β 在卵泡、肺和肌肉等组织中高表达^[6]。因此,在骨组织中ER α 主要介导雌激素效应。人体和动物实验提示,ER α 在骨生长和骨代谢中发挥重要作用^[7-10]。雌激素通过经典(ER直接与DNA结合的雌激素反应元件介导途径)和非经典(不与DNA结合)ER α 途径,调节骨代谢过程。经典ER α 信号途径在调节骨代谢中发挥着重要作用,能影响骨形成、骨细胞的凋亡和衰老的相关基因;非经典ER α 特殊的基因替换小鼠呈现骨质疏松表型,皮质骨厚度和骨矿物质密度减少,这些研究提示经典ER α 和非经典ER α 途径平衡的破坏会影响骨形成过程^[11-12]。ER α 的缺失会导致松质骨和皮质骨的骨量显著减少了31.5%和11.4%,骨长度和大小也均低于正常水平^[13]。ER α 基因的多肽性与骨矿物密度(bone mineral density, BMD)和骨结构均有关,与骨结构的联系更甚于骨量,这为个体BMD或激素替代治疗的差异提供了合理的解释^[14-15]。在去卵巢动物体内给予ER α 激动剂治疗

后,骨形成和骨吸收生化指标均较治疗前得到改善,结果提示ER α 主要参与介导雌激素影响骨代谢、促进骨形成的效应^[16]。而关于ER β 在骨组织中的作用,目前研究认为ER β 可能下调雌激素效应,同时间接影响ER α 的活性;ER β 减少在骨质疏松症发展中的影响可能低于ER α 。ER β 能抑制生长期骨膜骨形成和纵向、径向骨生长;在衰老期则减少骨吸收、骨转换,降低松质骨和皮质骨内表面的骨丢失^[17]。Chagin等^[18]发现ER β 基因敲除能促进成年雌性小鼠四肢骨和脊柱的生长,结果提示:ER β 对骨生长的抑制作用。Seidlova-Wuttke等^[19]的研究显示,去卵巢后3~5个月内,ER β 基因敲除小鼠骨小梁密度减少较野生型小鼠缓慢;当去卵巢5个月两者骨小梁密度无差异。

2 雌激素受体对骨组织细胞功能活性的影响

骨组织的生长和重建过程主要依赖于骨组织细胞的功能活性。成骨细胞(osteoblast)、破骨细胞(osteoclast)、骨细胞(osteocyte)和骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs),这些骨组织细胞中均有ER α 和ER β 的表达。ER α 主要表达在骨干骨细胞,ER β 在骨干骨细胞中低表达,甚至无表达;ER β 在松质骨骨细胞中有明显表达,在破骨细胞的胞核和胞浆中也有表达^[20]。尽管ER α 在皮质骨中表达较多,但在松质骨的破骨细胞中ER α 发挥介导雌激素保护效应更甚于皮质骨。不同骨组织细胞中ER类型、数量和功能活性可能与雌激素对骨组织的影响有关。

近年来,ER对骨组织细胞功能活性影响的研究主要集中在ER α 这一亚型。Leskelä等^[21]研究发现,人骨髓间充质干细胞上的ER α 基因XbaI的多态性影响其向成骨细胞分化的活性。ER α 能发挥介导雌激素的作用,减少脂肪在骨髓中的堆积^[22];敲除了ER α 的成骨细胞其成骨功能活性下降,这使得皮质骨和骨小梁的骨量减少而易于发生骨折^[13]。ER α 能与Runx2基因相互作用从而影响成骨细胞的晚期功能;通过激活MAPK/ERK信号通路影响成骨细胞的分化、凋亡等功能活性^[23-24]。ER α 不仅能影响成骨细胞的功能活性,同时也能影响到破骨细胞的分化成熟和骨吸收功能的发挥。Ikeda等^[25]

将 $caER\alpha^{Coll}$ 转基因小鼠应用于实验中,发现 $ER\alpha$ 能调节成骨细胞骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 和 IL-6,影响 BMD。RANKL/OPG 比率是很重要的调节骨吸收和骨形成的指标。当雌激素缺乏,RANKL 就会表达增加,与 RANK 结合促进破骨细胞的分化成熟,而 OPG 能与 RANKL 结合起到负性调节破骨细胞的分化。IL-6 是很重要的骨吸收的调节因子。在松质骨的破骨细胞中 $ER\alpha$ 介导了雌激素对破骨细胞的作用,减少了骨吸收效应。Sørensen 等^[26] 的研究也发现在破骨祖细胞上有 $ER\alpha$ 的表达;雌激素通过 $ER\alpha$ 的介导降低破骨祖细胞 TRAP 的活性,减少破骨细胞的分化。

目前对于 $ER\beta$ 对骨组织细胞的影响还知之甚少,体内 $ER\beta$ 可能具有调节 $ER\alpha$ 介导的生理功能活性的作用^[27]。Somjen 等^[28] 通过使用 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 的激动剂作用于人成骨细胞,发现细胞增殖效应和肌酸激酶活性均能受到这两种受体途径的调节。雌激素缺乏后,大鼠牙周韧带干细胞 $ER\beta$ 基因和 $ER\alpha$ 基因都下降,提示 $ER\beta$ 可能也参与雌激素诱导干细胞向成骨细胞方向的分化^[29]。但也有研究显示相反的结果:雌激素水平下降后,去卵巢动物骨髓来源 $ER\beta$ 的基因表达较正常是增加的,提示 $ER\beta$ 可能在 MSCs 分化过程中发挥抑制作用^[30]。关于 $ER\beta$ 对骨组织细胞的影响及机制需要研究者们去进一步了解。

3 雌激素受体对骨组织力学响应的影响及其在细胞水平的力学响应机制

3.1 雌激素受体对骨组织力学响应的影响

$ER\alpha$ 不仅介导雌激素效应,同时也参与骨组织的力学响应。Bord 等^[20] 通过免疫组织化学染色方法研究发现,皮质骨部位, $ER\alpha$ 在骨细胞中呈阳性表达;松质骨部位, $ER\alpha$ 在骨细胞中呈低水平表达。当雌激素减少后,骨干处骨细胞表达 $ER\alpha$ 量较正常减少了 24%^[31]。当 $ER\alpha$ 缺失后,皮质骨的力学刺激响应效应下降了 70%^[32]。一些对于 $ER\alpha$ 的基因多肽性的 Meta 分析结果提示 $ER\alpha$ 基因的差异性可能会影响骨组织结构;随着年龄的增加,骨强度下降程度和骨折发生率也有可能受到这种基因差异的影响^[14,33]。在对绝经期妇女的研究中发现 $ER\alpha$ 数量和功能活性的高低与髌部骨折发生率有关^[34]。绝

经后骨组织力学适应性调节能力较青春期下降与 $ER\alpha$ 的数量有关^[35]。这些研究提示了 $ER\alpha$ 、雌激素与力学刺激之间可能存在相互联系(见图 1)。

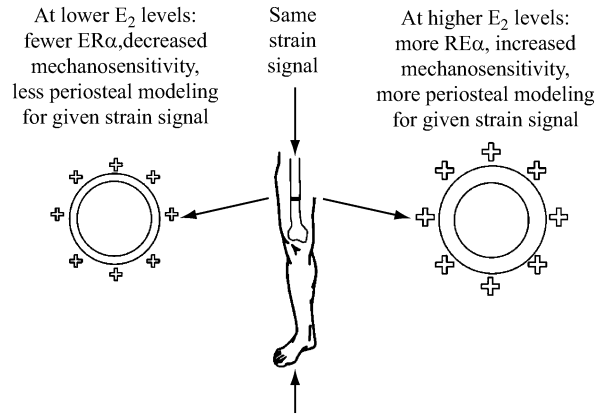


图 1 雌激素、 $ER\alpha$ 和力学响应之间可能的相互作用^[36]

Fig. 1 The interaction of estrogen, $ER\alpha$ and mechanical strain

尽管 $ER\alpha$ 介导了主要的雌激素效应以及力学信号传导,但作为雌激素受体另一亚型- $ER\beta$,仍有少量的研究认为 $ER\beta$ 基因与 BMD 和骨折危险率有关。 $ER\beta$ 基因的多态性不仅与 BMD 有关,同样与股骨骨折发生率有关,这提示 $ER\beta$ 基因的多态性在骨代谢中也发挥着重要的作用^[37]。Saxon 等^[5] 发现, $ER\beta$ 能减少皮质骨对力学响应,而不影响松质骨的力学响应。但也有研究认为 $ER\beta$ 在体外抑制 $ER\alpha$ 介导的力学刺激促进成骨细胞增殖的效应;通过 $ER\beta$ 介导的雌激素信号通路能抑制长骨骨膜表面的力学响应,提示 $ER\beta$ 参与的信号通路可能影响骨膜表面的骨形成,抑制骨强度^[38]。

3.2 雌激素受体参与骨组织细胞力学响应的机制

骨组织能够抵御外力而不发生骨折主要依赖骨组织细胞的功能活性,通过其调整骨结构、增加骨强度。细胞水平的研究发现,力学负荷能刺激骨组织细胞产生响应,上调相应基因的表达,促进成骨效应。力学信号在骨组织细胞传导机制的研究主要集中在钙离子流、整合素/MAPK、一氧化氮、IGF、Wnt 等信号通路。近年来,一些研究发现雌激素水平与骨组织力学响应是密切联系,雌激素的水平能影响骨组织力学响应^[39-40]。这些研究提示力学刺激和雌激素可能存在共同的一些信号通路。 ER 是介导雌激素效应的最重要的成员,尤其是 $ER\alpha$ 。雌激素

可以影响 ER α 的数量或活性,从而增加成骨细胞的力学响应,增加其成骨基因的表达^[41];在骨质疏松动物模型中,研究发现 ER α 的基因表达下降^[30]。在 ER α 基因敲除动物中发现,成骨细胞完全丧失了对力学刺激的增殖响应,力学刺激成骨相关基因表达的效应是下降的^[14];ER α 参与成骨细胞早期力学响应,上调 *cox2* 基因的表达^[41]。这些研究提示 ER α 参与骨组织细胞力学响应,ER α 可能是雌激素信号通路和力学信号通路中的共同参与者,介导雌激素和(或)力学刺激对骨组织细胞的效应,从而影响骨组织代谢。因此,越来越多的研究关注 ER α 在骨力学响应中的作用并提出假设:雌激素水平对 ER α 的数量或者活性的影响可能与骨组织细胞的力学响应能力密切相关,这种联系可能在骨组织生长过程中发挥重要作用,也为绝经后骨质疏松症中骨抵御外界力学负荷能力下降易于骨折的机制提供合理的解释^[31,42]。

然而 ER α 参与力学响应信号通路中详细的机制还不十分清楚。在骨细胞、成骨细胞和 MSCs 中,ER α 均参与对雌激素和力学刺激的响应^[43-44]。目前有研究发现 ER α 可与整合素/ERK (extracellular regulated kinase) 信号通路相互作用参与成骨细胞响应力学刺激^[45-46]。整合素受到力学作用激活后,c-SRC、FAK 等激活,从而引起力学信号通过下游 MAPK/ ERK 信号通路传导,上调 AP-1 基因,AP-1 与力学响应基因的启动子结合从而调控骨组织细胞力学响应基因的表达。Yeh 等^[45] 发现当抑制 ER α 活性后,雌激素诱导整合素 $\beta 1$ 表达能力下降,同时抑制了雌激素增强成骨细胞对力学刺激的响应的能力。ER α 除了能够与激活的 c-SRC 相互作用兴奋 MAPK 信号通路之外,Jessop 等^[46] 发现 ERK1/2 的活性影响 ER α 的磷酸化,其抑制剂可减少 ER α 的磷酸化,从而影响对雌激素和力学作用的响应。因此,他们认为在 ER α 参与的骨组织细胞早期响应力学作用的信号通路中,ERK 可能是 ER α 的上游调节蛋白。除了 MAPK/ ERK 信号通路外,ER α 参与了力学应变激活 IGF-IR 的过程,IGF-IR 从而启动了与 PI3K/AKT 的信号通路^[47]。雌激素能激活 ERK 和 IGF-IR;抑制 ERK 的激活同样也阻止了 ER α 与 IGF-IR 的相互作用,这可能提示:ER α 与 IGF-IR 的相互作用需要 MAPK/ERK 的调节^[48-49]。然而,ER α

参与骨组织细胞的力学响应的机制是十分复杂的。图 2 显示了 Lanyon 等^[42] 推测的 ER α 参与成骨细胞力学响应可能的机制。而参与力学信号传递的各信号通路能够与其他信号通路通过相互作用共同发挥作用影响成骨细胞的功能活性。但在细胞水平,雌激素信号通路如何通过 ER α 与其他力学信号通路联系,从而影响力学信号传导,调节骨组织细胞的功能活性,仍需研究者的探索。

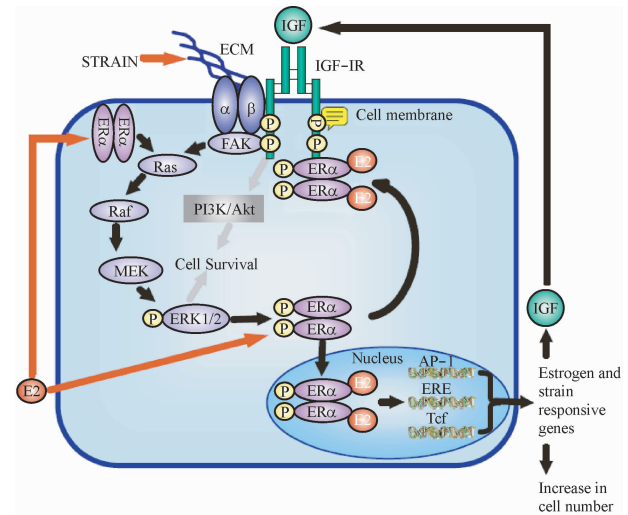


图 2 ER α 参与成骨细胞力学响应可能的信号通路机制^[42]
Fig. 2 A proposed model of the mechanism whereby ER α has been implicated in response to mechanical stimulation in osteoblasts

综上所述,尽管对 ER 在骨生长、骨组织代谢和力学响应中的作用和机制有了一定的认识和推测,但其具体的机制仍然需要我们进一步去证实和探索。对于 ER α 与 ER β 的相互作用我们更是知之甚少。然而 ER 及其参与其中的信号通路在骨代谢及骨力学刺激响应中发挥着及其重要的作用却是不容置疑的。目前许多研究都在寻求新的治疗骨疾病方法,尤其是在骨质疏松方面。植物雌激素是近来很受关注的治疗骨质疏松的新药物。植物雌激素能介导 ER 发挥保护骨组织的效应,从而减少雌激素替代治疗的副作用。力学刺激被认为是探索保护骨组织、治疗骨质疏松很好的非药物干扰手段,并被积极应用于细胞、动物和人体研究中。因此,ER 在骨组织及其力学响应的作用和机制对于探索骨质疏松症病因学、骨组织细胞力学刺激响应机制和治疗骨质疏松新途径具有重要的现实意义。

参考文献:

- [1] Wolff J. Das Gesetz der ransformation der Knochen [M]. Berlin: Hirschwald Verlag, 1892.
- [2] Frost HM. On the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss: a new model [J]. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(9): 1473-1477.
- [3] Lanyon L, Skerry T. Postmenopausal osteoporosis as a failure of bones adaptation to functional loading: A hypothesis [J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(11): 1937-1974.
- [4] Smith EP, Specker B, Korach KS. Recent experimental and clinical findings in the skeleton associated with loss of estrogen hormone or estrogen receptor activity [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 118(4-5): 264-272.
- [5] Saxon LK, Galea G, Meakin L, *et al.* Estrogen receptors α and β have different gender-dependent effects on the adaptive responses to load bearing in cancellous and cortical bone [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(5): 2254-2266.
- [6] Thomas T, Gallo MA, Thomas TJ. Estrogen receptors as targets for drug development for breast cancer, osteoporosis and cardiovascular [J]. *Diseases Current Cancer Drug Targets*, 2004, 4(6): 483-499.
- [7] Börjesson AE, Lagerquist MK, Windahl SH, *et al.* The role of estrogen receptor α in the regulation of bone and growth plate cartilage [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013; Epub ahead of print.
- [8] Windahl SH, Börjesson AE, Farman HH, *et al.* Estrogen receptor- α in osteocytes is important for trabecular bone formation in male mice [J]. *Proc Natl Acad*, 2013, 110(6): 2294-2299.
- [9] Korach KS, Emmen JM, Walker VR, *et al.* Update on animal models developed for analyses of estrogen receptor biological activity [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 86(3-5): 387-391.
- [10] Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton [J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(3): 279-302.
- [11] Chokalingam K, Roforth MM, Nicks KM, *et al.* Examination of ER α signaling pathways in bone of mutant mouse models reveals the importance of ERE-dependent signaling [J]. *Endocrinology*, 2011, 153(11): 5325-5333.
- [12] Syed FA, Fraser DG, Monroe DG, *et al.* Distinct effects of loss of classical estrogen receptor signaling versus complete deletion of estrogen receptor alpha on bone [J]. *Bone*, 2011, 49(2): 208-216.
- [13] Määttä JA, Büki KG, Gu G, *et al.* Inactivation of estrogen receptor α in bone-forming cells induces bone loss in female mice [J]. *FASEB J*, 2013, 27(2): 478-488.
- [14] Rauhio A, Uusi-Rasi K, Kunnas T, *et al.* Estrogen receptor-1 genotype is associated with bone structure in premenopausal obese women [J]. *Maturitas*, 2011, 68(4): 362-367.
- [15] Greendale GA, Chu J, Ferrell R, *et al.* The association of bone mineral density with estrogen receptor gene polymorphisms [J]. *Am J Med*, 2006, 119, 9(Suppl 1): S79-86.
- [16] Hertrampf T, Schleipen B, Velders M, *et al.* Estrogen receptor subtype-specific effects on markers of bone homeostasis [J]. *Mol Cell Endocrinol*. 2008, 291(1-2): 104-108.
- [17] Ke HZ, Brown TA, Qi H, *et al.* The role of estrogen receptor-beta, in the early age-related bone gain and later age-related bone loss in female mice [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2002, 2(5): 479-488.
- [18] Chagin AS, Lindberg MK, Andersson N, *et al.* Estrogen receptor-beta inhibits skeletal growth and has the capacity to mediate growth plate fusion in female mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(1): 72-77.
- [19] Seidlova-Wuttke D, Nguyen BT, Wuttke W. Long-term effects of ovariectomy on osteoporosis and obesity in estrogen-receptor- β -deleted mice [J]. *Comp Med*, 2012, 62(1): 8-13.
- [20] Bord S, Horner A, Beavan S, *et al.* Estrogen receptor α and β are differentially expressed in developing human bone [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(5): 2309-2314.
- [21] Leskelä HV, Lehtonen S, Lehenkari P. Estrogen receptor alpha gene XbaI Polymorphism in human mesenchymal stem cells influences osteoblast differentiation, activation and the effect of estrogen [J]. *Bone*, 2011, 48(Sup2): S104-S123.
- [22] Wend K, Wend P, Drew BG, *et al.* ER α regulates lipid metabolism in bone through ATGL and perilipin [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(6): 1306-1314.
- [23] Khalid O, Baniwal SK, Purcell DJ, *et al.* Modulation of Runx2 activity by estrogen receptor-alpha; implications for osteoporosis and breast cancer [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(12): 5984-5995.
- [24] Almeida M, Martin-Millan M, Ambrogini E, *et al.* Estrogens attenuate oxidative stress and the differentiation and apoptosis of osteoblasts by DNA-binding-independent actions of the ERalpha [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(4): 769-781.
- [25] Ikeda K, Tsukui T, Imazawa Y, *et al.* Conditional expression of constitutively active estrogen receptor α in chondrocytes impairs longitudinal bone growth in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 425(4): 912-917.
- [26] Sørensen MG, Henriksen K, Dziegiel MH, *et al.* Estrogen directly attenuates human osteoclastogenesis, but has no effect on resorption by mature osteoclasts [J]. *DNA Cell*

- Biol, 2006, 25(8): 475-483.
- [27] Gougelet A, Mueller SO, Korach KS, *et al.* Oestrogen receptors pathways to oestrogen responsive elements: The transactivation function-1 acts as the keystone of oestrogen receptor (ER) beta-mediated transcriptional repression of ER alpha [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 104(3-5): 110-122.
- [28] Somjen D, Katzburg S, Sharon O, *et al.* Sex specific response of cultured human bone cells to ER α and ER β specific agonists by modulation of cell proliferation and creatine kinase specific activity [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 125(3-5): 226-230.
- [29] Zhang B, Li Y, Zhou Q, *et al.* Estrogen deficiency leads to impaired osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells in rats [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2011, 223(3): 177-186.
- [30] Zhou SH, Zilberman Y, Wassermann K., *et al.* Estrogen modulates estrogen receptor α and β expression, osteogenic activity, and apoptosis in mesenchymal stem cells (MSCs) of osteoporotic mice [J]. *J Cell Biochem*, 2001, 81(S36): 144-155.
- [31] Gul Zaman, Helen LJ, Mariusz M, *et al.* Osteocytes use estrogen receptor α to respond to strain but their ER α content is regulated by estrogen [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(8): 1297-1306.
- [32] Lee K, Jessop H, Suswillo R, *et al.* Endocrinology: Bone adaptation requires oestrogen receptor-alpha [J]. *Nature*, 2003, 424(6947): 389.
- [33] Ferrari S. Human genetics of osteoporosis [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008, 22(5): 723-735.
- [34] Lim VW, Li J, Gong Y, *et al.* Serum free estradiol and estrogen receptor- α mediated activity are related to decreased incident hip fractures in older women [J]. *Bone*, 2012, 50(6): 1311-1316.
- [35] Lee KC, Lanyon LE. Mechanical loading influences bone mass through estrogen receptor alpha [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2004, 32(2): 64-68.
- [36] Devlin MJ. Estrogen, exercise, and the skeleton [J]. *Evol Anthropol*, 2011, 20(2): 54-61.
- [37] Lee KC, Jessop H, Suswillo R, *et al.* The adaptive response of bone to mechanical loading in female transgenic mice is deficient in the absence of oestrogen receptor-alpha and-beta [J]. *J Endocrinol*, 2004, 182: 193-201.
- [38] Saxon LK, Robling AG, Castillo AB, *et al.* The skeletal responsiveness to mechanical loading is enhanced in mice with a null mutation in estrogen receptor-beta [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293(2): E484-491.
- [39] Bass SL, Saxon L, Daly RM, *et al.* The effect of mechanical loading on the size and shape of bone in pre-, peri-, and postpubertal girls: A study in tennis players [J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(2): 2274-2280.
- [40] Devlin MJ, Lieberman DE. Variation in estradiol level affects cortical bone growth in response to mechanical loading in sheep [J]. *J Exp Biol*, 2007, 210(Pt 4): 602-613.
- [41] Liedert A, Wagner L, Seefried L, *et al.* Estrogen receptor and Wnt signaling interact to regulate early gene expression in response to mechanical strain in osteoblastic cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(3): 755-759.
- [42] Lanyon L, Armstrong V, Ong D, *et al.* Is estrogen receptor alpha key to controlling bones' resistance to fracture [J]. *J Endocrinol*, 2004, 182(2): 183-191.
- [43] Galea GL, Meakin LB, Sugiyama T, *et al.* Estrogen receptor α mediates proliferation of osteoblastic cells stimulated by estrogen and mechanical strain, but their acute down-regulation of the Wnt antagonist sost is mediated by estrogen receptor β [J]. *J Biol Chem*, 2013, 29, 288(13): 9035-9048.
- [44] Zhang M, Chen FM, Wang AH, *et al.* Estrogen and its receptor enhance mechanobiological effects in compressed bone mesenchymal stem cells [J]. *Cells Tissues Organs*, 2012, 195(5): 400-413.
- [45] Yeh CR, Chiu JJ, Lee CI, *et al.* Estrogen augments shear stress-induced signaling and gene expression in osteoblast-like cells via estrogen receptor-mediated expression of integrin β [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(3): 627-639.
- [46] Jessop HL, Sjöberg M, Cheng MZ, *et al.* Mechanical strain and estrogen activate estrogen receptor α in bone cells [J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(6): 1045-1055.
- [47] Suinters A, Armstrong VJ, Zaman G, *et al.* Mechano-transduction in osteoblastic cells involves strain-regulated estrogen receptor α mediated control of insulin-like growth factor (IGF) I receptor sensitivity to ambient IGF, leading to phosphatidylinositol 3-Kinase/ AKT-dependent Wnt/LRP5 receptor-independent activation of β -catenin signaling [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(12): 8743-8758.
- [48] Kahlert S, Nuedling S, van Eickels M, *et al.* Estrogen receptor alpha rapidly activates the IGF-1 receptor pathway [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(24): 18447-18453.
- [49] Song RX, Fan P, Yue W, *et al.* Role of receptor complexes in the extranuclear actions of estrogen receptor alpha in breast cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(Suppl 1): S3-13.