

骨质疏松动物实验中的骨物理密度检测

周轶 高建军 金慰芳 王洪复

【摘要】 目的 观察骨组织物理密度的测量在骨质疏松大鼠模型判断及药物药效评价中的作用。**方法** 采用固体物理密度仪和 DEXA 分别测量大鼠的股骨和腰椎的骨密度,采用三点弯曲试验测量股骨抗弯和压缩试验测量 L_4 的抗压等力学特性,观察骨质疏松切除卵巢模型的骨特性改变及双膦酸盐和降钙素药物的作用。**结果** OVX 组大鼠腰椎(L_2)和股骨物理密度较正常对照组明显降低($P < 0.01$, $P < 0.001$), L_2 的物理密度值与 L_{1-5} 的面密度呈高度相关($r = 0.934$), L_2 和股骨物理密度变化与其最大载荷值有良好相关性($r = 0.404$, $r = 0.455$)。药物对腰椎和股骨物理密度和骨生物力学等指标有不同程度提高。**结论** 利用固体密度仪直接测量实验大鼠骨标本的密度,可灵敏反映出各实验组之间的差异,与 DEXA 数据比较具有高度相关性,与骨生物力学功能的改变有良好吻合。

【关键词】 骨组织密度; 骨质疏松; 大鼠

Measurement of bone density in rat model of osteoporosis ZHOU Yi, GAO Jianjun, JIN Weifang, et al. Department of Bone Metabolism, Medical School of Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective To investigate the role of bone density measurement in the assessment of rat model of osteoporosis and pharmacological effects. **Methods** Bone density (BD) in rat right femur and lumbar vertebrae (L_4) were measured by Archimedes principle. The bone mineral density (BMD) was detected by DEXA in lumbar vertebrae (L_{1-5}). The mechanical property of femur and vertebrae were evaluated by three-point bending test and compression test, respectively. **Results** The bone density was decreased in femur and L_2 of OVX rats ($P < 0.01$, $P < 0.001$) and maintained or increased by elcatonin and biphosphonate. Significant correlation was found between BMD and BD ($r = 0.934$). The BD of L_2 correlated with maximal compression load ($r = 0.404$) and the BD of femur correlated with maximal bending load ($r = 0.455$). **Conclusion** There is highly significant correlation between BD and BMD in rats.

【Key words】 Bone density; Osteoporosis; Rat

骨密度(或骨矿含量)是骨质疏松症等代谢性骨病的诊断、药物疗效观察和实验研究的关键指标之一,尤其在动物实验研究中,骨密度快速准确的检测对模型判断和药物药效评价的具有重要的意义^[1-3]。为此笔者参照固体物质的密度测量手段测定大鼠股骨和腰椎骨标本的骨密度值,应用于大鼠骨质疏松模型及药物研究,并与 DEXA(双能 X 线骨密度仪)等传统方法进行了比较,以探索适合动物实验研究的简便的骨密度检测方法。

材料和方法

实验动物及分组: 6 月龄雌性清洁级 SD 大鼠,体重 220 ~ 225 g,随机分 4 组,正常对照、OVX 模型、

药物 I 和药物 II 组。模型和药物组大鼠于氯胺酮麻醉下行双侧卵巢摘除,正常对照组切除等量脂肪,术后 1 周开始给予药物。药物 I 组,福善美 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃;药物 II 组,密盖息 $15 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 皮下注射,隔日 1 次;正常对照和 OVX 模型组,蒸馏水灌胃 $1 \text{ ml} \cdot \text{只}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。治疗 3 个月。

标本采集与测定: 以 10% 乌拉坦($1 \text{ ml}/100 \text{ g}$ 体重)腹腔麻醉后颈动脉放血处死,取子宫、双侧股骨和腰椎 L_{1-5} 等。称取子宫湿重;采用 DEXA(DXP-L 型,美国)测定腰椎(L_{1-5})面密度;于生物力学测试系统(INSTRON-2355,美国)分别测定左侧股骨三点弯曲最大载荷(支点跨距 18 mm,位移速率 10 mm/s)和第 4 腰椎(L_4)压缩最大载荷(位移速率 10 mm/s);取右侧股骨和第 2 腰椎(L_2),剔除周围肌肉及结缔组织, 100°C 下烘烤 1 h 后于固体物理密度仪(AG204

型,瑞士)上分别测量其物理密度。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,SPSS 软件分析。

结 果

1. 子宫湿重、骨密度和骨生物力学等指标改变

OVX 模型组、药物 I 组和药物 II 组大鼠子宫明显萎缩减轻,为正常对照的 1/5 ($P < 0.001$)。OVX 组大鼠腰椎和股骨物理密度较正常对照组降低

($P < 0.01, P < 0.001$),药物 I 组腰椎和股骨物理密度明显提高,与模型组比较分别增加 4% 和 5.9% ($P < 0.001$);药物 II 组股骨增加 3.8% ($P < 0.001$),腰椎密度增加不明显。OVX 组腰椎压缩最大载荷与股骨三点弯曲最大载荷均较正常对照组下降 ($P < 0.01, P < 0.05$),而药物 I 和 II 组对骨生物力学的改善作用明显,其最大载荷增强约 12% ~ 28%, ($P < 0.01$),药物组之间比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 1 大鼠子宫湿重、骨密度和骨生物力学指标的改变

组别	n	子宫湿重(g)	BD(g/cm ³)		最大载荷(N)	
			L ₂	股骨	L ₄	股骨
正常	12	0.73 ± 0.11	1.282 ± 0.114	1.425 ± 0.029	208.69 ± 22.71	164.3 ± 10.4
OVX	10	0.15 ± 0.03 ^{△△△}	1.186 ± 0.032	1.287 ± 0.037	176.79 ± 23.66	152.4 ± 10.8
药物 I	13	0.14 ± 0.02 ^{△△△}	1.237 ± 0.038 [*]	1.363 ± 0.035	226.87 ± 39.71 ^{**}	175.0 ± 14.3 ^{***}
药物 II	14	0.14 ± 0.02 ^{△△△}	1.188 ± 0.058	1.337 ± 0.036	215.70 ± 31.70 ^{**}	171.3 ± 14.0 ^{**}

注:与正常对照组比:△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$,△△△ $P < 0.001$;与 OVX 模型组比:^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,^{***} $P < 0.001$

2. 物理密度与面密度相关分析

取大鼠 L₁₋₅ 腰椎进行 DEXA 面密度测定(表 2),OVX 模型组大鼠腰椎面密度与正常对照组比较明显降低 ($P < 0.001$),药物 I 和 II 组有改善作用 ($P < 0.01, P < 0.001$)。其结果与 L₂ 的物理密度值比较,变化趋势一致,具有高度相关($r = 0.934$),见图 1。

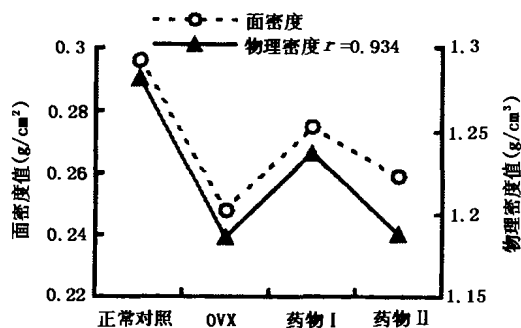


图 1 腰椎物理密度值与面密度值比较

表 2 腰椎骨密度(DEXA, g/cm²)

组别	n	BMD
正常对照	12	0.296 ± 0.010
OVX	10	0.248 ± 0.022 ^{△△}
药物 I	13	0.275 ± 0.022 ^{*△}
药物 II	14	0.259 ± 0.020 ^{△△}

注:△ $P < 0.01$,△△ $P < 0.001$;与模型组比较^{*} $P < 0.05$

3. 物理密度与生物力学指标相关分析

骨密度变化与其生物力学有良好相关性,松质骨的骨矿密度(g/cm³)可以解释 60% ~ 80% 的压缩

性骨强度改变^[4,5]。实验结果表明腰椎物理密度值与其最大压缩载荷的变化趋势接近($r = 0.404$),股骨物理密度值与其最大抗弯载荷改变类似, $r = 0.455$,见图 2。

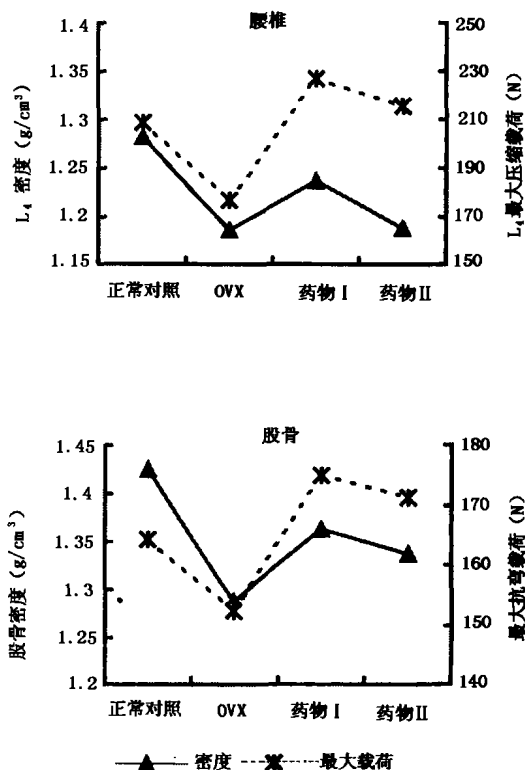


图 2 物理密度值与最大载荷比较

(下转第 42 页)

括了甲状腺功能未控制及已控制两种情况,但采用 SXA 测定 GD 组患者跟骨 BMD 减少仍远较正常人明显,骨量减少者高达 78.08%,为对照组的 1.64 倍;发生骨质疏松者高达 33.05%,为正常对照组的 4.47 倍。GD 男女患者骨量减少发生率分别为 82.86% 和 76.58%,骨质疏松发生率男女分别为 28.57%、35.14%,均明显高于以往国内用其他方法研究报道的发生率^[5-7]。我们的研究发现,GD 患者其骨量减少及骨质疏松的发生率在性别之间差异均无显著性,这反映了 GD 对骨代谢变化的影响明显强于性别的影响。对不同年龄段的男女 GD 患者进行研究,发现除了 51~60 岁 GD 患者组 BMD 及 T-score 与对照组比较差异无显著性外,其他各年龄组不论男女 GD 患者其 BMD 及 T-score 均显著低于对照组,与以往报道的 ≤ 40 岁组的男、女 GD 患者的骨密度与正常对照组差异无显著性,而与 > 40 岁组差异有显著性^[6]的结果不同,也强烈提示 GD 是全面影响各个年龄段患者 BMD 的降低因素。而 51~60 岁年龄段男、女 GD 患者其 BMD 及 T-score 也均低于对照组,但差异无统计学意义,可能与该年龄段对照组人群增龄及性激素对 BMD 的影响逐渐占优势有关。男性 GD 患者 BMD 随年龄反而增高,可能与男性 GD 随年龄增大甲亢已控制的例数而增加及样本数太少有关,有待于今后扩大样本作进一步的研究。

本研究对 GD 患者的性别、年龄、病程、居住地、

病情控制与否诸因素进行 Logistic 相关分析,结果仅提示甲亢病情控制与否是 GD 患者发生 BMD 降低的主要影响因素。因此,早期发现 GD 并尽早常规进行 SXA 骨密度测定,使甲亢病情及时得到控制,并进行相应有效的治疗,是防止 GD 患者发生 BMD 降低及 OP 的最重要的措施。尤其对于中青年 GD 患者日后的骨代谢和骨质疏松的发生会产生重大的影响。

参 考 文 献

- 1 白耀. 甲状腺功能亢进症. 见:史铁繁,主编. 协和内分泌与代谢学. 北京:科学出版社,1999.1019-1040.
- 2 刘忠厚,主编. 中国人原发性骨质疏松症诊断标准(试行). 中国骨质疏松杂志(骨质疏松治疗药物、诊断设备专刊),1999.1-3.
- 3 Rosen CJ, Adler RA. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 75:1531-1534.
- 4 XU SZ, Zhou W, Mao XD, et al. Reference data and predictive diagnostic models for calcaneus bone mineral density measured with single-energy X-ray absorptiometry in 7428 Chinese. Osteoporosis Int, 2001, 12:755-762.
- 5 陈芳, 尤传一, 甘洁民, 等. 甲状腺机能亢进症性骨质疏松与骨代谢生化指标的关系. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6:52-72.
- 6 潘时中, 严孙杰, 王敏, 等. Graves 病患者骨密度与骨代谢变化的研究. 中华内分泌代谢杂志, 1995, 11:117-119.
- 7 刘子英. 甲亢患者骨矿含量降低的治疗观察. 中国骨质疏松杂志, 1996, 2:9-11.

(收稿日期:2002-10-30)