

环磷酰胺致小鼠骨质疏松及何首乌的防治作用

崔阳 吴铁 刘钰瑜

【摘要】 目的 观察环磷酰胺对小白鼠骨质量的影响,建立骨质疏松模型,并探讨何首乌与葡萄糖酸钙的防治作用。**方法** 模型组用环磷酰胺按每天20 mg/kg灌胃给予小白鼠,连续15 d,造成以骨丢失为主的骨质疏松模型;预防组分别用何首乌5 g/kg和葡萄糖酸钙1 g/kg灌胃给药,每天1次,连续15 d,另设生理盐水正常对照组。各组实验结束后用原子吸收分光光度法和羟脯氨酸法测定该模型小鼠股骨的骨钙及骨羟脯氨酸含量。同时观察对照组和用药组的胸腺、肝、脾重量并进行比较。**结果** 环磷酰胺模型组与正常对照组比较,小鼠的胸腺萎缩,胸腺重量下降51.7% ($P < 0.05$);骨钙总含量下降33.6% ($P < 0.01$);骨羟脯氨酸总含量下降33.2% ($P < 0.01$)。何首乌可使环磷酰胺小鼠的胸腺萎缩受到抑制,胸腺重量增加53.1% ($P < 0.05$);骨钙总含量增加62.8% ($P < 0.001$);骨羟脯氨酸总含量增加63.8% ($P < 0.001$)。葡萄糖酸钙也可使环磷酰胺小鼠胸腺萎缩受到抑制,胸腺重量增加99.3% ($P < 0.01$);骨钙总含量增加47.4% ($P < 0.01$);但对骨羟脯氨酸总含量没有显著影响,与正常对照组相比,骨羟脯氨酸总含量下降40.2% ($P < 0.001$)。**结论** 环磷酰胺每天按20 mg/kg灌胃给予小白鼠,连续15 d可造成小白鼠骨质疏松的病理模型,其特征为小白鼠骨钙及骨羟脯氨酸含量减少和胸腺萎缩。何首乌对此模型有明显的防治作用。葡萄糖酸钙也有阻止骨钙丢失和胸腺萎缩的作用,但不能阻止骨羟脯氨酸的减少。

【关键词】 何首乌;环磷酰胺;葡萄糖酸钙;骨钙;骨羟脯氨酸;骨质疏松,小白鼠

The effects of Tuber Fleeceflower root on bone metabolism in mice CUI Yang, WU Tie, LIU Yuyu. Department of Pharmacology Guangdong Provincial Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong Medical College, Zhanjiang, 524023 China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of cyclophosphamide on bone metabolism and determine the effects of Tuber Fleeceflower root on osteoporosis induced by cyclophosphamide. **Methods** Cyclophosphamide was given orally to the mice everyday at dose of 20 mg/kg for 15 days while designed intact control, Tuber Fleeceflower at dose of $5.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ and Calcium gluconate at dose $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ were given to the Cyclophosphamide-treated mice respectively. At endpoint the calcium contents of femoral were assayed by the method of Atomic Absorption Spectrometry. The hydroxyproline contents of femoral were assayed by colorimetry. The thymus, liver and the spleen were weighed separately. **Results** Cyclophosphamide induced thymus shrinkage with decreasing of the thymus weight by 51.7% ($P < 0.05$), the femoral calcium contents decreased by 33.6% ($P < 0.01$), and the femoral hydroxyproline contents decreased by 33.2% ($P < 0.01$) when compared to normal controul. Tuber fleeceflower root can resist the shrinkage of the thymus, increased the thymus weight by 53.1% ($P < 0.05$), increased the femoral calcium contents by 62.8% ($P < 0.001$), and hydroxyproline contents by 63.8% ($P < 0.001$) when compared to cyclophosphamide model group. Calcium gluconate can also reduce the shrinkage of the thymus with increasing of the thymus weight by 99.3% ($P < 0.01$), the femoral calcium contents increased by 47.4% ($P < 0.01$), but it did not affect the contents of hydroxyproline. The femoral hydroxyproline contents decreased by 40.2% ($P < 0.001$) when compared with the normal group. **Conclusions** Cyclophosphamide can induce mice bone calcium contents loss and decrease bone hydroxyproline contents, with the shrinkage of the thymus in mice. Tuber fleeceflower root can prevent the loss of bone calcium and hydroxyproline contents and protect mice thymus

from shrinkage. Calcium gluconate can also prevent bone calcium contents loss and protect mice thymus from shrinkage, but it did not prevent the loss of the femoral hydroxyproline.

[Key words] Tuber fleeceflower root; Cyclophosphamide; Calcium gluconate; Osteoporosis; Mice

何首乌为蓼科植物 *Polygonum multiflorum* Thunb 的干燥块根。祖国医学认为何首乌有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨等作用;现代药理学研究也证明何首乌有显著的抗衰老作用^[1]。环磷酰胺(Cyclophosphamide)是目前临床应用的免疫抑制剂中作用最强的药物之一,有报道免疫抑制剂可导致骨形成减少性骨质疏松^[2]。本研究以环磷酰胺作为工具药,建立小鼠骨质疏松动物模型。同时观察何首乌对该模型的预防作用,初步探讨何首乌的抗骨质疏松作用,并与能促进骨质形成的骨营养药葡萄糖酸钙进行比较,同时探讨单纯补钙能否防止环磷酰胺所致的骨钙丢失和骨质疏松,现报告如下。

材料和方法

1. 药品与试剂

(1)何首乌 50%水提液的制备:本实验用广东肇庆产的制何首乌,取何首乌药材加 10 倍量冷水煮沸 1 h,滤出药液备用,药渣再加 10 倍量冷水煮沸 1 h,重复 2 次,然后把 3 次滤出的药液浓缩至每 100 ml 含生药材 50 g,密封消毒,4℃冰箱保存备用。

(2)环磷酰胺[江苏恒瑞医药股份有限公司,批号苏卫准字(1996)第 403501 号];葡萄糖酸钙片(广西南宁制药企业集团公司,批号为 908001)。

(3)氟胺 T(中国医药集团上海化学试剂公司,批号为 F990320);对二甲替氨基苯甲醛(广州化学试剂厂,批号为 971101);其余均为国家分析试剂。

2. 仪器

WFX-1D 原子吸收分光光度计(北京第二光学仪器厂生产);752 紫外光栅分光光度计(上海第三分析仪器厂生产);梅特勒-托利多 AE240 电子天平(梅特勒-托利多公司生产)。

3. 实验动物及分组

昆明种小鼠 40 只,体重(20±2) g,雌雄各半,由广东医学院实验动物中心提供。按体重对等原则随机分为 4 组:正常对照组;环磷酰胺模型组;何首乌防治组;葡萄糖酸钙防治组。每组 10 只。正常对照 A 组每天灌胃给予生理盐水 10 ml/kg;环磷酰胺模型 B 组每天灌胃给予环磷酰胺 20 mg/kg;何首乌防治 C 组每天灌胃给予环磷酰胺 20 mg/kg 的同时灌胃给予何首乌 5 g/kg;葡萄糖酸钙防治组每天灌胃给予环

磷酰胺 20 mg/kg 的同时灌胃给予葡萄糖酸钙 1 g/kg。4 组动物均自由饮水和进食标准饲料。于实验第 15 天处死动物,取胸腺、肝、脾和右侧股骨供测定用。

4. 标本处理及测定方法

胸腺、肝、脾用 AE240 电子天平称重。取出股骨,除净骨上附着的软组织后 80℃烘干至恒重,用 AE240 电子天平称重;然后,每份骨样本加 6N HCl 在 108℃温度下消化 16 h^[3]后,把消化液分成 2 份。一份稀释后用原子吸收光谱法测定骨钙含量,与骨干重进行比较,用骨钙总量(mg)/骨干重(mg)的比值来作为骨矿物质含量的指标,骨钙量/骨干重的比值越大,说明骨矿物质在骨中所占的比例越大。另一份消化液过滤后调 pH 值至 6,然后,测定羟脯氨酸吸光度^[4],在标准曲线中读出其含量。由于骨有机质中骨胶原占 90%以上,骨胶原中羟脯氨酸含量比较稳定,约占 12.5%,因此,根据骨羟脯氨酸的含量可推算出骨有机质的相对含量,即骨有机质 = 骨羟脯氨酸/12.5%/90%。用骨有机质/骨干重的比值作为骨有机质含量的指标,其比值越大,说明骨有机质含量越高。

5. 统计学处理

实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料用 *t* 检验进行组间比较。

结 果

1. 首乌对环磷酰胺小鼠体重变化的影响

给予环磷酰胺 15 d 后,小鼠体重的变化及药物防治的结果见表 1:

表 1 首乌对环磷酰胺小鼠体重变化的影响(g)

组别	小鼠数(只)	实验前体重(g)	实验后体重(g)
对照组	10	20.5 ± 1.25	28 ± 2.71
环磷酰胺模型组	10	19.8 ± 1.06	24.7 ± 5.26
变化率 A(%)		-11.8	
首乌防治组	10	198.6 ± 1.11	25.7 ± 2.01
变化率 A(%)		8.39*	
变化率 B(%)		3.85	
葡萄糖酸钙防治组	10	19.9 ± 1.15	24.1 ± 5.30
变化率 A(%)		-14.1	
变化率 B(%)		-2.63	
变化率 C(%)		-6.23	

注:变化率 A 是与对照组比较;变化率 A = (待比较组/A 组-1) × 100%;变化率 B 是与环磷酰胺模型组比较;变化率 B = (待比较组/B-

1) × 100%; 变化率 C = (待比较组/C 组-1) × 100%。下同

从表 1 可见,用环磷酰胺组的小鼠与对照组小鼠比较,体重有下降的趋势,但下降无明显差异,提示本实验环磷酰胺的剂量毒性不大,对动物体重无明显影响。首乌和葡萄糖酸钙防治组体重与环磷酰胺组接近。

2. 首乌对环磷酰胺小鼠胸腺、肝、脾重量的变化的影响

首乌对环磷酰胺小鼠胸腺、肝、脾重量的变化结果见表 2:

表 2 首乌对环磷酰胺小鼠胸腺、肝、脾重量的变化(mg/10 g)

组别	小鼠数 (只)	胸腺重/体重	肝重/体重	脾重/体重
对照组	10	32.4 ± 16.2	511 ± 77.3	101 ± 52.4
环磷酰胺模型组	10	15.7 ± 9.06	536 ± 53.4	70 ± 20.2
变化率 A (%)		-51.7*	4.85	-30.7
首乌防治组	10	24.0 ± 8.10	501 ± 94.2	73.2 ± 34.2
变化率 A (%)		-26.1	-1.40	-27.6
变化率 B (%)		53.1*	-6.44	-4.55
葡萄糖酸钙防治组	10	31.2 ± 8.98	470 ± 78.0	71.5 ± 34.6
变化率 A (%)		-3.82	-7.22	-29.2
变化率 B (%)		99.3**	-11.5	2.17
变化率 C (%)		30	-5.43	-2.28

注:同表 1; * P < 0.05; ** P < 0.001; *** P < 0.001, 下表同

表 2 可见,用环磷酰胺组的小鼠与对照组小鼠比较,胸腺重量下降 51.7% (P < 0.05),脾重也有下降的趋向,对肝重没有影响;提示环磷酰胺可使小鼠胸腺重量减轻。首乌防治组可使用环磷酰胺组的小鼠胸腺重量增加 53.1% (P < 0.05);葡萄糖酸钙防治组可使胸腺重量增加 99.3% (P < 0.05),与正常对照组十分接近,但葡萄糖酸钙与首乌组比较,两者对胸腺重量的作用无明显差异;提示了首乌和葡萄糖酸钙均可对抗环磷酰胺所致的小鼠胸腺萎缩。

3. 首乌对环磷酰胺小鼠骨干重、骨钙总量及骨钙总量/骨重比值的影响

首乌对环磷酰胺小鼠骨干重、骨钙总量及骨钙总量/骨重比值的影响见表 3。

表 3 可见,环磷酰胺组的小鼠与对照组小鼠比较,骨干重有下降的倾向,但差异不显著,骨钙总量下降了 33.6% (P < 0.01);骨钙/骨干重比值下降了 25.9% (P < 0.01),提示环磷酰胺可使小鼠骨钙总量减少和骨钙/骨干重比值下降。首乌防治组可使骨钙及骨钙/骨干重比值分别增加 62.8% (P < 0.001) 和 57.9% (P < 0.001);葡萄糖酸钙防治组可使用钙及骨钙/骨干重比值分别增加 47.4% (P < 0.01) 和

49.9% (P < 0.01);提示了首乌和葡萄糖酸钙均有预防环磷酰胺致骨钙丢失的作用。

表 3 首乌对环磷酰胺小鼠骨干重、骨钙总量及骨钙总量/骨干重比值的影响

组别	骨干重(mg)	骨钙总量(mg)	骨钙总量/ 骨干重 (mg/mg)
对照组	39.2 ± 5.29	3.53 ± 1.07	0.09 ± 0.017
环磷酰胺模型组	35.5 ± 4.81	2.34 ± 0.40	0.07 ± 0.014
变化率 A (%)	-9.42	-33.6**	-25.9**
首乌防治组	36.0 ± 4.20	3.81 ± 1.01	0.105 ± 0.028
变化率 A (%)	-8.17	8.09	16.98
变化率 B (%)	1.38	62.8***	57.86***
葡萄糖酸钙防治组	35.7 ± 3.48	3.45 ± 0.886	0.100 ± 0.0304
变化率 A (%)	-8.92	-2.13	11.1
变化率 B (%)	0.554	47.4**	49.9**
变化率 C (%)	-0.82	-9.45	-5.06

注: n = 10

4. 首乌对环磷酰胺小鼠骨羟脯氨酸及骨羟脯氨酸/骨干重比值的影响

首乌对环磷酰胺小鼠骨羟脯氨酸及骨羟脯氨酸/骨干重比值的影响见表 4。

表 4 首乌对环磷酰胺小鼠骨羟脯氨酸及骨羟脯氨酸/骨干重比值的影响

组别	骨干重 (mg)	骨羟脯氨酸 (mg)	骨羟脯氨酸/ 骨干重 (μg/mg)	骨有机质/ 骨干重 (%)
对照组	39.2 ± 5.29	1.88 ± 0.222	47.1 ± 4.86	41.9 ± 4.32
环磷酰胺模型组	35.5 ± 4.81	1.26 ± 0.371	35.3 ± 8.80	31.4 ± 7.82
变化率 A %	-9.42	-33.2	-25.1*	-25.1*
首乌防治组	36.0 ± 4.20	2.10 ± 0.41	55.9 ± 9.26	50.6 ± 6.18
变化率 A %	-8.17	10.2	18.9*	18.9*
变化率 B %	1.38	63.8***	57.6***	57.6**
葡萄糖酸钙防治组	35.7 ± 3.48	1.12 ± 0.332	32.8 ± 7.07	29.1 ± 6.29
变化率 A %	-8.92	-40.2***	-30.5***	-30.5***
变化率 B %	0.554	10.5	-7.10	-7.10
变化率 C %	-0.82	-45.2***	-41.0***	-41.0***

注: n = 10

骨有机质 = 骨羟脯氨酸/12.5%/90%

表 4 可见,用环磷酰胺组的小鼠与对照组小鼠比较,骨羟脯氨酸下降 33.2% (P < 0.01),骨羟脯氨酸/骨干重比值和骨有机质/骨干重比值下降 25.1% (P < 0.01);提示环磷酰胺可使小鼠骨羟脯氨酸和骨有机质明显减少。首乌防治组可拮抗环磷酰胺这一作用,使骨羟脯氨酸及骨羟脯氨酸/骨干重比值分别增加 65.0% 和 58.4% (P < 0.001);值得注意的是首乌可使骨羟脯氨酸的含量及骨羟氨酸/骨干重比值超过正常对照组 (P < 0.05),提示了首乌可促进骨有

机质的合成。葡萄糖酸钙对骨羟脯氨酸的含量及骨羟脯氨酸/骨干重比值与环磷酰胺组比较差异无显著性,提示葡萄糖酸钙对环磷酰胺抑制骨有机质合成作用无影响。

讨 论

1. 何首乌和葡萄糖酸钙可对抗环磷酰胺所致的胸腺萎缩

研究表明环磷酰胺按每天 20 mg/kg 灌胃给予小鼠,共 15 d,可导致小鼠胸腺明显萎缩。何首乌和葡萄糖酸钙对抗环磷酰胺所致的胸腺萎缩,使胸腺重量维持正常水平。胸腺被认为是重要的中枢免疫器官,其重量可反映免疫功能的高低;随着免疫功能的降低或年龄的增长,胸腺会逐渐萎缩,因此,胸腺重量也是衰老的一个重要的衡量指标。环磷酰胺所致的小鼠胸腺重量下降和萎缩提示了该药有抑制免疫和促进衰老的作用。何首乌能对抗环磷酰胺所致的胸腺萎缩的作用,提示了何首乌具有抗衰老和增强免疫功能的作用,文献报道首乌各醇提组和水提组有不同程度增加老年大鼠胸腺胞浆蛋白和核酸的含量,提高胸腺重/体重比值,降低肝核 DNA 含量,提示何首乌能通过提高胸腺核酸和蛋白质的含量,促进胸腺细胞增生,保护胸腺组织,延缓老年大鼠胸腺年龄性退化作用^[1]。何首乌也能增加小鼠的胸腺重量的作用,并有增强其他免疫功能的作用^[5]。但对环磷酰胺的免疫抑制作用的影响还没见文献报道。何首乌这种抗环磷酰胺所致的胸腺萎缩的作用,可能是其抗衰老和增强免疫功能的作用机制之一。本研究还发现了葡萄糖酸钙也能抑制环磷酰胺所致的胸腺萎缩,提示葡萄糖酸钙可能也有抗衰老和增强免疫功能的作用,其机理目前还不清楚,可能与钙离子在免疫反应中发挥的作用有关。

2. 环磷酰胺可使小鼠股骨骨钙总量减少和骨羟脯氨酸含量减少

环磷酰胺常用于某些肿瘤和自身免疫性疾病。已有文献报道,某些肿瘤病人在使用环磷酰胺等化疗药后引起迅速骨丢失^[6];本研究发现环磷酰胺可使小鼠股骨骨钙总量减少和骨羟脯氨酸含量减少。骨钙是构成骨矿物质的重要成分,骨钙减少是骨矿物质减少的主要标志;骨羟脯氨酸是骨胶原特有的氨基酸,骨胶原占骨有机质的 90%,因此,骨羟脯氨酸也是构成骨有机质的最主要的物质。骨羟脯氨酸减少是骨基质减少的主要标志。根据目前对骨质疏松症的认识,骨质疏松的定义是指骨量减少,包括骨

矿物质和骨基质等比例的减少。仅骨矿物质减少,骨基质不减少,是矿化障碍所致。对儿童来说则为佝偻病,对成年人则为软骨病^[7]。本实验结果表明,环磷酰胺使骨矿物质和骨基质同时减少,符合骨质疏松中骨量减少的定义,故可以认为本实验建立的环磷酰胺致骨质疏松模型是成立的。由于环磷酰胺是一种免疫抑制剂,其抑制巨噬细胞的吞噬作用等免疫抑制作用与其对破骨细胞的活性关系现在尚未十分清楚。而从我们的实验结果来看,骨羟脯氨酸的含量明显降低,而骨羟脯氨酸是骨胶原的重要组成部分,主要由成骨细胞合成与分泌的,是骨合成的一个重要环节。因此,环磷酰胺使骨胶原减少,说明其可能对成骨细胞产生抑制作用,使其合成和分泌胶原减少。骨的合成过程是先有骨基质的分泌,再促使钙质的沉积^[8]。环磷酰胺使骨胶原减少可进一步导致骨钙沉积减少,并使骨量丢失。对此,我们将进一步的实验加以证实。

3. 何首乌对环磷酰胺所致的小鼠骨质疏松有预防作用

何首乌对环磷酰胺所致的小鼠骨质疏松模型有很好的预防作用。何首乌能使骨钙含量增高、骨羟脯氨酸含量增高。提示了何首乌能同时增加骨矿物质和骨基质的含量,是一种理想的防治骨质疏松的药物。值得注意的是,何首乌在对抗环磷酰胺不良反应的同时,其骨羟脯氨酸含量比同时作为对照组的正常小白鼠还高($P < 0.05$),提示了何首乌对小白鼠骨胶原合成有促进作用,能促进骨基质的形成。何首乌这种作用可能与其促进成骨细胞的胶原合成与分泌功能有关。

4. 葡萄糖酸钙可使小鼠骨钙含量升高,但不能增加骨羟脯氨酸含量

葡萄糖酸钙对环磷酰胺所致的小鼠骨质疏松模型也有一定的预防作用,可使小鼠骨钙含量升高,但不能增加骨羟脯氨酸含量。这就表明了单纯补钙只能增加骨矿物质的含量,而不能促进骨基质的合成。补钙是目前治疗骨质疏松的主要措施之一,但单纯补钙而不注意补充骨胶原等骨基质的合成物质,对骨质疏松的防治是十分不利的。而且,钙含量增多、胶原含量不足的话,骨将变硬,弹性下降,易于骨折。

综上所述,何首乌能同时升高骨矿物质和骨胶原含量,这对于骨质疏松而言,具有显著的有利作用;作用强于单纯补钙。何首乌和葡萄糖酸钙合用可能是治疗骨质疏松的一种新的有效措施。

(下转第 164 页)

和肥胖者中的骨质疏松诊断占有优势(由于本研究未能纳入低体重者, MES 方法和 BMD 在低体重者中骨质疏松患者的诊断情况不清楚, 为本研究的缺陷)分析上面现象的原因可能为两种方法的对骨质疏松的认识理念有差别所至。由于 DEXA 测定 BMD 的方法在测定时刻意消除了脂肪、肌肉等软组织对骨骼骨量测定的影响, 以便 BMD 能最真实地反映骨骼的骨矿含量。而 MES 设计者认为骨骼是否发生骨折取决于骨骼的抗骨折能力, 抗骨折能力又和骨密度及肌肉含量成正比, 而和体重成反比^[5]。本研究分析显示骨密度与体重呈正相关; 体重与腰椎 BMD 的相关系数为 0.4295, 体重与股骨颈 BMD 的相关系数为 0.4860。国外有报道体重与骨密度和骨的几何尺寸的相关性在 0.85 ~ 0.97 之间^[8], 因而出现了体重低(体型小)的受试者因其较低的骨密度而被误诊为骨质疏松, 同时超体重及肥胖(体型大)的受试者因较高的骨密度而被 DEXA 漏诊。这些超体重和肥胖者虽有较高的骨密度但由于其体重大在摔倒后比骨密度相同而体重轻者有较高的骨折可能性, 即股骨颈抗骨折能力较低^[9]。从此点也可以看出中年后体重增加而肌肉力量及骨密度下降是造成机体抗骨折能力下降的重要因素^[10]。可以看出使用 DEXA 测定 BMD 的方法骨质疏松患病率明显高于 MES 方法的原因与骨密度测量方法忽视受试者的体重、体型对 BMD 的影响有关^[2,4]。

综上, 在临床实际工作中, 根据患者体重情况将 BMD 和 FS 结合起来应用不失为一种好的选择, 即在正常体重的患者进行诊断时选择 BMD, 而对于超体重和肥胖者使用 FS 指标则更为合理。

MES 测定 FS 方法是一种新近出现的在综合骨密度、骨结构、体重、肌肉力量等因素对骨骼应力的影响基础上得出的诊断骨质疏松的方法, 其优点是它与受试者当地的峰值骨密度无关, 直接从骨骼抗

骨折能力来反映骨质疏松的程度。在九十年代初, 世界著名骨科教授 Frost 就极力向全世界推荐用骨强度指标诊断骨质疏松^[11]。FS 方法的应用避免了临床单纯使用骨密度所造成的骨质疏松漏诊和误诊现象, 该指标的出现也为骨质疏松及骨折的预防和治疗理念打开一片新天地, 即: 临床医生对骨质疏松的预防和治疗不应只局限于单纯提高患者的骨密度上, 而应多方面、整体地采取措施以提高骨骼的抗骨折能力。FS 应用于临床虽然显示出诸多优点, 但作为一个新指标, 其广泛的适用性尚待进一步观察验证。

参 考 文 献

- 1 Carter, D. Relationships between loading history and femoral cancellous bone architecture. *Biomechanics*, 1989, 22: 231-244.
- 2 阮祥燕. 体重及骨峰值对骨质疏松诊断的影响. *当代医学*, 2000, 6(9): 47-51.
- 3 安珍, 王文志, 等. 成都地区城乡人群原发性骨质疏松调查. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8: 233-236.
- 4 邱贵兴等. 骨质疏松漏诊与误诊原因分析. *当代医学*, 2000, 6(10): 44-49.
- 5 邱贵兴. 股骨力学分析及实验. 99 中华医学会骨质疏松高级研讨班. 北京, 1999. 6-10.
- 6 刘忠厚. 原发性骨质疏松诊断标准的探讨. *中国骨质疏松杂志*, 1997, 1(3): 1-15.
- 7 沈建维. 肌肉-骨骼功能分析. 99 中华医学会骨质疏松高级研讨班. 北京, 1999. 25-28.
- 8 Heymsfield SB. Skeletal Muscle Mass-Bone Mineral Relationships. 99 中华医学会骨质疏松高级研讨班. 北京, 1999. 1-5.
- 9 谢力勤. 骨的力负荷调节理论进展. 99 中华医学会骨质疏松高级研讨班. 北京, 1999. 31-36.
- 10 罗先正. 股骨颈应力分析及应用. 引进国外医药技术和设备. 1999, 10: 25-28.
- 11 Frost D. Relationship between muscle strenght and bone strenght. 99 International Osteoporosis Conference. XiAn, China 1999.

(收稿日期: 2003-10-25)

(上接第 168 页)

参 考 文 献

- 1 陈可冀, 李春生, 主编, 新编抗衰老中药学. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 346.
- 2 Nishium j, Ikuyama S. Glucocorticoid-induced osteoporosis; Pathogenesis and Management. *J Bone Miner Metab*, 2000, 18: 350-352.
- 3 马克昌, 高子范, 张灵菊. 骨碎补对大白鼠骨质疏松模型的影响. *中医正骨*, 1992, 4(4): 3.
- 4 张均田. 现代药理实验方法(下册). 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998. 1363.

- 5 阴健, 郭力弓, 主编, 中药现代研究与临床应用. 北京: 学苑出版社, 1993. 369.
- 6 Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 1341-1347.
- 7 刘忠厚, 主编, 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998. 142.
- 8 刘忠厚, 主编, 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998. 22.

(收稿日期: 2004-01-08)