

联合运用重组人生长激素和雌激素对去势大鼠骨密度及生物力学的影响

胡亚军 郭三萍 李晓红 唐成芳 肖卓

摘要：目的 研究重组人生长激素和雌激素联合用药对去势大鼠股骨、下颌骨骨密度及生物力学的影响。方法 选 4 月龄 SD 雌性大鼠，随机分为 5 组：假手术组（sham-OVX）、骨质疏松组（OVX）、雌激素组（ E_2 ）、重组人生长激素组（rh-GH）、联合用药组（ $E_2 + rh-GH$ ），于去势后 8 w，各组分别腹腔给予相应的药物。4 w 末及 8 w 末分两批处死各组大鼠，取股骨和下颌骨新鲜标本，进行骨密度（BMD）与最大载荷的实验研究。结果 用药 4 w 末及 8 w 末，OVX 组下颌骨和股骨 BMD 均显著低于其他 4 组。 $E_2 + rh-GH$ 组下颌骨 BMD 较 E_2 组和 rh-GH 组高，但是差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。用药 4 w 末及 8 w 末，OVX 组下颌骨和股骨最大载荷均显著低于 sham-OVX 组和用药组。 $E_2 + rh-GH$ 组下颌骨及股骨最大载荷比 E_2 组、rh-GH 组高，用药 4 w 末联合用药组与单一用药组最大载荷的差异有统计学意义，而用药后 8 w 末差异均无统计学意义。结论 雌激素、重组人生长激素及两者联合用药都能有效的抑制骨质疏松大鼠颌骨及股骨骨量的丢失，提高骨强度。联合用药与单一用药对下颌骨骨密度的影响没有明显的差异，可能与测量的方法和测量部位结构有关。联合用药对股骨骨密度、最大载荷及颌骨最大载荷的作用与用药时间有关，短期内效果优于单独用药。

关键词：重组人生长激素；雌激素；绝经后骨质疏松；最大载荷；骨密度；三点弯曲；双能 X 线骨密度测定

The effects of rh-GH and estrogen on mandible and femur in ovariectomized rats bone dense and maximum load HU Yajun , GUO Sanping , LI Xiaohong , et al . Department of Prosthodontics , Stomatology Hospital , Xi'an Jiaotong University , Xi'an 710004 , China

Abstract : Objective To explore combined effect of rh-GH and estrogen on mandible and femur's BMDs and maximum load in ovariectomized rats. **Methods** Sixty five 4-month-old SD rats were randomly divided into 5 groups : sham , pop , E_2 , rh-GH , $E_2 + rh-GH$. 8 weeks after ovariectomy or sham-ovariectomy , rats in Estrogen group were injected in estrogen 10 $\mu\text{g/kg}$ every three days ; recombinant human growth hormone group were injected in recombinant human growth hormone 0.15 IU/kg every day . Drug combination group were injected in estrogen 10 $\mu\text{g/kg}$ every three days and recombinant human growth hormone 0.15 IU/kg every day . The rest of the groups were injected in the same amount of sodium chloride . Treated for 4 weeks , half of the rats were sacrificed , and the rest were put to death 4 weeks later . The left femur and left mandible were collected for determination of BMD and maximum load. **Results** The ovariectomized rats were obviously heavier than sham-ovariectomized rats . After having been treated for 4 weeks , compared with POP group , treated groups and sham group were significantly higher in BMD and maximum load ($P < 0.05$) . Compared with other two treated groups , as for femur's BMD , $E_2 + rh-GH$ group was significantly higher than that of rh-GH group and E_2 group after treated for 4 weeks ; but only significantly higher than E_2 group after treated 8 weeks . There was no statistical significance in mandible's BMD among three treated groups . After 4 weeks' therapy , maximum loads of mandible and femur of $E_2 + rh-GH$ group were significantly higher than other two treated groups . After 8 weeks' therapy , there was no statistical significance

基金项目：陕西省科学技术研究发展计划项目（2003k10-G78）

作者单位：710004 西安 西安交通大学口腔医院修复科（胡亚军、郭三萍、李晓红、肖卓）；西安医学院（唐成芳）

通讯作者：郭三萍 ,Email :gsp@163.com

among three treated groups in maximum load. **Conclusions** Femur and mandible's bone mass and bone strength in ovariectomized rats have significantly decreased. After being treated, bone mass and bone strength can obviously increase. Combined effect of estrogen and recombinant human growth hormone on mandible BMD has no obvious difference from the single effect. That may be led to by the method and location of measurement. We suggest that pQCT may be better than DEXA to examine mandible BMD. Combined curative effect of estrogen and recombinant human growth hormone on bone strength is related with time of therapy: curative effect in a short-term therapy is superior over effect in a long-term therapy. That shows that we have to change the proportion of dosage of estrogen and recombinant human growth hormone to improve the combined effect.

Key words: Human growth hormone recombinant; Estrogen; Postmenopausal osteoporosis; Bone density; Maximum load; Three-point bent test; Dual energy X-ray absorptiometry

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, POP) 是妇女自然绝经或手术、放化疗等因素导致的人工绝经引起的骨骼退行性改变。绝经后, 雌激素迅速减少, 骨量丢失加快, 形成高转换型病理特点的骨质疏松。早在 1941 年就有学者根据 POP 的病程在自然或人工绝经后立即加速的现象, 提出了 POP 与卵巢功能低下有关的论点, 并开始用雌激素治疗 POP^[1]。此后, 经过大量的动物实验和临床实践证明, 雌激素可以抑制高骨转换, 抑制骨吸收, 降低骨折的发生率^[2]。目前雌激素替代疗法 (HRT) 对绝经后骨质疏松症的疗效已经得到公认, 但其潜在导致乳腺癌和子宫内膜癌的危险性促使人们不断探求新的有效安全的治疗方法^[3]。生长激素 (GH) 是垂体分泌的一种促进生长发育的激素, 早期 GH 主要用于治疗儿童生长激素缺乏症 (GHD), 近年来, GH 在骨代谢中的作用倍受关注, 人们正在尝试利用 GH 来防治骨质疏松^[4]。近年来动物实验表明生长激素可以加速骨重建, 增加骨量和骨强度, 促进骨折愈合^[5]。两者联合应用于 POP 疗效的报道甚少。本研究通过重组人生长激素和雌二醇联合用于治疗骨质疏松大鼠, 观察联合用药及两药单一应用时下颌骨及股骨的骨密度和骨生物力学指标的变化, 为 POP 的联合用药提供理论和实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

4 月龄未交配同批次雌性 SD 大鼠 (西安交通大学医学动物实验中心提供); 双能 X 线机 Hologic (西安红会医院); instron1195 电拉试验机 (西安交通大学疲劳破坏实验室)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组

65 只 4 月龄雌性 SD 大鼠, 体重为 250 ~ 280 g。随机分为两组: 去势组 (ovariectomized rats, OVX) 48

只, 假手术组 (sham-ovariectomized rats, sham-OVX) 17 只。编号并记录体重。所有动物在同等条件下分笼饲养, 自由摄食。适应 1 w, 按实验分组进行卵巢切除。

1.2.2 复制模型

所有大鼠均采用 20% 乌拉坦, 按照 5 mL/kg 体重的标准腹腔注射麻醉。OVX 组行下腹部切口, 摘除双侧卵巢, 止血, 局部缝合; sham-OVX 腹部行开关手术, 摘取等量脂肪组织。术后常规喂养 8 w 后, 从 OVX 组和 sham-OVX 组分别随机抽出 5 只, 共 10 只, 处死, 取股骨进行组织学观察, 以验证骨质疏松模型的建立。

1.2.3 分组治疗

建模成功后, 将去势组剩余 40 只大鼠 (OVX 组大鼠意外死亡 3 只) 随机分为 4 组, 每组 10 只: 骨质疏松组 (OVX 组)、雌激素组 (E_2)、生长激素组 (rh-GH)、联合用药组 ($E_2 + rh-GH$)。假手术组不再分组, 为 11 只 (sham-OVX 组意外死亡 1 只)。

各组分别给予相应的药物治疗: E_2 组给予皮下注射苯甲酸雌二醇 10 $\mu\text{g/kg}$, 3 d 1 次; rh-GH 组给予皮下注射重组人生长激素 0.15 IU/kg, 每日 1 次; $E_2 + rh-GH$ 组给予皮下注射苯甲酸雌二醇 10 $\mu\text{g/kg}$, 3 d 1 次, 以及皮下注射重组人生长激素 0.15 IU/kg, 每日 1 次; 其余各组分别注射等量生理盐水。每组大鼠注射的部位经常变换, 以利于药物吸收。各组大鼠其余条件一致。

1.3 指标

1.3.1 下颌骨和股骨骨密度的测量

给药 4 w 后和 8 w 后, 全麻下分两批处死动物, 每批 5 只, 称体重, 剥离左侧下颌骨及股骨上肌肉及筋膜, 取下颌骨和股骨, 以生理盐水纱布包裹, 在 -55°C 冰箱中保存。将下颌骨和股骨自然解冻, 置于双能 X 线机 Hologic 测试。对磨牙区下颌骨和左

侧股骨的骨矿含量进行分析。测量以及分析均由同一工作人员进行。测量过程中注意标本始终以生理盐水保持湿润状态。

1.3.2 下颌骨和股骨最大载荷的测量

最大载荷测量前将下颌骨两端(关节端及切牙端)以树脂包埋,暴露磨牙区下颌骨。测量前将下颌骨和股骨自然解冻,置于 instron 1195 电拉试验机测试。加载点为股骨中部和下颌第 2 磨牙处,跨距股骨为 20 mm,下颌骨为 16 mm;加载速度为 0.5 N/min,逐渐加力,直至骨完全断裂。

1.4 统计学处理

用 SPSS 11.0 统计软件进行分析,作单因素方差分析,组间比较用 LSD 法。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 去势术后大鼠状况

所有大鼠去势术和假手术后 2 h 清醒,术后 7 d 拆线,伤口一期愈合。术后至术后 8 w 之间相继 4 只大鼠死亡,sham-OVX 组 1 只,OVX 组 3 只。

2.2 大鼠体重变化

卵巢切除术后 1 w OVX 组体重开始增加,8 w 后体重明显大于 sham-OVX 组($P < 0.05$)。药物治疗后,用药组大鼠体重比 OVX 组轻,差异有统计学意义($P < 0.05$),而与 Sham 组无显著性差异($P > 0.05$)。

2.3 大鼠股骨及下颌骨骨密度结果(见表 1)

经过药物治疗 4 w 及 8 w 末,用药组和假手术组股骨及下颌骨骨密度均高于骨质疏松组,并且有统计学意义($P < 0.05$)。

联合用药组与单一用药组(E_2 组和 rh-GH 组)股骨 BMD 比较:4 w 末, $E_2 + rh-GH$ 组股骨骨密度高于 E_2 组和 rh-GH 组,与 E_2 组差异有显著统计学意义($P < 0.01$),与 rh-GH 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

联合用药组与单一用药组(E_2 组和 rh-GH 组)下颌骨 BMD 比较:4 w 末及 8 w 末, $E_2 + rh-GH$ 组下颌骨骨密度均值高于 E_2 组和 rh-GH 组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 大鼠股骨及下颌骨最大载荷结果(见表 2)

4 w 末:用药组和假手术组股骨及下颌骨最大载荷均大于骨质疏松组,差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。联合用药组股骨及下颌骨最大载荷比单一用药组高,股骨最大载荷的差异有统计学意义($P < 0.05$),下颌骨最大载荷有显著性差异($P < 0.01$)。

8 w 末:所有用药组股骨及下颌骨最大载荷介于假手术组和骨质疏松组之间,并与 OVX 组均有统计学差异($P < 0.05$)。但是 3 个用药组之间没有显著性差异。

表 1 大鼠股骨及下颌骨骨密度的测量结果($\bar{x} \pm s$ g/cm², $n = 45$)

组别	4 w		8 w	
	股骨	下颌骨	股骨	下颌骨
sham-OVX 组	0.0912 ± 0.0069	0.0913 ± 0.0044**	0.0955 ± 0.0051**	0.0908 ± 0.0019**
OVX 组	0.0599 ± 0.0028**	0.0541 ± 0.0035**	0.0533 ± 0.0030**	0.0505 ± 0.0036*
E ₂ 组	0.0708 ± 0.0035**	0.0781 ± 0.0028	0.0729 ± 0.0048*	0.0685 ± 0.0039
rh-GH 组	0.0749 ± 0.0046*	0.0724 ± 0.0070	0.0740 ± 0.0036	0.0673 ± 0.0066
E ₂ + rh-GH 组	0.0843 ± 0.0042	0.0811 ± 0.0052	0.0831 ± 0.0059	0.0717 ± 0.0021

注:与 E₂ + GH 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 2 大鼠股骨及下颌骨最大载荷的影响($\bar{x} \pm s$ N, $n = 45$)

组别	4 w		8 w	
	股骨	下颌骨	股骨	下颌骨
sham-OVX 组	203.26 ± 9.87	193.25 ± 9.97	215.88 ± 12.71**	177.97 ± 8.23
OVX 组	160.25 ± 7.34**	149.10 ± 7.08**	152.22 ± 2.69*	137.27 ± 9.54**
E ₂ 组	172.11 ± 9.76*	178.07 ± 2.22**	166.13 ± 7.82	172.15 ± 7.40
rh-GH 组	173.24 ± 7.92*	177.95 ± 4.74**	163.36 ± 9.34	166.39 ± 8.47
E ₂ + rh-GH 组	192.84 ± 9.87	196.73 ± 5.59	173.52 ± 10.39	174.83 ± 9.74

注:与 E₂ + GH 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3 讨论

可用于骨质疏松的模型动物种类很多,与其他动物相比,大鼠用较短的时间就能在骨建造和骨再建周期变化中达到新的平衡。大鼠去卵巢动物模型应用最广泛,雌性大鼠在卵巢切除后,其松质骨骨量丢失,骨强度降低,并伴有骨转换率增高,这些特征很好地模拟了人类卵巢切除后或绝经后所表现出来的骨量丢失与骨结构的一系列变化。恰好能较正确地模拟绝经后雌激素缺乏导致的成年人骨骼变化的大部分最重要的临床特征,因此被认为是目前理想的研究绝经后骨质疏松症的动物模型^[6]。本实验在切除大鼠双侧卵巢 8 w 后,去势大鼠组体重迅速增长,明显高于假手术组,股骨骨切片观察 OVX 组骨小梁数稀疏、变细、断裂,间隔变大,可发现一些大的骨髓腔,腔壁可见较多的破骨细胞。表明骨质疏松的动物模型已成功建立。

POP 主要由雌激素分泌不足引起,但是近年来发现 POP 不仅与雌激素不足有关,还与生长激素缺乏有关。Gamero 等^[7]发现绝经后女性伴有骨质疏松者其血中 GH、IGF、IGFBP₃ 下降。刘慧妹等^[8]发现绝经后妇女 BMD 显著降低,并与雌激素和生长激素降低呈正相关。说明 GH 是绝经后骨代谢的影响因素之一,可能与雌激素存在相互作用,此为生长激素与雌激素联合运用治疗骨质疏松提供了一定的理论依据。雌激素能抑制骨吸收^[9];生长激素在体内可以刺激骨的生长,两者单独使用对 POP 均有一定的疗效。Verhaeghe 等^[10]研究 rh-GH、IGF-I、雌激素单独或联合运用对去势大鼠的影响,发现 rh-GH、IGF-I、雌激素均能提高股骨、椎骨 BMD,阻止骨量的进一步丢失,提高松质骨的小梁连接性。但是联合用药却没有叠加的药物作用,效果不优于单独用药。认为实验结果可能与联合用药药物剂量搭配、用药途径有关。本实验将雌激素与生长激素联合应用于治疗骨质疏松大鼠,观察大鼠骨密度和最大载荷的变化,为联合用药提供依据。

3.1 体重变化

药物治疗 4 w 和 8 w 后,用药组大鼠体重明显比 OVX 组轻,可能与雌激素和生长激素具有影响全身脂质代谢的作用有关。雌激素能增加 HDL-C,降低 LDL-C,影响脂肪组织的分布。当雌激素缺乏时,体内胰岛素升高,肝脏合成胆固醇增多,同时不能及时清除过剩的胆固醇,造成肝脏脂肪合成和聚集增多,最终导致体重的增加^[11]。并且脂肪组织中的雌

激素合成是绝经后妇女体内雌激素的主要来源^[3],这主要是由于绝经后妇女内脏脂肪组织中的脂肪细胞释放的 IL-6 量增加,并刺激芳香酶的活性增加类固醇向雌激素的转化,来促进脂肪组织中雌激素的合成。本实验发现去势大鼠经过雌激素补充治疗后,体重比 OVX 组减轻,进一步说明雌激素可影响脂质代谢,与以前的报道结论基本一致。GH 对脂代谢有降解作用。GH 对脂肪细胞具有直接融脂作用,还可以抑制游离脂肪酸的重新酯化^[12]。GH 缺乏时患者腹部皮下脂肪堆积最明显,GH 治疗后其消融也最明显,GH 促进特异部位融脂的机制不明,可能与脂蛋白脂酶活性有关,使局部摄取脂,葡萄糖减少或促进了融脂^[13]。E₂ + rh-GH 组在用药 4 w 和 8 w 后,大鼠体重比单一用药组低,虽然无统计学意义,但在一定程度上还是能说明生长激素与雌激素对于去势大鼠脂质代谢具有协同作用。

3.2 骨密度变化

本实验药物治疗 4 w 及 8 w 后,联合用药组股骨及下颌骨骨密度均比单一用药组大,仅股骨骨密度与 E₂ 组和 rh-GH 组有显著性差异($P < 0.05$),而下颌骨 BMD 与 E₂ 组和 rh-GH 组均无显著性差异。其原因可能与以下因素有关:①骨结构及测量部位:不同部位骨中松质骨和皮质骨比例不同,松质骨的转换率比皮质骨高 8 倍。而雌激素缺乏时,骨丢失的类型以松质骨的丢失为主,从绝经的前 1 年开始至绝经后 5~10 年内,松质骨大约每年丢失骨总量的 5%~8%,而皮质骨每年丢失 1%~3%。所以对松质骨进行骨密度测量较为敏感^[14];下颌骨磨牙区皮质骨最厚,骨密度最高,因此股骨对骨密度的测量比下颌骨磨牙区更为敏感。②药物作用不同:与雌激素不同的是,GH 对皮质骨的作用甚于松质骨。黄遂柱等^[15]用重组生长激素治疗去势大鼠,结果发现重组生长激素使去势大鼠股骨中段皮质骨厚度明显增加,尤其是皮质外层变化最明显。他还发现随着剂量的增大,生长激素对皮质骨的作用增加,但对松质骨的作用并未随之增加。当使用高剂量的 GH 时,对松质骨的作用反而下降。本实验 rh-GH 组与 E₂ + rh-GH 组所使用的 GH 剂量相同,所以下颌骨联合用药组 BMD 与 GH 组差异无显著性。③测量方法:尽管 DEXA 具有扫描时间短,图像清楚,可定量分析,其精确度高,放射量小,可测量的部位多、适应范围广(从老鼠到人体的测量)等优点,但是它不能分别测量骨转换率不同的密质骨和松质骨的骨密度^[16],因此可能联合用药后下颌骨骨小梁增多、增

粗,骨量增加,松质骨骨密度增加,但是双能 X 线骨密度测定(dual energy X-ray absorptiometry ,DEXA)测量值变化量却不大,统计学上与 E_2 组、rh-GH 组差异不明显。④牙根的影响:下颌骨测量分析区存在磨牙牙根,牙骨质和牙本质的组织结构、有机质及矿物质含量与松质骨不同,密度更接近密质骨,因而可能影响颌骨 BMD 测量结果。下颌骨磨牙区 BMD 的定量测量,可以采用 pQCT。pQCT (peripheral quantitative computed tomography),即周围骨定量 CT,是近年来出现的一种新的外周骨密度检测技术,不但能准确区分皮质骨及松质骨,观察到皮质骨和松质骨有不同的变化,还能反映骨骼的一些结构力学特性。Kuroda 等^[17]以 DEXA 和 pQCT 测量去势大鼠股骨和下颌骨 BMD,发现以 DEXA 测量,OVX 组整个下颌骨 BMD 与 Sham 组差异无显著性,而髁状突区 BMD 比 Sham 组降低了 12.5% ;以 pQCT 测量,OVX 组下颌骨骨小梁 BMD 降低,尤其是磨牙区,但皮质骨 BMD 差异无显著性。表明观察大鼠下颌骨 BMD 变化,pQCT 比 DEXA 更具优越性。

3.3 骨最大载荷与用药时间有关

4 w 时股骨及下颌骨最大载荷联合用药组与单一用药组均差异有显著性($P < 0.05$),而 8 w 时,虽然联合用药组均数比单一用药组大,但是均无统计学意义($P > 0.05$)。说明短期内联合用药对骨最大载荷的影响比较显著。骨质疏松初期,骨质呈现高骨转换型,骨吸收大于骨形成,全身骨及颌骨均处于不稳定状态下,采用联合用药,可以同时从抑制骨吸收和促进骨形成两方面来干扰骨质疏松,促进成骨细胞的分化和增殖,抑制破骨细胞功能,增强骨重建活性。因此效果可能更优于单独抑制骨吸收或促进骨质形成的药物。但是随着治疗时间的延长,去势大鼠骨吸收和骨形成基本处于稳定期,继续用药,骨最大载荷并没有明显的改变。这提示临床工作者在骨质疏松治疗的不同阶段,可能需要对雌激素与生长激素的剂量比例或者两者用药时间进行调整,以打破原有的骨吸收与骨形成的平衡,达到新的平衡,从而提高疗效。此外,还需要对雌激素和生长激素联合用药的给药途径、频率、剂量、时间以及其安全性问题进行进一步的探索。

实验结果表明,雌激素与生长激素在一定程度上对增加骨质疏松大鼠骨量和骨强度具有协同作用。但是两者联合应用对骨质疏松骨微观结构和骨局部因子的影响及协同作用机制仍未知,还需要大量的实验研究;另外,药物在不同种属、不同个体之

间产生的作用可能不同,因此对于雌激素与生长激素联合用于临床治疗需要进行大量的动物实验研究。

【参 考 文 献】

- [1] Albright F. Postmenopausal Osteoporosis. Trans Assoc Amphysic , 1941 , 5 : 298.
- [2] Writing group for the women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Results from the women's Health initiative randomized controlled trial. JAMA , 2002 , 288 : 321-333.
- [1] 李恩,薛延,王洪复,等.骨质疏松鉴别诊断与治疗.北京:人民卫生出版社,2004:306-318.
- [4] 矫淑华.生长激素与骨.国外医学.内分泌学分册,1995,15 (2) : 69.
- [5] Bail HJ , Kolbeck S , Krummcey G , et al. Systemic application of growth hormone for enhancement of secondary and intramembranous fracture healing. Hrom Res 2002 , 58 : 39-42.
- [6] 陈槐卿,李良,郝虎.绝经后骨质疏松的动物模型.中国骨质疏松杂志,1998,4 (1) : 82.
- [7] Garnero P , Somay Rendu E , Delmas PD. Low serum IGF-I and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women (letter). Lancet , 2000 , 355 : 898-899.
- [8] 刘慧妹,吕超.绝经后妇女骨密度变化与雌激素、生长激素水平的相关关系初探.中国骨质疏松杂志,1996,2 : 12-14.
- [9] Khastgir G , Studdy J , Holland N , et al. Anabolic effect of estrogen replacement on bone in postmenopausal women with osteoporosis : histomorphometric evidence in a longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab , 2001 , 86 (1) : 289-295.
- [10] Verhaeghe J , Van Bree R , Van Herck E , et al. Effects of recombinant human growth hormone and insulin-like growth factor- I , with or without 17 beta-estradiol , on bone and mineral homeostasis of aged ovariectomized rats. Bone Miner Res , 1996 , 11 (11) : 1723-1735.
- [11] 臧晶,王继峰,牛建昭,等.大豆异黄酮类成分对去卵巢大鼠脂质谱代谢的影响.中国药科大学学报,2004,35 (3) : 254-258.
- [12] Goodman HM , Grichting G. Growth hormone and lipolysis a reevaluation. Endocrinal , 1983 , 113 : 1697.
- [13] Marcus C , Mergery V , Kamel A , et al. Effects of growth hormone on lipolysis in humans. Acta Pediatr Suppl , 1994 , 406 : 54-58.
- [14] 薛延,董洁英,郭云秀,等.骨质疏松症诊断与治疗指南.北京:科学出版社,1999:41.
- [15] 黄遂柱,王宏耀,赵永强,等.重组人生长激素治疗大鼠卵巢切除后骨量丢失的研究.中国骨质疏松杂志,2000,4 (3) : 37-47.
- [16] 董进,张志利,郭述贞,等.骨质疏松的现代诊断与治疗.北京:中国医药科技出版社,2001:137.
- [17] Kuroda S , Mukohyama H , Kondo H , et al. Bone mineral density of the mandible in ovariectomized rats : analyses using dual energy X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography. Oral Diseases , 2003 , 9 : 24-28.

(收稿日期:2006-07-28)