

• 药物研究 •

雷尼酸锶对尾吊大鼠失重性骨质疏松的防治作用

赖阿娜 黄震 杨锐 张振 蔡德鸿 陈宏

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)04-0289-03

摘要: 目的 观察雷尼酸锶(SR)对尾吊大鼠血清骨代谢指标、骨密度、骨生物力学的影响。方法 选用3月龄雄性健康SD大鼠30只,随机分为5组:全程对照组(A组)、尾吊时服用SR组(B组)、尾吊后服用SR组(C组)、全程服用SR组(D组)、尾吊后对照组(E组),共8周(其中尾吊4周)。分别检测血清骨代谢指标,行骨密度检查及骨生物力学实验。结果 尾吊后对照组碱性磷酸酶和骨钙素活性明显高于其余各组($P < 0.05$)。骨密度、最大压缩载荷、最大三点弯曲载荷均比A组低,经过SR治疗后各组指标均有不同程度提高($P < 0.05$),但尾吊后服用SR组和全程服用SR组效果相当且优于尾吊时服用SR组。结论 雷尼酸锶对尾吊大鼠骨质疏松有防治作用。

关键词: 雷尼酸锶; 失重性骨质疏松; 骨密度; 骨生物力学

Effects of strontium ranelate on osteoporosis in simulated weightlessness rats. LAI Ana, HUANG Zhen, YANG Rui, et al. Department of Endocrinology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of strontium ranelate (SR) on simulated Weightlessness male rats. **Methods** 30 three-month-old male SD rats were randomly divided into 5 groups: whole rang control group (group A), SR intervention when tailing suspension group (group B), SR intervention after tail suspension group (group C), SR intervention all the time group (group D) and control group after tail suspension (group E). The experiment lasted 8 weeks (tail suspension with 4 weeks). The serum Ca, P, alkaline phosphatase (ALP) and bone gla protein (BGP) were assayed. Bone mineral density (BMD) was examined by DEXA, and the maximum compress load, maximum three point bending load of femur and lumbar were tested. **Results** In the rats of group E, ALP and BGP were significantly higher than the rest groups ($P < 0.05$). BMD, maximum compress load, maximum three point bending load all lower than group A ($P < 0.05$). Group C and group D show the equivalent effect after treated by SR, and both of them supass group B. **Conclusion** There were the preventive and therapeutic effects on osteoporosis in simulated weightlessness rats by strontium ranelate.

Key words: Strontium ranelate; Weightlessness osteoporosis; Bone mineral density; Bone biomechanics

航天活动中失重造成的骨矿盐的持续丢失导致严重的骨质疏松对宇航员的健康构成了极大的威胁,成为人类长期停留太空和进行星际探索的主要障碍之一。失重性骨质疏松的重要机制之一就是在失重状态下,动物模型或人体各质点之间没有相互

作用,即无应力刺激而引起废用性骨质疏松。目前在失重状态下采用的各种对抗措施均未能起到理想的预防效果。雷尼酸锶(Strontium Ranelate, SR)是一种新型的抗骨质疏松药物,它具有促进骨形成和抑制骨吸收的双重作用,能降低骨折风险,增强骨密度与骨强度。本研究以尾吊大鼠为模拟失重模型,探讨SR对失重状态下骨密度、骨代谢生化及生物力学指标的影响,为其应用于防治失重状态下骨质疏松提供实验依据。

作者单位: 337055 萍乡,萍乡市人民医院内分泌科(赖阿娜,在读硕士研究生);南方医科大学珠江医院内分泌科(黄震,杨锐,张振,蔡德鸿,陈宏)

通讯作者: 陈宏, Email: rubychq@163.com

1 材料与方法

1.1 试验动物

3 月龄雄性健康 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 30 只, 体重 280 ± 10 g (由南方医科大学试验动物中心提供), 按清洁级标准饲养于南方医科大学珠江医院实验动物中心。大鼠可自由饮水及阳光照射。

1.2 药物与饲料

SR 由法国施维雅公司提供; 国家标准饲料, 含钙 1%, 磷 0.74%。

1.3 动物分组及造模

30 只大鼠随机分为 5 组 (每组 6 只): 对照组 (A 组)、尾吊时服用 SR ($600 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 组 (B 组)、尾吊后服用 SR ($600 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 组 (C 组)、全程服用 SR ($600 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 组 (D 组)、尾吊后对照组 (E 组), 共 8 周 (其中尾吊 4 周)。尾吊失重动物模型按 Morey-Holton 和 Wronski 的方法制备^[1,2]。

1.4 给药过程

按每组试验设计给药时间依次按上述剂量给药。给药方法: 灌胃, 每日上午给药 1 次, 各组给药容积为 $0.2 \text{ ml}/100 \text{ g}$ 体重。对照组每天灌等量的生理盐水, 连续给药 8 周。

1.5 标本采集和骨代谢指标测定

给药结束后, 经腹主动脉放血处死大鼠, 收集血液离心, 用 BECKMAN 公司 CX7 型全自动生化检测仪测定碱性磷酸酶、血钙、血磷, 用 ELISA 试剂盒测定骨钙素水平。

1.6 骨密度检查

取大鼠右侧股骨和腰椎 4、5, 仔细分离周围附着的肌肉结缔组织, 用美国 GE 公司 lunar prodigy 双能 X 线骨密度仪进行测量。

1.7 骨生物力学

取测量完骨密度的股骨 (右) 与腰椎 (L_4) 标本分别在 MTS-858 型生物力学实验机上行三点弯曲实验 (跨距 17 mm , 加载速度为 $2 \text{ mm}/\text{min}$) 和腰椎压缩实验 (加载速度为 $2 \text{ mm}/\text{min}$)。

1.8 统计学分析

所有数据输入 SPSS 13.0 进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 认为差异具有显著意义。

2 结果

2.1 骨代谢生化指标

如表 1 显示, 尾吊后对照组比其他各组血清钙、磷、碱性磷酸酶和骨钙素均显著增高 ($P < 0.05$), 差异具有显著性。但使用 SR 治疗各组间差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 1 不同组别血清 Ca (mmol/L)、P (mmol/L)、ALP (IU/L) 和 BGP (ng/ml) 的比较

组别	血 Ca	血 P	血 ALP	血 BGP
A	$2.13 \pm 0.10^*$	$2.42 \pm 0.04^*$	$128.83 \pm 3.19^*$	$12.835 \pm 0.479^*$
B	$2.31 \pm 0.11^*$	$2.15 \pm 0.08^*$	$144.67 \pm 4.63^*$	$13.201 \pm 1.071^*$
C	$2.31 \pm 0.07^*$	$2.11 \pm 0.11^*$	$146.17 \pm 5.23^*$	$13.675 \pm 0.383^*$
D	$2.39 \pm 0.05^*$	$2.18 \pm 0.08^*$	$141.83 \pm 3.43^*$	$13.277 \pm 0.529^*$
E	2.5 ± 0.06	2.62 ± 0.08	165.33 ± 4.97	15.882 ± 0.818

注: 与尾吊后对照组 (E 组) 比较, $^* P < 0.05$

2.2 骨密度

如表 2 所示, 本研究中尾吊后对照组大鼠的腰椎和股骨骨密度均低于全程对照组, 经过 SR 治疗后均有显著性提高 ($P < 0.05$)。

表 2 不同组别腰椎 (L_{1-5}) 和左股骨骨密度 (g/cm^2) 的变化

组别	腰椎	股骨
A	$0.198 \pm 0.004^*$	$0.292 \pm 0.017^*$
B	$0.192 \pm 0.009^*$	$0.290 \pm 0.008^*$
C	$0.197 \pm 0.009^*$	$0.271 \pm 0.012^*$
D	$0.196 \pm 0.007^*$	$0.274 \pm 0.013^*$
E	0.169 ± 0.004	0.251 ± 0.024

注: 与尾吊后对照组 (E 组) 比较, $^* P < 0.05$

2.3 骨生物力学

表 3 显示尾吊后对照组大鼠股骨三点弯曲实验和腰椎压缩实验最大载荷、实验刚度均较全程对照组低, 使用 SR 干预后均明显提高, 差异具有显著性 ($P < 0.05$)。且尾吊后服用 SR 组和全程服用 SR 组效果相当且优于尾吊时服用 SR 组。

表 3 不同组别股骨三点弯曲最大载荷 (N)、实验刚度 (N/mm) 和腰椎 (L_5) 压缩实验最大载荷 (N) 和实验刚度 (N/mm) 的比较

组别	三点弯曲实验		压缩实验	
	最大载荷	实验刚度	最大载荷	实验刚度
A	$120.99 \pm 3.87^*$	$7.142 \pm 0.228^*$	$228.441 \pm 5.400^*$	$8.928 \pm 0.556^*$
B	$116.12 \pm 5.55^*$	$7.287 \pm 0.109^*$	$212.235 \pm 6.231^*$	$7.842 \pm 0.287^*$
C	$116.52 \pm 4.43^*$	$7.663 \pm 0.581^*$	$219.330 \pm 5.251^*$	$8.217 \pm 0.345^*$
D	$116.98 \pm 5.18^*$	$8.090 \pm 0.099^*$	$230.813 \pm 5.914^*$	$8.517 \pm 0.568^*$
E	97.333 ± 3.892	5.987 ± 1.169	187.642 ± 7.802	4.172 ± 0.456

注: 与尾吊后对照组 (E 组) 比较, $^* P < 0.05$

3 讨论

目前大量研究已证实,失重和模拟失重导致的骨丢失是一个以骨形成抑制起主导作用的过程,以成骨细胞数量下降、骨矿形成障碍和骨成熟延迟为特征。而锶离子参与骨的钙化,并且具有刺激成骨细胞形成和抑制破骨细胞骨吸收的功能,可以改善骨骼的机械性能,不影响骨骼矿化,不改变骨结构晶体。锶盐能增加骨形成已在多种动物种类中得到证实,能以不同机制增加骨形成^[3]。

SR 由一个有机酸(雷尼酸)和两个非放射性锶原子组成。口服 SR 在体内离解成雷尼酸和锶,肠道不吸收载体雷尼酸,对骨代谢起作用的是锶。有作者采用短尾猴口服 SR (100, 275 和 750 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 26 周后发现,血浆中锶浓度增加而钙和镁浓度无变化;短尾猴牙槽骨的骨吸收组织形态学指数下降而骨小梁容积无影响;且 SR 使破骨细胞表面和破骨细胞数量均下降 5 ~ 7 倍,此结果呈剂量依赖性;成骨细胞表面和类骨质容积呈动态增加趋势^[4]。SR 是目前防治绝经期骨质疏松所致骨折的一类新药^[5],但 SR 应用于失重性骨质疏松的效应鲜见报道。

尾吊法模拟失重所致骨质疏松模型已经得到公认,模拟评价方法采用骨密度、骨生物力学指标作为骨质疏松造模成功的重要依据^[6]。本实验结果显示,尾吊大鼠腰椎骨密度、压缩实验最大载荷和实验刚度及股骨骨密度、三点弯曲最大载荷和实验刚度

均较全程对照组明显降低,且应用 SR 干预后显著增高,证实了本实验失重模型建立的成功,同时亦表明 SR 对模拟失重骨质疏松的防治具有较好的效应。结果还显示,尾吊大鼠血清钙、磷、碱性磷酸酶和骨钙素均显著增高;而使用 SR 治疗各组间差异无显著性。说明 SR 能使尾吊大鼠血清 ALP 和 BGP 处于相对较低的水平,提示它可能通过促进骨形成和抑制骨的重吸收而改善骨量,促进骨钙沉积,从而使骨密度和生物力学指标得到显著改善。

【参 考 文 献】

- [1] Morey-Holton E, Wronski TJ. Animal models for simulating weightlessness. *Physiologist*, 24:545-548, 1981.
- [2] Wronski TJ, Morey-Holton ER. Skeletal response to simulated weightlessness: a comparison of suspension techniques. *Aviat Space Environ Med*, 58:63-68, 1987.
- [3] Choudhary S, Halbout P, Alander C, et al. Strontium ranelate promotes osteoblastic differentiation and mineralization of murine bone marrow stromal cells: involvement of prostaglandins. *J Bone Miner Res*, 2007;22(7):1002-1010.
- [4] Buehler J, Chappuis P, Saffar JLY, et al. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys. *Bone*, 2001, 29(2):176-179.
- [5] Imanishi Y, Nishizawa Y. Strontium ranelate as new therapeutic agent for osteoporosis. *Clin Calcium*, 2005, 15(1):25-33.
- [6] 孙平, 蔡德鸿, 黄震, 等. 1,25(OH)2D3 对模拟失重大鼠股骨远端松质骨的扫描电镜观察. *中国骨质疏松杂志*, 2007, 13(3):158-162.

(收稿日期: 2009-12-22)