

有机镓促进卵巢切除大鼠骨折愈合及生长的实验研究

王广斌 裴祎 贺明 王佳时 付勤

中图分类号: R329 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)06-0507-06

摘要: **目的** 本研究的目的是证实有机镓对卵巢切除大鼠骨折愈合的作用。**方法** 40 只雌性 Wistar 大鼠被分为 2 组:(1)假手术组(对照 $n=10$ 只), (2)卵巢切除组($n=30$ 只), 无菌条件下腹侧入路行完整双侧卵巢摘除;假手术组摘除与卵巢重量相同的卵巢周围脂肪组织各 1 块。12w 后对 40 只大鼠制造开放性骨折并予克氏针内固定。术后分为假手术组($n=10$) 和一个卵巢切除组($n=15$) 用 PBS 治疗, 另外一个卵巢切除组($n=15$) 用有机镓治疗。治疗共持续 4w, 取骨折愈合的大鼠股骨分别进行 micro-CT 测定骨小梁组织结构;组织形态学测定骨组织愈合面积;生物力学测定愈合股骨的最大负荷载力;骨矿含量检测评价钙盐含量。**结果** 经过 4w 治疗, micro-CT 显示有机镓治疗组平均骨小梁厚度(Tb. Th)、平均骨小梁数目(Tb. N)均明显高于对照组($P<0.05$)。卵巢切除组的愈合组织骨面积较假手术组降低 9.2%, 有机镓治疗组比卵巢切除组高 34.9% ($P<0.05$)。有机镓治疗组股骨骨折愈合强度显著高于卵巢切除组, 最大负荷载力增加 50.6%, 结构强度增加 36.5%, 能量吸收增加 90.9%, 但是均低于假手术组。与卵巢切除组相比, 有机镓治疗组显著提高愈合组织的骨矿含量。**结论** 有机镓能够抑制骨折后的骨量丢失, 促进骨折愈合组织的生长, 改善骨小梁三维结构及骨组织的力学性能, 可用来促进骨质疏松性骨折的愈合并改善骨质量, 预防再骨折。

关键词: 有机镓; 骨质疏松; 骨折愈合; 骨小梁显微结构

The experimental research of organic gallium promoting fracture healing and growth in ovariectomized rats WANG Guangbin, PEI Yi, HE Ming, et al. Department of Orthopedics, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: FU Qin, Email: dr_fuq@sohu.com

Abstract: Objective To verify the effect of organic gallium on the fracture healing in ovariectomized rats. **Methods** Forty Wistar female rats were divided into 2 groups: sham-operated group (SHAM, $n=10$) and ovariectomized group (OVX, $n=30$). Bilateral ovary resection was performed under sterile condition. Equal weight of the peri-ovary fat tissue was cut in rats of SHAM group. Fractures were produced by open surgery in 40 rats and the fractures were internally fixed. After the surgery, rats were divided into Sham ($n=10$) and OVX group which were treated with PBS. And the other OVX group ($n=15$) that were treated with organic gallium (OG). The treatment lasted for 4 weeks. The healed femurs were assessed for skeletal structure with micro-CT, healing area with histomorphometry, maximal loading with biomechanical testing, and the content of mineral substances in bones. **Results** Micro-CT showed that the treatment with OG increased BV/TV and trabecular thickness, and decreased trabecular separation in OVX animals. Histomorphometry evaluation demonstrated that OG increased callus amount and strength. OG also improved the biomechanical properties of bone healing. Quantitative analysis of the bones from animals in OG group revealed significantly increase of mineral contents compared to bones from OVX groups. **Conclusion** This study suggests that OG may represent a potential alternative medicine in promoting fracture healing in ovariectomized rats.

Key words: Organic gallium; Osteoporosis; Fracture healing; Trabecular structure

骨质疏松症是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的,致使骨脆性增加而易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病^[1]。骨质疏松通过改变愈合组织的质量和速度影响骨折愈合的全过程^[2-4]。骨折愈合的质量对于骨质疏松骨折病人的预后至关重要。然而对于骨质疏松骨折的药物治疗至今仍未取得可喜的进展。骨质疏松会使骨折发生延迟^[5,6],并且 20% 的骨质疏松病人死于骨折^[7,8]。一个新的研究热点是能否有药物既可以治疗骨质疏松又对骨质疏松骨折有治疗作用。镓是一种有效的骨吸收抑制剂,可以用来保持或重恢复骨量。镓的某些理化性质与骨生理相关。镓能够吸附到骨组织羟基磷灰石上并快速结合到成骨中心,进入代谢活跃的细胞中。治疗剂量的镓可以在骨中形成痕量级蓄积。由于具有这些生物效应,因此镓化合物可以用来治疗多种骨量丢失疾病^[9]。当前,已经证实有机镓通过降低血清矿物质含量及增加骨矿物质含量防治卵巢切除大鼠骨量丢失^[10]。有机镓不仅能够降低重金属的毒副作用,同时能够发挥其抗骨质疏松作用^[11-13]。但是对于有机镓能否促进骨质疏松骨折愈合方面仍是空白,本研究目的是有机镓对卵巢切除大鼠骨折愈合的作用。

1 材料和方法

1.1 动物

40 只雌性 Wistar 大鼠(2 月龄,体重 225 ± 25g)。由中国医学科学院实验动物中心提供。动物合格证号为:北京市实验动物质量合格证明 No0077412。动物饲养场地在中国医科大学实验动物中心。嗜盐杆菌菌(中国科学院微生物研究所提供)。订单编号:20100487;硝酸镓(Betapharma 有限公司。上海,中国)。

1.2 检测仪器

Micro-CT (SCANCO Medical AG, Switzerland); 高精度数显光栅位移传感器(Instron Corporation, AM);阿波特 300i 化学分析仪(Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA);Microscope(Olympus);Zwick-Z010 生物力学检测仪(Z010; Zwick GmbH, Ulm)。

1.3 有机镓制备

酵母菌株(中国科学院微生物研究所提供)接种于 125mL 的三角瓶内,瓶内含 30mL YEPG(每升:10g 酵母膏,10g 蛋白胨,20g 葡萄糖,3g 硝酸镓)液体培养基。28℃,摇床(200r/min)孵育 20h。测定酵母细胞中镓含量,结合在酵母细胞中的镓即为有

机镓。

1.4 动物分组

40 只雌性 Wistar 大鼠被分为 2 组:(1)假手术组(对照 $n = 10$ 只), (2)卵巢切除组($n = 30$ 只), 无菌条件下腹侧入路行完整双侧卵巢摘除;假手术组摘除与卵巢重量相同的卵巢周围脂肪组织各 1 块。12w 后随即选取每组各 5 只大鼠的胫骨,以双能 X 线吸收仪进行骨密度测定,两组测定结果进行对比[$0.2261 \pm 0.198\text{g/cm}^2$ (假手术组)]VS[$0.209 \pm 0.205\text{g/cm}^2$ (卵巢切除组)],已确认骨质疏松造模成功^[14]。对 40 只大鼠制造开放性骨折并予克氏针内固定。术后对卵巢切除组大鼠重新分组:一个卵巢切除组($n = 15$)用 PBS 治疗,另外一个卵巢切除组($n = 15$)用有机镓治疗。治疗共持续 4w,取骨折愈合的大鼠股骨分别进行 micro-CT 测定骨小梁组织结构;组织形态学测定骨组织愈合面积;生物力学测定愈合股骨的最大负荷载力;骨矿含量检测评价钙盐含量。

1.5 方法

1.5.1 骨折造模及内固定

将 40 只大鼠麻醉后在无菌条件下,于右侧股骨近端处截断。截断方法为应用三点应力实验测量器,将股骨近端制造骨折模型,股骨近端造模有利于减少骨膜及周围软组织损伤^[15,16]。将股骨骨折大鼠于无菌条件下行克氏针固定,术后 3d 青霉素钠预防感染。在骨折造模后药物治疗过程中,卵巢切除组(OVX + PBS)有 3 只大鼠死亡,卵巢切除组(OVX + 有机镓)有 2 只大鼠死亡,假手术组(Sham + PBS)没有大鼠死亡。在骨折愈合阶段没有大鼠骨折断端出现感染。

1.5.2 药物治疗

大鼠分为 3 组,分别制成两个卵巢切除组(OVX)和一个假手术组(sham)。假手术组($n = 10$, sham)和一个卵巢切除组($n = 15$, OVX)用 PBS 治疗,另外一个卵巢切除组用有机镓治疗(OVX + 有机镓 $120\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{day})$)。治疗期为 4w。治疗结束后,取右股骨愈合处进行组织形态学检查、生物力学测试、矿物质含量检测。

1.6 检测项目和方法

1.6.1 Micro-CT

利用台式 micro-CT 对所有试验动物的股骨进行检测分析(SCANCO Medical AG, Switzerland)。沿着整个股骨的长轴,扫描 600 层,层厚 $40\mu\text{m}$,已通过骨折愈合部分的区域作为选定区域^[17,18],包括骨

折区域在内的上下各 100 层进行数据统计。三维骨小梁结构参数可以直接测量出来: Bone volume (BV):骨小梁体积;Tissue volume (TV):被测样品总体积;BV/TV:骨体积分数;trabecular thickness (Tb. Th):骨小梁厚度;trabecular separation (Tb. Sp):骨小梁间距;trabecular number (Tb. N):骨小梁数目。

1.6.2 骨组织形态计量学观察参数

利用 10% EDTA(乙二胺四乙酸)将股骨脱钙,石蜡包埋后,纵切。利用显微镜上的投影描绘器和分析软件(Image-Pro 4.0 analysis software)对组织形态测定结果进行分析。每个切片厚度为 5μm,均选择 10 个松质骨骨折愈合区域,放大 200 倍进行检测。每个区域中选择愈合组织 3~5 处切片位置,使实验更具有一致性,并减少误差。愈合组织的总面积,愈合组织的骨愈合面积,愈合组织的软骨面积被测量。

1.6.3 大鼠离体股骨颈生物力学测试

应用三点应力载荷测量股骨机械强度。(Zwick-Z010 testing systems(Z010; Zwick GmbH, Ulm)室温条件下,股骨缓慢融化后,除去附着在股骨上的软组织,并将股骨头端浸润水泥,以防止股骨发生旋转,产生旋转方向应力,影响测量结果。将股骨放置在三点应力测试器上,跨距为 40mm,2mm/min 的速度匀速运动,直至股骨愈合处发生再次骨折。记录股骨骨折时,骨折载荷的最高值(牛顿,N)。

1.6.4 骨矿物质含量测定

为了测定骨矿含量,将股骨 620℃,48h 条件下

矿化并称重。矿化骨溶解于 6mol/L 盐酸溶液中,比色法测定骨矿含量中钙的含量(Pointe Scientific 标准试剂盒)。

1.7 统计学处理

数据收集在 Excel (Microsoft) 文件里。micro-CT 检测所得骨小梁结构数据,组织形态测定术所得数据,骨机械性能检测所得数据以及骨矿物质含量均进行均数和标准差统计。组间差异统计利用 ANOVA 和 Post hoc Tukey's test 检验用于组间差异统计。(SPSS 版本 13.0)。全部统计分析,P 值小于 0.05 时,差异具有显著性。

2 结果

2.1 酵母中镓含量

酵母中镓的含量用中子活化分析方法检测^[19],酵母细胞中金属镓的浓度为 463.2+16.6μg/g。因为镓达到饱和时的浓度为 0.3%^[20],因此选择 0.3% 的浓度加入酵母的组织液中。

2.2 Micro-CT

经过 4w 的治疗,有机镓治疗组愈合组织百分比比假手术组增加 15.8%,有机镓治疗组愈合组织百分比显著高于卵巢切除组(表 1)。有机镓治疗组骨小梁厚度高于假手术组骨小梁厚度 18.1%,比卵巢切除组高 40.8%。但是,有机镓治疗组骨小梁数比假手术组低。有机镓治疗组骨骨小梁间距比假手术组增加 4.9%(表 1)。

表 1 治疗 4w 后大鼠离体股骨骨折标本 micro-CT 参数对比

组别	TV(mm ³)	BV(mm ³)	BV/TV(%)	Tb. Th(μm)	Tb. N(mm-1)	Tb. Sp(μm)
假手术组	208.8±20.4	78.3±8.8	37.4±1.0	109.75±6.75	3.41±0.18	0.41±0.02
卵巢切除组	231.2±26.3*	74.6±8.2	32.3±0.7	92.01±6.19	2.94±0.25	0.56±0.04*
卵巢切除+有机镓治疗组	249.4±30.2*.*#	108.2±14.1*.*#	43.3±0.8*.*#	129.58±7.65*.*#	3.32±0.23#	0.43±0.04

注:与假手术组比较,*P<0.05;与卵巢切除组比较,#P<0.05

2.3 骨组织形态计量学观察参数

组织形态测定术检测骨质疏松骨折的愈合面积。卵巢切除组织全部愈合组织面积比假手术组低 12.7%,有机镓治疗组明显增加了全部愈合组织面积(图 1a)。卵巢切除组的愈合组织骨面积较假手术组降低 9.2%。有机镓治疗组比卵巢切除组高 34.9%(P<0.05)(图 1b)。卵巢切除组的愈合组织软骨面积较假手术组有显著升高(图 1c)。

组织形态学检测同样揭示了有机镓对于破骨细胞的影响,有机镓治疗组破骨细胞数量比卵巢切除

组低 2 倍(P<0.05)(图 1d)。

2.4 大鼠离体股骨生物力学测试

大鼠离体股骨颈生物力学测试有机镓治疗组股骨骨折愈合强度显著高于卵巢切除组,最大负荷载力增加 50.6%,结构强度增加 36.5%,能量吸收增加 90.9%。然而最大负荷载力、结构强度、能量吸收均低于假手术组(图 2)

2.5 骨矿物质含量测定

卵巢切除组骨矿物质含量显著低于假手术组。与卵巢切除组相比,有机镓治疗组显著提高骨矿物

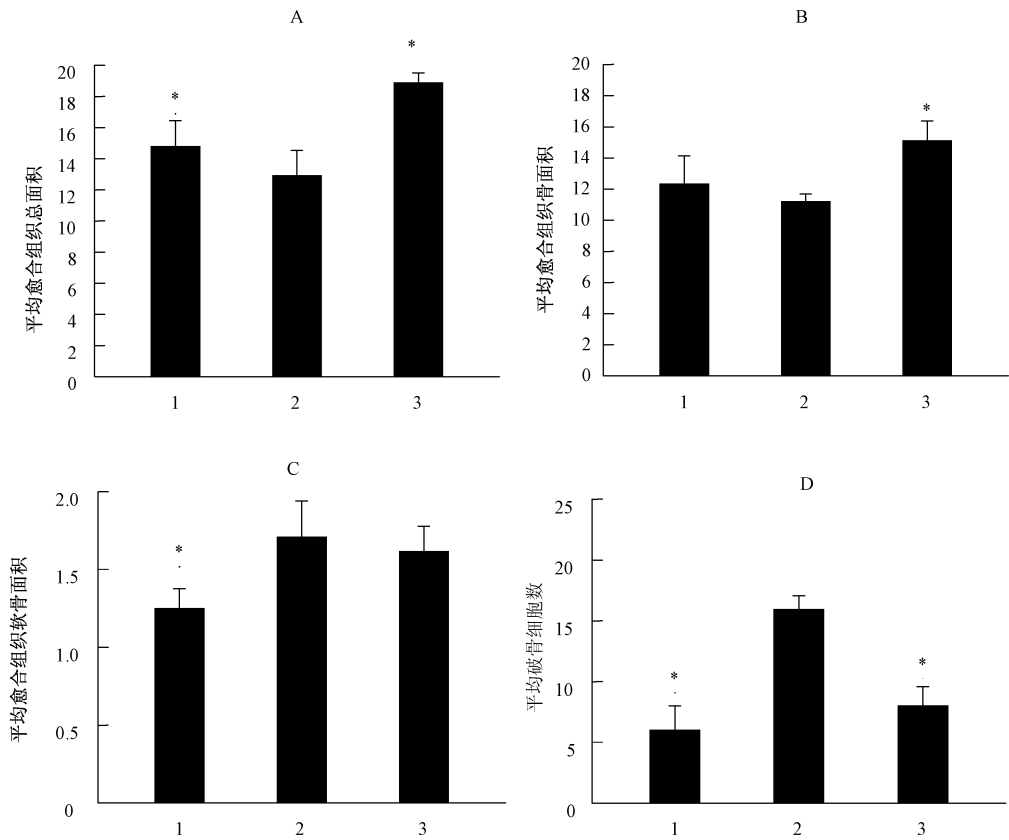


图 1 大鼠股骨骨折愈合组织组织形态学检测结果

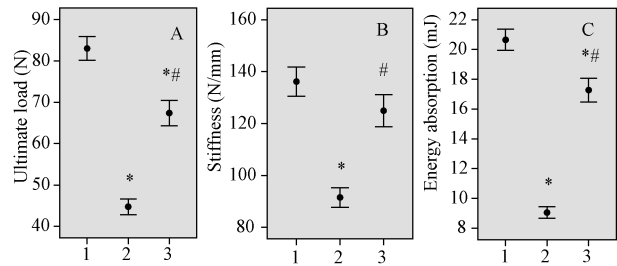


图 2 骨折愈合组织生物力学强度测试。

A 平均最大负荷载力, b 平均结构强度 c 平均能量吸收

质含量(表 2)。

表 2 骨矿含量测定

组别	Total bone mineral content (mg)	Calcium content (mg/g)
假手术组	323.10 ± 8.56	393.10 ± 7.49
卵巢切除组	284.09 ± 9.34	354.09 ± 6.14
卵巢切除 + 有机镓治疗组	327.27 ± 10.21 [#]	447.27 ± 9.08 ^{*,#}

注:与假手术组比较, * $P < 0.05$;与卵巢切除组比较, [#] $P < 0.05$

3 讨论

骨质疏松症是以骨组织元素持续丢失,导致骨质变脆,增加骨折风险为特征的一种全身性代谢病,

是中老年人中常见的一种代谢性骨病,主要发生在绝经后妇女和老年人,由于易诱发骨折,可致畸、致残,给中老年人带来莫大的痛苦,并严重影响生活质量。因而,重视骨质疏松症的防治对提高中老年人的生活质量至关重要。据预计,我国大于等于 60 岁的人群在未来 30 ~ 50 年中将达总人口的 20% ~ 30%,骨质疏松症与其诱发骨折的患病人数将明显增多,防治骨质疏松症及降低骨折发生率是我们所面临的严峻挑战。因此预防骨折发生成为治疗绝经后骨质疏松的总体目标。

元素镓能够改变骨矿物质含量,骨基质和细胞的性质^[21,22]。关于镓的作用机制,目前认为 3 价金属镓离子在体内极易与转铁蛋白受体 (Transferrin 简称为 Tf) 形成 TF-Ga (Ⅲ) 复合物,阻止铁进入细胞,致细胞内铁缺乏而导致核糖核苷酸还原酶铁依赖 M2 亚单位活性降低,从而抑制细胞内 DNA 合成^[23]。国外学者则对硝酸镓治疗骨疾病进行了全面的研究,他们认为镓能够通过某种未定的机理,可能是影响了成骨细胞或/和破骨细胞的细胞因子 IL-6 分泌,使得骨代谢趋于正常化^[24,25]。此外,镓的某些理化性质与骨生理相关。镓能够吸附到骨组织羟

基磷灰石上并快速结合到成骨中心^[26],进入代谢活跃的细胞^[27]。治疗剂量的镓可以在骨中形成痕量级蓄积^[28,29]。由于具有这些生物效应,因此镓化合物可以用来治疗多种骨丢失疾病^[30],如绝经后骨质疏松症。然而,与镓相关的副作用限制了它成为一种好的骨质疏松症治疗因子^[31]。不良反应有胃肠道反应(如恶心、呕吐、粘膜炎、口内金属味)、骨髓抑制和肾脏毒性。有机镓是一种有潜力的方式,其在保持治疗作用的同时可以降低镓相关的毒性^[32]。酵母有富集能力,能够将无机物转换成有机状态,可以作为镓的载体^[33]。

根据对镓治疗骨质疏松症的研究,已经证实有机镓通过降低血清矿物质含量及增加骨矿物质含量防治卵巢切除大鼠的骨量丢失。然而,目前对镓能否促进骨质疏松骨折愈合仍是未知,因此本课题的研究目的是证实有机镓对卵巢切除大鼠骨折愈合的作用。

这篇研究证实镓能够增加愈合组织的总面积。骨折愈合的面积包括两大部分,第一位为愈合组织的骨面积,也就是常说的骨痂,第二位为愈合组织的软骨面积,也就是骨化为骨痂的软骨。本研究证实增加愈合组织的面积主要是通过增加愈合组织的骨面积完成的。有机镓治疗组增加愈合组织的骨面积比卵巢切除组增加 45.3%,作为结果使得股骨愈合组织抗最大负荷载力的百分比增加 50.6%。大鼠骨折后在 3w 内即可完成软骨内骨化,开始骨重塑及骨矿化阶段。骨质疏松形成后,这个时间可能会有所延长。有机镓可以通过减少破骨细胞来降低骨吸收率,进而在短时间内对软骨矿化成骨痂起到促进作用。所以,这可能是导致本实验中我们观察到有机镓增加愈合组织的骨面积对于骨质疏松骨折愈合的原因。

另一项评价骨折愈合因素的指标是生物力学检测。Bauer 等发现了骨的显微参数能够用来评价骨的生物力学强度。Link 等发现了骨的显微结构与骨的生物力学有关。更进一步示例中证明,骨的显微结构能够揭示骨的强度,以及骨折的危险度。本篇研究发现,同卵巢切除组相比,有机镓能够增加骨折愈合组织中骨小梁的厚度,骨小梁的数目,并且降低了骨小梁的间隙。生物力学检测的结果也符合骨显微结构发生的变化。这些发现充分的证明了有机镓是通过改善骨小梁的显微结构促进骨质疏松骨折愈合的。

导致的骨质疏松症中,由于缺少雌激素,破骨细胞的数目增多,活性增强,并且它能够增加骨吸收、抑制骨形成。这篇研究证明了有机镓治疗组破骨细胞的数目要显著低于卵巢切除组大鼠。这个发现说明有机镓作为一种抗骨质疏松药物不但可以减少破骨细胞数目,而且还可以影响破骨细胞的活性。然而,Cournot-Witmer 等发现镓可以提高破骨细胞的数目^[34]。因此,有必要进一步研究镓对于破骨细胞的作用及影响。

我们的研究结果证明,有机镓在骨质疏松性骨折发生后不仅具有良好的抗骨质疏松作用,同时有利于促进骨质疏松性骨折愈合组织的形成及生长,对骨小梁的显微结构、骨组织的形态学变化、骨生物力学强度的提高均有显著作用,并且未发现有害于骨质疏松骨折愈合的影响。因此,本实验研究结果提示,有机镓可以作为人类严重骨质疏松骨折的防治手段。

【 参 考 文 献 】

- [1] Peck WA. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med, 1993, 94 (6): 646-650.
- [2] Lill CA, Hesseln J, Schlegel U, et al. Biomechanical evaluation of healing in a non-critical defect in a large animal model of osteoporosis. J Orthop Res, 2003, 21: 836-842.
- [3] Namkung-Matthai H, Appleyard R, Jansen J, et al. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. Bone 2001, 28: 80-86.
- [4] Walsh WR, Sherman P, Howlett CR, et al. Fracture healing in a rat osteopenia model. Clin Orthop, 1997, 342: 218-227.
- [5] Waters RV, Gamradt SC, Asnis P, et al. Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. Acta Orthop Scand, 2000, 71: 316-321.
- [6] Lill CA, Hesseln J, Schlegel U, et al. Biomechanical evaluation of healing in a non-critical defect in a large animal model of osteoporosis. J Orthop Res, 2003, 21: 836-842.
- [7] Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. Arch Intern Med, 1989, 149: 2445-2448.
- [8] Barrios C, Brostrom LA, Stark A, et al. Healing complications after internal fixation of trochanteric hip fractures: the prognostic value of osteoporosis. J Orthop Trauma, 1993, 7: 438-442.
- [9] Warrell RP Jr. Gallium nitrate for the treatment of bone metastases. Cancer, 1997, 80: 1680-1685.
- [10] Ma Z, Fu Q. Therapeutic effect of organic gallium on ovariectomized osteopenic rats by decreased serum minerals and increased bone mineral content. Biol Trace Elem Res, 2009, 133 (3): 342-349.

有机镓同样能够降低破骨细胞的数目。在绝经

[11] Yunxia L. Organic gallium improves tretinoin-induced osteoporosis in rats. J First Milit Med Univ,2007,27:1361-1364 (In Chinese).

[12] Han C, Yuan J, Wang Y. Hypoglycemic activity of fermented mushroom of Coprinus comatus rich in vanadium. J Trace Elem Med Bio, l2006,20(3):191-196.

[13] Han C, Cui B, Wang Y. Vanadium uptake by biomass of Coprinus comatus and their effect on hyperglycemic mice. Biol Trace Elem Res,2008,124:35-39.

[14] Wang JW, Xu SW, Yang DS, et al. Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat. Osteoporos Int, 2007,18:1641-1650.

[15] Rundle CH, Wang X, Wergedal JE, et al. Fracture healing in mice deficient in plasminogen activator inhibitor-1. Calcif Tissue Int, 2008,83:276-284.

[16] Bonnarens F, Einhorn TA. Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone. J Orthop Res, 1984,2:97-101.

[17] Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, et al. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. J Bone Miner Res,2009,24:196-208.

[18] Kakar S, Einhorn TA, Vora S, et al. Enhanced chondrogenesis and Wnt signaling in PTH-treated fractures. J Bone Miner Res,2007,22:1903-1912.

[19] Ding WJ, Qian QF, Hou XL, et al. Determination of chromium combined with DNA, RNA and proteins in chromium-rich brewer's yeast by NAA. J Radioanal Nucl Chem,2000,244:259-262.

[20] Ma Z, Qin Fu. Comparison of the therapeutic effects of yeast-incorporated gallium with those of inorganic gallium on ovariectomized osteopenic rats. Biol Trace Elem Res,2009,134(3):280-287.

[21] Repo MA, Bockman RS, Betts F. Effect of gallium on bone mineral properties. Calcif Tissue Int,1988,43:300-306.

[22] Bockman RS, Boskey AL, Blumenthal NC, et al. Gallium increases bone calcium and crystallite perfection of hydroxyapatite. Calcif Tissue,1986,39:376-381.

[23] Larson SM, Grunbaum Z, Rasey JS. The role of transferrins in gallium uptake. Int. J Nucl. Med Biol,1981,8:257-266.

[24] Bockman RS, Bosco B. Treatment of patients with advanced Paget's disease of bone with two cycles of gallium nitrate. Semin Arthritis Rheum,1994,23(4):268-269.

[25] Warrell RP Jr, Lovett D, Dilmanian FA, et al. Low-dose gallium nitrate for prevention of osteolysis in myeloma; results of a pilot randomized study. J Clin Oncol,1993,11(12):2443-2450.

[26] Dudley HC, Maddox GE. Deposition of radio gallium (72Ga) in skeletal tissues. J Pharmacol Exp Ther,1971,96:224-227.

[27] Anghileri LJ. Studies on the accumulation mechanisms of radioisotopes used in tumor diagnostic. Strahlentherapie, 1971,142(4):456-462.

[28] Bockman RS, Boskey AL, Blumenthal NC, et al. Gallium increases bone calcium and crystallite perfection of hydroxyapatite. Calcif Tissue Int,1986,39:376-381.

[29] Repo MA, Bockman RS, Betts F, et al. Effect of gallium on bone mineral properties. Calcif Tissue Int,1988,43:300-306.

[30] Warrell RP Jr, et al. Gallium nitrate for the treatment of bone metastases. Cancer,1997,80:1680-1685.

[31] Foster BJ, Clagett-Carr K, Hoth D, et al. Gallium nitrate: the second metal with clinical activity. Cancer Treat Rep,1986,70:1311-1323.

[32] Yunxia L. Organic gallium improves tretinoin-induced osteoporosis in rats. J First Milit Med Univ,2007,27:1361-1364.

[33] Liu J, Zhang B, He X, et al. Selection of a high-biomass, chromium-rich yeast strain and optimization of cultivation conditions. J Ind Microbiol Biotechnol,2001,27:195-198.

[34] Cournot-Witmer G, Bourdeau A, Lieberherr M, et al. Bone modeling in gallium nitrate-treated rats. Calcif Tissue Int,1987,40:270-275.

(收稿日期:2012-12-03)

(上接第 515 页)

[5] 张银刚,郭雄. 椎间盘退变的病理机制及其修复的生物学进展. 中华骨科杂志,2004,24(2):119-121.

[6] Wang T, Zhang L, Huang C, et al. Relationship between osteopenia and lumbar intervertebral disc degeneration in ovariectomized rats. Calcif Tissue Int,2004,75(3):205-213.

[7] Miyakoshi N, Itoi E, Murai H, et al. Inverse relation between osteoporosis and spondylosis in postmenopausal women as evaluated by bone mineral density and semiquantitative scoring of spinal degeneration. Spine,2003,28(5):492-495.

[8] Pye, Reid, Adams, et al. Radiographic features of lumbar disc degeneration and bone mineral density in men and women. Ann Rheum Dis,2006,65:234-238.

[9] 涂平生,曾颖,黄自为,等. 不同程度的骨质疏松与腰椎退行性变的临床分析. 中国骨质疏松杂志,2002,8(2):162.

[10] 满君,侯明新,田野. 增龄骨骼肌萎缩及运动对其影响机理的实验研究. 中国运动医学杂志,2001,20(3):248-249.

[11] Zhu X, Luo J, Chen X, et al. Expression characteristic and significance of interleukin-6, nuclear factor kappa beta, and bone formation markers in rat models of osteoporosis. Transl Res,2008,52(1):18-23.

[12] 张银刚,李天清,王金堂,等. 大鼠增龄过程中骨质疏松与椎间盘退变的相关性分析. 西安交通大学学报(医学版),2007,28(5):540-543.

[13] 李金花,刘凯军,赵延宝,等. 腰椎间盘突出患者骨密度测量及补钙治疗效果观察. 中国矫形外科杂志,1997,4(2):100.

(收稿日期:2012-01-06, 修回日期:2012-03-25)

万方数据