

· 药物研究 ·

不同剂量硝酸甘油对于骨质疏松骨折术后
辅助治疗作用的探究

路考生 张世旭 杨春燕 樊炎 石昌浩 陈越 尹芸生

中图分类号: 68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)03-0258-06

摘要: 目的 观察口服硝酸甘油对于骨质疏松大鼠骨折术后骨愈合的影响,探究不同剂量的硝酸甘油对于去势骨质疏松大鼠骨折术后的辅助治疗作用。方法 60 只 6 月龄雌性大鼠,随机选取 12 只作为假手术组(A),余 48 只作为实验组,去势 12 周后,双能 X 线骨密度仪测定大鼠右股骨骨密度,确定骨质疏松大鼠模型建立成功。建立右侧股骨干骨折模型,随机将实验组分为低(B),中(C),高剂量组(D),对照组(E)。实验组大鼠每日给予不同剂量硝酸甘油(nitroglycerin, NTG)灌胃,分别于给药 4、8 周后每组随机抽取 6 只大鼠,双能 X 线骨密度仪测量大鼠右侧股骨骨密度, X 线片观察对比各组骨折愈合情况,抽取静脉血后,一氧化氮试剂盒测定血清一氧化氮(nitric oxide, NO)浓度, HE 染色观察对比各组骨痂处骨小梁的数量, 体积, 形状。结果 低剂量, 中剂量和高剂量硝酸甘油组体内 NO 浓度较对照组高, 低剂量和中剂量组骨折愈合情况较同期对照组与高剂量组好, 骨痂处骨小梁数量较多。结论 低剂量, 中剂量硝酸甘油促进骨折的愈合, 高剂量的硝酸甘油不能促进骨折的愈合。

关键词: 骨质疏松; 去势; 骨折; 硝酸甘油; 骨愈合

Study of the effect of different doses of nitroglycerin on adjuvant therapy after osteoporotic fracture surgery LU Kaosheng, ZHANG Shixu, YANG Chunyan, et al. Department of Orthopedics and Traumatology, the Second Clinical Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: YIN Yunsheng, Email: yunshengyin@hotmail.com

Abstract: Objective To observe the effect of oral medication of nitroglycerin (NTG) on bone healing, and to explore the effect of different doses of NTG on adjuvant therapy after osteoporotic fracture operation in ovariectomized rats. **Methods** Sixty 6-month female wistar rats were randomly divided into two groups: 12 rats in sham-operated (A) group and 48 rats in ovariectomized (OVX) group. Twelve weeks after ovariectomy and gavage, bone mineral density (BMD) of the right femur was tested using dual energy X-ray absorptiometry to confirm the successful establishment of osteoporosis model. Then the right femur fracture model was established. Rats in OVX group were further randomly divided into low dose NTG (B) group, middle dose NTG (C) group, high dose NTG (D) group, and control group (E). All rats in OVX group were given an intragastric gavage of different doses of NTG per day. After 4-week and 8-week gavage, 6 rats in each group were randomly selected. BMD of the right femur was tested using dual-energy X-ray absorptiometry. The situation of fracture healing was compared through X-ray imaging. The serum concentration of nitric oxide (NO) was tested using nitric oxide kit. The number, size, and the shape of trabecular in bone callus in each group were observed using HE staining. **Results** The concentrations of NO in group B, C, and D were higher than that in group E. The healing of fractures in group B and C was better than those in the control group and group D. A larger number of calluses at the trabecular bone were also observed in group B and C. **Conclusion** Low-dose and medium\dose of NTG can promote the healing of fractures, whereas high doses of NTG cannot promote the healing of fractures.

作者单位: 030001 太原,山西医科大学第二临床医院创伤骨科(路考生、张世旭、樊炎、石昌浩、陈越、尹芸生);山西医科大学第一临床医院妇产科(杨春燕)

通讯作者: 尹芸生, Email: yunshengyin@hotmail.com

Key words: Osteoporosis; Ovariectomy; Fracture; Nitroglycerin; Bone healing

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量降低, 骨微细结构破坏, 导致骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性疾病。随着世界人口的老龄化, 骨质疏松骨折的发病率逐年增高, 已经成为世界性影响骨骼健康的公共卫生问题, 如何预防和治疗骨质疏松成为当今医学的研究热点。目前骨质疏松症主要预防和治疗是药物治疗, 但是目前常用的治疗药物均存在一定的局限, 因此探究新的治疗药物显得迫切而必要。

硝酸甘油 (nitroglycerin, NTG) 作为一氧化氮 (nitric oxide NO) 供体, 用于预防骨质疏松已经不再是骨质疏松研究的热点, 纵观国内外的文献, 鲜有实验探究硝酸甘油对于骨质疏松骨折术后的辅助治疗作用, 本实验探究骨质疏松大鼠骨折后应用不同剂量的硝酸甘油的辅助治疗作用, 为硝酸甘油应用于骨质疏松骨折术后辅助治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 60 只 6 月龄雌性 wistar 大鼠 (由山西医科大学生理实验室动物中心提供) 体重 270 g ~ 360 g。

1.1.2 动物模型的制备: (1) 分组: 随即抽取 12 只作为假手术组, 余 48 只作为实验组。(2) 骨质疏松模型的制备: 10% 水合氯醛 (0.3 ml/100 g 体重) 腹腔注射, 麻妥后, 俯卧位, 四肢固定, 无菌条件下取被正中旁纵形切口, 长约 1 cm, 进入腹腔后, 实验组找到卵巢, 4 号线结扎, 切除卵巢, 确认无活动出血后关闭腹腔。术后任其自由活动, 术后前三天, 阴道涂片, 无角化者证明卵巢完全切除, 否则弃去不用。假手术组, 同样方法进入腹腔, 切除卵巢周围近似卵巢大小脂肪, 标准条件饲养, 12 周后双能 X 骨密度仪测量右侧股骨骨密度。实验组骨密度低于假手术组骨密度, 降低程度大于 2.5 个标准差, 证明骨质疏松模型建立成功。

1.1.3 骨折模型建立: 10% 水合氯醛 (0.3 ml/100 g 体重) 腹腔注射, 麻妥后, 左侧卧位, 固定, 无菌条件下取右后肢股骨干外侧纵行切口, 长约 1 cm。暴露股骨干中段, 线锯锯断股骨干, 取 1.0 mm 克氏针, 由膝关节逆行钻入, 一直进入股骨近端皮质, 确定固定牢固, 无活动性出血, 依次关闭手术切口。术后将实验组随机分为: 对照、低剂量、中剂量、高剂量组。

术后第二日开始硝酸甘油灌胃。

1.2 主要实验仪器和试剂

美国 HOLOGIC 双能 X 线骨密度测量仪 (美国 HOLOGIC 公司, 型号 Discovery-Wi), NO 试剂盒 (南京建成), OLYMPUS 光学显微镜。

1.3 给药方法

实验组动物均于术后第二天开始给予硝酸甘油灌胃, 每日 1 次, 统一给予 1 ml/(100 g·d), 低、中、高剂量组分别给予 0.02 mg/100 g, 0.04 mg/100 g, 0.1 mg/100 g 的硝酸甘油浑浊液, 对照组与假手术组给予生理盐水灌胃。

1.4 标本的采集与处理

将制成骨质疏松骨折模型的 48 只大鼠, 分别于给药后 4 周, 8 周每组各取 6 只大鼠, 10% 水合氯醛 (0.3 ml/100 g 体重) 腹腔注射麻醉, 双能 X 线骨密度仪测量右侧股骨的骨密度。血清采集: 5 ml 采血管取大鼠下腔静脉血, 置于水浴 37℃ 水浴箱 30 min 促进血液凝固, 后将所取血液置于 3000 r/min 离心机上离心 20 min, 吸管吸取上层血清置于 2 ml EP 管, -70℃ 冰箱保存, 待测 NO 浓度。解剖右侧股骨, 剔除股骨周围软组织, 行右股骨 X 线片, 观察骨折愈合情况。将所取股骨用生理盐水冲洗后置入 4% 福尔马林溶液固定 24 h, 生理盐水冲洗后置于 15% 乙二胺四乙酸 (EDTA) (pH7-8) 脱钙 4 周, 将脱钙液置于 37℃ 温箱保存, 隔日更换脱钙液, 脱钙至能容易插入 5 号注射器针头, 乙醇梯度脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋, 沿股骨干纵轴方向连续切片, 厚度 4 μm, 加防脱剂。

1.5 观察指标

1.5.1 骨密度: 电子称称出大鼠的体重, 精确到 0.1 g, 刻度尺量出大鼠的体长 (从鼻尖至尾根) 精确到 0.1 cm, 双能 X 线骨密度仪 (美国 HOLOGIC 公司, 型号 Discovery-Wi) 测定大鼠右后肢股骨的骨密度。

1.5.2 NO 浓度: 测量大鼠血清中 NO 浓度的变化, 将保存的血清按照 NO 试剂盒的操作说明, 逐步操作, 可见分光光度计测出每个样本的吸光度, 按照说明书计算公式计算出各个样本中 NO 浓度。

1.5.3 X 线片骨折愈合情况的观察: 将所取大鼠右后肢股骨置于 X 线片, 对比各组骨折愈合情况。

1.5.4 组织学观察: 将 4、8 周制成的石蜡包块采用苏木素-伊红 (HE) 染色, 光学显微镜观察骨痂处

骨小梁的形态、数量、大小。

1.6 统计学处理

统计数据应用用均数 $\pm$ 标准差表示, 运用 SPSS 13.0 for windows 统计软件对数据进行统计学处理, 所有数据均进行方差齐性检验, 正态性检验, 两组均数比较, 采用两独立样本 t 检验。多组均数的比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 检验。

2 结果

2.1 骨密度 (g/cm^2)

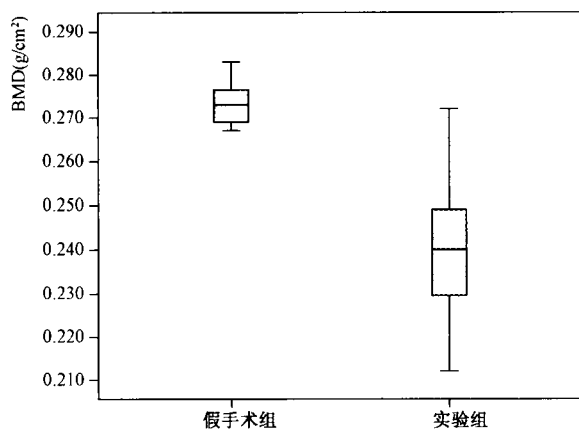


图 1 去势 12 周后右股骨密度

Fig. 1 BMD of the right femur 12 weeks after ovariectomy

表 1 去势手术后 12 周各组骨密度 (g/cm^2)

Table 1 BMD (g/cm^2) in each group 12 weeks after ovariectomy.

组别	右股骨骨密度	P
假手术组	0.2735 ± 0.0053	0.010
去势手术组	0.2402 ± 0.1345	

大鼠去势术后 12 周, 测量右股骨骨密度, 去势组骨密度明显低于假手术组 ($P < 0.05$), 两组比较差异具有统计学意义。且去势组骨密度均数低于假手术组均数数值 2.5 倍标准差。

表 2 骨质疏松骨折模型建立给药后各组骨密度 (g/cm^2)

Table 2 BMD (g/cm^2) in each group after the establishment of osteoporotic fracture model

组别	术后 4 周	术后 8 周
假手术组 (A)	0.2800 ± 0.01006	0.2910 ± 0.01280
低剂量组 (B)	0.2695 ± 0.00501	0.3067 ± 0.01789
中剂量组 (C)	0.2670 ± 0.00316	0.3077 ± 0.00490
高剂量组 (D)	0.2528 ± 0.00840	0.2403 ± 0.00931
对照组组 (E)	0.2560 ± 0.00963	0.2415 ± 0.01685

骨密度: 实验组骨折术后第 4 周骨密度低于同

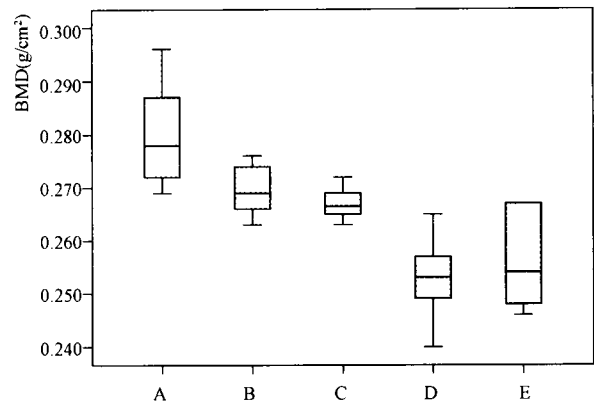


图 2 给药 4 周后各组骨密度

Fig. 2 BMD (g/cm^2) in each group 4 weeks after drug administration

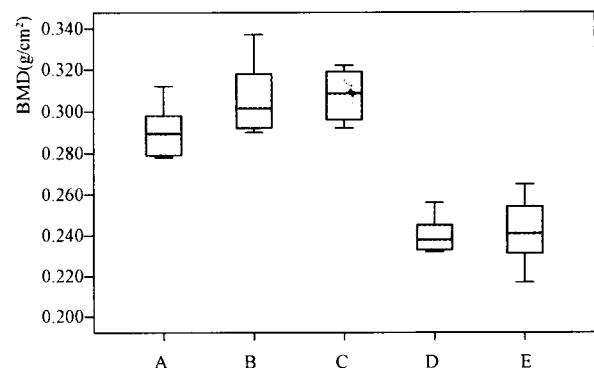


图 3 给药 8 周后各组骨密度

Fig. 3 BMD (g/cm^2) in each group 8 weeks after drug administration

期假手术组 ($P = 0.027, P = 0.008, P < 0.001, P < 0.001$), 按照 $P < 0.05$ 统计标准, 差异均具有统计学意义。低剂量给药组骨密度低于同期假手术组 ($P = 0.027$), 但是高于组同期高剂量组与对照组 ($P = 0.001, P = 0.006$) 差异均具有统计学意义。中剂量组骨密度低于假手术组 ($P = 0.008$), 但高于高剂量组与对照组 ($P = 0.004, P = 0.021$), 低剂量组与中剂量组之间比较 ($P = 0.581$) 差异不具有统计学意义, 尚不能认为两者之间有差别。高剂量组骨密度低于假手术组, 低剂量组及中剂量组 ($P < 0.001, P = 0.001, P = 0.004$), 但是与对照组比较差异不具有统计学意义 ($P = 0.485$)。

实验组骨折术后第 8 周, 假手术组骨密度与低剂量组, 中剂量组比较无差别 ($P = 0.066, P = 0.052$) 差异不具有统计学意义。均高于高剂量组, 对照组骨密度 ($P < 0.001, P < 0.001$) 差异具有统计学意义。低剂量组与假手术组比较, 骨密度无

明显差异 ($P = 0.066$), 骨密度均高于高剂量组, 对照组 ($P < 0.001, P < 0.001$) 差异具有统计学意义。中剂量组与假手术组比较, 骨密度无明显差异 ($P = 0.066$), 差异不具有统计学意义, 均高于高剂量组与对照组 ($P < 0.001, P < 0.001$) 差异具有统计学意义。高剂量与低对照组组比较, 两者之间无明显差别 ($P = 0.903$) 差异不具有统计学意义。

2.2 NO 浓度 ($\mu\text{mol/L}$)

给药 4 周、8 周后血清 NO 浓度见图 4、图 5。

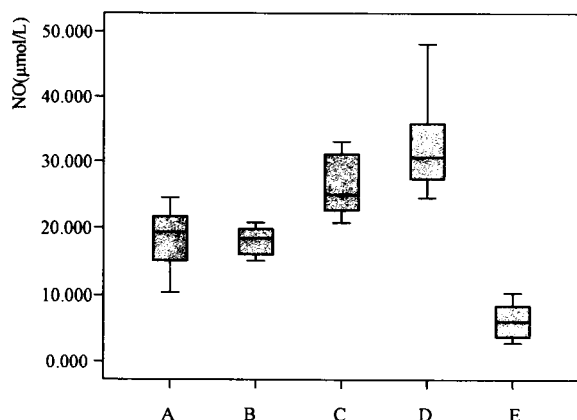


图 4 给药 4 周后各组 NO 浓度

Fig. 4 NO concentration in each group 4 weeks after drug administration

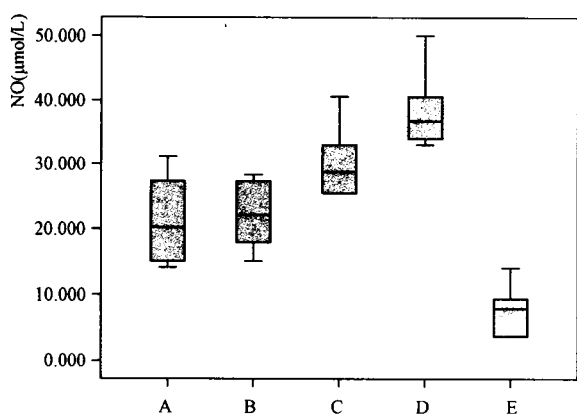


图 5 给药 8 周后各组 NO 浓度

Fig. 5 NO concentration in each group 8 weeks after drug administration

表 3 术后 NO 浓度 ($\mu\text{mol/L}$)

Table 3 NO concentration after the operation ($\mu\text{mol/L}$)

组别	术后 4 周	术后 8 周
假手术组 (A)	18.3962 $\pm$ 5.0891	21.3837 $\pm$ 7.4681
低剂量组 (B)	18.0818 $\pm$ 2.1855	22.1698 $\pm$ 5.5572
中剂量组 (C)	26.2679 $\pm$ 5.0422	30.3459 $\pm$ 5.7976
高剂量组 (D)	33.4906 $\pm$ 8.2836	38.5220 $\pm$ 6.2412
对照组组 (E)	6.2893 $\pm$ 2.8407	7.8616 $\pm$ 3.9876

术后给药后血清 NO 浓度, 给药 4 周后假手术组血清 NO 浓度与低剂量组之间比较无明显差异 ($P = 0.917$), 低于与中剂量组, 高剂量组 ($P = 0.014, P < 0.001$), 高于对照组 ($P < 0.001$), 差异有统计学意义, 低剂量组低于中剂量组, 高剂量组 ($P = 0.011, P < 0.001$), 高于对照组 ($P = 0.001$) 差异具有统计学意义。中剂量组低于高剂量组 ($P = 0.023$) 高于对照组 ($P < 0.001$) 差异具有统计学意义。高剂量组高于对照组 ($P < 0.001$)。

给药 8 周后假手术组与低剂量组比较无明显差异 ($P = 0.82$), 低于中剂量组, 高剂量组 ($P = 0.025, p < 0.001$), 高于对照组 ($P = 0.001$), 低剂量组低于中剂量组, 高剂量组 ($P = 0.025, P < 0.001$), 高于对照组 ($P < 0.001$) 差异有统计学意义。中剂量组低于高剂量组 ($P = 0.025$) 高于对照组 ($P < 0.001$), 高剂量高于对照组 ($P < 0.001$)。

2.3 骨痂形成情况

给药 4 周、8 周后各组骨痂形成情况 X 线观察见图 6、图 7。给药 8 周后组织学观察骨痂形成情况见图 8。

3 讨论

Wistar 雌性大鼠在 6~9 个月时进入骨生长静止期, 骨髓开始封闭, 10 个月达峰值骨量, 出现一个骨代谢相对稳定的阶段, 此时切除卵巢, 同中年女性绝经后骨质疏松不尽相同。因此, 本实验采用 6 月龄雌性大鼠, 卵巢切除 12 周后, 实验组骨密度明显低于假手术组 ($P = 0.01$), 按照 $P < 0.05$ 统计学标准, 差异具有统计学意义, 同时两组差值 0.0333 大于假手术组 2.5SD (0.01325)^[1], 证明骨质疏松模型建立成功。建立骨质疏松骨折模型的方法多种多样, 大多数选用较为方便的闭合下折断股骨的方式, 术后采用外固定或者不固定, 但闭合折骨所造骨折类型很难统一, 因此可比性较差^[2]。因此本实验采取手术切开暴露股骨, 于股骨中点线锯断股骨, 后用骨科钻将 1.1 mm 克氏针打入股骨髓腔固定骨折, 制作骨折模型。虽创伤大, 过程复杂, 但各实验动物创伤程度相同, 内固定相对牢固, 同时便于控制骨折的类型, 因此骨折的可比性增加, 且制作经验较丰富^[3,4]。本实验在大鼠骨质疏松骨折模型建立成功后, 分别给予低, 中, 高剂量组 0.02 mg/100 g, 0.04 mg/100 g, 0.1 mg/100 g NO 供体-硝酸甘油灌胃^[5,6]。给药 4, 8 周后, 分别测量各组血清 NO 浓度, 结果显示: 低剂量组与假手术组体内 NO 浓度无

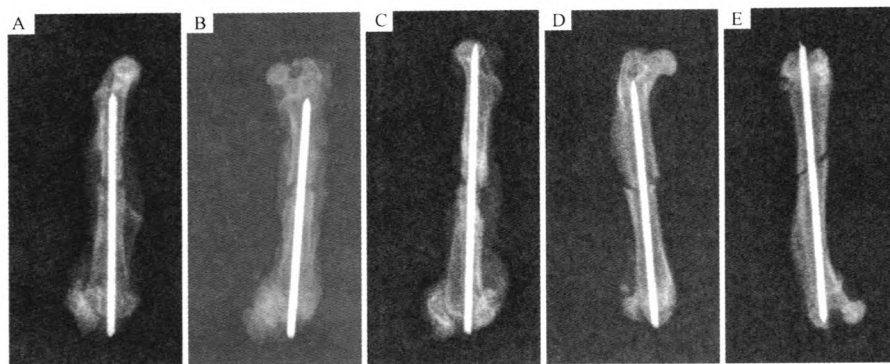


图 6 给药 4 周后 X 线观察各组骨痂形成情况

Fig. 6 Formation of callus in each group by X-ray observation 4 weeks after drug administration

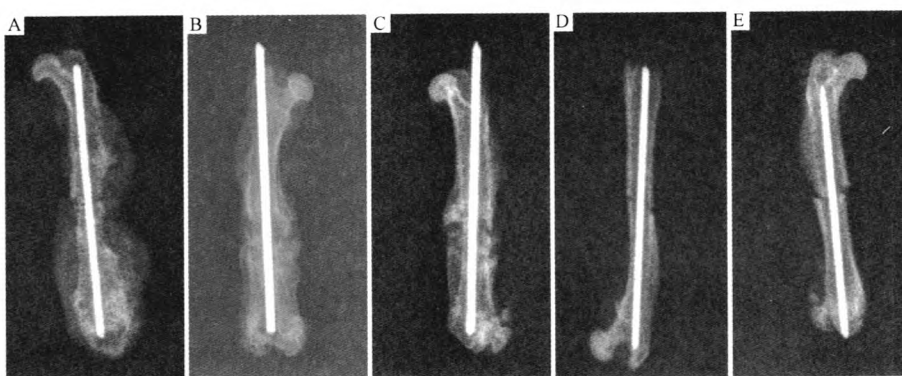


图 7 给药 8 周后 X 线下各组骨痂形成情况

Fig. 7 Formation of callus in each group by X-ray observation 4 weeks after drug administration

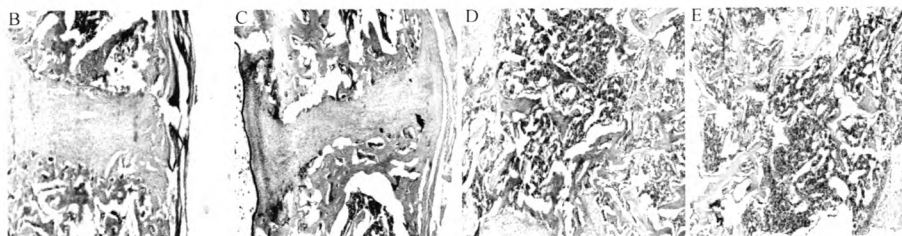


图 8 给药 8 周后组织学观察骨痂形成情况

Fig. 8 Formation of callus by histological observation 8 weeks after drug administration

差别,而中剂量组体内 NO 浓度稍高于假手术组,高剂量组 NO 浓度远高于假手术组,同时这三组 NO 浓度高于对照组。证实了给予低剂量的硝酸甘油可以补充因去势造成的体内 NO 浓度的降低,从而使 NO 浓度达到生理水平,中剂量硝酸甘油可以使体内 NO 浓度稍高于生理浓度。高剂量的硝酸甘油可以使体内的 NO 浓度远高于生理浓度。右股骨骨密度,低剂量组,中剂量组在 4 周时与假手术组比较低于假手术组,但高于同期对照组,两组之间比较差异无统计学意义。高剂量组右股骨骨密度低于假手术组,但是与对照组比较无差别。随着给药时间的延

长,低剂量组,中剂量组骨密度与假手术组差别逐渐减小,到 8 周时三组之间比较差异无统计学意义。同时,随着时间的延长,与对照组骨密度差值逐渐增大。给药 8 周后高剂量组与对照组之间骨密度差异不具有统计学意义,但是低于假手术组,差异具有统计学意义。右股骨骨折处骨痂形成情况,低剂量组,与中剂量组在给药 4 周后纤维骨痂开始形成,骨折线模糊,与假手术组之间比较无差别。但是高剂量组无纤维骨痂形成,骨折线依然清晰,与对照组无差别。随着给药时间的延长,低剂量组与中剂量组骨痂形成逐渐增多,到给药 8 周时,两组均有连续骨痂

形成,骨折线消失,骨痂形成情况与假手术组无差别。但是,高剂量组骨痂形成较少,给药 8 周后骨折线依然清晰,仅有少量骨痂形成,与对照组无差别。骨折愈合的组织学观察:低剂量组与中剂量组给药 4 周后 HE 染色,光学显微镜下观察,可见大量新生软骨细胞,并出现少量原始小梁状骨,可见成骨及破骨细胞,高剂量组,对照组新生软骨细胞较少,未见出现原始小梁状骨;随着给药时间的延长,低剂量组与中剂量组骨小梁开始逐渐增多,到 8 周时骨小梁间隙可见丰富的毛细血管,骨小梁较粗且致密,排列方向较为一致,高剂量组与对照组组骨小梁较少,小梁较细,间隙较大,排列方向紊乱。且仍有大量肥大的软骨细胞。本实验证实了,低剂量与中剂量的硝酸甘油在骨质疏松骨折的愈合过程中起到了积极的作用,有利于骨折的愈合,但是高剂量的硝酸甘油却起着相反的作用。

虽然绝经后骨质疏松的发病机制目前还没有完全搞清楚,但普遍认为内分泌激素的紊乱,主要是雌激素的缺乏引起。雌激素与成骨细胞表面的雌激素受体结合,刺激其分泌骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)^[7],白细胞介素 1β (IL- 1β)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factors, IGF) 和转移生长因子 β (transforming growth - β , TGF- β), 这些细胞因子在转录水平影响一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 活性,进而实现对 NO 调节。NO 浓度的适度升高,激活可溶性的鸟苷酸环化酶 (guanylate cyclase; cGMPase), 从而引起环磷酸鸟苷 (3'-5'-cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 浓度的升高,进一步激活吸收型蛋白激酶 G-I (PKG-I) 和膜结合型蛋白激酶 G-II (PKG-II), 从而实现对成骨细胞的增值与分化的调节作用^[8]。同时,刺激成骨细胞产生的 OPG, 通过结合成骨细胞及间质细胞分泌的 NF-kappa B 受体激活配体 (RANKL) 结合,竞争性拮抗 RANKL 与破骨前体细胞的表达 NF-kappa B 受体激活物 (Receptor activator of NF-kappa B, RANK) 的结合,阻滞破骨前体细胞向破骨细胞分化^[9]。NO 作为一种重要有机小分子,在细胞的信号传导过程中起着重要的作用,对于调节骨骼的代谢,尤其是控制骨骼的吸收起到了至关重要的作用。实验证实硝酸甘油在体内酸性环境下转化 NO^[10], 进而调节骨吸收^[6]。硝酸甘油作为临床常用药,其副作用已被广大医务工作者所了解,因此,一旦硝酸

甘油对于骨质疏松骨折术后辅助治疗作用得到证实,有利于很快得到大规模的临床应用。同时目前的实验大部分停留在硝酸甘油对于骨质疏松的预防作用,鲜有实验探究硝酸甘油对于骨质疏松骨折术后的辅助治疗作用。本实验证实了适宜剂量的硝酸甘油对于骨质疏松骨折术后的辅助治疗作用。

虽然对于骨质疏松的预防远胜于治疗,但是至今对于绝经后骨质疏松的预防尚未形成统一的治疗意见,同时就目前的国情来看,极少有人能在绝经后开始服用骨质疏松的预防药物,这无论在经济上还是心理上是很难被接受的,因此骨折术后的辅助治疗显得实际而必要,本实验研究可以看出,在骨质疏松大鼠骨折术后开始给予硝酸甘油,有利于骨折的愈合,同时骨密度明显升高,从而降低了再次骨折的风险。本实验虽然在药物的选择上做了比较深入的研究,但是因为时间和样本含量的原因,在给药的周期,给药的时间上有待进一步研究,同时还要更进一步的实验探究临床应用的更加准确的剂量。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松诊治指南. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [2] 郝永强, 戴克戎. 骨质疏松性骨折实验模型的设计与建立. 中国矫形外科杂志, 2002, 9(6): 569-572.
- [3] 李鹏彪, 尹芸生, 潘晋平, 等. 雌激素对骨质疏松大鼠骨折愈合过程成骨细胞血管内皮生长因子表达的影响. 中国药物与临床, 2010, 10(8): 884-887.
- [4] 黄新虎, 尹芸生, 陈越, 等. 阿司匹林对大鼠骨质疏松性骨折愈合过程影响的实验研究. 中国医疗前沿, 2011, 6(23): 20-22.
- [5] 邬英杰, 陈凤苞, 唐煜, 等. 不同剂量 NO 供体防治骨质疏松大鼠的实验研究. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(3): 291-301.
- [6] Wimalawansa SJ. Nitric oxide: novel therapy for osteoporosis. Expert Opin. Pharmacother, 2008, 9(17): 3025-3044.
- [7] Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(12): 4514-4521.
- [8] Rangaswami H, Schwappacher R, Marathe N, et al. Cyclic GMP and protein kinase G control a Src-containing mechanosome in osteoblasts. Sci Signal, 2010, 3(153): ra91.
- [9] Yamaguchi M, Weitzmann MN. The estrogen 17beta-estradiol and phytoestrogen genistein mediate differential effects on osteoblastic NF-kappaB activity. Int J Mol Med, 2009, 23(2): 297-301.
- [10] Jamal SA, Hamilton CJ. Nitric Oxide Donors for the Treatment of Osteoporosis. Curr Osteoporos Rep. 2012, 10(1): 86-92.

(收稿日期: 2012-11-07)

不同剂量硝酸甘油对于骨质疏松骨折术后辅助治疗作用的探究

作者: 路考生, 张世旭, 杨春燕, 樊炎, 石昌浩, 陈越, 尹芸生
作者单位: 路考生, 张世旭, 樊炎, 石昌浩, 陈越, 尹芸生 (山西医科大学第二临床医院创伤骨科, 太原, 030001), 杨春燕 (山西医科大学第一临床医院妇产科)
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2013, 19(3)

参考文献(10条)

1. 中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会 原发性骨质疏松诊治指南 2011(01)
2. 郝永强;戴克戎 骨质疏松性骨折实验模型的设计与建立 2002(06)
3. 李鹏彪;尹芸生;潘晋平 雌激素对骨质疏松大鼠骨折愈合过程成骨细胞血管内皮生长因子表达的影响 2010(08)
4. 黄新虎;尹芸生;陈越 阿司匹林对大鼠骨质疏松性骨折愈合过程影响的实验研究 2011(23)
5. 镐英杰;陈凤苞;唐煜 不同剂量NO供体防治骨质疏松大鼠的实验研究 2004(03)
6. Wimalawansa SJ Nitric oxide: novel therapy for osteoporosis 2008(17)
7. Vega D;Maalouf NM;Sakhaee K The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications 2007(12)
8. Rangaswami H;Schwappacher R;Marathe N Cyclic GMP and protein kinase G control a Src-containing mechanosome in osteoblasts 2010(153)
9. Yamaguchi M;Weitzmann MN The estrogen 17beta-estradiol and phytoestrogen genistein mediate differential effects on osteoblastic NF-kappaB activity 2009(02)
10. Jamal SA;Hamilton CJ Nitric Oxide Donors for the Treatment of Osteoporosis 2012(01)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201303014.aspx