

营养诱导性追赶生长大鼠骨密度与体重和瘦素的相关性研究

李凝旭*, 张力华, 周小红

华中科技大学同济医学院附属梨园医院老年病科, 湖北 武汉 430074

中图分类号: R681.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 03-0281-06

摘要: **目的** 动态观察营养诱导性追赶生长过程中大鼠股骨骨密度 (Bone mineral density, BMD) 的变化。**方法** 5 周龄 wistar 大鼠限食 4 周后给予开放普通和高脂饲料建立追赶生长模型, 记录体重、进食量并计算出食物热卡量及蛋白和钙量, ELISA 检测血清 leptin 水平, 双能 X 线检测 BMD。**结果** 限食 4 周的半量限食组 (semi-starvation, S 组) BMD 明显受损, 随着营养状态恢复, 普通追赶组 (refeeding normal chow group, RN 组) BMD 持续增加, 而高脂追赶组 (refeeding high-fat diet group, RH 组) 出现升高后又再度下降趋势; 开放喂养后, RN 组和 RH 组体重迅速增长到实验终点与未经限食的对照组 (normal chow group, NC 组) 和高脂组 (high-fat diet group, HF 组) 无明显差异; 血清 leptin 在 S 组明显降低, 在开放喂养后持续上升, 在 RH 组上升幅度更高, 8 周时 RH 和 RN 血清 leptin 明显高于 NC 组, 12 周明显高于 HF 组; 整个试验期中, HF 组与 RH 组摄入的食物热卡明显高于 NC 组和 RN 组, 但摄入的蛋白及钙质明显低于 NC 组和 RN 组; 食物热卡与 BMD 无相关性, 而蛋白和钙量则与 BMD 呈正相关, 体重与 BMD 呈正相关, 且体重是影响 BMD 最主要的因素, leptin 与 BMD 呈负相关, 但 leptin 只在排除体重影响下作用才得以凸显。**结论** 追赶生长个体更倾向于出现内脏肥胖和高 leptin 血症, 因此可能导致骨形成障碍。对于出现追赶生长的个体应该尽量给与足够但不过量的食物热卡, 过多的食物热卡对 BMD 恢复并无太大帮助, 反而多余的热卡可能蓄积为脂肪组织影响 BMD; 应该以补充高蛋白和高钙食物为主, 帮助体重尤其是非脂肪组织的生长, 以带来机体骨质更好的恢复。**关键词:** 追赶生长; 营养; 瘦素; 体重; 骨密度

The study of the relationship among bone mineral density, body weight, and leptin level in nutrition-induced catch up growth rats

LI Ningxu, ZHANG Lihua, ZHOU Xiaohong

Department of Geriatrics, Huazhong University of Science, the Affiliated Liyuan Hospital of Tongji Medical College, Wuhan 430074, Hubei, China

Corresponding author: LI Ningxu, Email: liningxu33@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the change of bone mineral density (BMD) in nutrition-induced catch up growth rats. **Methods** Five-week-old male Wistar rats were fed with normal or high fat diet to establish catch up growth model after 4-week semi-starvation. Their body weight and daily food intake were recorded. Total amount of food calories, protein, and calcium were calculated. Serum leptin were detected using ELISA method. BMD was detected using DXA. **Results** After 4-week semi-starvation, BMD was damaged significantly in rats of semi-starvation group (S). After refeeding, BMD in rats of refeeding normal chow group (RN) recovered continually, but in the refeeding high-fat diet group (RH) the recovery decreased again. After refeeding, the body weight of rats in RN and RH group catch up their same age rats in normal chow group (NC) and high-fat diet group (HF). Serum leptin decreased significantly in S group. After refeeding, the leptin level increased, especially in RH group. The leptin level in RH and RN group was higher than that in NC group in 8 weeks, and was higher than that in HF group in 12 weeks. During the whole research, the food calorie intake in HF group and RH group was higher than that in NC group and in RN group, but the intake of protein and calcium was lower. Food calorie was not correlated with BMD, but food protein and calcium were positively correlated with BMD. Body weight was positively correlated with BMD, and was an important influential factor of BMD. Leptin was negatively correlated with BMD. The effect of leptin was more obvious when the influence of body weight was excluded. **Conclusion** Abdominal obesity and high leptin level occur more likely in individuals with catch up growth, leading to

*通讯作者: 李凝旭, Email: liningxu33@163.com

damaged bone growth. Efficient but not over dosed food calorie should provide to those individuals. Over intake of food calorie may not help the BMD recovery. The supplement should be mainly food with high protein and calcium to help growth of body weight especially non-fat tissues, thus to contribute better recovery of the bone.

Key words: Catch up growth; Nutrition; Leptin; Body weight; Bone mineral density

营养诱导性追赶生长是指各种原因所致机体营养不良,在营养状态得到纠正后,机体以高于正常的速度迅速恢复的过程。作为机体的代偿机制,其目的是为了减轻或者消除营养不良给机体带来的负面影响。

研究结果表明追赶生长过程中脂肪组织 (fat mass) 的追赶要明显快于非脂肪组织 (lean body mass) 的生长,因此,追赶生长更易导致肥胖和胰岛素抵抗的发生^[1-2]。作为非脂肪组织中的重要组成部分,骨骼的发育受遗传和环境因素的共同作用,如种系、性别、体重、营养状况、体脂以及脂源性细胞因子等^[3],其中最重要的环境因素是营养因素,营养因素不仅影响到体重、体脂和性激素的合成,营养物质中的蛋白质、脂肪(包括脂肪的种类)、维生素和钙质还会直接影响骨的生成发育。

目前国内外对于营养诱导性追赶生长过程中骨发育的情况研究较少,2012 年 Chen LL 等^[4]等研究报道营养追赶可以部分逆转饥饿对大鼠骨发育的损害,故我们拟通过本实验观察其中的变化以及对机制进行相应探讨。

1 材料与方法

1.1 实验动物及饲料

5 周龄 Wistar 雄性大鼠随机分为 5 组,除半量限食组 (semi-starvation, S 组) 外,每组 24 只;S 组 6 只。对照组 (normal chow group, NC 组),饲以普通饲料,喂养 12 周;高脂组 (high-fat diet group, HF 组),饲以高脂饲料,喂养 12 周;普通追赶组 (refeeding normal chow group, RN 组),实验前 4 周给予半量(按对照组日进食量的一半计算)普通饲料,随后 8 周开放普通饲料;高脂追赶组 (refeeding high-fat diet group, RH 组),实验前 4 周给予半量普通饲料,随后 8 周开放高脂饲料;分别于实验第 4 周、第 6 周、第 8 周、第 12 周四个阶段收集所需标本和数据。

大鼠普通饲料购自湖北省实验动物中心,含热能 308.98 kcal/100 g。按照质量百分比计算,蛋白质占 24.46%,脂肪占 6.5%,碳水化合物占 38.16%,钙占 1.1%。按照热卡百分比计算,蛋白

质占 31.67%,脂肪占 18.94%,碳水化合物占 49.39%。

高脂饲料在上述普通饲料基础上,添加 20% 猪板油(饱和脂肪酸 42.3%,多不饱和脂肪酸 8.4%,单不饱和脂肪酸 45.1%,胆固醇 8.4%),10% 白砂糖,0.1% 胆盐(w/w),含热能 475.67kcal/100g。成型后的高脂饲料中各营养成分的质量百分比分别为蛋白质 17.12%,脂肪 24.47%,碳水化合物 36.74%,钙占 0.83%;热卡百分比为蛋白质 15.72%,脂肪 50.55%,碳水化合物 33.73%。

1.2 实验方法

1.2.1 每周记录体重和进食量

1.2.2 Leptin 检测使用 ELISA 试剂盒

1.2.3 双能 X 线 (dual energy x-ray assay, DXA) 检测骨密度 (bone mineral density, BMD),选用美国 GE-Lunar Prodigy Advanced System 骨密度检测仪,数据收集及分析采用小动物检测软件 (version 11.20.068)。大鼠处死后分离右侧股骨和脊柱骨,置于检测板上检测。

1.2.4 统计方法 应用 SPSS16.0 统计软件包自动分析。数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较,采用 q 检验;相关性分析采用直线相关检验。

2 结果

2.1 各种大鼠实验中摄入总热卡、蛋白及钙的比较,无论是否限食,高脂组摄入的总热量均高于进食普通饲料组,而摄入蛋白及钙量均低于后者。HF 组和 RH 摄入食物总热卡明显高于 NC 组,RN 组与 NC 组比较没有明显区别;而 HF 组和 RH 组摄入食物蛋白则明显低于 NC 组,RN 组与 NC 组比较无明显区别;HF 组和 RH 组摄入食物钙明显低于 NC 组,RN 组与 NC 组比较无明显区别;上述三种指标在 HF 组和 RH 组间比较无明显区别。见表 2。

2.2 实验过程中四组大鼠体重的变化,实验终点时,各组体重无显著统计学差异

如图 2 所示,实验结束时,HF 组体重较对照组略轻,但二者在统计学上没有明显差异 ($P = 0.195$)。S 组在限食结束时 (4 W),体重较试验前

表 1 各组大鼠实验中摄入总食物热卡和食物蛋白及钙的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of total calories , protein, and calcium intake in the experimental rats

项目	NC	RN	HF	RH
食物总热卡 (kcal/只)	7035 ± 186	6595 ± 168	11480 ± 189 [*]	9415 ± 173 [*]
食物蛋白 (g/只)	557 ± 15	522 ± 13	413 ± 7 [*]	394 ± 7 [*]
食物钙 (g/只)	25.2 ± 2.0	23.5 ± 1.7	20.0 ± 0.8 [*]	17.9 ± 1.0 [*]

^{*} 与 NC 组比较 $P < 0.01$

^{*} Compared with NC group, $P < 0.01$

无明显变化,而同龄的 NC 组,平均体重约增长 100 g,S 组的生长发育明显迟滞。开放饮食组(RN 组和 RH 组)在追赶期体重迅速增长,虽在实验结束时,体重在数值上未追赶上 NC 组和 HF 组,但之间无统计学差异($P > 0.05$)。在实验终点 4 组大鼠体重无明显区别($P > 0.05$)。

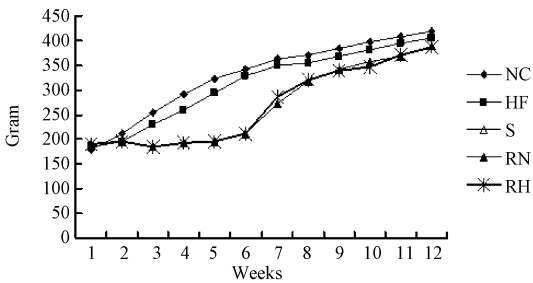


图 1 实验过程中各组大鼠体重周变化图

Fig. 1 Chart of weekly body weight change in rats of each group

2.3 限食后开放普通饲料追赶生长可部分改善骨

密度,但开放高脂饲料则改善作用不明显。

限食结束时(表中将数据列入 RN4 和 RH4),NC 组大鼠 BMD 与 HF 组比较明显下降,此时 HF 组与 NC 组比较无明显差异;到实验终点,RN 组、HF 组和 RH 组 BMD 均明显低于 NC 组;在限食后开放喂养期,RN 组 BMD 呈逐渐上升趋势,而 RH 组在经历上升过程(4 ~ 8 周)后又出现下降趋势(8 ~ 12 周);HF 组 BMD 在 0 ~ 8 周基本维持平台期,但在 8 ~ 12 周出现明显下降。实验终点 RN 组与 HF 组 BMD 无明显差异,RH 组 BMD 明显低于 RN 组和 HF 组。见表 3。

2.4 限食后开放饮食导致大鼠血清瘦素水平升高
限食结束时(表中显示为 RN4 和 RH4),限食组大鼠血清 leptin 与 NC 组比较明显下降,在开放喂养后,RN 组和 RH 组 leptin 均逐渐上升,RH 组比 RN 组上升更迅速和明显;在 8W,RN、RH 和 HF 组 leptin 明显高于 NC 组;12W,RN 和 RH 组 leptin 明显高于 HF 组,且 RH 组明显高于 RN 组。见表 4。

表 2 各组大鼠股骨 BMD 值($\bar{x} \pm s$)

Table 2 BMD of the femur in rats of each group

Group	4Week	6Week	8Week	12Week
NC	0.188 ± 0.005	0.186 ± 0.005	0.190 ± 0.004	0.190 ± 0.002
RN	0.168 ± 0.003 [*]	0.170 ± 0.007 [*]	0.178 ± 0.003 [*]	0.180 ± 0.002 [*]
HF	0.185 ± 0.005	0.188 ± 0.004	0.186 ± 0.005	0.178 ± 0.004 [*]
RH	0.162 ± 0.003 [*]	0.168 ± 0.003 [*]	0.177 ± 0.002 [*]	0.168 ± 0.002 ^{**★}

^{*} 与 NC 组比较 $P < 0.01$,^{*} 与 HF 组比较 $P < 0.01$

^{*} Compared with NC group, $P < 0.01$; ^{*} Compared with HF group, $P < 0.01$

表 3 大鼠血清 leptin 检测值(ng/ml)($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Serum leptin value in rats of each group (ng/ml)

Group	4Week	6Week	8Week	12Week
NC	6.895 ± 1.80	8.71 ± 1.33	10.89 ± 0.40	10.90 ± 1.83
RN	3.69 ± 1.50 [*]	8.92 ± 2.08	14.22 ± 1.82 [*]	18.66 ± 2.89 ^{**★}
HF	8.77 ± 1.24	10.94 ± 2.37	13.93 ± 2.20 [*]	14.31 ± 2.48 [*]
RH	3.69 ± 1.50 [*]	8.62 ± 1.19	18.46 ± 2.61 [*]	25.79 ± 2.43 ^{**★△}

^{*} 与 NC 组比较 $P < 0.01$,^{*} 与 HF 组比较 $P < 0.01$,[△] 与 RN 组比较 $P < 0.01$

^{*} Compared with NC group, $P < 0.01$; ^{*} Compared with HF group, $P < 0.01$; [△] Compared with RN group, $P < 0.01$

2.5 BMD 与体重及 leptin 的相关性分析,在所有的观测时间点,体重均与 BMD 呈正相关,而 leptin 在 4 周与 BMD 呈正相关,在 6 周及 8 周与 BMD 无明显相关性,在 12 周,与 BMD 呈负相关。见表 5。

表 4 BMD 与体重及 leptin 的相关性分析
Table 4 Correlation analysis among BM ,D body weight , and leptin

项目	4Weeks	6Weeks	8Weeks	12Weeks
Weight	$r=0.742$	$r=0.835$	$r=0.658$	$r=0.452$
	$P=0.001$	$P=0.000$	$P=0.01$	$P=0.06$
Leptin	$r=0.752$	$r=0.336$	$r=-0.432$	$r=-0.727$
	$P=0.000$	$P=0.06$	$P=0.06$	$P=0.000$

2.6 实验过程中,大鼠摄入的实物总热卡量与 BMD 间无明显相关性,而食物蛋白质和钙质的含量均与 BMD 呈正相关。

表 5 食物热卡、食物蛋白和食物钙与 BMD 相关性分析
Table 5 Correlation analysis among BMD , food calorie , food protein , and food calcium

	食物总热卡	蛋白质量	钙量
BMD	$r=0.353$	$r=0.797$	$r=0.654$
	$P=0.07$	$P=0.001$	$P=0.005$

3 讨论

骨的生长发育受到多种因素的影响,如性别、遗传、体重、体脂含量、运动、青春期出现的时间和营养状态等等。其中,食物营养成分除直接提供成骨的原料外,还能间接通过体重、体脂及脂源性细胞因子的表达影响骨形成。因此,营养状态是对骨生长和发育最具有决定性的因素之一。

营养诱导性追赶生长是一种由于营养状态的剧烈变化所致的机体迅速生长的过程。如前所述,营养是决定骨生长发育的最重要的因素,在营养状态剧烈更替所致的追赶生长中,必然存在骨的改变,我们在研究中观察到,半量限食 4 周已经足够减少 5 周龄大鼠股骨 BMD,其后,随着恢复自由进食,营养状态的改善,骨的发育也随之改善,但是我们也观察到,限食后开放不同食物(普通和高脂)对骨形成的影响不尽相同。针对这些现象,我们将从食物营养因素、体重以及血清 leptin 等几个方面,分别分析其与 BMD 的相关性,以期初步了解在营养诱导性追赶生长过程中骨发育的影响机制,为找到合适的治疗和干预措施提供理论基础。

食物热卡、食物中所含蛋白质、钙、维生素等是骨形成和发育的最基础的营养需求。其中蛋白质、

钙质和维生素以及一些相关的矿物质对于形成正常的骨架结构及骨矿含量至关重要,而食物热卡和蛋白质则有助于形成骨架间胶原的填充,和构成骨表面的大量的糖蛋白^[5]。文献报道,发育期小鼠热卡限制导致低骨量^[6]。因此,在骨的发育过程中,这些营养状态的剧烈变化势必导致骨形成和发育的异常。

做相关性分析,发现食物总热卡数与 BMD 无关,食物蛋白量和钙量都与 BMD 呈正相关。文献报道,给予高热量高脂的饮食,反而不利于追赶生长骨发育健康恢复^[4,7]。结合我们的实验结果分析,在追赶生长中进食恢复期,如果尽可能提供高蛋白高钙食物,可能可以更好的帮助骨骼生长发育。高热卡食物在此过程中并非必须,且多余的热卡可能生成脂肪组织蓄积可能不利于骨骼的健康发育。

长期以来,人们一直认为肥胖尤其是超重会增加 BMD^[8-9]。而对年轻人的研究结果则显示体重和体脂和 BMD 不一定都呈正相关^[10-11]。肥胖被认为会增加 BMD 并减少骨折危险,其中最主要的原因是体重的增加带来骨骼机械应力的增加。营养诱导性追赶肥胖不同于普通肥胖,更特征性地表现为脂肪组织的迅速堆积,但并不一定表现为体重指数(BMI)的增加^[12]。在追赶生长的过程中,骨骼的生长发育是否能完全追赶上,许多研究报道的结果并不完全一致。一些相关性研究表明,宫内营养不良致低体重儿,其 BMD 及 BMC(骨矿含量)均会下降,但追赶生长可能会削减这些不利影响,说明追赶生长可能是有利于骨发育的^[13]。追赶生长作为机体的代偿性机制,其对骨骼的生长也有一定的代偿作用,但是若出现不适当的追赶,如生长速度过于迅速,则反而会对骨骼的发育不利。因此了解营养诱导性追赶生长中骨形成的影响机制,势必能更好地对追赶生长个体进行治疗和护理,使其生长发育能最大的追赶上正常个体。

在我们的研究中,实验终点时组间 BMD 的差异可以排除体重的影响。除开体重外,非机械重力因素也参与到骨生长的调节中,脂肪组织在其中至关重要,脂肪源性细胞因子 leptin 是脂肪组织和 BMD 间的桥梁之一。Leptin 能调节体内众多生理过程,如胰岛素作用、造血功能、免疫功能、再生和血管形成,是调节中枢和外周能量代谢平衡通路的最重要的信号因子,缺乏 leptin(ob/ob 鼠)和缺乏 leptin 受体(db/db 鼠)会导致无节制进食及肥胖,且骨小梁数量及 BMD 下降^[14-15]。2000 年,leptin 首次被提出

与骨的形成有关^[16],作为能量代谢与骨代谢之间的桥梁,通过下丘脑信号发挥作用。我们的研究中,RH 组 BMD 是 4 组中最低,而其瘦素水平及内脏脂肪是组间最高,做相关性分析表明瘦素和内脏脂肪比例与 BMD 呈负相关。目前对于瘦素对骨量和骨密度究竟会产生正面还是负面的影响,并无定论。肥胖的患者有高瘦素血症以及瘦素抵抗,有很高的罹患心血管急症的危险,但是其骨折的概率却很低;神经性厌食症患者(Anorexia Nervosa, AN),长期的营养不良导致低瘦素水平以及低骨密度和高骨折率^[17];这些研究结果说明,瘦素水平对骨发育和形成是有益的。在我们的研究中,leptin 与 BMD 在不同的实验观测点呈现出不同的相关性,并非都如文献报道。

对比上述 2 项不同的结果,其间的差异即存在于 BMD 是否受到体重影响上。营养不良状态下体重的下降显然在 BMD 下降中占有主导地位,而在实验终点,由于体重的趋于一致,此时,体重与 BMD 之间无明显相关性,使得 leptin 对 BMD 的影响显得较为明显。

我们的研究说明,体重在 BMD 形成过程中的影响至关重要,体重越重,骨骼承重越大,BMD 会随之增加。但是,如果排除了体重的影响,比如在体重不增或者不高的内脏肥胖机体中,体重外的因素如脂源性细胞因子则发挥主导作用。因此,对于追赶肥胖患者尤其应该注意其骨骼发育情况。对于患有 AN 的成人或者青少年女性,补充雌激素,钙或者维生素 D 等都不能独立改善骨密度及减少骨折风险,改进营养状态及恢复体重是对 AN 患者唯一有效的治疗方法,提示体重尤其是非脂肪组织重量可能是比其他的因素如雌激素以及细胞因子更重要的成骨影响因子^[18-21]。

骨发育和能量代谢间是相互作用的,不仅是能量代谢能影响骨的发育,更多的近期的研究结果表明,骨作为一种内分泌组织,也可调节能量代谢,二者间存在“cross talk”^[22]。因此,重视营养诱导性追赶生长个体骨发育的状态,不仅有利于机体更完善的修复,更可以对机体的能量代谢平衡起到纠正和调整作用。根据我们的研究结果,在对待出现应用诱导性追赶生长的个体,在营养恢复期,应该着重提供高蛋白、高钙、低脂或者正常脂肪比例的食物,使得机体的非脂肪组织增长而非过多的食物热卡摄取并导致脂肪的蓄积,对于骨骼的恢复更加有利。

【参 考 文 献】

- [1] Stroescu R, Micle I, Marginean O, et al. Is small for gestational age status associated with an increased risk of atherogenesis? [J] *Maedica (Buchar)*, 2013, 8(4): 315-20.
- [2] Ellis PJ, Morris TJ, Skinner BM, et al. Thrifty metabolic programming in rats is induced by both maternal undernutrition and postnatal leptin treatment, but masked in the presence of both: implications for models of developmental programming [J]. *BMC Genomics*. 2014, 15: 49-59.
- [3] Koehne T, Vettorazzi E, Küsters N, et al. Trends in trabecular architecture and bone mineral density distribution in 152 individuals aged 30-90 years [J]. *Bone*, 2014, 9(1): 183.
- [4] Chen LL, Wang SX, Dai Y, et al. Effect of catch-up growth by various dietary patterns and resveratrol intervention on bone status [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012, 237(3): 297-304.
- [5] Lau BY, Fajardo VA, McMeekin L, et al. Influence of high-fat diet from differential dietary sources on bone mineral density, bone strength, and bone fatty acid composition in rats [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2010, 35(5): 598-606.
- [6] Devlin MJ, Cloutier AM, Thomas NA, et al. Caloric restriction leads to high marrow adiposity and low bone mass in growing mice [J]. *J Bone Miner Res*. 2010, 25(9): 2078-88.
- [7] Gaffney-Stomberg E, Cao JJ, Lin GG, et al. Dietary protein level and source differentially affect bone metabolism, strength, and intestinal calcium transporter expression during ad libitum and food-restricted conditions in male rats [J]. *J Nutr*. 2014, 144(6): 821-9.
- [8] Reid IR. Relationships between fat and bone [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(5): 595-606.
- [9] Wannenes F, Papa V, Greco EA, et al. Abdominal Fat and Sarcopenia in Women Significantly Alter Osteoblasts Homeostasis In Vitro by a WNT/ β -Catenin Dependent Mechanism [J]. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014: 278-316.
- [10] Mosca LN, Goldberg TB, da Silva VN, et al. Excess body fat negatively affects bone mass in adolescents [J]. *Nutrition*. 2014, 30(7-8): 847-52.
- [11] Dimitri P, Bishop N, Walsh JS, et al. Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: a paradox [J]. *Bone*, 2012; 50(2): 457-66.
- [12] Dulloo AG, Jacquet J, Seydoux J, et al. The thrifty 'catch-up fat' phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome [J]. *Int J Obes (Lond)*. 2006, 30(Suppl 4): S23-35.
- [13] Ay L, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Foetal and postnatal growth and bone mass at 6 months: the Generation R Study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011, 74(2): 181-90.
- [14] Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi YH, et al. Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin-deficient ob/ob mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(6): 994-1001.
- [15] Williams GA, Callon KE, Watson M, et al. Skeletal phenotype of

the leptin receptor-deficient db/db mouse [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(8) : 1698-1709.

[16] Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass [J]. Cell. 2000, 100(2) : 197-207.

[17] Faje AT, Fazeli PK, Miller KK, et al. Fracture risk and areal bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa [J]. Int J Eat Disord. 2014, 47(5) : 458-66.

[18] Miller KK, Lee EE, Lawson EA, et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa [J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006, 91(8) : 2931-2937.

[19] Misra M, Prabhakaran R, Miller KK, et al. Weight gain and restoration of menses as predictors of bone mineral density change in adolescent girls with anorexia nervosa. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism [J]. 2008, 93(4) : 1231-1237.

[20] Strokosch GR, Friedman AJ, Wu SC. et al. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study [J]. Journal of Adolescent Health. 2006, 39(6) : 819-827.

[21] Misra M, Katzman D, Miller KK, et al. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa [J]. Journal of Bone and Mineral Research. 2011, 26(10) : 2430-2438.

[22] Lieben L, Callewaert F, Bouillon R. Bone and metabolism: a complex crosstalk [J]. Horm Res, 2009, 71(suppl 1) : 134-138.

(收稿日期: 2014-09-04)

(上接第 263 页)

[9] Ebbesen EN, Thomsen JS, Beck-Nielsen H, et al. Vertebral bone density evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography in vitro. Bone, 1998, 23: 283-290.

[10] Jergas M, Breitenseher M, Glüer CC, et al. Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminatory capability of dual X-ray absorptiometry. J Bone Miner Res, 1995, 10: 1101-1110.

[11] Khoo BC, Brown K, Cann C, et al. Comparison of QCT-derived and DXA-derived areal bone mineral density and T scores. Osteoporos Int, 2009, 20: 1539-1545.

[12] Teo K, Chow CK, Vaz M, et al. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. Am Heart J, 2009, 158: 1-7.

[13] Cheng XG, Yang DZ, Zhou Q, et al. Age-related bone mineral density, bone loss rate, prevalence of osteoporosis, and reference database of women at multiple centers in China. J Clin Densitom, 2007, 10: 276-284.

[14] Lang TF, Keyak JH, Heitz MW, et al. Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: precision and relation to bone strength. Bone, 1997, 21: 101-108.

[15] Shepherd JA, Fan B, Lu Y, et al. Comparison of BMD for Prodigy and Delphi spine and femur scans. Osteoporosis Int, 2006, 17: 1303-1308.

[16] Dall'Ara E, Luisier B, Schmidt R, et al. A nonlinear QCT-based finite element model validation study for the human femur tested in two configurations in vitro. Bone, 2013, 52: 27-38.

[17] Genant HK, Libanati C, Engelke K, et al. Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. Bone, 2013, 56: 482-488.

[18] Nicks KM, Amin S, Melton LJ 3rd, et al. Three-dimensional structural analysis of the proximal femur in an age-stratified sample of women. Bone, 2013, 55: 179-188.

(收稿日期: 2014-06-08)