

# 司坦唑醇预防维甲酸致大鼠骨损害的作用

陈秋生<sup>1</sup> 陈文双<sup>2</sup> 张雪梅<sup>3</sup> 张新乐<sup>3</sup> 吴铁<sup>3</sup> 崔燎<sup>2</sup> 吴科锋<sup>2</sup> 许碧莲<sup>3\*</sup>

1. 广东医学院生理科学实验室, 湛江 524023

2. 科研中心

3. 药理教研室

中图分类号: R 332 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 03-0287-05

**摘要:** **目的** 利用骨密度、骨生物力学、骨组织形态计量学等方法探讨司坦唑醇对维甲酸致骨损害的预防作用。**方法** 4月龄的SPF级雌性SD大鼠24只,随机分成正常对照组、维甲酸组、司坦唑醇组。正常对照组给予溶剂对照溶液,维甲酸组给予维甲酸 $70\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,司坦唑醇组给予维甲酸 $70\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 和司坦唑醇 $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。大鼠每次均按 $5\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃给药,连续给药28天。实验结束后取大鼠右侧股骨进行骨密度和生物力学参数测量,取右侧胫骨上段和中段进行骨组织形态计量学测量。**结果** 与正常对照组比较,维甲酸组大鼠股骨骨密度降低 $10.2\%$  ( $P<0.01$ ),生物力学参数弹性载荷、最大载荷、断裂载荷、刚性系数、弯曲能量分别降低 $39.1\%$ 、 $32.9\%$ 、 $36.4\%$ 、 $40.2\%$ 、 $38.0\%$  ( $P<0.01$ ),胫骨上段松质骨静态参数骨组织总面积、骨小梁面积、骨小梁周长分别降低 $31.6\%$ 、 $40.0\%$ 、 $36.2\%$  ( $P<0.01$ ),动态参数标记周长百分数(%L.Pm)、骨形成率(BFR/TV、BFR/BS、BFR/BV)分别降低 $57.1\%$ 、 $69.9\%$ 、 $62.0\%$ 、 $65.8\%$  ( $P<0.01$ )。胫骨中段皮质骨静态参数(骨组织总面积、皮质骨面积)和骨外膜动态参数均降低,而骨内膜动态参数增强。与维甲酸组比较,司坦唑醇组骨弹性载荷、刚性系数、弯曲能量分别增加 $22.2\%$ 、 $22.9\%$ 、 $17.7\%$  ( $P<0.05$ ),而骨密度、胫骨上段松质骨和中段骨皮质骨组织形态计量学参数均无明显变化。**结论** 司坦唑醇可部分改善维甲酸所致大鼠骨损害。

**关键词:** 骨质疏松;维甲酸;司坦唑醇;骨密度;骨生物力学;骨组织形态计量学

## Preventive effect of stanozolol on retinoic acid-induced bone lesion in rats

CHEN Qiusheng<sup>1</sup>, CHEN Wenshuang<sup>2</sup>, ZHANG Xuemei<sup>3</sup>, ZHANG Xinle<sup>3</sup>, WU Tie<sup>3</sup>, CUI Liao<sup>2</sup>, WU Kefeng<sup>2</sup>, XU Bilian<sup>3</sup>

1. Guangdong Medical College Laboratory of Physiological Sciences, Zhanjiang 524023, China

2. Scientific Research center

3. Department of Pharmacology

Corresponding author: XU Bilian, Email: gdmcxu@126.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the preventive effect of stanozolol on retinoic acid-induced bone lesion in rats using bone mineral density (BMD), biomechanics, and bone histomorphometry methods. **Methods** Twenty-four 4-month-old virgin female Sprague-Dawley rats were randomly divided into control group, retinoic acid (RA) group, and stanozolol group. Rats in control group were given vehicle. Rats in RA groups were given RA of  $70\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ . Rats in stanozolol group were given RA of  $70\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  and stanozolol of  $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ . All the rats were oral gavaged at  $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$  for 28 days. At the experimental endpoint, bone mineral density (BMD) of the right femur was examined, and biomechanical properties and bone histomorphometric parameters of the proximal tibial metaphysis (PTM) and the tibial shaft (Tx) were measured. **Results** Compared to those in control group, BMD decreased by  $10.2\%$ , and biomechanical properties including elastic load, maximum load, break load, rigid coefficient, and bending energy decreased by  $39.1\%$ ,  $32.9\%$ ,  $36.4\%$ ,  $40.2\%$ ,  $38.0\%$  in femur in RA group, respectively ( $P<0.01$ ). Compared to those in control group, the static parameters including total tissue area, trabecular area, and trabecular perimeter decreased by  $31.6\%$ ,  $40.0\%$ , and  $36.2\%$  ( $P<0.01$ ), and the dynamic parameters including percent labeled perimeter (%L.Pm), bone formation rate (BFR/TV, BFR/BV, and BFR/BS) decreased by  $57.1\%$ ,  $69.9\%$ ,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81373499);广东省科技计划项目(2011B060300032, 2010A040200005);广东医学院科技创新团队基金(STIF201104)

\* 通讯作者: 许碧莲, Email: gdmcxu@126.com

62.0%, and 65.8%, respectively, in PTM in RA group ( $P < 0.01$ ). Compared to those in control group, the static parameters (the total tissue area and cortical area) and the dynamic parameters of periosteum of Tx significantly decreased, while the dynamic parameters of endosteum of Tx significantly increased in RA group. Compared to those in RA group, the elastic load, rigid coefficient, and bending-energy increased by 22.2%, 22.9%, and 17.7%, respectively, in the femurs in stanozolol group. No significant changes of BMD and histomorphometric parameters in PTM and Tx were found in stanozolol group. **Conclusion** Stanozolol can partially relieve bone damage induced by RA in rats.

**Key words:** Osteoporosis; Retinoic acid; Stanozolol; BMD; Biomechanical properties; Bone histomorphometry

骨质疏松(osteoporosis, OP)是以低骨量及骨组织微结构退变为特征的一种全身性代谢性骨疾病,伴有骨脆性增加、骨强度降低,易发生骨折。骨质疏松分为原发性、继发性和特发性骨质疏松。继发性骨质疏松是由其它疾病或药物等因素诱发的骨质疏松,维甲酸诱发的骨质疏松是一种继发性骨质疏松。维甲酸又叫做维A酸,是维生素A的一类衍生物,临床上主要用于肿瘤的化疗和皮肤病的治疗,但会引起唇炎、皮肤干燥、肝损害、骨质疏松等不良反应。课题组前期研究结果显示,维甲酸导致骨丢失的机制可能与抑制松质骨的骨形成有关<sup>[1]</sup>。司坦唑醇是一种人工合成的同化激素,具有促进蛋白质的合成,增加钙盐沉积,促进骨合成的作用。课题组前期研究发现,司坦唑醇促进骨形成,对糖皮质激素诱发大鼠骨质疏松具有一定预防作用<sup>[2-3]</sup>。司坦唑醇对维甲酸诱发骨质疏松是否也有作用,国内外文献均未见报道。故本文通过骨密度、骨生物力学、骨组织形态计量学等方法探讨司坦唑醇对维甲酸致大鼠骨损害的预防作用,为司坦唑醇的临床应用提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物:**4月龄未交配雌性SD大鼠共24只(SPF级,广东医学院实验动物中心提供,许可证号:SCXK(粤)2008-0008, A2009029),平均体质量( $270 \pm 15$ )g,标准饲料饲养。

**1.1.2 药品与试剂:**司坦唑醇片(广西南宁百会药业集团有限公司,批号:070101),全反式维甲酸原药粉(东北制药总厂),盐酸四环素、钙黄绿素、Goldner's染料(美国Sigma公司)。

**1.1.3 仪器:**低速锯(Buehler LTD, USA);硬组织切片机(德国Leica 2155);碳化钨刚刀(德国Leica);自动化图像数字化分析仪包括光镜和荧光显微镜(Nikon,日本);骨组织形态计量学测量软件(KSS Scientific Consultants, USA)。

### 1.2 动物分组和实验处理

将4月龄SD大鼠24只,随机分成3组:(1)正常对照组简称Cont组:给予溶剂对照溶液,(2)维甲酸组简称RA组:给予维甲酸 $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , (3)司坦唑醇组简称Stan组:给予维甲酸 $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和司坦唑醇 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。大鼠每次均按 $5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃给药,连续给药28天。每周称体重1次,并按体重变化调整给药量。所有动物在处死前第14、13 d和第4、3 d分别皮下注射盐酸四环素 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和钙黄绿素(calcein) $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 进行体内荧光标记。

### 1.3 股骨骨密度和生物力学参数的测定<sup>[4]</sup>

取大鼠右侧股骨,用SD-1000单光子骨矿物质密度检测仪下股骨的骨矿物质密度(BMD)。把测完骨密度的股骨然后进行三点弯曲试验。加载速度为 $0.01 \text{ mm/s}$ ,跨距(L)为15 mm,仪器自动记录每个时刻点的载荷(F)和挠度(d)变化值,再进一步换算得每个时刻点的应力和应变值,绘制应力-应变曲线,从曲线上计算出弹性载荷(N)、最大载荷(N)、断裂载荷(N)、刚性系数( $\text{N} \cdot \text{mm}^2$ )、弯曲能量( $\text{N} \cdot \text{mm}$ )等参数。

### 1.4 骨组织形态计量学参数的测定<sup>[5-6]</sup>

取大鼠右侧胫骨,分离除净附着肌肉及结缔组织,用低速锯沿额状面锯开干骺端,以暴露骨髓腔,再于胫骨上端1/3处横行锯断胫骨,此为胫骨上段。将余下的胫骨部分于胫骨和腓骨结合处横行锯开,作中段骨检测。胫骨上段的包埋块用硬组织切片机分别切下 $5 \mu\text{m}$ 和 $8 \mu\text{m}$ 切片, $5 \mu\text{m}$ 骨薄片采用Masson-Goldner Trichrome染色方法,染色后用以观察骨小梁表面破骨细胞数目。 $8 \mu\text{m}$ 骨厚片直接封片采用半自动图象数字化分析仪测量松质骨组织形态计量学静态参数和动态参数。胫骨中段的包埋块用锯片机锯成 $100 \mu\text{m}$ 厚的骨片,用粗糙玻璃磨成 $40 \mu\text{m}$ 左右的薄片,梯度脱水后,封片,然后采用半自动图象数字化分析仪测量皮质骨组织形态计量学静态参数和动态参数。

### 1.5 统计学处理

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, SPSS11.5 软件行方差分析并行组间比较, 以  $P < 0.05$  表示有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 司坦唑醇对维甲酸致大鼠股骨骨密度和生物力学的影响

与 Cont 组比较, RA 组股骨骨密度降低 10.2% ( $P < 0.01$ ), 生物力学参数弹性载荷、最大载荷、断裂载荷、刚性系数、弯曲能量分别降低 39.1%、32.9%、36.4%、40.2%、38.0% ( $P < 0.01$ )。与 RA 组比较, 司坦唑醇组股骨生物力学参数弹性载荷、刚性系数、弯曲能量分别增加 22.2%、22.9%、17.7% ( $P < 0.05$ ), 但其它参数无明显差别 ( $P > 0.05$ )。结果见表 1。

表 1 司坦唑醇对维甲酸致大鼠股骨骨密度和生物力学参数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 1 The effect of stanozolol on BMD and biomechanical properties of the femur induced by RA in rats ( $\bar{x}, n = 8$ )

组别	骨密度( $g \cdot cm^{-2}$ )	弹性载荷(N)	最大载荷(N)	断裂载荷(N)	刚性系数( $N \cdot mm^2$ )	弯曲能量( $N \cdot mm$ )
Cont 组	0.421 ± 0.022	106.3 ± 12.0	130.8 ± 15.0	130.5 ± 14.6	615.8 ± 71.5	645.1 ± 72.8
RA 组	0.378 ± 0.019**	64.7 ± 12.0**	87.8 ± 11.1**	83.0 ± 9.9**	368.0 ± 68.2**	400.1 ± 65.0**
Stan 组	0.354 ± 0.018	79.1 ± 10.0 $\Delta$	85.0 ± 13.6	78.4 ± 15.0	452.2 ± 58.8 $\Delta$	486.1 ± 59.2 $\Delta$

注:与 Cont 组比较, \*\*  $P < 0.01$ ; 与 RA 组比较,  $\Delta P < 0.05$

Compared to control, \*\*  $P < 0.01$ ; Compared to RA,  $\Delta P < 0.05$

### 2.2 司坦唑醇对维甲酸致大鼠胫骨上段松质骨组织形态计量学参数的影响

#### 2.2.1 司坦唑醇对维甲酸致大鼠胫骨上段静态参数的影响:与 Cont 组比较, RA 组大鼠胫骨上段骨组织总面积(T. Ar)、骨小梁面积(Tb. Ar)、骨小梁周长(Tb. Pm) 分别降低 31.6%、40.0%、36.2% ( $P <$

0.01), 但骨小梁面积百分率(% Tb. Ar)、骨小梁数量(Tb. N)、骨小梁厚度(Tb. Th)、骨小梁分离度(Tb. Sp) 无明显变化( $P > 0.05$ )。与 RA 组比较, 司坦唑醇组各项参数均无明显变化( $P > 0.05$ )。结果见表 2。

表 2 司坦唑醇对维甲酸致大鼠胫骨上段静态参数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 2 The effect of stanozolol on static parameters of PTM induced by RA in rats ( $\bar{x}, n = 8$ )

组别	T. Ar( $mm^2$ )	Tb. Ar( $mm^2$ )	Tb. Pm(mm)	% Tb. Ar(%)	Tb. N(个 $\cdot mm^{-1}$ )	Tb. Th( $\mu m$ )	Tb. Sp( $\mu m$ )
Cont 组	13.6 ± 0.7	3.0 ± 0.5	69.7 ± 8.8	21.8 ± 3.2	3.1 ± 0.3	70.1 ± 8.3	257.7 ± 36.8
RA 组	9.3 ± 1.5**	1.8 ± 0.5**	44.5 ± 10.2**	19.2 ± 5.6	2.9 ± 0.7	65.2 ± 6.8	299.8 ± 109.8
Stan 组	8.0 ± 1.4	1.68 ± 0.67	40.6 ± 11.5	20.1 ± 7.4	3.0 ± 0.8	67.1 ± 9.3	280.8 ± 101.8

注:与 Cont 组比较, \*\*  $P < 0.01$

Compared to control, \*\*  $P < 0.01$

#### 2.2.2 司坦唑醇对维甲酸致大鼠胫骨上段动态参数和骨吸收参数的影响:与 Cont 组比较, RA 组大鼠胫骨上段标记周长百分数(% L. Pm)、骨形成率(BFR/TV、BFR/BS、BFR/BV) 分别降低 57.1%、69.9%、62.0%、65.8% ( $P < 0.01$ )。但骨吸收参数

破骨细胞数目(Oc. N)和破骨细胞贴壁周长(Oc. S. Pm) 无明显变化( $P > 0.05$ )。与 RA 组比较, 司坦唑醇组各项参数均无明显变化( $P > 0.05$ )。结果见表 3。

表 3 司坦唑醇对维甲酸致大鼠胫骨上段动态参数和骨吸收参数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 3 The effect of stanozolol on the dynamic and absorption parameters of PTM induced by RA in rats ( $\bar{x}, n = 8$ )

组别	% L. Pm(%)	BFR/TV( $\% \cdot year^{-1}$ )	BFR/BV( $\% \cdot year^{-1}$ )	BFR/BS( $\% \cdot year^{-1}$ )	Oc. N(个 $\cdot mm^{-1}$ )	Oc. S. Pm(%)
Cont 组	16.1 ± 4.7	19.6 ± 8.0	90.2 ± 31.4	3.8 ± 1.4	0.13 ± 0.04	0.26 ± 0.09
RA 组	6.9 ± 4.5**	5.9 ± 4.0**	34.3 ± 24.1**	1.3 ± 0.9**	0.17 ± 0.06	0.34 ± 0.10
Stan 组	4.7 ± 2.1	4.4 ± 2.7	20.9 ± 8.8	0.9 ± 0.4	0.15 ± 0.08	0.30 ± 0.09

注:与 Cont 组比较, \*\*  $P < 0.01$

Compared to control, \*\*  $P < 0.01$

## 2.3 司坦唑醇对维甲酸致大鼠胫骨中段皮质骨组织形态计量学参数的影响

**2.3.1 司坦唑醇对维甲酸致大鼠胫骨中段静态参数的影响:**与 Cont 组比较, RA 组大鼠胫骨中段骨组织总面积 (T. Ar)、皮质骨面积 (Ct. Ar) 分别减少

8.4%、6.7% ( $P < 0.05$  &  $P < 0.01$ )、但骨髓腔面积 (Ma. Ar)、皮质骨面积百分率 (% Ct. Ar)、骨髓腔面积百分率 (% Ma. Ar) 无明显变化 ( $P > 0.05$ )。与 RA 组比较, 司坦唑醇组各项参数均无明显变化 ( $P > 0.05$ )。结果见表 4。

表 4 司坦唑醇对维甲酸致大鼠胫骨中段静态参数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

Table 4 The effect of stanozolol on the static parameters of Tx induced by RA in rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

组别	T. Ar/mm <sup>2</sup>	Ma. Ar/mm <sup>2</sup>	Ct. Ar/mm <sup>2</sup>	% Ct. Ar/%	% Ma. Ar/%
Cont 组	5.24 ± 0.36	0.90 ± 0.28	4.34 ± 0.29	83.0 ± 5.0	17.0 ± 5.0
RA 组	4.80 ± 0.29*	0.75 ± 0.15	4.05 ± 0.19**	84.5 ± 2.6	15.5 ± 2.6
Stan 组	4.81 ± 0.47	0.90 ± 0.21	3.91 ± 0.34	81.4 ± 3.3	18.6 ± 3.3

注:与 Cont 组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

Compared to control, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

**2.3.2 司坦唑醇对维甲酸致大鼠胫骨中段动态参数的影响:**与 Cont 组比较, RA 组大鼠胫骨中段骨外膜动态参数荧光周长百分数 (% P-L. Pm)、骨矿化沉积率 (P-MAR)、骨形成率 (P-BFR/BS) 分别降低 100% ( $P < 0.01$ ), 而骨内膜动态参数荧光周长百分数 (% E-L. Pm)、骨矿化沉积率 (E-MAR)、骨形成率

(E-BFR/BS) 分别增加 100% ( $P < 0.01$ )。与 RA 组比较, 司坦唑醇组各项参数均无明显变化 ( $P > 0.05$ )。结果见表 5。由图 1 可见, Cont 组骨外膜有较强的荧光, 骨内膜几乎没有荧光, 而 RA 组和司坦唑醇组骨外膜几乎没有荧光, 骨内膜有较强的荧光。

表 5 司坦唑醇对维甲酸致大鼠胫骨中段动态参数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

Table 5 The effect of stanozolol on the dynamic parameters of Tx induced by RA in rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

组别	% P-L. Pm (%)	P-MAR (μm/d)	P-BFR/BS (%)	% E-L. Pm (%)	E-MAR (μm/d)	E-BFR/BS (%)
Cont 组	34.1 ± 20.1	1.4 ± 0.5	56.5 ± 44.1	0	0	0
RA 组	0**	0**	0**	78.5 ± 14.8**	2.4 ± 0.5**	189.7 ± 65.4*
Stan 组	0	0	0	73.9 ± 24.2	3.3 ± 0.5	246.8 ± 106.5

注:与 Cont 组比较, \*\*  $P < 0.01$

Compared to control, \*\*  $P < 0.01$

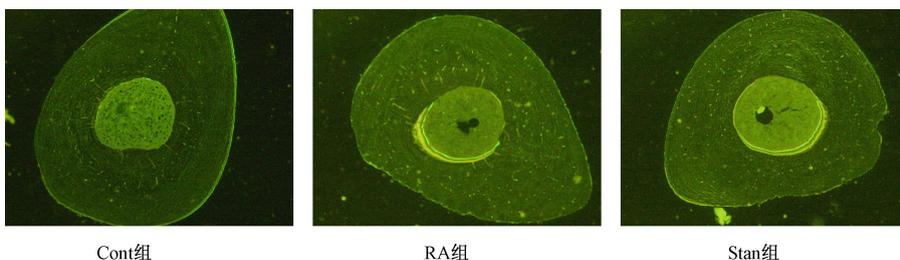


图 1 各组大鼠胫骨中段皮质骨的荧光显微图片 ( $\times 40$ )

Fig. 1 Images of fluorescence microscope of Tx in rats of different groups ( $\times 40$ ).

## 3 讨论

维甲酸所导致的骨质疏松动物模型是在 1989 年首创<sup>[7]</sup>, 其后有不同的研究者对其进行了机理研究和方法改进。文献报道, 维甲酸可以激活破骨细胞的活性, 促进骨吸收, 但不抑制成骨细胞的活性, 使骨吸收大于骨形成而引起骨质疏松<sup>[8]</sup>。

但有文献报道, 维甲酸不仅可以激活破骨细胞的活性, 同时也可以增加成骨细胞的活性, 形成一种类似于高转换型骨质疏松动物模型<sup>[9-10]</sup>。本实验结果显示, 维甲酸可使胫骨上段松质骨标记周长百分数 (% L. Pm)、骨形成率 (BFR/TV、BFR/BS)、骨转换率 (BFR/BV) 均降低, 而对骨吸收参数破骨细胞数目 (Oc. N)、破骨细胞贴壁周长 (Oc.

S. Pm),提示维甲酸抑制骨形成,不影响骨吸收,诱发的是一种低转换型骨质疏松。这与我们课题组之前的研究结果相一致<sup>[1]</sup>。文献报道<sup>[11]</sup>,维甲酸可降低体外人体成骨细胞的活性,并抑制成骨细胞增殖、抑制其产生ALP、骨钙素和IL-6。另外,维甲酸可使胫骨中段皮质骨的骨外膜荧光周长百分数(% P-L. Pm)、骨矿化沉积率(P-MAR)、骨形成率(P-BFR/BS)均降低,而使骨内膜荧光周长百分数(% E-L. Pm)、骨矿化沉积率(E-MAR)、骨形成率(E-BFR/BS)均增加,结果提示维甲酸使大鼠皮质骨骨外膜的骨形成减弱而使骨内膜的骨形成增强,说明维甲酸可以抑制大鼠皮质骨骨外膜的骨建造,而促进骨内膜的骨重建。同时,由于大鼠骨骼的骨建造作用被抑制,导致了大鼠骨骼的向外生长减慢,导致大鼠股骨和胫骨变细、变小,从而影响大鼠骨骼的结构力学特性和材料力学性能,使其在遭受外力的情况下本身的抵抗性能减弱,容易发生骨折。

司坦唑醇是一种人工合成的同化类激素,主要药理作用是促进蛋白质合成,抑制蛋白质分解,还具有增加钙盐沉积,促进骨矿化、促进新骨形成等作用。临床资料显示,司坦唑醇能够增加松质骨的再建造和皮质骨内膜表面的网络形成<sup>[12]</sup>,曾用于绝经期妇女骨质疏松症和原发性骨质疏松症等<sup>[13-14]</sup>。课题组前期实验结果显示,司坦唑醇 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 可以提高糖皮质激素性骨质疏松大鼠的股骨生物力学性能、骨密度和骨量<sup>[2-3]</sup>,与吡拉西坦合用可以增加去卵巢和D-半乳糖大鼠的骨量和骨生物力学性能,其作用可能与促进骨形成有关<sup>[15-17]</sup>。而本实验结果显示,司坦唑醇可使维甲酸大鼠股骨生物力学参数弹性载荷、刚性系数、弯曲能量增加,但对骨密度和骨组织形态计量学无明显影响,提示司坦唑醇 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 可提高维甲酸大鼠股骨生物力学性能,但不能增加骨密度和骨量。进一步提示,相同剂量的司坦唑醇对不同骨质疏松模型大鼠的效果不一样,可能是由于不同骨质疏松模型的发生机制不一样,确切的原因还有待于进一步探讨。

## 【参 考 文 献】

[ 1 ] Xu Bilian, Cui Liao, Chen Wenshuang, et al. Effects of retinoic acid on induction osteoporosis model rats and preventive effects of Danshengubao. Chin Pharmacol Bull, 2010, 26 (4): 539-43.

[ 2 ] Wu Tiejie, Li Qingnan, Li Chao-yang, et al. Preventive effect of stanozolol on prednisone induced osteoporosis in rats. Acta

Pharmaceutica Sinica, 1999, 34(1): 725-729.

- [ 3 ] Liao J M, Wu T, Li Q N, et al. Effect of stanozolol on bone mineral density and bone biomechanical properties of osteoporotic rats. J First Mil Med Univ, 2003, 23(11): 1117-1120.
- [ 4 ] Xu Bilian, Cui Liao, Chen Wenshuang, et al. Effects of DanShenGuBao on Biomechanical Properties and Bone Mineral Density of Femur Induced by Retinoic Acid in Rats. J Biomedical Engineer, 2010, 27(2): 307-310.
- [ 5 ] Parfitt A M, Drezner M K, Glorieux F H, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. J Bone Miner Res, 1987, 2: 595-610.
- [ 6 ] Xu Bilian, Xu Daohua, Chen Wenshuang, et al. Effects of Berberine on cancellous and cortical bone in rats induced by glucocorticoid. Chin Pharmacol Bull, 2011, 27(7): 965-970.
- [ 7 ] Shao Jinying, Yin ZhongZhu, Xu Zhe, et al. Effect of Long Wu Zhuang Gu Powder on experimental osteoporosis of rat. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 1989, 5 (4): 25.
- [ 8 ] Wu Bo, Xu Bing, Huang Tianyou, et al. A model of osteoporosis induced by retinoic acid in wistar rats. Acta Pharmaceutica Sina, 1996, 31(4): 241-45.
- [ 9 ] Hu Bin, Li Qingnan, Li Chaoyang, et al. Experimental study of tretinoin-induced metabolic changes in conical bone of female rats. Chinese Journal of Osteoporosis, 1997, 3(3): 12-14.
- [ 10 ] Xu Peng, Guo Xiong, Zhang Yingang, et al. The Effect of Retinoic Acid on Induction of Osteoporotic Model Rats and the Possible Mechanism. Journal of Sichuan University (Medical Sciences Edition), 2005, 35(2): 229-32.
- [ 11 ] Ahmed N, Sammons J, Khokher MA, et al. Retinoic acid suppresses interleukin 6 production in normal human osteoblasts. Cytokine, 2000, 12(3): 289-293.
- [ 12 ] Beneton M N, Yates A J, Rogers S, et al. Stanozolol stimulates remodeling of trabecular bone and net formation of bone at the endocortical surface. Clinical Science, 1991, 81(4): 543-549.
- [ 13 ] Zofkov a I, Kancheva RL, Hampl R. A decreasing CD4 + / CD8 + ratio after one month of treatment with stanozolol in postmenopausal women. Steroids, 1995, 60(7): 430-433.
- [ 14 ] Zofkov a I, Rojdmarm S, Kancheva RL. Stanozolol—An anabolic steroid that does not influence parathyroid hormone response to hypercalcemia in postmenopausal women[J]. Calcif Tissue Int, 1994, 54(6): 521-522.
- [ 15 ] Huang Jianping, Lin Sien, Wu Lingzhi, et al. Effect of compound piracetam in preventing osteoporosis in ovariectomized rats. Journal of Chongqing Medical University, 2011, 36(11): 1292-1295.
- [ 16 ] Zhang Xinle, Wu Tiejie, Cui Liao. Effect of stanozolol combined with piracetam on the rats femur injure induced by D-galactose. China Pharmacy, 2012, 23(29): 2708-2710.
- [ 17 ] Zhang Xinle, Wu Tiejie, Cui Liao, et al. Effect of compound stanozolol on different skeletal sites of rats induced by D-galactose. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010, 14(28): 5141-5145.