

骨质疏松模型建立的研究进展

王春生¹ 苏峰^{2*} 宗治国² 张鑫² 刘亚明³

- 1. 河北北方学院研究生学院,河北 张家口 075000
- 2. 河北北方学院附属第一医院脊柱外科,河北 张家口 075000
- 3. 河北医科大学附属第三医院脊柱外科,河北 石家庄 050051

中图分类号: Q953;R681.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 09-1143-06

摘要: 随着世界人口老龄化比例不断上升,越来越多的人出现因骨质疏松引发的临床并发症如:骨质疏松性骨折、慢性骨痛、肌无力等。为了能够对骨质疏松症的发病机理及其治疗方法进行深入研究,骨质疏松模型的建立是它的必备条件。目前已有多种方法建立骨质疏松模型,主要分为两大类,一类是体内模型,此类造模方法主要是以物理、化学或生物等致因素作用于动物,造成活体动物组织、器官或全身损害,并出现类似人类疾病时的功能、代谢或形态结构方面的改变。目前运用此法的主要有手术模型、药物去势模型、维甲酸模型、失用模型、营养模型、脑源性模型、基因重组模型等。另一类是体外模型,包括:盐酸模型、双氧水模型、细胞模型和计算机三维有限元模型。相比较体内模型来说,体外模型的研究范围较窄,只是在某些方面与人体骨质疏松具有相似之处。目前为止任何一种模型只是在某些方面与人体骨质疏松具有相似之处,没有任何一种模型在各个方面完全与人类骨质疏松症的临床表现一致。本文对骨质疏松模型建立方法研究进展及特点的进行了阐述。

关键词: 骨质疏松症; 在体; 离体; 模型;

Research progress in the establishment of osteoporotic model

WANG Chunsheng¹, SU Feng², ZONG Zhiguo², ZHANG Xin², LIU Yaming³

- 1. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000
 - 2. Department of Spine Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000
 - 3. Department of Spine Surgery, the Third Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Zhangjiakou, Hebei 050051, China
- Corresponding author: SU Feng, Email: 961288240@qq.com

Abstract: With the rising of the aging population in the world, more and more people suffers from clinical complications due to osteoporosis, such as osteoporotic fractures, chronic bone pain, muscle weakness, etc. In order to explore the pathogenesis of osteoporosis and its treatment methods, the establishment of the models of osteoporosis is essential. Now there are a variety of methods to establish the model of osteoporosis. It is mainly divided into two categories. One is the in vivo model. The in vivo method is mainly based on physical, chemical or biological pathogenic factors acting on the animals, resulting in the damage of tissue, organ, or the whole body in living animals, which is similar to the changes of metabolic function or morphology in human diseases. These method includes operation model, medical castration model, retinoic acid method, disuse model, nutrition model, brain derived model, gene recombination model, etc. The other one is the in vitro model, including: hydrochloric acid model, hydrogen peroxide model, cell model, and computer model of three-dimensional finite element. Comparing with the in vivo models, the study scope of the in vitro models is narrow. And it is similar to human osteoporosis in some areas only. So far every model is similar to human osteoporosis in certain extent. No model is entirely accordant with human osteoporosis in the clinical manifestation. This paper reviews the research progress and characteristics of the establishment of the osteoporotic models.

Key words: Osteoporosis; In vivo; In vitro; Model.

骨质疏松是一种以骨量减少,骨组织微细结构破坏,骨脆性增加和易发生骨折为特征的疾病,随着世界人口老龄化比例不断上升,越来越多的人出现

因骨质疏松引发的相关临床并发症如骨质疏松性骨折、慢性骨痛、肌无力等。鉴于目前尚无理想的治疗药物,且对骨质疏松症的发病机制以及治疗方法也亟待深入研究,而骨质疏松模型是进行这些研究的

*通讯作者: 苏峰,Email:961288240@qq.com

必备条件,因而骨质疏松模型的能否成功建立显得尤为重要^[1]。目前可用于骨质疏松实验研究的动物主要有大鼠、小鼠、兔、羊、犬、猪、灵长类动物(除人类外)等^[2]。骨质疏松模型建立方法也多种多样,它们在实验研究中均有各自的优缺点,我们应根据研究目的需要,尽可能选择与人类骨质疏松的状态相似,且重复性好,经济而有效,能满足实验技术要求的理想模型。本文就对骨质疏松模型建立方法研究进展及其特点进行综述如下,以便为以后的研究提供参考。

1 在体模型

在体模型多见于诱发性疾病动物模型,此类造模方法主要是以物理、化学或生物等致因素作用于动物,造成活体动物组织、器官或全身损害,并出现类似人类疾病时的功能、代谢或形态结构方面的改变,以供研究用^[3]。目前运用此法的主要有手术模型、药物去势模型、维甲酸模型、失用模型、营养模型、脑源性模型、基因重组模型等。

1.1 手术造模

目前用于实验研究的主要是切除动物的双侧卵巢、睾丸和甲状旁腺等,其中切除动物的双侧卵巢的方法更为广泛,尤其是在研究绝经后骨质疏松,成为大部分科研工作者的首选。因为成年动物有一个规律的发情期,发情期动物体内雌二醇水平处于峰值,观察发现松质骨有一些骨丢失现象,当不出现雌二醇的峰值时标志“绝经”,松质骨骨丢失发生加快。通过切除雌性动物卵巢,使其雌二醇水平降低,可以发现松质骨的骨量减少,骨强度下降,同时某些部位骨丢失现象加快,这种骨丢失是伴随骨转换增强而进行的,这种特性类似于人正常绝经时高转换型骨质疏松发生的骨丢失状态^[4],手术后动物在骨质疏松性骨折和骨量减少部位上,也表现出与人类很大的相似性。该类模型稳定性可靠、成功率高、重复性好、适用范围广,造模周期相对较短,特别是适用于模拟和研究女性绝经后或老年男性由于激素分泌迅速下降而诱发的中老年骨质疏松症。但这种模型方式仍然有一定的缺陷^[5-6]:①卵巢切除模型虽能体现了雌激素水平下降这一重要病因,但与临床实际不符;因为骨质疏松症患者虽然卵巢功能低下,但其卵巢间质细胞在绝经后仍有一定的内分泌功能。②手术去势对机体来说本身就是一种创伤,对机体造成负氮平衡,引起机体应激反应,对模型指标的检测造成干扰。

1.2 药物去势模型

不摘除动物卵巢,而给予影响动物内分泌的药物,抑制动物生理状态下的雌激素分泌。常用制备此种模型的药物有^[7]:①Buserelin,是一种促黄体素分泌激素的类似物,为促黄体素分泌激素受体的激动剂,有降低血清雌二醇含量的作用。②Casodex,非类固醇类雄激素拮抗剂,可使体内雌二醇耗竭,来达到降低雌激素的作用。③促性腺激素释放激素,使用后可以造成动物的骨质丢失。此类方法原理基本同手术去势模型,在时间上与人类绝经雌激素水平下降更为接近,但造成了机体内分泌紊乱,影响其他检测指标的测定,尤其是血液指标。与手术模型相比,所需要的时间周期较长。

1.3 维甲酸模型

维甲酸是维生素 A 的衍生物,维甲酸激活破骨细胞,促进骨吸收,但不抑制成骨细胞的活性,终使骨吸收超过骨形成,导致机体出现骨质疏松^[8]。朱虎虎等^[9]研究显示,维甲酸对雌性大鼠骨代谢的影响是骨吸收大于骨形成,既增加成骨细胞的数量和活性,又刺激破骨细胞使其活性增强,导致类似骨高转换状态。该模型的主要优势在于操作简便,时间短,成功率高,在药品开发研究中被普遍采用,是大鼠急性骨质疏松的常用造模方法^[10]。但该造模方法仍有以下不足^[11]:①维甲酸诱导的骨质疏松大鼠模型远期效果较差;②模型大鼠松质骨的丢失比皮质骨的丢失明显而持久;停药后随时间的延长,大鼠疏松的骨质有通过自身修复的作用;③该模型会影响某些血清学指标,如钙、磷、碱性磷酸酶等升高明显,与原发性骨质疏松状态下这些指标基本正常或稍高的事实不合,因此不宜作为原发性骨质疏松动物模型。

1.4 糖皮质激素模型

该方法主要是利用超生理剂量的皮质类固醇激素直接抑制成骨细胞活性,使骨形成减少,同时可引起机体的钙、磷、维生素 D 和甲状旁腺素代谢的变化,促进骨吸收,最终导致骨代谢处于骨吸收大于骨形成的负平衡状态,出现骨量丢失,诱发骨质疏松的出现。常用药物有泼尼松、泼尼松龙或地塞米松。林涛^[13]等人以甲基泼尼龙琥珀酸钠 2 mg/(kg·d)对 6 月龄雌性新西兰大白兔臀肌注射,连续 4 周,通过测股骨骨密度、股骨近端及头部和腰椎大部分骨小梁参数,认为建立了骨质疏松模型。常用药物有泼尼松、泼尼松龙或地塞米松。该模型的建立为研究人类糖皮质激素引起的继发性骨质疏松以及体育锻炼与骨质疏松关系的研究^[14]奠定了基础。但该

模型适用范围相对较小,而且研究发现^[15]由于糖皮质激素可致肌肉、结缔组织、淋巴组织退化,使动物体重迅速降低等其他方面的影响。

1.5 失用性骨质疏松模型

是使动物部分肢体处于不负重或者瘫痪状态而建立的模型,当制动的因素解除后,骨量一般可恢复,但所需时间较造模长得多。该类模型制作方法很多按照对骨的破坏与否常常分为非创伤性和创伤性两类。常用方法有^[16]:机械固定法,悬吊法,腱切除法,坐骨神经切除法等。Falcaj等^[17]改进的尾部悬吊方法,取3月龄雄性SD大鼠,使其始终保持约30°头低位及后肢自由悬垂不负重状态,前肢着地可自由活动。尾吊2周后,股骨即可出现明显的骨密度降低和力学性能下降,呈现骨质疏松状态;而随着尾吊时间延长,骨质丢失逐渐加重,没有出现明显的适应性。失用性骨质疏松动物模型对防治瘫痪、骨折、术后长期卧床的患者及航空人员出现的骨质疏松有重要现实意义^[18]。其中尾吊大鼠模型不仅操作简单、效果明显,避免对动物造成过多的损伤,而且可以进行“复动”可逆性研究,值得推广在体育锻炼与骨质疏松关系的研究中应用较多。需要指出的是该类造模方法大部分对动物来说有些残忍,违背动物伦理道德原则。

1.6 营养性骨质疏松模型

营养性骨质疏松动物模型的制备主要用于研究因营养缺陷引起的骨质疏松。据研究:通过对大鼠食物中钙和蛋白的干预,采用高蛋白低钙饲养,20周后可成功造模^[19]。用营养控制建立的动物骨质疏松模型更接近于营养疗法,比用激素手术因素造成骨质疏松具有实际意义,有助于探讨膳食不平衡引起的骨质疏松发病机理,同时也为防治骨质疏松药物筛选打下了基础。另外,临床发现长期过量饮酒引起酒精中毒,可导致局部骨小梁结构消失或均匀变细变薄,骨量丢失的原因是骨吸收增强及骨形成减少。在人类中常见于因长期大量饮酒而出现的股骨头坏死,乙醇中毒型骨质疏松模型为其提供了最理想的研究对象。陈艳^[20]等通过研究认为:高浓度酒精通过先抑制骨基质形成,后抑制骨矿物质沉积,最终造成骨量的丢失,利用此原理成功造成了酒精中毒型的骨质疏松模型。

1.7 脑源性骨质疏松动物模型

钟平等^[21]用10%谷氨酸单钠(4 g/kg)给大鼠皮下注射,通过神经毒剂损毁神经元,建立了谷氨酸单钠大鼠骨质疏松动物模型。该实验证明损毁下丘

脑弓状核可以导致骨质疏松,其优点在于可操作性强、稳定性高和可重复性好。特别适合用于骨质疏松的病因、病理机制的研究以及骨质疏松的预防和治疗的研究,但其成功率较低,适用范围也较窄。

1.8 基因重组骨质疏松模型

骨质疏松症是一种由多种基因和环境因素等共同决定的复杂疾病,结合基因重组技术以及骨质疏松遗传性和骨组织相关基因研究建立骨质疏松模型,目前转基因技术和基因敲除技术已成为基因重组骨质疏松基础研究中最有效的两种手段。主要模型包括:OPG基因敲除、RUNX2过表达、HSV-TK转基因OASIS基因缺乏等模型。国外研究^[22]发现OPG基因敲除小鼠腰椎椎体骨小梁数目、骨小梁厚度、骨小梁体积比下降,而且具有全身骨质疏松发生情况稳定,不受外界因素干扰等优点。除此之外,还有许多与骨代谢相关的基因如骨桥素、瘦素^[23]、护骨素、碱性磷酸酶、雌激素受体等也可以被敲除或者转入到骨组织细胞中,从而进行骨代谢调控基因研究,但是基因模型仍有不足之处^[24]如:造模早期容易出现多种骨质疏松性骨折;不适于对外部分子对机体骨密度影响的研究等。

2 离体模型

2.1 盐酸模型

随着人们对骨质疏松研究的不断深入,对骨质疏松模型的要求也有了新的要求,脱钙造模让骨质疏松模型进入一个新的研究阶段。骨骼中的钙羟基磷灰石晶体能被某些酸类或螯合剂所分离出,这个过程被称为去矿化^[25]。盐酸模型主要是通过盐酸对骨骼进行脱钙的方法进行降低椎体耐压强度来达到制作与骨质疏松生物力学上相似的动物模型的。崔轶^[26]等运用微量注射泵向椎体内灌注盐酸及椎体整体浸泡的脱钙方法,快速建立绵羊腰椎骨质疏松性生物力学模型。此类模型的有点在于:①造模时间短、简便、费用低。②通过调整脱钙的时间,还可以调控模型的骨质疏松程度。③可以快速、准确的为脊柱生物力学的实验研究提供验证数据。④不会涉及动物道德伦理问题。但是该模型作为离体模型,与在体的骨质疏松有很大的区别,此模型并不能完全等同于生理状态下的骨质疏松,且更类似于骨软化的状态,而且还会影响骨骼中某些代谢指标的含量,与在体的骨质疏松有很大的区别。

2.2 双氧水模型

H₂O₂作为一种强氧化剂,在临床的清创消毒中

被人们熟知,但是其具有能够清除异种骨移植抗原的能力却很少被人们提起。罗卓荆^[27]等在研究中发现通过 H₂O₂ 对新鲜牛股骨松质骨浸泡,改变了骨骼的生物力学特性,特别是骨骼的弹性变形能力,降低了骨骼的极限强度及弹性模量,为骨质疏松模型也提供了一种新的方法。该模型的优势在于很大程度的降低了异体骨骼强烈免疫排斥反应,为异体骨骼的移植提供了新的思路。与此同时,也有许多不足如:双氧水主要是破坏骨骼中的骨小梁等有机质成分,与正常人体骨质疏松的情况有所差异,另外双氧水浸泡时间的控制也是研究者需要亟待解决的重要问题。

2.3 细胞模型

研究发现骨质疏松的患者骨骼中破骨细胞的活性增强而成骨细胞的活性减弱,从而使骨骼中蛋白质等起支撑连接作用的有机成分的含量减少而钙、磷等起填充作用的无机物含量相对保持在正常水平,结果使骨骼微环境的间隙增宽。根据这一原理, Jones 等^[28]将成骨细胞与破骨细胞混合培养,并观察记录体外成骨细胞与破骨细胞的形态结构,以及体外成骨细胞与破骨细胞在功能和结构上的相互作用。另外还把成骨细胞和破骨细胞培养在一个环境下,但是细胞之间并不直接接触,而是通过细胞分泌的信号物质影响两种细胞的功能。该模型能够从细胞角度模拟分析骨质疏松的病因病理病机,特别是分子生物学的研究。但该模型还有以下不足:①技术要求高,需要严格的培养技术和培养条件。②难以控制成骨细胞和破骨细胞的比例,与人体骨质疏松大体结构存在一定的差距。

2.4 计算机三维有限元模型

骨质疏松有限元法^[29-31]是一种在工程科学技术中广泛应用的物理数学方法利用数字逆向还原工程系统的相关原理,应用螺旋 CT 将骨质疏松骨骼进行三维建模,并看成由无数节点组成的数字单元,通过网格划分、赋值、边界条件设定等步骤,对骨骼进行力学分析,研究其应力应变情况。该模型通过改变部分结构、参数和载荷,模拟骨质疏松骨骼的生物力学变化。通过该模型,可以观察在不同状态下生物力学的变化,研究模型任意部位应力和形变分布、极限破坏分析等变化情况。彭李华^[32]等通过建立骨质疏松股骨三维有限元模型得到了骨皮质、骨松质、骨髓腔的股骨三位立体结构,为研究骨质疏松的固定方法、关节置换创造了条件。严伟洪^[33]等成功建立了胸腰段骨质疏松三维有限元模型,是理想的

研究骨质疏松腰椎生物力学的数字化模型,可应用于骨质疏松腰椎后凸成形术的评估。该模型的优势^[34]在于:在于①在解剖结构上与人体骨骼的结构相似性好,物理属性相对逼真,可以较准确的反映人体组织的解剖结构与物理属性的关系。②在指导临床工作中发挥着巨大的作用,特别是骨骼相关疾病手术方式的选择,内固定的置入方式与途径方面发挥着无可比拟的作用。③对于模拟术后患者植入物的稳定性、人体组织与内固定物之间的物理属性,对于指导术后患者功能康复锻炼提供可靠的生物力学依据。在但由于简化运算和技术的原因,在一定程度上存在数据的局限性和误差,目前仅限于生物力学的研究。

综上所述,骨质疏松模型的建立在研究骨质疏松的发病机制、探讨防治措施、新药研究和手术治​​疗中占有十分重要的地位。我们对骨质疏松最理想的模型是它的发病机制、病变过程、病理改变及演变转归尽可能与人类骨质疏松症的变化相似;但是无论是动物模型还是计算机模型都与人的骨质疏松有着本质的区别,而且骨质疏松症的病因病机比较复杂,使得现在十分完善的骨质疏松模型尚未出现,但可喜的是我们已经研制出了与之相似的许多模型可供选择,在选择骨质疏松症模型首先应该尽量考虑到模型应与人类骨质疏松的临床症状及组织行为相似,但要求某种模型在各个方面完全与人类骨质疏松症的临床表现一致几乎是不可能的,因此在研究与选择骨质疏松模型时,应侧重表现其某一阶段、某些症状或一些病理生理变化,作为观察特定阶段和指征的病理模型。在这里就要求研究者必须在明确实验研究内容和侧重点,深入了解各种造型优缺点的基础上,合理选择最合适的造模方法。另外可以尝试多因素联合造模方法可以取长补短,克服单因素造模的缺点,提高骨质疏松动物模型的完整性,值得研究者进一步尝试与深入研究。目前手术去势骨质疏松模型是最经典的也是应用最广泛的模型,但是随着人类对骨质疏松研究的不断深入,许多新型的造模方法也将被研究者选用,比如:脱钙造模、计算机三位有限元造模,因为它们有很多无法比拟的优点。随着新技术的发展和骨质疏松研究的不断深入,尤其是细胞因子、基因技术以及计算机的介入,对骨质疏松模型的制作方法和研究领域也将不断丰富发展。随着老龄化社会的到来和骨质疏松症越来越被重视,现有骨质疏松模型的应用将会不断增加,要求也会越来越高,新的模型也将会不断出现。

【参 考 文 献】

- [1] 刘瑶瑶,孙东,张泽华,等. 用于骨质疏松椎体固定的椎弓根螺钉进展[J]. 中国矫形外科杂志,2011,19(23):1982-1986.
Liu Yaoyao, Sun Dong, Zhang Zehua, et al. Progress in osteoporosis vertebral pedicle screw fixation[J]. The Orthopedic Journal of China, 2011, 19(23):1982-1986.
- [2] Liu HJ, Du JY, Liu H, et al. Establishment and significance of a goat model of postmenopausal osteoporosis. Chin J Experim surg. 2005;22(10):1266-1267.
- [3] 李素萍. 骨质疏松动物模型的研究现状[J]. 中国组织工程研究与临床复,2011,15(20):3767-3770.
Li Suping. research status of animal models of osteoporosis [J]. Chinese tissue engineering research and clinical rehabilitation, 2011, 15 (20): 3767-3770.
- [4] Purdie DW. Consequences of long-term hormone replacement therapy. Br Med Bull, 2000, 56(3):809-823.
- [5] 吴子祥. 骨质疏松绵羊模型的建立与纤维蛋白胶复合骨形态发生蛋白对提高骨质疏松椎体强度的实验研究[D]. 西安: 第四军医大学. 2004.
Wu Zixiang. Establishment and fibrin glue composite of bone morphogenetic protein osteoporosis sheep model experimental study on improving the occurrence of osteoporotic vertebral strength [D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University. 2004.
- [6] 谢林. 中医药防治骨质疏松症研究中动物模型的选择和思考[J]. 中国中医骨伤科杂志, 1997, 5(4):50-51.
Xieling. Selection of and Thinking on animal models for the study of Chinese medicine in prevention and treatment of osteoporosis [J]. China orthopedics and traumatology of Chinese medicine journal, 1997, 5 (4): 50-51.
- [7] 汪青,孙兰,龚海洋,等. 骨质疏松动物模型建立与评价[J]. 中国药理学报,1999,15(5):391-395.
Wang Qing, Sun Lan, Gong Haiyang, et al. The establishment and evaluation of [J]. China Journal of pharmacology osteoporosis animal model, 1999, 15 (5): 391-395.
- [8] Turner RT, Maran A, Lotinun S, et al. Animal models for osteoporosis[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2001, 2(1):117-127.
- [9] 朱虎虎,孙炜. 维甲酸诱导雌性大鼠骨质疏松模型建立的效果观察[J]. 当代医学,2013,19(14):24-26.
Zhu Huhu, Sun Wei, et al. Effect observation of establishment of female rats osteoporosis model induced by retinoic acid [J]. Modern medicine, 2013, 19 (14): 24-26.
- [10] 胡泽兵,王冰,曹新生,等. 骨质疏松动物及细胞学研究模型的建立与评价[J]. 解放军医学院学报,2013,34(7):789-791.
Hu Zebing, Wang Bing, Cao Xinsheng, et al. The establishment and evaluation of animal bone and cytological studies of osteoporosis model [J]. Journal of medical colleges of PLA, 2013, 34 (7): 789-791.
- [11] Zhou Yanmeng, Liu Yubo, Gao Yunsheng. Effect of tanshitone on prevention and treatment of retinoic acid induced osteoporosis in mice. China Journal of Chinese Material Medica, 2010, 35 (21):2923-2926.
- [12] 林涛,傅德皓,杨述华. 单纯连续性小剂量糖皮质激素骨质疏松兔模型的建立[J]. 山东医药. 2012, 52(48):7-11.
Lin Tao, Fu Dehao, Yang Shuhua. A simple continuous low dose glucocorticoid osteoporosis rabbit model establishment of [J]. Shandong medicine. 2012, 52 (48): 7-11.
- [13] Canalis E, Mazzotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy [J]. Osteoporosis Int, 2007, 18(10):1319-1328. 11.
- [14] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review [J]. JAMA, 2009, 301(22):2362-2375.
- [15] Giangregorio L, Blimkie CJ. Skeletal adaptations to alterations in weight-bearing activity: a comparison of models of disuse osteoporosis. Sports Med, 2002, 32(7):459-476.
- [16] Falci MJ, Louzada MJ, de Paula FJ, et al. A modified technique of rat tail suspension for longer periods of observation [J]. Aviat Space Environ Med, 2012, 83(12):1176-1180.
- [17] Sun LW, Fan YB, Li DY, et al. Evaluation of the mechanical properties of rat bone under simulated microgravity using nanoindentation [J]. Acta Biomater, 2009, 5(9):3506-3511.
- [18] Hamidi MS, Corey PN, Cheung AM. Effects of vitamin E on bone turnover markers among US postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2012;27(6):1368-1380.
- [19] Gong Z, Wezeman FH. Inhibitory effect of alcohol on osteogenic differentiation in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2004, 28 (3): 468-479.
- [20] 钟平,刘浩宇,刘锡仪. 谷氨酸单钠损毁弓状核对雌性大鼠骨组织形态计量学的实验研究[J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(6):1-4.
Zhong Ping, Liu Haoyu, Liu Xiyi. Experimental study on monosodium glutamate arcuate nucleus lesion in female rats by bone histomorphometry [J]. Chinese modern medical journal, 2010, 12 (6): 1-4.
- [21] Sho K, Masako I, Yasunari T, et al. Resorption of auditory ossicle and hearing loss in mice lacking osteoprotegerin. Bone, 2006, 39:414-419.
- [22] Kanzaki S, Ito M, Takada Y, et al. Resorption of auditory ossicles and hearing loss in mice lacking osteoprotegerin [J]. Bone, 2006, 39(2):414-419.
- [23] 李昊,张西正. 小鼠骨质疏松模型建立方法与评价指标选择概述[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(7):663-665.
Li Hao, Zhang Xizheng. Method and evaluation index selection overview of [J]. China osteoporosis to establish mice osteoporosis model, 2012, 18 (7): 663-665.
- [24] Faibish D, Ott SM, Boskey AL. Mineral changes in osteoporosis: a review. Clin Orthop Relat Res, 2006, 443: 28-38.
- [25] 崔轶,雷伟,吴子祥. 绵羊椎体骨质疏松性生物力学模型的快速建立[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 16(1):203-208.

Cui Yi, Lei Wei, Wu Zixiang. The osteoporotic vertebral biomechanical model sheep quickly build [J]. China osteoporosis journal, 2011,16 (1):203-208.

[27] 罗卓荆,胡蕴玉,王茜.等. H₂O₂ 浸渍对牛松质骨力学特性的影响[J]. 中华骨科杂志,1997,17(11):714-717.

Luo Zhuojing, Hu Yunyu, Wang Qian. Influence of cancellous bone mechanical properties of. H₂O₂ impregnation on the cattle loose (J). The Department of orthopedics magazine. 1997, 17 (11): 714-717.

[28] Jones GL, Motta A, Marshall MJ, et al. Osteoblast; osteoclast co-cultures on silk fibroin, chitosan and PLLA films [J]. Biomaterials,2009,30(29):5376-5384.

[29] Bevill G, Keaveny TM. Trabecular bone strength predictions using finite element analysis of micro-scale images at limited spatial resolution. Bone,2009,44(4):579-584.

[30] Abdul-Kadir MR, Hansen U, Klabunde R, et al. Finite element modelling of primary hip stem stability: the effect of interference fit. J Biomech.2008,41(3):587-594.

[31] Janssen D, van Aken J, Scheerlinck T, et al. Finite element analysis of the effect of cementing concepts on implant stability and cement fatigue failure. Acta Orthopaedica.2009.

[32] 彭李华,陈世荣,唐晋. 骨质疏松股骨三维有限元模型的建立[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(9):1545-1548.

Peng Lihua, Chen Shirong, Tang Jin. The establishment of [J]. China Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research of three dimensional finite element model of femoral osteoporosis, 2010,14 (9): 1545-1548.

[33] 严伟洪,仇胥斌. 胸腰段骨质疏松三维有限元模型的建立及临床应用[J]. 吉林医学,2011,32(6):1053-1056.

Yan Weihong, Qiu Xu Bin. The establishment of three-dimensional finite element model of thoracolumbar osteoporotic and clinical application of [J]. Jilin medical journal, 2011,32 (6): 1053-1056.

[34] Polikeit A, Nolte LP, Ferguson SJ. The effect of cement augmentation on the load transfer in an osteoporotic functional spinal unit; finite-element analysis. Spine, 2003, 28(10):991-996.

(收稿日期: 2015-03-18)

(上接第 1131 页)

[19] Yang LC, Lan Y, Hu J, Yang YH, et al. Relatively high bone mineral density in Chinese adolescent dancers despite lower energy intake and menstrual disorder[J]. Biomed Environ Sci, 2010,23(2):130-136.

[20] Maggio AB, Belli DC, Puigdefabregas JW, et al. High bone density in adolescents with obesity is related to fat mass and serum leptin concentrations[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 58 (6): 723-728.

[21] Kouda K, Fujita Y, Sato Y, et al. Fat mass is positively associated with bone mass in relatively thin adolescents: data from the Kitakata Kids Health Study[J]. Bone,2014,64:298-302.

[22] Lee GS, Simpson C, Sun BH, et al. Measurement of plasma, serum, and platelet serotonin in individuals with high bone mass and mutations in LRP5 [J]. J Bone Miner Res,2014, 29 (4): 976-981.

[23] Niziolek PJ, Farmer TL, Cui Y, et al. High-bone-mass-producing mutations in the Wnt signaling pathway result in distinct skeletal phenotypes[J]. Bone,2011,49(5):1010-1019.

[24] Pang Qianqian, Dong Jin, Xia Weibo. Progress of research on osteopetrosis [J]. Chin J Osteoporos Bone Miner Res, 2014,7 (1):82-90.

[25] Wang Chun, HE Jinwei, FU Wenzhen, et al. The Clinical Phenotypes and Family Study of Autosomal Recessive Osteopetrosis Caused by TCIRG 1 Mutation [J]. CGP Chinese General Practice,2011,14(12B):4070-4072.

[26] Kumar KJ, Bandaru K, Prashanth SN, et al. Malignant infantile osteopetrosis[J]. Indian J Hum Genet,2013,19(1):90-92.

[27] Steward CG. Hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis[J]. Pediatr Clin North Am,2010,57(1):171-180.

[28] Wang Jieqi, Zhang Daming, Zhang Meihua, et al. Osteomyelitis of the mandible associated with malignant infantile osteopetrosis: a case report and literature review [J]. China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2014,12(6):573-576.

(收稿日期: 2015-01-16)