·论著·

硬化蛋白抗体和跑台运动对老龄去势大鼠骨重建的影响

缪律 蒋健
上海体育学院,上海 200438

中图分类号: R681;G806 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7108(2016)06-0683-06

摘要: 目的 探讨硬化蛋白抗体和跑台运动对老龄去势大鼠骨重建的影响。**方法** 8月龄雌性Wistar大鼠,按体质量随机分层分为5组:Sham组(假手术组)、OVX组(去卵巢组)、OVX+E组(去卵巢+运动组)、OVX+S组(去卵巢+硬化蛋白抗体组)、OVX+E+S组(去卵巢+运动+硬化蛋白抗体组)。在14w后取材进行相关指标测试。**结果** ①单纯性的运动锻炼能降低脂肪量,增加骨小梁数目,减少骨吸收标记物NTx水平,防止老龄去势大鼠全身、股骨骨密度发生下降。②单纯性的硬化蛋白抗体治疗能增加骨形成标志物OC,提高去势大鼠的皮质孔隙率、皮质骨体积和皮质骨厚度,提高骨密度。③运动与硬化蛋白抗体交互作用时,可以降低脂肪量,提高骨密度和皮质骨参数,增加骨量和骨强度,提高OC水平、降低NTx水平。**结论** 适度的跑台运动可以防止老龄去势大鼠骨量丢失,改善去势大鼠骨健康。硬化蛋白抗体疗法可以增加皮质骨骨量和骨强度,预防去势大鼠绝经后对骨代谢的不良影响。硬化蛋白和运动表现出良好的协同作用,对老龄去势大鼠骨重建具有积极的作用。

关键词: 硬化蛋白抗体;跑台运动;去势大鼠;骨重建

Effects of anti-sclerostin antibody and treadmill exercise on bone remodeling in aged ovariectomized rats

MIAO Lv, JIANG Jian
Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China
Corresponding author: JIANG Jian, Email: 24238281@qq.com

Abstract: Objective To investigate the effect of anti-sclerostin antibody and treadmill exercise on bone remodeling in aged ovariectomized rats. **Methods** Female Wistar rats were randomly divided into 5 groups, Sham group, OVX group, OVX+E group, OVX+S group, and OVX+E+S group. After 14 weeks, samples were collected and the related indexes were tested. **Results** (1) Exercise alone reduced fat, increased the number of trabecular bone, reduced bone resorption marker NTx level, and prevented the loss of bone mineral density of the whole body and the femur in aged rats. (2) Scl-Ab alone increased bone formation marker OC, improved the cortical porosity, cortical bone volume, and cortical bone thickness, improved bone mineral density in ovariectomized rats. (3) The combination of exercise and the antibody reduced the amount of fat, improved bone mineral density and cortical bone parameters, increased bone mass and bone strength, improved OC level, and reduced NTx level. **Conclusion** Moderate treadmill exercise prevents bone loss in aged ovariectomized rats and improves bone health in ovariectomized rats. The treatment with anti-sclerostin antibody increases bone mass and bone strength, and prevents bone metabolism from the effect of ovariectomy in rats. The anti-sclerostin antibody and exercise show a good synergistic effect on bone remodeling in aged ovariectomized rats.

Key words: Anti-sclerotin antibody; Treadmill exercise; Ovariectomized rats; Bone remodeling

随着社会老龄化的到来,女性绝经后骨质疏松症的防治已成为一个迫切的社会问题[1]。中老年女性由于卵巢功能衰减,体内激素水平明显下降,绝经后女性骨质疏松的发病率明显高于同年龄段男性。因此,绝经后女性骨质疏松的防治引起临床医生和科研人员的关注。

硬化蛋白作为糖蛋白的分泌蛋白,是成骨细胞分化和骨形成的负向调节[2,3]。硬化蛋白是通过结合Wnt信号通路受体相关蛋白LRP5和LRP6,从而

*通讯作者:蒋健,Email:24238281@qq.com

万方数据

可以阻断 Wnt 信号通路,减少骨形成[4]。所以硬化蛋白被看作一种抑制骨形成的生理制剂[5],在临床治疗骨质疏松中颇具优势。除了药物治疗,运动疗法更方便、经济。体育活动可以增加骨密度和骨强度,当负重运动或其他机械负荷运动达到一定强度时,骨架会对其产生适应性[6],对骨代谢与重建有明显的促进作用。硬化蛋白抗体与运动疗法之间是否存在协同或反作用,不得而知。所以本研究旨在对去势大鼠进行硬化蛋白抗体和跑台运动疗法,分析在老龄去势大鼠骨重建过程中骨代谢指标的影响,证实并阐明骨细胞相关调控机制。

1 材料和方法

1.1 动物分组及处理

8月龄雌性 Wistar 大鼠60只,购于上海斯莱克动物实验中心,饲养期间,大鼠自由摄食、饮水,动物房温度控制在(22.0 ± 1.0)℃,相对湿度(50% ± 10%),明暗周期 12∶12。饲养1 w 后,按体重分层随机分为以下5组:①Sham 组:假手术组(n = 12);②OVX 组:去势组(n = 12);③OVX + E 组:在 OVX 组基础上实施运动干预组(n = 12);④OVX + S 组:OVX 组基础上注射硬化蛋白组(n = 12);⑤OVX + E + S 组:在 OVX + S 组基础上实施运动干预(n = 12)。

实验干预14 w 后,实验期满后用10 g/L 戊巴比妥钠3 mL/kg 腹腔注射麻醉,打开胸腔,注射器穿刺右心室取血5.0 ~ 6.0 mL,离心处理。血液离心分离后储存在 -80℃超低温冰箱保持待用。股骨和胫骨解剖游离结缔组织及脂肪组织分别储存在 -20℃和 -4℃条件下。

1.2 硬化蛋白抗体注射方案

注射硬化蛋白抗体25 mg/(kg·d),每周2次;假手术组没有运动干预,注射生理盐水。

1.3 运动方案

在 OVX + E 组和 OVX + E + S 组,每天运动1 h,每周5次,为期14 w。在第1周和第9周,大鼠进行递增负荷实验测试最大有氧速度(MAS)。实验时以5 m/min 的速度热身8 min,之后每2 min 增加一个速度级别直至大鼠不能跟上跑台速度或停止运动,此时的速度即为 MAS。简单来说,1 h 的训练计划如下:以 MAS 的50%进行10 min 热身练习。随后进行5组10 min 的跑台训练,其中前7 min 大鼠以 MAS 的80% ~85%进行锻炼,后3 min 大鼠以 MAS 的50%进行锻炼。

1.4 测试指标

1.4.1 体重、脂肪量和 BMD:体重、脂肪量、瘦体重使用美国 GE 公司产 DPX-MD 型双能 X 线骨密度仪。用 Lunar DPX-MD 型骨密标准模型和分析软件度仪及所附小动物梯级在其腰椎体和右侧股骨进行扫描,得出大鼠的 BMD。

1.4.2 骨组织形态计量学:(1)骨小梁静态参数:对左股骨远端干骺端骨骨小梁微结构进行 μCT (Skyscan 1072, Skyscan, Belgium)扫描。设置 X 射线电压为85 kV,电流110 μA,对骨组织进行扫描,然后利用三维重建软件进行三维构建。将兴趣区截取下来,使用 Skyscan μCT 分析软件对下列参数进行测定:骨体积分数(BV/TV)、骨小梁数目(Tb. N)、骨量厚度(Tb. Th)、骨小梁分离度(Tb. Sp)。(2)皮质骨参数:对皮质骨的研究,本实验通过 Micro-CT 对左股骨远端干骺端进行二维重建。将皮质骨和骨小梁分离,使用二位计算方法,转化为二进制图片。对皮质骨的研究我们采用了和骨小梁相同的采集特性。重建后,利用扫描分析仪软件绘制骨皮质轮廓。在阈值反转前,采用简单的全阈值法,并开发了适用于骨小梁的分析算法,用来表现皮质孔隙度网络的特性。然后,通过 Bouxsein 等[7]的算法来计算骨皮质形态参数。总面积、骨髓区和皮层厚度评估使用 ImageJ 软件完成。

1.4.3 股骨的生物力学性能:通过施加三点弯曲试验对左侧股骨进行力学性能的评估。每个股骨固定在计测仪两个较低的支架上。调整两支点间距离为20 mm,将股骨自由放置在支架上,曲面向下,使股骨中点,两支点中心及加载点重合,以1 mm/min 的速度加载至样本断裂,用 Instron 3343 软件描述载荷-变形曲线。记录数据:最大负荷(N)、刚度(N/mm)。然后转化为力-位移曲线,得出以下骨生物力学参数:从最大负荷和横截面积计算内在的模量(弹性模量,MPa)和最大应力(N/mm^2)[8,9]。

1.4.4 骨形成和骨吸收的生化分析:14 w 实验后,对骨转换标记进行分析。骨钙素测定分析骨形成,骨Ⅰ型胶原氨基端末端交联肽(NTx)测定分析骨吸收。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 NTx 含量。NTx 测定使用Ⅰ型胶原 ELISA 试剂盒。厂商的批内和批间变异系数分别 <8% 和 <10%。

1.5 统计学处理

所有数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,Sham 组合 OVX 组之间采用独立样本 T 检验,OVX 组、OVX + E 组、OVX + S 组和

万方数据

OVX + E + S 组先采用双因素方差分析，针对其出现差异的影响因素，再进行独立样本 T 检验，$P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 体重、脂肪量和 BMD

表1 实验后各组大鼠身体体重变化情况一览表($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of body weight in rats of different groups after the experiment ($\bar{x} \pm s$)

项目		Sham 组	OVX 组	OVX + E 组	OVX + S 组	OVX + E + S 组
体重(g)	实验前	304.45 ± 10.71	303.80 ± 9.55	305.33 ± 11.76	307.16 ± 10.52	305.74 ± 9.96
	实验后	335.12 ± 6.57	404.35 ± 12.64^{Ta}	371.52 ± 10.26	372.85 ± 12.61^{T}	358.85 ± 10.52^{b}
脂肪量(g)	实验前	50.87 ± 3.56	52.62 ± 3.86	51.03 ± 3.75	50.15 ± 4.62	52.75 ± 4.94
	实验后	57.86 ± 2.99	118.29 ± 11.23^{Ta}	88.67 ± 5.69^{Tab}	116.24 ± 24.93^{Ta}	72.19 ± 6.28^{b}

注：实验后与实验前比较，$^{T}P < 0.05$；与 Sham 组比较，$^{a}P < 0.05$；与 OVX 组比较，$^{b}P < 0.05$；与 OVX + E 组比较，$^{c}P < 0.05$

由表1可知，在实验前各组大鼠之间的体重、脂肪量不存在统计学意义。实验结束后对各组的体重、脂肪量进行测试发现，OVX 组的体重、脂肪量要显著高于 Sham 组($P < 0.05$)；OVX + E + S 组的体重、脂肪量显著低于 OVX 组($P < 0.05$)；OVX + E 组的脂肪量显著低于 OVX 组($P < 0.05$)。各组的瘦体重之间无显著性差异。

表2 实验后各组大鼠骨密度变化情况一览表($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of BMD of rats in different groups after the experiment ($\bar{x} \pm s$)

项目	Sham 组	OVX 组	OVX + E 组	OVX + S 组	OVX + E + S 组
全身 BMD(g/cm^2)	0.18 ± 0.01	0.17 ± 0.01^{a}	0.18 ± 0.02	0.20 ± 0.01^{abc}	0.21 ± 0.01^{abc}
股骨 BMD(g/cm^2)	0.34 ± 0.02	0.30 ± 0.01^{a}	0.32 ± 0.02	0.37 ± 0.01^{abc}	0.39 ± 0.02^{abc}

注：与 Sham 组比较，$^{a}P < 0.05$；与 OVX 组比较，$^{b}P < 0.05$；与 OVX + E 组比较，$^{c}P < 0.05$

由表2可知，OVX 组的全身 BMD、股骨 BMD 要显著低于 Sham 组，单纯性的跑台疗法未引起去势大鼠 BMD 的显著变化；单纯性的硬化蛋白抗体疗法使得趋势大鼠全身 BMD、股骨 BMD 显著增加($P < 0.05$)；跑台和硬化蛋白抗体交互作用，能使去势大鼠的 BMD 发生显著提高($P < 0.05$)。

2.2 骨组织形态计量学

2.2.1 骨小梁静态参数

表3 硬化蛋白抗体和跑台运动对大鼠股骨远端骨小梁结构的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of Scl-Ab and treadmill exercise on the trabecular of the distal femur in rats ($\bar{x} \pm s$)

项目	Sham 组	OVX 组	OVX + E 组	OVX + S 组	OVX + E + S 组
BT/TV(%)	15.65 ± 1.58	7.19 ± 1.13^{a}	8.15 ± 0.84^{a}	28.98 ± 3.85^{abc}	26.27 ± 3.56^{abc}
Tb. Th(mm)	0.11 ± 0.002	0.09 ± 0.002^{a}	0.10 ± 0.002^{a}	0.17 ± 0.007^{abc}	0.18 ± 0.005^{abc}
Tb. N(1/mm)	1.53 ± 0.17	0.75 ± 0.11^{a}	0.85 ± 0.09^{a}	1.70 ± 0.22^{bc}	1.44 ± 0.19^{bc}
TB. Sp(mm)	0.72 ± 0.09	0.88 ± 0.08	0.81 ± 0.07	0.79 ± 0.10	0.76 ± 0.06

注：与 Sham 组比较，$^{a}P < 0.05$；与 OVX 组比较，$^{b}P < 0.05$；与 OVX + E 组比较，$^{c}P < 0.05$

由表3可知，OVX 组的股骨远端干骺端的骨小梁体积显著低于 Sham 组。单纯性的硬化蛋白抗体疗法，可以显著提高去势大鼠的 BV/TV 和 Tb. Th 指标($P < 0.05$)；单纯性的运动疗法，能显著提高去势大鼠的骨小梁数目($P < 0.05$)；硬化蛋白抗体和运动交互作用，可以显著提高趋势大鼠股骨远端骨小梁结构参数($P < 0.05$)。

2.2.2 皮质骨参数

表4 硬化蛋白抗体和跑台运动对去势大鼠股骨的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of Scl-Ab and treadmill exercise on the femur of female rats ($\bar{x} \pm s$)

项目	Sham 组	OVX 组	OVX + E 组	OVX + S 组	OVX + E + S 组
Ct. V(μm^3)	4981.70 ± 1045.40	50310.50 ± 1570.05	5.750.90 ± 915.65	63155.60 ± 1520.35^{abc}	66250.40 ± 1705.90^{abc}
Ct. P(%)	0.05 ± 0.0009	0.05 ± 0.0010	0.06 ± 0.0025^{ab}	0.05 ± 0.0024^{c}	0.50 ± 0.0012^{abc}
CT. Th(μm)	505.75 ± 11.56	538.40 ± 13.87	509.41 ± 12.04	645.09 ± 16.45^{abc}	660.86 ± 15.28^{abc}

注：与 Sham 组比较，a$P < 0.05$；与 OVX 组比较，b $P < 0.05$；与 OVX + E 组比较，c $P < 0.05$

万方数据

由表4可知,单纯性的硬化蛋白抗体疗法能显著提高去势大鼠的皮质孔隙率、皮质骨体积和皮质骨厚度;单纯性的运动或切除卵巢手术不会引起雌性大鼠上述指标的变化;运动和硬化蛋白抗体交互作用能显著提高去势大鼠的皮质骨参数($P<0.05$)。

2.3 股骨的生物力学性能

表5 各组大鼠股骨中段生物力学性能评价($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Biomechanical properties of the femur in rats of different groups($\bar{x}\pm s$)

指标	Sham组	OVX组	OVX+E组	OVX+S组	OVX+E+S组
最大载荷(N)	108.8±8.1	86.9±9.8	78.7±8.9	118.4±10.3[ab]	121.6±12.3[abd]
刚度(N.mm)	240.7±25.5	202.4±24.3	192.3±28.2	268.5±26.3[ab]	241.3±25.4[abd]

注:与Sham组比较,a$P<0.05$;与OVX组比较,b $P<0.05$;与OVX+S组比较,d $P<0.05$

由表5可知,OVX组的最大载荷和刚度显著低于Sham组($P<0.05$);单纯性的硬化蛋白抗体治疗,可以显著提高大鼠的最大载荷和刚度指标($P<0.05$);单纯性的运动对生物力学性能无显著影响;运动和硬化蛋白抗体交互作用能显著提高老龄去势大鼠的最大载荷和刚度指标($P<0.05$)。各组的弹性模量和最大应力之间不存在显著性差异。

2.4 骨形成和骨吸收的生化分析

表6 硬化蛋白抗体和跑台运动对去势大鼠骨转换标志物的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Effect of Scl-Ab and exercise on bone turnover markers of the femur in female rats ($\bar{x}\pm s$)

参数	Sham组	OVX组	OVX+E组	OVX+S组	OVX+E+S组
NTx(Nm)	12.20±0.71	13.31±0.63	11.15±0.91[b]	11.99±0.63	9.18±0.60[abd]
OC(ng/mL)	23.56±7.61	41.15±8.42[a]	43.20±11.78[a]	54.68±14.32[a]	62.54±15.72[abd]

注:与Sham组比较,[a]$P<0.05$;与OVX组比较,[b] $P<0.05$;与OVX+S组比较,[d]$P<0.05$

由表6可知,14w后,去势组大鼠的骨形成标志物OC和骨代谢标志物NTx水平显著高于Sham组的水平($P<0.05$);单纯性的运动疗法可以显著降低去势大鼠的NTx水平($P<0.05$),对OC水平的影响意义不大;单纯性的硬化蛋白疗法可以使OC水平升高,但对NTx水平影响不大;硬化蛋白抗体和运动交互作用可以进一步提高去势大鼠的OC水平($P<0.05$),显著降低NTx水平($P<0.05$)。

3 讨论

本实验对老龄去势大鼠进行硬化蛋白抗体和跑台运动干预,探究运动结合药物在去势大鼠骨重建过程中,骨代谢指标的影响。

3.1 跑台运动对去势大鼠骨重建指标的影响

根据McClung等[10]的研究的运动疗法结合硬化蛋白抗体的最佳剂量建议,使用低剂量的硬化蛋白抗体,每次5 mg/kg,每周2次,对老龄去势大鼠进行为期14 w的实验。实验发现切除卵巢使得老龄大鼠的脂肪量增加,导致脂肪百分比上升[11,12],骨密度显著下降,这符合实验预期。单纯性的运动能降低去势大鼠的脂肪量。分析运动持续时间对去势大鼠的影响,陈晓红等[13]研究发现持续8 w及8 w以上的中等强度运动跑台运动可以改善去势大鼠的骨密度下降;黄诚胤等[14]研究发现12 w的游泳运动能明显抑制去势大鼠股骨骨密度的降低;江大雷[15]研究发现12 w的中药骨疏灵联合运动能改善去势大鼠的骨密度;张健等[16]研究发现为期14 w的运动结合雌二醇治疗能改善去势大鼠的骨密度。

目前临床采用运动疗法结合药物干预,是治疗骨质疏松症的常见手段。本研究中,单纯性的运动疗法能显著提高去势大鼠的骨小梁数目,单纯的运动对皮质骨参数无显著影响。提示只有当运动配合药物治疗时,对骨小梁结构指标会产生较大的影响。本研究还表明:单纯性的运动对去势大鼠的股骨生物力学性能影响效果不大,这一发现与之前刘建宇[17]研究发现运动能改善去卵巢大鼠股骨生物力性能的结论不尽相同。

3.2 硬化蛋白对去势大鼠骨重建指标的影响

本研究中,去势大鼠的股骨远端干骺端的骨小梁体积显著降低。单纯性的硬化蛋白抗体疗法,可以显著提高去势大鼠的股骨厚度。单纯性硬化蛋白抗体疗法能提高最大载荷和刚度,说明硬化蛋白可以使骨的应变增强,使得骨结构稳定在一个较高的水平。

研究表明对猕猴[18]、老年雄性大鼠[19]和雌性大鼠[20]使用硬化蛋白抗体,可以提高骨形成、骨密

万方数据

度和骨强度。硬化蛋白抗体还能显著增强健康男性和绝经后妇女骨形成标志物水平[21],用于治疗绝经后骨质疏松症的单克隆抗体目前正在进行临床Ⅲ期实验。金丽等[22]研究发现游泳加中药淫羊藿综合疗法能促进骨形成、抑制骨吸收,防治去卵巢大鼠发生骨质疏松。

本研究发现:单纯性的运动疗法能使NTx下降而不影响OC水平,单纯性的硬化蛋白抗体疗法可以使OC水平显著升高而NTx水平保持不变。提示去势大鼠骨量丢失与骨转换标志物OC和骨代谢标志物NTx的变化不同步。

3.3 硬化蛋白和跑台运动交互作用对去势大鼠骨重建指标的影响

本研究发现,运动和硬化蛋白抗体交互作用时,不仅降低了去势大鼠的脂肪量,还显著提高了BMD,说明硬化蛋白抗体结合运动能改善老龄去势大鼠的骨密度。硬化蛋白和跑台运动协同作用对去势大鼠骨小梁静态参数有促进作用。分析药物结合运动的治疗方案,有助于解释不同药物结合运动对皮质骨的影响差异。孙晓雷等[23]研究发现柚皮苷联合运动能有效治疗去势大鼠股骨远端骨小梁结构。覃飞等[24]研究发现低强度激光和有氧运动能增加绝经期大鼠骨小梁数目。本研究中运动和低剂量的硬化蛋白交互作用时,才能发挥显著地促进作用,进一步为硬化蛋白抗体与运动之间的协同作用提供了间接佐证。

当运动和硬化蛋白交互作用时,对股骨生物力学性能起到了促进作用,分析原因:一方面是硬化蛋白的间接作用,另一方面可能是运动降低非酶糖化的骨基质,这与骨的延展性有一定联系,可能是OVX+E+S组大鼠骨膜轻微扩张的结果。也有研究表明通过数月的运动,可以降低大鼠非酶交联骨基质[25]。考虑到本实验对象为老龄大鼠,强度与Kohrt建议的运动处方一致,所以认为本实验采用的药物联合运动防止骨质疏松症方法可以应用于中老年人,建议该人群采用步行、划船、持举哑铃等运动方式、50% ~60% VO_{2max}的运动强度进行运动。当运动配合药物治疗,表现出良好的协同作用,可以提高OC水平的同时减低NTx水平。

4 结论

适度的跑台运动可以防止老龄去势大鼠骨丢失,改善去势大鼠骨健康。硬化蛋白抗体疗法可以增加皮质骨骨量和骨强度,预防去势大鼠绝经后对骨代谢产生的不良影响。硬化蛋白和运动表现出良好的协同作用,对老龄去势大鼠骨重建具有积极的作用。

【参考文献】

[1] Liu ZH. Osteoporosis [M]. Beijing: Science and Technology Press,,1998:508.

[2] Wang ZW, Tian J. Treatment of osteoporosis with monoclonal antibody against bone sclerosis protein [J]. Research on Chinese Organizational Engineering,2013,17(33):6021-6025.

[3] Semenov MV, He X. LRP5 mutations linked to high bone mass diseases cause reduced LRP5 binding and inhibition by SOST [J]. J Biol Chem,2006,281(50):38276-38284.

[4] Semenov M, Tamai K, He X. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor[J]. J Biol Chem,2005,280(29): 26770-26775.

[5] Choi HY. Lrp4,a novel receptor for Dcikkopf Ⅰ and sclerostin,is expressed by osteoblasts and regulates bone growth and turnover in vivo[J]. PloS One,2009,4(11):7930-7931.

[6] Lespessailles E, Prouteau S. Is there a synergy between physical exercise and drug therapies for osteoporosis? [J]. Clin Exp Rheumatol,2006,24(2):191-195.

[7] Bouxsein ML. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomographg[J]. JMBR,2010,25 (7):1468-1486.

[8] Turner CH, Burr DB. Basic biomechanical maesurements of bones:a tutorial[J]. Bone,1993,14(4):595-608.

[9] Draca N. Biomechanical properties of bones from rats treaded with sevelamer[J]. Coll Antropol,2011,35(2):557-563.

[10] McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density[J]. N Engl J Med,2014,370(3):412-420.

[11] Shin YS. Prednisolone-induced muscle dysfunction is caused more by atrophy than by altered acetylcholine receptor expression [J]. Anesth Analg,2000,91(2):322-328.

[12] Freedman MR, Horwitz BA, Stern JS. Effect of adrenalectomy and glucocortioid replacement on development of obestity[J]. Am J Physiol,1986,250(4):595-607.

[13] Chen XH, Zheng L, Yu ZD. Effects of different duration of moderate intensity exercise on bone mass and microstructure of ovariectomized rats [J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2015,6(34):571-577.

[14] Li GT, Huang CY. Effects of different loading intensity exercise on the biological parameters of femur in ovariectomized rats[J]. Journal of Wuhan Institute of Physical Education,2011,9(11): 46-49.

[15] Jiang DL, Zhao Z. Traditional Chinese medicine Gushuling and exercise combined application of on bone loss in ovariectomized rats with Journal of inhibition [J]. Capital Institute of physical Education,2008,6(3):76-79.

[16] Zhang J, Bu SM, Wei ZS. Study on the effect of exercise on

万方数据

bone mineral density in rats [J]. Journal of Capital Institute of Physical Education, 2012, 24(3): 274-210.

[17] Liu JY. Experimental study on the effect of exercise on the biomechanical properties of femur in ovariectomized rats [J]. Journal of Tianjin University of Sport, 2010, 25(6): 537-540.

[18] Ominsky MS. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases increases bone formation, bone mineral density, and bone strength [J]. Bone Miner Res, 2010, 25(5): 948-959.

[19] Li X. Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody increases bone formation, bone mass, and bone strength in aged male rats [J]. Bone Miner Res, 2010, 25(12): 2647-2656.

[20] Li X. Increased bone formation and bone mass induced by sclerostin antibody is not affected by pretreament or cotreatment with alendronate in osteopenic, ovariectomized rats [J]. Endocrinology, 2011, 152(9): 2212-3322.

[21] Mzrenzana M. Sclerostin antibody treatment enhances bone strength but does not prevent growth retardation in young mice treated with dexamethasone [J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(8): 2385-2395.

[22] Jin L, Luo LN. The effect of swimming and traditional Chinese medicine combined therapy on bone metabolism and biochemical indexes in ovariectomized rats [J]. Journal of Shandong Sports Institute, 2006, 22(6): 53-55.

[23] Sun XL, Feng BL, Ma JX, et al. Effect of naringin and movement in ovariectomized rats bone mass and strength [J]. The Chinese Bone Osteoporosis and Bone Mineral Disease Magazine, 2014, 7(4): 332-338.

[24] Qin F, Zhang XL, Ruan Y, et al. Low intensity laser and aerobic exercise on rat peri menopausal bone structure and bone metabolism [J]. Journal of Physical Education, 2013, 20(6): 126-131.

[25] Isaksson H. Physical exercise improves properties of bone and its collagen network in growing and maturing mice [J]. Calcif Tissue Int, 2009, 85(3): 247-256.

(收稿日期: 2015-11-28, 修回日期: 2016-01-07)

(上接第676页)

[14] Wu Qian, Chen Jianting. The effects of oxidative stress on the development of osteoporosis [J]. Osteoporps, 2010, 16(3): 222-224.

[15] Wang W, Zhang X, Zheng J, et al. High glucose stimulates adipogenic and inhibits osteogenic differentiation in MG-63 cells through cAMP/protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase pathway [J]. Mol Cell Biochem, 2010, 338: 115-122.

[16] Botolin S, Faugere MC, Malluche H, et al. Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor-γ2 expression in type 1 diabetic mice [J]. Endocrinology, 2005, 146: 3622-3631.

[17] 王振福, 钟灵. 姜黄素对糖尿病大鼠防治作用的实验研究 [J]. 中国应用生理学杂志, 2014, 30(1): 68.
Wang ZF, Zhong L. Experimental study of curcumin on the role of prevention and treatment of diabetic rats [J]. Journal of Chinese Applied Physiology, 2014, 30(1): 68. (in Chinese)

[18] 李世昌, 季浏, 刘体伟, 等. 不同方式运动对去卵巢大鼠BMD、骨生物力学及代谢指标的影响 [J]. 体育学刊, 2012, 19(2): 132-137.
Li SC, Ji L, Liu TW, et al. Effects of different ways of exercise on ovariectomized rats BMD, bone biomechanical and metabolic markers [J]. Journal of Physical Education, 2012, 19(2): 132-137. (in Chinese)

[19] 房冬梅. 不同方式的运动对生长期大鼠骨代谢及其相关激素的影响 [J]. 天津体育学院学报, 2009, 24(4): 337-340.
Fang DM. Effect of exercise on bone metabolism in different ways and its related hormones in growing rats [J]. Tianjin Institute of Physical Education Report, 2009, 24(4): 337-340. (inChinese)

[20] 林梅芳, 冯星. 褪黑素抗氧化应激作用与器官保护 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(20): 1584-1585.
Lin MF, Fen X. Melatonin anti-oxidative stress and organ protection [J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2007, 22(20): 1584-1585. (in Chinese)

[21] Pacheco-Costa R, Hassan I, Reginato RD, et al. High bone mass in mice lacking Cx37 because of defective osteoclast differentiation [J]. Biol Chem, 2014, 289(12): 8508-8520.

[22] Zawawi MS, Dharmapatni AA, Cantley MD, et al. Regulation of ITAM adaptor molecules and their receptors by inhibition of calcineurin-NFAT signalling during late stage osteoclast differentiation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 427(2): 404-409.

[23] 陈祥和, 李世昌, 孙朋, 等. 下坡跑对生长期去卵巢小鼠骨BMP-2、Smad1/5和Runx2表达的影响 [J]. 中国运动医学杂志, 2013, 32(7): 617-622.
Chen XH, Li SC, Sun P, et al. Downhill run on bone growth in ovariectomized mice BMP-2, Smad1/5 and Runx2 expression [J]. Journal of Chinese Sports Medicine, 2013, 32(7): 617-622. (in Chinese)

(收稿日期: 2015-11-20, 修回日期: 2016-01-14)

万方数据