

· 论 著 ·

基于 Wnt 信号通路探讨补肾益气活血中药复方对去卵巢大鼠骨质疏松症的作用机制

王大伟 郑洪新*

辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

中图分类号: R-332 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 05-0595-05

摘要: **目的** 观察去卵巢大鼠骨质疏松症模型骨、肾组织中 Wnt3a 信号蛋白的变化,探究补肾益气活血中药复方对骨质疏松症作用的分子生物学机制。**方法** 将雌性大鼠 75 只随机分为 5 组:正常组、模型组、福善美组、补肾益气活血方低剂量组、补肾益气活血方高剂量组,后 4 组摘除大鼠双侧卵巢复制骨质疏松症模型,连续给药 12 周后以双能 X 线检测骨密度,ELISA 法检测血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)以及骨、肾组织中 Wnt3a 蛋白表达。**结果** 与正常组比较,模型组骨密度明显降低,血清 ALP 明显减少,血清 TRAP 明显升高,骨及肾组织中 Wnt3a 蛋白表达明显减少;与模型组相比较,各治疗组骨密度、血清 ALP 及骨、肾组织 Wnt3a 蛋白均有不同程度的升高。**结论** 骨质疏松症的发生机制与 Wnt3a 蛋白变化有关;补肾益气活血中药复方的疗效作用机制是通过调节和改善 Wnt3a 蛋白的表达,激活 Wnt3a/ β -catenin 信号传导通路,促成骨分化,抑制破骨细胞,起到防治骨质疏松症的作用。

关键词: 骨质疏松;中药复方;Wnt/ β -catenin 信号通路;中医中药;大鼠;动物实验

Study on the mechanism of the effect of tonifying kidney, invigorating qi, and activating blood circulation Chinese herbal compound on osteoporosis in ovariectomized rats based on Wnt signaling pathway

WANG Dawei, ZHENG Hongxin*

Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

* Corresponding author: ZHENG Hongxin, Email: zhenghx2002@ 126.com

Abstract: **Objective** To observe the changes of Wnt3a signal protein in the bone and kidney of ovariectomized rats, and to explore the molecular biological mechanism of the effect of compound prescription of tonifying kidney, invigorating qi, and activating blood circulation on osteoporosis. **Methods** Seventy-five female rats were randomly divided into five groups: normal group, model group, Fosamax group, low-and high-dose of tonifying kidney, invigorating qi and activating blood circulation compound group. The rats in the latter four groups were ovariectomized to establish osteoporosis model. After 12 weeks of continuous administration of the drugs, bone mineral density was measured with dual energy X-ray and serum levels of ALP and TRAP were detected with ELISA method. Wnt3a protein expression in bone and kidney was examined. **Results** Compared with the normal group, the bone mineral density, serum ALP and TRAP, and Wnt3a protein expression in the bone and kidney significantly decreased in the model group. Compared with the model group, the bone mineral density, serum ALP, and Wnt3a protein in the bone and kidney significantly increased in each treatment group. **Conclusion** The mechanism of the development of osteoporosis is related to the change of Wnt3a protein. The therapeutic mechanism of tonifying kidney, invigorating qi, and activating blood circulation herbal compound is to regulate and improve the expression of Wnt3a protein, activate Wnt3a/ β -catenin signal transduction pathway, promote osteogenic differentiation, and inhibit osteoclasts. **Results** ing in prevention and treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis; Chinese herbal compound; Wnt/ β -catenin signaling pathway; traditional Chinese medicine; rats; animal experiments

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2010CB530400);国家自然科学基金项目(81273612);辽宁省自然科学基金(201602497);辽宁省教育厅一般项目(L201630)

* 通信作者: 郑洪新, Email: zhenghx2002@ 126.com

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是女性常见、多发的骨代谢性疾病, 以全身骨密度降低、骨微结构破坏, 骨脆易并发骨折为特征。《素问·痿论》云: “有所远行劳倦, 逢大热而渴, 渴则阳气内伐, 内伐则热舍于肾, 肾者水脏也, 今水不胜火, 则骨枯而髓虚, 故足不任身, 发为骨痿。” PMOP 的发生多责之于肾精亏虚、髓少骨痿; 加之老年人气血不足, “精血不能互化”; 气虚推动血行无力, 可以导致血瘀的发生。本实验以此为立论依据, 使用补肾益气活血中药复方对去卵巢大鼠骨质疏松症模型进行研究。

Wnt/ β -catenin 信号通路可以调节细胞生长、发育和分化, 其传导通路异常可能导致绝经后骨质疏松症的发生, 有学者通过研究骨髓间充质干细胞得到证实, 其分化和增殖能力降低时, 容易导致绝经后骨质疏松症的发生^[1]。本课题组在中药防治绝经后骨质疏松症方面做了多年的研究, 本次实验在前期研究基础上, 综合分析选用补肾益气活血中药复方作用于绝经后大鼠骨质疏松症模型, 观察 Wnt/ β -catenin 信号通路上游启动蛋白 Wnt3a 的变化, 阐述 PMOP 发生的分子生物学机制, 以及探讨补肾益气活血中药复方防治疗效机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

实验选用 SPF 级 SD 大鼠 75 只, 均为雌性, 2~3 月龄, 体重 250~270 g, 由沈阳长生生物技术股份有限公司提供, 动物合格证书编号: SCXK (辽) 2015-0001。动物饲养条件为: 温度 24℃, 湿度 45%, 正常光照, 自由饮食, 动物饲料为 SPF 级实验大小鼠维持饲料, 购于沈阳茂华生物科技有限公司。

1.2 实验药物及试剂盒

补肾益气活血中药复方: 鹿茸 (辽宁清原鹿场), 黄芪 (四川新绿色药业科技发展有限公司) 等。西药: 福善美 (阿仑膦酸钠片), 由杭州默沙东制药有限公司提供, 生产批号: N006981。大鼠 Rat ALP ELISA 试剂盒: 产品批号: 201806; 大鼠 Rat TRAP ELISA 试剂盒: 产品批号: 201806; 大鼠 Rat Wnt3a ELISA 试剂盒: 产品批号: 201806。以上 ELISA 试剂盒均由上海联硕生物科技有限公司提供。

1.3 主要仪器

双能 X 线骨密度分析仪 (strarosDR, DMS, 德国); 高速冷冻离心机 (Sigma, 3c15k, 美国);

Heidolph DIAX90 型匀浆机 (德国, Heidolph); 多功能酶标仪 (Infinite M200, 瑞士 TECAN 公司)。

1.4 方法

1.4.1 分组: 按照《实验动物学》方法对每只大鼠进行编号。造模前依照体重分层随机化的原则, 分为 5 组: 正常组、模型组、补肾益气活血低剂量组、补肾益气活血高剂量组、福善美组。

1.4.2 造模: 除正常组外, 其余各组均使用手术摘除双侧卵巢法建立大鼠骨质疏松症动物模型。术前禁食 24 h, 各组大鼠于左侧腹腔注射水合氯醛 (0.35 mL/100 g 体重) 实施麻醉术, 腰背脊椎左右做纵行切口将卵巢组织充分暴露, 结扎周围组织, 将双侧卵巢完整切除, 滴青霉素, 之后缝合伤口。

1.4.3 给药: 正常组、模型组生理盐水灌胃, 其余各组灌胃相应等体积药物。各组均于手术后第 2 天给药。每日上午 9:00 准时给药, 共计 12 周。大鼠等效剂量换算为成人体重的 6.3 倍, 浓度为 0.875 mL/100 g。

1.4.4 取材: 最后一次灌胃后, 禁食 24 h, 水合氯醛 (0.35 mL/100 g 体重) 腹腔注射麻醉大鼠后, 碘伏消毒腹部, 开腹, 取主动脉血, 离心后留存血清备用。取大鼠左后肢股骨, 右后侧部分股骨, 右肾, 置于高温消毒后 EP 管中, -70℃ 冰箱中冻存。

1.4.5 指标检测: (1) 骨密度测定。使用双能 X 线对大鼠左后肢股骨进行骨密度的检测, 结果以骨矿物质含量 (g/cm^2) 表示, 应用 The Small Subject Scout Sean 软件分析数据。(2) 血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate resistant acid phosphatase, TRAP) 测定。将各组大鼠血清分装, 应用多功能酶标仪测定各组大鼠血清 ALP、TRAP。(3) ELISA 方法测定骨与肾组织中 Wnt3a 蛋白表达。将骨、肾组织放入 MSH 缓冲液中冲洗干净, 自然晾干、称重后, 用剪刀剪碎放入 2 mL EP 管中, 之后放入钢珠匀浆; 以 500 r/min 充分将组织匀浆; 之后将匀浆后所得混合物离心 10 min; 将匀浆后所得上清液放于无菌 EP 管中。余下步骤, 按照 ELISA 试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 进行统计分析, 均以 $\bar{x} \pm s$ 表示所有数据, 多组数据的两两比较用单因素方差分析, 组间均数比较运用 LSD 法; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 股骨骨密度

与正常组比较,模型组股骨骨密度明显降低($P<0.01$);与模型组比较,其他3组骨密度都有升高,程度不一,福善美组升高明显($P<0.01$),补肾益气活血中药高剂量组其次($P<0.01$)。通过表1数据分析可以得出结论,去除大鼠双侧卵巢建立骨质疏松症模型成功,西药福善美治疗效果最好,而使用补肾益气活血中药复方治疗效果次之。见表1。

表1 各组大鼠左后肢离体骨密度比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of bone mineral density in the left hind limb of rats between each group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	骨密度(g/cm^2)
正常组	10	0.2233 $\pm$ 0.0058
模型组	11	0.1618 $\pm$ 0.0062 ^{**◇◇}
福善美组	10	0.1968 $\pm$ 0.0032 ^{☆☆}
补肾益气活血组(高)	10	0.1863 $\pm$ 0.0070 ^{☆☆}
补肾益气活血组(低)	14	0.1769 $\pm$ 0.0079 ^{**}

注:与正常组比较,^{**} $P<0.01$;与模型组比较,^{☆☆} $P<0.01$;与福善美组比较,^{◇◇} $P<0.05$ 。

2.2 骨代谢的变化

骨形成指标 ALP 各组数据见表2。与正常组比较,模型组血清 ALP 明显降低($P<0.01$);与模型组比较,其他各组大鼠血清中 ALP 都增加($P<0.01$);福善美组与补肾益气活血高剂量组血清中 ALP 含量都较模型组升高明显。

骨吸收指标 TRAP 各组数据见表3。与正常组比较,模型组血清 TRAP 明显升高($P<0.01$);与模型组比较,其他各用药组均有显著降低($P<0.01$);与福善美组比较,补肾益气活血组 TRAP 升高($P<0.01$)。

表2 各组大鼠血清 ALP 的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum ALP of rats between each group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALP(U/L)
正常组	8	131.445 $\pm$ 2.699
模型组	8	71.429 $\pm$ 0.772 ^{**}
福善美组	8	119.503 $\pm$ 3.033 ^{☆☆}
补肾益气活血组(高)	8	106.046 $\pm$ 3.509 ^{☆☆☆}
补肾益气活血组(低)	8	93.173 $\pm$ 2.853 ^{☆☆☆◇◇}

注:与正常组比较,^{**} $P<0.01$;与模型组比较,^{☆☆} $P<0.01$;与福善美组比较,^{◇◇} $P<0.05$ 。

2.3 骨、肾组织 Wnt3a 蛋白活性的变化

Wnt 细胞信号通路上游启动蛋白 Wnt3a 变化情况见表4。与正常组比较,模型组骨组织 Wnt3a 蛋

表3 各组大鼠血清 TRAP 的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum TRAP between each group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TRAP(pg/ml)
正常组	8	1071.578 $\pm$ 28.895
模型组	8	1697.005 $\pm$ 28.019 ^{**}
福善美组	8	1189.346 $\pm$ 48.534 ^{**}
补肾益气活血组(高)	8	1353.223 $\pm$ 80.244 ^{☆☆◇◇☆☆}
补肾益气活血组(低)	8	1468.320 $\pm$ 38.112 ^{☆☆◇◇☆☆}

注:与正常组比较,^{**} $P<0.01$;与模型组相比较,^{☆☆} $P<0.01$;与福善美组比较,^{◇◇} $P<0.05$ 。

白表达量均明显降低($P<0.01$),肾组织中 Wnt3a 蛋白表达量均明显降低($P<0.01$);与模型组比较,其他各个用药组骨、肾组织中 Wnt3a 蛋白表达量均有不同程度升高($P<0.01$);福善美及补肾益气活血中药组均可提高骨、肾组织中 Wnt3a 蛋白表达量($P<0.01$, $P<0.05$)。

表4 各组大鼠骨、肾组织 Wnt3a 蛋白表达量表达的比

Table 4 Comparison of the expression of Wnt3a protein in bone and kidney of rats between each group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	骨 Wnt3a(ng/L)	肾 Wnt3a(ng/L)
正常组	8	12.436 $\pm$ 0.289	14.349 $\pm$ 0.097
模型组	8	7.319 $\pm$ 0.107 ^{**}	7.597 $\pm$ 0.144 ^{**}
福善美组	8	10.973 $\pm$ 0.217 ^{☆☆☆☆◇◇}	10.771 $\pm$ 0.164 ^{☆☆☆☆◇◇}
补肾益气活血组(高)	8	10.999 $\pm$ 0.269 ^{☆☆}	11.960 $\pm$ 0.243 ^{☆☆}
补肾益气活血组(低)	8	10.093 $\pm$ 0.147 ^{☆☆}	9.808 $\pm$ 0.125 ^{☆☆}

注:与正常组比较,^{**} $P<0.01$;与模型组比较,^{☆☆} $P<0.01$;与福善美组比较,^{◇◇} $P<0.01$ 。

3 讨论

3.1 PMOP 形成机制及中医的认识

骨重建包括骨形成和骨吸收。体内骨转化的稳定状态是骨形成和骨吸收进程平衡协调的结果。这个平衡协调的状态是在多种激素、细胞因子等调控下进行的。女性绝经后,由于雌激素水平明显下降,人体各种代谢都处在下降的态势,骨代谢转化率尤其明显,导致骨密度发生降低。

骨矿含量逐渐下降时会伴随结构紊乱、变形等微结构的改变,最突出的表现就是骨小梁发生形态的改变,如变细、变窄、断裂。骨吸收程度加重时,会出现空洞;在进一步发展时,可致骨皮质厚度减小、骨小梁数急剧减少,增加骨骼脆性,当有应力发生时容易出现骨折。总之,当骨吸收大于骨形成时,导致骨微结构紊乱的因素都会促进骨质疏松症的发生。

中医学典籍并未明确提出“骨质疏松症”,大多将其归为“骨枯”“骨痿”“骨痹”的范畴。现代医家

大多认为,骨质疏松症的发生和肾、脾、气虚、血瘀等有关。“肾藏精主骨”“骨生髓”,骨髓充养骨骼,给骨提供营养,而骨髓为肾精所化生。肾精充盈则骨髓化生充足,可使骨骼强健有力;肾精不足时,骨髓化源不足,“精虚不能养骨”,则骨矿物质含量降低,发生“骨枯”“骨痿”等。“脾主肌肉”,脾胃功能正常则水谷得以化生精微,“精血互化”,才能不断的充养肾精,使人体的骨骼强劲有力。“脾为气血生化之源”,气血不足时,骨骼失去气血濡养,并且由于精气不足,无以鼓动血液运行,则血液运行迟滞,血瘀可以导致骨痛等症的发生。肾虚精亏—气虚—血瘀之间互为因果,最终可致骨骼失去营养而发为“骨枯”“骨痿”。

3.2 Wnt 信号通路与 PMOP 的关系

Wnt 是两个基因 Wg (wingless) 和 Int 的合称^[2], wingless 和 Int 基因分别在果蝇和脊椎动物中被最早发现^[3,4],两者还具有同源性,都参与胚胎、器官的发生^[5]。Wnt 信号通路包括经典 a 和非经典 b 两条途径(见图 1)。

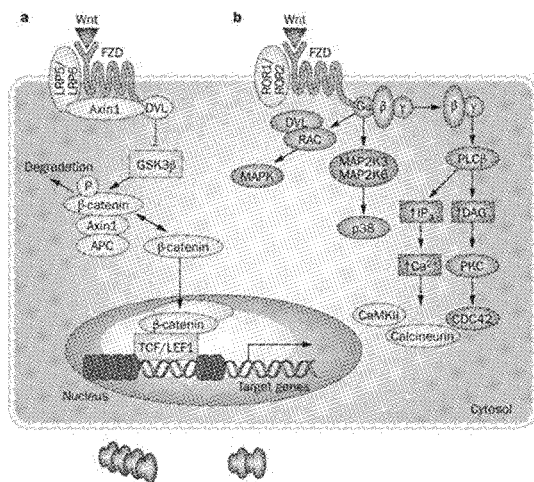


图 1 Wnt 细胞信号通路图

Fig.1 The map of Wnt signaling pathway

Wnt 蛋白由分泌型的 19 种高度保守大家族糖蛋白组成,包括 Wnt1、Wnt3a、Wnt7b 等。本论文着眼点为 Wnt3a 启动蛋白,细胞外 Wnt3a 信号蛋白通过与膜受体结合激活经典 Wnt/ β -catenin 信号通路,有关本实验激活本通路其他关键指标将会陆续刊文发表。

通过 Wnt 信号通路可以调节细胞代谢的整个过程,包括分化、增殖和凋亡,其可以影响细胞生命过程^[6]。Wnt 信号通路在诱导剂和阻断剂的作用下,可以影响骨髓间充质干细胞定向成骨分化的能

力,同时也可调节成骨细胞和破骨细胞的平衡^[7]。毛元江^[8]对骨髓间充质干细胞经行体外研究,发现 Wnt3a 信号蛋白具有促进间充质干细胞定向分化为成骨细胞的能力,并且这种能力在成骨细胞发育的早期最强,到成骨细胞发育成熟的晚期反而是抑制作用。而重组 Wnt3a 蛋白^[9]在浓度为 0~100 ng/mL 时,其对促进骨髓间充质干细胞增殖的能力和浓度呈现正相关。胡江伟等^[10]研究 Wnt3a 诱导大鼠 BMCS 成骨分化,采用不同浓度(5、25、100 ng/mL)进行干预研究,最后发现小剂量促成骨效果最后,并且呈现剂量依赖。而 100 ng/mL 时成骨分化出现抑制现象。Wnt3a 蛋白联合成骨诱导剂^[11]对人 BMCS 成骨分化具有促进作用。通过形态学和茜素红染色方面证实,在 Wnt3a 蛋白的作用下效果明显优于对照组。同时证明了 Wnt3a 可以激活 Wnt 经典通路来调控 BMCS 向成骨分化的分子机制。张晓等^[12]则通过 Wnt3a 蛋白联合 BMP9 作用于 BMCS,通过检测 ALP、钙盐沉积、实时荧光定量 PCR、免疫细胞化学染色法。最后发现 Wnt3a 可以与 BMP9 协同诱导 BMCS 成骨分化,而转录因子 Runx2 有可能是它们共同作用的交汇点。

本论文是在本课题组前期研究基础上^[13-17],确定治疗指导原则和方药组成的。研究发现补肾益气活血化瘀方药组成对 PMOP 的治疗效果颇佳,提示这是一个中医药治疗 PMOP 的重要途径。服用补肾益气活血中药复方后,可以提高骨密度,提高 ALP 和降低 TRAP 含量,同时,提高 Wnt3a 蛋白活性,从而启动 Wnt/ β -catenin 经典细胞信号通路,激活下游靶基因,而起到预防和治疗骨质疏松症的发生和发展。

【参 考 文 献】

- [1] 涂艳,熊莉娜,柳湘洁,等.淫羊藿苷对成骨细胞成骨分化的影响及 Wnt/ β -catenin 信号系统的关系研究[J].中国中医急症,2017,26(3):448-450.
- [2] Rijsewijk F, Schuermann M, Wagenaar E, et al. The drosophila homolog of the mouse mammary oncogene int-1 is identical to the segment polarity gene wingless[J]. Cell, 1987,50(4):649-657.
- [3] Wu J, Cohen SM. Repression of teashirt marks the initiation of wing development[J]. Development, 2002,129(10):2411-2418.
- [4] Nusslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in Drosophila [J]. Nature, 1980, 287(5785):795-801.
- [5] Nusse R, van Ooyen A, Cox D, et al. Mode of proviral activation of a putative mammary oncogene (int-1) on mouse chromosome 15[J]. Nature, 1984,307(5947):131-136.

- [6] 楼超,陈鸿亮,徐华梓.Wnt/ β -catenin 信号通路及与之相关骨质疏松药物研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(1): 78-83.
- [7] 沈蓝,韩雨杉,赵宏斌,等.中药治疗骨质疏松性骨折中 Wnt/ β -catenin 通路的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7): 2434-2436.
- [8] 毛元江.Wnt3a 蛋白调控大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2010.
- [9] 丁伯福,李婵娟,刘娜,等.外源性重组蛋白 Wnt3a 对骨髓间充质干细胞增殖能力的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2010, 20(12): 684-688.
- [10] 胡江伟,王亮,马远征,等.Wnt3a 信号分子对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化过程中端粒酶活性的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(1): 33-37.
- [11] 赵芳英,高秀秋,刘姊凤.Wnt3a 对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响及机制研究[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(7): 617-621.
- [12] 张晓,徐道晶,林良波,等.Wnt3a 协同 BMP9 调控间充质干细胞成骨分化及机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(7): 565-569.
- [13] 郑洪新,任艳玲,杜松,等.活性鹿茸与热炸茸对去势大鼠骨质疏松症防治作用比较研究[J]. 中医药学刊, 2004, 22(4): 616-618.
- [14] 王剑,郑洪新,刘瑞辉,等.补肾中药复方对糖皮质激素性骨质疏松症大鼠骨和肾组织 Dlx5 mRNA 及蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 951-956.
- [15] 朱辉,郑洪新,杨芳,等.补肾、健脾、活血中药对地塞米松诱导骨质疏松大鼠骨组织 TRPV5 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 27(6): 166-169.
- [16] 杨芳,郑洪新,王剑,等.补肾、健脾、活血方法对骨质疏松症大鼠骨骼及骨骼肌 Na⁺-K⁺-ATP 酶 mRNA 表达调节的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11): 2934-2936.
- [17] 朱辉,郑洪新,林庶如,等.补肾、健脾、活血法对骨质疏松症大鼠骨 NCX1 表达影响比较研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(7): 27-30.

(收稿日期: 2018-11-09;修回日期: 2018-12-07)

(上接第 594 页)

- [47] Yokoyama K, Kawanishi M, Yamada M, et al. Safety and therapeutic efficacy of the second treatment for new fractures developed after initial vertebroplasty performed for painful vertebral compression fractures[J]. Neurol Res, 2013, 35(6): 608-613.
- [48] 毛丹,熊敏,曾云,等.骨质疏松性椎体压缩性骨折经皮椎体成形术后再发骨折的治疗[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(10): 2213-2214.
- [49] 王远政,李波,郭涛,等.骨水泥强化椎弓根螺钉内固定治疗胸腰椎经皮椎体后凸成形术后手术椎体再骨折的疗效分析[J]. 中华创伤杂志, 2017, 33(11): 1005-1010.
- [50] Li YX, Guo DQ, Zhang SC, et al. Risk factor analysis for re-collapse of cemented vertebrae after percutaneous vertebroplasty (PVP) or percutaneous kyphoplasty (PKP) [J]. Int Orthop, 2018, 42(9): 2131-2139.
- [51] Li YA, Lin CL, Chang MC, et al. Subsequent vertebral fracture after vertebroplasty: incidence and analysis of risk factors[J]. Spine, 2012, 37(3): 179-183.
- [52] Kim YY, Rhyu KW. Recompression of vertebral body after balloon kyphoplasty for osteoporotic vertebral compression fracture [J]. Eur Spine, 2010, 19(11): 1907-1912.
- [53] Swartz K, Fee D. Kümmell's disease: a case report and literature review[J]. Spine, 2008, 33(5): E152-155.
- [54] Kim DY, Lee SH, Jang JS, et al. Intravertebral vacuum phenomenon in osteoporotic compression fracture: report of 67 cases with quantitative evaluation of intravertebral instability[J]. J Neurosurg Spine, 2004, 100(1): 24-31.
- [55] Li KC, Wong TU, Kung FC, et al. Staging of Kümmell's disease [J]. J Musculoskelet Res, 2004, 8(1): 43-55.
- [56] Wang G, Yang H, Pan J. Osteoporotic vertebral compression fractures with osteonecrosis treated by kyphoplasty [J]. J Bone Joint Surg Br, 2010, 47(11): S455-S456.
- [57] Peh WCG, Gelbart MS, Gilula LA, et al. Percutaneous vertebroplasty: treatment of painful vertebral compression fractures with intraosseous vacuum phenomena [J]. AJR Am J Roentgenol, 2003, 180(5): 1411-1417.
- [58] Wang HS, Kim HS, Ju C, et al. Delayed bone cement displacement following balloon kyphoplasty [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2008, 43(4): 212-214.
- [59] Masafumi K, Ryoji Y, Tomoya Y, et al. Surgical treatment for osteoporotic vertebral collapse with neurological deficits: retrospective comparative study of three procedures——anterior surgery versus posterior spinal shorting osteotomy versus posterior spinal fusion using vertebroplasty [J]. Eur Spine J, 2013, 22(7): 1633-1642.
- [60] Kenzo U, Hideaki N, Takafumi Y, et al. Vertebroplasty-augmented short-segment posterior fixation of osteoporotic vertebral collapse with neurological deficit in the thoracolumbar spine: comparisons with posterior surgery without vertebroplasty and anterior surgery [J]. J Neurosurg Spine, 2010, 13(5): 612-621.
- [61] Huang YS, Hao DJ, Wang XD, et al. Long-segment or bone cement-augmented short-segment fixation for kummell disease with neurological deficits? A comparative cohort study[J]. World Neurosurgery, 2018, 116(8): e1079-e1086.

(收稿日期: 2019-01-18;修回日期: 2019-01-25)