

· 论 著 ·

海藻酸钙/枸杞多糖凝胶微球对小鼠骨质疏松的作用研究

钟诚¹ 孙国栋² 范全¹ 杨东亮¹ 梁伟乔¹ 贾海升¹ 李宇明^{3*}

1. 暨南大学附属江门中医院骨科, 广东 江门 529000

2. 暨南大学附属第一医院骨科, 广东 广州 510632

3. 中山大学附属江门医院骨科, 广东 江门 529000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 03-0319-06

摘要: **目的** 研究海藻酸钙 (ALG-Ca)/枸杞多糖 (LBP_s) 凝胶微球对小鼠骨质疏松的作用。**方法** 采用静电液滴法制备 ALG-Ca 凝胶微球、ALG-Ca/LBP_s 凝胶微球,用扫描电镜观察微球结构。建立去卵巢小鼠骨质疏松模型,随机分为假手术组、模型组、单纯 ALG-Ca 微球组、单纯 LBP_s 组、ALG-Ca/LBP_s 凝胶微球组,每组 8 只,每日灌胃 1 次,干预时间为 12 周,对各组小鼠股骨行 HE 染色观察骨组织形态变化,Micro-CT 检测并经三维重建获得骨组织微观结构,对小鼠血清骨钙素 (BGP)、血清碱性磷酸酶 (BALP)、I 型胶原羧基末端肽 (CTX-1) 进行检测。**结果** 扫描电镜观察示凝胶微球呈均匀一致的微球形结构;OVX+LBP_s、OVX+ALG-Ca/LBP_s 组的 BGP、BALP、CTX-1 均低于 OVX+PBS 组 ($P<0.05$);OVX+LBP_s、OVX+ALG-Ca/LBP_s 组骨体积分数 (BV/TV)、骨小梁数目 (Tb.N) 及骨小梁厚度 (Tb.Th) 均高于 OVX+PBS 组 ($P<0.05$),骨小梁间隙 (Tb.Sp) 小于 OVX+PBS 组 ($P<0.05$),以 OVX+ALG-Ca/LBP_s 组为最佳 ($P<0.01$)。**结论** ALG-Ca 凝胶微球是 LBP_s 治疗骨质疏松的良好药物缓释载体;LBP_s 为天然植物成分,通过 LBP_s/ALG-Ca 凝胶微球可以改善骨质疏松小鼠的骨代谢及骨微结构。

关键词: 骨质疏松;枸杞多糖;海藻酸钙;去卵巢小鼠

Effect of calcium alginate/lycium barbarum polysaccharides gel microspheres on osteoporotic mice

ZHONG Cheng¹, SUN Guodong², FAN Quan¹, YANG Dongliang¹, LIANG Weiqiao¹, JIA Haisheng¹, LI Yuming^{3*}

1. Department of Orthopaedics, Jiangmen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Jinan University, Jiangmen 529000, China

2. Department of Orthopaedics, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China

3. Department of Orthopaedics, Jiangmen Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Jiangmen 529000, Guangdong, China

* Corresponding author: LI Yuming, Email: zhongcheng1225@126.com

Abstract: **Objective** To study the effect of calcium alginate (ALG-Ca) /lycium barbarum polysaccharides (LBP_s) gel microspheres on osteoporotic mice. **Methods** ALG-Ca gel microspheres and ALG-Ca/LBP_s gel microspheres were prepared with electrostatic droplet method. The microsphere structure was observed with scanning electron microscopy. The osteoporosis model of ovariectomized mice was established. The mice were randomly divided into sham operation group, injury only group, ALG-Ca microsphere only group, LBP_s only group, and ALG-Ca/LBP_s gel microsphere group, with 8 mice in each group. The mice were intragastrically administered once a day for 12 weeks. The femoral bones of each group were stained with HE staining to observe the morphological changes of bone tissue. The microstructure of bone tissue was obtained with micro-CT and three-dimensional reconstruction. Serum osteocalcin (BGP), serum alkaline phosphatase (ALP), and C-terminal cross-linking telopeptides of type I collagen (CTX-1) were detected in mice. **Results** Scanning electron microscopy result showed that the gel microspheres showed a uniform microsphere structure. Levels of BGP, BALP, and CTX-1 in OVX+LBP_s and OVX+ALG-Ca/LBP_s groups were lower than those in OVX+PBS group ($P<0.05$). Bone volume fraction (BV/TV), trabecular number (Tb.N), and trabecular thickness

基金项目: 广东省中医药局重点科研项目(20173018)

* 通信作者: 李宇明, zhongcheng1225@126.com

(Tb.Th) were significantly higher than those in OVX+PBS group ($P<0.05$), and trabecular space (Tb.Sp) was lower than that in OVX+PBS group ($P<0.05$). The parameters in OVX+PBS group ($P<0.05$) and OVX+ALG-Ca/LBPs group were the best.

Conclusion ALG-Ca gel microspheres are good drug delivery carriers for LBPs in the treatment of osteoporosis. LBPs are natural botanical components, which can improve bone metabolism and bone microstructure in osteoporotic mice through LBPs/ALG-Ca gel microspheres.

Key words: osteoporosis; lycium barbarum polysaccharides; calcium alginate; ovariectomized mice

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 为常见疾病之一,该病以骨量减少、骨组织微结构退化为主要特征,导致脆性增加的一种骨骼疾病^[1]。近年来的临床研究已证实,OP 需长期服用药物,单一药物利用率低。为此,我们将药物与生物材料复合使用,这些生物材料能稳定血药浓度、减少给药频率、提高效率,从而显著提高疗效。枸杞多糖 (lycium barbarum polysaccharides, LBPs) 已证实其具有多种作用并均可防治骨质疏松症^[2-6]。由于海藻酸钙 (calcium alginate, ALG-Ca) 微球廉价易得、无毒,具有良好的生物相容性、降解性等优势,在药物缓释中受到极大的应用。本研究建立去卵巢小鼠骨质疏松模型,通过 ALG-Ca/LBPs 凝胶微球干预治疗,观察小鼠骨代谢生化指标、骨微结构的影响,探讨其疗效。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及材料:健康 9 周龄雌性 C57BL/6 J 小鼠,体重 (18.2±1.2) g (广东省医学实验动物中心),于暨南大学医学部实验动物房饲养;ALG-Ca 凝胶微球、LBPs/ALG-Ca 凝胶微球 (暨南大学理工学院);LBPs (西安开来生物工程有限公司,纯度>70%)。

1.1.2 主要实验设备:显微手术器械 (中国上海手术器械厂);手术显微镜 (德国 Leica DM651);全自动生化分析仪 (日本 Olympus AU2700);通风柜 (中国科艺普);冷冻切片机 (德国 Leica CM1950);KD-H 烘片机 (中国 Kedee);解剖体式显微镜 (德国 Leica S6E);荧光倒置显微镜 (德国 Leica DM1000);普通光学显微镜 (日本 Olympus);Micro-CT 仪 (比利时 Skyscan);电子称 (美国 Denver Instrument);数码相机 (日本 Canon EOS600D);高压直流电源 (中国东文高压电源天津有限公司);扫描电子显微镜 (日本 Mitachi TM3030)。

1.1.3 主要实验试剂:明胶 (美国 Sigma);三溴乙醇 (中国 Sigma);叔戊醇 (德国 Sigma);碱性磷酸酶 (ELISA) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所);1 型

胶原羧基末端肽 (ELISA) 试剂盒 (武汉云克隆科技有限公司);海藻酸钠 (SODIUM alginate, ALG-Na) (美国 Sigma);氯化钙 (广州化学试剂厂);无水乙醇 (天津天大化学试剂厂)。

1.2 实验方法

1.2.1 ALG-Ca 凝胶微球、ALG-Ca/LBPs 凝胶微球的制备:称取定量的 ALG-Na 固体、LBPs 搅拌并溶解于离子水中,将混合液 10 mL 倒入 50 mL 的注射器中,针头采用 21G 平头针头。称取 11.10 g 的氯化钙 (CaCl₂) 溶解于 1 000 mL 去离子水中,制成 0.1 mol/mL 的 CaCl₂ 水溶液。在注射器针头部位接上负载电压,针头为正极,通过微量注射泵以 50 μL/min 的速度缓慢推出溶液滴入到 CaCl₂ 水溶液凝胶化 30 min,形成直径 1 mm 左右的微球。过滤分离,最后用滤纸吸去微球表面水分,得到 ALG-Ca 凝胶微球或 ALG-Ca/LBPs 凝胶微球 (LBPs 浓度为 40%),凝胶微球的 pH 值为 7.16。冷冻、干燥后备用。

1.2.2 C57BL/6 J 小鼠骨质疏松模型的制备:所有 SPF 级 C57BL/6 J 雌性小鼠喂养至 12 周龄,平均体重 (20.3±1.9) g。所有手术器械高温消毒,按三溴乙醇混合物 (13 μL/g) 将小鼠完全麻醉后,选取背部手术区域予以备皮、消毒。于肋下 1 cm 切开皮肤,钝性分离肌肉及腹膜,明胶海绵止血,在肠系膜脂肪中找到卵巢,完整切除双侧输卵管及卵巢;假手术组只切除卵巢周围等质量的脂肪组织。常规预防术口感染,放回饲养笼中,注意保暖,所有小鼠均在监视下苏醒。

1.2.3 实验动物分组:将 40 只雌性 C57BL/6 J 小鼠随机数字表法分为 5 组,每组 8 只,所有给药方式均为灌胃 (0.005 mL/g),1 次/d,药物干预时间为 12 周。假手术组 (Sham),给予双蒸水灌胃;模型组 (OVX+PBS),给予双蒸水灌胃;单纯 ALG-Ca 凝胶微球组 (OVX+ALG-Ca),给予浓度为 37.5 mg/mL 的 ALG-Ca 凝胶微球水溶液灌胃;单纯 LBPs 组 (OVX+LBPs),给予浓度为 25 mg/mL 的 LBPs 水溶液灌胃;ALG-Ca/LBPs 凝胶微球组 (OVX+ALG-Ca/

LBP), 给予浓度为 62.5 mg/mL 的 ALG-Ca/LBP 凝胶微球水溶液灌。

1.3 评价指标及方法

1.3.1 骨组织 HE 染色检测:小鼠处死后取左侧完整股骨,置于 4% 的多聚甲醛中固定。对股骨脱钙及脱水处理,完成后将标本组织块置于溶化的石蜡中充分包埋并凝固成块,切片切片机切片,厚度约 6 μ m。用二甲苯脱蜡、水化,染色,封片,显微镜下观察组织结构变化。

1.3.2 骨代谢相关血清生化指标测定:给药结束后,麻醉大鼠,腹主动脉取血,静置,3 500 r/min 离心 5 min 分离血清。按试剂盒说明书对小鼠血清骨钙素(BGP)、血清碱性磷酸酶(BALP)和 1 型胶原羧基末端肽(CTX-1)进行检测。

1.3.3 骨形态计量学静态指标测定:取小鼠右侧股骨,去除周围肌肉等软组织,冷冻保存。Micro-CT 仪扫描股骨远端,检测参数包括:骨体积分数(percent bone volume, BV/TV, %)、骨小梁数量(trabecular number, Tb. N, n/mm)、骨小梁分离度(trabecular separation, Tb. Sp, mm)和骨小梁厚度(trabecular thickness, Tb. Th, mm)。

1.4 统计学处理

实验数据结果采用 SPSS 21.0 统计软件进行处理,均行正态性、方差齐性检验,运用单因素方差分析法,组间两两比较采用 SNK-q 检验, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析

纳入雌性 C57BL/6 J 小鼠 40 只, B 组因麻醉意外死亡 1 只,用备用小鼠补充。进入结果分析小鼠共 40 只。

2.2 ALG-Ca/LBP 凝胶微球形态观察

在扫描电镜下观察 ALG-Ca/LBP 凝胶微球显示, LBP 滞留在 ALG-Ca 凝胶微球, 微球外观球形度好, 颗粒均匀, 圆整度较高, 见图 1。

2.3 骨组织 HE 染色

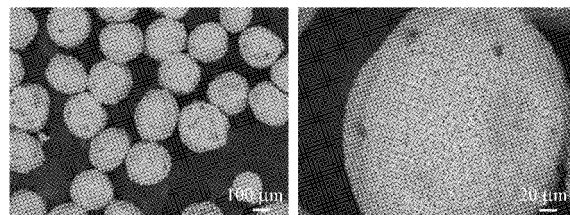


图 1 海藻酸钙结构图

Fig.1 The structure of calcium alginate

光镜下观察发现, Sham 组小鼠股骨干可见网状样骨小梁, 排列规则有序、紧密, 骨微结构完整。OVX+PBS、OVX+ALG-Ca 组小鼠骨小梁变细、断裂严重、结构稀疏。OVX+LBP 组小鼠可见骨小梁着色淡、部分断裂、结构紊乱。OVX+ALG-Ca/LBP 组可见小鼠骨小梁增粗, 排列基本呈现网状, 部分区域间隙增大, 骨微结构形态较 OVX+PBS、OVX+ALG-Ca 组明显改善, 但与 Sham 组比较, 骨微结构仍未恢复到正常, 见图 2。

2.4 骨代谢相关血清生化指标测定结果

OVX+PBS 组血清 BGP、BALP、CTX-1 水平较其他组显著升高, 证明骨质疏松模型制备成功。OVX+ALG-Ca 与 OVX+PBS 组比较, BGP、BALP、CTX-1 水平升高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 OVX+PBS 组相比, OVX+LBP、OVX+ALG-Ca/LBP 组血清 BGP、ALP、CTX-I 水平均降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但以 OVX+ALG-Ca/LBP 组更为显著 ($P < 0.01$), 见图 3。

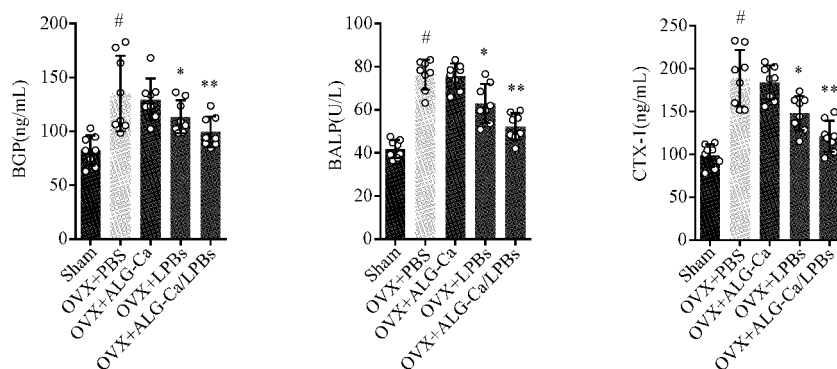
2.5 骨形态计量学静态指标

小鼠右股骨 Micro-CT 三维重建图可见, 与 Sham 组相比, 去势后 OVX+PBS 组小鼠骨微结构明显退化, 骨小梁稀疏、变细, 数量减少, 骨小梁间距增大, 骨密度明显下降; 与 OVX+PBS 组相比, OVX+LBP 组小鼠 BV/TV、Tb. N、Tb. Th 参数均升高, Tb. Sp 降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 OVX+PBS 组相比, OVX+ALG-Ca/LBP 组 BV/TV、Tb. N、Tb. Th 参数均升高, Tb. Sp 降低, 差异具有明显统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 4、5。



图 2 股骨病理形态学变化(HE, 100 $\times$)

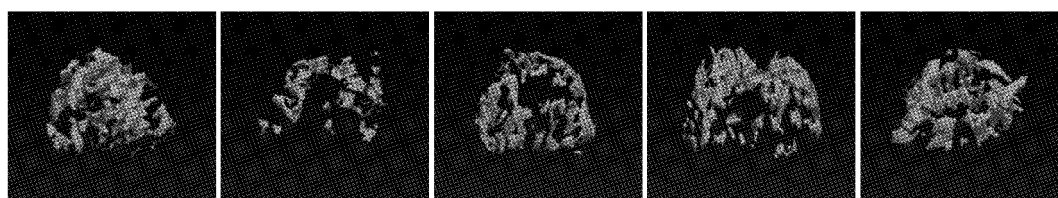
Fig.2 Pathological changes of the femur (HE, 100 $\times$)



注: OVX+PBS 与 Sham 组比较, [#] $P<0.05$; 除 Sham 外, 所有组与 OVX+PBS 比较, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$ 。

图3 骨代谢相关血清生化指标

Fig.3 Serum biochemical indicators related to bone metabolism



注: OVX+PBS 与 Sham 组比较, [#] $P<0.05$; 除 Sham 组外, 所有组与 OVX+PBS 比较, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$ 。

图4 小鼠骨 Micro-CT 三维重建图

Fig.4 The three-dimensional reconstruction of mouse bone with micro-CT

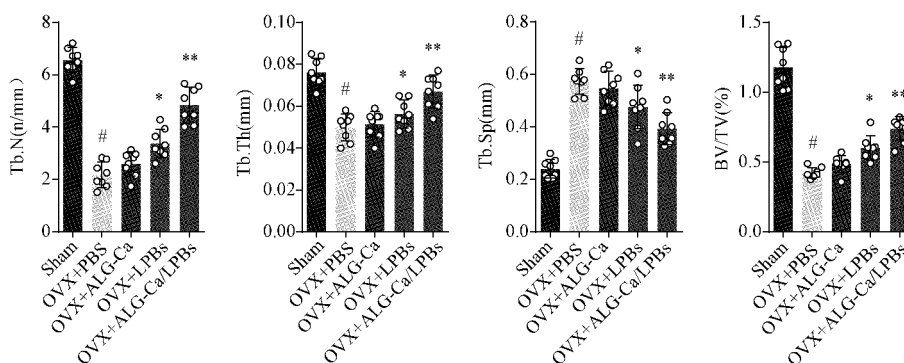


图5 小鼠骨微结构比较

Fig.5 Comparison of bone microstructure in mice

3 讨论

LBP 为枸杞的主要成分之一, 多项研究表明 LBP 含有抗骨质疏松、调节免疫力、延缓衰老等药理作用^[8-11]。如今, 骨质疏松症是威胁老年健康的常见疾病, 临床上久服抗骨质疏松药物的不良反应不容忽视, 比如胃肠道刺激问题和诱发潜在性恶性肿瘤等^[12-13]。枸杞为上等的中药材, 取之方便, 毒副作用小, 其独特药理作用在抗骨质疏松研究中的作用明确。研究表明, LBP 对成年去势雌性大鼠骨

质疏松有明显的改善作用, 其机制可能与提高成年去势雌性大鼠血清中的一氧化氮水平有关^[2-3]。马进峰等^[4]研究显示, LBP 可以有效降低骨质疏松大鼠骨胶原的代谢水平, 抑制其骨代谢的高转换状态, 从而对骨质疏松有一定调节作用。王小敏等^[5]研究证明 LBP 可以提高骨质疏松大鼠的骨密度及碱性磷酸酶活性, 提升血钙水平, 表示 LBP 能够改善大鼠骨质疏松状态。也有研究显示服用枸杞叶及 LBP 可以延缓去卵巢后的骨质丢失^[6]。从文献中看出, LBP 防治骨质疏松有明确的效果, 但研究都

不是很深入,这正是需要我们进一步挖掘。

LBP 直接口服具有吸收快、利用率低等缺点。我们将 LBP 与生物载体材料复合使用,不仅可以保护 LBP,而且可以延长 LBP 在胃肠道吸收时间,提高 LBP 吸收率。ALG-Na 来源广泛,在药物的控释中已经有了广泛的应用,ALG-Na 结构中的古罗糖醛酸(G 单元)能与 Mg、Al 等多种二、三价金属离子形成螯合结构。本研究采用静电悬滴法,以 LBP 为药物模型,将 ALG-Na 溶液通过微量注射泵滴加到钙离子溶液的凝固浴中,形成直径 1 mm 左右,具有良好的球形度和单分散性的 ALG-Ca/LBP 凝胶微球。ALG-Ca 凝胶微球具有生物相容性、可降解性等优点,而且还有抑制炎症、调节免疫力等功能^[14-15],在生物医药科研中显得尤为突出,ALG-Ca 凝胶微球对 LBP 充分包埋,延长胃肠道吸收药物的时间,稳定血药浓度,提高药物利用率。

摘除卵巢后的小鼠随着雌激素减少出现骨的形成与吸收失衡,骨微结构发生改变,从而造成骨质疏松。本实验采用检测骨代谢指标及骨微结构来推测 ALG-Ca/LBP 对小鼠骨质疏松的疗效。骨的病理形态学和骨形态计量学静态是检测骨微结构的两个重要评价,是客观直接反映骨质疏松组织形态状况的指标。在骨组织 HE 染色中,OVX+PBS 组小鼠摘除卵巢后,小鼠骨质丢失严重,骨微结构明显改变,从而表现出骨小梁变薄,连续性中断、间隙变大,出现骨质疏松状态,证明小鼠骨质疏松模型制备成功,而 OVX+ALG-Ca/LBP 组与 OVX+PBS 比较,骨小梁明显增粗,排列尚整齐并连接成网,部分区域骨小梁间隙略增大,这点在 Micro-CT 结果中也得到证实。小鼠股骨 Micro-CT 结果显示,OVX+PBS 小鼠去势后骨微结构破坏,骨密度下降,骨小梁稀疏,数量减少,小梁骨间距增大,与 OVX 组相比,骨质疏松严重。OVX+LBP 组与 OVX+PBS 组小鼠比较,BV/TV、Tb.N、Tb.Th 参数均升高,Tb.Sp 降低,差异具有统计学意义,表明骨质疏松状态得到改善,其中 OVX+ALG-Ca/LBP 组改善明显,说明 ALG-Ca/LBP 凝胶微球提高 LBP 生物利用率,从而改善骨组织的形态结构来防治骨质疏松。当发生骨质疏松时破骨细胞活性增强,成骨细胞活性减弱,造成骨代谢出现负平衡。BGP 是一种可以直接可以反映骨形成与重建的一种蛋白,BALP 是显示破骨细胞活性的良好指标,故骨质疏松下 BGP 及 BALP 的含量会显著升高。实验中 OVX+PBS 组的 BGP 及 BALP 均明显升高,反映小鼠处于骨代谢负平衡状

态。与 OVX+PBS 组对比,OVX+LBP、OVX+ALG-Ca/LBP 组 BGP、BALP 均有不同程度降低,提示 LBP 可以抑制破骨细胞的活性,降低骨转化率,使骨形成、重建加强。CTX-1 是成熟型胶原降解时产生的一部分产物,也是骨中唯一的胶原成分,常用来诊断代谢骨病及评价抗骨病药物的疗效。实验结果显示 OVX+LBP、OVX+ALG-Ca/LBP 均能降低小鼠的血清 CTX-1 水平,以 OVX+ALG-Ca/LBP 组降低明显,说明 ALG-Ca/LBP 凝胶微球能产生抑制骨吸收的效果,从而改善骨质疏松状态。其中 ALG-Ca 凝胶微球起到良好的药物载体作用,延缓药物在胃肠道的时间,稳定血药浓度,进而提高药效。

本研究发现,ALG-Ca/LBP 可以降低骨吸收指标,改善骨的微观结构、从而对去势小鼠骨质疏松起到防治作用。可惜实验中 ALG-Ca/LBP 凝胶微球对于改善小鼠骨质疏松的具体机制尚不能完全明确,可能与 LBP 抗氧化、免疫调节等有关,这也有待我们以后研究中进一步发现,但是 ALG-Ca/LBP 凝胶微球在防治骨质疏松中或许是一个新突破点。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(3):7-35.
- [2] 王彦明,王一农.枸杞多糖对去势雌性大鼠骨质疏松影响的研究[J].中国医药指南,2011,31(32):497-498.
- [3] 王彦明,王一农.枸杞多糖对去势雌性大鼠骨质疏松的作用[J].中国骨质疏松杂志,2008,14(8):576-578.
- [4] 马进峰,王一农,金锐.枸杞多糖对骨质疏松大鼠血清 PICP、ICTP 及钙、磷、镁和碱性磷酸酶水平的影响[J].郑州大学学报(医学版),2012,47(2):247-249.
- [5] 王小敏,赵丽坤,刘新霞,等.枸杞多糖对糖皮质激素性骨质疏松大鼠钙吸收及生化指标的影响[J].中国预防医学杂志,2011,12(12):1004-1007.
- [6] 王杰,任萌萌,王雨,等.枸杞叶及枸杞多糖对去势雌性大鼠骨密度的影响[J].宁夏医科大学学报,2015,37(3):233-236.
- [7] 傅光涛,刘生,李长川,等.12 周是使用卵巢切除法建立雌性 C57/BL6J 成年小鼠绝经后骨质疏松模型的合适时机[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(5):582-587.
- [8] Qiu S, Chen J, Chen X, et al. Optimization of selenylation conditions for lycium barbarum polysaccharide based on antioxidant activity [J]. Carbohydr Polym, 2014, 103(1):148-153.
- [9] Liu WJ, Jiang HF, Rehman FU, et al. Lycium barbarum polysaccharides decrease hyperglycemia-aggravated ischemic brain injury through maintaining mitochondrial fission and fusion balance[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(7):901-910.

(下转第 336 页)

化的优势并不止于此,它还大大减少了检查辐射剂量^[13],由原来默认条件下CTDIvol 15.02 mGy变为10.30 mGy,这将为能谱CT用于临床提供更多机会,降低患者腹部CT检查或复查辐射剂量的同时还可测量椎体的HAP(脂)值进行骨密度监测。因此我们推荐用使用管电流260 mA,球管转速0.8 s/r的条件进行能谱图像采集。

本研究也存在一定程度局限性。①我们只从GE Discovery CT750 HD CT扫描机自带的14组扫描参数中选取了最佳条件进行临床研究。该参数可能并不适配其他扫描机。②应该扩大样本量,并补充L₁、L₄椎体的HAP(脂)值和QCT骨密度值。③腰椎骨质成分不完全由HAP及脂肪构成^[14],仅使用HAP(脂)这一基物质对不能完全体现腰椎骨质含量,应该增加其他成分作为基物质对进行补充分析,完善能谱腰椎骨密度的精确测量。

【参 考 文 献】

- [1] 李现龙,许乐洋,范永前.定量CT测量股骨头松质骨密度[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(7):936-941.
- [2] 刘勇,陈中银,冯燕,等.QCT骨密度仪技术在骨质疏松症诊断中的应用研究[J].中国医学工程,2015,23(8):110-111.
- [3] 程晓光,王亮,曾强,等.中国定量CT(QCT)骨质疏松症诊断指南(2018)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(6):733-737.
- [4] Gaudi W, Sitta E, Fiumi N. Bone density and geometry in assessing hip fracture risk in post-menopausal women [J]. Br J Radiol, 2007, 80(959): 893-897.
- [5] 宋飞鹏,张进,鄧璐璐,等.骨质疏松症影像学诊断的研究现状[J].中国现代医生,2014,52(11):158-160.
- [6] 解琪琪,史卫东,李文洲,等.宝石能谱CT在骨骼系统中的应用进展[J].中国医学物理学杂志,2019,36(10):1173-1176.
- [7] 陈俐君,魏清顺,杨晓萍.能谱CT的临床应用进展[J].医疗卫生装备,2017,38(11):113-117.
- [8] Sanqhavi PS, Jankharia BG. Applications of dual energy CT in clinical practice: A pictorial essay [J]. Indian J Radiol Imaging, 2019, 29(3):289-298.
- [9] 陈靖,董越,葛莹,等.探讨能谱CT宝石能谱成像技术用于骨密度测量的可行性[J].中国医学影像技术,2013,29(1):133-137.
- [10] 张文娟,张国晋,王丹,等.基于能谱CT基物质成像技术的骨密度测量[J].中国医学影像学杂志,2017,25(2):121-124.
- [11] 苏永彬,许玉峰,程晓光,等.采用CT能谱成像测量体模骨密度的精密性及准确度[J].中华放射学杂志,2014,48(11):923-925.
- [12] 盖立平,刘爱连,刘义军,等.能谱CT成像中扫描参数的优化[J].中国医学物理学杂志,2015,32(5):664-668.
- [13] Choi SJ, Park SH, Shim YS, et al. Comparison of image quality and focal lesion detection in abdominopelvic CT: Potential dose reduction using advanced modelled iterative reconstruction [J]. Clin Imaging, 2020, 62:41-48.
- [14] 韩合理,郁万江,马千里,等.宝石能谱CT(GSI)诊断骨质疏松的应用价值初探[J].医学影像学杂志,2018,28(2):294-297.

(收稿日期:2020-04-04;修回日期:2020-07-05)

(上接第323页)

- [10] Chen S, Liang L, Wang Y, et al. Synergistic immunotherapeutic effects of Lycium barbarum polysaccharide and interferon- α 2b on the murine Renca renal cell carcinoma cell line in vitro and in vivo[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5):6727-6737.
- [11] Yang D, So K, Lo A. Lycium barbarum polysaccharides extracts preserve retinal function and attenuate inner retinal neuronal damage in a mouse model of transient retinal ischemia[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2017, 45(7):717-729.
- [12] Abd El-Haleem MR, Selim AO, Attia GM. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate parotid injury in ovariectomized rats[J]. Cytotherapy, 2018, 20(2):204-217.
- [13] Cao J, Ng M, FelmLee MA. Sex hormones regulate rat hepatic monocarboxylate transporter expression and membrane trafficking [J]. J Pharm Pharm Sci, 2017, 20(1): 435-444.
- [14] 刘东,齐梦,赵孔银,等.硅酸钙/海藻酸钙复合膜载体蛋白质分子印迹聚硅氧烷[J].中国科学(技术科学), 2018, 48(7):791-798.
- [15] 郭庆,王婧,黄乐平,等.毫米级海藻酸钙水胶囊的可控制备及其缓释性能[J].功能材料, 2018, 49(3):213-220.

(收稿日期:2019-10-13;修回日期:2020-02-18)