

复方司坦唑醇对D-半乳糖大鼠不同部位骨骼的影响**

张新乐, 吴 铁, 崔 燎, 何德谋, 李 彬, 张益嘉, 吴光燮, 戴娟秀

Effect of compound stanozolol on different skeletal sites of rats induced by D-galactose

Zhang Xin-le, Wu Tie, Cui Liao, He De-mou, Li Bin, Zhang Yi-jia, Wu Guang-liang, Dai Juan-xiu

Abstract

BACKGROUND: Stanozolol can increase bone mineral density in osteoporosis patients, which promotes bone formation and inhibiting bone resorption, however, its effectiveness in senile osteoporosis, as well as its effects on the different parts of the skeleton, remains unclearly.

OBJECTIVE: To study the effect of compound stanozolol on different skeletal sites of rat D-galactose-induced osteoporosis model through bone histomorphometry observation.

METHODS: Sprague Dawley rats were divided into the normal control, D-galactose and compound stanozolol groups according to random number table. All rats were prepared osteoporosis models by subcutaneous injecting D-galactose exception of the normal control group. In the compound stanozolol group, rats were gastric irrigated with stanozolol 0.54 mg/(kg·d)+Piracetam 432 mg/(kg·d) for 14 successive weeks. Solvent control was performed between normal control and D-galactose group. Bone histomorphometric parameter of the proximal tibial metaphysis (PTM), and tibial shaft was calculated. The biomechanic properties of right femur were analyzed by three-point bending test.

RESULTS AND CONCLUSION: Bone histomorphometric analysis showed that compound stanozolol could prevent micro-structural damage of PTM caused by D-galactose, inhibit bone resorption and facilitate proximal tibial bone formation. However, compound stanozolol had no obviously effect on cortical bone mass loss of tibial shaft by D-galactose.

Zhang XL, Wu T, Cui L, He DM, Li B, Zhang YJ, Wu GL, Dai JX. Effect of compound stanozolol on different skeletal sites of rats induced by D-galactose. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(28): 5141-5145. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

Department of Pharmacology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China

Zhang Xin-le★, Master, Laboratory technician, Department of Pharmacology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China xinlezhang@tom.com

Correspondence to: Wu Tie, Professor, Department of Pharmacology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China

Supported by : Science and Technology Planning Project of Zhanjiang City, No. 2008C04016*

Received: 2010-01-23 Accepted: 2010-03-05

摘要

背景: 司坦唑醇能提高骨质疏松患者骨密度, 具有促进骨形成和抑制骨吸收作用, 但目前还没有报道显示其对老年性骨质疏松的效果如何, 对不同部位骨骼的影响也未见报道。

目的: 通过骨形态计量学观察复方司坦唑醇对 D-半乳糖大鼠骨质疏松模型不同部位骨骼的影响。

方法: 将 SD 大鼠以数字表法随机分为正常对照组、D-半乳糖模型组、复方司坦唑醇组。除正常对照组颈背部皮下注射生理盐水外, 其余两组颈背部皮下注射 D-半乳糖制备骨质疏松模型。正常对照组和 D-半乳糖模型组灌胃给予溶剂对照, 复方司坦唑醇组灌胃给予司坦唑醇 0.54 mg/(kg·d)+吡拉西坦 432 mg/(kg·d), 连续 14 周。测量胫骨上段松质骨和胫骨中段皮质骨组织形态计量学参数。

结果与结论: 骨组织形态计量学参数显示, 复方司坦唑醇可有效预防 D-半乳糖对大鼠胫骨上段松质骨显微结构的破坏, 抑制骨吸收, 促进骨形成。复方司坦唑醇对 D-半乳糖大鼠胫骨中段的皮质骨骨量丢失的作用不大, 可抑制 D-半乳糖大鼠皮质骨外膜的骨形成。

关键词: 复方司坦唑醇; D-半乳糖; 骨质疏松; 骨组织形态计量学; 骨组织工程

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.28.003

张新乐, 吴铁, 崔燎, 何德谋, 李彬, 张益嘉, 吴光燮, 戴娟秀. 复方司坦唑醇对 D-半乳糖大鼠不同部位骨骼的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(28):5141-5145. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

老年性骨质疏松的主要原因是年龄的老化, 促进骨形成的药物较适合于老年性骨质疏松^[1], 但这一类药物还处于研发的初始阶段, 有良好前景, 其代表药氟化物证明可增加骨量^[2-3], 但却会降低骨质量而诱发继发性骨折^[4]、导致代谢性骨病^[5-6]。D-半乳糖是一种成熟的致衰老的生理性营养成分, 由于氧化应激可引起全身各器官受损、系统功能衰退, 产生一系列相应的症状, 如线粒体、神经损伤, 智力、免疫能力低下等^[7-8],

是成熟的衰老动物模型^[9-10]。另外先天性半乳糖血症的患者易发生骨质疏松^[11]。课题组发现D-半乳糖导致衰老的同时也能使大鼠骨丢失, 骨的丢失是属于低转换型的^[12]。临床资料报道, 坦唑醇药能提高骨质疏松患者的骨密度, 具有促进骨形成和抑制骨吸收作用^[13-14], 但目前还没有报道显示其对老年性骨质疏松的效果如何, 对不同部位骨骼的影响也未见报道。吡拉西坦是一种脑修复药物^[15-16], 本实验中合用这两种药物作为D-半乳糖致大鼠骨质疏松的阳性对照药物, 预期其既能预防D-半乳糖所致的骨丢失又能预防D-半乳糖引起的脑衰老^[17]。

广东医学院药理学教研室, 广东省湛江市 524023

张新乐★, 女, 1979年生, 广东省湛江市人, 汉族, 2009年广东医学院毕业, 硕士生, 实验师, 主要从事骨药理学研究。
xinlezhang@tom.com

通讯作者: 吴铁, 教授, 广东医学院药理学教研室, 广东省湛江市 524023

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2010)28-05141-05

收稿日期: 2010-01-23
修回日期: 2010-03-05
(20091026005/GW-Z)

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验, 病理学观察。

时间及地点: 于2007-01/2009-03在广东医学院动物实验中心及骨生物学研究室完成。

材料: 3月龄清洁级雄性SD大鼠30只, 体重(201±20)g, 由广东省医学实验动物中心提供(合格证号: 2006A015)。所有动物在同等条件下饲养, 自由摄食(饲料由广东医学院动物实验中心提供)和饮水, 每周称体质量1次。实验过程中对动物处置符合2006年科学技术部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》^[18]。

主要试剂和仪器:

药品、试剂及仪器	来源
D-半乳糖, 批号 F20061025	国药集团化学试剂有限公司
司坦唑醇, 批号 070101	广西南宁白会药业集团有限公司
吡拉西坦, 批号 061002	广州康奇力药业有限公司
钙黄绿素, Goldner's 燃料试剂	Sigma Chemical Co., USA
盐酸四环素荧光标记物	上海新亚制药厂
LEICA2155 硬组织切片机	德国 LEICA 公司制造
低速锯	Buehler LTD.USA
858 Mini Bionix 型材料测试系统	MTS, USA

实验方法:

造模和分组: SD大鼠30只以数字表法随机分为正常对照组、D-半乳糖模型组、复方司坦唑醇组, 每组10只。除正常对照组颈背部皮下注射生理盐水5 mL/(kg·d)外, 其余组颈背部皮下注射D-半乳糖100 mg/(kg·d)。正常对照组和D-半乳糖模型组给予溶剂对照, 复方司坦唑醇组给予司坦唑醇0.54 mg/(kg·d)+吡拉西坦432 mg/(kg·d), 均灌胃给药, 造模同时开始给药, 连续14周。

骨标本的制作及测量指标: 所有雄性大鼠处死前三四天皮下注射25 mg/kg盐酸四环素各1次, 于处死前三四天皮下注射钙黄绿素5 mg/kg各1次, 两荧光标记间隔10 d。每周称量1次体质量, 自由饮水给食。实验结束后, 用3%戊巴比妥钠(1.5 mL/kg)行腹腔注射麻醉后右心室彻底抽血处死(以减少骨髓中红细胞, 排除干扰, 使骨片更易于观察分析)。左侧胫骨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, 此为胫骨上端。将余下的胫骨部分于胫骨和腓骨结合处横向锯开, 作中段骨检测。

检测指标: 左侧胫骨上段制成不脱钙骨切片、中段骨制成不脱钙骨磨片, 进行骨组织形态计量学参数检测。

骨质骨形态计量学参数有静态、动态和骨吸收参数。静态参数包括骨小梁面积百分数、骨小梁宽度、骨小梁数目和骨小梁分离度。动态参数包括荧光周长百分数、骨矿化沉积率、骨形成率。骨吸收参数包括每毫米破骨细胞数、破骨细胞周长百分率。

皮质骨形态计量学参数有静态和动态参数。静态参数包括皮质骨面积、皮质骨面积百分数、骨髓腔面积百分数。动态参数包括骨外膜荧光周长百分数、骨外膜骨矿化沉积率、骨外膜骨形成率, 骨内膜荧光周长百分数、骨内膜骨矿化沉积率、骨内膜骨形成率^[19]。

主要观察指标: 测量胫骨上段松质骨和胫骨中段皮质骨骨组织形态计量学参数。

设计、实施、评估者: 实验设计为第一、二作者, 干预实施为第四、五、六、七、八作者, 评估为第二、三作者, 均受过专业培训, 采用盲法评估。

统计学分析: 所有测定指标均采用形式, 数据统计使用SPSS 11.0软件中的方差分析(ANOVA)进行检验, 先用Levene's test对数据进行方差齐性检验, 如方差齐用LSD检验, 如方差不齐则用Tamhane's T2检验, 以 $P < 0.05$, $P < 0.01$ 表示差异具有显著性意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 30只大鼠均进入结果分析。

2.2 复方司坦唑醇对D-半乳糖大鼠胫骨上段形态计量学参数的影响

复方司坦唑醇对D-半乳糖大鼠胫骨上段形态计量学静态和吸收参数的影响: 见表1。

与正常对照组相比, D-半乳糖模型组骨小梁面积百分数、骨小梁宽度、骨小梁数目分别降低了30.1%($P < 0.01$)、10.2%($P < 0.05$)、23.1%($P < 0.01$), 骨小梁分离度增加了38.7%($P < 0.01$), 而每毫米破骨细胞数与破骨细胞周长百分率分别增加了102.9%($P < 0.01$)和113.3%($P < 0.01$); 说明D-半乳糖使大鼠胫骨上段松质骨的骨小梁显著减少, 微观结构疏

松退化, 且增加了破骨细胞的数量。与D-半乳糖模型组相比, 复方司坦唑醇的骨小梁面积百分数、骨小梁数目分别升高了57.8% ($P < 0.01$)、45.0% ($P < 0.01$), 骨小梁分离度减少了36.1% ($P < 0.01$); 每毫米破骨细胞数和破骨细胞周长百分率分别减少了65.9% ($P < 0.01$)和68.8% ($P < 0.01$)。说明复方司坦唑醇可有效预防D-半乳糖对大鼠胫骨上段松质骨显微结构的破坏, 抑制了骨吸收。

表 1 复方司坦唑醇对 D-半乳糖大鼠胫骨上段静态和吸收参数的影响

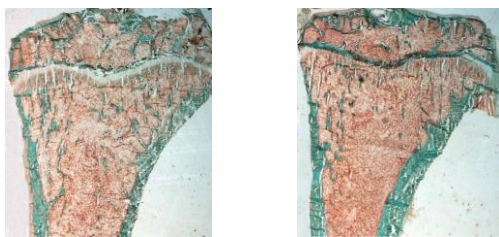
Table 1 Effects of compound stanozolol on the static histomorphometric and absorption parameters of proximal tibial metaphysis in D-galactose rats ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Tb.Ar (%)	Tb.Th (μm)	Tb.N (n/mm)
Normal control	10	14.6 \pm 1.9	55.7 \pm 4.0	2.6 \pm 0.3
D-galactose	10	10.2 \pm 2.2 ^b	50.0 \pm 5.2 ^a	2.0 \pm 0.4 ^b
Compound stanozolol	10	16.1 \pm 3.0 ^c	55.1 \pm 6.1	2.9 \pm 0.4 ^c

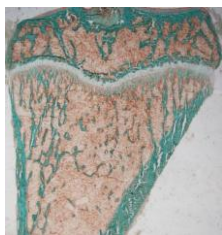
Group	n	Tb.Sp (μm)	Oc.N/mm (n/mm)	Oc.S.Pm (%)
Normal control	10	331 \pm 38	0.68 \pm 0.25	1.5 \pm 0.5
D-galactose	10	459 \pm 121 ^b	1.38 \pm 0.16 ^b	3.2 \pm 0.6 ^b
Compound stanozolol	10	293 \pm 48 ^c	0.47 \pm 0.12 ^c	1.0 \pm 0.3 ^c

Tb.Ar: trabecula area; Tb.Th: trabecular thickness; butin cremenin trabecular width; Tb.N: trabecular number; Tb.Sp: trabecular separation; Oc.N/mm: osteoclast number per mm; Oc.S.Pm: osteoclast perimeter; ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, vs. normal control group; ^c $P < 0.01$, vs. D-galactose group

正常对照组大鼠胫骨上段的骨小梁呈现结构紧密、粗细均匀、连续性好。D-半乳糖模型组的骨小梁结构明显稀疏, 细小, 出现大片无骨小梁骨髓区。复方司坦唑醇组的骨小梁较模型组明显增粗, 增多, 连续性有所恢复, 较模型组有了明显的改善。见图1。



a: Normal control group b: D-galactose group



c: Compound stanozolol group

Figure 1 Effects of compound stanozolol on the static histomorphometric parameters of proximal tibial metaphysis in D-galactose rats (Masson-Goldner Trichrome staining, 5 μm , $\times 10$)

图 1 复方司坦唑醇对 D-半乳糖大鼠胫骨上段骨组织形态学影响 (Masson-Goldner Trichrome 染色, 5 μm , $\times 10$)

复方司坦唑醇对D-半乳糖大鼠胫骨上段形态计量学动态参数的影响: 见表2。

表 2 复方司坦唑醇对 D-半乳糖大鼠胫骨上段动态参数的影响
Table 2 Effects of compound stanozolol on the dynamic histomorphometric parameters of proximal tibial metaphysis in D-galactose rats ($\bar{x} \pm s$)

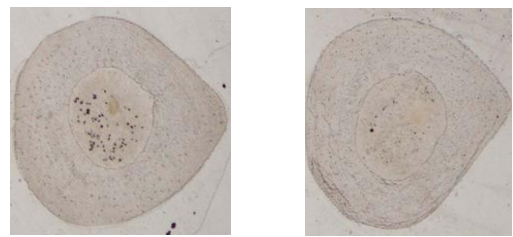
Group	n	%L.Pm (%)	MAR ($\mu\text{m}/\text{d}$)	BFR/BS (%/yr)	BFR/BV (%/yr)	BFR/TV (%/yr)
Normal control	10	11.4 \pm 4.3	1.2 \pm 0.4	5.2 \pm 2.3	154 \pm 70	23.0 \pm 11.8
D-galactose	10	8.8 \pm 7.1	0.8 \pm 0.5	3.5 \pm 4.0	115 \pm 127	12.0 \pm 13.7
Compound stanozolol	10	9.5 \pm 3.3	1.6 \pm 0.4 ^b	5.8 \pm 3.2	175 \pm 96	28.1 \pm 17.0 ^a

%L.Pm: percent labeled perimeter; MAR: mineral apposition rate; BFR/BS: surface-bone formation rate; BFR/BV: bone formation rate/area; TV: tissue volume; ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, vs. D-galactose group

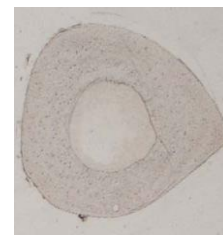
与正常对照组相比, D-半乳糖模型组的动态参数无明显变化, 说明D-半乳糖对大鼠胫骨上段的反映骨形成的参数变化不明显。与D-半乳糖模型组比较, 复方司坦唑醇组的骨矿化沉积率明显增加 ($P < 0.01$), 骨形成率明显增加 ($P < 0.05$), 提示复方司坦唑醇可促进D-半乳糖大鼠胫骨上段的骨形成。

2.3 复方司坦唑醇对D-半乳糖大鼠胫骨中段皮质骨形态计量学参数的影响

复方司坦唑醇对D-半乳糖大鼠胫骨中段皮质骨静态参数的影响: 见图2。



a: Normal control group b: D-galactose group



c: Compound stanozolol group

Figure 2 Effects of compound stanozolol on the static histomorphometric parameters of tibial shaft in D-galactose rats (9 μm , $\times 10$)

图 2 复方司坦唑醇对 D-半乳糖大鼠胫骨中段骨组织形态学影响 (9 μm , $\times 10$)

与正常对照组比较, D-半乳糖模型组大鼠的骨髓腔扩大, 皮质骨面积比例下降; 静态参数皮质骨面积百分数下降4.0% ($P < 0.01$), 骨髓腔面积百分数增加16.4% ($P < 0.01$), 提示D-半乳糖使大鼠胫骨中段皮质骨面积比例下降, 骨髓腔变大, 且均有显著性意义, 说

明D-半乳糖可引起大鼠皮质骨骨量丢失。与D-半乳糖模型组比较, 复方司坦唑醇组的皮质骨面积百分数、骨髓腔面积百分数无显著变化, 提示复方司坦唑醇对D-半乳糖大鼠胫骨中段的皮质骨骨量丢失的作用不大, 见表3。

表3 复方司坦唑醇对D-半乳糖大鼠胫骨中段皮质骨静态参数的影响
Table 3 Effects of compound stanozolol on the static histomorphometric parameters of tibial shaft in D-galactose rats ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Ct.Ar (mm ²)	%Ct.Ar (%)	%Ma.Ar (%)
Normal control	10	4.9±0.4	80.5±2.5	19.5±2.5
D-galactose	10	4.9±0.5	77.3±2.4 ^a	22.7±2.4 ^a
Compound stanozolol	10	4.8±0.4	77.2±2.9	22.8±2.9

Ct.Ar: cortical area; %Ct.Ar: percent cortical area; %Ma.Ar: percent marrow area; ^aP < 0.01, vs. normal control group

复方司坦唑醇对D-半乳糖大鼠胫骨中段皮质骨动态参数的影响: 见表4。

表4 复方司坦唑醇对D-半乳糖大鼠胫骨中段皮质骨动态参数的影响
Table 4 Effect of compound stanozolol on the dynamic histomorphometric parameters of tibial shaft in D-galactose rats ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	%P-L.Pm (%)	P-MAR (μm/d)	P-BFR/BS (%/year)
Normal control	10	77±29	1.6±0.6	126±71
D-galactose	10	76±20	1.8±0.4	137±51
Compound stanozolol	10	48±15 ^a	1.3±0.4	60±11 ^b

Group	n	%E-L.Pm (%)	E-MAR (μm/d)	E-BFR/BS (%/year)
Normal control	10	11.5±11.1	0.44±0.54	5.6±7.9
D-galactose	10	12.2±18.4	0.46±0.67	5.9±8.0
Compound stanozolol	10	2.7±2.4 ^a	0.00±0.00	0.0±0.0

%P-L.Pm: percent periosteal surface-labeled perimeter; P-MAR: periosteal surface-mineral apposition rate; P-BFR/BS: periosteal surface-bone formation rate; %E-L.Pm: percent endocortical surface-labeled perimeter; E-MAR: endocortical surface-mineral apposition rate; E-BFR/BS: endocortical surface-bone formation rate; ^aP < 0.05, ^bP < 0.01, vs. D-galactose group

与正常对照组相比, D-半乳糖模型组大鼠皮质骨内外膜的动态参数无明显变化($P > 0.05$), 提示D-半乳糖对大鼠皮质骨内外膜的骨形成作用无明显作用。与D-半乳糖模型组比较, 复方司坦唑醇组的骨外膜荧光周长百分数、骨外膜骨矿化沉积率、骨外膜骨形成率分别下降了36.9%($P < 0.05$)、27.8%($P < 0.05$)、56.1%($P < 0.05$), 提示复方司坦唑醇可抑制D-半乳糖大鼠皮质骨外膜的骨形成作用。

3 讨论

与正常对照组相比, D-半乳糖组大鼠胫骨上段松质

骨的骨量明显丢失、骨小梁密度明显降低而分离度显著增加。以上变化显示D-半乳糖可使胫骨上段松质骨结构发生明显变化, 呈现典型骨质疏松状态。此外, D-半乳糖组大鼠每毫米破骨细胞数、破骨细胞周长百分率明显增加, 大鼠皮下注射D-半乳糖后破骨细胞活性增加, 骨吸收活跃, 加速了骨质溶解, 此作用与大鼠皮下注射D-半乳糖后缺乏睾酮有关。正常骨代谢周期, 其骨形成和骨吸收维持在一种动态平衡状态中, 破骨细胞的骨吸收活动和成骨细胞的骨形成活动相互偶联, 不断进行着重建。由于睾酮的缺乏可使该偶联被打破, 平衡失调, 导致破骨细胞的骨吸收活动增强。

与正常对照组比较, D-半乳糖组大鼠的骨髓腔扩大, 皮质骨面积比例下降。可见, 皮下注射一定量的D-半乳糖后不同部位的骨骼的变化不同, 胫骨上段松质骨的骨小梁变化最明显, 其骨量丢失30.1%($P < 0.01$), 胫骨中段皮质骨仅丢失3.9%($P < 0.01$)。这些结果的变化可能与各部位的结构不同有关。松质骨是位于皮质骨内面紧密的小梁骨, 小梁间为骨髓, 虽然骨小梁只占了全部骨量的20%, 但其表面积占了总面积的80%。骨的重建活动即骨转换是在骨小梁表面进行, 松质骨小梁表面大, 发生在松质骨表面的骨转换比皮质骨高约9倍。因此, 当睾酮下降时, 增强的骨转换导致松质骨丢失较皮质骨早且严重。皮质骨是哺乳动物长骨骨量的主要组成成份, 占长骨骨量的80%, 可确保长骨的力学适应性。皮质骨和松质骨其骨材料成分和板层形式虽相同, 但疏松程度不同。胫骨中段皮质骨的结构致密, 血管和软组织少。在骨质疏松模型中, 皮质骨的骨丢失出现的比较慢, 如去卵巢模型, 短期内不出现皮质骨的丢失, 而糖皮质激素、维甲酸、制动等方法在不太长的时间内可诱发皮质骨的丢失^[20]。

与D-半乳糖组相比, 复方司坦唑醇组的骨小梁明显增多、增粗, 连续性良好, 提示复方司坦唑醇组抑制了D-半乳糖大鼠胫骨上段松质骨的骨吸收, 所以骨量增加。

与D-半乳糖模型组相比, 复方司坦唑醇组大鼠的骨髓腔、皮质骨面积比例无显著变化, 提示复方司坦唑醇对D-半乳糖大鼠胫骨中段的皮质骨骨量作用不大。可能是由于皮质骨对药物复方司坦唑醇组的反应程度不如松质骨敏感, 如治疗骨质疏松药物氟化物、双磷酸盐类以及PTH对皮质骨的效果不明显^[21-23]。

复方司坦唑醇是由吡拉西坦和司坦唑醇组成的复方制剂, 司坦唑醇是一种人工合成的同化类激素, 它的主要药理作用是促进蛋白质的合成, 并与钙盐沉积, 基质矿化、新骨形成有关, 通过中子活性测量发现司坦唑醇有提高机体钙含量以及促进骨合成的作用^[24]。资料显示, 该药能提高糖皮质激素大鼠的骨密度和骨力学性能^[25], 和黄芪合用能增加去卵巢大鼠的骨量, 具有促进骨形成

和抑制骨吸收作用^[26], 对治疗骨质疏松有一定的疗效。吡拉西坦是一种脑修复药物, 是一种抗脑衰老的药, 能促进中枢受损神经细胞的修复, 对抗D-半乳糖引起的中枢神经老化。实验结果显示, 复方司坦唑醇可对抗D-半乳糖大鼠胫骨上段松质骨的骨丢失, 使D-半乳糖大鼠股骨重量增加, 股骨的弹性载荷显著增加。但对D-半乳糖大鼠胫骨中段皮质骨的作用不明显, 对股骨有机质和无机质影响不大。因而, 应用复方司坦唑醇防治老年性骨质疏松时应注意其对不同部位骨骼的作用特点而合理应用。

4 参考文献

- [1] Fu LH, Hu H. Xinjiang Zhongyiyao. 2006;24(5):105-107. 付丽红, 胡辉. 老年性骨质疏松症的药物治疗进展[J]. 新疆中医药, 2006,24(5):105-107.
- [2] Wu MX. Shengwu Guke Cailiao Yu Linchuang Yanjiu. 2008;5(3):18-20. 武明鑫. 氟和氟加钙法对骨质疏松大鼠的骨量变化的影响[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2008,5(3):18-20.
- [3] Feng XL, Guo YJ. Zhongguo Difangbing Fangzhi Zazhi. 2009;24(3):182-184. 冯小乐, 郭英杰. 氟对成骨细胞的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2009, 24(3):182-184.
- [4] Yamaguchi M. Fluoride and bone metabolism. In Calcium. 2007; 17(2):217-223.
- [5] Yu M, Guo X. Guowai Yixue Yixue: Dili Fence. 2008;29(2):54-57. 于敏, 郭雄. 氟毒性代谢性骨病: 高氟摄入性骨-肾综合征[J]. 国外医学: 地理分册, 2008,29(2):54-57.
- [6] Zhang AJ, Zhu D. Zhongguo Difangbing Fangzhi Zazhi. 2009; 24(1):22-25. 张爱君, 朱岱. 氟对骨细胞凋亡的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2009, 24(1):22-25.
- [7] Xu Y, Wu T, Gu JL, et al. Zhongguo Laonianxue Zazhi. 2009;29(7):1710-1713. 许扬, 吴涛, 顾佳黎, 等. D-半乳糖诱导衰老动物模型研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(7):1710-1713.
- [8] Qu BC, Liu QF. Guangxi Yixue. 2009;31(7):918-920. 邱柏程, 刘庆丰. D-半乳糖大鼠衰老模型的评价[J]. 广西医学, 2009, 31(7):918-920.
- [9] Liu Y, Cheng QZ, Peng CH, et al. Wuhan Gongye Xueyuan Xuebao. 2009;28(1):32-34. 刘洋, 程清洲, 彭超华, 等. D-半乳糖致小鼠衰老模型的制作及效果评价[J]. 武汉工业学院学报, 2009, 28(1):32-34.
- [10] Qin HB, Yang CH, Fang YJ. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu Yu Linchuang Kangfu. 2009;13(7):1275-1278. 秦红兵, 杨朝晖, 范忆江. D-半乳糖诱导衰老小鼠模型的建立与评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009,13(7):1275-1278.
- [11] Pei LP, Dong FH, Hui BD, et al. Zhongyi Zhenggu. 2007;19(3):1-3. 裴凌鹏, 董福慧, 惠伯棣, 等. D-半乳糖致衰老作用对大鼠骨质的影响[J]. 中医正骨, 2007, 19(3):1-3.
- [12] Luo HM, Cui L, Wu T. Zhongguo Linchuang Yaolixue Yu Zhilixue. 2005;10(6):670-673. 罗红梅, 崔燎, 吴铁. D-半乳糖对雄性大鼠腰椎骨密度和血清睾酮含量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005,10(6):670-673.
- [13] Beneton MN, Yates AJ, Rogers S, et al. Stanozolol stimulates remodeling of trabecular bone and net formation of bone at the endocortical surface. Clin Sci Colch. 1991;81(4):543-549.
- [14] Hassager C. Changes in soft tissue body composition and plasma lipid metabolism during nandrolone decanoate therapy in postmenopausal osteoporotic women. Metabolism. 1989;38(3):238.
- [15] Liao B, Li L, Liu XY, et al. Yaoxue Fuwu Yu Yanjiu. 2007;7(1):32-36. 廖赞, 李玲, 刘学源, 等. 吡拉西坦对大鼠慢性脑缺血所致认知功能障碍和神经元损伤的保护作用[J]. 药学服务与研究, 2007, 7(1):32-36.
- [16] Nie HB, Zhou WD, Wu XJ, et al. Jiujiang Yixue. 2007;22(1):4-6. 聂红兵, 周卫东, 吴小鉴, 等. 吡拉西坦对局灶性脑梗死保护作用的实验研究[J]. 九江医学, 2007,22(1):4-6.
- [17] Han ZT, Huang FN, Fang ZY, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu Yu Linchuang Kangfu. 2006;10(30):98-100. 韩志涛, 黄福南, 房征宇, 等. 半乳糖拟衰老模型大鼠的神经递质受体机制[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2006,10(30):98-100.
- [18] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance Suggestions for the Care and Use of Laboratory Animals. 2006-09-30. 中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见. 2006-09-30.
- [19] Luo HM, Cui L, Wu T. Zhongguo Yaolixue Tongbao. 2004;20(10):1182-1185. 罗红梅, 崔燎, 吴铁. D-半乳糖对不同性别大鼠骨形态计量学的影响[J]. 中国药理学通报, 2004,20(10):1182-1185.
- [20] Zou ZZ. Beijing: Peoples' s Medical Publishing House. 2001:47-49. 邹仲之. 组织学与胚胎学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2001:47-49.
- [21] Riggs BL, Hodgson SF, Fallon M, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 1990;22:802-809.
- [22] Chappard D, Petitjean M, Alexandre C, et al. Cortical osteoclasts are less sensitive to etidronate than trabecular osteoclasts. J Bone Miner Res. 1991;6:673-680.
- [23] Reeve J, Davies UM, Hesp R, et al. Treatment of osteoporosis with human parathyroid peptide and observation on effect of sodium fluoride. Br J Med. 1990;301:314-318.
- [24] Kong DJ, Li E, Chen YC, et al. Zhongguo Guzhi Shusong Zazhi. 1999;5(3):23-26. 孔德娟, 李恩, 陈永春, 等. 晚期糖化终末产物对大鼠成骨细胞增殖和分化的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 1999,5(3):23-26.
- [25] Liao JM, Wu T, Li QN, et al. Diyi Junyi Daxue Xuebao. 2003;23(11):1117-1120. 廖进民, 吴铁, 李青南, 等. 司坦唑醇对实验性骨质疏松大鼠骨密度和力学性能的影响(英文)[J]. 第一军医大学学报, 2003,23(11):1117-1120.
- [26] Wang YD, Wu T, Liu XQ. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu Yu Linchuang Kangfu. 2006;10(23):105-107. 王永东, 吴铁, 刘晓青, 黄茂和司坦唑醇复方制剂干预去卵巢骨质疏松症大鼠胫骨中段皮质骨及上段松质骨形态计量学参数的变化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2006,10(23):105-107.

来自本文课题的更多信息一

基金资助: 湛江市科技计划项目(2008C04016)。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

课题的意义: 在发现与证明 D-半乳糖可致雄性大鼠脑衰老及骨质疏松的基础上, 进一步观察骨质疏松与脑衰老之间的联系, 为老年性骨质疏松的发病机制提供新的实验依据。

课题评估的“金标准”: 骨组织形态计量学观察骨量和骨显微结构的变化是课题主要结果指标评价的“金标准”。

设计或课题的偏倚与不足: 实验设计中如增加司坦唑醇组进行比较, 则其结果更能反映此复方的作用。

提供临床借鉴的价值: 在发现与证明吡拉西坦具有通过促进脑代谢预防骨质疏松的新用途的基础上, 进一步观察吡拉西坦与司坦唑醇组成的复方司坦唑醇对雄性大鼠脑衰老致骨质疏松的防治作用, 将该复方开发成更加优越的治疗老年性骨质疏松新药。