

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.46.006 [http://www.crter.org]

王袖和, 王长庆, 朱玉平, 张晓东. 雌激素干预骨质疏松大鼠牙槽骨改建过程中白细胞介素1的表达[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(46):8012-8017.

## 雌激素干预骨质疏松大鼠牙槽骨改建过程中白细胞介素1的表达

王袖和<sup>1</sup>, 王长庆<sup>2</sup>, 朱玉平<sup>2</sup>, 张晓东<sup>1</sup> (<sup>1</sup>中国兵器工业卫生研究所, 陕西省西安市 710065; <sup>2</sup>长庆总医院, 陕西省西安市 710065)

### 文章亮点:

1 大鼠是骨质疏松研究中使用最多的模型动物, 与其他动物相比, 大鼠能在较短的时间内在骨建造和骨改建周期变化中达到新的平衡, 其中大鼠去卵巢动物模型应用最广泛, 雌性大鼠在卵巢切除后, 其骨质变化和给予雌激素后的反应与人相似。

2 实验采用摘除双侧卵巢的方法成功构建了骨质疏松大鼠模型, 并运用外源性雌激素直接作用于受试大鼠, 从形态学和免疫组织化学的角度探讨了雌激素在治疗骨质疏松拔牙创牙槽骨改建过程中的作用机制。

3 结果显示, 3月龄SD雌性大鼠去卵巢8周后可发生骨质疏松, 雌激素缺乏可能诱导白细胞介素1分泌增加, 雌激素治疗对骨质疏松大鼠牙槽骨中白细胞介素1的表达有明显的抑制作用, 有利于骨质疏松牙槽骨改建和牙槽骨缺损修复。

### 关键词:

组织构建; 组织构架与生物活性因子; 骨质疏松; 雌激素; 卵巢切除; 白细胞介素1; 牙槽骨; 动物模型

### 主题词:

骨质疏松; 雌激素类; 卵巢切除术; 白细胞介素1

王袖和, 男, 1971年生, 甘肃省民勤县人, 汉族, 1995年南京医科大学毕业, 主要从事口腔种植修复方面的研究。

cqarxiu2008@163.com

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2013)46-08012-06

修回日期: 2013-08-13

(201306006/G·Y)

### 摘要

**背景:** 目前大鼠是骨质疏松研究中使用最多的模型动物, 其中大鼠去卵巢动物模型应用最广泛, 雌性大鼠在卵巢切除后, 其骨质变化和给予雌激素后的反应与人相似。

**目的:** 建立骨质疏松拔牙创愈合的大鼠动物模型, 研究雌激素应用对骨质疏松大鼠牙槽骨中白细胞介素1分布及表达的影响。

**方法:** 选用65只纯种3月龄雌性大鼠, 按随机数字表法分为2组, 骨质疏松模型组40只大鼠在全麻下摘除双侧卵巢, 25只假手术组摘除卵巢周围与之大小相同的脂肪组织, 常规饲养8周以建立大鼠骨质疏松模型。造模成功后全麻拔除大鼠左侧上颌磨牙, 病理彩色图像分析仪分析颌骨变化。在骨质疏松模型组中随机抽取15只皮下注射苯甲酸雌二醇作为雌激素治疗组。免疫组织化学法观察白细胞介素1在各组大鼠拔牙后牙槽骨改建过程中的表达变化。

**结果与结论:** 卵巢切除后, 骨质疏松模型组大鼠的骨小梁薄而少, 骨小梁间距变宽, 颌骨骨强度下降。应用雌激素治疗后, 发现雌激素治疗组白细胞介素1的阳性表达较骨质疏松组减少。提示3月龄SD雌性大鼠去卵巢8周后可发生骨质疏松, 雌激素治疗对骨质疏松大鼠拔牙创骨愈合牙槽骨中白细胞介素1表达有明显的抑制作用。

## Estrogen effects on interleukin-1 expression in alveolar bone remodeling of osteoporotic rats

Wang Xiu-he<sup>1</sup>, Wang Chang-qing<sup>2</sup>, Zhu Yu-ping<sup>2</sup>, Zhang Xiao-dong<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Health Institute of China North Industries Group Corporation, Xi'an 710065, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup>Changqing General Hospital, Xi'an 710065, Shaanxi Province, China)

### Abstract

**BACKGROUND:** Currently rats are the most frequently used animal for the models of osteoporosis and ovariectomized rat models have been widely applied due to ovariectomized female rats are similar to human body in bone mineral density changes and response after estrogen administration.

**OBJECTIVE:** To establish rat models of osteoporotic tooth extraction wound healing, and to investigate the effect of estrogen on the interleukin-1 expression and distribution in the remodeling of osteoporotic alveolar bone.

**METHODS:** Sixty-five purebred female rats, 3 months old, were randomly divided into two groups: osteoporosis model group ( $n=40$ ; ovariectomy under general anesthesia) and sham operation group ( $n=25$ ; fat tissue around ovary was removed). After 8-week feeding, osteoporosis models were established and the left upper molar was pulled out under general anesthesia. Histomorphometric parameters test was performed on the jaw bone. In osteoporosis model group, 15 rats were randomly selected to give subcutaneous injection of estradiol benzoate, as the estrogen treatment group. Immunohistochemical method was applied to observe the interleukin-1 expression in the remodeling of osteoporotic alveolar bone.

**RESULTS AND CONCLUSION:** After ovariectomy, the amount of trabecula decreased and the medullary cavity of

Wang Xiu-he, Health Institute of China North Industries Group Corporation, Xi'an 710065, Shaanxi Province, China  
cqarxiu2008@163.com

Accepted: 2013-08-13

the bone became larger, the jaw bone intensity decreased. After administration of estrogen, the positive expression of interleukin-1 was reduced as compared with osteoporosis model group. Experimental findings indicate that, osteoporosis can be detected in Sprague-Dawley female rats aged 3 months at 8 weeks after ovariectomy, and administration of estrogen can obviously decrease interleukin-1 positive expression in the remodeling of osteoporotic alveolar bone.

**Subject headings:** osteoporosis; estrogen; ovariectomy; interleukin-1

Wang XH, Wang CQ, Zhu YP, Zhang XD. Estrogen effects on interleukin-1 expression in alveolar bone remodeling of osteoporotic rats. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(46):8012-8017.

## 0 引言 Introduction

骨质疏松是一种以低骨量和骨组织微细结构破坏为特征, 导致脆性增加和发生骨折的一种全身性骨骼疾病。骨质疏松严重威胁老年人特别是绝经后妇女的身心健康, 而且随着国内人口老龄化的不断增长, 成为日益严重的社会问题。

颌骨作为全身骨骼系统的一个组成部分, 其骨质丢失是骨质疏松在口腔颌面部的局部表现。颌骨骨质丢失主要表现为颌骨高度和宽度的变化, 骨密度降低, 牙槽骨为全身骨骼系统中变化最为活跃的部分, 牙齿拔除后, 因咀嚼功能及机械刺激的减弱, 导致残存的牙槽骨不断的萎缩吸收, 逐渐降低其高度而失去原有的大小和形状。有研究表明: 骨质疏松影响骨吸收和骨形成的平衡, 剩余牙槽骨的高度与骨质疏松程度密切相关<sup>[1]</sup>。目前, 雌激素替代疗法是治疗骨质疏松最有效的一种方法, 雌激素可通过细胞受体及细胞因子途径发挥抗骨质疏松作用<sup>[2-3]</sup>。

目前, 大鼠是骨质疏松研究中使用最多的模型动物, 与其他动物相比, 大鼠能用较短的时间在骨建造和骨重建周期变化中达到新的平衡, 其中大鼠去卵巢动物模型应用最广泛, 雌性大鼠在卵巢切除后, 其骨质变化和给予雌激素后的反应与人相似。故文章利用免疫组化方法对成年雌性大鼠拔牙后牙槽骨改建过程中细胞因子白细胞介素1的表达进行研究, 并探讨此过程中雌激素对白细胞介素1表达的影响以及对拔牙创愈合过程中牙槽骨改建影响的机制, 为临床应用雌激素治疗骨质疏松条件下拔牙后骨吸收、促进骨形成提供理论和实践依据, 并探讨临床应用雌激素以减少绝经妇女拔牙创骨吸收和增加剩余牙槽骨量的可行性。

## 1 材料和方法 Materials and methods

**设计:** 随机对照动物实验。

**时间及地点:** 于2010年3月至8月在西安交通大学医学院地方病研究所(国家重点实验室)完成。

**材料:** 3月龄SD雌性大鼠65只, 体质量190-230 g, 由西安交通大学医学院实验动物中心提供, 为国家A级实验动物。实验过程中对动物的处置应符合2009年

《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

**雌激素干预骨质疏松大鼠牙槽骨改建实验的主要试剂:**

试剂	来源
兔抗鼠白细胞介素1单克隆抗体、即用型 SPA试剂盒、AEC显色试剂盒	福建迈新生物有限工程公司
苯甲酸雌二醇	上海第九制药厂

**方法:**

**骨质疏松动物模型的建立:** 将65只大鼠按随机数字表法分为2组: 模型组40只, 假手术组25只。大鼠适应性饲养1周后, 用20%乌拉坦, 5 mg/kg腹腔注射麻醉, 将动物仰卧并固定于手术台上, 无菌条件下打开腹腔, 模型组完整切除大鼠双侧卵巢, 假手术组切除卵巢周围与卵巢大小相当的一块脂肪组织<sup>[3]</sup>。术后保暖, 常规给予抗生素, 自由摄食。实验中所有动物于同等条件下分笼饲养, 自由进食与饮水, 各组饲料与饮用水相同。室温25℃左右。

**实验取材:** 造模后8周, 每组随机选5只大鼠处死, 取下颌骨进行组织学观察, 常规苏木精-伊红染色, 并用病理图像分析仪进行下颌骨骨计量学分析, 观察造模情况。

**骨组织形态计量学测量:** 取大鼠常规脱钙切片, 用Leica550 m彩色图像处理与分析系统进行骨组织形态计量学测量, 观察模型复制情况。

**拔牙创愈合动物模型的建立及雌激素对骨质疏松大鼠牙槽骨白细胞介素1表达的影响:** 确定模型复制成功后, 在全麻下用自制开口器及拔牙器械拔除所有大鼠左侧上颌磨牙, 术中、术后注意保暖。术后第1天给予10%蔗糖水灌胃, 第2天起恢复正常饮食。

**实验分组:** 将骨质疏松模型组大鼠按随机数字表法分为骨质疏松组和雌激素治疗组, 每组15只, 同时随机抽取假手术组大鼠15只。

**实验方法及取材:** 雌激素治疗组的15只大鼠给予皮下注射苯甲酸雌二醇10 μg/kg, 假手术组和骨质疏松组分别给予等量生理盐水, 腹腔注射, 3次/周。各组大鼠其他饲养条件均一致。在大鼠磨牙拔除后的1, 4, 8周时从各组随机抽取5只大鼠, 麻醉处死, 取其左侧上颌骨, 剔净软组织, 免疫组化常规处理。SPA免疫组化染色试剂盒进行染色, 一抗为兔抗鼠白细胞介素1单克隆抗体。

**主要观察指标:** 病理彩色图像分析仪分析颌骨变化, 观察骨小梁宽度及骨小梁间距; 免疫组织化学法观察白细胞介素1的分布及表达情况。

**统计学分析:** 由文章作者采用 SPSS 13.0软件包进行统计学处理, 两组数据t 检验, 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 均以双侧 $\alpha=0.05$ 为显著性检验水准。

## 2 结果 Results

**2.1 实验动物数量分析** 选择65只纯种3月龄雌性大鼠, 全部进入结果分析, 无脱失。

**2.2 骨质疏松症模型复制结果** 脱钙骨切片观察骨形态计量结果显示, 与假手术组相比骨质疏松模型组骨小梁宽度变窄( $P < 0.05$ ), 骨小梁间距变宽( $P < 0.05$ )。光镜下观察, 假手术组可见淡红色骨小梁排列整齐, 骨小梁丰富, 宽度适中, 未见骨小梁断裂, 髓腔小, 偶见破骨细胞。骨质疏松模型组大鼠的颌骨骨小梁较细, 排列稀疏, 小梁间距增大, 部分区域断裂, 骨髓腔增大, 腔壁可见破骨细胞。结果见表1及图1。

表1 造模后8周骨质疏松模型组及假手术组大鼠下颌骨骨组织骨计量学分析结果比较

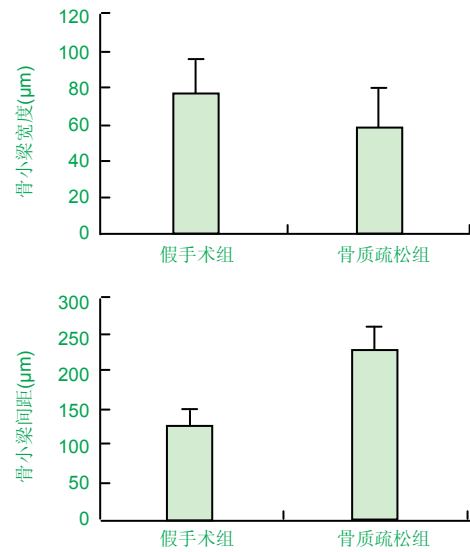
Table 1 Comparison of bone histomorphometry results in osteoporosis model group and sham operation group at 8 wk after modeling ( $\bar{x}\pm s, n=5, \mu\text{m}$ )

组别	骨小梁宽度	骨小梁间距
假手术组	77.25±18.69	126.57±21.20
骨质疏松模型组	59.83±19.77 <sup>a</sup>	229.78±29.16 <sup>a</sup>

与假手术组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

注: 结果显示, 与假手术组相比, 骨质疏松模型组骨小梁宽度变窄( $P < 0.05$ ), 骨小梁间距变宽( $P < 0.05$ )。

**2.3 光镜观察结果** 磨牙拔除后1周时, 假手术组白细胞介素1有阳性表达, 骨吸收处阳性表达较为明显, 阳性细胞主要为破骨细胞; 骨质疏松组白细胞介素1阳性表达较强, 同样也是骨吸收处表达明显, 阳性细胞主要为破骨细胞; 雌激素治疗组阳性表达主要在骨吸收处, 阳性细胞为破骨细胞。4周时, 假手术组白细胞介素1表达基本为阴性, 成骨活跃, 偶见成骨细胞呈阳性; 骨质疏松组白细胞介素1阳性表达减弱, 骨吸收部位破骨细胞呈阳性表达, 少量成骨细胞阳性表达; 雌激素治疗组白细胞介素1骨吸收部位破骨细胞阳性表达, 活跃的成骨细胞也成阳性表达。8周时, 假手术组白细胞介素1表达呈阴性; 骨质疏松组部分成骨细胞白细胞介素1呈阳性表达, 间质中少量成纤维细胞及血管中内皮细胞也呈阳性着色; 雌激素治疗组阳性程度明显下降。



注: 骨质疏松组骨小梁间距明显高于假手术组, 骨小梁宽度明显低于假手术组( $P < 0.05$ )。

图1 造模后8周骨质疏松模型组及假手术组大鼠下颌骨骨组织骨计量学分析结果

Figure 1 Analysis of bone histomorphometry in osteoporosis model group and sham operation group at 8 wk after modeling

拔牙后1周白细胞介素1染色的图像分析结果显示, 骨质疏松组平均灰度值明显低于假手术组, 而平均吸光度明显高于假手术组, 即骨质疏松组白细胞介素1免疫组化染色较假手术组强, 经统计学检验差异有非常显著性意义( $P < 0.01$ ); 同时骨质疏松组平均灰度也低于雌激素治疗组, 而平均吸光度高于雌激素治疗组, 即雌激素治疗组白细胞介素1免疫组化染色较骨质疏松组弱, 经统计学检验差异有非常显著性意义( $P < 0.01$ )。结果见表2, 图2-10。

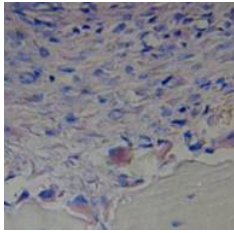
表2 大鼠磨牙拔除后1周白细胞介素1染色的图像分析结果比较

Table 2 Stained image analysis of interleukin-1 at 1 wk after molar extraction ( $\bar{x}\pm s, n=5$ )

组别	平均灰度	平均吸光度
假手术组	119.95±4.60 <sup>a</sup>	0.12±0.018 <sup>a</sup>
骨质疏松组	87.60±4.88	0.41±0.035
雌激素治疗组	108.63±5.35 <sup>a</sup>	0.16±0.030 <sup>a</sup>

与骨质疏松组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

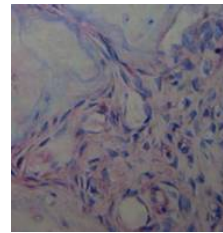
注: 骨质疏松组平均灰度值明显低于假手术组及雌激素治疗组, 而平均吸光度明显高于假手术组及雌激素治疗组( $P < 0.01$ ), 提示雌激素治疗组白细胞介素1免疫组化染色较骨质疏松组弱。



注: 白细胞介素 1 阳性表达, 骨吸收处阳性表达较为明显, 阳性细胞主要为破骨细胞; 间质中少量血管内皮细胞及成纤维细胞呈弱阳性表达。

图 2 拔牙后 1 周假手术组大鼠上颌牙槽骨中白细胞介素 1 免疫组化染色光学显微镜观察结果(SPA, ×400)

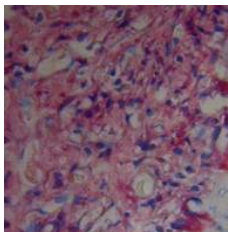
Figure 2 The positive interleukin-1 immunoreactivities observed by light microscope in sham operation group at 1 wk after extraction (SPA, ×400)



注: 假手术对照组白细胞介素 1 表达明显减弱, 成骨活跃, 偶见成骨细胞呈阳性; 在间质中个别血管内皮细胞呈阳性。

图 5 拔牙后 4 周假手术组大鼠上颌牙槽骨中白细胞介素 1 免疫组化染色光学显微镜观察结果(SPA, ×400)

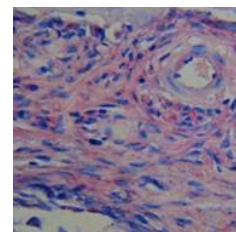
Figure 5 The positive interleukin-1 immunoreactivities observed by light microscope in sham operation group at 4 wk after extraction (SPA, ×400)



注: 白细胞介素 1 阳性表达较强, 同样也是骨吸收处表达明显, 阳性细胞主要为破骨细胞; 间质中少量血管内皮细胞及成纤维细胞呈较弱阳性表达。

图 3 拔牙后 1 周骨质疏松组大鼠上颌牙槽骨中白细胞介素 1 免疫组化染色光学显微镜观察结果(SPA, ×400)

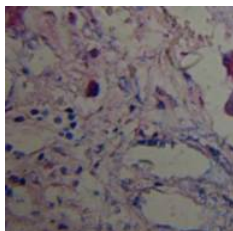
Figure 3 The positive interleukin-1 immunoreactivities observed by light microscope in osteoporosis model group at 1 wk after extraction (SPA, ×400)



注: 骨质疏松组白细胞介素 1 阳性表达减弱, 骨吸收部位破骨细胞呈阳性表达, 少量成骨细胞阳性表达; 间质中血管内皮细胞呈阳性。

图 6 拔牙后 4 周骨质疏松组大鼠上颌牙槽骨中白细胞介素 1 免疫组化染色光学显微镜观察结果(SPA, ×400)

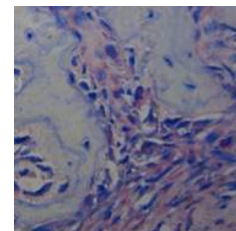
Figure 6 The positive interleukin-1 immunoreactivities observed by light microscope in osteoporosis model group at 4 wk after extraction (SPA, ×400)



注: 雌激素治疗组阳性表达主要在骨吸收处, 阳性细胞为破骨细胞, 其余大部分区域为阴性表达。

图 4 拔牙后 1 周雌激素治疗组大鼠上颌牙槽骨中白细胞介素 1 免疫组化染色光学显微镜观察结果(SPA, ×400)

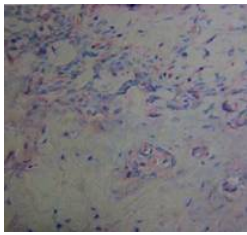
Figure 4 The positive interleukin-1 immunoreactivities observed by light microscope in estrogen treatment group at 1 wk after extraction (SPA, ×400)



注: 成骨活跃, 局部仍见骨吸收, 骨吸收部位破骨细胞阳性表达, 活跃的成骨细胞也呈阳性表达。

图 7 拔牙后 4 周雌激素治疗组大鼠上颌牙槽骨中白细胞介素 1 免疫组化染色光学显微镜观察结果(SPA, ×400)

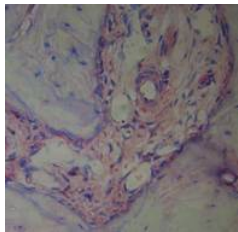
Figure 7 The positive interleukin-1 immunoreactivities observed by light microscope in estrogen treatment group at 4 wk after extraction (SPA, ×400)



注: 8周时, 假手术对照组白细胞介素1表达基本呈阴性, 偶见成骨细胞呈阳性。

图8 拔牙后8周假手术组大鼠上颌牙槽骨中白细胞介素1免疫组化染色光学显微镜观察结果(SPA,  $\times 400$ )

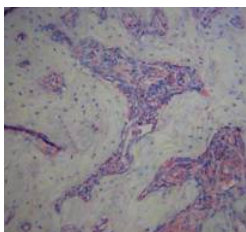
Figure 8 The positive interleukin-1 immunoreactivities observed by light microscope in sham operation group at 8 wk after extraction (SPA,  $\times 400$ )



注: 骨质疏松组部分成骨细胞白细胞介素1呈阳性表达, 间质中少量成纤维细胞及血管中内皮细胞也呈阳性着色。

图9 拔牙后8周骨质疏松组大鼠上颌牙槽骨中白细胞介素1免疫组化染色光学显微镜观察结果(SPA,  $\times 400$ )

Figure 9 The positive interleukin-1 immunoreactivities observed by light microscope in osteoporosis model group at 8 wk after extraction (SPA,  $\times 400$ )



注: 雌激素治疗组阳性程度明显下降, 部分成骨细胞及血管内皮细胞呈阳性表达。

图10 拔牙后8周雌激素治疗组大鼠上颌牙槽骨中白细胞介素1免疫组化染色光学显微镜观察结果(SPA,  $\times 400$ )

Figure 10 The positive interleukin-1 immunoreactivities observed by light microscope in estrogen treatment group at 8 wk after extraction (SPA,  $\times 400$ )

### 3 讨论 Discussion

目前大鼠是骨质疏松研究中使用最为广泛的模型动物, 摘除成熟大鼠双侧卵巢建立绝经后骨质疏松症动物模型是目前常用的方法, 该模型与人类绝经后骨质疏松的特征基本相似<sup>[4]</sup>, 目前此模型成功率高, 稳定可靠, 适用范围广, 是最常用的模型。本实验选用3月龄大鼠, 选用摘除双侧卵巢的方法造模。用于判断骨质疏松动物模型是否成功的指标很多, 主要有生化指标的测量、骨密度测量、骨组织计量学观察、骨生物力学指标检测等。在上述指标中, 最能判定模型是否成功的还是骨量和骨组织显微结构变化这两项。骨组织形态计量学技术是通过骨形成和骨吸收参数的测量、计算和分析来判断模型是否成立的一种可靠方法, 其静态参数可直接反映骨量和骨组织显微结构变化, 动态参数可观察骨代谢的动态过程。研究表明, 骨质疏松不但使躯干骨骨密度降低, 而且使颌骨骨密度降低, 引起颌骨的骨丧失, 两者呈现一致性<sup>[5-8]</sup>, 同时研究资料还表明骨质疏松可影响拔牙创的骨愈合<sup>[9-10]</sup>, 而雌激素可以治疗骨质疏松, 其途径可能是通过细胞受体或细胞因子途径, 但其详细作用机制尚需开展进一步研究<sup>[11-14]</sup>。

实验对8周时模型组及假手术组大鼠进行下颌骨骨组织形态学检测, 结果显示模型组大鼠颌骨的骨小梁变细, 排列稀疏, 小梁间距变大, 部分区域断裂, 骨髓腔增大, 腔壁可见破骨细胞, 且与假手术组相比差异有显著性意义, 表明骨吸收和骨形成增强。脱钙骨切片观察骨形态学结果显示去卵巢组骨小梁宽度变窄, 骨小梁间距变宽。以上特征均表明下颌骨出现了骨质疏松的基本特征, 说明本实验骨质疏松模型复制是成功的, 可用于下一步的研究。大鼠上颌牙槽骨松质骨较下颌丰富, 且牙槽突为全骨骨骼系统中变化最为明显的部位, 有利于实验中对骨质疏松的观察与研究, 故选择拔除大鼠左侧上颌骨磨牙建立拔牙创愈合动物模型。

白细胞介素1是破骨细胞激活因子中的一种<sup>[15-16]</sup>, 可以有效刺激骨吸收。研究表明白细胞介素1促进骨吸收的机制是通过介导细胞因子和激素使破骨细胞前体细胞分化成熟, 增强破骨细胞活性。此外, 白细胞介素1还可促进骨髓细胞形成破骨细胞, 并可介导白细胞介素6诱导的破骨细胞的形成<sup>[16-17]</sup>, 还有报道白细胞介素1可刺激大鼠成骨细胞合成胶原酶, 从而促进骨基质的降解<sup>[17-20]</sup>。本实验通过建立骨质疏松大鼠拔牙创愈合动物模型, 运用免疫组化的方法, 观察白细胞介素1在骨质疏松及雌激素治疗后的牙槽骨中的表达, 结果显示, 拔牙1周后, 假手术对照组及雌激素治疗组骨吸收处白细胞介素1表达呈阳性, 而骨质疏松组白细胞介素1的表达明显比上述两组强, 破骨细胞阳性表达更为明显, 间质

中的血管内皮细胞及成纤维细胞呈弱阳性表达, 图像分析结果也显示骨质疏松组白细胞介素1阳性表达明显增强, 而雌激素治疗组白细胞介素1的表达较骨质疏松组明显减弱, 经统计学检验, 差异有显著性意义。拔牙4周后, 骨质疏松组骨吸收处破骨细胞及少量血管内皮细胞白细胞介素1表达仍呈阳性, 假手术对照组及雌激素治疗组白细胞介素1基本呈阴性表达。拔牙8周后, 3组白细胞介素1的阳性表达都明显减弱, 无明显差别。

综上所述, 3月龄SD雌性大鼠去卵巢8周后可发生骨质疏松, 雌激素缺乏可能诱导白细胞介素1分泌增加, 雌激素治疗对骨质疏松大鼠牙槽骨中白细胞介素1的表达有明显的抑制作用, 有利于骨质疏松牙槽骨改建和牙槽骨缺损修复。

**作者贡献:** 王袖和负责实验设计及实施, 王长庆负责动物饲养及实验检测, 朱玉平负责实验数据分析; 张晓东负责动物实验。

**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。

**伦理要求:** 实验过程中对动物的处置符合2009年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

**学术术语:** 雌激素替代疗法-目前雌激素替代疗法是当今治疗骨质疏松最有效的一种方法, 雌激素可通过细胞受体及细胞因子途径发挥抗骨质疏松作用。

**作者声明:** 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

#### 4 参考文献 References

- [1] Toshihiro, Ishijima T, Hashikawa Y, et al. Osteoporosis and reduction of residual ridge in edentulous patients. *J Prosthet Dent.* 1993;69(1):49.
- [2] Bolscher MT, Netelebos JC, Barto R, et al. Estrogen regulation of intestinal calcium absorption in the intact ovariectomized adult rat. *J Bone Miner Res.* 1999;14: 1197-1202.
- [3] Ozmen B, Kirmaz C, Aydin K, et al. Influence of the selective estrogen receptor modulator on IL-6, TNF-alpha, TGF-beta1 and bone turnover markers in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Eur Cytokine Netw.* 2007; 18(3):148-153.
- [4] 李红祥. 去势大鼠骨质疏松模型的研究[J]. *现代预防医学*, 1992, 19(1):5.
- [5] 王敏, 袁绍云. 全身骨密度, 下颌骨密度与无牙颌牙槽骨吸收关系的初步研究[J]. *现代口腔医学杂志*, 1991, 8(3):174-176.
- [6] 朱晓滨, 于世凤, 史凤芹. 骨质疏松症患者下颌骨骨密度的分析研究[J]. *现代口腔医学杂志*, 1996, 10(2):78-80.
- [7] Wende JW, Sara G, Maurizio G, et al. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol.* 1996; 67(105):1076.
- [8] 杜莉, 胡国瑜. 大鼠雌激素低下时下颌骨和股骨同位素测定的比较[J]. *华西口腔医学杂志*, 1995, 13(3):2044.
- [9] Shimizu M, Sasaki T, Ishihara A, et al. Bone wound healing after maxillary molar extraction in ovariectomized aged rats. *J Electron Microsc.* 1998;47(5):517-526.
- [10] Tanaka S, Shimizu M, Debari K, et al. Acute effects of ovariectomy on wound healing of alveolar bone after maxillary molar extraction in aged rats. *Anat Rec.* 2002;262:203-212.
- [11] Lim SK, Won YJ, Lee HC, et al. A PCR analysis of ER and ER mRNA abundance in bats and the effect of ovariectomy. *J Bone Miner Res.* 1999, 14: 1189-1196.
- [12] Bolscher MT, Netelebos JC, Barto R, et al. Estrogen regulation of intestinal calcium absorption in the intact and ovariectomized adult rat. *J Bone Miner Res.* 1999, 14: 1197-1202.
- [13] Suda T, Nakamura I, Jimi E, et al. Regulation of osteoclast function. *J Bone Miner Res.* 1997;12: 869-879.
- [14] Frost HU. On the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss: a new model. *J Bone Miner Res.* 1999;14: 1473-1477.
- [15] Ishikawa H, Tanaka H, Iwato K, et al. Effect of glucocorticoids on the biologic activities of myeloma cells: inhibition of interleukin beta osteoclast activating factor-induced bone resorption. *Blood.* 1990;75:175.
- [16] Pfeilschifter J, Chenu C, Bird A, et al. Interleukin-1 and tumornecrosis factor stimulate the formation of human osteoclastlike cells in vitro. *J Bone Miner Res.* 1989;4:11310.
- [17] Shen V, Kohler G, Jeffrey J. Human osteoblast in vitro secrete tissue inhibitor of metallo proteinase and gelatinase but not interstitial collagen as major cellular production. *J Clin Invest.* 1989;84(2):686-694.
- [18] Robert B, Kimble JL, Vannice DC, et al. Interleukin-1 receptor antagonist decrease bone loss and resorption in ovariectomized rats. *J Clin Invest.* 1994;93:1959-1967.
- [19] Ellies LG, Aubin JE. Temporal sequence of Interleukin-1-mediated stimulation and inhibition of bone formation by isolated fetal rat calvaria cell in vitro. *Cytokine.* 1990;2:43017.
- [20] 李潇, 丁寅, 金作霖, 等. 雌激素对骨质疏松大鼠牙槽骨改建及 IL-1表达的影响[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2000, 10(1):16-18.