

# 不同种药物干预骨质疏松模型大鼠股骨压缩力学的变化

齐兵<sup>1</sup>, 戴维群<sup>1</sup>, 尤建宇<sup>2</sup>, 李晓丽<sup>1</sup>(吉林大学中日联谊医院, <sup>1</sup>药理学部, <sup>2</sup>骨科, 吉林省长春市 130031)

## 文章亮点:

- 1 以压缩力学性能指标判断以丹杞颗粒、依普拉芬、结合型雌激素倍美力、阿法 D<sub>3</sub> 治疗骨质疏松模型大鼠效果罕见报道。
- 2 实验构建骨质疏松动物模型, 以生物力学的观点探讨丹杞颗粒、依普拉芬、结合型雌激素倍美力、阿法 D<sub>3</sub> 干预治疗骨质疏松模型大鼠的效果。结果说明, 模型组大鼠由于骨质疏松导致股骨压缩力学特性发生改变, 依普拉芬、结合型雌激素组大鼠压缩力学特性均有一定提高, 丹杞颗粒效果最好。

## 关键词:

组织构建; 骨组织工程; 老龄; 骨质疏松; 动物模型; 药物治疗; 压缩; 力学特性

## 主题词:

骨质疏松; 卵巢切除; 生物力学; 组织工程

## 摘要

**背景:** 力学性能指标是评价药物治疗骨质疏松动物模型效果的重要方法, 以压缩力学性能指标评价多种药物治疗老龄雌性骨质疏松模型动物的效果评价鲜有报道。

**目的:** 对大鼠股骨进行压缩力学性能实验, 确定不同药物治疗骨质疏松的效果。

**方法:** Wistar 雌性大鼠 36 只随机分为 6 组: 正常组对照组、模型组, 丹杞颗粒组, 阿法 D<sub>3</sub> 组, 结合型雌激素组, 依普拉芬组, 每组 6 只。除正常组对照组外以去卵巢法复制老龄骨质疏松动物模型, 分别以丹杞颗粒、依普拉芬、结合型雌激素(倍美力片)、阿法 D<sub>3</sub> 进行治疗, 饲养 15 周后以腹主动脉放血法处死大鼠, 取大鼠左、右侧股骨在电子万能试验机上以 5 mm/min 实验速度进行压缩实验。

**结果与结论:** 骨质疏松模型组大鼠股骨最大载荷、最大位移、最大应变、弹性模量显著低于正常对照组、丹杞颗粒、依普拉芬、结合型雌激素组( $P < 0.05$ ); 阿法 D<sub>3</sub> 组各项力学性能指标与模型组差异无显著性意义( $P > 0.05$ ); 丹杞颗粒治疗组上述指标与正常对照组大鼠差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。结果说明, 模型组大鼠由于骨质疏松导致股骨压缩力学特性发生改变。依普拉芬、结合型雌激素组均能提高大鼠股骨压缩力学特性, 丹杞颗粒效果最好。

齐兵, 戴维群, 尤建宇, 李晓丽. 不同种药物干预骨质疏松模型大鼠股骨压缩力学的变化[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(42): 6770-6775.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.42.009

## Femoral compression variation in osteoporosis rats after intervention with different drugs

Qi Bing<sup>1</sup>, Dai Wei-qun<sup>1</sup>, You Jian-yu<sup>2</sup>, Li Xiao-li<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Department of Pharmacy, <sup>2</sup>Department of Orthopedics, Sino Japanese Union Hospital, Jilin University, Changchun 130031, Jilin Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** The mechanical index is an important method for the evaluation of the therapeutic efficiency of drug treatment for osteoporosis animal models.

**OBJECTIVE:** To explore the effects of various drug treatments on osteoporosis through a mechanical performance test about the femoral compression of rats.

**METHODS:** Thirty-six Wistar female rats were randomized into six groups: normal control group, model group, Dan Qi particles group, alpha-D3 group, premarin group, ipriflavone group, with six rats in each group. Osteoporosis models were made in all groups except for the normal control group, and after modeling, the rats in different groups were treated with Dan Qi particles, alpha-D3 group, premarin and ipriflavone, respectively. After 15 weeks, the rats were killed by abdominal aortic bloodletting to take out the left and right femurs that were placed on a universal testing machine to perform a compressive test at a speed of 5 mm/min.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The maximum load, maximum stress, maximum displacement, maximum strain, and elastic modulus were significantly lower in the model group than the other four groups ( $P < 0.05$ ). There was no difference in different mechanical parameters between alpha-D3 group and model group as well as between Dan Qi particles group and normal control group ( $P > 0.05$ ). These findings indicate that osteoporosis leads to the variation of compression mechanical properties of the femur. There are good compression mechanical properties of the femur after treatment with premarin and ipriflavone, and Dan Qi particles has the best effect.

齐兵, 女, 1962 年生, 汉族, 吉林省长春市人, 副主任药师, 主要从事医院药学管理与生物医学工程研究。

通讯作者: 李晓丽, 主管药师, 吉林大学中日联谊医院药学部, 吉林省长春市 130031

中图分类号: R318

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344

(2015)42-06770-06

稿件接受: 2015-07-24

http://www.crter.org

Qi Bing, Associate chief pharmacist, Department of Pharmacy, Sino Japanese Union Hospital, Jilin University, Changchun 130031, Jilin Province, China

Corresponding author: Li Xiao-li, Pharmacist in charge, Department of Pharmacy, Sino Japanese Union Hospital, Jilin University, Changchun 130031, Jilin Province, China

Accepted: 2015-07-24

**Subject headings:** Osteoporosis; Ovariectomy; Biomechanics; Tissue Engineering

Qi B, Dai WQ, You JY, Li XL. Femoral compression variation in osteoporosis rats after intervention with different drugs. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2015;19(42):6770-6775.

## 0 引言 Introduction

随着人口寿命的不断增加, 作为退行性重要疾病之一的骨质疏松症及引起的骨折已经成为一个严重的社会问题而备受各国政府及老年学者的关注。绝经后骨质疏松症是一种多因多果的全身性骨骼疾病, 其发病机制目前还不完全清楚<sup>[1-2]</sup>。

骨密度是目前临床上用于衡量骨质疏松症药物疗效的重要指标, 然而近期的研究表明骨密度与骨折发生率并不存在密切相关关系<sup>[3]</sup>。在骨质疏松的研究中, 体内动物实验被广泛使用, 评价骨质疏松新药的有效性必须进行体内动物实验。通过观察药物对病理、实验动物的生理功能、生化指标及骨组织形态方面的影响, 以判断药物对动物疾病的治疗效果。体内动物实验是对临床研究的补充, 当药物主要作用是减少骨质疏松的脆性骨折倾向时, 就难以用人体实验考察药物的作用效果, 而通过动物实验的生物力学分析则能对药物进行评价<sup>[4]</sup>。国内外学者对骨质疏松的预防、诊断、治疗做了大量的研究<sup>[5-14]</sup>, 关于骨质疏松老年尸体骨和骨质疏松实验性动物骨的生物力学特性已有一定的研究<sup>[15-18]</sup>。

以往的研究多以人尸体骨或骨质疏松模型动物骨为研究对象, 以丹杞颗粒、依普拉芬、结合型雌激素、阿法D<sub>3</sub>预防和治疗骨质疏松模型动物, 取各组动物股骨进行压缩实验研究鲜有报道。本次实验以去卵巢法复制实验大鼠骨质疏松模型, 分别对实验大鼠服用以丹杞颗粒、依普拉芬、结合型雌激素、阿法D<sub>3</sub>预防和治疗骨质疏松。取各组大鼠股骨进行压缩力学性能实验, 以压缩力学性能指标判定各种药物的治疗效果, 得出了一些结论, 对实验结果进行分析讨论。

## 1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验。

1.2 时间及地点 于2014年8月至2015年3月在吉林大学力学实验中心完成。

1.3 材料

**实验动物:** 实验动物选用体质量280-300 g的10月龄Wistar雌性大鼠, 由长春高新医学实验动物实验中心提供。许可证: SCXK(吉)2003-00040。

不同药物干预骨质疏松大鼠动物实验用药物:

药品	来源
依普拉芬	武汉制药厂
中成药丹杞颗粒	邯郸摩罗丹制药有限公司
阿法 D <sub>3</sub>	昆明贝克若顿制药有限公司
结合型雌激素(商品名倍美力)	苏州立达制药有限公司

## 1.4 实验方法

1.4.1 动物分组 将36只大鼠随机分成6组, 组间体质量差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。分别设为正常组对照组6只、模型组6只, 丹杞颗粒组6只, 阿法D<sub>3</sub>组6只, 结合型雌激素组6只, 依普拉芬组6只。所有动物自由摄食、饮水。除正常对照组外其他5组实验动物于0周摘除双侧卵巢, 对丹杞颗粒治疗组动物每日给服0.9 g/kg, 依普拉芬治疗组动物每日给服依普拉芬1 mg/kg, 对阿法D<sub>3</sub>组大鼠每日给服阿法D<sub>3</sub> 0.1 mg/kg, 对结合型雌激素组动物每日给服结合型雌激素0.3 mg/kg。

1.4.2 标本处理 各组大鼠饲养15周后以腹主动脉放血法处死, 取大鼠左、右侧股骨, 用以生理盐水浸湿的纱布包裹试样, 置于-20 °C冰箱内保存。试样存放3 d后, 取出试样, 在常温下解冻后, 以读数显微镜测量各组试样的长度和直径, 样长32.2-32.8 mm, 直径1.99-2.14 mm。分别将每个试样两端置于外径为10 mm、内径为6 mm、深为5 mm的模具内, 向模具内填充稀释的牙托粉和快干胶; 固化后待用。

1.4.3 压缩实验 实验装置采用日本岛津AG-10TA自动控制电子万能试验机, 载荷通过载荷传感器传递, 载荷通过载荷传感器传递, 应变通过机器的应变单元传递, 实验结束后, 计算机自动输出实验结果。

分别将每个试样置于试验机的工作台上, 大鼠股骨为生物黏弹性材料, 所以实验前必须对试样进行预调处理, 本实验按参考文献<sup>[15-16]</sup>的方法对每个试样预调处理后进行实验。以5 mm/min的实验速度对试样施加压应力, 直至试样破坏。为使试样保湿实验过程中不断的向试样淋液。实验结束后打印机自动打印出每个试样的压缩实验数据。

1.5 主要观察指标 各组大鼠最大载荷、最大位移、最大应变、最大应力、弹性模量。

1.6 统计学分析 用Chicago, IL, USA SPSS 16.0软件包进行数据分析, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 将实验数据用单因素方差分析方法进行统计分析, 组间比较采用Sceffe法,  $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

## 2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 实验选用大鼠30只, 分为6组, 实验过程无脱失, 进入结果分析30只。

2.2 各组大鼠股骨压缩实验结果 各组大鼠股骨压缩实验最大载荷、最大位移、弹性载荷、弹性位移经统计分析和 $t$ 检验结果见表1。

各组大鼠股骨压缩实验最大应力、最大应变、弹性应力、弹性应变、弹性模量经统计分析和 $t$ 检验结果见表2。

各组大鼠股骨最大载荷、弹性载荷直方图见图1。

表 1 各组大鼠股骨压缩实验最大载荷、最大位移、弹性载荷、弹性位移结果 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Maximum load, maximum displacement, elastic load, elastic displacement in the compression mechanical test in different groups

组别	最大载荷(N)	最大位移(mm)	弹性载荷(N)	弹性位移(mm)
正常对照组	400.8±10.6	0.58±0.06	342.1±8.06	0.41±0.03
模型组	326.3±9.2	0.45±0.05	296.4±11.21	0.33±0.04
丹杞颗粒组	399.2±11.4	0.57±0.04	343.8±15.34	0.40±0.05
依普拉芬组	382.6±12.5	0.56±0.03	337.3±14.69	0.38±0.04
结合型雌激素组	368.7±10.8	0.51±0.06	332.6±15.73	0.36±0.03
阿法 D <sub>3</sub> 组	331.2±9.6	0.47±0.06	297.1±14.27	0.33±0.04

表注: 骨质疏松动物模型组各指标显著低于其他各组( $P < 0.05$ ), 丹杞颗粒治疗组各指标与正常对照组大鼠差异不显著( $P > 0.05$ )。

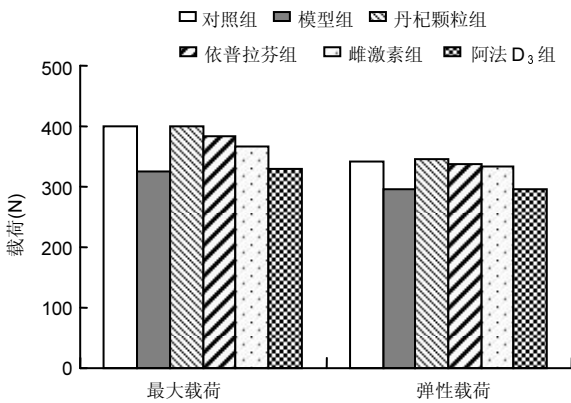


图 1 各组大鼠股骨最大载荷、弹性载荷直方图  
Figure 1 Histogram of the maximum load and elastic load of the rat femur in different groups

图注: 模型组股骨最大载荷、弹性载荷显著低于正常对照组、丹杞颗粒、依普拉芬、结合型雌激素治疗组( $P < 0.05$ ), 丹杞颗粒组与正常对照组大鼠差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

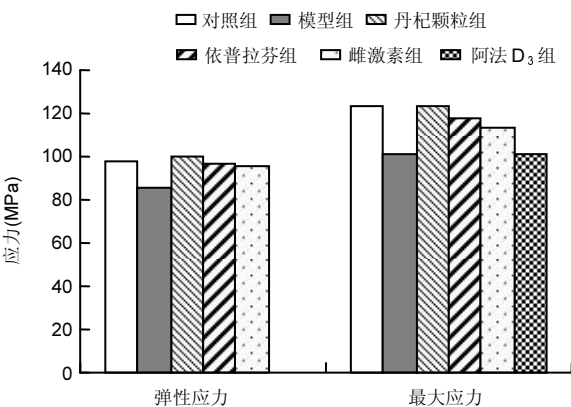


图 3 各组大鼠股骨弹性应力、最大应力直方图  
Figure 3 Histogram of the elastic stress and maximum stress of the rat femur in different groups

图注: 模型组股骨最大应力、弹性应力显著低于正常对照组、丹杞颗粒、依普拉芬、结合型、雌激素倍美力治疗组( $P < 0.05$ ), 丹杞颗粒组与正常对照组大鼠差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

表 2 各组大鼠股骨压缩实验最大应力、最大应变、弹性应力、弹性应变、弹性模量结果 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 The maximum stress, maximum strain, elastic stress, elastic strain and elastic modulus in the compression mechanical test in different groups

组别	弹性应力 (MPa)	弹性应变 (%)	最大应力 (MPa)	最大应变 (%)	弹性模量 (MPa)
正常对照组	98.3±9.2	1.29±0.05	123.4±6.3	1.82±0.16	2 896.2±112.4
模型组	85.2±7.6	1.04±0.04	100.7±5.8	1.42±0.20	2 537.4±109.6
丹杞颗粒组	99.6±10.3	1.28±0.03	123.0±7.6	1.81±0.22	2 878.8±126.2
依普拉芬组	97.0±8.6	1.23±0.03	118.0±6.4	1.76±0.18	2 783.7±108.3
结合型雌激素组	95.7±7.2	1.18±0.04	113.7±8.2	1.62±0.14	2 651.1±99.4
阿法 D <sub>3</sub> 组	86.2±6.9	1.08±0.03	101.2±7.1	1.48±0.17	2 558.6±104.2

表注: 骨质疏松动物模型组各指标显著低于其他各组( $P < 0.05$ ), 丹杞颗粒治疗组各指标与正常对照组大鼠差异不显著( $P > 0.05$ )。

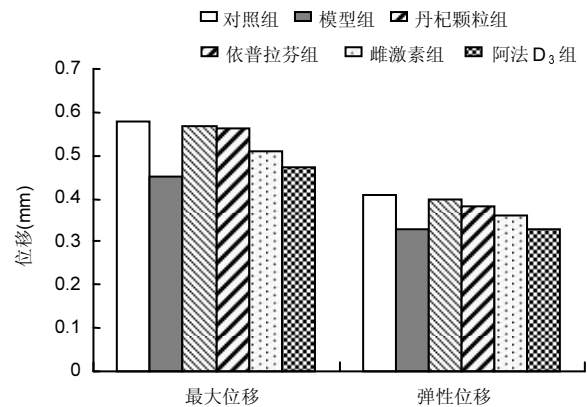


图 2 各组大鼠股骨最大位移、弹性位移直方图  
Figure 2 Histogram of the maximum displacement and elastic displacement of the rat femur in different groups

图注: 骨质疏松动物模型组股骨最大位移、弹性位移显著低于正常对照组、丹杞颗粒、依普拉芬、结合型雌激素治疗组( $P < 0.05$ ), 丹杞颗粒组与正常对照组大鼠差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

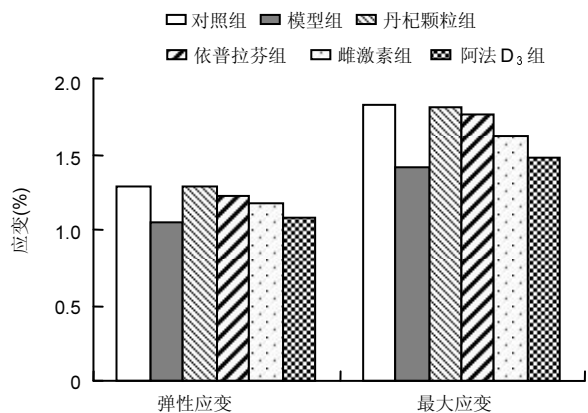


图 4 各组大鼠股骨弹性应变、最大应变直方图  
Figure 4 Histogram of the elastic strain and maximum strain of the rat femur in different groups

图注: 模型组股骨最大应变、弹性应变显著低于正常对照组、丹杞颗粒、依普拉芬、结合型、雌激素倍美力治疗组( $P < 0.05$ ), 丹杞颗粒组与正常对照组大鼠差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

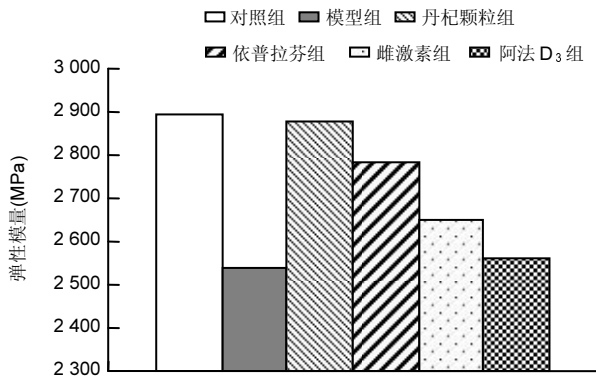


图5 各组大鼠股骨弹性模量直方图  
Figure 5 Histogram of the elastic modulus of the rat femur in different groups

图注: 模型组股骨弹性模量显著低于正常对照组、丹杞颗粒、依普拉芬、结合型、雌激素倍美力治疗组( $P < 0.05$ ), 丹杞颗粒组与正常对照组差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

各组大鼠股骨最大位移、弹性位移直方图见图2。  
各组大鼠股骨弹性应力、最大应力直方图见图3。  
各组大鼠股骨弹性应变、最大应变直方图见图4。  
各组大鼠股骨弹性模量直方图见图5。

实验结果表明, 骨质疏松动物模型组股骨最大载荷、最大位移、弹性载荷、弹性位移、显著低于正常对照组、丹杞颗粒、依普拉芬、结合型雌激素倍美力治疗组( $P < 0.05$ ),  $\alpha D_3$ 组各项力学性能指标与模型组差异不显著( $P > 0.05$ )。丹杞颗粒治疗组大鼠股骨最大载荷、最大位移、弹性载荷、弹性位移与正常的对照组大鼠股骨最大载荷、最大位移、弹性载荷、弹性位移差异不显著( $P > 0.05$ )。

实验结果表明, 骨质疏松动物模型组股骨最大应力、最大应变、弹性应力、弹性应变、弹性模量显著低于正常对照组、丹杞颗粒、依普拉芬、结合型、雌激素倍美力治疗组( $P < 0.05$ ),  $\alpha D_3$ 组最大应力、最大应变、弹性应力、弹性应变弹性模量与模型组差异不显著( $P > 0.05$ )。丹杞颗粒治疗组大鼠股骨最大应力、最大应变、弹性应力、弹性应变、弹性模量与正常的对照组大鼠股骨最大应力、最大应变、弹性应力、弹性应变、弹性模量变差异不显著( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论 Discussion

骨力学是生物力学的分支, 研究骨组织在外力作用下的力学特性是对骨组织进行评定的一种可靠方法。当药物主要作用是减少骨质疏松骨折倾向时, 就难以用人体实验来考察药物的作用效果, 而通过通过观察药物对病理、实验动物的生理功能、生化指标及骨组织形态方面的影响, 以判断药物对动物疾病的治疗效果。体内动物实验是对临床研究的补充, 当药物主要作用是减少骨质疏松的脆性骨折倾向时, 就难以用人体实验考察药物的作用效果, 而通过动物试验的生物力学分析则能对药物进行评价<sup>[4]</sup>。

王亚芬等<sup>[19]</sup>以去卵巢法复制老龄骨质疏松动物模型, 分别以依普拉芬、阿法D<sub>3</sub>、丹杞颗粒、结合性雌激素、进行干预治疗, 于建模15周后, 取大鼠左、右侧胫骨进行剪切力学性能实验。实验结果显示, 骨质疏松动物模型组胫骨剪切最大载荷、最大剪切应力、显著低于正常对照组、骨质疏松动物模型以依普拉芬、阿法D<sub>3</sub>、丹杞颗粒、结合性雌激素(倍美力)干预治疗组( $P < 0.05$ ), 其最大应变与阿法D<sub>3</sub>干预治疗组差异不显著( $P > 0.05$ )。骨质疏松动物模型以丹杞颗粒组大鼠胫骨最大载荷、最大剪切应力、最大剪切应变与正常的对照组大鼠胫骨最大载荷、最大剪切应力、最大剪切应变差异不显著( $P > 0.05$ )。研究发现, 各组胫骨试样破坏断口多数为横断口, 少数为斜断口, 为切应力破坏断口的表现形式。模型组大鼠由于骨质疏松致胫骨剪切力学特性发生改变。骨质疏松动物模型以丹杞颗粒、依普拉芬、结合型雌激素干预治疗组剪切力学特性均有一定提高, 骨质疏松动物模型以丹杞颗粒干预治疗组剪切力学性能恢复最好效, 以阿法D<sub>3</sub>干预治疗组剪切力学性能提高不显著。得出了丹杞颗粒干预治疗骨质疏松动物模型取得了很好的疗效的结论。

钟显春等<sup>[20]</sup>对比分析了正常对照组、骨质疏松动物模型组、骨质疏松动物模型各治疗组大鼠股骨的蠕变力学特性, 以去卵巢方法复制骨质疏松动物模型, 分别以中药、西药、维生素K、钙剂对模型动物进行干预治疗, 建模15周后, 处死正常对照组、骨质疏松动物模型组骨质疏松动物模型以中药、西药、维生素K、钙剂干预治疗组大鼠, 取各组大鼠股骨进行蠕变实验, 对每组试样蠕变实验的应力增加速度为0.01 m/s。设定蠕变实验时间为7 200 s, 采集100个时间与应变数据, 观察蠕变与时间的变化规律, 以三参数模型处理蠕变实验数据。实验结果表明, 正常对照组、骨质疏松动物模型以中药干预治疗组、以西药干预治疗组7 200 s应力松弛量无显著差异( $P > 0.05$ ), 骨质疏松动物模型组7 200 s蠕变量低于正常对照组、骨质疏松动物模型以中药干预治疗组、以西药干预治疗组, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 骨质疏松动物模型以维生素K干预治疗组7 200 s蠕变量大于以钙剂干预治疗组, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 骨质疏松动物模型组7 200 s蠕变量与以钙剂干预治疗组7 200 s蠕变量差异不显著( $P > 0.05$ )。研究发现, 各组大鼠股骨蠕变曲线是以指数关系变化的。骨质疏松动物模型通过以中药、西药干预治疗后, 股骨的蠕变力学特性恢复到原来的水平, 以维生素K干预治疗组大鼠股骨蠕变特性有一定恢复, 以钙剂干预治疗对提高骨质疏松动物模型股骨的蠕变力学特性效果不明显。得出了骨质疏松动物模型组大鼠股骨骨蠕变特性发生了改变的结论。

徐宏等<sup>[21]</sup>对复方脑复康对去卵巢骨质疏松大鼠股骨骨密度及生物力学的影响进行了研究, 将其40只6、7月龄雌性SD大鼠随机分为4组: 假手术组、去卵巢组、去卵巢+

己烯雌酚组和去卵巢+复方脑复康组, 每组10只。实行手术后, 于术后第3天开始灌胃用药。90 d后处死大鼠, 取左侧股骨进行股骨骨密度和生物力学的测量。结果表明, 与假手术组比, 去卵巢组股骨骨密度及生物力学指标明显下降, 全股骨密度、弹性载荷和弯曲能量差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 而用己烯雌酚和复方脑复康能阻止这种变化; 与去卵巢+己烯雌酚组相比, 去卵巢+复方脑复康组的这种阻止作用更为明显。得出了复方脑复康能防治去卵巢造成的骨质疏松, 增加骨密度, 防止骨生物力学性能的受损, 效果优于单独应用己烯雌酚治疗的结论。

江大雷等<sup>[22]</sup>对中药骨疏灵和运动联合应用对去势大鼠骨量丢失的抑制作用进行了研究, 其选择3个月龄健康雌性SD大鼠72只, 体质量245-251 g。驯化喂养15 d后分别称体质量, 随机设计法将大鼠分为假手术组、模型对照组、己烯雌酚阳性对照组、中等强度运动组、高剂量中药组、中等强度运动加高剂量中药组, 每组12只。手术切除各实验组大鼠双侧卵巢。术后1周, 各组大鼠无异常, 按不同要求要求进行实验, 12周后测定骨钙磷含量, 扫描电镜观察骨小梁微观结构的变化。纳入SD大鼠68只进行结果分析发现: ①骨钙含量: 中药和运动联合组骨钙含量高于模型组( $P > 0.05$ ), 低于雌激素对照组, 但差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。②骨磷含量: 中药和运动联合组骨磷含量高于模型组, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。③中药和运动联合治疗组骨小梁拱桥结构趋于正常, 小梁表面平整光滑, 说明中药和运动疗法能有效阻止骨结构的破坏。得出了中药骨疏灵和运动联合应用不仅能有效防止骨量的丢失, 而且能阻止骨结构的破坏的结论。

本实验有如下几种特征, 以去卵巢法复制骨质疏松动物模型, 以中成药丹杞颗粒, 西药依普拉芬、结合型雌激素、阿法D<sub>3</sub>对骨质疏松模型实验动物进行治疗, 对各种药物的治疗效果进行比较, 实验动物均为雌性, 实验大鼠月龄相同, 避免因年龄和性别的差异; 生物材料不同于金属材料等可以加工成标准试件。如不对股骨标本进行处理无法实现股骨的压缩实验。为此采用了将股骨两端装入外径为10 mm、内径为6 mm、深为5 mm的模具内, 向模具内填充稀释的牙托粉和快干胶。向模具内填充稀释的牙托粉, 固化后脱模。取出试件, 试件的两端为圆截面, 底部平整, 满足了压缩的要求, 使压缩试验得以顺利进行; 大鼠股骨为生物弹性固体, 如果不进行预调处理, 将会产生滞后, 重复性不好, 所以分别对两个试件预调处理之后进行实验。以统计分析和检验的方法评估实验数据的误差, 通过实验得出的数据可以定量的比较各治疗组的治疗效果。

骨质疏松动物模型组股骨最大载荷、最大应力、最大位移、最大应变、弹性模量显著低于正常对照组、丹杞颗粒、依普拉芬、结合型、雌激素倍美力治疗组( $P < 0.05$ ), 阿法D<sub>3</sub>组各项力学性能指标与模型组差异不显著( $P > 0.05$ )。丹杞颗粒组大鼠胫骨最大载荷、最大应力、最大应

变与正常的对照组大鼠胫骨最大载荷、最大应力、最大应变差异不显著( $P > 0.05$ )。

实验结果表明骨质疏松模型使用大鼠股骨压缩最大载、荷最大位移、最大应力、最大应变、弹性模量显著低于正常对照组, 丹杞颗粒治疗组, 依普拉芬治疗组, 结合型雌激素治疗组, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。模型组各项压缩力学性能指标与阿法D<sub>3</sub>组差异不显著( $P > 0.05$ )。

原发性骨质疏松是以骨量减少, 骨组织显微结构退化(松质骨骨小梁变细、断裂、数量减少; 皮质骨多孔、变薄)为特征, 以致骨的脆性增高及骨折危险性增加的一种全身性骨病<sup>[23]</sup>。本文的结果支持参考文献的观点<sup>[24]</sup>, 骨质疏松模型实验动物骨由于骨质疏松后骨的胶原纤维和弹性纤维的排列方向发生改变等原因使骨压缩强度和韧性下降。

关于依普拉芬治疗骨质疏松, 以往已有依普拉芬治疗骨质疏松取得一定疗效的报道, 本实验结果表明, 实验动物服用依普拉芬后对骨的压缩强度和韧性的恢复具有一定的作用, 说明其对预防和治疗骨质疏松具有一定的作用。结合型雌激素治疗骨质疏松模型实验动物对骨的强度和韧性的恢复也具有一定的作用。阿法D<sub>3</sub>对恢复骨质疏松模型使用动物骨的强度和韧性效果不十分明显, 阿法D<sub>3</sub>联合其他药物预防和治疗骨质疏松效果会更好。

在众多的医药预防和治疗骨质疏松的临床和动物实验表明, 中医药预防和防治骨质疏松发挥着重要的作用。中医以肾虚是骨质疏松症发病的重要因素。现代医学研究认为肾虚的实质乃是下丘脑-垂体-性腺轴功能发生了紊乱, 性激素水平下降, 进而引起成骨功能下降, 使单位体积内骨组织含量减少, 发生骨质疏松。药理研究证明, 补肾药除具有补肾、强筋、壮骨、止痛的功效外, 还具有抑制骨吸收和促进骨形成的双重作用。补肾中药可抑制或纠正下丘脑-垂体-性腺轴功能减退或紊乱的发生, 减缓衰老过程<sup>[23]</sup>。本实验中的丹杞颗粒富含钙、铜、铁、锌、锰等微量元素, 有利于病骨组织骨胶原合成, 对骨胶原纤维和弹性显微的恢复和功能重建发挥着重要的作用, 从而提高了骨的强度和韧性等。

中医药是祖国医学的宝库, 中药治疗骨质疏松具有毒副作用小, 价格低廉, 标本兼治的特点, 中药治疗骨质疏松具有广阔的发展前景。

**作者贡献:** 文章研究构思和设计者齐兵、李晓丽, 实验实施为全体作者、评估者为戴维群, 尤建宇, 李晓丽, 以盲法评估。

**利益冲突:** 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

**伦理问题:** 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:** 应力和应力状态? 物体由于外因(受力、湿度变化等)而变形时, 在物体内各部分之间产生相互作用的内力, 以抵抗这种外因的作用, 并力图使物体从变形后的位置恢复到变形前的位置。在所考察的截面某一点单位面积上的内力称为应力。同截

面垂直的称为正应力或法向应力。沿切向的分量称为切应力。

物体中一点在所有可能方向上的应力称为该点的应力状态。但过一点可作无数个平面, 是否要用无数个平面上的应力才能描述点的应力状态呢? 通过下面的分析可知, 只需用过一点的任意一组相互垂直的三个平面上的应力就可代表点的应力状态, 而其他截面上的应力都可用这组应力及其与需考察的截面的方位关系来表示。

**作者声明:** 文章第一作者对研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

#### 4 参考文献 References

- [1] Marcus R. Post-menopausal osteoporosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2002;16(3):309-327.
- [2] Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. *Clin Invest.* 2005;115(12):3318-3325.
- [3] Umland EM, Rinaldi C, Parks SM, et al. The impact of estrogen replacement therapy and raloxifene on osteoporosis, cardiovascular disease and gynecologic cancers. *Ann Pharmacother.* 1999;33(12):1315-132.
- [4] 刘忠厚. 骨质疏松学[M]. 北京: 科学出版社, 1998: 502.
- [5] Kim JH, Liu X, Wang JH, et al. Wnt signaling in bone formation and its therapeutic potential for bone diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5:13-31.
- [6] Chen GQ, Deng CX, Li YP. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci.* 2012;8: 272-288.
- [7] 邢燕, 毕宏焱, 张倩楠, 等. 骨质疏松常用中成药介绍[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(1): 83-96.
- [8] Cao Y, Zhang LQ. A Smurf1 tale: Function and regulation of an ubiquitin ligase in multiple cellular networks. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70:2305-2317.
- [9] Cao Y, Zhang LQ. Pharmaceutical perspectives of HECT-TYPE ubiquitin ligase smurf1. *Curr Pharm Design.* 2013;19: 3226-3233.
- [10] Lu KF, Yin XS, Weng TJ, et al. Targeting WW domains linker of HECT-type ubiquitin ligase Smurf1 for activation by CKIP-1. *Nat Cell Biol.* 2008;10: 994-1002.
- [11] Nie J, Liu L, He F C, et al. CKIP-1: A scaffold protein and potential therapeutic target integrating multiple signaling pathways and physiological functions. *Ageing Res Rev.* 2013; 12:276-281.
- [12] Das S, Crockett JC. Osteoporosis-A current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:435-448.
- [13] Ng KW. Potential role of odanacatib in the treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2012;7:235-247.
- [14] Zhang G, Guo BS, Wu H, et al. A delivery system targeting bone formation surfaces to facilitate RNAi-based anabolic therapy. *Nat Med.* 2012;18: 307-314.
- [15] 孙树东, 高明, 李新颖, 等. 脊髓损伤继发骨质疏松大鼠椎骨的力学变化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15 (20): 3661-3664.
- [16] 徐宏, 吴铁, 许碧莲, 等. 蛇床子总黄酮对去卵巢骨质疏松股骨骨密度及生物力学的影响[J]. *中国现代医药杂志*, 2009, 11(6): 28-30.
- [17] 付萍, 杨铭, 王清, 等. 骨质宁胶囊对维甲酸所致骨质疏松大鼠骨骼力学的影响[J]. *中国中医药科技*, 2009, 9 (5): 397-398.
- [18] 杜联, 殷丽平, 陈敏, 等. 补肾壮骨胶囊对糖尿病骨质疏松症骨代谢及股骨生物力学相关指标的影响[J]. *甘肃中医学院学报*, 2010, 27(3): 17-21.
- [19] 王亚芬, 罗民, 佟文霞, 等. 几种药物干预骨质疏松动物模型骨剪切力学特性的对比分析[J]. *生物医学工程研究*, 2013, 32(3): 171-173.
- [20] 钟显春, 罗民, 李新颖, 等. 几种药物治疗骨质疏松模型大鼠股骨蠕变特性的对比分析[J]. *生物医学工程研究*, 2012, 31(3): 180-183.
- [21] 徐宏, 吴铁, 许碧莲. 复方脑复康对去卵巢骨质疏松大鼠股骨骨密度及生物力学的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2009, 20(3): 136-139.
- [22] 江大雷, 赵卓. 中药骨疏灵和运动联合应用对去势大鼠骨量丢失的抑制作用研究[J]. *首都体育学院学报*, 2008, 20(6): 75-77.
- [23] 刘忠厚. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2000, 6(1): 1-3.
- [24] 韩跃武, 吴春娥. 中医药治疗骨质疏松的临床观察[J]. *山西中医学院学报*, 2007, 7(6): 126-128.