• 药物研究•

依替二膦酸锶对大鼠腰椎及股骨生物力学的性质的影响

李程¹ 裴福兴^{2*} 杨静² 沈彬² 周宗科² 1. 成都市第一人民医院骨科,成都 610000 2. 四川大学华西医院骨科,成都 610041

中图分类号: R965.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 04-0467-06

摘要:目的 观察新合成的抗骨质疏松化合物依替二膦酸锶对骨组织生物力学的影响。方法 以去势 SD 大鼠为基础,对依 替二膦酸锶、依替二膦酸二钠和二氯化锶以及不同剂量依替二膦酸锶对大鼠股骨及腰椎生物力学性质的影响进行动态观察 和比较。结果 依替二膦酸二钠治疗 12 w 后其股骨的最大负荷升高 9.5% (*P*=0.028),并且其差异表现出统计学意义;依替 二膦酸锶治疗组 8 w、12 w 后,其股骨的最大负荷分别升高 21.9% 和 22.3% (*P*=0.020,*P*=0.047),且均表现出统计学差异。 3 种不同药物治疗下,股骨于最大负荷下的变形没有明显变化。所有治疗组大鼠椎体的最大负荷均高于去势对照组。依替二 膦酸锶治疗 12 w 后,其椎体的最大负荷明显升高 (*P*=0.016),并表现出统计学差异。观察到 100 mg/(kg·d)和 150 mg/(kg·d)治疗组干预 8 w 后,其股骨最大负荷升高(*P*=0.035,*P*=0.042),并表现出统计学意义;椎体最大负荷于也明 显升高(*P*=0.018),并表现出统计学意义。大鼠股骨他椎体于最大负荷时的椎体变形并未表现出统计学意义。实验发现依 替二膦酸锶与依替二膦酸二钠相比,对去势大鼠腰椎和股骨生物力学性质的影响更为明显。其干预后去势大鼠骨组织生物 力学性质的出现更早,且其升高的幅度也较高。50 mg/(kg d)、100 mg/(kg d)和150 mg/(kg d)3 种不同剂量的依替二膦酸 锶均能有效地改善去势大鼠椎体和股骨的生物力学性质,且其改善生物力学性质的能力无明显差异。结论 新化合物中的 骨吸收抑制物依替二膦酸和骨形成促进物锶进入大鼠体内后,两者的生物学效应可能存在互补性。

关键词:依替二膦酸锶;依替二膦酸二钠;二氯化锶;骨组织生物力学;骨质疏松;SD 大鼠

The effect of strontium etidronate on the biomechanics of rat lumbar vertebrae and femurs

LI Cheng¹, PEI Fuxing², YANG Jing², SHEN Bin², ZHOU Zongke²

1. Department of Orthopedics, the First People's Hospital in Chengdu, Chengdu 610000

2. Department of Orthopedics, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: PEI Fuxing, Email: sclicheng@126.com

Abstract: Objective To investigate the effect of the new compound strontium etidronate on bone biomechanics. **Methods** Using ovariectomized SD rats, the effect of didodium etidronate, strontium chloride, and different doses strontium etidronate on the femoral and vertebral bone biomechanical property was dynamically observed and compared. **Results** The rat femoral Max load improved by 9.5% after 12-week intervention of didodium etidronate (P = 0.028), and the result was statistical different. The rat femoral Max load improved by 21.9% and 22.3%, respectively, after 8– and 12-week intervention of strontium etidronate (P = 0.020, P = 0.047), and the results were statistical different. The femoral deformation under the Max load showed no different change when intervened with the above three substances. The Max load of the vertebrae in all treatment groups was higher than that in OVX group. The Max load of the vertebrae improved significantly after 12-week treatment of strontium etidronate (P = 0.016). Both the femoral Max load and the lumbar Max load improved in 100 mg/kg d (P = 0.035, P = 0.042) and 150 mg/kg d (P = 0.018) strontium etidronate treatment groups in 8 weeks. No statistical difference of femoral and lumbar deformation was shown under the Max load. The lumbar and femoral biomechanics improved more in strontium etidronate group than in didodium etidronate group. and the biomechanical improvement appeared earlier and more. Strontium etidronate of different doses (50 mg/kg d, 100 mg/kg d, and 150 mg/kg d) improved the lumbar and femoral biomechanics of ovariectomized rats effectively. The efficacy among the three different doses showed no obvious difference. **Conclusion** The new compounds, etidronate for inhibition of bone resorption and strontium for stimulation of bone formation, show complement biological effect in vivo.

^{*}通讯作者: 裴福兴, Email:sclicheng@126.com

Key words: Strontium etidronate; Didodium etidronate; Strontium chloride; Bone biomechanics; Osteoporosis; SD rats

骨质疏松症为一高发病率的骨代谢性疾病,药物治疗为临床常用的治疗方法。目前的抗骨质疏松药物大部分是骨吸收抑制剂,促进骨形成的药物很少,且抗骨质疏松药的生物利用度极低。针对目前抗骨质疏松药物的不足,笔者设计并合成了一种新化合物:依替二膦酸锶。为观察和评价依替二膦酸锶对骨组织生物力学的影响,本研究以去势 SD 大鼠为基础,对不同剂量依替二膦酸锶对大鼠股骨及腰椎的生物力学性质的影响进行动态观察。

1 材料与方法

1.1 药品及主要仪器

高纯度依替二膦酸锶(成都七星科技有限公司 合成); INSTRON 8874 生物力学测试系统(Instron Co., USA)。

1.2 实验动物及给药方案

本实验中采用10月龄雌性 SD 大鼠 204 只(实 验期间动物死亡 36 只,取材 168 只),随机分为3 组:假手术组(SHAM 组)、卵巢切除对照组(OVX 组)、卵巢切除干预组(氯化锶干预组、依替二膦酸 二钠干预组、依替二膦酸锶干预组)。卵巢切除去 势后 12 w 建立绝经期后骨质疏松模型。对实验干 预组动物进行相同摩尔剂量的二氯化锶[60 mg/ (kg d)]、依替二膦酸二钠[80 mg/(kg d)]、依替二 膦酸锶[100 mg/(kg d)]以及不同剂量依替二膦酸 锶[50 mg/(kg d)、100 mg/(kg d)、150 mg/(kg d)] 12 w 干预治疗。

1.3 取材及生物力学性质测定

实验动物干预后第4、6、8和12w取材;随机采

集一侧全长完整股骨及腰2椎体置于0.9%生理盐 水内,-20℃冰箱内冻存。检测前,于室温解冻后, 以 INSTRON 8874 生物力学测试系统(Instron Co., USA)进行股骨常温常压下三点弯曲试验(3 Point Flexure Testing),加载速度5 mm/min,跨距25 mm, 应力下降90%时停止加载;以及第2 腰椎单轴压缩 实验(Compression Testing),加载速度5 mm/min,压 缩5 mm 时停止加载。

1.4 统计学分析

实验结果分组后均以 SPSS 12.0 软件进行配对 T 检验;若检验结果 P < 0.05,认为两组间存在显著 性差异;若检验结果 P < 0.01,认为两组间存在极显 著性差异。

2 结果

2.1 去势后大鼠椎体和股骨生物力学检测结果 (表1)

去势 12 w 后,与假手术组相比大鼠股骨三点弯曲试验的最大负荷(Max Load)及其于最大负荷下的弯曲变形,两组间不存在显著性差异。大鼠第 2 腰椎压缩实验的腰椎的最大负荷下降了 21.8%;及其于最大负荷下的压缩变形仅下降了 3.7%,两组间不存在显著性差异。

去势 24 w 后,与假手术组相比大鼠股骨三点弯曲试验的最大负荷下降了 10.6%;及其于最大负荷下的弯曲变形,两组间不存在显著性差异。大鼠第 2 腰椎压缩实验的腰椎的最大负荷下降了 34.4%;及其于最大负荷下的压缩变形明显增加,达 94.4%,均表现出统计学差异(P=0.034)。

表1 不同组别去势 12 w、24 w 后大鼠股骨、腰椎生物力学实验检测结果(*n*=31) **Table 1** The biomechanical results of rat femus and lumbar vertebrae 12 and 24weeks after OVX of different groups (*n*=31)

组别		股	骨		腰椎				
	最大负荷(N)		最大负荷下的	弯曲变形(mm)	最大负荷(N)		最大负荷下的弯曲变形(mm)		
	12 w	24 w	12 w	24 w	12 w	24 w	12 w	24 w	
SHAM 组	121. 87 ± 14. 15	115.87 ±12.17	0.83 ± 0.10	0.84 ± 0.38	376. 29 ± 46. 43	343.48 ± 55.46	1.63 ± 0.47	1.27 ± 0.52	
OVX 组	122.08 ± 15.02	108.91 ± 3.66	0.75 ± 0.16	0.87 ± 0.21	294. 29 ± 50. 07	225.37 ± 43.59	1.57 ± 0.59	2.47 ± 0.81	

2.2 去势不同时期不同干预方式下大鼠椎体和股骨生物力学检测结果

2.2.1 去势不同时期不同干预方式大鼠股骨三点弯曲试验检测结果:随着去势时间的延长,在16~24 w内,并未观察到去势对照组大鼠股骨于三点弯

曲试验下的最大负荷的明显变化;60 mg/(kg d)二氯 化锶治疗组其最大负荷变化亦不明显;80 mg/(kg d) 依替二膦酸二钠治疗 12 w 后其股骨的最大负荷与 去势对照组相比升高 9.5%,并且其差异表现出统 计学意义(P=0.028);100 mg/(kg d)依替二膦酸 锶治疗组8w、12w后,其股骨的最大负荷分别升高
21.9%、22.3%,且两者均表现出统计学差异(P=0.020、0.047)。并未观察到60mg/(kg·d)二氯化

锶、80 mg/(kg d)依替二膦酸二钠及 100 mg/(kg d)依替二膦酸锶治疗组股骨于最大负荷下变形的 明显变化,见表2。

Table 2 The femoral Max-load and flexure extension results intervened with different drugs at different time (n = 106)

		股骨最大负荷(N)				股骨最大负荷下的弯曲变形(mm)				
去势 时间	用药 时间	OVX 组	依替膦酸锶组 100 mg/(kg d)	依替膦酸钠组 80 mg/(kg d)	氯化锶组 60 mg/(kg d)	OVX 组	依替磷酸锶组 100 mg/(kg·d)	依替磷酸钠组 80 mg/(kg d)	氯化锶组 60 mg/(kg d)	
16 w	4 w	107.92 ± 12.39	105.05 ± 18.43	113.30 \pm 113.44	117.81 ±14.30	0.68 ± 0.14	0.62 ± 0.11	0.64 ± 0.08	0.62 ± 0.05	
18 w	6 w	111.24 ± 12.36	116.88 ± 8.14	121. 83 ± 12. 99	115.46 ± 10.01	0.66 ± 0.12	0.60 ± 0.10	0.74 ± 0.07	0.73 ± 0.10	
20 w	8 w	104.33 ± 15.04	127. 18 ± 23. 23	113. 49 ± 10. 27	110.67 ±18.83	0.69 ± 0.13	0.71 ± 0.12	0.72 ± 0.12	0.70 ± 0.08	
24 w	12 w	108.91 ± 3.66	133. 18 ± 15. 91	119.27 ± 5.40	106.36 ± 15.18	0.75 ± 0.21	0.77 ±0.19	0.70 ± 0.11	0.79 ± 0.26	

2.2.2 去势不同时期不同干预方式大鼠椎体压缩 实验检测结果:随着去势时间的延长,在16~24 w 内,观察到去势对照组大鼠椎体于压缩实验下的最 大负荷随着时间延长有所下降。所有治疗组在治疗 4 w 后其大鼠椎体的抗压缩强度均明显高于去势对 照组,且随着治疗时间的延长,均表现为逐渐下降。 其中,60 mg/(kg d)二氯化锶治疗组其最大负荷亦 表现为随着时间明显下降;80 mg/(kg d)依替二膦 酸二钠治疗后其大鼠椎体的最大负荷下降较为缓 慢;而100 mg/(kg d)依替二膦酸锶治疗组前8 w 其椎体最大负荷表现为逐渐下降,而12 w 后,其椎 体的最大负荷明显升高,并表现出统计学差异(P= 0.016)。并未观察到60 mg/(kg d)二氯化锶、80 mg/(kg d)依替二膦酸二钠椎体于最大负荷下变形 的明显变化;100 mg/(kg d)依替二膦酸锶治疗组 大鼠其椎体于最大负荷下的变形一直明显高于去势 对照组,但并无统计学意义,见表3。

表 3 去势不同时期不同干预方式大鼠腰椎最大负荷及最大负荷下变形(*n*=97) **Table 3** The lumbar vertebral Max-load and flexure extension results intervened with different drugs at different time (*n*=97)

			腰椎最大	(Ŋ)		腰椎最大负荷下的弯曲变形(mm)				
去势 时间	用药 时间	OVX 组	依替膦酸锶组 100 mg/(kg d)	依替膦酸钠组 80 mg/(kg d)	氯化锶组 60 mg/(kg d)	OVX 组	依替磷酸锶组 100 mg/(kg•d)	依替磷酸钠组 80 mg/(kg d)	氯化锶组 60 mg/(kg d)	
16 w	4 w	242.97 ± 45.33	331.81 ± 85.54	302.79 ± 68.02	304.74 ± 51.83	1.59 ± 0.44	3.64 ± 0.92	2.55 ± 1.40	1.98 ± 0.77	
18 w	6 w	234. 59 ± 62. 12	290. 47 ± 52. 61 (<i>P</i> = 0. 020)	307. 58 ± 58. 37	279.49 ± 162.43	2. 26 ± 0.52	3. 16 ± 1. 39	1.76 ± 0.67	2.265 ± 1.30	
20 w	8 w	240. 13 ± 70. 92	268.42 ± 69.97	290. 16 ± 76. 52	251.17 ±39.31	2.20 ± 0.53	3.535 ± 0.96	2.967 ± 0.70	2.28 ± 0.77	
24 w	12 w	225. 37 ± 43. 59	300.88 ± 49.12	281. 80 ± 78. 37	229.33 \pm 24.56	2. 47 ± 0.81	3.72 ± 0.82	3.03 ± 0.74	3.33 ± 1.04	

2.3 去势不同时期不同剂量依替磷酸锶干预方式 下大鼠椎体和股骨生物力学检测结果

2.3.1 去势不同时期不同剂量依替磷酸锶治疗大 鼠股骨三点弯曲试验检测结果:随着去势时间的延 长,在16~24 w内,并未观察到去势对照组大鼠股 骨于有三点弯曲试验下的最大负荷的明显变化。 50 mg/(kg d)其股骨最大负荷未观察到明显变化; 100 mg/(kg d)和150 mg/(kg d)治疗组干预8 w 后,其股骨最大负荷升高,并表现出统计学意义。大 鼠股骨于最大负荷下变形随着时间延长有所升高; 50 mg/(kg d)、100 mg/(kg d)和50 mg/(kg d)治 疗组干预后,其股骨于最大负荷下变形与去势对照 组相似,并未表现出明显差异,见表4。

2.3.2 去势不同时期不同剂量依替磷酸锶治疗大 鼠椎体压缩实验检测结果:随着去势时间的延长,在 16~24 w内,观察到去势对照组大鼠椎体于压缩实 验下其最大负荷逐渐降低。50 mg/(kg d)、100 mg/ (kg d)和150 mg/(kg d)治疗组于治疗前其椎体的 抗压缩强度明显高于去势对照组,并具有统计学意 义;干预后,其椎体最大负荷均表现为在治疗的前8 w 逐渐降低,而12 w后明显升高;其中100 mg/(kg d) 和150 mg/(kg d)治疗组明显高于去势对照组,并

表2 去势不同时期不同干预方式大鼠股骨最大负荷及最大负荷下变形(n=106)

表 4 去势不同时期不同剂量依替磷酸锶治疗大鼠股骨最大负荷及最大负荷下变形(n=99)

Table 4 The femoral Max-load and flexure extension results intervened with different doses of strontium

etidronate at different time (n = 99)

去势	去势 用药 _ 时间 时间		股骨最大	:负荷(N)		股骨最大负荷下的弯曲变形(mm)			
时间		OVX 组	50 mg/(kg• d)	100 mg/(kg• d)	150 mg/(kg• d)	OVX 组	$50~{\rm mg}/(kg{\rm \cdot}d)$	100 mg/(kg• d)	150 mg/(kg d)
16 w	4 w	107.92 ± 12.39	113.38 ± 12.99	105.05 ± 18.43	120.98 ± 12.89	0.68 ± 0.14	0.68 ± 0.08	0.62 ± 0.11	0.69 ± 0.12
18 w	6 w	111.24 ± 12.36	112. 49 ± 12. 09	116.88 ± 8.14	116.79 ±7.89	0.66 ± 0.12	0.65 ± 0.11	0.60 ± 0.10	0.64 ± 0.12
20 w	8 w	104. 33 ± 15. 04	123. 43 ± 12. 25	127. 18 ± 23. 23 (<i>P</i> = 0. 020)	124. 87 ±11. 64	0.69 ± 0.13	0. 67 ± 0. 15	0.62 ± 0.10	0.72 ± 0.09
24 w	12 w	108. 91 ± 3. 66	112. 645 ± 8. 95	133. 18 ± 15. 91 (<i>P</i> = 0. 035)	129. 21 ± 15. 53 (<i>P</i> = 0. 042)	0.87 ± 0.21	0.71 ± 0.08	0.77 ±0.19	0.77 ±0.10

表现出统计学意义。去势对照组大鼠椎体于压缩实验下其最大负荷时的椎体变形逐渐增加。50 mg/ (kg d)、100 mg/(kg d)和150 mg/(kg d)治疗组于 治疗前其椎体的最大负荷下的变形高于去势对照 组,并具有统计学意义;干预后,其椎体变形均有所增加,于12w后100mg/(kgd)和150mg/(kgd)治疗 组明显高于去势对照组,并表现出统计学意义,见表5。

表 5 去势不同时期不同剂量依替磷酸锶治疗大鼠腰椎最大负荷及最大负荷下变形(*n*=99) **Table 5** The lumbar vertebral Max-load and flexure extension results intervened with different doses of strontium etidronate at different time (*n*=99)

去势	用药		腰椎最大	负荷(N)		腰椎最大负荷下的弯曲变形(mm)				
时间	时间	OVX 组	$50~{\rm mg/(kg{\bullet}~d)}$	100 mg/(kg• d)	150 mg/(kg• d)	OVX 组	50 mg/(kg d)	100 mg/(kg•d)	150 mg/(kg• d)	
16 w	4 w	242.97 ± 45.33	315. 45 ± 40. 68 (<i>P</i> = 0. 031)	331. 81 ± 85. 54	328.91 ± 84.68 (<i>P</i> = 0.060)	1.59 ± 0.44	1. 77 ± 0. 30	3.64 ± 0.92	2. 25 ± 0. 78	
18 w	6 w	234. 59 ± 62. 12	277. 23 ± 69. 229	290. 47 ± 52. 61 (<i>P</i> = 0. 020)	270. 96 ± 22. 43	2.26 ±0.52	3. 39 ± 1. 20	3.16 ± 1.39	2. 41 ± 0. 80	
20 w	8 w	240. 13 ± 70. 92	266. 94 ± 24. 52	268. 42 ± 69. 97	271.96 ± 27.79	2.20 ± 0.53	3. 10 \pm 0. 74	3.54 ± 0.96 (<i>P</i> = 0.10)	2.72 ± 1.11	
24 w	12 w	225.37 ±43.59	285. 12 ± 27. 64	300. 88 ± 49. 12	294. 57 ± 25. 77 (<i>P</i> = 0. 018)	2.47 ±0.81	3. 43 ± 0. 45	3.72 ± 0.82 (<i>P</i> = 0.007)	3. 26 ± 0. 66 (<i>P</i> = 0. 036)	

3 讨论

生物力学测试是了解骨质疏松性骨骼骨折风险 最为直接的方法;但该方法为破坏性测试,不可能在 人体上进行。骨质疏松动物模型使得该测试成为可 能,而其中应用最多的是大鼠、小鼠模型。

目前,并没有关于骨质疏松模型鼠生物力学测 试的标准方法,不同部位骨组织和不同的测试方法 均被采用。测试方法包括:压缩^[1]、拉伸^[2]、扭 转^[34]、四点弯曲和三点弯曲试验^[59],其中三点弯 曲试验因其简便易行可重复性高,被认为是小动物 骨质疏松长骨生物力学性能测试的较好方法之 一^[7,15]。在不同的研究中不同部位的骨组织标本被 采用,诸如:股骨、肱骨、跖骨、桡骨和胫骨均被用作 生物力学测试^[1143]。不同部位的骨具有不同的形 状和大小,至今仍不清楚鼠的哪块骨组织最适合用 作生物力学的三点弯曲试验。用作弯曲实验的理想 骨组织应具有较大的长宽比例,在其全长上保持一致的横截面形状^[14]。在腰椎,比较公认的方法为完整椎体的压缩实验^[15];此外,也有对去除骨皮质后的松质骨进行凹入实验,以检测骨质疏松对松质骨 生物力学性质的影响^[16]。

本实验中观察到:去势 12 w 后,大鼠股骨三点 弯曲试验的最大负荷及其于最大负荷下的弯曲变形 并未表现出明显变化。但是,腰椎的最大负荷下降 了 21.8%,及其于最大负荷下的压缩变形仅下降了 3.7%。去势 24 w 后,与假手术组相比大鼠股骨三 点弯曲试验的最大负荷下降了 10.6%,及其于最大 负荷下的弯曲变形并未表现出明显变化;大鼠腰椎 压缩实验的腰椎的最大负荷下降了 34.4%,及其于 最大负荷下的压缩变形明显增加达 94.4%,均表现 出统计学差异。以上结果证明,去势后大鼠腰椎的 强度和变形能力先于股骨下降,而且其下降幅度明 显大于股骨;去势大鼠的骨质疏松模型是成功的。

二氯化锶、依替二膦酸二钠和依替二膦酸锶3种 不同治疗措施干预下,观察到:①随着去势时间的延 长.在16~24w内.并未观察到去势对照组大鼠股骨 于三点弯曲试验下的最大负荷的明显变化: 60 mg/(kg d)二氯化锶治疗组其最大负荷变化亦不 明显:80 mg/(kg•d)依替二膦酸二钠治疗 12 w 后其 股骨的最大负荷与去势对照组相比升高9.5%,并且 其差异表现出统计学意义:100 mg/(kg•d)依替二膦 酸锶治疗组8w、12w后,其股骨的最大负荷分别升 高 21.9% 和 22.3%,且两者均表现出统计学差异。 以上结果说明:去势后随着时间的延长大鼠股骨于三 点弯曲试验下其生物力学性质变化不明显: 60 mg/(kg d)二氯化锶治疗对股骨的力学强度和变 形能力并无明显影响:80 mg/(kg d)依替二膦酸二钠 对股骨力学强度的影响于治疗12w 后可观察到明显 的效果;而100 mg/(kg d)依替二膦酸锶治疗8 w 后 即可明显增强股骨的抗弯曲强度。②随着去势时间 的延长,在16~24 w内,观察到去势对照组大鼠椎体 于压缩实验下的最大负荷随着时间延长有所下降。 所有治疗组在治疗4w后其大鼠椎体的抗压缩强度 均明显高于去势对照组, 且随着治疗时间的延长, 均 表现为逐渐下降。其中,60 mg/(kg d)二氯化锶治疗 组其最大负荷亦表现为随着时间明显下降:80 mg/ (kg d)依替二膦酸二钠治疗后其大鼠椎体的最大负 荷下降较为缓慢;而100 mg/(kg d)依替二膦酸锶治 疗组前8w其椎体最大负荷表现为逐渐下降,而12w 后,其椎体的最大负荷明显升高,并表现出统计学差 异。以上结果说明:去势大鼠腰椎对所有的3种干预 措施的反应于治疗4w后即有明显表现,3种治疗措 施均可起到防止去势所致的大鼠腰椎抗压缩强度迅 速下降,减缓腰生物椎力学退变;治疗12 w 后100 mg/(kg d)依替二膦酸锶可以逆转大鼠腰椎抗压缩 强度的降低,增强其抗压缩能力。

通过不同剂量依替二磷酸锶治疗,可以观察到: ①随着去势时间的延长,在16~24 w内,去势对照 组大鼠股骨于有三点弯曲试验下的最大负荷无明显 变化。50 mg/(kg d)其股骨最大负荷未观察到明显 变化;100 mg/(kg d)和150 mg/(kg d)治疗组干预 8w后,其股骨最大负荷升高,但并表现出统计学意 义;50 mg/(kg d)、100 mg/(kg d)和150 mg/(kg d) 治疗组干预后,其股骨于最大负荷下变形与去势对 照组相似,并未表现出明显差异。以上结果说明:治 疗 12 w内以上 3 种不同剂量的依替二磷酸对改善 去势大鼠股骨于三点弯曲试验中的力学强度无明显

效果。②在16~24 w内.观察到去势对照组大鼠椎 体于压缩实验下其最大负荷逐渐降低。 50 mg/(kg·d)、100 mg/(kg·d)和150 mg/(kg·d)治 疗组干治疗前其椎体的抗压缩强度明显高于去势对 照组,并具有统计学意义;干预后,其椎体最大负荷 均表现为在治疗的前8w逐渐降低,而12w后明显 升高;其中100 mg/(kg d)和150 mg/(kg d)治疗 组明显高于去势对照组,并表现出统计学意义。随 着去势时间的延长,在16~24 w内,去势对照组大 鼠椎体于压缩实验下其最大负荷的椎体变形逐渐增 加。50 mg/(kg d)、100 mg/(kg d)和150 mg/(kg d)治疗干预后,其椎体变形均有所增加,于12w后 100 mg/(kg·d)和150 mg/(kg·d)治疗组明显高于 去势对照组,并表现出统计学意义。实验结果说明: 100 mg/(kg• d)和150 mg/(kg• d)治疗剂量治疗 12 w后,依替二磷酸能够明显改善大鼠腰椎的抗压 缩力学强度,增加其于压缩应力下的变形能力。

4 结论

新化合物依替二膦酸锶能有效增加去势大鼠椎体和股骨的生物力学强度,与相同摩尔剂量的依替 二膦酸二钠和二氯化锶相比,依替二膦酸锶对去势 大鼠腰椎和股骨生物力学强度的影响更为明显。 100 mg/(kg d)和150 mg/(kg d)治疗剂量治疗 12 w后,依替二磷酸锶能够明显改善大鼠腰椎的抗 压缩力学强度,增加其于压缩应力下的变形能力。 本实验结果提示:新化合物中的骨吸收抑制物依替 二膦酸和骨形成促进物锶进入大鼠体内后,两者的 生物学效应可能存在互补性。

【参考文献】

- [1] Ito M, Nishida A, Koga A, et al. Contribution of trabecular and cortical components to the mechanical properties of bone and their regulating parameters. Bone, 2002, 31:351-358.
- [2] Bini F, Marinozzi A, Marinozzi F, et al. Microtensile measurements of single trabeculae stiffness in human femur. Journal of Biomechanics, 2002, 35:1515-1519.
- [3] Brodt MD, Ellis CB, Silva MJ. Growing C57Bl/6 mice increase whole bone mechanical properties by increasing geometric and material properties. Journal of Bone and Mineral Research, 1999, 14:2159-2166.
- [4] Lind PM, Lind L, Larsson S, et al. Torsional testing and peripheral quantitative computed tomography in rat humerus. Bone, 2001, 29:265-270.

(下转第498页)

destruction. J Bone Miner Res, 2008, 23:915-927.

- [102] Martinet W, Agostinis P, Vanhoecke B, et al. Autophagy in disease: a double-edged sword with therapeutic potential. Clin Sci (Lond), 2009, 116:697-712.
- [103] Xia X, Kar R, Gluhak-Heinrich J, et al. Glucocorticoid induced autophagy in osteocytes. J Bone Miner Res, 2010, 25 (11): 2479-2488.
- [104] Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, et al. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoidinduced and postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res, 2001, 16:97-103.
- [105] Yao W, Cheng Z, Busse C, et al. Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis: a longitudinal study of gene expression in bone tissue from glucocorticoid-treated mice. Arthritis Rheum, 2008, 58:1674-1686.
- [106] Lane NE, Yao W, Balooch M, et al. Glucocorticoid-treated mice have localized changes in trabecular bone material properties and osteocyte lacunar size that are not observed in placebo-treated or estrogen-deficient mice. J Bone Miner Res, 2006, 21:466-476.
- [107] U. S. Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general. U. S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; Rockville, MD, 2004.
- [108] Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. Am J Epidemiol,

1993,137(9):1001-1005.

- [109] Carter DR, Caler WE, Spengler DM, et al. Fatigue behavior of adult cortical bone: the influence of mean strain and strain range. Acta Orthop Scand, 1981, 52:481-490.
- [110] Tolomio S, Ermolao A, Travain G, et al. Short-term adapted physical activity program improves bone quality in osteopenic/ osteoporotic postmenopausal women. J Phys Activ Health, 2008 (5):844-853.
- [111] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med, 2001, 344(19):1434-1441.
- [112] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med, 2009, 361 (8):756-765.
- [113] Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res, 2009, 24:578-588.
- [114] Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebocontrolled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. J Bone Miner Res, 2011, 26:19-26.
- [115] Reid IR. Osteoporosis treatment at ASBMR 2012. IBMS BoneKEy 9. doi:10.1038/bonekey.2012.245.

(收稿日期:2014-09-14)

(上接第471页)

- [5] Jepsen KJ, Pennington DE, Lee YL, et al. Bone brittleness varies with genetic background in A/J and C57BL/6J inbred mice. Journal of Bone and Mineral Research, 2001,16:1854-1862.
- [6] Smith EA, Frankenburg EP, Goldstein SA, et al. Effects of longterm administration of vitamin D3 analogs to mice. Journal of Endocrinology, 2000, 165:163-172.
- [7] Jamsa T, Jalovaara P, Peng Z, et al. Comparison of three-point bending test and peripheral quantitative computed tomography analysis in the evaluation of the strength of mouse femur and tibia. Bone, 1998, 23:155-161.
- [8] Robling AG, Turner CH. Mechanotransduction in bone: genetic effects on mechanosensitivity in mice. Bone, 2002, 31:562-569.
- [9] Wergedal JE, Sheng MH, Ackert-Bicknell CL, et al. Mouse genetic model for bone strength and size phenotypes: NZB/B1NJ and RF/J inbred strains. Bone,2002,31:670-674.
- [10] Turner CH, Burr DB. Basic biomechanical measurements of bone: a tutorial. Bone, 1993,14:595-608.
- [11] Jepsen KJ, Schaffler MB, Kuhn JL, et al. Type I collagen mutation alters the strength and fatigue behavior of mov13 cortical

tissue. Journal of Biomechanics, 1997, 30:1141-1147.

- [12] Kodama Y, Umemura Y, Nagasawa S, et al. Exercise and mechanical loading increase periosteal bone formation and whole bone strength in C57BL/6J mice but not in C3H/Hej mice. Calcified Tissue International, 2000,66:298-306.
- [13] Li KC,Zernicke RF,Bernard RJ,et al. Differential response of rat limb bones to strenuous exercise. Journal of Applied Physiology, 1991,70:554-560.
- [14] Schriefer JL, Robling AG, Warden SJ, et al. A comparison of mechanical properties derived from multiple skeletal sites in mice. Journal of Biomechanics, 2005, 38:467-475.
- [15] 崔伟,刘成林. 基础骨生物力学(二).中国骨质疏松杂志, 1998,4(1):90-92.
 CUI Wei, LIU Chenglin. Basical bone biomatic(二). Chinese Journal of Osteoporosis,1998,4(1):90-92. (in Chinese)
- [16] An YH, Zhang J, Kang Q, et al. Mechanical properties of rat epiphyseal cancellous bone studied Indentation testing. J Mater Sci Mater Med, 1997, 8(8):493-495.

(收稿日期:2014-05-16)

498