

· 基础研究 ·

去卵巢骨质疏松模鼠 DPD 及 1,25-(OH)₂D₃ 与骨质量的相关性研究林燕萍¹, 郭世明², 吴银生¹, 林煜¹, 卢天祥¹, 黄美雅¹, 黄云梅¹

(1. 福建中西医结合研究院骨病研究所, 福建 福州 350108; 2. 中国人民解放军 175 医院骨科)

【摘要】 目的: 探讨雌性 SD 大鼠切除卵巢后机体尿 DPD 及血 1,25-(OH)₂D₃ 变化与骨质量的相关性。方法: 40 只雌性 SD 大鼠随机分为卵巢切除组(OVX 组)和假手术组(Sham 组), 分别于术后 12、24 周取材。运用双能 X 线骨密度仪测 L₁、股骨、股骨颈骨密度, ELISA 法测尿 DPD 浓度, 激素放射法测血 1,25-(OH)₂D₃ 浓度, 光测弹性仪测 L₁ 压缩强度极限、弹性模量及右侧股骨弯曲破坏载荷, 不脱钙骨切片技术观察胫骨上段骨组织形态结构并计量分析, 对实验数据进行相关性分析。结果: 术后 OVX 组除尿 DPD/Cr 明显升高外, 其他检测指标均较 Sham 组低, 且随术后时间推移持续下降, 差异有统计学意义。相关分析显示: 尿 DPD/Cr 与腰椎、股骨密度、椎体压缩强度极限、股骨弯曲破坏载荷和骨小梁面积均呈负相关。血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平与腰椎、股骨、股骨颈密度、骨小梁面积、椎体压缩强度极限和股骨弯曲破坏载荷呈正相关。结论: 大鼠卵巢切除后尿 DPD、血 1,25-(OH)₂D₃ 水平变化与骨质量显著相关, 可以通过检测尿 DPD、血 1,25-(OH)₂D₃ 水平变化预测骨质量。

【关键词】 骨质疏松; 脱氧吡啶酚; 骨化三醇; 维生素 D; 骨质量

Study on the correlations between the bone quality and level of u-DPD and serum 1,25-(OH)₂D₃ in the ovariectomized osteoporosis rats LIN Yan-ping*, GUO Shi-ming, WU Yin-sheng, LIN Yu, LU Tian-xiang, HUANG Mei-ya, HUANG Yun-mei. *Institute of Medicine on Osteopathis, Fujian Academy of Integrative Medicine, Fuzhou 350108, Fujian, China

ABSTRACT Objective: To study the correlations between the bone quality and level of u-DPD and serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the ovariectomized osteoporosis rats. **Methods:** Forty female rats were randomly divided into the ovariectomy group (the OVX group) and the sham-operation group (the Sham group), and draw materials in 12 and 24 weeks after operation. Bone mineral density (BMD) of the 1st lumbar, the femoral neck and femur was measured by dual-energy X-ray absorptiometry. The level of urine DPD was measured by ELISA. The concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in serum was measured by radioimmunoassay (RIA). The limit of compressive strength and elastic modulus of 1st lumbar and bending load of right femur were measured by photoelasticity meter. The osseous morphology of upper tibia was measured by the non-decalcifying section. The correlation of experimental data was analyzed by statistical method. **Results:** In ovariectomy group, except the level of urine DPD/Cr was increase, all data decreased significantly compared with the samp group, and descending continually with the lapse of time. The results showed that there was a negative correlation between the urine DPD/Cr and BMD of the 1st lumbar, femur, the limit of compressive strength of 1st lumbar, bending load of femur and trabecular bone area. But there was a positive correlation significantly between the concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in serum and BMD of the 1st lumbar, the femoral neck and femur, trabecular bone area, the limit of compressive strength of 1st lumbar, bend load of femur. **Conclusion:** The correlation is remarkable between the bone quality and the level of urine DPD/Cr, 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in serum. We can predict the bone quality by measuring the level of urine DPD/Cr and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in serum.

Key words Osteoporosis; Urinary DPD; Calcitriol; Vitamin D; Bone quality

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(12): 910-913 www.zggszz.com

在骨质疏松症防治中, 骨质量的研究正引起人们的重视, 提出骨质疏松的治疗“重点在于保护和提高骨质量”。骨质量

一般是指能影响骨骼对抗骨折能力的有关特征及特性的总和。机体和骨组织代谢异常必将对骨质量产生影响。研究发现尿脱氧吡啶酚(DPD)与活性维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]是敏感且又具实际意义的骨代谢指标, 但有关原发性 I 型骨质疏松症发生过程中尿 DPD、血 1,25-(OH)₂D₃ 含量变化与骨质量之间的相关性迄今未见明确报道, 因此在前期研究基础上^[1-2]设

基金项目: 1. 国家自然科学基金项目(编号: 30572402); 2. 福建省教育厅项目(编号: JA07125); 3. 福建省科技开发计划项目(编号: 2008-08)
通讯作者: 林燕萍 Tel: 0591-22861556 E-mail: lyp66@126.com

计本实验,旨在探讨 SD 雌性大鼠切除卵巢后尿 DPD、血 1,25-(OH)₂D₃ 水平与反映骨质量的骨密度(BMD)、形态结构及生物力学性能指标间的相互关系,为原发性 I 型骨质疏松症早期诊断及骨质疏松性、骨折危险性的预测提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物的选用、分组和造模 健康雌性 6 月龄 SD 大鼠 40 只,体重 350~400 g(上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供)。适应性饲养 1 周后随机分为两组,一组为卵巢切除组(OVX),另一组为假手术组(Sham),每组 20 只。OVX 组和 Sham 组又根据两次取材时间的不同分为 OVX I、OVX II 组及 Sham I、Sham II 组。OVX 组以 2%戊巴比妥钠按 40 mg/kg 行腹腔内麻醉,造模按文献法^[3]进行,取下腹部正中纵行切口(约 1.5 cm),行左右双侧卵巢完全结扎切除术,术后肌注青霉素 1 次(8 万单位/只),以预防感染。Sham 组除未行卵巢结扎切除外,其他同 OVX 组。术后两组动物均自由饮水、摄食。

1.2 实验动物的取材 分别于术后 12、24 周取材 2 次。两次取材方法、内容相同。取材前 24 h 禁食,但可自由饮水,将取材鼠分别单独放入代谢笼中收集 24 h 尿液,-20℃冰箱保存。以 2%戊巴比妥钠腹腔麻醉后,颈动脉取血,离心留取上清液,-20℃保存待检。取血后先行 BMD 检测,再摘取胫骨上段(约 1.5 cm 长标本)及 L₁、右侧股骨,剔除骨周软组织,固定待检。

1.3 实验主要试剂 尿 DPD ELISA 试剂盒购自美国 Quidel 公司,血 1,25-(OH)₂D₃ 放免试剂盒由比利时 BioSource Europe S.A 公司提供。

1.4 检测指标和方法 尿 DPD 浓度运用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,尿肌酐(Cr)采用除蛋白苦味酸法,计算尿 DPD/Cr 比值。血 1,25-(OH)₂D₃ 运用激素放射免疫分析法(RIA)测定,操作方法均按说明书。BMD 运用双能 X 线骨密度仪(Hologic QDR-2000 型)检测股骨颈、股骨、腰椎等部位密度,测量时保证被测鼠四肢外展位以防骨骼在扫描窗内重叠。生物力学指标运用光测弹性仪(409-2 型)加力架测定 L₁ 压缩强度极限及弹性模量、右侧股骨弯曲破坏荷载,荷载测量精度为 0.1 N,变形测量精度为 0.001 mm。胫骨上段组织运用不脱钙骨切片技术,甲苯胺蓝染色,Leica Q550 型真彩色图像分析仪计量分析。

1.5 统计处理方法 实验数据以 SPSS 11.0 软件分析完成,参数值用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用 t 检验,生化指标与骨质量指标间的两两相关性用 Person 系数 r 表示。

2 结果

2.1 尿 DPD/Cr、血清 1,25-(OH)₂D₃ 指标变化 术后 12 周 OVX I 组尿 DPD/Cr 升高、血清 1,25-(OH)₂D₃ 降低,与 Sham

组比较差异有统计学意义(P<0.01)。随术后时间推移,到术后 24 周,尿 DPD/Cr 有回落趋势,但仍显著高于 Sham 组,而血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平继续下降,OVX II 组与 OVX I 组比较差异有统计学意义(P<0.01),见表 1。

表 1 各组尿 DPD/Cr、血 1,25-(OH)₂D₃ 检测结果($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 The level of DPD/Cr in urine and 1,25-(OH)₂D₃ in blood in each group($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数(只)	术后时间(周)	尿 DPD/Cr (mmol/mmol)	血 1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)
Sham I 组	10	12	41.03±6.00	11.94±2.19
Sham II 组	10	24	40.98±5.94	11.92±2.13
OVX I 组	10	12	181.17±89.96**	2.79±0.94**
OVX II 组	10	24	148.38±94.28**	1.06±0.48***△△

注:与同期 Sham 组比较,*P<0.05,**P<0.01;OVX II 组与 OVX I 组比较,△P<0.05,△△P<0.01;下同

Note: Compared with Sham group, *P<0.05, **P<0.01; Comparison between II and I team in OVX group, △P<0.05, △△P<0.01; Follows the same

2.2 骨密度变化 术后 12 周 OVX I 组腰椎、股骨颈和股骨的骨密度均明显降低,与同期 Sham 组比较差异有统计学意义(P<0.01)。术后 24 周 OVX II 组腰椎、股骨、股骨颈的 BMD 呈继续下降,与 OVX I 组比较,腰椎、股骨颈部位的 BMD 变化差异有统计学意义(P<0.01),见表 2。

2.3 生物力学指标变化 卵巢摘除术后 12、24 周,OVX 组的椎体压缩强度极限、椎体压缩弹性模量、股骨弯曲破坏荷载 3 项生物力学指标均低于 Sham 组,差异有统计学意义(P<0.01 或 P<0.05),见表 3。

2.4 骨组织形态学变化 骨组织形态学观察显示:Sham 组见骨小梁分布均匀,排列规则,未见吸收中断,梁髓比例约为 1:2,皮质骨较致密,内外表面光滑,骨细胞多呈圆形,较密集地均匀分布。术后 12 周,OVX I 组见骨小梁变细、稀疏,小梁间距增大,梁髓比例接近 1:4,多数骨小梁走行有中断,皮质骨变薄。图像分析显示:术后 12 周,OVX I 组骨小梁面积、骨小梁面积比例、骨皮质厚度/髓腔直径比均明显减少,与同期 Sham 组比较差异有统计学意义(P<0.01)。术后 24 周,OVX II 组显示骨小梁更为细小,小梁间距进一步增大,多数骨小梁走行有中断。骨小梁面积继续减少,与 OVX I 组比较差异有统计学意义(P<0.05),见表 4。

2.5 生化指标与骨质量相关性分析(相关系数 r) 尿 DPD/Cr、血 1,25-(OH)₂D₃ 与骨质量指标进行两两相关分析显示,卵巢切除后尿 DPD/Cr 与腰椎、股骨的 BMD、骨小梁面积、椎体压缩强度极限和股骨弯曲破坏荷载均呈负相关(P<0.05);血清 1,25-(OH)₂D₃ 浓度变化与腰椎、股骨、股骨颈 BMD 以及

表 2 各组骨密度指标检测结果($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

Tab.2 Bone density results in different group($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

组别	鼠数(只)	术后时间(周)	腰椎	股骨	股骨颈
Sham I 组	10	12	0.180±0.126	0.145±0.006	0.169±0.006
Sham II 组	10	24	0.180±0.109	0.145±0.005	0.169±0.006
OVX I 组	10	12	0.158±0.005**	0.122±0.022**	0.156±0.111**
OVX II 组	10	24	0.118±0.002***△△	0.111±0.004**	0.134±0.003***△△

表 3 各组生物力学指标检测结果($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Results of biomechanical index in different groups($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数(只)	术后时间(周)	椎体压缩强度极限(MPa)	椎体压缩弹性模量(GPa)	股骨弯曲破坏荷载(N)
Sham I 组	10	12	60.10±11.15	1.03±0.36	115.00±13.09
Sham II 组	10	24	61.02±10.33	1.02±0.30	114.89±14.11
OVX I 组	8	12	34.91±6.83**	0.71±0.21*	96.25±16.85*
OVX II 组	9	24	38.47±13.82**	1.09±0.49	91.25±8.35*

表 4 各组骨形态学指标检测结果($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Results of index of bone morphology in different groups($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数(只)	术后时间(周)	骨小梁面积(μm^2)	骨小梁面积比例	骨皮质厚度与髓腔直径比
Sham I 组	10	12	77 021.70±13 431.98	0.31±0.02	0.70±0.09
Sham II 组	10	24	77 032.63±13 428.20	0.30±0.01	0.71±0.08
OVX I 组	10	12	50 873.10±5 351.68**	0.19±0.03**	0.48±0.06**
OVX II 组	10	24	44 356.90±5 285.82** Δ	0.18±0.02**	0.49±0.05**

骨小梁面积、椎体压缩强度极限、股骨弯曲破坏荷载等均呈正相关($P<0.01$ 或 $P<0.05$),见表 5。

表 5 尿 DPD/Cr、血 1,25-(OH)₂D₃ 与骨质量两两相关系数
Tab.5 Correlation between DPD/Cr in urine, 1,25-(OH)₂D₃ in blood and bone quality

骨质量指标	尿 DPD/Cr	血 1,25-(OH) ₂ D ₃
腰椎	-0.37*	0.84**
股骨	-0.46*	0.73*
股骨颈	-0.33	0.77**
骨小梁面积	-0.48*	0.78**
椎体压缩强度极限	-0.50*	0.69*
椎体压缩弹性模量	-0.01	0.17
股骨弯曲破坏荷载	-0.42*	0.65*

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$
Note: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

3 讨论

3.1 骨质量在骨质疏松症中的意义 骨质量概念的提出不仅解释了有高吸收率的骨质疏松症削弱了骨强度而并不一定减少骨量的临床现象,同时也提示骨质疏松的治疗目标不再是单纯追求提高 BMD,而是更强调缓解骨痛、降低骨折发生率以及改善骨质量和纠正骨重建,即“重点在于保护和提高骨质量”。

骨质量的要素主要有 3 个:骨的构成材料的“质”和“量”以及骨的结构^[4]。骨密度代表骨“量”,骨组织微细结构和骨生物力学测量是判定骨“质”不可或缺的主要指标。骨的“量”和“质”共同决定着骨的强度,即抵抗骨折的能力。

本实验结果显示,卵巢切除后骨密度明显降低,胫骨上端骨小梁变细、稀疏,走行出现中断,小梁面积减少,面积比和骨皮质厚度髓腔直径比显著下降,出现骨质疏松。同时生物力学相关指标(椎体压缩强度极限、椎体压缩弹性模量、股骨弯曲破坏荷载)也明显低于 Sham 组,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),而且各指标变化随时间推移呈继续走低态势。提示当卵巢功能丧失后,骨“质”、骨“量”均明显下滑,进而使骨强度下降,骨脆性增加。因此将 BMD、骨显微结构、骨生物力

学性能三者有机结合,即综合考虑“骨质量”,能比较客观地诊断骨质疏松的发生、预测骨质疏松性骨折的危险性。骨质量因素在骨质疏松症中的重要意义不言而喻。

3.2 卵巢切除后尿 DPD、血 1,25-(OH)₂D₃ 变化与骨质量相关性分析 目前临床上尚无理想的治疗骨质疏松的药物,所以早期诊断和预防意义重大。骨中有机基质的 90%由胶原组成,骨的稳定性、可塑性和高抗张强度均源于胶原,它可以反映当前骨转化状态,提供有关骨形成或骨吸收的信息,能先于有意义的 BMD 下降而鉴别高危对象。近年来尿 DPD 受到极大关注,当骨胶原纤维分解时,DPD 即成为降解产物释放到血液循环中,不经肝脏进一步降解而直接排到尿中。DPD 仅存在于骨和牙的 I 型胶原纤维中,而牙齿中 I 型胶原纤维较稳定,且所占份额极小,故尿 DPD 几乎完全来自于骨骼,它能准确特异反应骨胶原纤维的分解代谢,而且不受饮食影响^[5],被认为是目前反映骨胶原降解和骨吸收的最灵敏和最特异的指标^[6]。

本实验结果显示,OVX 组大鼠尿 DPD/Cr 明显高于 Sham 组($P<0.01$),说明卵巢功能丧失后,骨基质 I 型胶原分解代谢明显加快。相关分析显示:尿 DPD/Cr 与机体 BMD、骨小梁面积、椎体压缩强度极限和股骨弯曲破坏荷载等均呈负相关($P<0.05$),提示随着尿 DPD 浓度升高,骨吸收加强,骨量减少,骨结构退变,骨生物力学性能降低。相关分析结果表明,尿 DPD 的含量测定可以较准确反映机体骨吸收活动程度,不仅能预测骨量丢失状况^[7],还能进一步反映骨质变化,可将其作为对绝经后骨质疏松症高危人群进行监控预测的生化指标之一。

血 1,25-(OH)₂D₃ 是机体活力最强的维生素 D 的代谢产物^[8],对骨代谢发挥重要作用,能促进 I 型胶原、成骨细胞合成和成熟,保证骨组织胶原纤维的矿化。

本实验结果显示卵巢切除大鼠血 1,25-(OH)₂D₃ 水平显著下降,显著低于 Sham 组($P<0.01$),结合同期 BMD 及生物力学指标变化,不难看出卵巢切除后骨重建明显活跃,且骨吸收大于骨形成。相关分析显示:血 1,25-(OH)₂D₃ 水平与腰椎、股骨颈及股骨 BMD、骨小梁面积、椎体压缩强度极限、股骨弯曲破坏荷载等均呈正相关,提示血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平与绝

· 影像学研究 ·

腱鞘巨细胞瘤的影像学诊断价值

方必东,周胜法,邹爱国,卓高豹,高伟阳,许崇永
(温州医学院附属育英儿童医院,浙江 温州 325027)

【摘要】 目的:探讨腱鞘巨细胞瘤的 X 线、CT 及 MRI 诊断价值。方法:回顾性分析 35 例经手术病理证实的腱鞘巨细胞瘤病例资料。男 16 例,女 19 例;年龄 7~66 岁,平均 39.4 岁。所有病例行 X 线检查,8 例行 CT 检查,16 例行 MR 检查。结果:病变位于膝关节 2 例,踝关节 6 例,桡骨小头 1 例,腕关节 2 例,14 例手部,10 例足部。病变呈弥漫型 10 例,局灶型 25 例。X 线:32 例表现为骨旁稍高密度软组织肿块,3 例正常。相应骨质受压侵蚀或小囊样破坏 9 例,明显骨质破坏 5 例。CT:能清晰显示软组织肿块及骨质破坏。MRI:在 T1WI 上接近于骨骼肌信号 9 例,稍低于骨骼肌信号 7 例,在 T2WI 上以低信号为主,混杂斑片状等高强度信号,6 例可见少量积液改变。结论:X 线可初步发现病灶及骨质破坏,CT 观察骨质破坏较好,MRI 特征性长 T1 短 T2 低信号,能清晰显示病灶范围及分型。

【关键词】 巨细胞瘤; 腱; 体层摄影术,X 线计算机; 磁共振成像; 骨坏死

Study on the diagnostic value of imageology of giant cell tumour of tendon sheath FANG Bi-dong, ZHOU Sheng-fa, ZOU Ai-guo, ZHUO Gao-bao, GAO Wei-yang, XU Chong-yong. Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To investigate the diagnostic value of imageology of giant cell tumour of tendon sheath (GCTTS) including X-ray, CT and MRI. **Methods:** Thirty-five patients with GCTTS confirmed by operation and pathology were retrospectively analyzed. There were 16 males and 19 females. The average age was 39.4 years, ranged from 7 to 66 years. All the patients underwent X-ray examination, 8 patients underwent CT examination, and 16 patients underwent MRI examination. **Results:** There were 2 patients in knee joint, 6 patients in ankle joint, 1 patient in capitulum radius, 2 patients in wrist joint, 14 patients in hand and 10 patients in foot. Ten cases were the diffuse form, and 25 cases were the focal form. The X-ray results: the slightly high density soft tissue mass surrounding the bone were shown in 32 cases, 3 cases were normal. The bone erosion were shown in 9 cases, the obvious destruction of bone were shown in 5 cases. CT results: The soft tissue mass and the destruction of bone were shown clearly. MRI results: On T1WI, the signal intensity of GCTTS almost was similar to those of skeletal

通讯作者:许崇永 E-mail: stony693100@sina.com

经后骨质疏松症的发生关系密切,血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平的降低可能是中医“肾亏脾虚”的一个物质基础,是绝经后骨质疏松症发病机制中不容忽视的关键一环。

综上所述,尿 DPD,血 1,25-(OH)₂D₃ 是卵巢切除后机体反应较敏感的生化指标,又与骨质量变化密切相关,而且血尿生化检测方便、无创、易为患者接受,不失为临床诊断、预测绝经后骨质疏松症及骨质疏松性骨折的良好指标。

参考文献

- [1] 林燕萍,周瑞祥,冯尔宥,等. 健骨颗粒对去卵巢骨质疏松模型鼠钙调节激素的影响. 中国骨伤,2005,18(1):22-24.
- [2] 林燕萍,周瑞祥,王和鸣,等. 卵巢切除与血清肿瘤坏死因子-α、转化生长因子-β₁ 浓度的关系. 中华老年医学杂志,2002,21(4):275-277.
- [3] 丁桂芝,刘忠厚,周勇. 中西医结合防治骨质疏松症基础与临床研究进展. 中国骨质疏松杂志,1997,3(2):81-84.
- [4] Töyräs J, Nieminen MT, Kröger H, et al. Bone mineral density, ul-

trasound velocity, and broadband attenuation predict mechanical properties of trabecular bone differently. Bone, 2002, 31(4):503-507.

- [5] Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. Clin Chim Acta, 2001, 313(1-2):95-105.
- [6] Legrand JJ, Fisch C, Guillaumat PO, et al. Use of biochemical markers to monitor changes in bone turnover in cynomolgus monkeys. Biomarkers, 2003, 8(1):63-77.
- [7] Pidetcha P, Intramane S, Patrakarn K, et al. Reference value for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption in Thais. J Med Assoc Thai, 1999, 82(11):1136-1141.
- [8] Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, et al. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. Osteoporos Int, 1999, 9(3):226-229.

(收稿日期:2008-06-20 本文编辑:李为农)