

• 基础研究 •

正常雌猕猴骨密度与年龄关系的初步研究

王晓达 杜宁 仇建国 张凤华 史炜缤 李国衡

(上海第二医科大学附属瑞金医院 上海市伤骨科研究所, 上海 200025)

【摘要】 目的 观察正常雌猕猴骨密度正常值范围及其与年龄的关系。方法 采用双能 X 线骨密度测定仪(DEXA) 测量 30 只正常雌性猕猴骨密度, 猴龄 6~ 20 岁。结果 获得正常雌猕猴峰值骨量期(12~ 13 岁)、青春期(6~ 8 岁)和绝经初期(15~ 20 岁) 骨密度正常值, 前者高于后两者, 其中头骨、髌骨和全身的骨密度有显著差异。结论 正常雌猕猴增龄性骨丢失与人类相似: 青春后期骨量增加, 成熟期几年内达峰值, 以后随增龄而减少, 绝经后骨量丢失加快。

【关键词】 骨密度 骨质疏松, 年龄相关 骨骼

Study of relationship between bone mineral density of normal female macaque with its ages WANG Xiaoda, DU Ning, QIU Jianguo, et al. Ruijin Affiliated Hospital of Shanghai Second Medical University (Shanghai, 200025)

【Abstract】 Objective To study the relationship between bone mineral density (BMD) of normal female macaque with its ages **Methods** The BMD of 30 normal female macaque (6~ 20 ages) at various skeletal sites was detected by using dual energy X ray absorptiometry (DEXA). **Results** The normal BMD value were acquired in normal female macaque at its mature (12~ 13 ages), adolescence (6~ 8 ages) and post-menopause (15~ 20 ages) stages, which was much higher in mature stage than that of other stages. The BMD values in skull and hip bone were different. **Conclusion** The bone defect with age increasing of normal female macaque is similar to human being. The bone capacity increased in younger, reached to peak at mature stage, then decreased with age increasing and the bone defect accelerated after menopause.

【Key Words】 Bone density Osteoporosis, age related Skeleton

妇女绝经后骨量快速丢失日益受到重视。这方面的研究已进行了大量动物实验。猕猴与人类同为灵长类动物, 在进化树中与人类的位置最近, 在骨质疏松症相关的动物实验研究中更具重要意义。本文分析了 30 例正常雌猕猴骨密度与年龄的关系, 为其在防治骨质疏松症动物实验的应用中提供一些方法和参考数据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 正常雌性猕猴 30 只, 购自中国科学院上海分院: 猴龄 6~ 20 岁, 其中 6~ 8 岁者 22 只, 12~ 13 岁者 4 只, 15~ 20 岁者 4 只; 其中自然绝经 4 只。正常光照, 20℃; 混合人工饲料加水果、蔬菜适应饲养半年。

1.2 方法 采用双能 X 线骨密度测定仪(DEXA, 美国 LU-

NAR 公司生产, Expert1313 型), 前后位法测量肋骨、髌骨、脊椎及总躯干骨; 头骨、上肢骨、下肢骨和全身骨密度(骨密度, g/cm²)。仪器由计算机控制, 自动定位、测量和存储数据, 重复测量误差 < 1%。

1.3 统计学处理 全部数据使用统计软件 SAS6.04 处理, 组间比较采用方差分析。

2 结果

不同年龄组正常雌猕猴不同部位的骨密度有显著差异: 与 12~ 13 岁组比较, 6~ 8 岁组和 15~ 20 岁组头骨和全身骨密度均显著低于前者; 上肢骨和下肢骨有低于前者的趋势; 同时 15~ 20 岁组的头骨密度显著低于 6~ 8 岁组(见表 1)。

表 1 雌猕猴头部、上肢、下肢和全身骨密度与年龄的关系

| 组别 | 例数 | 头骨 | 上肢骨 | 下肢骨 | 全身骨 |
|-----------|----|-----------------------------|---------------|---------------|----------------|
| 6~ 8 岁组 | 22 | 1.236 ± 0.021* | 0.698 ± 0.015 | 0.707 ± 0.013 | 0.078 ± 0.059* |
| 12~ 13 岁组 | 4 | 1.383 ± 0.043 | 0.721 ± 0.013 | 0.774 ± 0.036 | 0.816 ± 0.013 |
| 15~ 20 岁组 | 4 | 1.072 ± 0.022 ^{▲△} | 0.679 ± 0.021 | 0.696 ± 0.021 | 0.755 ± 0.012* |

注: 与峰值骨量期组比较: * $P < 0.05$, [▲] $P < 0.01$; 与青春期组比较: [△] $P < 0.05$ 。

6~ 8 岁组和 15~ 20 岁组髌骨以及 6~ 8 岁组躯干骨密度显著低于同部位 12~ 13 岁组; 6~ 8 岁组和 15~ 20 岁组肋骨和脊柱骨以及 15~ 20 岁组躯干骨密度有低于同部位 12~ 13 岁组的趋势(见表 2)。

表 2 雌猕猴肋骨、脊柱骨、髌骨及躯干骨密度与年龄的关系

| 组别 | 例数 | 肋骨 | 髌骨 | 脊柱骨 | 躯干骨 |
|-----------|----|-------------|--------------|-------------|--------------|
| 6~ 8 岁组 | 22 | 0.641±0.013 | 0.683±0.011* | 0.621±0.011 | 0.644±0.083* |
| 12~ 13 岁组 | 4 | 0.690±0.019 | 0.784±0.018 | 0.684±0.018 | 0.712±0.023 |
| 15~ 20 岁组 | 4 | 0.642±0.009 | 0.670±0.023▲ | 0.630±0.019 | 0.669±0.022 |

注:与峰值骨量期组比较: * P < 0.05, ▲ P < 0.01.

3 讨论

雌性灵长类动物是否与女性相似存在绝经后骨丢失, 国内外的研究还较少, 本文就此做了一些观察和分析。

雌猕猴性成熟始于 3~ 4 岁, 自然绝经时间在出生后 15~ 20 年。有规律的月经周期, 每 28 天为一个循环, 与人类十分相似。一般寿命在 20~ 25 年, 国外有报道老年猕猴在 30~ 37 岁^[1,2]。人类女性性成熟始于 12 岁左右, 自然绝经在 45~ 60 岁, 与人类女性生命周期对照, 猕猴各生理阶段出现的年龄约是人类年龄的三分之一。有关人类女性的峰值骨量期的文献报道不尽一致, 且因部位不同而有差异, 但都肯定: 此期应在青春后期成人期的早几年内到达, 此后骨量随增龄有少量丢失^[3], 绝经前骨量变化小, 此时的骨量可以代表峰值骨量^[4], 据此可以认为 36~ 39 岁妇女骨密度为峰值。相应的, 如果猕猴骨密度变化与人类相似, 则 12~ 13 岁猕猴应处于峰值骨量期, 这一点在以往报道^[5]及本次实验中得到证实。因此推断, 本研究所选的雌猕猴依据其年龄分别相当于青春期、峰值骨量期(成熟期)、绝经初期。

我们发现雌猕猴绝经后骨丢失与人类十分相似: 正常妇女绝经后骨量丢失加快, 平均每年 1%~ 2%, 在绝经后的 5~ 8 年内可高达 3%~ 5%^[3]; 本研究显示正常雌猕猴峰值骨量期的骨密度高于青春期和绝经初期, 提示健康雌猕猴存在与人类相似的骨密度改变: 青春期骨量增加, 于成熟期几年内达峰值骨量, 以后骨量随增龄而减少, 绝经后骨量迅速丢失。Jayo 等^[5]纵向观察到的正常雌猕猴骨密度增龄性改变(年青组(3.7~ 6.5 岁)显著升高, 成熟组(6.5~ 10.5 岁)无显著改变, 年老组(10.5~ 22 岁)有降低趋势, 与之类似。

雌猕猴峰值骨量期的骨密度高于青春期和绝经初期, 以头骨、髌骨和全身骨密度最明显。三个部位青春组期和绝经初期组的骨密度显著低于峰值骨量期组, 甚至发现头骨骨密度在绝经初期显著低于青春期, 提示这些部位是正常雌猕猴年龄相关性骨转换敏感区, 即存在高速率骨转换。人类骨密度增龄性改变与绝经后雌激素分泌减少及运动、营养有关, 其中雌激素的作用最为重要^[6], 还未见到有关猕猴这方面机制的报道。Lees 等^[1]的报道可以作为本研究的部分解释: 一方面, 健康雌猕猴的骨小梁形态计量学显示青年组(3~ 4 岁)骨形成速率显著高于成熟组(11~ 16 岁)和老年组(22~ 24 岁); 另一方面, 与人类妇女随年龄增加空腹尿钙/尿肌苷逐渐增高一致, 健康雌猕猴的尿钙/尿肌苷水平随增龄而升高。提示雌猕猴随增龄骨形成速率降低, 同时骨吸收速率逐步加快: 当小

于骨形成速率时, 骨量增加; 当等于骨形成时, 骨量无显著变化, 骨密度达峰值, 相当于峰值骨量期; 当大于骨形成时, 骨量减少, 骨密度逐步下降。由于骨吸收速率增高并非匀速, 所以骨密度改变也不是匀速的, 如绝经后雌激素遽然减少, 骨转换加快, 骨吸收速率提高幅度远远大于骨形成, 两者差值加大, 骨密度表现为快速下降。

皮质骨和松质骨的积累和丢失是不同步的, 松质骨积累和丢失的速度均快于皮质骨。在所有检查几个部位中, 头骨骨密度变化最快, 可能与其松质骨相对较多有关; 青春期躯干骨整体骨密度显著低于峰值骨量期, 可以解释为此处松质骨比重相对多于四肢骨, 骨量积累速度快, 单位时间积累量多。

上肢骨、下肢骨、肋骨和脊柱骨密度变化不明显与骨丢失开始时间和丢失速率随部位不同有关, 前三者因其皮质骨相对含量高导致骨密度改变慢而难以观察。雌猕猴绝经后脊柱骨密度没有明显丢失, Krueger 等^[2]也报道过这种情况, 认为与老年猕猴骨关节炎发病增加有关, 可以通过测量侧位椎体骨密度来减轻该影响。

猕猴增龄性骨丢失与人类基本一致, 本文提供了雌猕猴几个典型时间的骨密度数据, 发现雌猕猴头骨、髌骨和全身骨密度在这方面敏感, 尤其头骨敏感度最高, 且易于双能 X 线骨密度仪测定, 可以作为观测雌猕猴骨密度的敏感指标。随着图像处理技术的进步, 可以进一步检测雌猕猴股骨颈, Ward's 三角和腰椎的骨密度, 观察它们的灵敏性及与人类的关系。

参考文献

- [1] Lees CJ, Ramsay H. Histomorphometry and bone biomarkers in cynomolgus females: a study in young, mature, and old monkeys. *Bone*, 1999, 24(1): 25-28.
- [2] Krueger D, Todd H, Haffa A, et al. Central region of interest analysis of lumbar spine densitometry demonstrates lower bone mass in older rhesus monkeys. *Bone*, 1999, 24(1): 29-33.
- [3] Sorensen OH, Nielsen SP, Charles P, et al. Consensus development statement on osteoporosis. *Osteoporos Int*, 1997, 7(6): 589-594.
- [4] 刘建立. 绝经后骨质疏松防治研究中需要商讨的问题. *中华妇产科杂志*, 1999, 49(2): 69-71.
- [5] Jayo M J, Jerome CP, Lees CJ, et al. Bone mass in female cynomolgus macaques across sectional and longitudinal study by age. *Calicif Tissue Int*, 1994, 54(3): 23F-27.
- [6] 刘建立. 绝经后骨质疏松防治研究进展. *中华妇产科杂志*, 1997, 32(9): 517-519.

(收稿: 2000 04 07 修回: 2000 12 10 编辑: 李为农)