

· 基础研究 ·

Micro-CT 评价唑来膦酸对磨损颗粒诱导假体周围骨溶解模型的抑制作用

吴连国¹, 吴凤晴¹, 陈华²

(1. 浙江中医药大学附属第二医院骨科, 浙江 杭州 310005; 2. 浙江中医药大学附属第三医院骨科, 浙江 杭州 310005)

【摘要】 目的: 研究唑来膦酸对磨损颗粒诱导假体周围骨溶解大鼠模型的骨微结构的影响。方法: 选取 30 只成年雄性 SPF 级 SD 大鼠(重 250~300 g), 随机分成假手术组、模型组和唑来膦酸组, 每组 10 只。通过往大鼠右侧股骨置入钛钉和聚乙烯颗粒进行造模, 术后 3 d 假手术组、模型组皮下注射 0.9% 生理盐水 2 ml/kg, 唑来膦酸组皮下注射唑来膦酸 0.1 mg/kg, 每周 1 次, 共 8 周。8 周后取各组大鼠右侧股骨标本采用 Micro-CT 对大鼠股骨松质骨微结构进行扫描, 应用三维重建处理和分析软件进行处理得到图像及 BMD、BV/TV、Tb.N、Tb.Th、SMI、BS/BV、Tb.Sp、Tb.Pf 等参数进行分析。结果: Micro-CT 三维成像显示, 模型组大鼠股骨骨密度较假手术组明显下降, 骨微结构破坏严重, 骨小梁稀疏变细, 连续性降低; 唑来膦酸组与模型组比较, 骨微结构又出现明显改善。对大鼠股骨微结构的 Micro-CT 参数进行分析, 模型组大鼠股骨 BMD(0.081±0.020) 明显低于假手术组(0.160±0.018) 及唑来膦酸组(0.125±0.012), 差异有统计学意义; 模型组大鼠股骨 BV/TV(10.563±1.070) 低于假手术组(27.935±1.834) 及唑来膦酸组(14.559±1.258), 差异有统计学意义; 模型组大鼠股骨 Tb.N(1.005±0.165) 低于假手术组(2.058±0.108) 及唑来膦酸组(1.515±0.126), 差异均有统计学意义; 模型组大鼠股骨 Tb.Th(0.075±0.016) 明显低于假手术组(0.158±0.016) 及唑来膦酸组(0.124±0.011), 差异均有统计学意义。同时, 模型组大鼠股骨 SMI(1.817±0.127) 明显高于假手术组(1.104±0.120) 及唑来膦酸组(1.547±0.122), 差异均有统计学意义; 模型组大鼠股骨 BS/BV(35.784±1.650) 明显高于假手术组(21.506±2.771) 及唑来膦酸组(30.399±2.730); 模型组大鼠股骨 Tb.Sp(0.735±0.107) 高于假手术组(0.423±0.057) 及唑来膦酸组(0.577±0.082), 差异均有统计学意义; 模型组大鼠股骨 Tb.Pf(9.088±1.283) 明显高于假手术组(2.447±0.703) 及唑来膦酸组(5.862±1.042), 差异有统计学意义。结论: 唑来膦酸可以通过改变大鼠骨微结构达到抑制磨损颗粒诱发的骨溶解的作用, 为使用唑来膦酸作为一种治疗性干预手段来防止假骨溶解提供了科学依据。

【关键词】 生物假体; 骨质溶解; 模型, 生物学

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2017.12.007

Micro-CT evaluating inhibitory effect of zoledronic acid on polyethylene particle-induced periprosthetic osteolysis model WU Lian-guo, WU Feng-qing, and CHEN Hua*. *Department of Orthopaedics, the Third Affiliated Hospital of Zhejiang University of Chinese Medical, Hangzhou 310005, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To observe inhibitory effect of zoledronic acid on polyethylene particle-induced periprosthetic osteolysis model. **Methods:** Thirty male adult specific-pathogen-free SD rats (weighted 250 to 300 g) were randomly divided into sham group, model group, and zoledronic acid group, 10 in each group. Modeling were building by titanium screws and polyethylene particles implanted into right femur of rats, sham group and model group were performed hypodermic injection by 0.9% saline with 2 ml/kg, zoledronic acid with 0.1 ml/mg were injected into zoledronic acid group, once a week for 8 weeks. After 8 weeks, right femur specimens were drawn and used to san microstructure of femoral cancellous bone in rats model was examined by Micro-CT, and the images were treated with three-dimension reconstruction and analysis software BMD, BV/TV, Tb.N, Tb.Th, SMI, BS/BV, Tb.Sp and Tb.Pf and other parameters include. **Results:** According to Micro-CT three-dimensional imaging, BMD in model group was significantly decreased than sham group, bone microstructure damage was serious, bone trabecula changed thinning continuity; while bone microstructure was obviously improved compared with model group and zoledronic acid group. After analyzing Micro-CT parameters of femur microstructure, BMD in model group(0.081±0.020) was sig-

基金项目: 高等学校博士学科点专项科研基金资助课题(编号: 20133322120004); 浙江省科技厅公益技术应用研究计划(编号: 2016C33128); 浙江省医药卫生科技计划项目(编号: 2013KYA143)

Fund program: Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education(No. 20133322120004)

通讯作者: 陈华 E-mail: mdwu8535@126.com

Corresponding author: CHEN Hua E-mail: mdwu8535@126.com

nificantly decreased than control group (0.160 ± 0.018) and zoledronic acid group (0.125 ± 0.012); BV/TV in model group (10.563 ± 1.070) was obviously lower than control group (27.935 ± 1.834) and zoledronic acid group (14.559 ± 1.258); Tb.N in model group (1.005 ± 0.165) was lower than control group (2.058 ± 0.108) and zoledronic acid group (1.515 ± 0.126); while Tb.Th in model group (0.075 ± 0.016) was decreased than control group (0.158 ± 0.016) and zoledronic acid group (0.124 ± 0.011). Meanwhile, SMI in model group (1.817 ± 0.127) was significantly higher than control group (1.104 ± 0.120) and zoledronic acid group (1.547 ± 0.122); BS/BV in model group (35.784 ± 1.650) was higher than control group (21.506 ± 2.771) and zoledronic acid group (30.399 ± 2.730); Tb.Sp in model group (0.735 ± 0.107) was higher than control group (0.423 ± 0.057) and zoledronic acid group (0.577 ± 0.082), TB.Pf in model group (9.088 ± 1.283) was higher than control group (2.447 ± 0.703) and zoledronic acid group (5.862 ± 1.042). **Conclusion:** Zoledronic acid could change bone microstructure of rats to inhibit polyethylene particle-induced bone solution, which provides a scientific basis for prevent bone solution by zoledronic acid as a therapeutic intervention.

KEYWORDS Bioprosthesis; Osteolysis; Models, biological

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2017, 30(12): 1107-1112 www.zggszz.com

人工关节置换术在缓解关节疼痛、重建关节功能等方面有很好的效果。随着各种类型的人工关节假体和手术技术的不断改进,手术可能出现的并发症也逐渐减少,术后因假体周围发生骨溶解导致的假体无菌性松动已成为最主要的问题。人工关节在使用过程中,不可避免的会发生摩擦产生磨损颗粒,这些磨损颗粒能够引起周围组织产生无菌性炎症、激活破骨细胞、抑制成骨细胞分化等,导致骨溶解的发生最终造成假体松动^[1-2]。目前临床上应用唑来磷酸注射液治疗骨质疏松症、骨转移肿瘤等骨代谢疾病获得了良好的疗效^[3],也有研究表明唑来磷酸能有效抑制聚乙烯颗粒诱导的大鼠假体周围骨溶解模型破骨细胞的活性并降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等细胞因子的表达^[4],但是对于唑来磷酸能否抑制假体周围骨溶解的进程及通过何种机制尚不清楚。假体无菌性松动的病理过程实质就是骨溶解导致假体与骨界面稳定性丧失,所以选择一种合适的方法对骨溶解程度的评价至关重要, Micro-CT (Micro-computed tomography) 是一种高分辨率的计算机扫描技术,能够通过 3D 成像和分析骨密度及骨的细微结构,被认为是检测各种原因导致的骨溶解最敏感精确的方法^[5]。已有研究^[6]采用 Micro-CT 观测到大鼠股骨松质骨质量明显改善。但是目前使用 Micro-CT 技术对假体周围骨溶解松质骨微结构的研究资料还比较缺乏。因此,本研究选择通过用 Micro-CT 技术检测唑来磷酸对大鼠骨微结构的影响,探讨唑来磷酸骨溶解可能的干预作用。

1 材料与方法

1.1 实验仪器与试剂

实验仪器:离心机(上海安亭科学仪器厂, TGL-168);系列可调节移液器(德国 Eppendorf 公司);超净工作台(SW-CJ-1F,苏州安泰空气技术有限公司);Micro-CT(比利时 Bruker 公司, SkyScan 1176 型)。实验试剂:10%的水合氯醛(浙江省中医院制剂

室),95%乙醇(安徽安特生物化学有限公司),胎牛血清 FBS(上海微科生化试剂有限公司),DMEM(GIBCO 12800-017),青霉素(华北制药,国药准字 H13020657),庆大霉素(浙江瑞新药业,国药准字 H33020800),10%甲醛溶液(浙江衢州巨化试剂有限公司,许可证号 XK13-201-00088 II),钛棒(浙江科惠医疗器械公司,钉长 1.5 cm,直径 1.2 mm Ti-6Al-4V 太空级),高密度聚乙烯颗粒(美国 SHAMROCK 公司,颗粒平均直径 4~6 μm ,品名 S-393)。

高密度聚乙烯颗粒悬液配制:在室温下,精密称取高密度聚乙烯颗粒,加入 95%乙醇浸泡进行消毒,再离心、去上清液,置于超净台上风干。放入 2%胎牛血清 DMEM 中进行溶解,然后与 17.5%的灭菌电泳凝胶混合、充分搅拌,再予称重、去皮。所制备的聚乙烯颗粒规格:浓度为 10 mg/ml,按照聚乙烯颗粒数量应大约为 $1.9\times 10^8/\text{ml}$ ^[2]。

1.2 实验动物与造模方法

1.2.1 实验动物 健康成年雄性 SD 大鼠,体重 250~300 g,浙江中医药大学实验动物中心,动物合格证号:SCXK(沪)2007-0005。实验大鼠饲养于浙江中医药大学实验动物中心屏障环境,使用许可证:SYXK(浙)2008-0115。

1.2.2 造模方法 模型组和唑来磷酸组:实验动物用 10%的水合氯醛以 0.3 ml/100 g 的剂量进行腹腔注射麻醉,麻醉完成后,固定在动物手术台上,备皮后常规消毒,铺无菌单。从右侧髌骨内侧入路切开显露膝关节,屈曲膝关节的同时使髌骨向前外侧脱位,充分暴露出股骨的髌间窝,使用低速电钻沿平行于股骨长轴方向从股骨髌间窝处钻孔直达股骨的骨髓腔,形成直径 1.5 mm,深度为 15 mm 的骨隧道,内植入前面制备好的高密度聚乙烯颗粒凝胶 100 μl 和钛棒,并以骨蜡封闭骨隧道,手术后伤口用庆大霉素冲洗,逐层缝合伤口。术毕给予青霉素,2 万 U/100 g,肌注,每日 1 次,连续 3 d。每日予以 PVP 碘伤口消

毒,连续 3 d。假手术组:予右侧股骨钻孔后直接缝合,不需植入高密度聚乙烯颗粒凝胶和钛棒。

1.2.3 标本制备 造模 8 周后,用颈椎脱臼法处死所有实验动物,处死前同样以 10%的水合氯醛 0.3 ml/100 g 的剂量进行腹腔注射麻醉。取出标本为右侧股骨,需解剖完整并剔净不留软组织,置于 10%的甲醛中备用。

1.3 分组方法与干预措施

选用大鼠 30 只,从随机数字表任意一处查出 30 个随机数,遇到相同的随机数则去掉再补,将随机数分配给每只大鼠,再将随机数由小到大 10 个数为 1 组,共分为 3 组,分别为假手术组、模型组和唑来膦酸组。所有大白鼠在同一条件下饲养,喂食普通颗粒饲料。模型组和假手术组术后 3 d 开始予皮下注射 0.9%生理盐水 2 ml/kg,每周注射 1 次,连续 8 周;唑来膦酸组术后 3 d 开始予皮下注射唑来膦酸(诺华制药有限公司)0.1 mg/kg,每周给药 1 次,连续 8 周。

1.4 检测项目与方法

对大鼠股骨松质骨微结构进行检测。测试前

0.5 h 取出标本充分晾干,并分别置于 Micro-CT 测试的试管中,标本用泡沫塑料片间隔以保持尽可能平行,要求不贴能与杯壁接触。标本放置稳定后再开始扫描。

对每个样品进行扫描,源电压 80 kV、源电流 313 μ A、曝光时间 278 ms,旋转角度 360°,旋转步长 0.7°,分辨率为 17.46 μ m,要求获得 515 张不同截面 2000 \times 1336 像素的 BMP 图片。扫描完毕后用设备自带的 NRecon 重构软件(V1.6.9.8)进行重构得到立体图像,将所有标本以股骨远端生长板顶点往上除去 50 张,再开始往上取 200 张去掉皮质为兴趣区域(Region of interes,ROI)进行三维重建。运用 Dataviewer (Version1.5.0)完成图像二值化,ROI Size (200 \times 17.46 μ m)。最后用组织分析软件 CT Analyser (V1.13.11.0)进行处理,计算出 8 个参数:骨密度(bone mineral density, BMD),骨体积分数(bone volume to total tissue volume ratio, BV/TV),骨小梁数量(trabecular number, Tb.N),骨小梁厚度(trabecular thickness, Tb.Th),结构模型指数(structure model index, SMI),骨表面积和组织体积的比值(bone surface

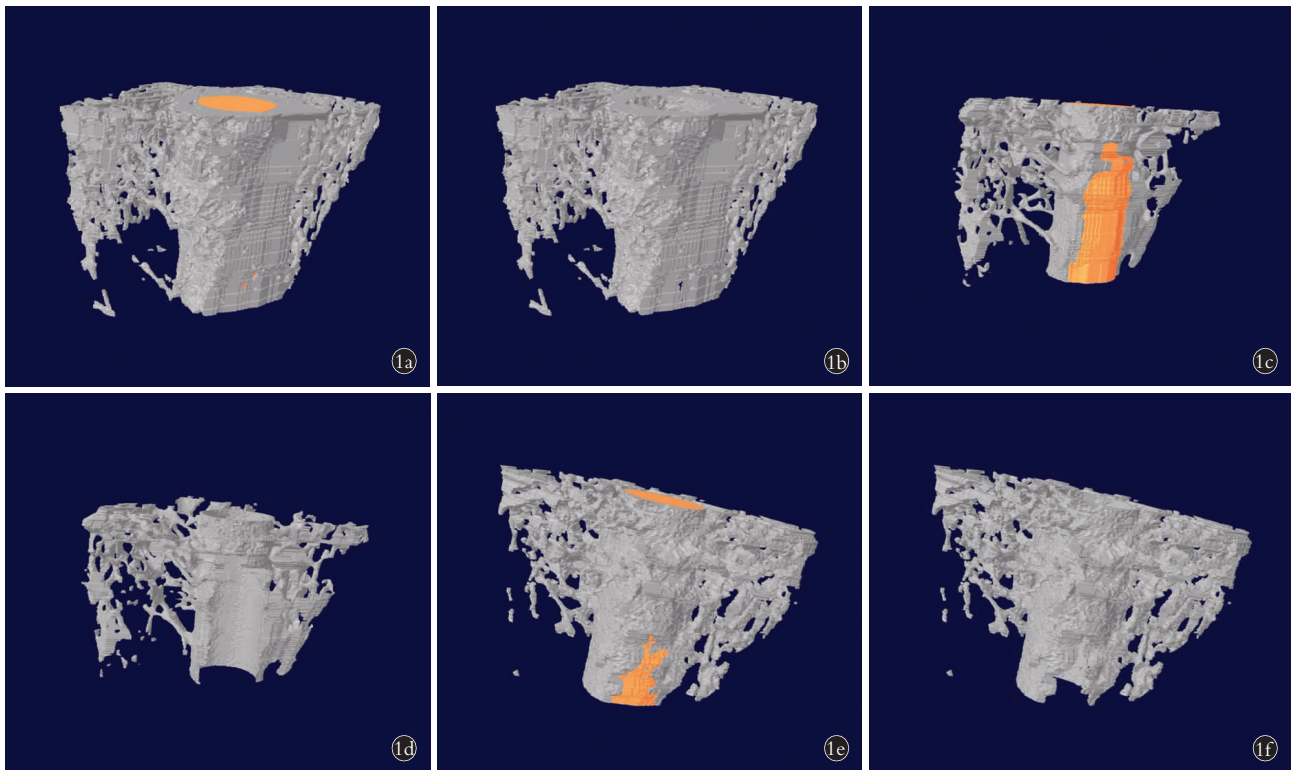


图 1 各组大鼠股骨 ROI 区域三维重建 **1a,1b.** 假手术组(1a 钛棒用橙色标出,1b 隐去钛棒)骨小梁密集较粗,连续性好 **1c,1d.** 模型组(1c 钛棒用橙色标出,1d 隐去钛棒)骨小梁稀疏变细,连续性降低 **1e,1f.** 唑来膦酸组(1e 钛棒用橙色标出,1f 隐去钛棒)骨小梁较模型组密集增粗,连续性较好

Fig.1 Three-dimensional reconstruction of femur ROI region among 4 groups **1a,1b.** Bone trabecular was thick and had good continuity in sham group (1a titanium highlighted by orange, 1b titanium was omitted) **1c,1d.** Trabecular was thin and bad continuity in sham group (1c titanium highlighted by orange, 1d titanium was omitted) **1e,1f.** Trabecular was thicker and had better continuity in zoledronic acid group (1e titanium highlighted by orange, 1f titanium was omitted)

to bone volume ratio, BS/BV)、骨小梁模式因子(trabecular bone pattern factor, Tb.Pf) 和骨小梁分离度(trabecular separation/spacing, Tb.Sp)。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件包进行处理。计量数据均采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),两组间比较采用 LSD-t 法。以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠股骨松质骨微结构的 Micro-CT 图像分析

Micro-CT 三维成像显示,模型组大鼠股骨骨密度较假手术组明显下降,骨微结构破坏严重,骨小梁

稀疏变细,连续性降低;唑来膦酸组与模型组比较骨微结构又出现明显改善(图 1-2)。

2.2 大鼠股骨松质骨微结构的 Micro-CT 参数分析

按以下参数设置进行扫描:扫描的分辨率为 $17.46\ \mu\text{m}$,旋转角度为 360° ,旋转角度增量是 0.5° ,电压 80 kV,电流 $313\ \mu\text{A}$,曝光时间 278 ms,帧平均数为 3,像素组合为 2×2 。对图像参数进一步分析。

对大鼠股骨微结构的 Micro-CT 参数进行分析可见,模型组大鼠股骨 BMD 低于假手术组和唑来膦酸组,差异有统计学意义;模型组大鼠股骨 BV/TV、Tb.N、Tb.Th 低于假手术组及唑来膦酸组,差异均有统计学意义。而模型组大鼠股骨 SMI、BS/BV、Tb.Sp、

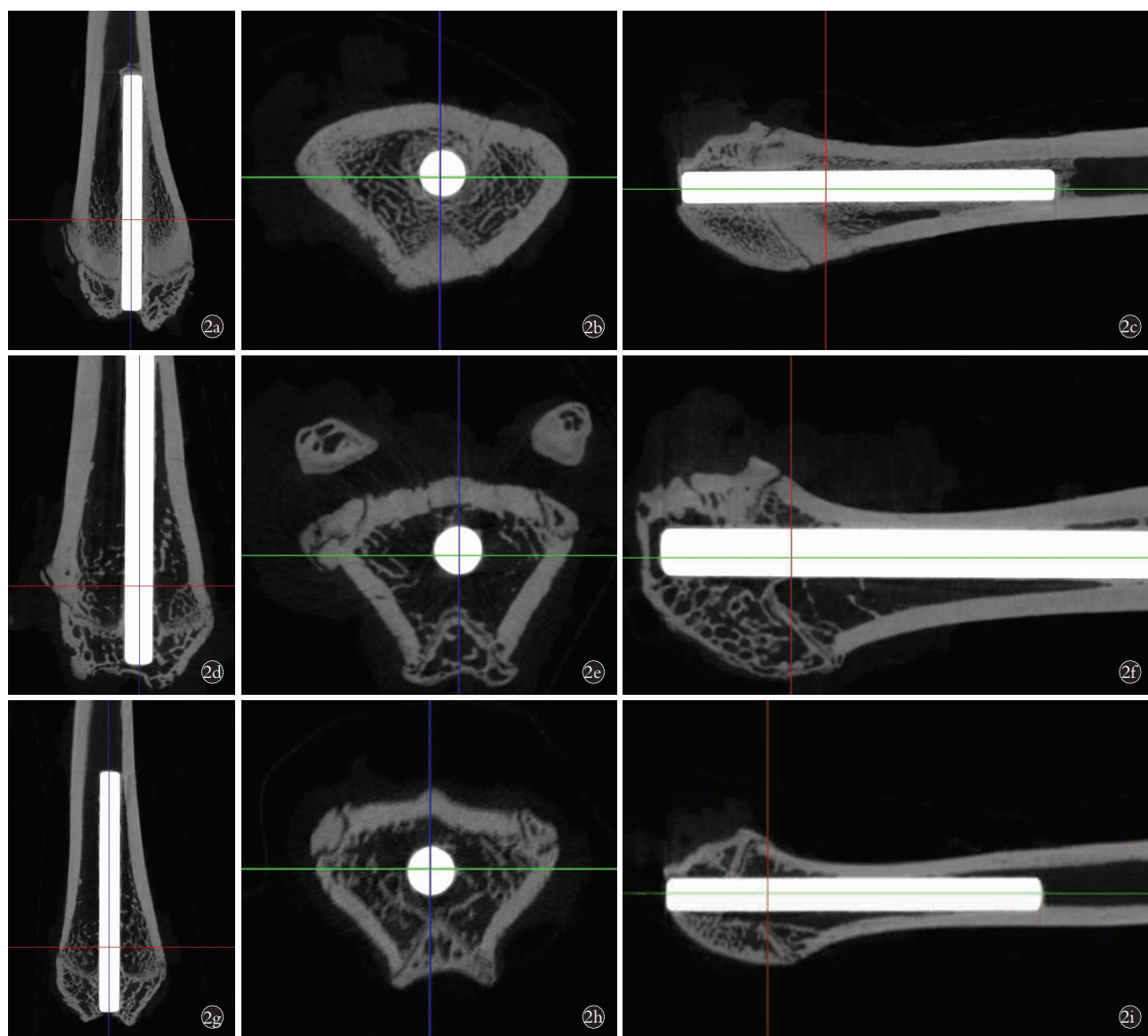


图 2 各组大鼠股骨中下段 micro-CT 平扫 2a,2b,2c.假手术组的骨小梁最密集(2a 冠状位,2b 水平位,2c 矢状位) 2d,2e,2f.模型组的骨小梁稀疏(2d 冠状位,2e 水平位,2f 矢状位) 2g,2h,2i.唑来膦酸组骨小梁较模型组变得密集(2g 冠状位,2h 水平位,2i 矢状位)

Fig. 2 Micro-CT images of mid-distal femur in rats among 3 groups 2a,2b,2c.Trabecular was the thickest in sham group (2a coronal,2b axial, 2c sagittal) 2d,2e,2f.Trabecular was the thinnest in model group (2d coronal,2e axial,2f sagittal) 2g,2h,2i.Trabecular was thicker in zoledronic acid group than model group(2g coronal,2h axial,2i sagittal)

表 1 大鼠股骨松质骨微结构的 Micro-CT 参数分析结果

Tab.1 Micro-CT analysis result of micro-structure of femora cancellous bone in rats

组别	鼠数	BMD	BV/TV	Tb.N	Tb.Th	SMI	BS/BV	Tb.Sp	Tb.Pf
假手术组	10	0.160±	27.935±	2.058±	0.158±	1.104±	21.506±	0.423±	2.447±
		0.018 ^{a1}	1.834 ^{a3}	0.108 ^{a5}	0.016 ^{a7}	0.120 ^{a9}	2.771 ^{a11}	0.057 ^{a13}	0.703 ^{a15}
模型组	10	0.081±	10.563±	1.005±	0.075±	1.817±	35.784±	0.735±	9.088±
		0.020	1.070	0.165	0.016	0.127	1.650	0.107	1.283
唑来膦酸组	10	0.125±	14.559±	1.515±	0.124±	1.547±	30.399±	0.577±	5.862±
		0.012 ^{a2}	1.258 ^{a4}	0.126 ^{a6}	0.011 ^{a8}	0.122 ^{a10}	2.730 ^{a12}	0.082 ^{a14}	1.042 ^{a16}
F 值	-	53.725	407.711	151.624	77.176	91.988	87.373	34.016	102.494
P 值	-	0.000	0.000	0.000	0	0	0	0	0

注:与模型组比较, ^{a1}t=7.639, P<0.05; ^{a2}t=5.171, P<0.05; ^{a3}t=25.87, P<0.05; ^{a4}t=7.651, P<0.05; ^{a5}t=16.89, P<0.05; ^{a6}t=7.768, P<0.05; ^{a7}t=11.6, P<0.05; ^{a8}t=7.98, P<0.05; ^{a9}t=12.9, P<0.05; ^{a10}t=4.848, P<0.05; ^{a11}t=14.0, P<0.05; ^{a12}t=5.338, P<0.05; ^{a13}t=8.138, P<0.05; ^{a14}t=3.706, P<0.05; ^{a15}t=14.35, P<0.05; ^{a16}t=6.172, P<0.05

Note: Compared with model group, ^{a1}t=7.639, P<0.05; ^{a2}t=5.171, P<0.05; ^{a3}t=25.87, P<0.05; ^{a4}t=7.651, P<0.05; ^{a5}t=16.89, P<0.05; ^{a6}t=7.768, P<0.05; ^{a7}t=11.6, P<0.05; ^{a8}t=7.98, P<0.05; ^{a9}t=12.9, P<0.05; ^{a10}t=4.848, P<0.05; ^{a11}t=14.0, P<0.05; ^{a12}t=5.338, P<0.05; ^{a13}t=8.138, P<0.05; ^{a14}t=3.706, P<0.05; ^{a15}t=14.35, P<0.05; ^{a16}t=6.172, P<0.05

Tb.Pf 明显高于假手术组及唑来膦酸组, 差异均有统计意义。见表 1。

3 讨论

Micro-CT 主要用来评价骨密度及骨结构, 显示骨的微结构改变情况, 从而反映骨的病理状态, 同时骨小梁的微体系结构与骨强度密切相关, Micro-CT 数据可以用来评估骨生物力学特性^[7-8]。Micro-CT 技术之所以能够对松质骨的微结构进行无偏差的脱离模型的定量分析, 主要由于其所得各物理参数与骨骼力学性能有紧密的联系。本实验用 Micro-CT 进行评价以期反映大鼠股骨骨溶解吸收情况。BMD 及 BV/TV 是临床及基础研究中最直接的骨量评价指标。BMD 是骨矿物质密度, BMD 越高提示骨质量越好, 发生骨折的风险越低; BV/TV 是松质骨生物力学疲劳的预测参数, 是骨体积 BV 与选取 ROI 区域总体积 TV 的比值, 一定程度上代表松质骨发生骨质疏松骨折的风险, 有研究指出, 如果骨体积分数小于 15%, 小梁骨折的风险增高^[9-10]。Tb.Th、Tb.N、SMI、BS/TV、Tb.Sp 及 Tb.Pf 也是评价骨质量、研究松质骨骨强度的是十分重要的检测指标。其中骨小梁厚度 Tb.Th 及骨小梁数量 Tb.N 与骨密度成正相关, 结构模型指数 SMI 是用来定义骨小梁板状和杆状的程度, 板状骨小梁和杆状骨小梁的 SMI 数值分别为 0 和 3。发生骨质疏松时, 骨小梁从板状向杆状转变, SMI 数值增加。Ding 等^[11]研究显示, SMI 是预测弹性模量和疲劳能量的最佳参数, SMI 增加会降低疲劳能量。BS/BV 指骨表面积和骨体积的比值, Tb.Pf 可以衡量骨小梁凸面和凹面的程度, 低 Tb.Pf 值提示骨小梁由杆状向板状变化, 发生骨质疏松时 Tb.Pf 值

增加。Tb.Sp 指骨小梁之间的髓腔平均宽度, Tb.Sp 增加提示骨吸收增加, 可能发生骨质疏松。Perilli 等^[12]认为, Tb.N、Tb.Th 的增加与 Tb.Sp 的降低预示着松质骨极限应力得到提高。

3.1 聚乙烯颗粒诱导假体周围骨溶解大鼠模型的有效性

由于超高分子聚乙烯是最常用的关节假体材料, 在人工关节的使用中不可避免地要磨损产生聚乙烯颗粒。当人工关节假体植入后, 假体周围的磨损颗粒达到一定数量且作用一定时间, 可使假体周围的 OC 活化, 骨质吸收加强, 从而增加了发生骨溶解可能性^[13]。本实验通过往大鼠右侧股骨植入聚乙烯颗粒和钛棒制备聚乙烯颗粒诱导假体周围骨溶解大鼠模型, 8 周后与假手术组比较, 从 Micro-CT 三维图像可以看到, 大鼠股骨骨小梁遭到严重破坏而数量减少、变细、断裂, 不能保持完整的微观构筑, 同时 BMD、BV/TV、Tb.N 及 Tb.Th 明显降低, 而 SMI、BS/BV、Tb.Sp 及 Tb.Pf 显著升高, 进一步提示大鼠股骨骨密度、骨强度显著下降, 骨微结构退化, 骨小梁变得细小稀疏, 证实造模后大鼠右侧股骨在聚乙烯颗粒的刺激下, 骨质吸收增强, 发生了骨溶解, 模型制作成功。

3.2 唑来膦酸对大鼠股骨微结构的影响

唑来膦酸属于第 3 代双膦酸盐类, 是目前治疗骨过度吸收性疾病的代表药物。其主要通过抑制破骨细胞性骨吸收、降低骨改建来发挥作用, 也可作用于 OC 前体细胞, 抑制其向成熟 OC 转化, 其机制可能与 OC 成熟过程中所必需的一些因子有关^[14]。前期研究表明唑来膦酸能够降低假体周围骨溶解大鼠

股骨破骨细胞的活性并抑制血清炎症因子的表达^[2]。本实验给假体周围骨溶解大鼠注射唑来膦酸注射液(0.1 mg/kg)8 周后,与注射生理盐水的模型组比较,Micro-CT 三维成像提示大鼠股骨骨密度显著升高,骨微结构趋于改善,表现为骨小梁增多变厚,间隙变小,出现大量完整的小梁连接结构,同时 BMD、BV/TV、Tb.N 及 Tb.Th 升高,而 SMI、BS/BV、Tb.Sp 及 Tb.Pf 显著下降,这些参数的变化进一步提示大鼠股骨骨密度、骨强度得到了提升,骨小梁也增厚并变得密集,证实在使用唑来膦酸后,大鼠假体周围骨溶解受到了明显的抑制,骨质得到了改善。Shuai 等^[15]给去势小鼠注射唑来膦酸后用 Micro-CT 扫描腰椎和股骨松质骨后发现,BV/TV、Tb.N 和 Tb.Th 等显著升高,而 SMI、Tb.Sp 及 BS/BV 等明显下降,提示唑来膦酸能改善骨质疏松小鼠松质骨的骨质量。

通过本实验进一步验证了聚乙烯颗粒诱导假体周围骨溶解大鼠模型的有效性,同时证实唑来膦酸可以通过改变大鼠骨微结构达到抑制磨损颗粒诱发的骨溶解的作用,为使用唑来膦酸作为一种治疗性干预手段来防止假骨溶解提供了科学依据。但本研究仅采用 Micro-CT 作为检测手段,不能够反映骨吸收和骨形成的过程、骨代谢过程中成骨破骨细胞等与相关细胞因子之间的相互作用的机制,因此在后续研究中,可以结合组织病理及生物学检验,对唑来膦酸抑制假体周围骨溶解的过程进行更全面的检测。

参考文献

- [1] Wooley PH, Schwarz EM. Aseptic loosening[J]. Gene Ther, 2004, 11(4):402-407.
- [2] Goodman SB, Gibon E, Yao Z. The basic science of periprosthetic osteolysis[J]. Instr Course Lect, 2013, 62:201-206.
- [3] Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of Zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT)[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(2):243-254.
- [4] 吴风晴,叶健,吴连国. 唑来膦酸钠防治假体周围骨溶解的实验研究[J]. 中国骨伤, 2015, 10(28):936-939.
WU FQ, YE J, WU LG. Inhibitory effect of zoledronate sodium on periprosthetic osteolysis induced by polyethylene particles[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 10(28):936-939. Chinese with abstract in English.
- [5] McLaughlin F, Mackintosh J, Hayes BP, et al. Glucocorticoid-induced osteopenia in the mouse as assessed by histomorphometry, micro-computed tomography, and biochemical markers[J]. Bone, 2002, 30(6):924-930.
- [6] Purdue PE, Koulouvaris P, Nestor BJ, et al. The central role of wear debris in periprosthetic osteolysis[J]. HSS J, 2006, 2(2):102-113.
- [7] Wurnig MC, Calcagni M, Kenkel D, et al. Characterization of trabecular bone density with ultra-short echo-time MRI at 1.5, 3.0 and 7.0T comparison with micro-computed tomography[J]. NMR Biomed, 2014, 27(10):1159-1166.
- [8] Effendy NM, Khamis MF, Soelaiman IN, et al. The effects of Labisia pumila on postmenopausal osteoporotic rat model: Dose and time-dependent micro-CT analysis[J]. J Xray Sci Technol, 2014, 22(4):503-518.
- [9] Bevil G, Eswaran SK, Gupta A, et al. Influence of bone volume fraction and architecture on computed large-deformation failure mechanisms in human trabecular bone[J]. Bone, 2006, 39(6):218-225.
- [10] Arlot ME, Burt-Pichat B, Roux JP, et al. Microarchitecture influences microdamage accumulation in human vertebral trabecular bone[J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(10):1613-1618.
- [11] Ding M, Hvid I. Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone[J]. Bone, 2000, 26(3):291-295.
- [12] Perilli E, Baleani M, Ohman C, et al. Structural parameters and mechanical strength of cancellous bone in the femoral head in osteoarthritis do not depend on age[J]. Bone, 2007, 41(5):760-768.
- [13] 戴闽,程明,刘虎诚,等. 不同浓度金属磨损颗粒对破骨细胞体外分化的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19(4):316-319.
DAI M, CHENG M, LIU HC, et al. Different concentrations of metallic wear particles on osteoclast differentiation in vitro[J]. Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi, 2011, 19(4):316-319. Chinese.
- [14] Cheng B, Li J, Du J, et al. Ginsenoside RD1 inhibits osteoclastogenesis by modulating NF- κ B and MAPKs pathways[J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(5):1610-1615.
- [15] Shuai B, Shen L, Yang Y, et al. Assessment of the impact of zoledronic acid on ovariectomized osteoporosis model using micro-CT scanning[J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0132104.

(收稿日期:2017-05-24 本文编辑:李宜)