

• 实验研究 •

炔雌醇对绝经后骨质疏松症模型小鼠骨质量的影响

王龙飞^{1,2,3}, 高玉海^{1,3}, 杨世超¹, 李幸¹, 孟盼盼¹, 吴西¹, 王中琪¹, 魏娟娟¹, 陈克明^{1,2,3*}

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 基础医学实验室, 甘肃 兰州 730050

2. 甘肃农业大学 生命科学技术学院, 甘肃 兰州 730070

3. 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室, 甘肃 兰州 730050

摘要: **目的** 探究炔雌醇对绝经后骨质疏松症模型小鼠骨质量的影响。**方法** 将30只SPF级C57雌性小鼠随机分为3组, 每组10只, 分别为假手术组、模型组和炔雌醇组, 炔雌醇组每天ig炔雌醇100 µg/kg, 假手术组和模型组均ig给予等体积蒸馏水, 给药12周后取材, 分别观察脏器系数、主要脏器和骨组织病理学切片, 分析Micro CT、生物力学和血清生化指标。**结果** 与模型组相比, 炔雌醇组小鼠体质量显著下降 ($P < 0.05, 0.01$)。炔雌醇组的脏器系数除了子宫与模型组和假手术组有显著性差异, 其余均没有显著性差异, 主要脏器未发现明显的病变。骨组织脱钙切片显示, 与模型组相比, 炔雌醇组骨小梁结构致密, 脂肪细胞较少。与模型组相比, 炔雌醇组生物力学的最大载荷和弹性模量得到了明显的提高 ($P < 0.05, 0.01$)。与模型组比较, 炔雌醇组小鼠的骨小梁骨密度 (Tb.BMD)、骨小梁数 (Tb.N)、骨小梁厚度 (Tb.Th) 和骨体积分数 (Tb.BV/TV) 水平均显著增加, 骨小梁分离度 (Tb.Sp) 数值显著减少 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 炔雌醇组血清骨钙素 (OCN) 和I型前胶原N端前肽 (PINP) 的平均水平显著升高; 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP-5b) 和I型胶原交联C端肽 (CTX-I) 水平显著降低 ($P < 0.01$)。**结论** 炔雌醇能提高绝经后骨质疏松症模型小鼠骨质量同时对小鼠主要脏器没有损害。

关键词: 炔雌醇; 脏器病理学; 骨组织脱钙; 骨密度; 生物力学; 骨代谢

中图分类号: R977.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)04-0749-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.001

Effects of ethinylestradiol on bone quality in postmenopausal osteoporosis mice

WANG Long-fei^{1,2,3}, GAO Yu-hai^{1,3}, YANG Shi-chao¹, LI Xing¹, MENG Pan-pan¹, WU Xi¹, WANG Zhong-qi¹, WEI Juan-juan¹, CHEN Ke-ming^{1,2,3}

1. Basic Medical Laboratory, No.940 Hospital of Joint Logistics Support force of Chinese PLA, Lanzhou 730050, China

2. College of Life Science and Technology, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China

3. Gansu Key Laboratory of stem cells and genetic drug, Lanzhou 730050, China

Abstract: Objective To investigate the effects of ethinylestradiol on bone quality in postmenopausal osteoporosis mice. **Methods** Thirty SPF C57 female mice were randomly divided into 3 groups with 10 mice in each group: sham operation group, model group, and ethinylestradiol group. Ethinylestradiol group was given 100 µg/kg ethinylestradiol intragastrically every day, sham operation group and model group were given equal volume of distilled water intragastrically. Samples were taken 12 weeks after administration, and organ coefficients, major organs and bone histopathological sections were observed, respectively, and Micro CT, biomechanical and serum biochemical indexes were analyzed. **Results** Compared with model group, the body weight of ethinylestradiol group was significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). The organ coefficients of ethinylestradiol group mice showed no significant differences except uterus, model group, and sham operation group, and no obvious lesions were found in the main organs. Compared with the model group, the bone trabecular structure in the ethinylestradiol group was dense and there were fewer fat cells. Compared with the model group, the maximum biomechanical load and elastic modulus of ethinylestradiol group were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$).

收稿日期: 2022-10-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81770879); 甘肃省青年科技基金计划项目 (20JR5RA589); 联勤保障部队第九四〇医院实验室培育项目 (2021yxky081)

作者简介: 王龙飞, 男, 硕士研究生, 研究方向骨代谢基础研究。E-mail: 986436328@qq.com

*通信作者: 陈克明, 男, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向骨科基础研究。E-mail: chenkm@lut.cn

Compared with model group, the Tb.BMD, Tb.N, Tb.Th, and Tb.BV/TV levels of ethinylestradiol group were significantly increased, while the Tb.Sp value was significantly decreased ($P < 0.01$). Compared with model group, the mean serum OCN and PINP levels in ethinylestradiol group were significantly increased, TRACP-5b and CTX-I levels were significantly decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** Ethinylestradiol can improve the bone quality of postmenopausal osteoporosis mice without damaging the major organs.

Key words: ethinylestradiol; organ pathology; bone tissue decalcification; bone mineral density; biomechanics; bone metabolism

绝经后骨质疏松症是指绝经后妇女卵巢功能衰退, 雌激素水平降低导致骨量丢失, 引起骨质疏松^[1-2]。绝经后骨质疏松症在西方国家约有 30% 的患病率, 在中国约有 40.1% 的患病率^[3], 至少 40% 的白种绝经后骨质疏松症女性发生脆性骨折^[4], 患病后可能需要住院和延长住院时间。人口的持续老龄化导致骨质疏松的发病率增加, 尤其是 50 岁的女性^[5]。绝经后的妇女由于雌激素缺乏往往会发生骨丢失和骨质量下降现象从而引发骨折甚至死亡^[6], 如何有效的治疗绝经后骨质疏松症, 是当今世界范围内急需解决的妇女健康公共卫生问题。炔雌醇主要用于女性性腺功能不良、更年期综合症、绝经后妇女晚期乳腺癌晚期和前列腺癌, 其主要成分是雌激素, 常用来治疗绝经后骨质疏松症, 但其抗骨质疏松作用机制尚不明确。本实验采用去卵巢小鼠为绝经后骨质疏松症模型, 进一步探讨炔雌醇抗绝经后骨质疏松症的作用机制。

1 材料与方法

1.1 药物与试剂

炔雌醇 (质量分数 99%, 湖北康宝泰精细化工有限公司, 批号 20160801); 骨钙素 (OCN) 定量检测试剂盒 (泉州睿信生物科技有限公司, 批号 20220704-20334B); 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP-5b) 定量检测试剂盒 (泉州睿信生物科技有限公司, 批号 20220704-20441B); I 型前胶原 N 端前肽 (PINP) 定量检测试剂盒 (泉州睿信生物科技有限公司, 批号 20220704-20072B); I 型胶原交联 C 端肽 (CTX-I) 定量检测试剂盒 (泉州睿信生物科技有限公司, 批号 20210518-35628B); EDTA 脱钙液 (塞维尔生物科技有限公司, 批号 G1105-500ML); 4% 多聚甲醛 (塞维尔生物科技有限公司, 批号 G1101-500ML); 注射用青霉素钠 (山东鲁抗医药股份有限公司, 规格: 160 万单位, 批号 42210623)。

1.2 仪器

病理切片机 (上海徕卡仪器有限公司); 台式高速冷冻离心机 (Heraeus 公司); Micro CT (平生医疗科技昆山有限公司); BX51+DP71 型显微镜 (奥林巴斯公司); 万能力学试验机 (Instron5565)。

1.3 动物与分组

8 周龄 SPF 级 C57BL/6 雌性小鼠, 30 只, 体重 (18±2) g, 购自空军军医大学实验动物中心, 合格证号 SCXK (陕) 2019-001。饲养于解放军联勤保障部队第九四〇医院 SPF 级动物实验中心, 许可证编号 SYXK (军) 2017-0047。动物实验伦理文件由中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院批准, 批号 2022KYLL186。饲养温度 (25±2) °C, 湿度 60%~70%, 饲养期间自由饮水。

小鼠造模前按随机数字表法分为 3 组, 每组 10 只, 分别为假手术组、模型组和炔雌醇组。除假手术组切除卵巢体积相同脂肪外, 其余各组均由背部行双侧卵巢摘除术。术后连续 3 d 注射用青霉素钠。炔雌醇组每天 ig 100 μg/kg 炔雌醇 (根据小鼠的体质量称量炔雌醇的用药量, 后溶于蒸馏水中配制炔雌醇溶液)^[7]。假手术组和模型组均给予等体积蒸馏水 ig。为防止切卵巢后小鼠体质量上升过快, 每天给小鼠定量喂食, 所有小鼠的喂食量按照假手术组每天进食量, 术后 1 周开始给药。实验造模的依据是切除小鼠卵巢, 来模拟绝经后妇女卵巢衰退导致的骨质疏松^[8-9]。如果模型组的小鼠骨质量降低, 则证明绝经后骨质疏松症模型构建成功。实验期间注意皮毛的色泽、观察小鼠生理反应与生活习性的变化, 每周称 1 次体质量。给药第 12 周处死小鼠取材, 取材前禁食不禁水 24 h。

1.4 脏器病理学指标分析

小鼠取材时, 摘取主要脏器包括心、肝、脾、肺、肾和子宫, 剥离周围多余组织, 称量脏器的质量并计算脏器系数 (脏器系数=脏器质量/小鼠体质量)。固定于 10% 甲醛固定液中, 进行石蜡包埋、切片和苏木精-伊红 (HE) 染色法, 显微镜下观察各脏器有无病理学改变。

1.5 骨组织病理学指标分析

小鼠取材时, 将刚剥离的股骨放在多聚甲醛固定 24~48 h, 固定后放入 EDTA 脱钙液, 每 7 天换 1 次脱钙液, 直到用针穿透骨组织的时候没有阻力为止。进行石蜡包埋、切片和 HE 染色, 显微镜下观察骨组织有无病理学改变。

1.6 Micro CT 分析

小鼠取材时, 每组随机挑出 10 根左侧股骨固定在 4% 多聚甲醛中。固定好的样本存放于 4 °C 冰箱内。实验时, 用镊子取出样本并用纱布擦走多余的液体后, 用干净的纸巾将样品包裹放入 Micro CT 试验机中。扫描后得到大量层切图片, 再经重建软件进行 3D 重建, 截取最大剖面图与横截面图。选择骨髓线下 1~1.5 mm 处进行分析, 得到分析区域松质骨的骨形态参数。选择骨髓线下 2.5~3 mm 处进行分析, 得出该区域皮质骨的骨形态参数。得到横截面图、最大剖面图以及骨形态参数包括骨小梁骨密度 (Tb.BMD)、骨小梁数 (Tb.N)、骨小梁分离度 (Tb.Sp)、骨小梁厚度 (Tb.Th) 和骨体积分数 (Tb.BV/TV)。

1.7 生物力学检测

从冰箱取出纱布包裹的椎骨, 常温下自然解冻后用于骨生物力学检测。腰椎压缩实验: 从小鼠椎骨中剥离第 4 腰椎椎体 (L₄), 去除周围多余的肌肉组织, 用砂纸磨平 L₄ 椎体的上表面与下表面, 直到上表面与下表面平行且能竖立立于桌面为止, 加载速度设为 1 mm/min, 开始实验后力试验机垂直平稳的施压于椎骨, 直至椎骨被压碎后实验停止, 记录其弹性模量和最大载荷。

1.8 血清生化指标检测

小鼠取血采用腹主动脉抽血, 设置 3 000 r/min,

时间 15 min, 取离心后的上层血清后放入 -80 °C 超低温冰箱保存; 自然解冻后, 用双抗体夹心酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 450 nm 处的吸光度 (A) 值, 按说明书绘制标准曲线并计算出 OCN、TRACP-5b、PINP 和 CTX-I 的水平。

1.9 统计学分析

应用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。满足正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不同组间差异用单因素方差分析, 符合正态分布且方差齐性采用 LSD, 不符合方差齐性采用塔姆黑尼 T^2 , 进行两两比较, 若数据不服从正态分布, 则采用秩和检验。

2 结果

2.1 炔雌醇对小鼠体质量的影响

实验期间观察小鼠没有发现任何异常。如表 1 所示, 假手术组和模型组小鼠体质量变化趋势基本相平, 与模型组相比, 炔雌醇组小鼠体质量显著下降 ($P < 0.05, 0.01$)。实验期间小鼠生理反应和生活习性的变化、进食情况均正常。

2.2 主要脏器系数的影响

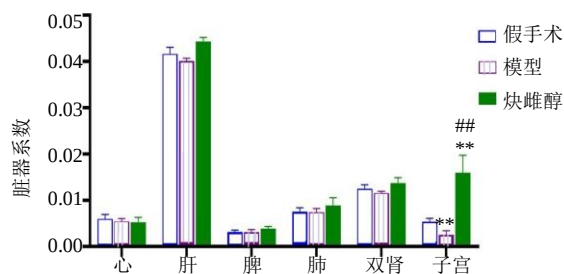
如图 1 所示, 假手术组子宫系数显著高于模型组 ($P < 0.01$), 小鼠切除卵巢后由于雌激素缺乏导致子宫发生萎缩使子宫系数降低。炔雌醇组的子宫系数极显著高于假手术组和模型组 ($P < 0.01$), 因为炔雌醇主要的成分为雌激素, 炔雌醇使子宫内的雌激素增多, 导致子宫的增大。

表 1 各组小鼠体质量变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 1 Body weight of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	体质量/g		
		4 周	8 周	12 周
假手术	—	20.76 $\pm$ 2.07	19.56 $\pm$ 1.81	20.16 $\pm$ 1.62
模型	—	20.42 $\pm$ 0.69	20.70 $\pm$ 0.83	20.30 $\pm$ 0.74
炔雌醇	100	18.44 $\pm$ 0.99*	18.75 $\pm$ 0.81*	18.32 $\pm$ 1.15**

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group



与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs sham operation group; ## $P < 0.01$ vs model group

图 1 各组小鼠的主要器官的器官系数变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Fig. 1 Changes in organ coefficients of major organs in each group of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

2.3 脏器的病理学观察结果

小鼠的心、肝、脾、肺、肾, 从肉眼观察无形态和色泽的明显改变, 但模型组子宫有明显萎缩, 炔雌醇组子宫有明显增大的现象。显微镜下观察小鼠主要脏器的 HE 切片, 未发现各组小鼠的心、肝、脾、肺、肾病理学异常改变 (图 2)。模型组子宫内组织腺体稀少并且萎缩变薄, 表面为一层小而圆的单层上皮细胞; 假手术组和炔雌醇组子宫内腺体较厚, 腺体较多, 表面为一层高而密的假柱状上皮。

2.4 骨组织的病理学观察结果

对小鼠股骨进行脱钙切片和 HE 染色后进行观

察,发现模型组的骨髓腔脂肪细胞填充较多,骨小梁比较稀疏和细小。但是假手术组和炔雌醇组的骨髓腔脂肪细胞填充较少,骨小梁比较致密和紧凑,见图 3。

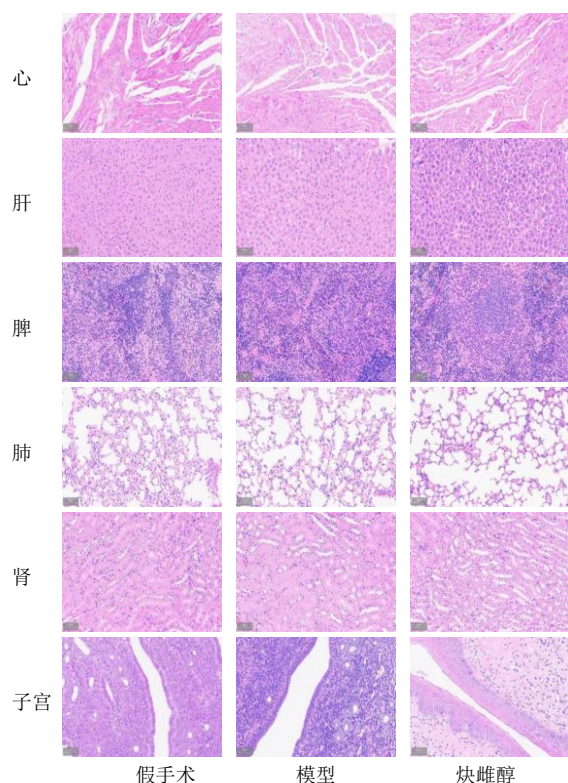


图 2 小鼠主要脏器组织病理学检查结果 (HE, ×400)
Fig. 2 Histopathological examination results of major organs in mice (HE, ×400)

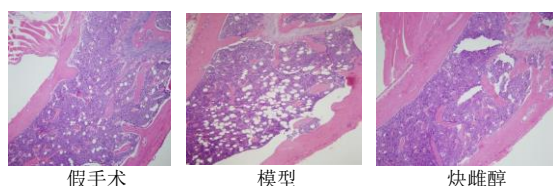


图 3 小鼠骨组织病理学检查结果 (HE, ×100)
Fig. 3 Bone histopathological examination results of mice (HE, ×100)

2.5 Micro CT 扫描及分析

股骨正中剖面图 (图 4A) 显示,与假手术组相比,模型组松质骨比较疏松,骨小梁数量减少,骨小梁间间距扩大,骨小梁与骨小梁间的连续性与延展性较差。炔雌醇组与假手术组小鼠股骨松质骨的骨微结构质量基本一致。

从骨小梁横切图 (图 4B) 显示,模型组骨小梁比较稀疏,假手术组和炔雌醇组明显更加紧密。从骨小梁 3D 图 (图 4C) 看出模型组骨小梁数目明显

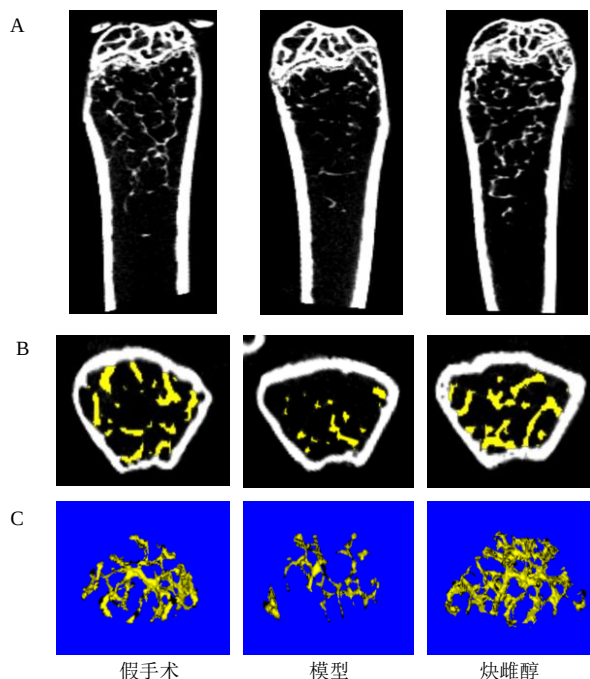


图 4 小鼠股骨 Micro CT 成像分析最大剖面图 (A)、骨小梁横切 (B)、骨小梁 3D (C)
Fig. 4 Maximum profile (A), trabecular bone transection (B), and trabecular bone in 3D (C) of Micro CT imaging analysis of mice femur

较少,假手术组和炔雌醇组骨小梁数目明显较多。

由小鼠股骨 Micro CT 松质骨形态参数指标比较分析结果 (表 2) 可见,与模型组小鼠比较,炔雌醇组小鼠的 Tb.BMD、Tb.N、Tb.Th 和 Tb.BV/TV 水平均显著增加、Tb.Sp 数值显著减少 ($P<0.01$),证明炔雌醇提高骨质量,是通过增加骨密度和改善骨组织的结构。

2.6 生物力学检测结果

如表 3 所示,小鼠椎骨第四椎体 (L_4) 的压缩实验结果显示,炔雌醇组的弹性模量极显著高于模型组 ($P<0.01$),最大载荷显著高于模型组 ($P<0.05$),表明炔雌醇可以提高实验小鼠的骨生物力学性能。

2.7 炔雌醇对小鼠血清骨代谢生化指标的影响

如表 4 所示,与模型组比较,炔雌醇组的血清 OCN 和 PINP 的平均水平显著升高;TRACP-5b 和 CTX-I 水平显著降低 ($P<0.01$)。表明炔雌醇既能促进小鼠骨形成又可以抑制骨吸收。

3 讨论

绝经后骨质疏松症的患病率居高不下,中老年女性随着年龄的增大,患病率也在逐渐增高,绝经

表 2 小鼠股骨 Micro CT 松质骨形态参数指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)Table 2 Comparison of morphological parameters of cancellous bone in Micro CT of femur of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	Tb.BMD/($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)	Tb.N/ mm^{-1}	Tb.Sp/mm	Tb.Th/mm	Tb.BV/TV/%
假手术	—	1.202 ± 0.007	2.907 ± 0.195	0.258 ± 0.022	0.087 ± 0.007	2.941 ± 0.690
模型	—	1.181 ± 0.073**	2.638 ± 0.169**	0.300 ± 0.025**	0.081 ± 0.005	4.852 ± 0.662**
炔雌醇	100	1.231 ± 0.273##	3.138 ± 0.170##	0.226 ± 0.017##	0.094 ± 0.011##	7.106 ± 1.540##

与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ ** $P < 0.01$ vs sham operation; ## $P < 0.01$ vs model group表 3 小鼠 L₄ 椎体压缩实验结果比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)Table 3 Comparison of L₄ cone compression test results in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	弹性模量/mPa	最大载荷/N
假手术	—	54.77 ± 21.37	24.28 ± 6.77
模型	—	17.93 ± 5.68*	9.05 ± 4.05**
炔雌醇	100	84.82 ± 43.24##	19.14 ± 6.94#

与假手术组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs sham operation; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group表 4 各组小鼠 OCN、TRACP-5b、PINP、CTX-I 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)Table 4 Comparison of OCN, TRACP-5b, PINP and CTX-I levels in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	OCN/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TRACP-5b/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	PINP/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	CTX-I/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
假手术	—	12.98 ± 1.61	4.66 ± 0.76	55.35 ± 7.09	7.25 ± 1.18
模型	—	7.77 ± 1.18**	7.73 ± 0.95**	32.34 ± 4.07**	12.90 ± 0.92**
炔雌醇	100	11.09 ± 1.51##	5.70 ± 0.78##	43.01 ± 6.70##	8.57 ± 1.32##

与假手术组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ ** $P < 0.01$ vs sham operation; ## $P < 0.01$ vs model group

能达到预防绝经后骨质疏松症的作用。本实验结果证明, 炔雌醇是通过抑制骨吸收和促进骨形成来提高骨密度、增加骨强度和优化骨微结构, 从而达到预防因切卵巢引起的骨质疏松。

体质量、脏器系数和主要脏器病理学可以综合评价炔雌醇给药安全性。从小鼠体质量结果可以看出, 炔雌醇组小鼠每周的体质量逐渐降低, 说明炔雌醇有降低小鼠体质量的作用。从脏器系数可以看出, 小鼠的脏器除了炔雌醇组子宫系数明显增大, 其余均无明显差异, 从肉眼可以看出炔雌醇组子宫有增大现象, 甚至超过了假手术组的子宫, 模型组小鼠的子宫明显变小, 这是由于小鼠的卵巢切除后模型组由于雌激素缺乏造成子宫萎缩。从小鼠的脏器病理切片可以看出, 炔雌醇组的脏器病理切片在显微镜下观察各个器官均未发现明显的病变和不良反应。

骨组织脱钙是指将骨组织中的有机成分和骨

后骨质疏松给患者的经济和家庭造成了巨大压力, 大大降低了患者的生活质量, 因此如何治疗绝经后骨质疏松症迫在眉睫, 是目前重大的公共卫生问题。绝经后骨质疏松症根据发病时间分为绝经后早期骨质疏松和绝经后晚期骨质疏松 2 种, 经后早期骨质疏松主要特征为骨量流失和雌激素下降迅速, 绝经后晚期骨质疏松主要特征为骨量流失和雌激素下降较慢, 但会引发继发性甲状旁腺亢进使绝经后骨质疏松症进一步恶化^[10], 炔雌醇是一种雌激素类药物, 可以弥补绝经后女性雌激素的缺失, 从而

盐进行分离, 通过物理或者化学的方法, 去除钙盐得到完整的胶原纤维组织和基质^[11], 组织会变软从而方便制片和染色。EDTA 是一种比较理想的螯合脱钙剂, 不仅对组织结构和细胞形态影响较小, 而且还可以保存组织中的抗原物质和某些酶类的活性^[12]。10% EDTA 脱钙液脱钙后的骨组织行 HE 染色效果佳, 且不易掉片。骨质疏松会引起骨髓腔内脂肪细胞的增多, 脂肪细胞与成骨细胞属于竞争性抑制的关系, 脂肪细胞越多骨量就越少^[13]。从脱钙骨组织切片可以看出模型组的骨髓腔脂肪较多, 骨小梁稀疏, 炔雌醇组的骨髓腔脂肪细胞较少并且骨小梁比较致密, 说明炔雌醇可以有效的提高骨量。

Micro CT 是骨组织微观结构鉴定的新方法, 可以从三维层面精准的反映皮质骨与松质骨的微结构^[14]。骨生物力学是指骨组织在一定外力的作用下表现的力学性能, 骨量的减少或骨质内部结构的改变都会对骨生物力产生影响, 骨生物力学可以有效

的评价骨骼强度、结构和质量等^[15]。MicroCT 结果显示, 炔雌醇可以预防小鼠切卵巢引起骨的丢失, 增加骨质量。生物力学结果表明, 炔雌醇可以有效的提高模型组小鼠椎骨的骨骼强度, 能预防模型组小鼠因卵巢切除后的椎骨生物力学下降。

在正常人体内的骨微环境中, 骨代谢的动态平衡对于维持骨重建稳定至关重要^[16]。骨重建伴随着人的一生, 是个循环复杂但有条理的代谢过程, 主要是成骨细胞和破骨细胞参与其代谢过程, 它可以改善组织结构、清理凋亡和衰老的组织, 从而使内环境保持到平衡, 一旦失去这种平衡, 即骨形成作用弱于骨吸收作用, 从而导致骨质疏松的发生^[17]。骨代谢本质是通过血清生化指标反映的^[18], 在血清生化指标检测结果发现模型组骨形成降低而骨吸收增加, 证明了绝经后骨质疏松症模型的造模成功。从血清生化指标结果可以看出, 炔雌醇可以使小鼠的骨吸收与模型组小鼠相比明显的降低, 骨形成与模型小鼠相比明显的升高, 实验结果说明炔雌醇是通过降低骨吸收, 增加骨形成来调节骨代谢。

综上所述, 炔雌醇是通过提高骨密度、增加骨强度、优化骨微结构、抑制骨吸收和促进骨形成来预防因切卵巢引起的骨质疏松, 并且对小鼠脏器无明显的病变与不良反应, 为炔雌醇治疗绝经后骨质疏松的作用机制和安全性提供了新的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭奎廷, 高宏伟, 冷向阳. 绝经后骨质疏松症中医研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(5): 581-584.
- [2] 崔裕博, 林丽琼, 张怡元, 等. 绝经后骨质疏松症的中医研究进展 [J]. 中国现代医生, 2022, 60(27): 147-150.
- [3] Wang Y, Tao Y, Hyman M E, et al. Osteoporosis in China [J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(10): 1651-1662.
- [4] Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures [J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(Suppl 2): S3-S7.
- [5] Si L, Winzenberg T M, Chen M S, et al. Residual lifetime and 10 year absolute risks of osteoporotic fractures in Chinese men and women [J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(6): 1149-1156.
- [6] Jdidi H, Koubaa F G, Aoiadni N, et al. Effect of *Medicago sativa* compared To 17 β -oestradiol on osteoporosis in ovariectomized mice [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 128(4): 951-958.
- [7] 黄奎, 邹季. 补骨脂素对骨质疏松小鼠骨代谢指标和生物力学的影响 [J]. 生物骨科材料与临床研究, 2017, 14(6): 11-13.
- [8] 陈沙, 王桂云, 李荣慧, 等. 雌性大鼠手术去势骨质疏松症模型建立及评价 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(11): 1315-1319.
- [9] 陈俊景, 吕敦庆, 潘宇, 等. 卵巢切除模拟绝经后骨质疏松动物模型的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(12): 1848-1853.
- [10] 陈艳婷, 林丽梅, 王晓东, 等. 岭南陈氏针法治疗绝经后骨质疏松症及对血清 GH、IGF-1 的影响 [J]. 中国针灸, 2022, 42(9): 979-984.
- [11] 周正丽, 汤华军, 王云. 甲酸混合酸脱钙液在兔股骨头制片中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(10): 1426.
- [12] 曾跃琴, 李芳华, 张天娥, 等. 微波对不同浓度 EDTA 骨脱钙的影响 [J]. 实验科学与技术, 2012, 10(S2): 198-199.
- [13] 智信, 陈晓, 苏佳灿. 骨髓脂肪组织调节调控骨量研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(10): 1509-1512.
- [14] 林妹珠, 黄惠娟, 倪清丽, 等. PM2.5 对去势后雌性 SD 大鼠骨微结构 micro-CT 的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(9): 1274-1278.
- [15] 戴厚杰. 天麻素对去卵巢后骨质疏松大鼠骨密度及骨生物力学影响的实验研究 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2021.
- [16] 谢高倩, 高玉海, 魏朋, 等. 松脂醇二葡萄糖苷对青年大鼠骨代谢的影响 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(12): 1785-1790.
- [17] Seeman E, Martin T J. Antiresorptive and anabolic agents in the prevention and reversal of bone fragility [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(4): 225-236.
- [18] 游丽娟, 蒯慧荣, 高玉海, 等. 白藜芦醇抗切除卵巢大鼠发生骨质疏松的作用研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(5): 625-629.

[责任编辑 高源]