

• 基础研究 •

早期应用阿仑膦酸钠对脊髓损伤大鼠骨密度及生物力学特性的影响

丛芳 纪树荣 周红俊

[摘要] 目的 探讨早期应用阿仑膦酸钠(ALN)对脊髓损伤(SCI)大鼠股骨骨密度及生物力学特性的影响。方法 将 36 只 3 月龄雌性 SD 大鼠随机分为假手术组(Sham 组)、SCI 组、SCI + ALN 组,假手术组仅行 T₁₀ 椎板切除,其余组行 T₁₀ 椎板切除、脊髓横断术。SCI + ALN 组于术后 1 周开始腹腔注射 ALN,每周 3 次。术后 8 周取股骨,进行骨密度及生物力学检测。结果 脊髓横断术后 8 周大鼠股骨骨密度及生物力学参数与 Sham 组相比发生了显著性改变;与 SCI 组相比,SCI + ALN 组股骨骨密度值显著升高($P < 0.01$);弹性载荷值、最大载荷值显著升高($P < 0.01$),最大应力值升高($P < 0.05$)。结论 脊髓横断术后 8 周的大鼠可用于 SCI 后骨质疏松的研究;早期应用 ALN 可减少 SCI 大鼠股骨的骨量丢失,改善 SCI 大鼠股骨的生物力学特性。

[关键词] 阿仑膦酸钠;脊髓损伤;骨质疏松症;骨密度;生物力学;大鼠

Effect of early administration of alendronate on bone mineral density and biomechanical properties of the femur of spinal cord injured rats. CONG fang, JI Shu-rong. Faculty of Rehabilitation of Capital University of Medical Sciences, Beijing 100068, China

[Abstract] Objective To observe the effect of early administration of alendronate on bone mineral density and biomechanical properties of the femur of spinal cord injured rats. Methods 36 3-month-old female SD rats were randomly divided into the Sham group, SCI group and SCI + ALN group. Rats in the Sham group underwent a sham procedure. Rats in the SCI group and in SCI + ALN group underwent spinal cord transection at the level of the tenth thoracic vertebra. Rats in the SCI + ALN group were injected with alendronate intraperitoneally 1 week after SCI, three times a week. All rats were sacrificed 8 week after operation. Bone mineral density and biomechanical properties of the femur were measured, respectively. Results Bone mineral density and biomechanical properties of the femur changed significantly after spinal cord transection. After the treatment of alendronate injection, bone mineral density of the femur in the SCI + ALN group was significantly increased compared with that of the SCI group ($P < 0.01$). Elastic loading and maximal loading of the femur in the SCI + ALN group was significantly increased compared with that of the SCI group ($P < 0.01$). Maximal stress was significantly increased compared with that of the SCI group ($P < 0.05$). Conclusion The rats 8 week after spinal cord transection can be used in osteoporotic research following SCI. Early administration of ALN after SCI can inhibit bone resorption, improve biomechanical properties of the femur of spinal cord injured rats so as to prevent the development of osteoporosis and osteoporotic fracture.

[Key words] alendronate; spinal cord injury; osteoporosis; bone mineral density; biomechanical; rats

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2005)03-0187-02

[本文著录格式] 丛芳,纪树荣.早期用药对脊髓损伤大鼠骨密度及生物力学特性的影响[J].中国康复理论与实践,2005,11(3):187-188.

近年来,各种工伤、交通事故等意外造成的脊髓损伤(spinal cord injuries, SCI)患者不断增加。骨质疏松(osteoporosis, OP)是脊髓损伤后主要并发症之一,几乎发生于所有的 SCI 患者。OP 以低骨量及骨组织微结构退变为特征,伴有脆性增加,易于发生骨折。本实验采用脊髓横断所致的继发性 OP 动物模型,通过检测骨密度及生物力学等指标研究 SCI 后早期大鼠股骨的变化,以及二膦酸盐类抗骨质疏松药物阿仑膦酸钠(Alendronate, ALN)对其的影响。

1 材料与方法

1.1 动物分组及处理 36 只 3 月龄雌性 SD 大鼠(购自北京军事医学科学院动物研究所),清洁级,体重 195 ~ 215 g,随机分为 3 组,即假手术组(Sham 组)、

SCI 组、SCI + ALN 组,组间差异不显著。假手术组 10 只,其余组各 13 只,均分笼饲养,自由饮食。所有大鼠禁食 24 h 后经 10% 水合氯醛 300 mg/kg 腹腔注射麻醉,取背部正中切口,假手术组行 T₁₀ 椎板切除后止血缝合,其余组行 T₁₀ 椎板切除、脊髓横断后止血缝合。术后应用青霉素股外侧肌肉注射 3 d,以预防术后切口感染,并适当补液及对症治疗。SCI + ALN 组于术后 1 周开始应用 ALN:将质量浓度 0.05 g/L 的 ALN(河北制药集团提供)腹腔注射给药,每次 0.25 mg/kg 体重,3 次/周。每周称量体重 1 次,根据体重变化调整用药剂量。所有动物术后 8 周取材。

1.2 标本采集及处理 10% 水合氯醛 300 mg/kg 腹腔注射麻醉。取右侧股骨,剔净所附着的软组织,置于生理盐水中, - 20℃ 保存备用。

1.2.1 骨密度测量 将股骨仰置于有机玻璃板上,用 XR-36 型双能 X 线骨密度仪(美国 Norland 公司)测量。扫描速度 45 mm/s,步距 0.5 × 0.5 mm,精确度和准确度都为 1.0%。

作者单位:1.100068 北京市,首都医科大学康复医学院;2.100068 北京市,北京博爱医院。作者简介:丛芳(1966-),女,辽宁大连人,博士研究生,副主任医师,主要研究方向:神经损伤康复。

1.2.2 生物力学测量 将股骨置于 QTS-25 型流变仪 (英国 Stevens 公司) 上进行股骨 3 点弯曲试验,加载速度 15 mm/min,跨距 15 mm,探头接触标本后继续运行 2.5 mm,记录载荷-变形曲线,从曲线上测得弹性载荷、最大载荷,再根据骨生物力学原理及公式计算出弹性应力、最大应力等力学参数。

1.3 统计学处理 所有数据经 SPSS 10.0 统计软件包处理,结果以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 one-way ANOVA 进行方差分析及组间比较。

2 结果

Sham 组大鼠术后四肢活动自如,无死亡发生;SCI 组及 SCI + ALN 组术后双下肢瘫痪,至术后 8 周时各

死亡 4 只,主要死因为肠梗阻、泌尿系感染、自噬后创面感染等。

与 SCI 组相比,SCI + ALN 组、Sham 组的股骨骨密度值、弹性载荷值、最大载荷值显著升高 ($P < 0.01$),SCI + ALN 组与 Sham 组相比无显著性差异。与 Sham 组相比,SCI 组弹性应力值下降 ($P < 0.05$),SCI + ALN 组弹性应力值与 SCI 组及 Sham 组比较均无显著性差异。与 SCI 组相比,SCI + ALN 组最大应力值升高 ($P < 0.05$),Sham 组最大应力值显著升高 ($P = 0.01$);Sham 组与 SCI + ALN 组间差异不显著。见表 1。

表 1 各组大鼠骨密度及生物力学特性比较 (N)

组别	n	骨密度 (g/mm ²)	弹性载荷	最大载荷	弹性应力	最大应力
Sham	10	15.35 ± 1.09 ^a	103.72 ± 7.66 ^a	125.74 ± 7.95 ^a	130.55 ± 8.93 ^b	158.47 ± 12.31 ^b
SCI	9	12.14 ± 1.16	90.30 ± 4.73	107.45 ± 6.16	120.85 ± 8.71	144.00 ± 13.14
SCI + ALN	9	14.59 ± 0.95 ^a	98.65 ± 4.43 ^a	121.41 ± 6.07 ^a	128.09 ± 6.57	157.61 ± 7.70 ^b

注:与 SCI 组相比,a: $P < 0.01$;b: $P < 0.05$ 。

3 讨论

有文献报道,SCI 后骨钙代谢会发生明显的改变,表现为急性 SCI 后血清离子钙与无机磷浓度增加,尿钙排泄量增加,甲状旁腺激素水平降低,血清降钙素浓度升高,在骨转换方面表现为早期骨吸收增强,骨形成轻度降低后正常或轻度升高,呈骨重建负平衡状态,1~2 年后逐渐形成新的骨吸收-骨形成偶联,但这时已发生显著的骨丢失^[1-2]。Dauty 等对伤后 1 年的 SCI 患者进行了股骨下端及胫骨上 1/3 部位的骨密度测定,发现股骨远端和胫骨近端骨密度分别比对照组下降了 52% 及 70%,这两个部位也是 SCI 后 OP 性骨折的好发部位^[3]。Szollar 等发现,SCI 后 1~5 年,股骨近端骨密度即可达到骨折阈值水平^[4]。完全性 SCI 的骨折危险性是不完全性 SCI 骨折危险性的 10 倍。SCI 后早期介入的功能性电刺激等治疗对 SCI 后的骨量丢失有部分作用^[5-6]。但也有报道,SCI 后站立行走训练或电刺激等不能有效地阻止损伤平面以下的骨量丢失^[7-8],分析其原因,可能是由于治疗介入时间过晚或运动方式及运动量不同所致。

SCI 后早期对骨量丢失进行干预非常重要,尤其是在卧床制动期间。二膦酸盐类是目前被研究得最深入的抗骨矿物质脱失的药物^[9],可抑制破骨性骨吸收,然而有关二膦酸盐类对 SCI 群体作用的研究尚少见报道,有必要进行深入的研究。

本实验采用完全性脊髓横断动物模型,术后 8 周大鼠股骨骨密度及生物力学参数与 Sham 组相比发生了显著性改变,表明脊髓横断术后 8 周大鼠可用于 SCI 后 OP 的研究。

术后 1 周开始腹腔注射 ALN,可有效减少 SCI 后

的骨量丢失,使 SCI 大鼠股骨骨密度保持在与假手术组接近的水平,并使 SCI 后大鼠股骨的生物力学特性得到改善。

本实验结果初步表明,早期应用 ALN 可减少 SCI 大鼠股骨的骨量丢失,改善 SCI 大鼠股骨的生物力学特性,起到了抗骨质疏松及预防骨折的作用。但 ALN 对 SCI 后 OP 作用的许多机制尚不清楚,因此有必要进行深入的组织学、细胞学及分子学水平的研究。

[参考文献]

[1] Roberts D, Lee W, Cuneo RC, et al. Longitudinal study of bone turn over after acute spinal cord injury[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998,83:415 - 422.

[2] Mechanick JI, Pomerantz F, Flanagan S, et al. Parathyroid hormone suppression in spinal cord injury patients is associated with the degree of neurologic impairment and not the level of injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1997,78:692 - 696.

[3] Dauty M, Perrouin Verbe B, Maugars Y, et al. Sublesional bone mineral density in spinal cord-injured patients[J]. Bone, 2000, 27: 305 - 309.

[4] Szollar SM, Martin EM, Sartoris DJ, et al. Bone mineral density and indexes of bone metabolism in spinal cord injury[J]. Am J Phys Rehabil, 1998,77:28 - 35.

[5] de Bruin ED, Frey-Rindova P, Herzog RE, et al. Changes of tibia bone properties after spinal cord injury: Effects of early intervention [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1999,80:214 - 220.

[6] Lee YH, Rah JH, Park RW, et al. The effect of early therapeutic electrical stimulation on bone mineral density in the paralyzed limbs of the rabbit[J]. Yonsei Med J, 2001, 42(2):194 - 198.

[7] Jones LM, Legge M, Goulding A. Intensive exercise may preserve bone mass of the upper limbs in spinal cord injured males but does not retard demineralisation of the lower body[J]. Spinal Cord, 2002, 40(5): 230 - 235.

[8] Needham-Stropshire BM, Broton JG, Klose PE, et al. Evaluation of a training program for persons with SCI paraplegia using Parastep I ambulation system: Part 3. Lack of effect on bone mineral density [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1997, 78:799 - 803.

[9] 丛芳,纪树荣.继发性骨质疏松的预防和治疗[J].中国康复理论与实践,2004,10(3):172 - 175.

(收稿日期:2005-02-04)