

• 临床研究 •

氟伐他汀对骨质疏松大鼠血清 E_2 、TNF- α 、IGF-1 及 BGP 水平的影响*岳建明¹, 周耀柱², 周 茹³, 金少举^{3△}, 温 鹏¹, 杨晓宇¹

(1. 宁夏回族自治区人民医院骨科, 银川 750021; 2. 武警宁夏总队医院, 银川 750004;

3 宁夏医科大学药理学系, 银川 750004)

摘 要:目的 分析氟伐他汀对骨质疏松大鼠血清雌二醇(E_2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及血清骨钙素(BGP)水平的影响。方法 采用去势法复制骨质疏松大鼠动物模型,同时给予不同剂量的氟伐他汀(20、10、5 mg/kg)进行干预,12 周后,大鼠称重后处死,摘取子宫称重湿重,计算子宫指数,同时取血清测定 E_2 、TNF- α 、IGF-1 及 BGP 的浓度。结果 氟伐他汀各给药组对骨质疏松大鼠子宫重量无影响;氟伐他汀 20 mg/kg 可使骨质疏松大鼠血清 E_2 、IGF-1 水平升高($P < 0.05$),TNF- α 及 BGP 水平降低($P < 0.01$);氟伐他汀 10 mg/kg 可使骨质疏松大鼠 BGP 水平下降。结论 氟伐他汀可升高骨质疏松大鼠血清 E_2 、IGF-1 水平,并降低 TNF- α 及 BGP。

关键词:氟伐他汀;骨质疏松;细胞因子类

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.28.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)28-3366-02

Effects of fluvastatin on serum E_2 , TNF- α , IGF-1 and BGP in experimental osteoporosis rats*Yue Jianming¹, Zhou Yaozhu², Zhou Ru³, Jin Shaoju^{3△}, Wen Peng¹, Yang Xiaoyu¹

(1. Department of Orthopaedics, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan,

Ningxia 750021, China; 2. Ningxia Provincial Armed Police Corps Hospital, Yinchuan, Ningxia 750004, China;

3. Department of Pharmacology, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

Abstract:Objective To investigate the effects of fluvastatin(Flu) on the levels of estradiol(E_2), tumor necrosis factor- α (TNF- α), insulin-like growth factor-1(IGF-1) and bone glaprotein(BGP) in experimental osteoporosis rats. **Methods** The model of osteoporosis was established, all rats were ovariectomized. The rats were given Flu(20, 10, 5 mg/kg) through intragastric administration (ig). After treating for 12 weeks, weighed all rats, then sacrificed all rats, removed the uterus and weighed its wet weight, and calculated uterus index; the levels of E_2 , TNF- α , IGF-1 and BGP in serum were detected. **Results** Flu did not affect the uterus weight in experimental osteoporosis rats; 20 mg/kg Flu could increased the osteoporosis rat's serum levels of E_2 and IGF-1 ($P < 0.05$), decreased the levels of TNF- α and BGP ($P < 0.01$); 10 mg/kg Flu could decreased the osteoporosis rat's serum levels of BGP. **Conclusion** Flu could increased the levels of E_2 , IGF-1, and decreased the levels of TNF- α , BGP in experimental osteoporosis rats.

Key words: fluvastatin; osteoporosis; cytokines

他汀类药物是一种有效降低胆固醇的药物,目前已被临床广泛地用于降低胆固醇和预防心脑血管疾病。近年研究表明,他汀类药物还具有促进骨合成代谢,激活成骨细胞的作用,并且对骨合成代谢作用与浓度剂量有关,这一特性为临床治疗骨质疏松性骨折提供了新的方向^[1]。氟伐他汀(fluvastatin, Flu)为第2代他汀类调血脂产品,已有研究显示其对骨质疏松大鼠骨折愈合有一定的促进作用^[2]。为进一步明确 Flu 抗骨质疏松的作用及机制,为临床用药提供依据,作者进行了本实验研究。

1 材料与方法

1.1 动物、试剂及仪器 SD 大鼠,雌性,体质量 160~200 g (宁夏医科大学实验动物中心提供)。氟伐他汀钠胶囊,北京诺华制药有限公司(批号:X0852);雌二醇(estradiol, E_2),合肥久联制药有限公司(批号:20090824);乌拉坦(urethane),国药集团化学试剂有限公司(批号:20080610);青霉素钠(penicillin sodium),宁夏启元药业有限公司(批号:20100509);骨钙素(bone gamma-carboxyglutamic-acid-containing proteins, BGP)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors, IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、 E_2 放射免疫分析试剂盒均购自北京普尔伟业生物科技有限公司(批号:

20110215);752N 紫外可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司);WH-861 旋涡混匀器(太仓市科教器材厂);低温超速离心机(日本东京 Hongo, Bunkyo-ku)。

1.2 方法

1.2.1 骨质疏松大鼠模型建立^[3] 取体质量 160~200 g 雌性 SD 大鼠 60 只,适应性饲养 1 周,其中 50 只大鼠麻醉后打开腹腔,结扎并完整摘除大鼠双侧卵巢,剩余 10 只进行假手术,仅游离卵巢切除少量脂肪组织后立即缝合切口。术后连续 3 d 肌肉注射抗生素(青霉素 8 万单位/只)注射液抗感染。各组大鼠均给予正常饲料,12 h 光照周期,自由饮水,饲养温度为 18~22℃,湿度为 50%~60%。

1.2.2 实验动物分组及处理 各大鼠去势术后 1 周,将未摘除卵巢大鼠定为假手术组(Sham 组),灌胃生理盐水 1 mL/100 g。摘除卵巢的 50 只大鼠随机分为 5 组,每组 10 只,分别为模型组,灌胃生理盐水 1 mL/100 g; E_2 组,灌胃 E_2 50 μ g/kg; Flu 高、中、低剂量组分别灌胃 Flu 20、10、5 mg/kg。每天灌药 1 次,12 周后每只大鼠称体质量后处死,取血清测 E_2 、TNF- α 、IGF-1 及 BGP,同时摘取子宫,精确称量子宫湿重,大鼠体质量,按如下公式计算子宫重量系数(即子宫指数, Uterus Index, UI)=子宫湿重(mg)/每 100 g 体质量(g)。

* 基金项目:宁夏自然科学基金资助项目(NZ10175)。 作者简介:岳建明(1969~),硕士,副主任医师,主要从事脊柱、关节外科的研究。

△ 通讯作者, Tel:13629599903; E-mail:jinshaoju@163.com。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,均数间的两两比较采用 SNK-*q* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 体质量及子宫湿重的变化 实验结束时,各组动物体质量无明显差异,模型组及各给药组子宫湿重及 UI 较 Sham 组明显降低($P < 0.01$), E_2 组子宫湿重及 UI 较模型组明显增加,但远未恢复到 Sham 组水平($P < 0.01$),Flu(20、10、5 mg/kg)组对骨质疏松大鼠子宫重量无影响。见表 1。

2.2 Flu 对骨质疏松大鼠血清 E_2 、TNF- α 、IGF-1 及 BGP 水平的影响 与 Sham 组比较,模型组大鼠血清 E_2 、IGF-1 水平均降低($P < 0.01$),TNF- α 及 BGP 水平升高($P < 0.01$);Flu(20 mg/kg)组可使骨质疏松大鼠血清 E_2 、IGF-1 水平升高($P < 0.05$),TNF- α 及 BGP 水平降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),但不能使其恢复至正常水平;Flu(10 mg/kg)可使骨质疏松大鼠 BGP 水平下降;Flu(5 mg/kg)对以上各指标无改善作用。见表 2。

表 2 Flu 对骨质疏松大鼠血清 E_2 、TNF- α 、IGF-1 及 BGP 水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	E_2 (pg/mL)	TNF- α (ng/mL)	IGF-1(ng/mL)	BGP(ng/mL)
Sham 组	26.09±2.94	1.36±0.31	383.97±33.31	1.28±0.18
模型组	7.51±1.87 ^b	2.56±0.42 ^b	239.80±41.49 ^b	1.91±0.35 ^b
E_2 组	14.56±2.02 ^{bd}	1.58±0.30 ^d	313.63±45.33 ^{bd}	1.64±0.23 ^b
Flu 组(mg/kg)				
20	11.35±1.73 ^{bdf}	2.09±0.35 ^{bdf}	287.95±66.55 ^{bc}	1.43±0.20 ^{ade}
10	8.44±0.96 ^{bf}	2.34±0.40 ^{bf}	256.27±48.12 ^{be}	1.45±0.28 ^{ade}
5	7.88±1.41 ^{bf}	2.53±0.18 ^{bf}	244.80±56.78 ^{bf}	1.70±0.14 ^b

^a: $P < 0.05$,^b: $P < 0.01$,与 Sham 组比较;^c: $P < 0.05$,^d: $P < 0.01$,与模型组比较;^e: $P < 0.05$,^f: $P < 0.01$,与 E_2 组比较。

3 讨 论

雌激素是一种女性激素,主要由卵巢和胎盘产生。雌激素参与女性骨骼的形成,将钙纳入骨中,骨骼坚硬度随之上升。反之,当雌激素水平下降,可导致逆向的变化,骨骼中的钙逐渐流失,绝经后 7 年内的流失速度最快,每年流失达 2%~3%,高的甚至可达 7%。骨钙流失的结果是导致骨质疏松,骨折也就在所难免了^[3-5]。成骨细胞和破骨细胞内均存在雌激素受体,雌激素直接作用于受体,对骨细胞发挥直接的调节作用^[6]。研究发现^[7-8],在骨形成方面,雌激素可促进大鼠成骨细胞产生 IGF-1 等^[9],这些因子可促进骨的形成。在骨吸收方面,雌激素缺乏,促进骨髓单核细胞分泌 TNF- α 等,TNF- α 对骨吸收有诱导作用,促进骨吸收,抑制骨形成,并抑制破骨细胞的凋亡。此外,TNF- α 还可降低成骨细胞的功能,降低成骨细胞碱性磷酸酶的活性,抑制骨形成和钙化^[10]。另外,BGP 是成骨细胞合成并分泌的,血清 BGP 水平可反映成骨细胞,特别是新形成的成骨细胞的活跃状态^[11]。故测定血清中 BGP 的含量可以初步了解成骨细胞的活动状态。绝经后骨质疏松症患者骨细胞活跃,骨形成与骨吸收处于高转换状态,所以 BGP 明显升高。

本实验结果显示,与 Sham 组比较,骨质疏松模型组大鼠血清 E_2 、IGF-1 水平均降低,TNF- α 及 BGP 水平升高,这与骨质疏松发病过程中各因子的变化情况一致;Flu 20 mg/kg 可使骨质疏松大鼠血清 E_2 、IGF-1 水平升高,使 TNF- α 及 BGP 水平降低;Flu 10 mg/kg 可使骨质疏松大鼠 BGP 水平下降,提示 Flu 具有抑制骨吸收,促进骨形成的作用,对去卵巢骨质疏松大鼠骨质丢失状况具有一定的改善作用。

参考文献:

[1] 于伟利,王世捷,韩俊丽,等. 辛伐他汀对骨质疏松大鼠的

表 1 Flu 对骨质疏松大鼠体质量及子宫湿重的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	体质量(g)	子宫湿重(g)	UI(mg/100 g)
Sham 组	347.40±21.25	0.694±0.09	188.08±24.68
模型组	359.90±14.43	0.215±0.05 ^a	58.27±14.35 ^a
E_2 组	366.60±25.72	0.421±0.07 ^{ab}	114.09±19.73 ^{ab}
Flu 组(mg/kg)			
20	351.20±30.77	0.256±0.04 ^{ac}	69.38±11.86 ^{ac}
10	362.00±20.63	0.234±0.06 ^{ac}	63.41±17.48 ^{ac}
5	354.80±23.66	0.252±0.07 ^{ac}	68.29±18.42 ^{ac}

^a: $P < 0.01$,与 Sham 组比较;^b: $P < 0.01$,与模型组比较;^c: $P < 0.01$,与 E_2 组比较。

防治作用[J]. 西安交通大学学报:医学版,2009,30(5):605-608.

[2] 张晋华. 氟伐他汀对骨质疏松大鼠骨折愈合的作用研究[J]. 中国现代药物应用,2010,4(23):1-3.

[3] Inada M, Matsumoto C, Miyaura C. Animal models for bone and joint disease. Ovariectomized and orchidectomized animals[J]. Clin Calcium,2011,21(2):164-170.

[4] 马庆芬,姚珍薇,单体欣. 雌激素与辛伐他汀序贯法干预对去势大鼠骨质疏松的治疗作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(20):3629-3632.

[5] 余和平,夏新蜀,党元秀,等. 综合康复治疗偏瘫合并废用性骨质疏松症患者的临床研究[J]. 激光杂志,2007,28(6):93-94.

[6] Arnal JF, Lenfant F, Flouriot G, et al. From in vivo gene targeting of oestrogen receptors to optimization of their modulation in menopause[J]. Br J Pharmacol,2012,165(1):57-66.

[7] 张英,王小云,郭璠. 电针对实验性骨质疏松大鼠性激素及胰岛素样生长因子 IGF-1 的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2011,19(6):4-6.

[8] 陈倩,王会中,高德禄. 老年女性骨质疏松症患者骨代谢生化指标的研究[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(20):2353-2354.

[9] 郑青,梁宁. 血清 T、NO、IGF- I 水平与老年男性骨质疏松的关系[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(18):2126-2127.

[10] 侯励,张荣华,杨丽,等. 益骨胶囊对骨(下转第 3369 页)

良:患者术后功能恢复良好,无主观不适症状,腕关节轻度畸形;可:患者术后关节功能恢复不理想,关节活动度差;差:患者术后工作能力减弱,日常生活质量下降,持续性疼痛。

1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS17.0 进行数据处理,计数资料以率表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组患者术后随访 1 年。观察组患者复位评分优良率为 91.89%(34/37),对照组患者复位评分优良率为 45.95%(17/37),观察组患者复位评分优良率高于对照组,差异有统计学意义($P=0.000\ 0$),见表 1。观察组患者功能评定优良率为 86.49%(32/37),对照组患者功能评定优良率为 40.54%(15/37),观察组患者功能评定优良率高于对照组,差异有统计学意义($P=0.000\ 1$),见表 2。对照组患者中有 3 例患者去除石膏固定后发现手指僵硬,经长期理疗后恢复正常。观察组患者有 1 例钉道感染,经抗感染治疗后痊愈。

表 1 两组患者复位评分比较[n(%),n=37]					
组别	优	良	可	差	优良率(%)
观察组	28(75.67)	6(16.22)	3(8.11)	0(0.00)	34(91.89)*
对照组	6(16.22)	11(29.73)	12(32.43)	8(21.62)	17(45.95)

*: $P<0.05$,与对照组比较。

表 2 两组患者功能评定比较[n(%),n=37]					
组别	优	良	可	差	优良率(%)
观察组	24(64.86)	8(21.62)	3(8.11)	2(5.41)	32(86.49)*
对照组	5(13.51)	10(27.03)	11(29.73)	11(29.73)	15(40.54)

*: $P<0.05$,与对照组比较。

3 讨 论

对于伸直型桡骨远端粉碎性骨折,临床上原多采用穿针复位后石膏外固定的方法,但治疗效果目前存在争议^[4-5]。传统的石膏外固定是运用绷带包扎机体的各个部位,达到固定与治疗患部的目的^[6]。但石膏塑性不好、衬垫不当可引起压迫性溃疡,尤以骨隆起部位,如桡骨茎突等处^[7];石膏过紧可能引起静脉血与淋巴回流受阻,使肢体淤血、肿胀,而导致血循环障碍不断加剧,若不及时剖开石膏减压处理,即可产生缺血性肌挛缩或肢体坏死^[8];而且少数患者包石膏后出现过敏性皮炎、痒、水泡或更严重的过敏反应^[9];且伸直型桡骨远端粉碎性骨折患者行外石膏固定后不能早期行腕关节功能锻炼,易导致腕关节功能障碍。

二十世纪初,比利时医生 Lambotte 自行设计单边外固定器械并经临床推广,使得外固定方法变得日益普及^[10]。外固定器装置的安装对骨骼和软组织损伤小,不影响骨折段软组织的包绕,无髓内针和钢板螺钉内固定的并发症。但外固定架固定骨折的力学稳定性较差,而粉碎性骨折常愈合缓慢、对位不良,应用外固定器治疗,有发生骨折延迟愈合,骨不连和畸形愈合的可能^[11]。动力性外固定支架弥补了这一不足;而且应用动力性外固定支架可使患者早期行腕关节功能锻炼,有利于腕关节功能的恢复,防止了关节功能障碍、关节疼痛、神经营养不良症等并发症的发生^[12]。有研究报道^[13],动力性外固定架治

疗桡骨远端移位性粉碎性骨折的复位及功能评分均明显优于石膏外固定。本研究结果显示,动力性外固定架组患者复位评分优良率为 91.89%,高于石膏固定组 45.95%,动力性外固定组患者功能评定优良率为 86.49%,高于对照组 40.54%。石膏固定组患者中有 3 例患者去除石膏固定后发现手指僵硬,经长期理疗后恢复正常。动力性外固定架组患者有 1 例钉道感染,经抗感染治疗后痊愈。另外,作者发现行外固定架手术治疗时,手术最佳时间是伤后 7~10 d。太早会加重软组织肿胀,太晚会因为骨折周围血肿机化增加复位难度。

综上所述,动力性外固定支架固定牢固,能早期开始腕关节功能锻炼,治疗伸直型桡骨远端粉碎性骨折可达到满意的复位和功能恢复效果,值得临床推广。

参考文献:

[1] 于胜吉,蔡锦方. 腕关节外科[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:249.

[2] 阳伟舒,曾池风,刘海燕,等. 低温热塑板与普通石膏外固定治疗 Colles 骨折的疗效比较[J]. 实用医学杂志,2009,25(11):1813-1814.

[3] 蒋协远,王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:37.

[4] 张雄辉,肖智青,王爱明,等. 小夹板和石膏托外固定治疗桡骨远端骨折的比较研究[J]. 中国骨伤,2010,23(8):578-580.

[5] 魏国文,谭小云,曹婕,等. 远端粉碎性骨折的微创穿针外固定治疗[J]. 实用临床医学,2012,13(11):30-32.

[6] 李端云,张国伏,杨小军,等. 石膏外固定腕关节不同位置治疗 Colles 骨折的疗效分析[J]. 吉林医学,2010,31(13):1761-1763.

[7] 犹怀勇. 小夹板外固定与石膏外固定治疗 Colles 骨折的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(21):116-117.

[8] 李冬梅,刘玉珍,王琳,等. 骨科急诊石膏固定病人护理需求及护理干预效果研究[J]. 护理研究,2009,23(1):41-42.

[9] 李波. 改良“人位”石膏护理对发育性髋关节脱位患儿皮肤的影响[J]. 护士进修杂志,2012,27(8):706-707.

[10] 陈斌. 重视外固定架在创伤骨科中的应用及疗效研究[J]. 中国医学创新,2011,8(13):27-29.

[11] 许江峰,张磊,周正宇,等. 外固定支架治疗桡骨远端粉碎性骨折[J]. 临床骨科杂志,2010,13(2):237-238.

[12] 张惠法,严培军,茆军. 动力性外固定支架治疗桡骨远端不稳定骨折疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(34):4365-4367.

[13] 张力人,汤瑞新,程银树. 动力型外固定支架治疗桡骨远端粉碎性骨折 37 例分析[J]. 安徽医药,2011,15(6):733-734.

(收稿日期:2013-05-07 修回日期:2013-06-13)

(上接第 3367 页)

质疏松模型大鼠骨形态学及血清 TNF-α 水平的影响[J]. 中国药房,2005,16(8):577-578.

[11] Zeng GF,Zhang ZY,Lu L,et al. Protective effects of Polygonatum sibiricum polysaccharide on ovariectomy-in-

duced bone loss in rats[J]. J Ethnopharmacol,2011,136(1):224-229.

(收稿日期:2013-05-15 修回日期:2013-06-28)