

# 运动对去势雌性大鼠骨密度和生物力学的影响<sup>①</sup>

廖威明<sup>1</sup> 周肇平<sup>2</sup> 曲广运<sup>2</sup> 李佛保<sup>1</sup> 黄永亮<sup>2</sup> 徐栋梁<sup>1</sup> 付明<sup>1</sup>

(1 中山医科大学附属第一医院骨科; 广州, 510080 2 香港大学骨科学系)

**摘要** 目的: 了解运动对切除卵巢大鼠骨密度(BMD)和生物力学改变的影响。方法: 48 只雌性大鼠随机分组 ①正常对照组; ②骨质疏松模型组; ③运动和服钙联合组; ④运动-1 组: 去势后即予以运动; ⑤运动-2 组: 去势 2 月后才予以运动; ⑥运动对照正常组; ⑦制动组; ⑧雌激素组。除①⑥组外, 其余各组切除双侧卵巢。检测各组骨密度和生物力学有关指标。结果: 运动正常组 BMD 高于非运动正常组; 运动和钙联合组显著高于模型组。制动组 BMD 显著低于各实验组。生物力学实验显示: ①运动各组的生物力学指标与正常组无显著性差异; ②运动各组之间的各项指标无显著性差异; ③激素组的 BMD 与正常组无显著差异, 但生物力学试验显示韧性系数小; ④运动组的各项指标与各运动实验组有显著性差异。结论: 运动对大鼠生长期和去势后早期和中期骨密度的提高和生物力学性能的改善有作用。

**关键词** 运动/生理学; 大鼠; 生物力学; 骨密度/生理学

中图分类号 R 592

## CHANGE OF BONE MASS AND BIOMECHANICS INFLUENCED BY EXERCISE IN OVARECTOMIZED RATS

Liao Weiming Zhou Zhaoping Qu Guangyun Li Fobao Huang Yongliang Xu Dongliang Fu Ming

(1 Department of Orthopedic Surgery, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University of Medical Sciences  
Guangzhou 510080 2 Department of Orthopedic Surgery, the University of Hong Kong)

**Abstract Objective:** To assess the influence of exercise on bone mineral density and biomechanics in ovariectomized rats. **Methods:** Eight groups were established: ①Normal Control group; ②Osteoporosis model (OVX); ③Combined Exercise and Calcium (Ex+Ca group); ④Exercise 1 group; ⑤Exercise-2 group; ⑥Exercise Control Normal group (Ex-C); ⑦Immobilization group (I); ⑧Female Hormon group (H). BMD (Bone Mineral Density) and parameters of biomechanics were measured and analyzed. **Results:** BMD of Ex-C group was higher than that in non-exercise Normal Control group. BMD of the E+Ca Group and that of Ex-Groups were significantly higher than that in OVX group. BMD in I-group was obviously lower than in all other groups. The result of biomechanic tests showed that: ① No significant difference was observed between all 4 groups related with exercise and Normal group in the biomechanic parameters. ② No significant difference was showed among all 4 groups related with exercise in all parameters. ③ BMD in H-group was not statistically different from that of Normal group, but biomechanic test showed that Flexibility in H-group was worse than in Normal group. ④ There was significant difference between I-group and all other groups in each parameter. **Conclusion:** Exercise showed independent effects on keeping bone mass and improving biomechanic nature during the growing stage and early or middle stage after ovariectomy.

**Subjective headings** bone density; exercise/physiology; rats; biomechanics

运动作为一种安全的手段, 对提高骨量, 防治骨质疏松有实用价值。国内外有关运动对骨质疏松作用的研究已有报道, 但在去势后不同时期施加运动措施后对骨密度和生物力学的影响, 骨密度和力学性能的相互关系, 运动和雌激素对骨生物力学的作用和比较, 以及运动和钙的联合作用等的研究很少, 欠缺充分的实验资料和依据。本工作结合以上问题开展实验研究, 为下一步科学制定运动方案, 防治骨质疏松打下基础。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物分组

4月龄 SD 雌性大鼠 48 只(香港大学动物中心提供)随机分成 8 组: ①正常对照组(Control); 仅切开腹部, 不切卵巢; ②骨质疏松模型组(OVX); 切除卵巢, 不作特别处理; ③运动+钙组(Ex+Ca); 去势后给予运动和钙; ④运动 1 组

(Ex-1): 去势后即予以运动; ⑤运动 2 组 (Ex-2): 去势 2 个月后才予以运动; ⑥运动对照组 (Ex-C): 正常组中给予运动; ⑦制动组 (L Immobilization): 去势同时切断右下肢坐骨神经, 导致肢体的制动; ⑧激素组 (Horm): 去势后给予雌激素。各组体重无显著性差异。除①和⑥组外, 其它组作双侧卵巢切除。术后室温下分笼饲养, 用药后自由摄水和标准饲料(含钙 0.66 g/100 g 饲料, 维生素 D 1500 U/100 g)。

1.2 卵巢切除

戊巴比妥钠腹腔内麻醉(50 mg/kg), 在无菌条件下经腹腔行双侧卵巢切除, 病理切片证实。

1.3 运动处理

设计大鼠专用跑笼使大鼠跑动, 圆周匀速转动, 每分钟 12 m。运动组大鼠(除运动 2 组)术后第 7 天起每天匀速运动 30 min, 每周 6 d 持续 12 周。

1.4 药物摄入

钙摄入以葡萄糖酸钙注射液给予, 剂量 25 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 同时给予适量的鱼肝油(每公斤饲料 500 U)。激素用乙烯雌酚片剂, 0.8mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。以上药物以水配成液体, 按每天每只 15 mL 置入饮水瓶中由大鼠摄入, 药液摄入后才供应日常饮用水。

1.5 取标本

各组动物均于卵巢切除后第 13 周处死, 以过量戊巴比妥钠腹腔内注射麻醉, 称重, 完整取出股骨置于低温水箱内。

1.6 测量指标

①比较实验前和处死时的体重变化。②骨密度(BMD)分析: 以双能 X 线骨密度仪(QDR4500 Fanbeam X-ray Bone

Densitometer, HOLOGIC)测量股骨颈骨密度。③生物力学检测: 从冰箱取出股骨复温, 以万能材料试验机(MTS 858, USA)作整骨 3 点弯曲试验。为减少扭转的效应, 被检测的股骨两端以直径 1.5 mm 的克氏钉垂直股骨长轴钻入固定, 两端跨距为 24 mm, 然后两克氏钉再固定在支架上, 加载速度为 2 mm/min, 检测过程由计算机系统以每 0.2 s 自动记录瞬时压力和变形数据直至发生骨折。由于克氏钉参与了承载过程, 因此所得的数值受到克氏钉弹性的影响, 但因为整个检测条件和过程都是相同的, 所以并不影响各组间的比较。

根据直梁弯曲理论, 测量以下生物力学指标<sup>[1]</sup>: 弯曲破坏载荷, 强度极限, 最大梯度比, 弹性系数和韧性系数。

1.7 统计学分析

所有数据输入计算机 SPSS 软件进行统计学分析, 采用方差分析进行差异显著性分析。

2 结 果

2.1 体重、直径、面积和骨密度检测结果

各组实验前后体重变化, 除激素组外, 各组在实验前后的体重均有明显增加。与实验后的正常组相比, 除运动对照组和激素组无显著性差异外, 其余各组均有显著性差异; 各组直径、面积结果见表 1; 各组间均无显著性差异; 各组骨密度结果: ①正常对照组与制动组、运动对照组有显著性差异; 与其余各组的差异无显著性。②模型组与联合组、运动 1 组、运动对照组间差异有显著性。③制动组与各组(除模型组)有显著性差异。

表 1 各组体重, 直径, 面积和骨密度(BMD)检测结果

Table 1 Results of body weight, diameter, area and BMD of the groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Group n = 6	Body Weight <sup>1)</sup>		Diameter (mm)	Area (mm <sup>2</sup> )	BM D <sup>2)</sup> (g/mm <sup>2</sup> )
	0 week	13 weeks			
①Control	297±20	346±19	3.53±0.07	9.71±0.46	0.287±0.016
②OVX	295±17	441±28	3.69±0.22	10.70±1.32	0.275±0.018
③Ex+Ca	305±19	430±38	3.67±0.15	10.60±0.86	0.306±0.026
④Ex-1	305±19	450±46	3.61±0.15	10.24±0.89	0.305±0.026
⑤Ex-2	306±24	442±37	3.63±0.21	10.34±1.21	0.291±0.021
⑥Ex-C	302±16	379±17	3.58±0.26	10.08±1.49	0.316±0.015
⑦I	300±27	420±32	3.65±0.10	10.45±0.56	0.256±0.011
⑧Horm	307±24	328±18	3.64±0.23	10.44±1.33	0.291±0.029

1) Difference of body weight between 0 and 13 weeks in each group and between each and Group ① in 13 weeks were analyzed. P<0.05 in all groups except Group ⑧. 2) BM D analysis (ANOVA); F=5.05, P<0.001. Comparison between two groups: ③与②⑦, ④与②⑦, ⑤与⑥⑦, ⑥与①②⑦⑧, ⑦与①⑧, P<0.05; The other two groups: P>0.05

2.2 生物力学测定结果

检测结果和统计学分析见表 2。①载荷极限: 模型组与联合组、Ex-1 组、运动对照组有显著性差异; 制动组与各

组(模型组除外)的差异有显著性。②强度极限: 模型组与运动各组均有显著性差异。③最大梯度比: 模型组和联合组最大, 制动组和激素组最小。④弹性系数: 激素组最大,

模型组和制动组最小。正常对照组、运动各组 and 激素组间差异无显著性。⑤ 韧性系数: 性质和数值与弹性系数相

反, 激素组最小, 模型组和制动组最大。⑥ 运动各组之间在各项指标均无显著性差异。

表 2 各组生物力学指标检测结果

Table 2 Results of biomechanic test in all groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	Load Fmax (N)	6 max (N/mm <sup>2</sup> )	Strain(Max) (%)	Elasticity (N/mm <sup>2</sup> )	Flexibility (10 <sup>-3</sup> mm/N)
① Conl	121.8±6.1	152.9±7.9	5.5±0.3	2672±424	14.4±1.5
② OVX	114.4±6.2	141.2±18.3	6.5±1.1 <sup>1)</sup>	2006±524	16.5±1.6 <sup>1)</sup>
③ Ex+Ca	130.6±12.2 <sup>2)3)</sup>	161.3±10.2 <sup>2)3)</sup>	5.9±1.3 <sup>3)4)</sup>	2523±406	13.0±0.7 <sup>2)3)4)</sup>
④ Ex-1	129.6±6.8 <sup>2)3)</sup>	169.5±17.4 <sup>2)3)</sup>	5.5±0.6 <sup>2)3)</sup>	2918±501 <sup>2)3)</sup>	12.1±0.6 <sup>1)2)3)</sup>
⑤ Ex-2	124.7±7.5 <sup>3)</sup>	162.5±27.4 <sup>2)3)</sup>	5.4±0.7 <sup>2)3)</sup>	2890±582 <sup>2)3)</sup>	12.1±0.9 <sup>1)2)3)</sup>
⑥ Ex-C	132.2±17.4 <sup>2)3)</sup>	177.8±19.9 <sup>2)3)</sup>	5.6±0.8 <sup>3)</sup>	2973±768 <sup>2)3)</sup>	12.6±1.1 <sup>1)2)3)4)</sup>
⑦ I	107.9±4.8 <sup>1)</sup>	136.3±10.2 <sup>1)</sup>	4.4±0.5 <sup>1)2)</sup>	2141±455	16.0±2.4 <sup>4)</sup>
⑧ Horm	125.7±14.4 <sup>3)</sup>	159.5±12.7 <sup>3)</sup>	4.6±0.8 <sup>3)</sup>	3232±106 <sup>2)3)</sup>	10.9±1.1 <sup>1)2)</sup>
F	3.99	4.41	4.15	2.77	12.73
P	0.002	0.001	0.002	0.02	0.0000

1) Compared with Group①,  $P < 0.05$ ; 2) Compared with ②,  $P < 0.05$ ; 3) Compared with ⑦,  $P < 0.05$ ; 4) Compared with ⑧,  $P < 0.05$

### 3 讨论

#### 3.1 生长期运动对骨量的生物力学的影响

运动可使大鼠的小梁骨量显著增加<sup>2)</sup>。但生长期运动对骨密度和生物力学的同步影响了解不多。本研究显示, 生长期的运动可显著提高骨密度, 尽管在载荷极限、强度极限和弹性系数等生物力学方面与非运动正常组无显著差异, 但数值上高于正常组, 改善骨力学性能的趋势是明显的。

#### 3.2 不同时期运动对骨量和生物力学的作用

以运动提高生长期骨密度可减轻老年骨质疏松程度<sup>2-3)</sup>, Pend<sup>4)</sup>也证实, 运动可减缓去势雌性大鼠骨量的丢失。本工作与其它研究不同在于, 对去势后不同时期施加运动, 了解运动在不同情况下对维持骨量的作用和对生物力学性能的影响。结果显示, 去势后即运动大鼠的骨密度显著高于模型组, 生物力学性能也明显优于模型组; 而去势后 2 个月才运动大鼠的骨密度虽然与模型组无显著差异, 但在数值上较高, 生物力学性能也明显好于后者, 提示去势后早期运动有利于保持骨量和良好的生物力学性能, 即使去势后一段时期后才开始运动, 仍然有提高骨密度的趋势和改善生物力学性能的作用。

#### 3.3 运动、钙和雌激素对骨质疏松的作用

运动和钙是防治骨质疏松的最基本的措施, 两者联用的确切作用尚无报道。本实验中, 联合组和运动各组之间的骨密度和生物力学无显著性差异, 未发现钙和运动联合应用有明显递增作用。

众所周知, 雌激素对维持骨量有作用, 但从本研究可见, 激素组的弹性系数过高, 应变极限小, 韧性系数小, 生物力学性能并不好, 可能与激素的药物剂型、剂量和副作用有关。本研究提示, 数值正常的骨密度, 并不一定具有良好的生物力学性能, 两者的变化可有不同。因此, 在实验反映骨的质量时, 应从骨密度和生物力学方面综合考虑。

#### 3.4 发生骨质疏松的影响因素及意义

本实验的模型组与正常组的多项指标数值虽有不同, 但无显著性差异, 其原因是多方面的<sup>5,6)</sup>, 其中包括了模型组也处在正常钙含量的饮食和并无严格限制活动。去势大鼠只有在运动受到限制或低钙饮食时, 才会较快发生明显的骨质疏松, 本工作已证实了前者。适量的运动和正常钙的摄入是保持骨量的基础。本实验进一步显示, 在正常钙饮食基础上增加一定量的运动, 其骨密度和生物力学优于非增加运动的模型组大鼠。运动作为一种安全的手段, 没有药物所带来的剂型、配伍、剂量、时间、副反应, 以及经济等问题, 应作为骨质疏松群防治的基础。

#### 3.5 生物力学指标对骨的力学性能的评价

去势大鼠有骨结构的改变并直接影响其力学性能<sup>7)</sup>, 但如何选择生物力学指标进行评价在各家研究中仍未一致。我们认为, 应以多项指标综合评价骨的力学性能, 骨的最佳生物力学性能, 在数值上应以正常骨作为标准。本实验中, 联合组在各项指标中较为接近正常组, 反映了其较好的生物力学性能。激素组的强度极限与正常相近, 但韧性系数和挠度比低, 可以推断, 该组骨骼的脆性较高, 其力学性能并不好。制动组的韧性系数数值较大, 但挠度比很低, 强度极限小, 当载荷力很小时已经发生了破坏, 因此, 该组

骨的机械性能是不良的。由此可见, 骨的生物力学性能必须从强度、弹性、韧性和变形等不同的方面综合予以反映。

本实验与人类实际情况有所不同, 去势大鼠与老年大鼠也不一样, 前者具有较好的内脏功能而后者功能全面下降。关于运动的类型、方式、运动量等与骨质疏松的关系仍有待研究, 本研究为运动作为绝经后骨质疏松群防治的基本手段提供了有价值的实验资料和依据, 也为下一步科学制定运动方案打下了基础。

#### 参 考 文 献

- 1 顾志华, 高瑞亭主编. 骨伤生物力学基础. 天津: 天津大学出版社, 1990, 135~149
- 2 章明放, 张乃金, 谭郁彬. 运动对雌性大鼠去势后骨质疏松的作用. 中华骨科杂志, 1994, 14(6): 365
- 3 Vander Wiel H E, Lips P, Graafmans W C, *et al.* Additional weight bearing during exercise is more important than duration of

exercise for anabolic stimulus of bone: A study of running exercise in female rats. *Bone*, 1995, 16(1): 73

- 4 Peng Z, Tuukkanen J, Vaananen H K. Exercise can provide protection against bone loss and prevent the decrease in mechanical strength of femoral neck in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, 1994, 9(10): 1559
- 5 Shen V, Birchman R, Xu R, *et al.* Short-term changes in histomorphometric and biochemical turnover markers and bone mineral density in estrogen- and/or dietary calcium deficient rats. *Bone*, 1995, 16(1): 149
- 6 Camen G M, Calvo O M, Herrero S, *et al.* Heterogeneous decrease of bone mineral density in the vertebral column of ovariectomized rats. *Bone*, 1995;16(4): (Suppl)295S
- 7 阎景龙, 戴克戎, 裘世静. 卵巢切除和固定对大鼠松质骨结构的影响. 中华骨科杂志, 1995, 15(5): 273

(1997-12-09 收稿 1998-05-05 修回)

## · 简 讯 ·

### 发展中的中山医科大学附属第一医院肝胆外科

中山医科大学附属第一医院肝胆外科是由老一辈的外科专家王成恩教授创立的, 过去曾经取得过骄人的成绩。近年来, 肝胆外科在黄洁夫教授的领导下继续不断发展, 目前是我校普通外科的主要支柱之一。

肝胆外科共有博士生导师 2 人、硕士生导师 3 人, 正、副教授 6 人, 讲师、主治医师 5 人, 其中获得硕士学位的 5 人, 博士 3 人, 在读博士研究生 5 人、硕士研究生 6 人。每年还有本科学生的英文班、中文班大课, 本科班见习课等教学任务, 也是实习医生的外科实习主要基地之一。

除了日常的门、急诊工作外, 肝胆外科每年收治肝胆胰脾疾病上千例, 完成手术近 700 例。本科室在大肝癌和特大肝癌的切除、胆管癌切除等难度较大的手术治疗方面有了很大的发展, 如 B 超指引下的肝段切除, 常温下全肝血流阻断、单侧入肝血流阻断下的肝切除术等。对不能切除的大肝癌, 通过皮下放置埋藏药盒的化疗栓塞, 重复暂时性肝动脉阻断, 经皮下埋藏药盒肝动脉灌注<sup>32</sup>磷玻璃微球内放射治疗, 门静脉栓塞, B 超引导下酒精瘤内注射或高温蒸馏水瘤内注射等, 术中或经皮微波固化治疗, 取得了良好的治疗效果。此外, 胆管癌的切除率大大提高, 术后生存期明显延长。对肝内结石的诊断和治疗效果, 已达到国内的先进水平, 并向国外介绍了本科的结石临床分型, 得到了国外同行的认同。

近年来, 肝胆外科紧密结合临床开展了大量的科学研究, 如细胞因子治疗原发性肝癌, 联合基因直接转染治疗肝癌, 人肝癌裸小鼠原位模型的建立, 雄激素与肝癌的系列研究, 彩色多普勒流速剖面技术探讨肝硬化门脉高压症, 等。单是 1997 年就获得各项课题科研基金 32.4 万元。近 2 年还获得 2 项广东省科技进步三等奖, 主编出版专著 5 册, 参编科技书籍 3 册, 在国内、外各级杂志发表论文 53 篇。

目前, 中山一院肝胆外科正加强同国内外同行的联系, 争取在临床医疗和基础研究方面取得更大的成绩, 以优异的成绩迎接 21 世纪的到来。

(陈规划)