

骨质疏松大动物模型的研究进展

崔 轶, 雷 伟, 吴子祥, 刘 达, 贺 强, 刘绪立

【关键词】模型, 动物; 卵巢切除术; 糖皮质激素类; 骨质疏松; 综述文献

【中图分类号】R 681.4 【文献标志码】A 【文章编号】1672-2957(2010)05-0316-05

【DOI】doi:10.3969/j.issn.1672-2957.2010.05.016

原发性骨质疏松是以骨量减少, 骨组织的显微结构发生改变, 松质骨骨小梁变细、断裂、数量减少, 皮质骨多孔和变薄为特征, 以致骨的脆性增高, 易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病^[1]。Allbright 于 1941 年首先将骨质疏松列为临床疾病^[2], 目前随着世界人口老年化比例不断上升, 越来越多的人出现由骨质疏松引发的相关临床疾病, 如椎体骨折、椎体滑脱、脊柱侧凸以及股骨上端骨折等^[3]。外科手术最常用的术式即椎弓根螺钉内固定术、椎体成形术或球囊扩张椎体成形术及螺钉置入内固定等^[4~6]。随着医学、材料学和力学等相关学科的紧密结合, 各种新型内固定器械及新型骨填充材料的不断涌现, 选择和建立一个能够较好地模拟人体骨质疏松状态下相关临床疾病状态的大动物模型是开展骨质疏松病因和临床治疗研究的关键。

1 骨质疏松模型动物的选择

目前适用于骨质疏松实验研究的大动物模型主要有狗、猪、羊及非人类灵长类动物等, 以羊为主。由于种系的差别, 所建立的骨质疏松动物模型不可能完全复制人类骨质疏松状态下的所有特点, 所以建立一种组织行为改变与人类骨质疏松中所检测到的结果相匹配的动物模型是目前最基本的研究方法。因此应根据研究目的选择可重复性好、经济方便、满足研究需要的骨质疏松大动物模型。

1.1 羊

分山羊和绵羊, 最常选择的是绵羊。绵羊已经被证实骨科的实验研究中具有非常重要的价值, 适合做为骨质疏松大动物模型^[7]。选择羊作为骨质疏松模型动物的优点: ①性情温顺, 容易圈养和处置。②物种丰富, 相对经济, 容易大量购买到。③羊

的寿命较长, 通常为 10~12 年, 可以有足够的时间进行长期的骨质疏松状态下的实验研究^[8]。④体形及骨骼较大, 可长期提供实验所需的大量血、尿标本和骨组织活检标本, 亦有助于内置物及假体的置入^[9]。⑤雌性成年羊激素分泌规律, 自发性排卵, 与人类成年女性之间的激素分泌时间和数量相似, 具有与人类成年女性相似的排卵周期。⑥在年老的绵羊(7~9 岁)中可以发现哈佛系统的重建, 首先出现在绵羊股骨末段, 其次在肱骨和桡骨的骨干部分^[9]。⑦髂嵴与人类相似, 适合做相关手术。⑧氟化物在骨的沉积和对骨细胞的毒性反应方面与人类相似。

绵羊作为骨质疏松模型的缺点: ①没有自然绝经期。②维生素代谢和矿物质需要量以及磷代谢与人类相差较大, 尿中磷排泄较人类低, 消化道是排泄磷的主要渠道。③胃肠道系统与人类不同, 为反刍类动物, 不适合口服给药^[9]。④骨密度、生化、骨组织形态学等指标有季节性波动。⑤缺乏自发性骨折。因此, 选择可以广泛接受的标准化的绵羊品系, 使得各实验间的研究具备可比性, 同时各种模型的复制方法和绵羊饮食食谱等信息的公开发表将有助于进一步了解该模型的不足^[10]。

1.2 犬

犬可成功地作为研究废用性骨质疏松动物模型。其优点: ①性情温和驯良, 体型大小适中, 易于饲养管理。②骨骼较大, 可以做多次髂骨活检和抽取较大量的血标本, 便于反复、长期观察, 骨骼可以接受人工装置的置入。③为杂食动物, 与人类有相似的消化系统。④成年犬在骨代谢和组织结构方面与人类骨骼相似^[11], 皮质骨与松质骨比例与人类骨相似, 哈佛以及松质骨重建系统与人类接近^[12], 其重建速度比人类快 25%^[13,14], 松质骨转换率是人类的 2~3 倍^[15]。⑤具有丰富的哈佛重建, 这是与其他小动物相比最大的优势。⑥尽管犬哈佛重建系统直径相对较小, 但犬肋骨及长骨的骨单位密度与人

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)(2007AA02Z468)

作者简介: 崔轶(1982-), 硕士, 住院医师

作者单位: 710033 陕西, 第四军医大学附属西京医院骨科医院

通信作者: 雷伟 leivei@fmmu.edu.cn

类的相匹配^[16]。⑦去睾丸狗有类似人类骨吸收大于骨形成的改变。Fukuda 等^[11]研究发现将狗(小猎犬)睾丸切除后,其骨质含量伴随着性激素水平的下降而下降,表明去睾丸狗可作为研究因性腺功能减退和男性性功能下降造成骨质疏松症的动物模型。

在研究绝经后骨质疏松时,犬作为模型动物存在以下缺点:①体内雌二醇水平通常较低,每年出现 2 次高峰,每次持续几周,但综合雌激素水平仅为人类的 1/4。②卵巢和子宫切除后会出现短暂的骨量丢失现象,但不能促使骨质疏松的发生。③雌激素的耗竭和甲状旁腺激素的刺激对于卵巢子宫切除后的犬骨量无明显影响,骨组织形态学、骨量和生化参数等变化不明显。因此,犬在绝经后骨质疏松中的应用存在争议^[17]。目前比较肯定的是,应用狗研究废用性骨质疏松较为成功,不适用于骨代谢研究^[18]。

1.3 猪

猪曾被成功用于氟化物和运动对骨骼影响的研究。因为农家猪体积太大,发育至成熟期体重可达到 150 ~ 200 kg,导致管理和饲养困难,不适于医学研究,所以一般选用小型或微型猪,可弥补以上不足。小型猪的品种有 Yucatan、Hanford、Sinclair、Göttingen^[19]以及中国贵州小猪等。其优点:①有连续的发情周期,与人相似,周期为 18 ~ 21 d^[20]。②人类与猪均是单胃和真正的杂食动物,两者的胃肠道结构极为相似^[21]。③具有板层骨,在骨重建和骨转化方面与人非常相似,骨小梁和骨皮质的重建部位与人类相同。④骨骼大,足以接受人工装置的置入,可以多次进行组织活检及取血。⑤猪体重到达 70 ~ 80 kg 时,骨骼即发育至成熟阶段,其椎体结构大小与人类很相似,尤其是杂种小型和微型猪^[22]。成熟后进行手术所测指标基本与大鼠相同。未产仔的 9 月龄的小型猪去卵巢后 12 个月及产过仔的 35 月龄小型猪去卵巢后 20 个月可造成骨质疏松^[23]。

选用小型或微型猪的缺点:①小型猪价格昂贵,来源不广,其在动物实验中的应用受到限制。②由于与犬类相比猪子宫的血管更容易破裂,因此卵巢子宫切除手术的操作更加困难。③饮食要求严格,尤其是钙的摄取,容易影响到骨密度^[24]。

1.4 非人类灵长类动物

与其他动物相比,非人类灵长类动物与人类在进化树中最近。目前猴子和类人猿的一些物种已经被用于骨质疏松模型的研究,其生理功能跟其他动物相比与人类更为接近。因此,非人类灵长类动物用作骨质疏松动物模型具有突出优势:①非人类灵

长类动物的组织器官系统与人类各系统最接近,如胃肠道系统、内分泌系统、骨代谢等^[25]。②很多非人类灵长类动物身体保持直立位,骨骼的生物力学特性与人类极为相似。③与年龄相关的体内各种骨代谢激素的改变与人类相似。④月经周期规律,每 28 d 为 1 个循环,与人类极为相似,且存在动情周期、绝经以及相似的生存期。且成年非人类灵长类动物与人类卵巢功能丧失后均会出现相同的骨量丢失反应^[25,26]。⑤绝经后非人类灵长类动物与人类的内分泌系统之间的相似性是其显著的优势。⑥雌性猕猴的月经周期和激素形式接近于人类女性,其绝经期大约出现在 20 岁以后,无论是圈养的还是野生的非人类灵长类动物的活产率均会随年龄的增长而下降。同时荷尔蒙的变化,如卵泡刺激激素的增加和雌激素水平的下降,均出现在年龄 > 20 岁的猴子中^[27]。另外,随着年龄的增加,非人类灵长类动物与人类一样会出现增龄性骨量丢失。Colman 等^[28]用 4 ~ 34 岁雄性恒河猴 56 只进行增龄性骨量和骨改变的研究,发现雄性恒河猴于 10 岁左右达峰值骨密度,与年龄相关的骨改变提示其可作为老年性骨质疏松的模型。Pope 等^[29]研究发现 > 30 岁的雌性恒河猴最能模拟与人年龄相关的骨量丢失状态。然而骨量丢失在 < 30 岁的恒河猴身上却未观测到。

但 > 30 岁的恒河猴数量极为稀少,这限制了恒河猴做为年龄相关骨质疏松模型的实际应用。国外学者发现短尾猴在 < 9 岁时其骨量未达到峰值,而目前大多选用 4 ~ 7 岁的猴子进行去势手术建立骨质疏松模型,对该模型松质骨质量和数量进行评价需要 2 年的周期,时间过长,而且未完全成熟的非人类灵长类动物不适宜做为绝经后骨质疏松动物模型^[30~32]。同时,非人类灵长类动物饲养困难,费用昂贵,需专业人员辅助训养,传播的动物源性疾病的危险性相对较高,如 Marburg 病毒疾病、Eloda 病毒疾病、病毒性肝炎及猴猴疱疹病毒(B 病毒),还有实验周期长等;这些不利因素限制了它们的应用^[33]。

2 建立骨质疏松大动物模型的方法

根据病因骨质疏松症可分为 3 大类:①原发性骨质疏松症,又可分为 I 型(绝经后骨质疏松症)和 II 型(老年性骨质疏松症);②继发性骨质疏松症(内分泌及骨髓疾病、服用药物及营养缺乏等);③特发骨质疏松症。其中最常见的是绝经后骨质疏松及糖皮质激素性骨质疏松。目前针对骨质疏松大动物模型的建模方法主要为以下 3 类。

2.1 卵巢切除术 (ovariectomy, OVX)

去势骨质疏松的动物模型是为了模拟人类女性绝经后因雌激素水平下降而出现骨矿物质含量不断减少导致的原发性骨质疏松。该模型于 1969 年首先由 Saville 用大鼠建立, 后经反复证实, 现在去势雌鼠骨质疏松模型已成为公认的标准化绝经后骨质疏松经典病理模型。然而, 用切除卵巢的大动物建立骨质疏松模型仍是目前研究的热点。由于犬在卵巢及子宫切除后虽然会出现短暂的骨量减少, 但是在较长的时间内并未出现显著的骨量下降, 因此不选用犬做为 OVX 大动物骨质疏松研究。猪由于价格以及来源相对困难, 亦较少选用。目前采用绵羊做 OVX 大动物骨质疏松模型的研究较为多见。Turner 等^[34]发现行 OVX 后, 羊腰椎骨密度明显下降。Aldini 等^[35]和 Fini 等^[36]通过实验研究表明羊是研究人类骨质疏松性脊椎骨内置物生物学行为以及物理和力学特性的良好模型。Turner 等^[37]发现行 OVX 处理的老龄羊股骨远端是检测陶瓷涂层 (如羟基磷灰石) 在骨质疏松骨骼中应用的有效性较好的模型。Turner 等^[38]对绵羊采用 OVX 建立骨质疏松模型, 发现在双侧行 OVX 后 6 个月髂骨骨小梁容量、厚度明显低于手术前, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 骨小梁间距则明显高于手术前, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。Fini 等^[39]观察去卵巢手术后 12 个月和 24 个月的山羊发现, 12 个月时在扫描电镜下看到骨小梁间隙增大, 骨组织被脂肪组织替代; 24 个月时这种现象更明显。国内学者吴子祥等^[40]研究发现 4.0 ± 1.5 岁绵羊去势 12 个月后, 绵羊腰椎、股骨部的松质骨密度及骨小梁空间结构参数明显降低, 力学强度也显著下降, 可以作为骨质疏松的大动物模型。然而 Pastoureau 等^[41]研究发现在绵羊 OVX 后 10 周内出现骨形成增加, 并持续至手术后 6 个月。因此, 通过 OVX 方法建立绵羊骨质疏松模型, 其去势时间应当 > 1 年, 以确保模型的成功。

2.2 糖皮质激素诱导

糖皮质激素已投入临床应用 60 年, 在肾脏疾病、器官移植、哮喘、类风湿关节炎、结缔组织疾病及炎症性肠病等领域应用广泛。其所导致的糖皮质激素性骨质疏松症的发生率仅次于绝经后骨质疏松及老年性骨质疏松, 居第 3 位, 而在继发性骨质疏松中占首位。因此, 糖皮质激素诱导的骨质疏松动物模型亦是目前研究的热点。目前, 常选用小动物 (如老鼠) 作为糖皮质激素性骨质疏松模型的研究。主要原因是鼠体形小, 所用的激素量小且建模时间短, 多在数周左右。而应用糖皮质激素所建立的骨

质疏松大动物模型主要选用小型猪和绵羊。Glüer 等^[42]研究发现小型猪糖皮质激素性骨质疏松动物模型可较好的模拟骨质流失的状态。Scholz-Ahrens 等^[43]选用 50 只健康成年 Göttingen 小型猪, 随机选取其中 30 只接受 8 个月口服糖皮质激素处理, 10 只接受 15 个月激素处理, 10 只做为对照组, 检查发现 8 个月组椎体骨密度下降 (47.5 ± 5.1) mg/cm^3 , 而对照组骨密度仅下降 (11.8 ± 12.6) mg/cm^3 。而 15 个月组骨密度、骨矿物质含量及骨小梁厚度下降较对照组更为显著。Pufe 等^[44]选用 18 只健康成年 Göttingen 小型猪, 随机选取 9 只做为对照组, 另 9 只接受口服糖皮质激素 15 个月处理做为实验组, 实验组用定量 CT 检测小型猪发现椎体骨密度较对照组下降 (12.8 ± 2.3) %。

单纯应用糖皮质激素诱导羊骨质疏松动物模型的相关研究相对较少, 目前主要采用糖皮质激素合并低钙磷饮食处理建立羊骨质疏松大动物模型。Ding 等^[45]采用 18 只成年母羊分为 3 组, 每组 6 只。第 1 组接受甲基强的松龙肌注, 每天 $0.6 \text{ mg}/\text{kg}$, 持续 7 个月; 第 2 组与第 1 组接受相同的处理, 激素注射 7 个月后停药并继续饲养 3 个月; 第 3 组未做任何处理作为对照组。所有动物在实验过程中均接受低钙磷饮食。经 Micro CT 检测发现第 1、2 组绵羊股骨及胫骨近端和第 1 组绵羊椎体松质骨骨量及骨小梁厚度均较对照组显著下降, 而第 2 组绵羊椎体松质骨骨量及骨小梁厚度在第 10 个月恢复至对照组椎体的水平。由于糖皮质激素影响骨重塑的多个水平, 因而骨形成减少和骨吸收增加, 最终导致骨质流失。研究已经表明当激素作用停止后, 糖皮质激素对骨代谢的影响亦减弱, 骨质的多项指标可恢复至正常水平, 而不会持续下降^[45]。因此, 通过糖皮质激素作用建立的骨质疏松模型不仅需要长期使用激素, 而且需持续 ≥ 15 个月。

2.3 OVX 并糖皮质激素/低钙饮食诱导

通过 OVX 建立骨质疏松动物模型是目前建立骨质疏松模型最常用的方法。然而研究表明单纯应用 OVX 建立骨质疏松模型, 建模型时间 > 1 年, 延长了依赖骨质疏松模型相关研究的研究时间, 导致工作效率低下^[34, 38, 40]。因此, 为求在较短时间内建立骨质疏松模型, OVX 复合糖皮质激素/低钙磷饮食的建模方法亦是目前研究的热点。Schorlemmer 等^[46]选用已做 OVX 预处理后的 16 只雌性绵羊, 实验组糖皮质激素肌注 6 个月, 停药后继续观察 6 个月; 对照组未做任何处理。6 个月后分别取绵羊胫骨松质骨, 实验组较对照组骨密度下降 19%、骨小梁厚度下降 20%; 12 个月后取绵羊胫骨及脊柱松质

骨实验组较对照组骨密度下降 33%、骨小梁厚度下降 25%。Goldhahn 等^[47]选用 10 岁的雌性绵羊,经 OVX 联合糖皮质激素/低钙饮食处理 12 周后停止激素,18 周后停止低钙饮食。术后第 12 周观测骨密度较实验前下降(22.6 ± 6.8)%;术后第 24 周骨密度较实验前下降(29.9 ± 5.2)%,达最低值;随后继续观察 16 周,发现骨密度会出现轻微的反弹,骨密度最大可反弹至较实验前下降(25.9 ± 5.8)%。说明 OVX 联合糖皮质激素/低钙饮食的协同作用可进一步加快骨质流失的速度,而且由于雌激素缺失持续存在,当糖皮质激素停止后,骨质的相关指标并未明显恢复,而是继续下降。因此,采用 OVX 联合糖皮质激素/低钙饮食诱导建立骨质疏松动物模型的时间比以上 2 种方法短,且能在较长的时间内维持动物的骨质疏松状态,当处理因素去除后,动物的骨质结构指标亦无法恢复至正常水平。由此可见,此种建模方法具有良好的应用前景。

综上所述,骨质疏松大动物模型在人类骨质疏松疾病的药物及手术治疗研究和新型器械的研发中扮演越来越重要的作用。骨质疏松大动物模型并不能完全模拟人类骨质疏松的生理状态,但动物模型可以根据研究目的不同,侧重表现其某一阶段、某些症状或某些病理生理变化。可选用的骨质疏松的大动物模型以羊、猪、犬及非人类灵长类动物为主。其中非人类灵长类动物最能模拟人类骨质疏松的生理功能变化情况,然而由于非人类灵长类动物存在来源稀少、饲养条件严格及高昂费用等缺点,所以目前仍以羊、猪及犬为主要的模型动物。随着研究的深入和新技术的出现,骨质疏松动物模型的建模方法、观察指标和研究领域也将得到不断的发展,有利于骨质疏松治疗方法的不断改进。

参考文献

- [1] 闫瑞霞,刘洪庆.绝经后骨质疏松症的临床评价与防治进展[J].中国妇幼保健,2009,24(28):4050-4052.
- [2] Chrischilles E, Shireman T, Wallace R. Costs and health effects of osteoporotic fractures[J]. Bone, 1994, 15(4):377-386.
- [3] Gaines RW Jr. The use of pedicle-screw internal fixation for the operative treatment of spinal disorders[J]. J Bone Joint Surg Am, 2000, 82-A(10):1458-1476.
- [4] Mazzantini M, Carpeggiani P, d'Ascanio A, et al. Long-term prospective study of osteoporotic patients treated with percutaneous vertebroplasty after fragility fractures [J/OL]. Osteoporos Int, 2010[2010-09-19]. <http://www.springerlink.com/content/k2v87j446252l4n5/fulltext.html>.
- [5] 刘尚礼,叶伟,李春海.经皮椎体成形术的研究进展[J].脊柱外科杂志,2008,6(1):58-61.
- [6] Sendtner E, Renkawitz T, Kramny P, et al. Fractured neck of femur--internal fixation versus arthroplasty[J]. Dtsch Arztebl Int, 2010, 107(23):401-407.
- [7] Pearce AI, Richards RG, Milz S, et al. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review[J]. Eur Cell Mater, 2007, 13:1-10.
- [8] Borsari V, Fini M, Giavresi G, et al. Osteointegration of titanium and hydroxyapatite rough surfaces in healthy and compromised cortical and trabecular bone: in vivo comparative study on young, aged, and estrogen-deficient sheep [J]. J Orthop Res, 2007, 25(9):1250-1260.
- [9] Turner AS. The sheep as a model for osteoporosis in humans[J]. Vet J, 2002, 163(3):232-239.
- [10] Reinwald S, Burr D. Review of nonprimate, large animal models for osteoporosis research[J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(9):1353-1368.
- [11] Fukuda S, Iida H. Effects of orchidectomy on bone metabolism in beagle dogs[J]. J Vet Med Sci, 2000, 62(1):69-73.
- [12] Martin RK, Albright JP, Jee WS, et al. Bone loss in the beagle tibia: influence of age, weight, and sex[J]. Calcif Tissue Int, 1981, 33(3):233-238.
- [13] Boyce RW, Paddock CL, Gleason JR, et al. The effects of risendronate on canine cancellous bone remodeling: three-dimensional kinetic reconstruction of the remodeling site[J]. J Bone Miner Res, 1995, 10(2):211-221.
- [14] Kimmel DB, Moran EL, Bogoch ER. Animal models of osteopenia or osteoporosis [M]// Yuehuei HA, Friedman RJ. Animal Models in Orthopaedic Research. Boca Raton, FL: CRC Press, 1999:280-305.
- [15] Kimmel DB, Jee WS. A quantitative histologic study of bone turnover in young adult beagles[J]. Anat Rec, 1982, 203(1):31-45.
- [16] Hillier ML, Bell LS. Differentiating human bone from animal bone: a review of histological methods[J]. J Forensic Sci, 2007, 52(2):249-263.
- [17] Turner RT, Maran A, Lotinun S, et al. Animal models for osteoporosis[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2001, 2(1):117-127.
- [18] 刘忠厚.骨矿与临床[M].北京:中国科学技术出版社,2006:903-905.
- [19] Swindle MM, Smith AC, Laber-Laird K, et al. Swine in biomedical research: Management and models[J]. ILAR, 1994, 36(1):1-5.
- [20] 汪青,郑虎.骨质疏松动物模型建立与评价[J].中国药理学通报,1999,15(5):391-395.
- [21] Mahmood I, Martinez M, Hunter RP. Interspecies allometric scaling. Part I: prediction of clearance in large animals[J]. J Vet Pharmacol Ther, 2006, 29(5):415-423.
- [22] McLain RF, Yerby SA, Moseley TA. Comparative morphometry of L4 vertebrae: comparison of large animal models for the human lumbar spine [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2002, 27(8):E200-206.
- [23] Scholz-Ahrens KE, Delling G, Jungblut PW, et al. Effect of ovariectomy on bone histology and plasma parameters of bone metabolism in nulliparous and multiparous sows[J]. Z Ernahrungswiss, 1996, 35(1):13-21.
- [24] 朱彦昭,史晓琳,吴建民.骨质疏松症模型的动物选择[J].中国骨质疏松杂志,2006,12(6):631-634.
- [25] Hodgen GD, Goodman AL, O'Connor A, et al. Menopause in

- rhesus monkeys; model for study of disorders in the human climacteric[J]. Am J Obstet Gynecol, 1997, 127(6):581-584.
- [26] Miller LC, Weaver DS, McAlister JA, et al. Effects of ovariectomy on vertebral bone in the cynomolgus monkey (Macaca fascicularis) [J]. Calcif Tissue Int, 1986, 38(1):62-65.
- [27] Kimmel DB. Animal models for in vivo experimentation in osteoporosis research [M]// Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. San Diego: Academic Press, 1996:671-690.
- [28] Colman RJ, Lane MA, Binkley N, et al. Skeletal effects of aging in male rhesus monkeys [J]. Bone, 1999, 24(1):17-23.
- [29] Pope NS, Gould KG, Anderson DC, et al. Effects of age and sex on bone density in the rhesus monkey[J]. Bone, 1989, 10(2):109-112.
- [30] Jayo MJ, Jerome CP, Lees CJ, et al. Weaver DS. Bone mass in female cynomolgus macaques; a cross-sectional and longitudinal study by age[J]. Calcif Tissue Int, 1994, 54(3):231-236.
- [31] Jerome CP, Carlson CS, Register TC, et al. Bone functional changes in intact, ovariectomized, and ovariectomized, hormone-supplemented adult cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) evaluated by serum markers and dynamic histomorphometry[J]. J Bone Miner Res, 1994, 9(4):527-540.
- [32] Lunden K, Dumitriu M, Grynäs M. The long-term effect of ovariectomy on the quality and quantity of cancellous bone in young macaques[J]. Bone Miner, 1994, 24(2):135-149.
- [33] Jerome CP, Peterson PE. Nonhuman primate models in skeletal research[J]. Bone, 2001, 29(1):1-6.
- [34] Turner AS, Alvis M, Myers W, et al. Changes in bone mineral density and bone-specific alkaline phosphatase in ovariectomized ewes[J]. Bone, 1995, 17(4 Suppl):395S-402S.
- [35] Aldini NN, Fini M, Giavaresi G, et al. Pedicular fixation in the osteoporotic spine: a pilot in vivo study on long-term ovariectomized sheep[J]. J Orthop Res, 2002, 20(6):1217-1224.
- [36] Fini M, Giavaresi G, Greggi T, et al. Biological assessment of the bone-screw interface after insertion of uncoated and hydroxyapatite-coated pedicular screws in the osteopenic sheep [J]. J Biomed Mater Res A, 2003, 66(1):176-183.
- [37] Turner AS, Eckhoff DG, Dewell RD, et al. Peri-Apatite-coated implants improve fixation in osteopenic bone [C]//Orthop Res Soc. 40th Annual Meeting. LA: Orthop Res Soc, 1996:41.
- [38] Turner AS, Par RD, Aberman HM, et al. Effects of age and ovariectomy on trabecular bone of the proximal femur and iliac crest in sheep[J]. Orthopedic Research Society, 1993, 17(3-4):805.
- [39] Fini M, Pierini G, Giavaresi G, et al. The ovariectomized sheep as a model for testing biomaterials and prosthetic devices in osteopenic bone: a preliminary study on iliac crest biopsies[J]. Int J Artif Organs, 2000, 23(4):275-281.
- [40] 吴子祥, 雷伟, 胡蕴玉, 等. 骨质疏松绵羊模型松质骨及皮质骨的微观结构及力学性能变化的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(8):537-541.
- [41] Pastoureaux P, Arlot ME, Caulin F, et al. Effects of oophorectomy on biochemical and histological indices of bone turnover in ewes[J]. J Bone Miner Res, 1989, 4(Suppl 1):S237.
- [42] Glüer CC, Scholz-Ahrens KE, Helfenstein A, et al. Ibandronate treatment reverses glucocorticoid-induced loss of bone mineral density and strength in minipigs [J]. Bone, 2007, 40(3):645-655.
- [43] Scholz-Ahrens KE, Delling G, Stampa B, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis in adult primiparous Göttingen miniature pigs; effects on bone mineral and mineral metabolism[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293(1):E385-E395.
- [44] Pufe T, Scholz-Ahrens KE, Franke AT, et al. The role of vascular endothelial growth factor in glucocorticoid-induced bone loss: evaluation in a minipig model [J]. Bone, 2003, 33(6):869-876.
- [45] Ding M, Cheng L, Bollen P, et al. Glucocorticoid induced osteopenia in cancellous bone of sheep: validation of large animal model for spine fusion and biomaterial research[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(4):363-370.
- [46] Schorlemmer S, Gohl C, Iwabu S, et al. Glucocorticoid treatment of ovariectomized sheep affects mineral density, structure, and mechanical properties of cancellous bone[J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(11):2010-2015.
- [47] Goldhahn J, Jenet A, Schneider E, et al. Slow rebound of cancellous bone after mainly steroid-induced osteoporosis in ovariectomized sheep[J]. J Orthop Trauma, 2005, 19(1):23-28.

(收稿日期:2010-09-19)

(本文编辑 于倩)

欢 迎 投 稿 欢 迎 订 阅
欢 迎 刊 登 产 品 广 告

邮发代号:4-750。广告经营许可证3100120050027号