

· 基础研究 ·

血管紧张素Ⅱ受体抑制剂对去卵巢骨质疏松小鼠腰椎骨组织的影响及可能机制

唐 林¹, 韦敏克¹, 韦建勋¹, 柳 达^{2*}

1. 广西壮族自治区人民医院骨科, 广西壮族自治区 530021

2. 中国医科大学附属第四医院骨科, 辽宁 110000

【摘要】目的 探讨血管紧张素Ⅱ受体抑制剂对去卵巢骨质疏松小鼠腰椎骨组织的影响及可能的机制。**方法** 将60只雌性小鼠随机平均分为假手术组、模型组和氯沙坦治疗组, 模型组和氯沙坦治疗组均将小鼠双侧卵巢切除建立骨质疏松模型。术后第7天开始, 假手术组和模型组小鼠每天灌服0.5 mL生理盐水, 氯沙坦治疗组小鼠按照10 mg/(kg·d)的剂量灌服氯沙坦水溶液0.5 mL。建模后8周和12周时, 检测各组小鼠血清中雌二醇、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙蛋白(OCN)和Ⅰ型前胶原羧基端前肽(PICP)水平, 采用Micro-CT三维成像系统对小鼠腰椎进行骨形态计量学检测, 采用实时荧光定量PCR技术检测各组小鼠腰椎组织中骨保护素(OPG)、核因子κB受体活化因子(RANK)和核因子κB受体活化因子配体(RANKL)表达。**结果** 与假手术组相比, 模型组和氯沙坦治疗组小鼠8周、12周时血清雌二醇水平均降低; 模型组小鼠8周、12周时血清ALP、OCN和PICP水平均升高; 氯沙坦治疗组小鼠8周时血清ALP、OCN和PICP水平均升高; 差异均有统计学意义($P<0.05$)。与模型组比较, 氯沙坦治疗组8周、12周时小鼠血清ALP、OCN和PICP水平差异均降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与8周时相比, 模型组12周时血清ALP、OCN和PICP水平均升高, 氯沙坦治疗组12周时血清ALP、OCN和PICP水平均降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。与假手术组相比, 模型组和氯沙坦治疗组骨密度(BMD)、骨小梁数量(Tb.N)、骨小梁体积分数(BV/TV)和骨小梁厚度(Tb.Th)均降低, 而骨小梁间隙(Tb.Sp)和结构模型指数(SMI)均升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 与模型组相比, 氯沙坦治疗组BMD、Tb.N、BV/TV和Tb.Th均升高, 而Tb.Sp和SMI均降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。与假手术组相比, 模型组和氯沙坦治疗组小鼠腰椎组织中OPG mRNA、RANK mRNA相对表达量均降低, 而RANKL mRNA相对表达量和RANKL/OPG比值均升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 与模型组相比, 氯沙坦治疗组小鼠腰椎组织中OPG mRNA、RANK mRNA相对表达量均升高, 而RANKL mRNA相对表达量和RANKL/OPG比值均降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血管紧张素Ⅱ受体抑制剂可能通过促进骨形成、抑制骨吸收, 减少负转换而导致的骨丢失, 从而改善去卵巢骨质疏松小鼠腰椎骨组织骨质疏松状态。

【关键词】 腰椎; 骨质疏松; 卵巢; 血管紧张素Ⅱ1型受体抑制剂; 小鼠**【中图分类号】** R 681.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-2957(2018)03-0157-06**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-2957.2018.03.007

Effects of angiotensin II receptor inhibitor on lumbar vertebrae bone tissue in ovariectomized osteoporosis mice and its possible mechanism

TANG Lin¹, WEI Min-ke¹, WEI Jian-xun¹, LIU Da^{2*}

1. Department of Orthopaedics, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

2. Department of Orthopaedics, Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning, China

【Abstract】Objective To investigate the effects of angiotensin II receptor inhibitor on lumbar vertebrae bone tissue in ovariectomized osteoporosis mice and its possible mechanism. **Methods** Totally 60 female mice were randomly and equally divided into sham group, model group and losartan treatment group, and the ovariectomized models were established in model group and losartan treatment group. From the 7th day after the operation, the mice were given 0.5 mL normal saline daily in the sham group and model group, while 0.5 mL losartan water solvent with the dose of 10 mg/(kg·d) was used in the losartan

基金项目: 辽宁省自然科学基金(2013021054)

作者简介: 唐 林(1984—), 硕士, 主治医师; 694826581@qq.com

*通信作者: 柳 达 spinecmu@163.com

treatment group. At 8 and 12 weeks after the modeling, the serum levels of estradiol, alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (OCN) and procollagen type I carboxyterminal propeptide (PICP) were measured. The metrology of the lumbar spine in mice were measured using Micro-CT three-dimensional imaging system. The expressions of osteoprotegerin (OPG), receptor activator of NF- κ B (RANK) and receptor activator for nuclear factor- κ B ligand (RANKL) in the lumbar vertebrae were detected by real-time quantitative PCR. **Results** Compared with the sham group, the serum levels of estradiol at 8 weeks and 12 weeks in the model and losartan treatment groups were decreased; the serum levels of ALP, OCN and PICP at 8 weeks and 12 weeks in the model group were increased; the serum levels of ALP, OCN and PICP at 8 weeks in the losartan treatment group were increased; all with statistical significance ($P < 0.05$). Compared with the model group, the serum levels of ALP, OCN and PICP at 8 weeks and 12 weeks in the losartan treatment group were decreased, all with statistical significance ($P < 0.05$). Compared with at 8 weeks, the serum levels of ALP, OCN and PICP at 12 weeks in the model group were increased; the serum levels of ALP, OCN and PICP at 12 weeks in the losartan treatment group were decreased; all with statistical significance ($P < 0.05$). Compared with the sham group, the bone mineral density (BMD), trabecular plate number (Tb.N), trabecular bone volume fraction (BV/TV), and trabecular plate thickness (Tb.Th) in the model and losartan treatment group were decreased, while the trabecular spacing (Tb.Sp) and structure model index (SMI) were increased, all with statistical significance ($P < 0.05$). Compared with the model group, the BMD, Tb.N, BV/TV and Tb.Th in the losartan treatment group were increased, while the Tb.Sp and SMI were decreased, all with statistical significance ($P < 0.05$). Compared with the sham group, the relative expression levels of OPG mRNA and RANK mRNA in the lumbar vertebrae in the model and losartan treatment were decreased, while the relative expression levels of RANKL mRNA and RANKL/OPG ratio were increased, all with statistical significance ($P < 0.05$). Compared with the model group, the relative expression levels of OPG mRNA and RANK mRNA in the lumbar vertebrae in the losartan treatment group were increased, while the relative expression levels of RANKL mRNA and RANKL/OPG ratio were decreased, all with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Angiotensin II receptor inhibitor may improve osteoporosis state in lumbar spine bone tissues in ovariectomized osteoporosis mice through promoting bone formation, inhibiting bone resorption and reducing the bone loss caused by negative conversion.

【Key Words】 Lumbar vertebrae; Osteoporosis; Ovary; Angiotensin II type 1 receptor blockers; Mice

J Spinal Surg, 2018, 16(3): 157-162

绝经后骨质疏松作为绝经后女性的常见病和多发病,发生率呈逐年升高趋势,严重威胁女性健康^[1]。该病是由于雌激素缺乏而导致骨代谢异常的一种全身性骨骼疾病^[2]。肾素-血管紧张素系统(RAS)作为机体重要的体液调节系统,广泛存在于人体多种器官、组织中,广泛参与机体多项生理功能^[3],血管紧张素II作为RAS主要的活性肽类物质,可与其受体结合在心血管疾病、先兆子痫、血管排斥反应等多种生理病理过程中发挥重要作用^[4]。近年来研究发现,RAS组分存在于骨组织中,且在骨骼代谢、骨细胞增殖等过程中发挥重要作用^[5]。Shuai等^[6]指出,腰椎椎间盘突出症患者腰椎骨小梁中存在RAS组分,且与骨密度和骨代谢密切相关。本研究拟对去卵巢骨质疏松小鼠进行血管紧张素II受体抑制剂干预,探讨其对腰椎骨组织的影响及可能的机制,以期绝经后骨质疏松防治提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料和设备

氯沙坦购自扬子江药业集团四川海蓉药业有限

公司(国药准字H20080371),小鼠雌二醇检测试剂盒、反转录和PCR试剂盒购自大连宝生物工程有限;碱性磷酸酶(ALP)检测试剂盒、I型前胶原羧基端前肽(PICP)检测试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司;小鼠骨钙蛋白(OCN)检测试剂盒购自北京冬歌生物科技有限公司;血清钙检测试剂盒购自上海哈灵生物科技有限公司;TRIzol总RNA提取试剂盒购自Gibco公司;骨保护素(OPG)、核因子 κ B受体活化因子(RANK)、核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)及内参引物序列均由生工生物工程(上海)股份有限公司设计合成;酶标仪购自美国BioTek公司;实时荧光定量PCR仪购自美国Bio-rad公司。

1.2 实验动物

SPF级雌性小鼠(Balb/c)60只购自河南省实验动物中心[合格证号SCXK(豫)2010-0002],8周龄,体重(21.2 $\pm$ 2.0)g。利用随机数字表将小鼠分为假手术组、模型组和氯沙坦治疗组,每组20只。3组小鼠均腹腔注射1%戊巴比妥钠麻醉,取仰卧位固定,无菌操作,取背侧正中切口,模型组和氯沙坦治疗组均将双侧卵巢结扎切除,假手术组只切除

双侧卵巢周围与卵巢等重的脂肪组织。术后第5天起对小鼠进行阴道涂片, 每日1次, 持续5 d, 以未发现角化作为建模成功^[7]。术后第7天开始假手术组和模型组小鼠每天灌服0.5 mL生理盐水, 氯沙坦治疗组小鼠按照10 mg/(kg·d)的剂量灌服氯沙坦水溶液0.5 mL^[8]。3组小鼠术后均未用抗生素, 自由活动, 喂养于相同条件下, 连续处理至术后12周, 均未出现死亡。

1.3 小鼠血清雌二醇、ALP、OCN和PICP水平检测

各组小鼠分别于建模后8周和12周时采血, 采血前10 h禁食但不禁水。各组小鼠均于内眦静脉丛采血0.4 mL, 室温下静置60 min, 3 000 r/min离心10 min, 留取血清保存于-30℃冰箱以备检。利用酶联免疫吸附试验(ELISA)对血清中雌二醇、ALP、OCN和PICP水平进行检测, 所有操作均在标准实验室按照试剂盒说明完成。

1.4 小鼠腰椎骨形态计量学检测和三维形态重构

各组小鼠均于建模后12周取血后采用颈椎脱臼法处死, 将下段腰椎取出, 除去肌肉及软组织, 利用美国GE公司Micro-CT三维成像系统对小鼠L₄椎体进行骨形态计量学检测和三维形态重构。分析指标包括骨密度(BMD)、骨小梁数量(Tb.N)、骨小梁体积分数(BV/TV)、骨小梁间隙(Tb.Sp)、骨小梁厚度(Tb.Th)、结构模型指数(SMI)。

1.5 小鼠腰椎组织中OPG、RANK和RANKL表达检测

取各组小鼠L₅椎骨组织, 研磨成粉末状后转移至匀浆器中, 加入TRIzol总RNA提取试剂, 冷冻匀浆后, 置于灭菌离心管中, 室温下于320×g($g=9.806\ 65\ m/s^2$)离心6 min, 取上清。加入氯仿, 充分混匀, 静置2 min, 于4℃条件下12 000×g离心10 min, 取上清, 加入异丙醇, 混匀, 于-20℃冰箱放置15 min, 于4℃条件下12 000×g离心10 min, 获得白色沉淀即为RNA。取白色沉淀, 加入75%乙醇, 于4℃条件下12 000×g离心5 min, 去除液体, 将离心管放置在超净台上吹4 min, 加入无RNA酶的水对RNA进行溶解。利用紫外分光光度计对总RNA纯度进行检测, 取 $D_{260}/D_{280} \geq 1.80$ 作为合格样品。利用反转录试剂盒将总RNA反转录为cDNA, 以cDNA作为模板进行PCR。引物序列见表1。PCR反应条件: 95℃ 30 s, 60℃ 30 s, 72℃ 45 s, 连续进行40次循环。每个样品均设置3个平行反应复孔。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法获得小鼠腰椎组织中OPG、RANK和RANKL相对表达量^[9]。

表1 引物序列

Tab. 1 Primer sequence

基因 Gene	引物序列 Primer sequence
OPG	F: 5'-ACAATGAACAAGTGGCTGTGCTG-3' R: 5'-CGGTTTCTGGGTCATAATGCAAG-3'
RANK	F: 5'-GGCTGGCTACCACTGGAAGT-3' R: 5'-TCCTGTAGTAAACGCCGAAGA-3'
RANKL	F: 5'-GCAGCATCGTCTGTTCCTGTA-3' R: 5'-GCATGAGTCAGGTAGTGCTTCTGTG-3'
β -actin	F: 5'-AGACCACCTTCAACTGATCAT-3' R: 5'-ACTCGTCATACTCTGCTTGCT-3'

1.6 统计学处理

利用SPSS 21.0软件对数据进行整理和分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 3组间比较采用 F 检验, 如组间差异有统计学意义, 采用LSD法进行两两比较。不同时间点资料比较采用重复测量资料的方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3组小鼠血清雌二醇、ALP、OCN和PICP水平比较

3组小鼠血清雌二醇、ALP、OCN和PICP水平见表2。与假手术组相比, 模型组和氯沙坦治疗组小鼠8周、12周时血清雌二醇水平均降低; 模型组小鼠8周、12周时血清ALP、OCN和PICP水平均升高; 氯沙坦治疗组小鼠8周时血清ALP、OCN和PICP水平均升高; 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较, 氯沙坦治疗组8周、12周时小鼠血清ALP、OCN和PICP水平差异均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与8周时相比, 模型组12周时血清ALP、OCN和PICP水平均升高, 氯沙坦治疗组12周时血清ALP、OCN和PICP水平均降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 3组小鼠腰椎Micro-CT扫描结果比较

3组小鼠腰椎Micro-CT扫描结果见表3。与假手术组相比, 模型组和氯沙坦治疗组BMD、Tb.N、BV/TV和Tb.Th均降低, 而Tb.Sp和SMI均升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组相比, 氯沙坦治疗组BMD、Tb.N、BV/TV和Tb.Th均升高, 而Tb.Sp和SMI均降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。三维重建图像显示, 模型组小鼠腰椎骨微结构破坏, 骨小梁变疏松, 连接性变差, 多呈棒状结构, 局部出现较大空隙; 氯沙坦治疗组小鼠腰椎骨微结构改善明显, 骨小梁数量增多, 排列平行, 孔隙减少(图1)。

表2 3组小鼠血清雌二醇、ALP、OCN和PICP水平比较
Tab. 2 Comparison of serum levels of estradiol, ALP, OCN and PICP between 3 groups

n=20, $\bar{x} \pm s$

组别 Group	8周 8 weeks				12周 12 weeks			
	雌二醇/ (ng·L ⁻¹)	ALP/ (ng·mL ⁻¹)	OCN/ (pg·mL ⁻¹)	PICP/ (ng·mL ⁻¹)	雌二醇/ (ng·L ⁻¹)	ALP/ (ng·mL ⁻¹)	OCN/ (pg·mL ⁻¹)	PICP/ (ng·mL ⁻¹)
	Estradiol / (ng·L ⁻¹)	(ng·mL ⁻¹)	(pg·mL ⁻¹)	(ng·mL ⁻¹)	Estradiol / (ng·L ⁻¹)	(ng·mL ⁻¹)	(pg·mL ⁻¹)	(ng·mL ⁻¹)
假手术 Sham	38.32 ± 10.25	35.61 ± 3.47	106.35 ± 4.16	37.15 ± 2.38	37.25 ± 9.75	36.35 ± 3.72	108.41 ± 4.45	38.75 ± 2.19
模型 Model	29.17 ± 5.39*	53.92 ± 5.05*	138.28 ± 3.92*	58.47 ± 2.64*	28.26 ± 5.18*	62.67 ± 4.05*▲	149.37 ± 5.06*▲	69.24 ± 3.04*▲
氯沙坦治疗 Losartan treatment	30.26 ± 5.67*	40.34 ± 4.12*△	118.16 ± 4.83*△	41.33 ± 2.75*△	28.75 ± 5.27*	37.28 ± 3.91△▲	110.35 ± 4.74△▲	39.14 ± 2.52△▲

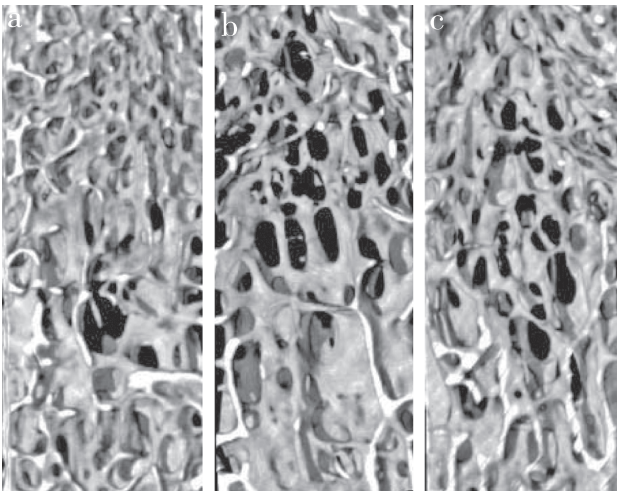
注: *与假手术组相比, $P<0.05$; △与模型组相比, $P<0.05$; ▲与8周时相比, $P<0.05$
Note: * $P<0.05$, compared with sham group; △ $P<0.05$, compared with model group; ▲ $P<0.05$, compared with 8 weeks

表3 3组小鼠腰椎Micro-CT分析参数
Tab. 3 Micro-CT analysis parameters of lumbar spine in 3 groups

n=20, $\bar{x} \pm s$

组别 Group	BMD/(mg·mm ⁻³)	Tb.N/(mm ⁻¹)	BV/TV(%)	Tb.Sp/μm	Tb.Th/mm	SMI
假手术 Sham	0.30 ± 0.07	3.14 ± 0.12	21.06 ± 3.82	0.34 ± 0.08	0.16 ± 0.05	0.45 ± 0.04
模型 Model	0.13 ± 0.02*	2.43 ± 0.08*	9.35 ± 2.12*	0.48 ± 0.10*	0.09 ± 0.03*	1.16 ± 0.06*
氯沙坦治疗 Losartan treatment	0.21 ± 0.05*△	2.76 ± 0.10*△	16.92 ± 3.25*△	0.39 ± 0.07*△	0.13 ± 0.04*△	0.94 ± 0.07*△

注: *与假手术组相比, $P<0.05$; △与模型组相比, $P<0.05$
Note: * $P<0.05$, compared with sham group; △ $P<0.05$, compared with model group



a: 假手术组 b: 模型组 c: 氯沙坦治疗组
a: Sham group b: Model group c: Losartan treatment group

图1 3组小鼠L4 Micro-CT扫描三维成像

Fig. 1 Micro-CT scan three-dimensional imaging of L4

2.3 3组小鼠腰椎组织中OPG、RANK、RANKL表达比较

3组小鼠腰椎组织中OPG、RANK、RANKL相对表达量见表4。与假手术组相比,模型组和氯沙坦治疗组小鼠腰椎组织中OPG mRNA、RANK mRNA相对表达量均降低,而RANKL mRNA相对表达量和RANKL/OPG比值均升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与模型组相比,氯沙坦治疗组小鼠腰椎组织中OPG mRNA、RANK mRNA相对表达量均升高,而RANKL mRNA相对表达量和RANKL/OPG比值均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

绝经后骨质疏松的发生与女性绝经后雌激素水平下降有关,切除成年小鼠双侧卵巢后出现骨代谢异常、骨量丢失,其过程与女性绝经后骨代谢改

表4 3组小鼠腰椎组织中OPG、RANK、RANKL表达比较

Tab. 4 Comparison on expressions of OPG, RANK and RANKL in lumbar vertebrae between 3 groups

$n=20, \bar{x} \pm s$

组别 Group	OPG mRNA	RANK mRNA	RANKL mRNA	RANKL/OPG
假手术 Sham	0.91 ± 0.08	0.84 ± 0.11	1.03 ± 0.09	1.13 ± 0.07
模型 Model	0.72 ± 0.10*	0.53 ± 0.07*	1.36 ± 0.12*	1.89 ± 0.13*
氯沙坦治疗 Losartan treatment	0.86 ± 0.09* [△]	0.76 ± 0.08* [△]	1.15 ± 0.10* [△]	1.34 ± 0.09* [△]

注: *与假手术组相比, $P<0.05$; [△]与模型组相比, $P<0.05$

Note: * $P<0.05$, compared with sham group; [△] $P<0.05$, compared with model group

变十分相似^[9]。因此,本研究将8周龄小鼠双侧卵巢切除,建立骨质疏松动物模型。ALP作为反映骨代谢状况的间接指标常用于骨形成及骨转换的评价^[10],OCN是反映骨矿化形成的特异性指标^[11],PICP则是体现成骨细胞合成骨胶原能力及骨形成的特异性指标^[12]。本研究显示,模型组小鼠8周、12周时血清雌二醇水平均较假手术组降低,而血清ALP、OCN和PICP水平均升高,表明去除卵巢小鼠骨吸收大于骨形成。采用Micro-CT对3组小鼠腰椎进行扫描,模型组BMD、Tb.N、BV/TV和Tb.Th均降低,而Tb.Sp和SMI均升高;三维成像显示,模型组腰椎骨微结构破坏,骨小梁变疏松,连接性变差,多呈棒状结构,局部出现较大空隙,这些改变均提示采取切除小鼠双侧卵巢的方法可成功构建骨质疏松模型。

血管紧张素Ⅱ作为RAS关键性活化物质,可抑制成骨细胞中OPG基因表达,抑制ALP活性,减少矿化结节形成,显著抑制成骨细胞矿化能力^[13]。血管紧张素转换酶抑制剂可部分改善去卵巢骨质疏松小鼠骨组织负转换状态^[14]。雌激素可抵抗由血管紧张素Ⅱ活化而引发的骨代谢异常及骨丢失^[15]。Zhang等^[16]发现,利用肾素抑制剂阿利吉仑可通过骨骼中血管紧张素Ⅱ和缓激肽受体信号通路而对卵巢切除术诱导的骨质疏松小鼠骨小梁发挥保护作用。本研究采用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂氯沙坦对小鼠进行灌胃处理,结果显示,氯沙坦治疗组12周时血清ALP、OCN和PICP水平均降低,说明氯沙坦灌服可在一定程度上抑制骨吸收。Micro-CT对3组小鼠腰椎进行扫描,相关参数分析显示,与模型组相比,氯沙坦治疗组BMD、Tb.N、BV/TV和Tb.Th均升高,而Tb.Sp和SMI均降低;三维重建图像显示,与模型组相比,氯沙坦治疗组腰椎骨微结构改善明

显,骨小梁数量增多、排列平行、孔隙减少,进一步说明氯沙坦可有效改善去卵巢小鼠骨质疏松状态,减少骨转换导致的骨丢失。

有研究发现,OPG-RANKL-RANK系统在骨质疏松发生过程中扮演重要角色,OPG可阻断RANKL与RANK结合,从而抑制破骨细胞形成,减少骨吸收,增加骨质和骨量^[17]。亦有研究发现,血管紧张素Ⅱ可促进成骨细胞中RANKL基因表达,从而加速细胞活化、分化^[18]。本研究结果显示,与假手术组相比,模型组和氯沙坦治疗组小鼠腰椎组织中OPG mRNA、RANK mRNA相对表达量均降低,而RANKL mRNA相对表达量和RANKL/OPG比值均升高;与模型组相比,氯沙坦治疗组小鼠腰椎组织中OPG mRNA、RANK mRNA相对表达量均升高,而RANKL mRNA相对表达量和RANKL/OPG比值均降低。提示在使用血管紧张素Ⅱ受体抑制剂氯沙坦干预后,可通过活化OPG-RANKL-RANK系统,降低RANKL/OPG比值而减少破骨细胞生成及成熟,从而减少骨流失。

综上所述,血管紧张素Ⅱ受体抑制剂可能通过促进骨形成和抑制骨吸收来减少负转换导致的骨丢失,从而改善去卵巢骨质疏松小鼠腰椎骨组织骨质疏松状态。

参考文献

[1] 潘福敏,王善金,麻彬,等.围绝经期女性腰椎间盘退变程度的MRI观察[J].脊柱外科杂志,2016,14(5): 297-300.

[2] Thulkar J, Singh S, Sharma S, et al. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis[J]. J Midlife Health, 2016, 7(3): 108-113.

[3] Colafella KM, Hilliard LM, Denton KM. Epochs in the

- depressor/pressor balance of the renin-angiotensin system [J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(10): 761-771.
- [4] 孙韬, 臧崇森, 许钟镐. 血管紧张素 II 1 型受体功能研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(14): 3591-3595.
- [5] Liu JX, Wang L, Zhang Y. Involvement of renin-angiotensin system in damage of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril on bone of normal mice [J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(6): 869-875.
- [6] Shuai B, Yang YP, Shen L, et al. Local renin-angiotensin system is associated with bone mineral density of glucocorticoid-induced osteoporosis patients [J]. Osteoporos Int, 2015, 26(3): 1063-1071.
- [7] Li H, Li RX, Wan ZM, et al. Counter-effect of constrained dynamic loading on osteoporosis in ovariectomized mice [J]. J Biomech, 2013, 46(7): 1242-1247.
- [8] 凌旭光, 姜安妮, 李洋, 等. 氯沙坦降低小鼠呼吸机相关性肺损伤及抑制肺组织内小窝蛋白-1 及 NOX4 的表达[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(12): 1739-1744.
- [9] 侯洋, 史建刚, 袁文. 骨形态发生蛋白 2 和富血小板血浆凝胶对兔骨髓间充质干细胞体外成软骨分化的影响[J]. 脊柱外科杂志, 2016, 14(6): 356-361.
- [10] 王啸, 刘禄林, 沈光思, 等. 雌激素下降合并铁蓄积对骨组织骨量影响的实验研究[J]. 中华骨科杂志, 2015, 35(10): 1011-1016.
- [11] Melo AD, Silveira H, Luciano FB, et al. Intestinal alkaline phosphatase: potential roles in promoting gut health in weanling piglets and its modulation by feed additives—a review [J]. Asian-Australas J Anim Sci, 2016, 29(1): 16-22.
- [12] Liu W, Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review) [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(5): 3212-3218.
- [13] Nakagami H, Osako MK, Morishita R. Potential effect of angiotensin II receptor blockade in adipose tissue and bone [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(17): 3049-3053.
- [14] 帅波, 沈霖, 杨艳萍, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂对去卵巢骨质疏松小鼠骨组织结构的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(3): 229-235.
- [15] Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts [J]. FASEB J, 2008, 22(7): 2465-2475.
- [16] Zhang Y, Wang L, Song Y, et al. Renin inhibitor aliskiren exerts beneficial effect on trabecular bone by regulating skeletal renin-angiotensin system and kallikrein-kinin system in ovariectomized mice [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(3): 1083-1092.
- [17] Xu F, Dong Y, Huang X, et al. Pioglitazone affects the OPG/RANKL/RANK system and increase osteoclastogenesis [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(3): 2289-2296.
- [18] Zhang Y, Zhang Y, Kou J, et al. Role of reactive oxygen species in angiotensin II: induced receptor activator of nuclear factor- κ B ligand expression in mouse osteoblastic cells [J]. Mol Cell Biochem, 2014, 396(1/2): 249-255.
- (收稿日期: 2017-07-22)
(本文编辑: 于 倩)

· 消息 ·

《脊柱外科杂志》荣获第三届“上海市高校优秀科技期刊奖”

为了不断提高上海市高校科技期刊的学术影响力, 激励高校期刊出版单位提高办刊综合质量, 上海市高校科技期刊研究会于2018年4—5月组织了“上海市高校精品·优秀·特色·最佳进步科技期刊奖”评选活动。经过多轮评估筛选, 《脊柱外科杂志》杂志荣获“上海市高校优秀科技期刊奖”。