

糖尿病对去势大鼠骨生物力学的影响

解琪琪^{1,2,3}, 李文洲^{1,2,3}, 邓亚军^{1,2,3}, 史卫东^{1,2,3}, 任恩惠^{1,2,3}, 马靖琳², 潘云燕¹, 康学文^{1,3}, 汪静^{1,2,3}

1. 兰州大学第二医院骨科, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省骨关节疾病研究重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学, 甘肃 兰州 730000

【摘要】目的:探讨I型糖尿病对去势大鼠骨组织的骨密度及生物力学参数的影响。**方法:**选取SPF级雌性3月龄SD大鼠40只,采用随机数字表法分成4组:假手术组(Sham组)、单纯去势组(A组)、糖尿病组(B组)、糖尿病合并去势组(C组),每组10只,A组进行双侧卵巢切除法制作骨质疏松大鼠模型,B组采用链脲佐菌素腹腔注射法制作糖尿病大鼠模型,C组进行手术摘除卵巢7d后腹腔注射链脲佐菌素制作糖尿病合并去势大鼠模型,成模后继续饲养3个月,处死大鼠,收集腰椎及股骨依次行双能X线检查、生物力学检测。**结果:**A、B、C组较Sham组骨密度下降明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$),其中C组各感兴趣部位下降最为明显,B组其次,A组下降相对不显著。A组下降部位以腰椎(全段、L₆、L₄、L₃)、整体股骨及其远心端和近心端较为明显,B组下降部位则是以腰椎(全段、L₃、L₂、L₁)及股骨的远心端和近心端明显,而C组各感兴趣区下降均显著,以腰椎(全段、L₁、L₂、L₃、L₄)及股骨远心端和近心端明显,L₆则相对下降不显著。A、B、C组较Sham组在股骨三点弯曲实验、腰椎压缩实验所得生物力学等指标显著下降,且趋势与骨密度变化趋势一致,C组下降最为显著。**结论:**I型糖尿病加剧去势大鼠骨密度及生物力学指标的下降,但骨丢失敏感部位与单纯去势大鼠部位却不尽相同,去势大鼠以腰椎(全段、L₆)及股骨远心端、近心端为骨丢失的最敏感区域,单纯I型糖尿病大鼠则则以腰椎(全段、L₃、L₂、L₁)及股骨的远心端和近心端为骨丢失敏感区域,而I型糖尿病合并去势大鼠是腰椎(L₁、L₂、L₃、L₄、全段)及股骨远心端和近心端为骨丢失敏感区域。

【关键词】I型糖尿病;去势大鼠;骨质疏松;骨密度;生物力学

【中图分类号】R318.01

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)09-1099-05

Effects of diabetes on bone biomechanics in ovariectomized rats

XIE Qiqi^{1,2,3}, LI Wenzhou^{1,2,3}, DENG Yajun^{1,2,3}, SHI Weidong^{1,2,3}, REN Enhui^{1,2,3}, MA Jinglin², PAN Yunyan¹, KANG Xuewen^{1,3}, WANG Jing^{1,2,3}

1. Department of Orthopaedics, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China; 2. Key Laboratory of Osteoarticular Disease of Gansu Province, Lanzhou 730000, China; 3. Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of type I diabetes on bone mineral density (BMD) and biomechanical parameters in ovariectomized rats. **Methods** Forty female Sprague-Dawley rats aged 3 months of SPF were randomly divided into 4 groups, namely sham operation group (Sham group), simple ovariectomized group (group A), diabetes group (group B), and diabetes combined with ovariectomized group (group C), with 10 rats in each group. The rats in group A were subjected to bilateral oophorectomy to establish osteoporotic rat models, and the rats in group B were treated with intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) to establish diabetic rat models. After 7 days of surgical removal of the ovary, the rats in group C were intraperitoneally injected with STZ and underwent lumbar compression test and femoral three-point bend test to prepare diabetes combined with ovariectomized models. The rats were kept for 3 months after modeling. Then the rats were sacrificed to collect lumbar vertebrae and femoral bone for dual-energy X-ray examination and biomechanical examination. **Results** The BMD in group A, B and C was significantly lower than that in Sham group, with statistical significance ($P < 0.05$), and the most significant BMD decrease in regions of interest was observed in group C, followed by group B and then group A. In group A, the BMD decreases at lumbar spine (the whole segment, L₆, L₄, L₃), the whole femur and its distal and proximal ends were the most obvious. In group B, the BMD decreases were mainly found at the lumbar vertebra (the whole segment, L₃, L₂, L₁) femurs, and the distal and proximal ends of the femur. In group C, the BMD at all regions of interest were significantly decreased, and the decreases

【收稿日期】2018-04-25

【基金项目】国家自然科学基金(81371230);兰州大学第二医院院内博士科研基金(ynbskyjj2015-1-01)

【作者简介】解琪琪,硕士研究生,研究方向:骨质疏松、骨生物力学,E-mail: 445629176@qq.com

【通信作者】汪静,博士,副主任医师,副教授,研究方向:骨质疏松、疼痛,E-mail: wang_jing@lzu.edu.cn

at the lumbar vertebrae (the whole segment, L₁, L₂, L₃, L₄), and the distal and proximal ends of the femur were relatively obvious when compared with the BMD decrease at the L₆. Compared with Sham group, group A, B and C showed significant decreases in the biomechanical parameters obtained with femoral three-point bending test and lumbar compression test, with a downtrend consistent with the change trend of BMD, and the decline in Group C was the most significant. **Conclusion** Type I diabetes aggravates the decrease of BMD and biomechanics in ovariectomized rats, but the site of bone loss sensitivity is not the same as that of ovariectomized rats. For ovariectomized rats, the most sensitive areas of bone loss were the lumbar vertebrae (the whole segment, L₆), and the distal and proximal ends of the femur; for diabetes rats, those were lumbar vertebrae (the whole segment, L₃, L₂, L₁), and the distal and proximal ends of the femur; and for diabetes combined with ovariectomized rats, those were lumbar vertebrae (L₁, L₂, L₃, L₄, the whole segments), distal and proximal ends of the femur.

Keywords: type I diabetes; ovariectomized rat; osteoporosis; bone mineral density; biomechanics

前言

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢疾病,随着城市化及久坐的生活习惯的改变等因素,糖尿病的发病率日趋升高。根据WHO的预测报告,2017年全球有4.51亿糖尿病病人,到2045年时,这个数字将增加到6.93亿,而2017年糖尿病患者的全球医疗支出为8 500亿美元^[1]。糖尿病骨质疏松症(Diabetic Osteoporosis, DO)为继发性骨质疏松症的一种,与骨骼之间的关系仍然存在争议,对患者的生活质量产生极大的影响,给其家庭乃至社会造成沉重负担^[2],因此,对糖尿病性骨质疏松症骨骼的研究具有重要意义。骨科生物力学是以骨骼肌肉系统为研究对象,研究骨受力后的力学特性和生物效应,直接反应骨的内在质量和性能,是一种评价骨脆性的理想指标^[3-4]。目前,大部分的研究都是以骨密度及骨计量等指标为标准探讨疾病的发生发展,而以生物力学角度的研究报道较少。本研究将通过建立I型糖尿病合并去势骨质疏松大鼠模型,探讨糖尿病对去势骨质疏松大鼠骨组织的骨密度和生物力学的影响,为后续的相关研究提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取购自中国农业科学院兰州兽医研究所实验动物中心的清洁级健康雌性3月龄SD大鼠40只,体质量180~220 g,实验动物合格证号:SCXK(甘)2014-0006-152。所有动物在甘肃省骨关节病研究重点实验室单笼饲养,动物室温度控制在21~25℃,相对湿度控制在50%~60%。适应性饲养1周后进行实验,12 h昼夜交替,自由进水进食,保持笼内清洁。

1.2 实验主要仪器及试剂

Accu-Chek Active 罗氏血糖仪、试纸(罗氏诊断有限公司);数字精密酸度计(PHS-3C, 上海生产);电

子体重秤(GM1302型, Mettler Toledo 生产);净水系统(Milli-QBiocel, Millipore, 美国生产);电子万能试验机(AG-X 50KN型, 日本岛津公司);骨密度检测仪(HOLOGIC Discovery Ci, 美国)。戊巴比妥钠(上海哈灵生物科技有限公司);1% STZ注射液(pH=4.2~4.5);用链脲佐菌素(STZ, Sigma公司)和柠檬酸钠、柠檬酸和双蒸水配制。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组及造模 雌性SD大鼠40只,适应性饲养1周后根据随机数字表将大鼠随机分为假手术组(Sham组)、单纯去势组(A组)、I型糖尿病组(B组)、I型糖尿病合并去势组(C组)。A组进行双侧卵巢切除法制作骨质疏松大鼠模型,B组采用STZ腹腔注射法制作糖尿病大鼠模型,C组进行手术摘除卵巢后腹腔注射STZ制作糖尿病合并去势大鼠模型。术后给予青霉素肌注3 d,持续喂养3个月后处死,取其左侧股骨和腰椎骨(L₁-L₆),用镊子和眼科剪小心去除骨组织上附着的软组织,用生理盐水浸透的纱布包裹好,当天立即依次行双能X线检查、股骨三点弯曲实验和腰椎压缩实验。

1.3.2 检测指标 骨密度(BMD)测定:处死大鼠后,剥离双侧股骨及腰椎L₁-L₆,放置于特定容器内,浸没于0.9%生理盐水中,在双能X线骨密度仪(HOLOGIC Discovery Ci)上进行测量,由专门技术人员对设备进行调试后并统一进行所有样本检测,最终由骨密度仪自带的小动物骨密度分析相关软件分析所获取的数据后,得出感兴趣区(其中股骨按三等分分为股骨近心端、股骨中段、股骨远心端)相应BMD值。生物力学测定:使用电子万能试验机进行股骨三点弯曲试验及腰椎压缩实验,去除L₃-L₄腰椎上下相关附件,并用细砂纸打磨成上下两个面平行的圆柱体。量取椎体矢状径、冠状径和高,将打磨好的椎体置于压缩工作台中心位置上,以1 mm/min实验速度对试样施加压应力,直至腰椎椎体破坏,记录载荷-位移曲线并计算出最大载荷和弹性模量;将待

测股骨放置于测试装置,设置跨距为 30 mm,加载速度为 2 mm/min。记录载荷-变形曲线和测量最大外径和最大内径、最小外径和最小内径,以及皮质骨厚度,计算出最大载荷、最大应力、弹性载荷和弹性应力。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 23.0 统计学软件进行统计学处理,计量数据用均数 \pm 标准差表示,进行单因素方差分析,方差齐采用 LSD 检验,方差不齐则校正后采用 Dunnett's t 多重检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 股骨、腰椎 BMD 检测结果

3 个月离体 BMD 检测结果表明,与 Sham 组相比,A、B 和 C 组均下降,且差异有统计学意义($P<0.05$),其中 C 组各感兴趣部位下降最为明显,B 组其次,A 组下降相对不显著。大鼠去卵巢 3 月后与 Sham 组相比,下降部位以腰椎(全段、 L_6 、 L_4 、 L_3)、整体股骨及其远心端和近心端较为明显,而 I 型糖尿病组(B 组)下降部位则是以腰椎(全段、 L_3 、 L_2 、 L_1)、股骨的远心端和近心端明显,对于 I 型糖尿病合并去势组(C 组)则各感兴趣区均下降,以腰椎(L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 、全段)及股骨远心端和近心端最为明显, L_6 则相对下降不显著。具体结果见表 1。

表 1 离体股骨和腰椎 DXA 扫描结果($\bar{x}\pm s, n=10$)

Tab.1 DXA scan results of femur *in vitro* and lumbar spine *in vitro* (Mean \pm SD, $n=10$)

Region of interest	Sham group	Group A	Group B	Group C
Left femur (ZQ)	0.256 \pm 0.007	0.234 \pm 0.007*	0.225 \pm 0.003**	0.158 \pm 0.005**
Left middle femur (ZZ)	0.234 \pm 0.017	0.228 \pm 0.006	0.177 \pm 0.004**	0.158 \pm 0.003**
Right middle femur (YZ)	0.216 \pm 0.017	0.188 \pm 0.006*	0.185 \pm 0.002**	0.159 \pm 0.004**
Right femur (YQ)	0.254 \pm 0.009	0.234 \pm 0.014*	0.189 \pm 0.004**	0.159 \pm 0.005**
Left femur proximal end (ZJ)	0.291 \pm 0.023	0.248 \pm 0.013*	0.176 \pm 0.004**	0.151 \pm 0.007**
Left femur distal (ZY)	0.278 \pm 0.016	0.204 \pm 0.004*	0.155 \pm 0.003**	0.134 \pm 0.003**
Right femur proximal end (YJ)	0.266 \pm 0.019	0.235 \pm 0.018*	0.148 \pm 0.003**	0.126 \pm 0.003**
Right femur distal end (YY)	0.254 \pm 0.011	0.198 \pm 0.004*	0.182 \pm 0.005**	0.147 \pm 0.003**
Lumbar segments (YZQ)	0.251 \pm 0.010	0.218 \pm 0.007*	0.168 \pm 0.006**	0.146 \pm 0.004**
6th lumbar vertebrae (L_6)	0.334 \pm 0.012	0.211 \pm 0.014*	0.271 \pm 0.013**	0.185 \pm 0.002**
5th lumbar vertebrae (L_5)	0.319 \pm 0.018	0.265 \pm 0.010*	0.190 \pm 0.012**	0.165 \pm 0.004**
4th lumbar vertebrae (L_4)	0.295 \pm 0.019	0.249 \pm 0.010*	0.186 \pm 0.016**	0.167 \pm 0.005**
Third lumbar vertebrae (L_3)	0.277 \pm 0.018	0.252 \pm 0.009*	0.182 \pm 0.012**	0.157 \pm 0.005**
Second lumbar vertebrae (L_2)	0.269 \pm 0.017	0.233 \pm 0.007*	0.170 \pm 0.013**	0.148 \pm 0.004**
First lumbar vertebrae (L_1)	0.263 \pm 0.013	0.229 \pm 0.009*	0.165 \pm 0.010**	0.144 \pm 0.003**

DXA: Dual energy X-ray absorptiometry; Sham group: Sham operation group; group A: Simple ovariectomized group; group B: Type 1 diabetes group; group C: Type 1 diabetes combined with ovariectomized group; Compared with Sham group, * $P<0.05$; Compared with group A, ** $P<0.05$

2.2 骨生物力学变化

大鼠股骨干三点弯曲实验结果显示,A、B、C 组股骨的最大载荷、最大应力、弹性载荷、弹性应力与 Sham 组相比均下降,且具有统计学差异($P<0.05$),下降趋势与 BMD 数据一致,C 组下降最为显著,B 组其次。B 组与 C 组各项力学性能指标均低于 A 组,差异显著($P<0.05$)。在三点弯曲试验中,A、B 组实验结束时骨皮质仍未完全断开,而 C 组部分股骨则完全分为两部分。具体结果见表 2。

腰椎压缩试验参数见表 3。大鼠 L_3 、 L_4 腰椎压缩实验结果显示,A、B、C 组第 3 腰椎和第 4 腰椎的弹性模量、最大载荷与 Sham 组相比均下降,且具有统计学差异($P<0.05$),下降趋势与骨密度、三点弯曲数据一致,C 组下降最为显著,B 组其次。B 组与 C 组各项力学性能指标均低于 A 组,差异显著($P<0.05$)。在腰椎压缩实验中,A、B 组实验结束时腰椎表面完好,而 C 组大多数表现为爆裂性骨折(劈开)。

表2 股骨干三点弯曲实验法骨生物力学参数变化($\bar{x} \pm s, n=10$)Tab.2 Changes of biomechanical parameters in femoral three-point bending test ($Mean \pm SD, n=10$)

Group	Elastic modulus/Gpa	Maximum load/N	Maximum stress/Mpa	Elastic load/N	Elastic stress/Mpa
Sham	2.29±0.14	187.88±6.09	443.60±12.07	173.50±7.45	407.55±12.15
A	2.00±0.09*	157.36±5.49*	397.51±11.85*	139.00±6.97*	352.57±12.26*
B	1.66±0.08* [#]	120.86±8.15* [#]	321.53±10.42* [#]	108.78±9.23* [#]	304.17±9.68* [#]
C	0.89±0.12* [#]	91.38±7.20* [#]	226.19±12.28* [#]	89.68±8.37* [#]	201.92±10.40* [#]

Compared with Sham group, * $P<0.05$; Compared with group A, [#] $P<0.05$

表3 腰椎压缩法骨生物力学参数变化($\bar{x} \pm s, n=10$)Tab.3 Changes of biomechanical parameters in lumbar compression test ($Mean \pm SD, n=10$)

Lumbar spine	Group	Elastic modulus/Gpa	Maximum load/N
3rd lumbar spine	Sham	1.02±0.07	190.65±6.01
	A	0.72±0.05*	128.94±7.21*
	B	0.49±0.07* [#]	96.86±6.51* [#]
	C	0.06±0.03* [#]	66.13±6.56* [#]
4th lumbar spine	Sham	1.04±0.08	190.11±5.26
	A	0.71±0.07*	130.84±5.86*
	B	0.52±0.05* [#]	93.21±7.71* [#]
	C	0.08±0.03* [#]	63.18±9.04* [#]

Compared with Sham group, * $P<0.05$; Compared with group A, [#] $P<0.05$

3 讨论

骨质疏松症是以骨密度降低和骨结构受损为主要特征的一类疾病,主要包括两种类型:原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症。原发性骨质疏松症主要是由于更年期女性雌激素分泌不足引起,而继发性骨质疏松则是由代谢疾病、代谢紊乱、器官功能障碍、营养不良及各种药物的副作用等因素导致的^[5-6]。I型糖尿病是导致继发性骨质疏松的一种自身免疫性疾病,发病机制为胰腺 β 细胞被破坏,导致胰岛素分泌减少,进而引发高血糖环境,糖尿病性骨质疏松患者临床常表现为髓部、股骨颈和脊柱等部位骨量减少,严重时发生病理性骨折,其病因复杂,在动物和人体模型中进行研究已经证明I型糖尿病减少骨小梁和皮质骨密度并增加骨折风险^[7-8]。目前众多检测BMD的方法中,DXA被公认为是诊断骨质疏松的金标准^[9-10]。也有研究表明II型糖尿病患者发生骨折的概率明显高于正常人群,但其BMD反而升高^[10-11]。BMD值存在部分缺陷,不能全面评估骨质疏松性骨折,需综合考虑其它危险因素的作用。

骨脆性增加表示骨易发生骨折,通常以骨强度大小定义,骨强度高则脆性小,骨强度低则脆性大,两者呈反比例关系;生物力学是骨量、骨皮质厚度及骨的材料特性的综合反映,从生物力学角度来看,骨脆性不仅仅由骨强度来定义,而是由生物力学中的强度、脆性、弹性模量等众多指标组成^[12-13]。生物力学已广泛应用于骨强度评定,但因其检测方法的破坏性,只适用于离体骨,在体骨只能通过建立模型有限元分析间接评定人体生物力学^[12-13];动物模型则可用于模拟骨质疏松,探讨I型糖尿病对去势大鼠骨组织影响的模型大多是去势动物模型基础上继续构建I型糖尿病模型。弹性载荷表示骨组织发生断裂前能承受的最大力,弹性模量表示骨组织的内在硬度,这两项指标是骨生物力学中众多指标具有代表性的两大指标,故本研究选取最大载荷和弹性模量来研究糖尿病对去势大鼠的骨组织生物力学属性的影响。

之前研究表明,大鼠骨质疏松模型骨丢失方式和骨丢失率与绝经后骨质疏松患者存在明显差异^[14-15]。本研究结果显示,去势3月大鼠不同骨骼部位及其不同区域,BMD的丢失率显然不同,以腰椎(全段、L₆、L₄、L₃)、整体股骨及其远心端和近心端丢失较为明显,提示这些区域是大鼠去卵巢后松质骨丢失的最敏感区,这与之前的研究结果基本一致^[14],而I型糖尿病组(B组)下降部位则是以腰椎(全段、L₃、L₂、L₁)、股骨的远心端和近心端明显,对于I型糖尿病合并去势组(C组)则各感兴趣区均下降,以腰椎(L₁、L₂、L₃、L₄、全段)及股骨远心端和近心端最为明显,L₆则相对下降不显著。以上结果均表明糖尿病与去势所造成的大鼠骨丢失部位不一致,骨丢失的敏感区提示我们后续的骨质疏松动物模型研究BMD测量位置的选取。通过本研究结果可得出,单纯去势骨质疏松大鼠局部BMD测量评估时建议选取腰椎全段、股骨远心端及股骨近心端作为参照部位,而I型糖尿病导致骨质疏松大鼠则建议选取腰椎(L₁-

L₅)、股骨远心端,对于 I 型糖尿病合并去势骨质疏松大鼠因 L₆ 下降不显著,建议选取(L₂-L₅)、股骨远心端作为测量部位;而对于生物力学部位的选择,腰椎 L₃、L₄ 受干扰因素较小,适合选取。

综上所述, I 型糖尿病加剧去势大鼠 BMD 及生物力学的下降,但骨丢失部位与单纯去势大鼠部位却不尽相同, I 型糖尿病可能加剧了大鼠上腰段(L₁-L₃)骨丢失,也有可能引起骨量的再分布,其分子机制有待进一步深入研究。BMD 和生物力学参数的测量对骨质疏松症动物模型的建立及后续相关机制研究有重要意义。

【参考文献】

- [1] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281.
- [2] ZHENG Z G, ZHANG X, ZHOU Y P, et al. Anhydrocaritin, a SREBPs inhibitor, inhibits RANKL-induced osteoclastic differentiation and improves diabetic osteoporosis in STZ-induced mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 809: 156-162.
- [3] TURNER C H. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality[J]. *Osteoporos Int*, 2002, 13(2): 97-104.
- [4] GLATT V, EVANS C H, TETSWORTH K. A concert between biology and biomechanics: the influence of the mechanical environment on bone healing[J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 678.
- [5] FERRARI S L. Osteoporosis: romosozumab to rebuild the foundations of bone strength[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(3): 128. doi: 10.1038/nrrheum.
- [6] CANALIS E. Management of endocrine disease: novel anabolic treatments for osteoporosis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(2): R33-R44.
- [7] RAEHTZ S, BIERHALTER H, SCHOENHERR D, et al. Estrogen deficiency exacerbates type 1 diabetes-induced bone TNF-alpha expression and osteoporosis in female mice[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(7): 2086-2101.
- [8] LEIDIG-BRUCKNER G, GROBHOLZ S, BRUCKNER T, et al. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *BMC Endocr Disord*, 2014, 14: 33. doi: 10.1186/1472-6823-14-33.
- [9] KANIS J A, JOHNELL O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(3): 229-238.
- [10] SCHACTER G I, LESLIE W D. DXA-based measurements in diabetes: can they predict fracture risk?[J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(2): 150-164.
- [11] COMPSTON J. Type 2 diabetes mellitus and bone[J]. *J Intern Med*, 2018, 283(2): 140-153.
- [12] TURNER C H. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality[J]. *Osteoporos Int*, 2002, 13(2): 97-104.
- [13] KARIM L, BOUXSEIN M L. Effect of type 2 diabetes-related non-enzymatic glycation on bone biomechanical properties[J]. *Bone*, 2016, 82: 21-27.
- [14] 安喜光. 去势对大鼠骨量的影响及力学研究[D]. 长春: 吉林大学, 2007.
AN X G. The study of the value of bone lost of the mice ovariectomized and influenced of machanical load of mouse tibia [D]. Changchun: Jilin University, 2007.
- [15] 伍贤平, 廖二元, 邓小戈, 等. 女性随年龄增长不同骨骼部位的骨丢失[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1998, 14(6): 352-355.
WU X P, LIAO E Y, DENG X G, et al. Age-related bone loss at various skeletal sites in healthy women[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 1998, 14(6): 352-355.

(编辑:黄开颜)