

周浩伟,王秉谦,张宇辰,等. 基于数据挖掘的骨质疏松症动物模型建立与分析 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(8): 1042-1050.

Zhou HW, Wang BQ, Zhang YC, et al. Establishment and analysis of animal models of osteoporosis based on data mining [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(8): 1042-1050.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.08.010

基于数据挖掘的骨质疏松症动物模型建立与分析

周浩伟¹,王秉谦¹,张宇辰¹,潘亚磊^{1,2*}

(1. 陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046;2. 陕西中药资源产业化省部共建协同创新中心,秦药特色资源研究开发国家重点实验室(培育),陕西省创新药物研究中心,陕西 咸阳 712083)

【摘要】 目的 探讨骨质疏松症动物模型的建立要素及检测指标,为骨质疏松症动物模型的标准化提供参考。**方法** 在中国知网、万方、维普和 PubMed 数据库中检索近 10 年收录的骨质疏松症动物实验文献,归纳实验动物种类、造模方式、检测指标等要素,用 Excel、SPSS Modeler 18.0 进行数据分析。**结果** 共纳入符合条件的文献 457 篇。原发性骨质疏松症动物模型以大鼠手术去卵巢为主,继发性骨质疏松症动物模型以糖皮质激素类药物诱导为主。检测指标主要包括骨密度、血清骨代谢相关生化指标、骨组织形态及病理观察、骨微结构、骨生物力学等。**结论** 目前骨质疏松症动物模型以雌性大鼠去卵巢手术和糖皮质激素类药物诱导为主,但尚未建立统一标准。骨质疏松模型需要骨密度、血清骨代谢相关生化指标、骨组织形态及病理观察、骨微结构和骨生物力学的综合判定。

【关键词】 骨质疏松症;动物模型;数据分析;造模方式;检测指标

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 08-1042-09

Establishment and analysis of animal models of osteoporosis based on data mining

ZHOU Haowei¹, WANG Bingqian¹, ZHANG Yuchen¹, PAN Yalei^{1,2*}

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China. 2. Co-construction Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine Resources Industrialization by Shaanxi & Education Ministry State, Key Laboratory of Research & Development of Characteristic Qin Medicine Resources (Cultivation), Shaanxi Innovative Drug Research Center, Xianyang 712083)

Corresponding author: PAN Yalei. E-mail: panyalei588@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the elements of establishment and test indexes of osteoporosis animal models to provide a reference for standardization of the osteoporosis animal model. **Methods** Literature related to animal models of osteoporosis in the past 10 years was retrieved from China Knowledge Network, Wanfang, VIP, and PubMed databases. These data were analyzed using Excel and SPSS Modeler 18.0 to summarize the types of experimental animals, modeling method, and test indexes. **Results** A total of 457 studies were screened and included. Animal models of primary osteoporosis were mainly established in ovariectomized rat. The animal models of secondary osteoporosis were mainly established by glucocorticoid drugs. The main test indexes were bone mineral density, serum biochemical indexes related to

【基金项目】陕西省教育厅协同创新项目(22JY021),陕西省自然科学基金基础研究计划(2021JM-471),国家自然科学基金项目(81703777)。Funded by Collaborative Innovation Project of Shaanxi Provincial Education Department (22JY021), Natural Science Basic Research Program of Shaanxi Province(2021JM-471), National Natural Science Foundation of China (81703777).

【作者简介】周浩伟(1997—),男,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治骨代谢疾病。Email:384107064@qq.com

【通信作者】潘亚磊(1984—),男,副教授,博士,硕士生导师,研究方向:中药防治骨代谢性疾病及抗炎免疫药理。Email:panyalei588@163.com

bone metabolism, bone tissue morphology and pathological observations, bone microstructure, and bone biomechanics.

Conclusions At present, ovariectomy and glucocorticoid induction in rats are the main method to establish osteoporosis models. A uniform standard has not been established for animal models of osteoporosis. Osteoporosis models require comprehensive evaluation by bone mineral density, serum biochemical indexes related to bone metabolism, bone tissue morphology and pathological observations, bone microstructure, and bone biomechanics.

【Keywords】 osteoporosis; animal models; data analysis; molding methods; testing indexes
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

骨质疏松症是一种以骨量低,骨组织微结构损坏,导致骨骼脆性增加,容易发生骨折为特征的全身性骨病^[1]。虽然目前抗骨质疏松症的药物种类和数量较多,但在疗效和减少不良反应上均有待改进,如骨吸收抑制剂双膦酸盐类可能会增加非典型股骨骨折和下颌骨坏死;骨形成促进药物甲状旁腺素类似物不建议长期使用,且需谨慎用于具有骨肉瘤潜在风险的患者^[2]。因此骨质疏松症的治疗药物仍是当前研究热点,而构建骨质疏松症动物模型是研究相关药物不可或缺的重要途径。本研究检索近 10 年来骨质疏松症相关动物实验研究文献,筛选出国内外期刊公开发表的有关骨质疏松症动物模型的实验研究论文,采用数据挖掘的方式对骨质疏松症动物模型的动物种类、造模方式、检测指标进行阐述,为今后骨质疏松症建模研究提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

在中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed 数据库中检索 2013 年 01 月 01 日 ~ 2023 年 01 月 01 日有关骨质疏松症动物实验相关文献,使用高级检索,中文以“骨质疏松”和“动物模型”为主题检索;英文以“Osteoporosis”AND“models animal”为主题词检索。共搜索出 3810 条结果。

1.2 文献筛选标准

纳入标准:明确为骨质疏松症动物实验且数据详细的文献。排除标准:(1)剔除动物模型不明、合并骨质疏松、骨质疏松为其他疾病并发症、数据不全及存在缺漏的文献;(2)剔除综述、理论研究、学位论文、会议类文献。最终仅选用模型条件完备(动物种类、性别、造模方式、检测指标等明确)的且可获得全文的期刊文献,总计 457 篇,其中中文 224 篇,英文 233 篇。

1.3 统计学分析

应用 Excel 软件,将纳入的 457 篇文献中的实

验动物种类、体重、性别、造模方式、检测仪器、检测指标等信息汇总整理成骨质疏松症动物模型数据库。动物种类、名称等均参照《实验动物与动物实验技术》进行规范^[3]。使用 Excel 进行频次分析,采用 SPSS Modeler 18.0 对检测指标进行关联规则分析。

2 结果

2.1 实验动物类别

在筛选后的 457 篇文献中,频数和占比前 5 的骨质疏松症模型动物分别为:大鼠(315 次,68.9%)、小鼠(84 次,18.4%)、兔子(19 次,4.2%)、斑马鱼(14 次,3.1%)、羊(13 次,2.8%);此外,鲮鱼和树鼩为 3 次,食蟹猴为 2 次,猪、豚鼠、狗和鸡各 1 次。

大鼠和小鼠是骨质疏松症动物模型首选动物。其次是兔子,相对于大、小鼠而言,兔子的耳朵硕大,耳缘静脉取血方便,便于长期动态观察血清生化代谢相关指标等。羊作为较大体型的动物,易其骨骼标本易用作力学相关实验。但兔子和羊的造模成本较高,饲养时间长,模型稳定性有待进一步研究。斑马鱼具有成本低、易饲养、造模周期短、给药简单等优点,且与哺乳动物基因高度同源性,因而近年来使用斑马鱼建立骨质疏松症模型逐渐引起研究者的关注^[4]。但斑马鱼仍具有造模方式单一、难以连续观测等缺点,在研究时应根据所考察指标选择使用。

2.2 造模方式

在文献数据库中,骨质疏松症造模方式和占比统计结果为:手术造模占比 72.6%,药物诱导造模占比 19.5%,手术合并药物造模方式占比 4.8%。此外,还包括少量其他造模方式如饮食诱导、缺铁性贫血、酒精刺激、基因调控等。

手术造模具有效果稳定、可复制性强、实验结果可信度大、应用较为广泛等优点。但手术创伤初期引起的应激反应会干扰血清代谢等检测指标,手术造模所需周期也较长。药物造模的优点为建模

周期短、操作简便。但药物造模的成模效果不稳定,停用药物后骨量丢失会逆转,而药物过量则会造成骨坏死、免疫抑制等并发症。

2.2.1 手术造模

在 332 篇手术造模文献中,频数和占比前 3 位的为:去卵巢(320 次,96.4%)、去睾丸(6 次,1.8%)、去坐骨神经(3 次,0.9%);此外,去臂丛神经、切除静脉和去 5/6 肾各出现 1 次。

去卵巢是首选手术造模方式,其可模拟妇女绝经后骨质疏松症。在去卵巢手术文献中,背部入路占比 28.1%,腹部入路占比 17.8%,其余未明确手术入路方式。从腹部入路摘除卵巢时,容易找到卵巢,操作相对简单、易行^[5]。但动物爬行时腹部在垫料上摩擦,加之啮齿类动物会舔舐伤口,使得伤口较易撕裂或感染。从大鼠背部做切口摘除卵巢时,需要在背部正中线做一个 2 cm 左右的切口,大鼠背部肌肉发达,较腹部入路缝合复杂,但具有不易感染、脱线和伤口愈合更快等优点^[6]。

2.2.2 药物诱导造模

药物诱导是研究继发性骨质疏松症的造模方法。有明确给药途径、给药剂量和造模时间的中文文献统计见表 1,英文文献统计见表 2。造模所用大鼠体重大多在 180 ~ 300 g 之间;小鼠的体重在 18 ~ 27 g 之间。动物在成年之前,体重和月龄呈正相关,目前骨质疏松症药物诱导造模所用大鼠和小鼠的月龄跨度较大,这可能会因动物的月龄差异导致骨质疏松症形成系统误差。造模所用药物种类,中文文献维甲酸和糖皮质激素类(地塞米松、氢化可的松、甲泼尼龙、强的松)各约占据一半,英文文献除 1 例维甲酸,其余全部为糖皮质激素类。从给药途径来看,维甲酸均采用灌胃法,糖皮质激素类则采用注射方式,但注射部位包括肌肉注射、皮下注射、腹腔注射、腹膜内注射、静脉注射等。从给药剂量来看,维甲酸给药剂量较集中采用 70 ~ 100 mg/kg;糖皮质激素类则差异较大,如地塞米松肌肉注射剂量为 1 ~ 21 mg/kg。

2.3 检测指标

骨质疏松症动物实验常用检测指标见表 3。骨密度测定常采用双能 X 射线骨密度仪,其以 X 射线通过动物组织时的衰减差异来分析骨骼和软组织的数量,能够量化实验动物的骨密度,测量结果准确性和精确性高,是骨质疏松症无创性检查的金标

准^[50]。血清骨代谢相关生化指标包含骨钙素、I 型胶原氨基端前肽、I 型胶原 C 端交联肽、甲状旁腺素、25-羟基维生素、骨特异性碱性磷酸酶、酸性磷酸酶等,同时也测定钙、镁及磷等元素含量变化,从而反映骨代谢变化,有助于评估骨质疏松症的模拟状态或者疗效^[51]。Micro-CT 可分析骨骼微结构得到包括骨体积/组织体积(BV/TV)、骨表面/骨体积(BS/BV)、小梁数(Tb.N)和小梁厚度(Tb.Th)、小梁分离(Tb.Sp)和结构模型指数(SMI)等参数,实现对骨骼三维结构的重建,此外 Micro-CT 还可检测股骨组织微血管形态^[52]。与三维的骨微结构相比,制作骨切片在平面上可观察骨组织形态和病理状态,采用苏木精-伊红(HE)染色、油红 O 染色、Masson 染色、甲苯胺蓝、丽春红等染色法及钙黄绿素、四环素等荧光标记后可间接动态考察骨组织中骨代谢状态。骨生物力学测试方法有轴向压缩实验、扭转实验、轴向拔出实验、三点弯曲实验和四点弯曲实验等,其中三点弯曲实验使用频数最高,占比为 55.9%。骨生物力学测定部位频率由高到低为股骨、胫骨、腰椎骨和肱骨。常用骨生物力学测定指标及使用频率占比为最大应力(84.4%)、最大载荷(79.8%)、刚度(42.2%)、弹性模量(37.7%),此外还包括压缩模量、杨氏模量和能量等指标。最大应力是导致骨断裂所需要最大的力,能够直观地评价骨质疏松症发生骨折的可能性。最大载荷是骨骼能承受的极限载荷,体现的是骨骼的韧性及抵抗外力的损伤能力,提升骨最大载荷可以显著降低骨折发生的风险。表 3 为单项检测指标占统计文献的比例,占比相加不等于 1。

2.4 关联规则分析

采用经典的 Apriori 算法进行关联规则分析进一步挖掘骨质疏松症各指标间的联系。设置支持度为 10%、置信度为 50%、最大前项数为 5、增益 > 1,共计得到 6 组配对。检测指标关联情况见图 1,关联规则分析结果见表 4。结果显示,血清骨代谢相关生化指标、骨微结构和骨组织形态/病理观察均与骨密度两两紧密联系,表明这些指标与骨密度一起均为评价骨质疏松症的重要依据。此外,虽然骨生物力学/骨强度与骨密度关联性较弱,对评价骨质疏松症作用较小,但测量生物力学是预测骨质疏松症最常见并发症骨折的有利方式,在今后研究中应引起重视。

表 1 骨质疏松症药物诱导造模中文文献统计

Table 1 Statistics of Chinese literature on drug induced modeling of osteoporosis

种类 Species	体重 Weight	药物 Drug	途径 Administration	剂量(单次) Dose(single)	造模时间 Time	参考文献 References
大鼠 Rat	—	地塞米松 Dexamethasone	腹腔注射 Intraperitoneal injection	1.0 mg/kg	每天 1 次,2 周 Once a day, 2 weeks	[7]
小鼠 Mouse	—	氢化可的松 Hydrocortisone	皮下注射 Hypodermic injection	20.0 mg/kg	每天 1 次,1 周 Once a day, 1 week	[8]
小鼠 Mouse	23 ~ 27 g	维甲酸 Retinoic acid	灌胃 Gavage	150.0 mg/kg	每天 1 次,2 周 Once a day, 2 weeks	[9]
大鼠 Rat	250 ~ 300 g	维甲酸 Retinoic acid	灌胃 Gavage	70.0 mg/kg	每天 1 次,2 周 Once a day, 2 weeks	[10]
小鼠 Mouse	22 ~ 24 g	维甲酸 Retinoic acid	灌胃 Gavage	70.0 mg/kg	每天 1 次,2 周 Once a day, 2 weeks	[11]
大鼠 Rat	—	地塞米松 Dexamethasone	肌内注射 Intramuscular injection	21.0 mg/kg	每天 1 次,4 周 Once a day, 4 weeks	[12]
大鼠 Rat	280 ~ 300 g	维甲酸 Retinoic acid	灌胃 Gavage	70.0、110.0 mg/kg	每天 1 次,2 周 Once a day, 2 weeks	[13]
小鼠 Mouse	20 ~ 25 g	地塞米松 Dexamethasone	皮下注射 Hypodermic injection	50.0 mg/kg	每天 1 次,5 周 Once a day, 5 weeks	[14]
大鼠 Rat	240 ~ 260 g	维甲酸 Retinoic acid	灌胃 Gavage	70.0 mg/kg	每天 1 次,2 周 Once a day, 2 weeks	[15]
大鼠 Rat	240 ~ 260 g	维甲酸 Retinoic acid	灌胃 Gavage	80.0、100.0、 120.0 mg/kg	每天 1 次,2 周 Once a day, 2 weeks	[16]
大鼠 Rat	280 ~ 320 g	维甲酸 Retinoic acid	灌胃 Gavage	100.0 mg/kg	每天 1 次,9 周 Once a day, 9 weeks	[17]
大鼠 Rat	250 ~ 350 g	维甲酸 Retinoic acid	灌胃 Gavage	80.0 mg/kg	每天 1 次,2 周 Once a day, 2 weeks	[18]
大鼠 Rat	140 ~ 200 g	地塞米松 Dexamethasone	肌内注射 Intramuscular injection	1.0 mg/kg	每周 2 次,6 周 Twice a week, 6 weeks	[19]
大鼠 Rat	180 ~ 200 g	地塞米松 Dexamethasone	肌内注射 Intramuscular injection	2.5 mg/kg	每周 2 次,9 周 Twice a week, 9 weeks	[20]
大鼠 Rat	100 g	甲泼尼龙 Methylprednisolone	灌胃 Gavage	0.3 mg/kg	每天 1 次,18 周 Once a day, 18 weeks	[21]
大鼠 Rat	260 ~ 300 g	地塞米松 Dexamethasone	肌内注射 Intramuscular injection	1.0 mg/kg	每周 3 次,8 周 Three times a week, 8 weeks	[22]
小鼠 Mouse	18 ~ 22 g	地塞米松 Dexamethasone	肌内注射 Intramuscular injection	1.0 mg/kg	每周 2 次,6 周 Twice a week, 6 weeks	[23]
大鼠 Rat	240 ~ 260 g	地塞米松 Dexamethasone	肌内注射 Intramuscular injection	1.0 mg/kg	每天 1 次,13 周 Once a day, 13 weeks	[24]
大鼠 Rat	210 ~ 290 g	地塞米松 Dexamethasone	肌内注射 Intramuscular injection	2.5 mg/kg	每周 2 次,9 周 Twice a week, 9 weeks	[25]
大鼠 Rat	—	维甲酸 Retinoic acid	灌胃 Gavage	80.0 mg/kg	每天 1 次,20 d Once a day, 20 d	[26]
大鼠 Rat	185 ~ 215 g	维甲酸 Retinoic acid	灌胃 Gavage	70.0 mg/kg	每天 1 次,4 周 Once a day, 4 weeks	[27]

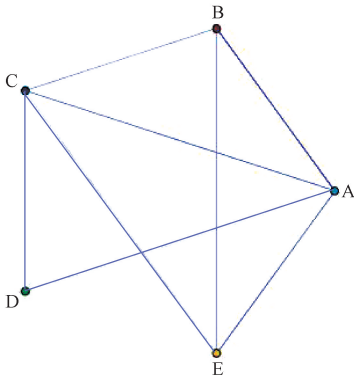
表 2 骨质疏松症药物诱导造模英文文献统计

Table 2 Statistics of English literature on drug induced modeling of osteoporosis

种类 Species	体重 Weight	药物 Drug	途径 Administration	剂量(单次) Dose(sigle)	造模时间 Time	参考文献 References
大鼠 Rat	130 ~ 150 g	地塞米松 Dexamethasone	皮下注射 Hypodermic injection	0. 1 mg/kg	每天 1 次, 9 周 Once a day, 9 weeks	[28]
小鼠 Mouse	—	地塞米松 Dexamethasone	腹腔注射 Intraperitoneal injection	10. 0 mg/kg	每天 1 次, 3 周 Once a day, 3 weeks	[29]
大鼠 Rat	230 ~ 270 g	强的松 Prednisone	肌肉注射 Intramuscular injection	15. 0 mg/kg	每周 2 次, 12 周 Twice a week, 12 weeks	[30]
大鼠 Rat	240 ~ 280 g	甲基强的松龙 Methylprednisolone	皮下注射 Hypodermic injection	5. 0 mg/kg	每天 1 次, 4 周 Once a day, 4 weeks	[31]
大鼠 Rat	190 ~ 230 g	甲基强的松龙 Methylprednisolone	口服 Oral	10. 0 mg/kg	每天 1 次, 3 周 Once a day, 3 weeks	[32]
大鼠 Rat	180 ~ 220 g	地塞米松 Dexamethasone	尾静脉注射 Caudal injection	2. 5 mg/kg	每周 2 次, 8 周 Twice a week, 8 weeks	[33]
小鼠 Mouse	21. 0 ± 2. 4 g	地塞米松 Dexamethasone	腹膜内注射 Intraperitoneal injection	50. 0 mg/kg	每天 1 次, 4 周 Once a day, 4 weeks	[34]
大鼠 Rat	256. 98 ± 18. 18 g	地塞米松 Dexamethasone	静脉注射 Intravenous injection	5. 0 mg/kg	每周 2 次, 16 周 Twice a week, 16 weeks	[35]
大鼠 Rat	250 ~ 300 g	地塞米松 Dexamethasone	皮下注射 Hypodermic injection	1. 0 mg/kg	2 d 1 次, 3 周 Every other day, 3 weeks	[36]
小鼠 Mouse	20 ~ 22 g	地塞米松 Dexamethasone	肌内注射 Intramuscular injection	5. 0 mg/kg	每周 3 次, 12 周 Three times a week, 12 weeks	[37]
大鼠 Rat	—	甲基强的松龙 Methylprednisolone	皮下注射 Hypodermic injection	3. 5 mg/kg	每天 1 次, 8 周 Once a day, 8 weeks	[38]
大鼠 Rat	250 ~ 270 g	醋酸泼尼松龙 Prednisolone acetate	灌胃 Gavage	5. 0 mg/kg	每天 1 次, 13 周 Once a day, 13 weeks	[39]
大鼠 Rat	—	地塞米松 Dexamethasone	皮下注射 Hypodermic injection	5. 0 mg/kg	每周 3 次, 4 周 Three times a week, 4 weeks	[40]
小鼠 Mouse	—	甲基强的松龙 Methylprednisolone	皮下注射 Hypodermic injection	2. 1 mg/kg	每天 1 次, 4 周 Once a day, 4 weeks	[41]
小鼠 Mouse	—	甲基强的松龙 Methylprednisolone	—	2. 8 mg/kg	每天 1 次, 4 周 Once a day, 4 weeks	[42]
小鼠 Mouse	—	甲基强的松龙 Methylprednisolone	灌胃 Gavage	15. 0 mg/kg	2 d 1 次, 2 周 Every other day, 2 weeks	[43]
大鼠 Rat	190 ~ 260 g	维甲酸 Retinoic acid	—	70. 0 mg/kg	每天 1 次, 2 周 Once a day, 2 weeks	[44]
小鼠 Mouse	—	甲基强的松龙 Methylprednisolone	—	0. 8、2. 8、4. 0 mg/kg	每天 1 次, 3 周 Once a day, 3 weeks	[45]
小鼠 Mouse	20 ~ 22 g	地塞米松 Dexamethasone	腹腔注射 Intraperitoneal injection	20. 0 mg/kg	每天 1 次, 5 周 Once a day, 5 weeks	[46]
小鼠 Mouse	—	甲基强的松龙 Methylprednisolone	植入 Implantation	1. 4、2. 1 mg/kg	每天 1 次, 13 周 Once a day, 13 weeks	[47]
小鼠 Mouse	—	皮质酮 Corticosterone	皮下植入 Hypodermic injection	1. 5 mg	—	[48]
大鼠 Rat	—	醋酸泼尼松龙 Prednisolone acetate	口服灌胃 Gavage	1. 5、3. 0、6. 0 mg/kg	每天 1 次, 13 周 Once a day, 13 weeks	[49]

表 3 骨质疏松症动物模型检测指标
Table 3 Testing indexes of osteoporosis animal model

检测指标 Detection index	仪器/方法 Instrument/method	频数 Frequency	占比(%) Proportion(%)
骨密度 Bone mineral density	双能 X 射线骨密度仪 Dual-energy X-ray densitometer	267	58.4
血清骨代谢相关生化指标 Serum biochemical indexes related to bone metabolism	ELISA 试剂盒/生化分析仪 ELISA kit/Biochemical analyzer	217	47.5
骨微结构 Bone microstructure	微计算机断层扫描技术/电子计算机断层扫描仪 Mirco-CT/CT	217	47.5
骨组织形态及病理观察 Bone tissue morphology and pathological observation	显微镜/图像数字分析仪/病理染色 Microscope/Image digital analyzer/Pathological staining	188	41.1
骨生物力学 Bone biomechanics	电子万能试验机/生物力学测试仪 Electronic universal laboratory machine/Biomechanical testing machine	109	23.9



注:A:骨密度;B:血清骨代谢相关生化指标;C:骨微结构;D:生物力学;E:骨组织形态及病理观察。(下表同)

图 1 检测指标网络关联图

Note. A. Bone mineral density. B. Serum biochemical indexes related to bone metabolism. C. Bone microstructure. D. Bone biomechanics. E. Bone tissue morphology and pathological observation. (The same in the following tables)

Figure 1 Network association diagram of testing indexes

表 4 骨质疏松症检测指标关联规则分析
Table 4 Analysis of association rules of osteoporosis testing indexes

指标组合 Index combination	支持度 Support	置信度 Confidence	增益 Gain
D/B-A	10.941%	68.000%	1.164
D-A	23.851%	60.550%	1.036
E/B-A	19.475%	59.551%	1.019
B-A	47.484%	59.447%	1.018
D/A-B	14.442%	51.515%	1.085
E/A-B	22.976%	50.476%	1.063

3 讨论

骨质疏松症动物模型的建立是研究其发病机

制和研发新药的关键步骤。本文通过统计近 10 年国内外骨质疏松症实验动物种类,发现虽然所用动物种类较广,但就目前而言骨质疏松症动物模型造模大多选取大鼠和小鼠。大鼠骨骺板缺乏真正闭合以及与人类的骨骼差异大,作为骨质疏松症模型存在一定缺陷^[53],但因其遗传背景清楚、易操作、价格较低的特点^[54],常作为造模首选。在原发性骨质疏松症模型中,雌性大鼠手术去卵巢是美国食品和药品管理局和世界卫生组织推荐的研究绝经后骨质疏松症模型^[55]。而继发性骨质疏松症模型以糖皮质激素类药物诱导大鼠为主。笔者通过分析文献认为骨质疏松症动物造模存在以下三点有待改进之处:第一,药物诱导造模给药剂量和造模时间差异较大,这些可能会显著影响动物骨质疏松程度,因此需要对不同药物诱导方法做系统比较研究;第二,研究者所采用的动物体重差异较大,动物月龄(体重)会显著影响骨密度和骨生物力学^[56],后续研究需要规范化;第三,应注重自然衰老动物骨质疏松症的研究,自然衰老模型更符合人类增龄衰老产生骨质疏松症这一客观规律。骨密度和骨微结构可以直接反应骨质疏松程度,而血清生化骨代谢相关指标和骨组织形态/病理观察可反应骨形成和骨吸收状态。骨质疏松性骨折是骨质疏松症严重的并发症,据统计发生骨质疏松性髋部骨折后患者的一年内的死亡率高达 30%,残疾率大概占 50%^[57],因此骨生物力学指标的测量显得尤为重要。总之,骨质疏松症动物模型需要多指标评价。

综上所述,骨质疏松症动物模型目前使用频率最高的为雌性大鼠去卵巢,评价骨质疏松症需要骨密度、血清骨代谢相关生化指标、骨组织形态及病

理观察、骨微结构和骨生物力学等多指标的综合判定。今后需要规范骨质疏松症动物模型的造模方法,并结合骨质疏松症的病因,创建更加符合人类骨质疏松症特点的标准化动物模型,这对骨质疏松症的研究和治疗具有重要的意义。

参 考 文 献(References)

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022) [J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.
Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2022) [J]. Chin Gen Pract, 2023, 26(14): 1671-1691.
- [2] 彭永德. 骨质疏松症的药物治疗进展 [J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(1): 17-21.
Peng YD. Advances in drug treatment of osteoporosis [J]. Chin J Clin Healthc, 2022, 25(1): 17-21.
- [3] 窦海. 实验动物与动物实验技术 [M]. 济南: 山东科学技术出版社; 2006.
Dou RH. Laboratory animals and animal testing techniques [M]. Jinan: Shandong Science and Technology Press; 2006.
- [4] 王小琦, 孙岩, 张洋, 等. 斑马鱼模型在常见骨疾病研究中的应用 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(6): 86-91.
Wang XQ, Sun Y, Zhang Y, et al. Application of zebrafish models in the research on bone diseases [J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(6): 86-91.
- [5] 刘攀杰, 李永贤, 马延怀, 等. 改良式背部正中单切口入路卵巢切除术构建大鼠骨质疏松模型的研究 [J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(8): 813-818.
Liu PJ, Li YX, Ma YH, et al. Research on the construction of rat osteoporosis model through ovariectomy by the mid-back single incision approach [J]. J Shanxi Med Univ, 2020, 51(8): 813-818.
- [6] Idris AI. Ovariectomy/orchidectomy in rodents [J]. Method Mol Biol, 2012, 816: 545-551.
- [7] 马江涛, 黄润龙, 周文明, 等. 金天格防治肌少-骨质疏松症的作用机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(9): 1282-1289, 1329.
Ma JT, Huang RL, Zhou WM, et al. The mechanism of Jintiang in the prevention and treatment of osteosarcopenia [J]. Chin J Osteoporos, 2022, 28(9): 1282-1289, 1329.
- [8] 陆周翔, 陶松. 肾虚虚型类风湿关节炎骨质疏松模型建立与鉴定 [J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(6): 396-398.
Lu ZX, Tao S. Establishment and identification of osteoporosis model of rheumatoid arthritis with deficiency of kidney-Yang [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2021, 56(6): 396-398.
- [9] 王荣昌, 甘露, 王玉莹, 等. 牛初乳冻干粉和复合制剂对维甲酸所致小鼠骨质疏松症的预防和抗氧化作用 [J]. 安徽农业科学, 2021, 49(10): 157-160, 163.
Wang RC, Gan L, Wang YY, et al. Effect of lyophilized bovine colostrums and compound preparation on prevention and antioxidation of retinoic acid induced osteoporosis in mice [J]. J Anhui Agric Sci, 2021, 49(10): 157-160, 163.
- [10] 周焯, 俞俊杰, 张媛, 等. 番红花提取物对骨质疏松骨折大鼠骨折愈合速度和炎症反应的影响分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3324-3327.
Zhou Y, Yu YJ, Zhang Y, et al. Effect of saffron extract on fracture healing rate and inflammation in rats with osteoporotic fracture [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(20): 3324-3327.
- [11] 赵晖, 闫晓丽, 王灿, 等. 覆盆子水煎液对维甲酸致小鼠骨质疏松模型影响 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 92-96.
Zhao H, Yan XL, Wang C, et al. Effect of raspberry decoction on osteoporosis model induced by retinoic acid in mice [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2019, 35(2): 92-96.
- [12] 黄颖, 匡明杰, 李云洁, 等. 二甲双胍抑制骨细胞 ROS 产生及激活 AKT 信号通路改善糖皮质激素性骨质疏松 [J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(1): 41-47.
Huang Y, Kuang MJ, Li YJ, et al. Metformin inhibits cellular reactive oxygen species and activates AKT signaling pathway to improve glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. J Third Mil Med Univ, 2019, 41(1): 41-47.
- [13] 梁其彬, 刘华桢. 高剂量维甲酸构筑骨质疏松大鼠模型的效果观察及实验评价 [J]. 医药界, 2019, 13: 106.
Liang QB, Liu HZ. Effect observation and experimental evaluation of high-dose retinoic acid in constructing osteoporosis tree model [J]. Med Indust Maga, 2019, 13: 106.
- [14] 汤贤春, 涂雪芹, 张天霞, 等. 骨质疏松小鼠模型骨髓间充质干细胞特性的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(12): 1669-1675.
Tang XC, Tu XQ, Zhang TX, et al. Research of biological properties of MSCs from osteoporotic mouse model [J]. Chin J Osteoporos, 2019, 25(12): 1669-1675.
- [15] 张建花, 沈焱, 何玉琼, 等. 二仙汤抗骨质疏松有效组分对维甲酸致骨丢失大鼠的影响 [J]. 第二军医大学学报, 2018, 39(2): 165-170.
Zhang JH, Shen Y, He YQ, et al. Effect of antiosteoporotic active fraction from Er-Xian decoction on retinoic acid-induced bone loss in rats [J]. Acad J Second Mil Med Univ, 2018, 39(2): 165-170.
- [16] 孙世栋, 梁其彬, 范为之, 等. 不同剂量维甲酸诱导骨质疏松大鼠模型的稳定性 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(20): 3164-3169.
Sun SD, Liang QB, Fan WZ, et al. Different dosages of retinoic acid to establish a rat model of osteoporosis: a stability evaluation [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2017, 21(20): 3164-3169.
- [17] 单梓梅. 不同方式诱导的大鼠骨质疏松模型的骨密度及骨代谢指标的差异 [J]. 西部中医药, 2016, 29(12): 23-26.
Shan ZM. Differences in bone mineral density and bone metabolism of rats model with osteoporosis induced by different methods [J]. West J Tradit Chin Med, 2016, 29(12): 23-26.
- [18] 钟奕, 薛青, 周奕, 等. 培哚普利对维甲酸所致骨质疏松模

- 型大鼠骨代谢的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(18): 2589-2595.
- Zhong Y, Xue Q, Zhou Y, et al. Effects of perindopril on bone metabolism in a rat model of retinoic acid-induced osteoporosis [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2016, 20(18): 2589-2595.
- [19] 张庆华, 朱克俭, 黄敏, 等. 藤黄健骨片对骨质疏松模型大鼠干预作用实验研究 [J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(11): 991-993.
- Zhang QH, Zhu KJ, Huang M, et al. Experimental study on intervention of Tenghuang jianggu tablets on osteoporosis model rats [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2015, 31(11): 991-993.
- [20] 朱辉, 郑洪新, 林庶如, 等. 糖皮质激素性骨质疏松症大鼠模型制备及中药的干预作用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(8): 30-32.
- Zhu H, Zheng HX, Lin SR, et al. Study of rat model with glucocorticoid-induced osteoporosis and effects of Chinese herbs [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2015, 17(8): 30-32.
- [21] 林东, 刘佳, 朱梦雅, 等. 青蒿琥酯对大鼠胶原诱导性关节炎骨质疏松的保护作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(10): 1163-1169.
- Lin D, Liu J, Zhu MY, et al. The protective effect of artesunate on osteoporosis in collagen-induced arthritis rats [J]. Chin J Osteoporos, 2014, 20(10): 1163-1169.
- [22] 朱冰, 李敏研, 刘智华, 等. 复方骨促进糖皮质激素性骨质疏松大鼠骨折愈合合作用的研究 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(28): 14-18.
- Zhu B, Li MY, Liu ZH, et al. Effects of Chinese medicine Fugu prescription on fracture healing of rats with glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Chin Med Her, 2014, 11(28): 14-18.
- [23] 夏炳江, 童培建, 孙燕, 等. 地塞米松致骨质疏松肾阴虚型病证结合模型构建与评价的实验研究 [J]. 中国骨伤, 2014, 27(8): 673-679.
- Xia BJ, Tong PJ, Sun Y, et al. Methods and evaluations on the steroid induced osteoporosis mice model with the type of Kidney Yin deficiency [J]. Chin J Orthop Traumatol, 2014, 27(8): 673-679.
- [24] 刘柯, 张彬, 王阳舒, 等. 骨质疏松伴炎性牙周组织大鼠正畸牙移动中 BMP-2 表达的研究 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16(5): 793-796.
- Liu K, Zhang B, Wang YS, et al. Expression of BMP-2 on orthodontic tooth movement in the inflammatory periodontal tissue with osteoporotic in rats [J]. Chin J Coal Indust Med, 2013, 16(5): 793-796.
- [25] 田丽花, 梁敏, 张劼, 等. 糖皮质激素性骨质疏松大鼠模型建立的研究 [J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(1): 5-7.
- Tian LH, Liang M, Zhang J, et al. Establishment of glucocorticoid-induced osteoporosis rat model [J]. J Guangxi Med Univ, 2013, 30(1): 5-7.
- [26] 张春光, 晁洋, 王慧媛, 等. 维甲酸灌注法对不同月龄雌性大鼠骨质疏松模型造模差异的评价 [J]. 中国美容医学, 2012, 21(17): 2209-2210.
- Zhang CG, Chao Y, Wang HY, et al. Characteristic study of using retinoic acid perfusion on osteoporotic (OP) models in female SD rats of different ages [J]. Chin J Aesthetic Med, 2012, 21(17): 2209-2210.
- [27] 贾婷婷, 张云涛, 刘顺振, 等. 维甲酸诱导大鼠骨质疏松模型的制作 [J]. 口腔医学研究, 2012, 28(5): 420-422.
- Jia TT, Zhang YT, Liu SZ, et al. Establishment of retinoic acid induced osteoporosis rat model [J]. J Oral Sci Res, 2012, 28(5): 420-422.
- [28] Liu W, Li G, Li J, et al. Long noncoding RNA TRG-AS1 protects against glucocorticoid-induced osteoporosis in a rat model by regulating miR-802-mediated CAB39/AMPK/SIRT-1/NF- κ B axis [J]. Hum Cell, 2022, 35(5): 1424-1439.
- [29] Yang RZ, Xu WN, Zheng HL, et al. Exosomes derived from vascular endothelial cells antagonize glucocorticoid-induced osteoporosis by inhibiting ferritinophagy with resultant limited ferroptosis of osteoblasts [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(9): 6691-6705.
- [30] Liu S, Yuan X, Ma C, et al. ^1H -NMR-based urinary metabolomic analysis for the preventive effects of gushudan on glucocorticoid-induced osteoporosis rats [J]. Anal Biochem, 2020, 610: 113992.
- [31] Pal S, Mittapelly N, Husain A, et al. A butanolic fraction from the standardized stem extract of *Cassia occidentalis* L delivered by a self-emulsifying drug delivery system protects rats from glucocorticoid-induced osteopenia and muscle atrophy [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 195.
- [32] Eskandarynasab M, Doustimotlagh AH, Takzaree N, et al. Phosphatidylserine nanoliposomes inhibit glucocorticoid-induced osteoporosis: a potential combination therapy with alendronate [J]. Life Sci, 2020, 257: 118033.
- [33] Xia T, Dong X, Lin L, et al. Metabolomics profiling provides valuable insights into the underlying mechanisms of *Morinda officinalis* on protecting glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2019, 166: 336-346.
- [34] Wang Y, Pan Z, Chen F. Inhibition of PPAR γ by bisphenol A diglycidyl ether ameliorates dexamethasone-induced osteoporosis in a mouse model [J]. J Int Med Res, 2019, 47(12): 6268-6277.
- [35] Shi L, Ning Y, Xu L, et al. Technetium-99 conjugated with methylene diphosphonate ameliorates glucocorticoid induced osteoporosis by inhibiting osteoclastogenesis [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 7902760.
- [36] Xu ZY, Liu YL, Lin JB, et al. Preparative expression and purification of a nacreous protein N16 and testing its effect on osteoporosis rat model [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 111: 440-445.
- [37] Xi J, Li Q, Luo X, et al. Celastrol inhibits glucocorticoid-induced osteoporosis in rat via the PI3K/AKT and Wnt signaling pathways [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(5): 4753-4759.
- [38] Zhang H, Shi X, Wang L, et al. Intramembranous ossification and endochondral ossification are impaired differently between glucocorticoid-induced osteoporosis and estrogen deficiency-

- induced osteoporosis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3867.
- [39] Chen G, Zhang X, Lin H, et al. Tanshinol alleviates osteoporosis and myopathy in glucocorticoid-treated rats [J]. *Planta Med*, 2017, 83(16): 1264–1273.
- [40] Kaibuchi N, Iwata T, Yamato M, et al. Multipotent mesenchymal stromal cell sheet therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a rat model [J]. *Acta Biomater*, 2016, 42: 400–410.
- [41] Li X, Zhou ZY, Zhang YY, et al. IL-6 contributes to the defective osteogenesis of bone marrow stromal cells from the vertebral body of the glucocorticoid-induced osteoporotic mouse [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154677.
- [42] Mohan G, Lay EY, Berka H, et al. A novel hybrid compound LLP2A-Ale both prevented and rescued the osteoporotic phenotype in a mouse model of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(1): 67–79.
- [43] Sun B, Sun J, Han X, et al. Immunolocalization of MMP 2, 9 and 13 in prednisolone induced osteoporosis in mice [J]. *Histol Histopathol*, 2016, 31(6): 647–656.
- [44] Zhao S, Niu F, Xu CY, et al. Diosgenin prevents bone loss on retinoic acid-induced osteoporosis in rats [J]. *Ir J Med Sci*, 2016, 185(3): 581–587.
- [45] Yao W, Dai W, Jiang L, et al. Sclerostin-antibody treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis maintained bone mass and strength [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(1): 283–294.
- [46] Sui B, Hu C, Zhang X, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy promotes osteoblastogenesis and prevents glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(9): 1238–1246.
- [47] Sato AY, Cregor M, Delgado-Calle J, et al. Protection from glucocorticoid-induced osteoporosis by anti-catabolic signaling in the absence of sost/sclerostin [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(10): 1791–1802.
- [48] Tamura Y, Kawao N, Yano M, et al. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in glucocorticoid-induced diabetes and osteopenia in mice [J]. *Diabetes*, 2015, 64(6): 2194–2206.
- [49] Lin S, Huang J, Zheng L, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis in growing rats [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 95(4): 362–373.
- [50] 周晓珊. 双能 X 线骨密度仪对骨质疏松性骨折的评估分析 [J]. *影像研究与医学应用*, 2022, 6(8): 62–64.
- Zhou XS. Evaluation of osteoporotic fractures by dual energy X-ray densitometer [J]. *J Imaging Res Med Appl*, 2022, 6(8): 62–64.
- [51] 陈俊景, 吕敦庆, 潘宇, 等. 卵巢切除模拟绝经后骨质疏松动物模型的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(12): 1848–1853.
- Chen JJ, Lv DQ, Pan Y, et al. Research progress in ovariectomy simulating postmenopausal osteoporosis animal model [J]. *Chin J Osteoporos*, 2022, 28(12): 1848–1853.
- [52] 王君, 吴滨滨, 王晓东, 等. 补肾益气化瘀冲剂对去卵巢骨质疏松模型大鼠血管形成的影响及机制研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(3): 54–61.
- Wang J, Wu BB, Wang XD, et al. Effect of Bushen Yiqi Huayu Granules on blood vessel formation in ovariectomized rats with osteoporosis and the mechanism [J]. *Chin J Comp Med*, 2022, 32(3): 54–61.
- [53] Permy M, López-Peña M, Muñoz F, et al. Rabbit as model for osteoporosis research [J]. *J Bone Miner Metab*, 2019, 37(4): 573–583.
- [54] Yuan J, Tickner J, Mullin BH, et al. Advanced genetic approaches in discovery and characterization of genes involved with osteoporosis in mouse and human [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 288.
- [55] 江瑞雪, 蒋欣泉, 文晋. 骨质疏松动物模型研究现状与进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(7): 1039–1044.
- Jiang RX, Jiang XQ, Wen J. Research progress in osteoporosis animal modeling [J]. *Chin J Osteoporos*, 2022, 28(7): 1039–1044.
- [56] 杨林, 李曼, 黄江, 等. 雄性大鼠四肢骨生物力学性能增龄性变化 [J]. *医用生物力学*, 2023, 38(1): 170–175.
- Yang L, Li M, Huang J, et al. Age-related changes of biomechanical properties for limb bones in male rats [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(1): 170–175.
- [57] 许昊, 王培文. 老年骨质疏松患者髌部骨折发生及死亡危险因素分析 [J]. *福建医药杂志*, 2021, 43(1): 136–139.
- Xu H, Wang PW. Analysis of risk factors of hip fracture and death in elderly patients with osteoporosis [J]. *Fujian Med J*, 2021, 43(1): 136–139.

[收稿日期] 2023-03-28