

基础研究

泼尼松龙与地塞米松介导腰椎骨量降低的差异
及其对成骨成脂基因表达的影响崔健超¹, 杨志东², 江晓兵², 任 辉¹, 魏秋实³, 梁 德², 张顺聪², 林顺鑫¹, 唐晶晶¹, 沈耿杨¹

(1 广州中医药大学; 2 广州中医药大学第一附属医院二骨科; 3 广州军区广州总医院博士后科研工作站)

【摘要】目的:比较泼尼松龙(PRE)和地塞米松(DXM)诱导腰椎骨量丢失差异程度并利用成脂成骨经典信号通路探讨其可能机制。**方法:**选取 3 月龄 SPF 级雌性大鼠 24 只, 随机分成 4 组: 基线组(BL 组)6 只、年龄对照组(CON 组)6 只、泼尼松龙组(PRE 组)6 只、地塞米松组(DXM 组)6 只。BL 组于实验开始时麻醉处死, 其余 3 组正常喂养, 其中 CON 组不作任何药物干预, PRE 组予 5mg/kg PRE 每天一次皮下注射, DXM 组以 1mg/kg DXM 每周两次皮下注射。干预 3 个月后麻醉下取材。取材时立即分离右侧股骨, 获取髓腔内骨髓细胞进行涂片, 油红“O”检测骨髓性状; 取 L6 椎体作反转录式-聚合酶连锁反应(RT-PCR)检测骨保护素(OPG)及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 表达; 分离 L1~L3 椎体检测骨密度(BMD)。**结果:**在两种糖皮质激素(GC)分别干预 3 个月后, 其 BMD 值均较 CON 组有明显下降($P<0.05$), DXM 组下降更为显著($P<0.01$), 且明显低于 PRE 组($P<0.05$)。DXM 组骨组织 OPG 表达量明显低于其余三组($P<0.05$), 但 PPAR- γ 则组间无明显差异。骨髓油红“O”涂片发现, 两种 GC 组涂片阳性细胞数量多于 BL 组和 CON 组, 但其组间无明显差异。**结论:**两种不同的糖皮质激素在诱导大鼠骨量丢失模型中, 地塞米松诱导腰椎骨量减少的效果较泼尼松龙强, 这可能与 DXM 通过 OPG/RANKL/RANK 信号通路中更大程度地抑制 OPG 表达有关。

【关键词】糖皮质激素; 骨质疏松; OPG; PPAR- γ

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2015.02.12

中图分类号: R322.7, R977.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2015)-02-0168-06

Difference investigation of the lumbar bone-loss level induced by prednisolone or dexamethasone and its effects on osteogenic and adipogenic gene expression/CUI Jianchao, YANG Zhidong, JIANG Xiaobing, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2015, 25(2): 168-173

【Abstract】Objectives: To investigate the mechanism of lumbar bone loss induced by prednisolone(PRE) or dexamethasone(DXM) through the osteogenesis and adipogenesis pathway. **Methods:** 24 female SD rats aged 3 months was divided into 4 groups randomly as below, baseline group(BL group, 6 rats), age-matched control group(CON group, 6 rats), prednisolone-treated group(PRE group, 6 rats), dexamethasone-treated group(DXM group, 6 rats). BL group were euthanized at the beginning of the experiment and CON group rats were feed normally with no treatment. PRE group and DXM group were injected with PRE in a dose of 5mg/kg per day and DXM in a dose of 1mg/kg twice per week, respectively and lasted for 3 months. The bone marrow in right femur was collected for Oil red staining to observe the cell types, lumbar 6 was collected for testing the activity of osteoprotegerin(OPG) and peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR- γ) by reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR), lumbar 1-3 were collected for BMD at the end of treatment. **Results:** BMD in PRE and DXM rats were lower than CON rats, and decreased more significantly in DXM rats ($P<0.01$). Moreover, DXM rats decreased more significantly compared with PRE rats in BMD. Although the expression level of PPAR- γ had no significant difference among 4 groups, OPG in DXM rats was lower than that in other groups. The amount of red-staining cell in two glucocorticoid treated rats were more than that of BL group, but there was no obvious difference between the treated groups. **Conclusions:** The effect of DXM

基金项目: 广东省教育厅学科建设专项基金(育苗工程)[2013LYM-0012]; 广州中医药大学优秀青年学者科研基金项目(KAB110133K04)

第一作者简介: 男(1987-), 在读硕士, 研究方向: 中医骨伤科学

电话: (020)36591604 E-mail: spine_dr.cui@qq.com

通讯作者: 江晓兵 E-mail: spinedrjxb@sina.com

on lumbar bone mass decrease is more powerful than that of PRE, which may be caused by restraining the expression of OPG more significantly through OPG/RANKL/RANK pathway.

【Key words】 Glucocorticoid; Bone mineral density; OPG; PPAR- γ

【Author's address】 The No.1 Affiliate Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

糖皮质激素(GC)常用于炎症、免疫系统性疾病的治疗,此类型的患者又以中青年人群居多,治疗上均需长期药物控制^[1]。目前研究表明服用超过半年,26%的患者会出现骨量减少^[2],严重的可在半年内骨量减少 30%^[3],并且 20%的患者会发生病理性骨折^[2],因此糖皮质激素性骨质疏松症(GIOP)应受到更多关注。GIOP 的发病机理是多方面的,其中,GC 能促进多潜能骨髓间充质干细胞(BMSC)向成脂分化,竞争性抑制成骨分化^[4],并且能促进破骨细胞生长、分化及寿命延长^[5]。同时,骨代谢与多条信号通路调节相关,通过检测信号通路相关标志因子的表达水平,可有助于探讨 OP 的机理。尽管既往与 GIOP 大鼠模型有关的研究中显示泼尼松龙(PRE)和地塞米松(DXM)均有较好的效果^[6,7],但是大量药理学研究中指出 PRE 的药理效果仅约为 DXM 的 1/6~1/5^[8],而且 DXM 在诱导骨量丢失程度是否严重于 PRE 这仍未见相关文献报道。故本研究主要目的在于对比 PRE 和 DXM 诱导大鼠腰椎骨量丢失的差异,并通过骨髓脂肪化及脊柱骨组织内成脂、成骨基因表达来探讨这种差异的机理。

1 材料与方法

1.1 动物分组和实验设计

SD 雌性大鼠(购于南方医科大学实验动物中心)3 月龄($n=24$),体重为 $203.57\pm 31.98\text{g}$,饲养于广州中医药大学第一附属医院的 SPF 级动物实验室。饲养条件:室内温度 $21\sim 23^{\circ}\text{C}$,湿度(50~70%)。动物购入后,饲养 1 周以适应环境。称重记录相关数据后,随机分成 4 组。分组如下:①基线组(BL 组)6 只,入组后麻醉处死,采集相关标本(具体方法见下文)以获取基线值;②年龄对照组(CON 组)6 只,以常规饲料喂养;③泼尼松龙组(PRE 组)6 只:予 5mg/kg 泼尼松龙皮下注射,每天 1 次;④地塞米松组(DXM 组)6 只:予 1mg/kg 地塞米松皮下注射,每周 2 次。药物干预时间为 3 个月。

干预 3 个月后,其余 3 组处理如下:10%水合氯醛(0.35ml/kg)腹腔注射麻醉,心脏穿刺放血致死。取出右侧股骨,剔除干净表面软组织,浸泡于 4°C 的 PBS 液中,取骨髓细胞进行油红“O”检测;取出 L1~L3 椎体,剔除干净表面软组织,冻存于 -80°C 冰箱内备用,进行骨密度检测。分离出 L6 椎体,剔除表面软组织后,立即冻存于 -80°C 冰箱内备用,以行骨组织 RT-PCR 检测。

本动物实验已通过广州中医药大学第一附属医院动物伦理委员会认证,并取得相关的伦理申明(伦理申明编号为:20130425)。

1.2 骨密度检测方法

取出 L1~L3 椎体解冻至室温,平铺于双能 X 线吸收骨密度检测仪(美国 hologic 公司),使用高清低速扫描模式,以 L1~L3 椎体整体为感兴趣区域测量骨密度参数(BMD)。所有骨密度数据分析均使用小动物安可模块软件(V13.2.3)。

1.3 油红 O 染色检测方法

取右侧股骨后,剔除表面软组织,快速浸泡于 4°C 的 PBS 液中,冲洗致骨表面变成苍白色。剪去股骨两端,显露骨髓腔,抽取 2ml PBS 液,冲洗骨髓腔至苍白,收集细胞悬液。遂即作细胞涂片,具体步骤如下:①吸取 $20\mu\text{l}$ 的骨髓悬液置载玻片上,用一张干净的玻片呈 45° 涂好片,晾干;②制备油红 O 染色原液:油红 O(购于北京鼎国昌盛生物技术有限公司 DH222-2) 0.5g ,异丙醇(98%以上)100 充分溶解后,作为储存液;③配兑染色液:取上述染色原液 6ml 及蒸馏水 4ml,静置 5~10min 过滤,该染色液保存不能超过 2h;④染色:将晾干后的玻片置于密封容器内,用染色液滴染 10~15min,用 60%乙醇分色,后用蒸馏水洗净表面颜色。用 harris 苏木精(购于 MP Biomedicals, LLC CAT NO:101922)浅染核 30s,后用自来水冲洗至蓝色,待切片干后用甘油明胶(购于广州市番禺力强化工厂)封固。切片封固后,在显微镜(放大 100 倍)下每个标本随机选择 3 个视野观察并照相。观察中,被红染的细胞记为阳性细胞,提示

其属脂肪细胞。

1.4 骨组织 RT-PCR 检测

将冻存的骨组织置于液氮中研磨至粉末状,采用 Trizol 法提取总 RNA。以 β -actin 为内参照,行逆转录反应,取反转录产物 2 μ l 为模板行 PCR 扩增。反应条件为:95℃预变性 5min,同温度下变性 5s,遂降温至 60℃以退火 15s,在 72℃孵育 32s,循环 40 次。每次循环获取 CT (cycle threshold) 值。裂解反应温度设为 95~60℃,每 0.2℃读取一次 CT 值,得到相应裂解曲线。采用三复孔检测,计算 CT 平均值及 OPG、PPAR- γ 的相对表达量。具体基因引物序列如表 1。

1.5 统计学方法

本组数据用 SPSS 19.0 软件统计分析,数值资料运用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较运用单因素方差分析,两两比较运用 LSD 或 SNK 法分析。 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 骨密度检查结果

见表 2。可以发现 CON 组腰椎 BMD 值明显高于 BL 组($P<0.05$)。而尽管 PRE 组骨量较 BL 组高($P<0.05$),但其仍低于 CON 组。相反,DXM 组腰椎 BMD 值较 BL 组并无较大变化,但其仍显著

低于 CON 组和 PRE 组($P<0.05$)。

2.2 骨组织 RT-PCR 检测结果

见表 3。CON 组和 PRE 组大鼠骨细胞 OPG 活性均与 BL 组无统计学差异($P>0.05$),而 DXM 组则明显低于其余三组($P<0.05$)。另一方面,CON 组、PRE 组及 DXM 组的 PPAR- γ 活性均显著低于 BL 组($P<0.05$),且三组之间无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 油红 O 涂片检查结果

BL 组(图 1a)及 CON 组(图 1b)的骨髓油红 O 涂片中见广泛蓝染细胞,未见明显染色阳性细胞。而 PRE 组(图 1c)和 DXM 组(图 1d)则同样可见广泛蓝染细胞,且伴有散在染色阳性细胞,但其数量及密集程度无明显差异。

3 讨论

对于长期大剂量应用 GC 的患者而言,骨质疏松是其常见副作用之一,由此所引发的骨质疏松症已经成为继绝经后骨质疏松症及老年性骨质疏松症之后,影响人类健康的第三大类型^[9]。统计发现,GIOP 不仅在 20~40 岁人群中发生率较高,而且尽管这部分人群骨骼仍处生长阶段,但其并发症(如骨折)已经严重地影响人类生活质量。研究认为 GC 不仅作用于骨髓间充质干细胞

表 1 RT-PCR 基因引物序列

Table 1 The sequences of gene primer in RT-PCR

基因 Gene	β -actin	OPG	PPAR- γ
上游引物序列 Sequences of upstream primer	5'-TGCAGCGACTAAGCAGGA-3'	5'-CGAGTGATGAATGCCGTGA-3'	5'-GTCTCACAATGCCATCGGTT-3'
下游引物序列 Sequences of downstream primer	5'-TCACCAGCAGCAAGGACA-3'	5'-TTCTGAAGTAGCAGGAGGC-3'	5'-TTCAGCTGTCGATATCACT-3'

表 2 各组大鼠骨密度检测结果 (g/cm³)

Table 2 The result of bone mineral density(BMD) of every group

	实验开始 Beginning	第 3 个月 3rd month
BL 组(BL group)	0.215 $\pm$ 0.020	
CON 组(CON group)	-	0.281 $\pm$ 0.008 ^①
PRE 组(PRE group)	-	0.259 $\pm$ 0.014 ^{①②}
DXM 组(DXM group)	-	0.200 $\pm$ 0.004 ^{②③}

注: ①与 BL 组比较 $P<0.05$; ②与 CON 组比较 $P<0.05$; ③与 PRE 组比较 $P<0.05$

Note: ①Compared with BL group, $P<0.05$; ②Compared with CON group, $P<0.05$; ③Compared with PRE group, $P<0.05$

表 3 各组大鼠第 3 个月时 OPG、PPAR- γ 的表达

Table 3 The expression of OPG, PPAR- γ in bone at 3rd month of every group

	OPG	PPAR- γ
BL 组(BL group)	1.058 $\pm$ 0.361	1.337 $\pm$ 0.738
CON 组(CON group)	0.966 $\pm$ 0.118	0.505 $\pm$ 0.153 ^①
PRE 组(PRE group)	0.839 $\pm$ 0.566	0.426 $\pm$ 0.166 ^①
DXM 组(DXM group)	0.328 $\pm$ 0.298 ^{①②③}	0.256 $\pm$ 0.150 ^①

注: ①与 BL 组比较 $P<0.05$; ②与 CON 组比较 $P<0.05$; ③与 PRE 组比较 $P<0.05$

Note: ①Compared with BL group, $P<0.05$; ②Compared with CON group, $P<0.05$; ③Compared with PRE group, $P<0.05$

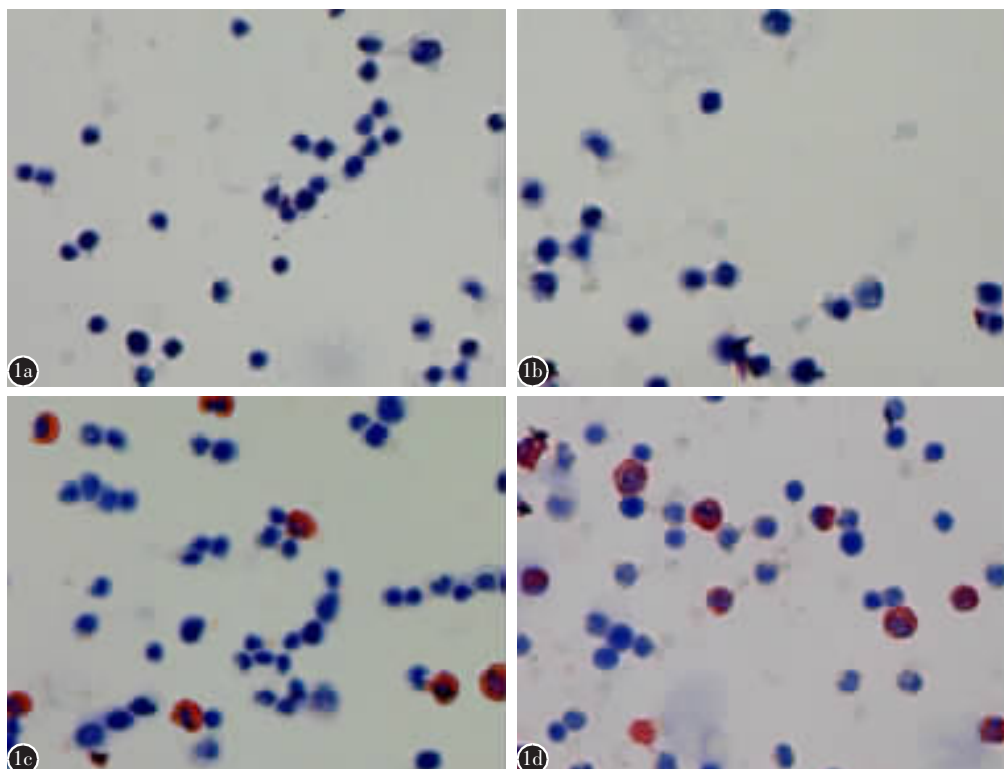


图 1 a BL 组大鼠右侧股骨骨髓油红 O 涂片结果示涂片中可见大量阴性(蓝染)细胞,无油红 O 染色阳性(红染)细胞($\times 200$) b CON 组大鼠右侧股骨骨髓油红 O 涂片结果示涂片中可见大量阴性(蓝染)细胞,无油红 O 染色阳性(红染)细胞($\times 200$) c PRE 组大鼠右侧股骨骨髓油红 O 涂片结果示涂片中可见大量阴性(蓝染)细胞,并可见散在油红 O 阳性(红染)细胞($\times 200$) d DXM 组大鼠右侧股骨骨髓油红 O 涂片结果示涂片中可见大量阴性(蓝染)细胞,并可见散在油红 O 阳性(红染)细胞($\times 200$)

Figure 1 a The results of figure A was reflected in the oil red O test obtained from medullary canal in right femur of rats in BL-group. A large number of negative cells, but few positive cell, were shown on smear in BL-group($\times 200$) b The results of figure B was reflected in the oil red O test obtained from medullary canal in right femur of rats in CON-group. A large number of negative cells, but few positive cell, were shown on smear in CON-group($\times 200$) c The results of figure C was reflected in the oil red O test obtained from medullary canal in right femur of rats in PRE-group. A large number of negative cells, but few positive cell, were shown on smear in PRE-group($\times 200$) d The results of figure D was reflected in the oil red O test obtained from medullary canal in right femur of rats in DXM-group. A large number of negative cells, but few positive cell, were shown on smear in DXM-group($\times 200$)

(BMSC),诱导其向成脂转化,分化成脂肪细胞^[4];而且能作用于成骨细胞,抑制其成骨作用^[6,10];同时也作用于破骨细胞,刺激其骨吸收作用,从而形成一种不平衡的骨重建过程,导致 OP^[11]。而 PRE 和 DXM 作为两种较常用的 GC,在建立 GIOP 大鼠模型过程中,均都能较好地模拟出 GIOP 的临床特点。但药理学特性较强的 DXM 与 PRE 在诱导动物 OP 过程中,仍未有较具体、较深入的研究。所以本研究主要通过骨骼仍处稳定生长阶段的 3 月龄大鼠利用两种不同糖皮质激素建立 GIOP 大鼠模型,应用 BMD 检查来检测模型建立

的效果,并通过骨髓涂片做油红 O 试验和 RT-PCR 检测骨组织中 OPG、PPAR- γ 的活性,来探讨骨髓内成脂情况及骨组织中成骨、成脂的活性影响,从而对比两种药物对于骨髓、骨组织影响效果。

目前,BMD 是诊断 OP 的主要手段^[12,13],并且从一定程度上可预判骨强度,预测骨折风险^[14,15]。Paggiosi 等^[16]在近期研究中再次证实胸腰椎椎体骨量变化量较四肢骨量敏感,故本研究采用腰椎作为评价骨量改变的重要标本。在两种 GC 干预 3 个月后,发现 CON 组及 PRE 组的 BMD 值均明

显高于 BL 组,但是 PRE 组腰椎骨量仍明显低于同时时间点的 CON 组($P<0.05$)。另一方面,DXM 组的 BMD 除显著低于 CON 组外,还明显低于 PRE 组,且与 BL 组无明显差异,由此可见 DXM 诱导骨量丢失的效果明显强于 PRE。既往观点认为,GC 的药效强度除了与剂量相关,还与药物作用时间有关^[17],本研究发现两种 GC 导致骨量减少效果不同,因两者的干预时间相同,两种 GC 导致的差异可能与药物半衰期有关。DXM 为长效激素,半衰期可达 36~54h,给药间隔为 72h,据此推算半个用药间隔(36h)时体内仍有约 50%~70% DXM,而一个用药间隔之后大鼠体内仍有约 25%~35% 的残余药量;如此计算,PRE 因其半衰期较短,仅为 2~3h,在半个用药间隔后,大鼠体内的残余药量已近代谢完毕,故在每个用药间隔后期,体内已无外源性 GC 残留。两种 GC 干预后有效时间存在差异,这可能是 PRE 诱导大鼠骨量丢失的效果明显不如 DXM 的主要原因。

经典 OPG/RANKL/RANK 信号途径是调节成骨-破骨偶联的主要途径。成骨细胞和基质细胞内 OPG 是该信号通路的拮抗剂从而调节骨量变化^[18]。本研究发现,CON 组较 BL 组 OPG 表达量无明显变化,提示其并不随月龄增加而改变。而尽管 PRE 组 OPG 的表达量与 CON 组及 BL 组之间的差异无统计学意义,但其平均表达水平仍较其下降。在 DXM 组中,其 OPG 表达量显著低于其余三组($P<0.05$),提示其成骨表达比其他分组显著降低。OPG 能够竞争性地与 RANKL 结合,使其失活,从而抑制骨吸收作用。Kaneko 等^[19]发现,外源性 DXM 能够更明显降低 OPG 的表达水平。本研究也显示,DXM 干预后,骨量随着 OPG 表达水平降低而明显下降。这可能是 OPG 的低表达致使 RANKL 与 RANK 结合,促使前体破骨细胞募集后成为多核破骨细胞,从而提高了其活性和生存力^[20]。

另一方面,既往研究中发现,PPAR- γ 是调节 BMSC 向成脂分化的重要基因^[21],其与成骨分化属此消彼长的关系^[22],其在细胞内的高表达不仅提示成骨分化减少从而弱化骨形成作用^[23],而且促进破骨细胞分化从而加强骨吸收作用^[24]。本研究中却显示 CON 组、PRE 组及 DXM 组中骨组织 PPAR- γ 的表达水平均较 BL 组明显下降,且组间无统计学差异($P>0.05$),这可能由于骨生长过程

与月龄增加相关,导致 PPAR- γ 表达随月龄增加而有所降低所致。同时,DXM 组的 PPAR- γ 的表达水平低于 PRE 组,这可能是由于长期外源性 GC 使体内 PTH 分泌增加,继发甲状旁腺功能亢进^[25],下调 PPAR- γ 的表达水平,继而反馈抑制 BMSC 向脂肪方向分化,从而使体内脂肪代谢达到平衡^[26]。同时,本研究中骨髓腔内 BMSC 油红 O 涂片染色,但研究发现两种 GC 组中,涂片红染细胞数目及密集程度均无明显差异,这可能与 GC 干预时间较长,对骨髓腔内脂肪含量的影响逐渐减弱有关,这与骨组织成脂转录因子(PPAR- γ)的表达水平相一致。

综上所述,不同 GC 在诱导骨量减少过程中,DXM 的致腰椎骨量减少作用较 PRE 显著,这可能与 DXM 更为显著地抑制 OPG/RANKL/RANK 信号通路中关键因子 OPG 的表达有关,从而促进破骨细胞骨吸收作用而导致的。

4 参考文献

1. Clowes JA, Peel N, Eaatell R. Glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Curt Opin Rheumatol*, 2001, 13(4): 326-332.
2. Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(1): 32-36.
3. Bouvard B, Audran M, Legrand E, et al. Ultrastructural characteristics of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Osteoporosis international*, 2009, 20(6): 1089-1092.
4. Cui L, Li T, Liu Y, et al. Salvianolic acid B prevents bone loss in prednisone-treated rats through stimulation of osteogenesis and bone marrow angiogenesis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): 1-17.
5. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2006, 17(4): 144-149.
6. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone[J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(2): 274-282.
7. Liu MJ, Li Y, Pan JH, et al. Effects of zuogui pill (see text) on Wnt signal transduction in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(2): 98-102.
8. Shefrin AE, Goldman RD. Use of dexamethasone and prednisone in acute asthma exacerbations in pediatric patients [J]. *Can Fam Physician*, 2009, 55(7): 704-706.
9. den Uyl D, Bultink IE, Lems WF. Advances in glucocorti-

- coid-induced osteoporosis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2011, 13(3): 233-240.
10. Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids[J]. Clinical Science, 2004, 107(2): 111-123.
11. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Endocrinology, 1999, 140(10): 4382-4389.
12. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, et al. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women [J]. CMAJ, 2007, 177(6): 575-580.
13. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures [J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(11): 1947-1954.
14. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures [J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(7): 1185-1194.
15. No authors listed. The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women [J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(12): 2214-2221.
16. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, et al. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(12): 2729-2741.
17. Elvy Suhana MR, Farihah HS, Faizah O, et al. Effect of 11 β -HSD1 dehydrogenase activity on bone histomorphometry of glucocorticoid-induced osteoporotic male Sprague-Dawley rats[J]. Singapore Med J, 2011, 52(11): 786-793.
18. Trouvin AP, Goeb V. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss[J]. Clin Interv Aging, 2010, 5: 345-354.
19. Kaneko K, Kusunoki N, Hasunuma T, et al. Changes of serum soluble receptor activator for nuclear factor-kappaB ligand after glucocorticoid therapy reflect regulation of its expression by osteoblasts[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(10): E1909-1917.
20. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease [J]. Endocr Rev, 2008, 29(2): 155-192.
21. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor[J]. Cell, 1994, 79(7): 1147-1156.
22. Cheng H, Qiu L, Ma J, et al. Replicative senescence of human bone marrow and umbilical cord derived mesenchymal stem cells and their differentiation to adipocytes and osteoblasts[J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(8): 5161-5168.
23. Kawai M, Rosen CJ. PPAR γ : a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(11): 629-636.
24. Wei W, Wang X, Yang M, et al. PGC1beta mediates PPARgamma activation of osteoclastogenesis and rosiglitazone-induced bone loss[J]. Cell Metab, 2010, 11(6): 503-516.
25. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy [J]. Osteoporos Int, 2007, 18(10): 1319-1328.
26. 金慰芳, 丰盛梅, 顾淑珠, 等. 外源性 PTH 对摘卵大鼠骨髓 PPAR γ mRNA 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(6): 547-549, 638.
- (收稿日期: 2014-11-09 修回日期: 2014-12-26)
(英文编审 蒋欣/贾丹彤)
(本文编辑 彭向峰)

消息

第一届上海中山骨科论坛学术周通知

由上海市中西医结合学会骨伤科专业委员会、上海医师协会骨科医师分会关节工作组和复旦大学附属中山医院骨科主办, 上海医学会创伤专业委员会、上海市医学会骨科分会脊柱学组、复旦大学基础医学院解剖与组织胚胎学系、中华骨科杂志、中国脊柱脊髓杂志、中国临床医学协办的第一届上海中山骨科论坛学术周将于 2015 年 4 月 21 日至 26 日在上海中山医院召开。学术周将设立脊柱、关节、创伤、关节镜四个分论坛, 4 月 22 日由中山医院骨科主任董健教授担任论坛主席, 将邀请相关领域的权威人士做总论坛讲演, 给同道带来高水平的学术盛宴。4 月 23 日起各分论坛将邀请知名专家做讲者, 并安排有实践操作课, 由阎作勤副院长、姚振均主任、姜晓幸主任、施德源主任、周建平主任、林建平主任担任分论坛主席。脊柱论坛于 2015 年 4 月 21~24 日举行, 关节论坛于 2015 年 4 月 23~25 日举行, 创伤论坛于 2015 年 4 月 24~26 日举行, 关节镜论坛于 2015 年 4 月 25~26 日举行。

会议地点: 上海市枫林路 180 号 复旦大学附属中山医院。注册费用及方法: 请登录 <http://www.zs-hospital.sh.cn/> 的“学术会议”栏和 <http://www.zs-guke.cn/> 的“骨科公告”栏内查询学习班相关通知。四个分论坛可分别报名; 实践操作名额有限, 不接受现场报名, 操作报名截止日期: 2015 年 4 月 8 日。联系人: 陆医师 (13917306891, 021-64041990 转 2336); E-mail: lu.yanjiong@zs-hospital.sh.cn。