

- 发冠心病的相关性 [J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(6):510 - 512,546
- 11 Kurtul S, Sarli B, Baktir AO, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio predicts SYNTAX score in patients with non - ST segment elevation myocardial infarction [J]. *Int Heart J*, 2015, 56(1):18 - 21
- 12 郭英杰, 宁彬, 葛慧娟, 等. 血小板与淋巴细胞比值与 NSTEMI 患者冠状动脉病变严重程度相关性研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(5):600 - 602
- 13 屠春平, 蔡云祥, 邢铭芬, 等. NLR 和 PLR 对胸痛的冠心病患者心肌钙蛋白 I 升高的预测价值 [J]. 医学研究杂志, 2015, 44(6):145 - 147
- 14 Levin A, Lan JH. Cystatin C and cardiovascular disease: causality, association, and clinical implications of knowing the difference [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(9):946 - 948
- 15 王存富, 潘闽. 血清胱抑素 C 水平在无慢性肾脏病的冠心病患者中的临床价值研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(4):329 - 333
- 16 李方, 熊世熙. 冠心病患者血清 GGT、血脂、hs - CRP 联合检测的临床价值 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(4):143 - 145
- (收稿日期:2018 - 10 - 13)
- (修回日期:2018 - 11 - 14)

两种方法建立树鼩骨质疏松模型的比较实验研究

武羽洁 袁鑫 角建林 吴超 郑红 唐薇

摘要 **目的** 对比分析去卵巢法和去卵巢子宫法建立雌性树鼩骨质疏松 (osteoporosis, OP) 动物模型的效果。**方法** 选取 45 只树鼩随机分为正常组、去卵巢组以及去卵巢子宫组, 每组 15 只。去卵巢组和去卵巢子宫组树鼩分别采用去卵巢法和去卵巢子宫法建立 OP 模型, 于术后 3、6、9 个月观察树鼩体重、骨密度 (bone mineral density, BMD) 以及骨矿盐 (bone mineral content, BMC) 含量的变化。**结果** 术后第 6 个月, 去卵巢组和去卵巢子宫组树鼩体重显著高于正常组 ($P < 0.05$); 术后第 9 个月, 去卵巢子宫组树鼩体重高于正常组 ($P < 0.05$)。术后第 3、6、9 个月, 去卵巢组及去卵巢子宫组树鼩 BMD 均显著低于正常组 ($P < 0.01$), 去卵巢子宫组树鼩 BMD 显著低于去卵巢组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 去卵巢组和去卵巢子宫组树鼩 BMD 均在术后第 6 个月降至最低谷, 较正常组分别下降了 18.77%、26.65%。术后第 6 个月, 去卵巢子宫组树鼩 BMC 显著低于正常组和去卵巢组 ($P < 0.01$); 去卵巢组树鼩 BMC 与正常组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 采用去卵巢子宫手术法建立树鼩骨质疏松动物模型更优, 且术后的第 6 个月为建模的最佳时期。

关键词 去卵巢 去卵巢子宫 树鼩 骨质疏松

中图分类号 R9 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.012

A Comparative Experimental Study of Establishing Tree Shrews Osteoporosis Model with Two Methods. Wu Yujie, Yuan Xin, Jiao Jianlin, *et al.* Department of Science and Education, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan 650000, China

Abstract Objective To compare and analysis the effect of establishing osteoporosis model in female tree shrews with ovariectomy and ovariohysterectomy. **Methods** A total of 45 female tree shrews were randomly divided into normal group, ovariectomy group and ovariohysterectomy group. The ovariectomy group and ovariohysterectomy group were respectively subjected to ovariectomy and ovariohysterectomy to establish the OP model. The change of the tree shrews' weight, bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC) was observed after three, six and nine months. **Results** After six months postoperatively, the weight of ovariectomy group and ovariohysterectomy group were significantly higher than normal group ($P < 0.05$). After nine months postoperatively, the weight of ovariohysterectomy group was significantly higher than normal group ($P < 0.05$). After three, six, nine months postoperatively, the BMD of ovariectomy group and ovariohysterectomy group were significantly lower than normal group ($P < 0.01$), and ovariohysterectomy group was significantly lower than ovariectomy group ($P < 0.05$). The BMD of ovariectomy group and ovariohysterectomy group were to a minimum after six months, respectively decreased 18.77%, 26.65% which compared to normal group. After six months postoperatively, the BMC of ovariohysterectomy group was significantly lower than normal group and ovariectomy group ($P < 0.01$). The BMC of ovariectomy group had no significant difference from normal group ($P > 0.05$). **Conclusion** It's better to use ovariohysterectomy to establish osteoporosis

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460647);云南省应用基础研究计划项目(2017FE468-014);昆明医科大学研究生创新基金资助项目(2018S028)

作者单位:655000 昆明医科大学第一附属医院(武羽洁、袁鑫、唐薇);655000 昆明医科大学(角建林、吴超、郑红)

通讯作者:唐薇, 副主任药师, 电子信箱:tangw666@sina.com;郑红, 副教授, 电子信箱:847255170@qq.com

model in tree shrews. And the sixth month after operation is the best period for modeling.

Key words Ovariectomy; Ovariohysterectomy; Tree shrew; Osteoporosis

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种由于骨量低下, 骨微结构损坏, 导致骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病, 其中患者多为绝经后女性, 已被世界卫生组织 (WHO) 列为十大最严重疾病之一^[1]。女性绝经后体内雌激素水平下降, 骨量流失加速, 导致骨转换加快、骨组织退化以及骨密度的较低, 大大提高女性骨质疏松的发生率, 不仅严重影响患者的生活质量, 还对患者的生命安全存在极大的安全隐患^[2,3]。

树鼩 (tree shrew) 是一种形似松鼠的杂食动物, 广泛分布于东南亚的大部分地区, 包括印度和中国南部^[4]。树鼩在进化过程中处于食虫目与灵长目之间, 接近灵长类的小型哺乳动物, 由于其具有体形小、脑体质量比高、易驯化饲养、繁殖周期短、寿命较长等特点, 在生化代谢、生理机制、大体解剖和基因组等方面接近于人类, 是潜在可能替代灵长类的一种新型、极具价值和科学研究需求的实验动物^[5]。WHO 鼓励用树鼩代替日益濒危的灵长目动物进行动物实验。动物模型是开展 OP 科研工作的高效工具, 建立理想的动物模型对于探寻 OP 的发病机制以及研发治疗 OP 的新方法和新药物等具有重要意义^[6]。

卵巢的功能主要是排卵及分泌性激素。参与生育功能及维持月经、对神经内分泌和全身的某些代谢也起到十分重要的调节作用, 卵巢产生的雌激素在骨质代谢中也有重要作用。近年来研究表明, 子宫不仅是一个受激素作用的靶器官, 而且还能分泌泌乳素、胰岛素生长因子、松弛素、上皮因子、内皮素及细胞因子、酶等多种生物活性物质, 与卵巢、垂体进行精细的内分泌调节^[7]。Waston 等^[8]进行严格实验设计, 结果子宫切除患者尽管保留了双侧卵巢, 仍有明显的骨密度下降。田杰等^[9]研究不同术式子宫切除术对患者骨代谢影响时发现患者切除子宫后骨转换加快, 骨吸收大于骨形成, 长期骨代谢处于负平衡状态易导致继发性的骨质疏松。上述研究表明, 子宫和卵巢都是影响骨质量的重要因素。去卵巢大鼠模型是一种高转换型 OP 模型, 已被公认为“金标准”模型, 但去卵巢法能否建立树鼩 OP 模型以及效果如何, 犹未可知^[10]。本研究分析对比了去卵巢和去卵巢子宫两种去势方法建立雌性树鼩 OP 动物模型的效果, 为后续的研究工作提供一定的理论

基础。

材料与方法

1. 实验动物: 45 只滇西亚种树鼩, 雌性, 体质量 $120 \pm 10\text{g}$, 由昆明医科大学实验动物中心提供, 普通级。动物使用许可证号: SYXK(滇)2015-0002。

2. 仪器与试剂: 双能 X 线骨密度仪 (型号: Prodigy, 美国 GE 公司); 电子天平 (型号: YP2001N, 上海精密科学仪器有限公司); 3% 戊巴比妥钠 (由昆明医科大学实验动物中心提供)。

3. 分组: 将 45 只雌性树鼩分为 3 组, 即正常组 15 只, 去卵巢组 15 只, 去卵巢子宫组 15 只。

4. 建模: 雌性树鼩用 3% 戊巴比妥钠 (1ml/kg) 麻醉后, 分别在下腹部两侧各剪一个约 1cm 的开口, 去卵巢组树鼩切除双侧卵巢, 去卵巢子宫组树鼩切除双侧卵巢 + 子宫, 在伤口处涂撒适量青霉素后缝合。造模期间的前 3 天, 青霉素肌肉注射 $2 \times 10^5\text{U}$ /只, 预防感染。

5. 称量树鼩体质量: 术后 3、6、9 个月, 利用电子天平, 称量各组树鼩体质量。

6. 检测树鼩 BMD、BMC: 术后 3、6、9 个月, 采用双能 X 线骨密度仪, 将麻醉的树鼩水平置于平台上, 空气校准后, 分别对各组树鼩进行全身性扫描, 获得双能 X 线骨扫描图像, 采用小动物骨密度分析软件, 可获得树鼩全身的 BMD 及 BMC。

7. 统计学方法: 采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析, 所有测量结果均以数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组间比较采用方差分析, 方差齐时两两比较用 LSD-t 检验, 方差不齐时用 Games-Howell, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 体质量变化情况: 3 组树鼩体质量随时间变化情况详见图 1, 3 组树鼩体质量均逐渐增加, 但去卵巢组及去卵巢子宫组体重增加幅度比正常组大。在第 6 个月时, 去卵巢组以及去卵巢子宫组树鼩体质量高于正常组树鼩, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 在第 9 个月时, 去卵巢子宫组树鼩体质量高于正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2. 全身骨密度变化情况: 在建模后第 3 个月时, 去卵巢组及去卵巢子宫组树鼩全身骨密度显著低于正常组 ($P < 0.01$); 且去卵巢子宫组树鼩全身骨密度

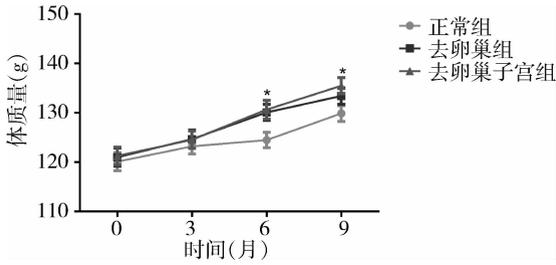


图1 各组体质量变化情况
与正常组比较, * $P < 0.05$

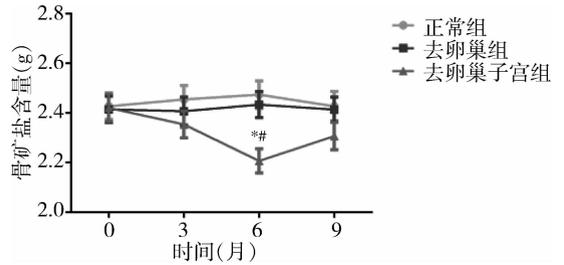


图3 各组树鼩全身骨矿盐含量变化情况
与正常组比较, * $P < 0.01$; 与去卵巢组比较, # $P < 0.01$

低于去卵巢组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后第6个月和第9个月, 去卵巢组及去卵巢子宫组树鼩全身骨密度显著低于正常组 ($P < 0.01$); 且去卵巢子宫组树鼩全身骨密度低于去卵巢组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。在术后第6个月时, 去卵巢组及去卵巢子宫组树鼩骨密度下降率最大, 分别为 18.77% 和 26.65%, 详见表1和图2。

表1 两种去势法对骨密度下降率的比较 (%)

组别	术后3个月	术后6个月	术后9个月
去卵巢组	8.30	18.77	15.82
去卵巢子宫组	13.35	26.65	24.13

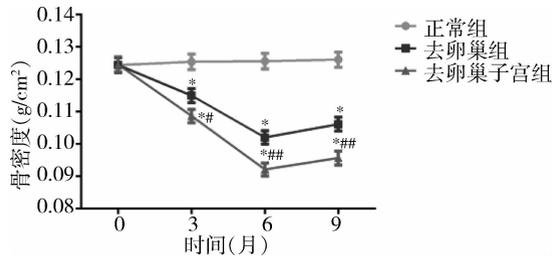


图2 各组树鼩全身骨密度变化情况
与正常组比较, * $P < 0.01$; 与去卵巢组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

3. 全身骨矿盐含量变化情况: 去卵巢组与正常组树鼩骨矿盐含量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 去卵巢子宫组树鼩骨矿盐含量在术后第6个月时显著低于正常组和去卵巢组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 术后第9个月时, 各组树鼩骨矿盐含量比较, 差异有统计学意义 ($P > 0.05$), 详见图3。

讨 论

骨质疏松症累及多数老年人, 尤其是绝经后老年女性随着年龄增长、卵巢功能衰竭, 雌激素水平降低, 骨量流失会更加严重^[11]。严重的骨质疏松症可出现自发性骨折, 危及患者的生活质量。影响骨密度

的原因很多, 其中肥胖的因素越来越受到重视^[12]。肥胖和骨质疏松都是机体常见慢性病。肥胖是机体脂肪含量过多或分布异常所造成的一种病态表现, 世界卫生组织 (WHO) 将 BMI $> 30 \text{kg/m}^2$ 人群定义为肥胖。在中国随着居民生活方式和饮食结构的改变, 肥胖的流行率逐渐增高, 至2010年我国肥胖人口已达1.2亿, 肥胖及其相关慢性疾病已成为我国当今重大的公共卫生问题^[13]。女性绝经后, 体内激素及神经内分泌环境波动较男性显著, 在特定时期易于出现体脂的沉积或再分布。主要是由于成年向老年过渡阶段内分泌暂时紊乱、雌激素分泌减少而肾上腺皮质功能代偿性亢进, 糖皮质激素分泌增多而促进脂肪吸收和储存。另一方面, 随着年龄的增长, 机体各系统器官趋于衰退, 细胞代谢缓慢, 消耗能量也趋于减少, 再加上运动量减少、营养过剩等从而造成肥胖^[14]。本研究采用去卵巢法和去卵巢子宫法建立树鼩 OP 模型, 在建模第6个月去卵巢组和去卵巢子宫组树鼩体质量显著高于正常组树鼩, 与女性绝经后体质量增加结果一致。

根据世界卫生组织的提出的诊断骨质疏松症的“金标准”是通过双能 X 线骨密度仪测量 BMD, 当 BMD 值 \leq 正常年轻人 2.5 个标准差 (T 值 ≤ -2.5) 时, 即可确诊为骨质疏松症。BMD 是直接对骨骼的量化诊断指标, 常用于诊断骨质疏松症, 预测骨折风险和评定治疗效果^[15]。BMC 是指被测量骨所含矿物质的总量, 亦是反应骨质量的重要指标。本研究观察到, 去卵巢法和去卵巢子宫两种去势方法均能造成树鼩 BMD 下降, 且在术后第6个月出现最低谷。术后第6个月去卵巢组和去卵巢子宫组树鼩 BMD 分别下降了 18.77%、26.65%。去卵巢子宫组树鼩 BMC 在第6个月显著低于正常组和去卵巢组树鼩。上述结果表明, 采用去卵巢子宫法建立树鼩 OP 模型效果更优。

综上所述,采用去卵巢子宫手术法建立树鼩骨质疏松动物模型更优,且术后的第6个月为建模的最佳时期。

参考文献

1 Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis[J]. *New Engl J Med*, 2016, 374(3): 254 - 262

2 孙悦,梁敏. 不同绝经年限及血脂代谢对绝经女性跟骨骨密度影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(22): 99 - 103

3 黄秀红,张志远. 阿法骨化醇与阿仑膦酸钠联合治疗绝经后骨质疏松症的疗效分析[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(14): 157 - 159

4 Jenkins FA. Tree shrew locomotion and the origins of primate arborealism[M]. *Routledge, Primate Evol Hum Orig*, 2017: 2 - 13

5 许凌,范宇,蒋学龙,等. 树鼩进化分类地位的分子证据[J]. *动物学研究*, 2013, 34(2): 70 - 76

6 李竹英,田春燕,高凤丽. 单因素诱导的慢性阻塞性肺疾病动物模型研究进展[J]. *中国中医急症*, 2018, 27(3): 552 - 554

7 张洛英. 子宫卵巢切除对骨质疏松影响的探讨[J]. *中国组织工程研究*, 2001, 5(8): 110

8 Watson NR, Studd JW, Garnett T, et al. Bone loss after hysterectomy with ovarian conservation[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,

1993, 49(1 - 2): 72

9 田杰,赵曼曼,温锦英,等. 不同术式子宫切除术对患者内分泌及骨代谢的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2003, 19(8): 497 - 498

10 宋冰,张兆强. 运动和尼尔雌醇联合应用对去卵巢大鼠骨矿盐含量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(10): 1814 - 1815

11 蔡程芳,涂细红,陈和珍,等. 温州地区绝经后老年女性骨质疏松的患病率及其危险因素分析[J]. *全科医学临床与教育*, 2018, 16(4): 388 - 391, 413

12 莫娟,欧阳俊. 绝经后妇女肥胖与骨密度的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(7): 832 - 834, 854

13 郑睿智. 代谢正常肥胖的流行特征及其中远期事件的风险[D]. 杭州:浙江大学, 2018

14 张丽,王顺,桑晓红,等. 新疆墨玉县农村维吾尔族围绝经期妇女超重和肥胖状况流行病学调查[J]. *新疆医科大学学报*, 2016, 39(8): 949 - 952

15 陈建锋,范运洲,李鹏,等. 智能放射吸收法的临床应用——人体手臂骨密度的测量及其骨质疏松的评估[J]. *中国医疗设备*, 2018, 33(3): 31 - 35

(收稿日期:2018 - 10 - 26)

(修回日期:2018 - 11 - 05)

D 二聚体/纤维蛋白原/血小板计数比值预测妊娠晚期孕妇产后出血的价值

柴韩飞 叶银才 黄跃跃 胡雨峰 章显伟 潘景业

摘要 **目的** D 二聚体、纤维蛋白原、血小板计数、D 二聚体/纤维蛋白原/血小板计数比值用于产后出血的预判,本研究评估这些参数在预测产后出血中的价值。**方法** 选取温州医科大学附属第一医院 2017 年 9 月~2019 年 2 月期间收治的明确诊断为产后出血的顺产产妇 62 例,并在同时期内选取未发生产后出血的顺产产妇 139 例进行分析,比较上述 4 项指标与产后出血的相关性,同时通过 ROC 曲线下面积比较,分析其预测产后出血的准确度。**结果** 在本回顾性研究中,孕产妇 D 二聚体、血小板计数、D 二聚体/纤维蛋白原/血小板计数比值和产后出血相关($P < 0.05$),纤维蛋白原对于产后出血差异无统计学意义($P > 0.05$)。D 二聚体、D 二聚体/纤维蛋白原/血小板计数比值的 ROC 曲线下面积分别为 0.634、0.681,两者的曲线下面积比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。D 二聚体/纤维蛋白原/血小板计数比值的最佳 cutoff 值为 $0.185(\times 10^{-14}L)$ 。**结论** 孕产妇临产前 D 二聚体/纤维蛋白原/血小板计数比值对于产后出血的诊断与 D 二聚体检测比较,准确率更高。

关键词 D 二聚体 纤维蛋白原 血小板计数 比值 产后出血

中图分类号 R714 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.013

Value of D - dimer/fibrinogen/blood Platelet Ratio in Predicting Postpartum Hemorrhage in Pregnant Women in the Third Trimester of Pregnancy. *Chai Hanfei, Ye Yincui, Huang Yueyue, et al. The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China*

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81873949)

作者单位:325027 温州医科大学附属第一医院

通讯作者:潘景业,教授、主任医师,电子信箱:panjingye@wzhospital.ac.cn