

·综述·

椎间盘退变中遗传因素的研究

黄玉国¹ 马丽君² 李蕊³

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration)为退变性椎间盘疾病(degenerative disc disease)的基本病理基础,可引起的一系列以颈肩腰腿疼痛为主要表现的临床脊柱疾患,包括椎间盘突出症、椎间盘源性疼痛、椎管狭窄症、脊柱节段不稳、退变性脊柱侧弯症及脊柱滑脱症等。随着人口老龄化和老年人群的增加,退变性椎间盘疾病严重威胁着人们的健康和生活。

引起椎间盘退变的机制目前尚不清楚,国内外学者的研究主要集中于分子生物学、细胞学、生物力学、免疫学等方面,而鲜有与其遗传学因素相关的报道。1998年, Jones等^[1]报告 VitD受体 Tap1 基因多态性与老年人椎间盘退变,首次证实椎间盘退变的发病与遗传因素的关系,并引发了对其遗传因素的研究。本文将就椎间盘退变中遗传因素的相关研究情况作一综述。

1 概述

关于退变性椎间盘疾病发生、发展的危险因素有不同的报道,但大致可归纳为个体因素、心理因素和职业因素。近几年研究发现退变性椎间盘疾病有明显的家族聚集性和家族易感性,遗传因素对椎间盘退变的发生发展具有重要意义^[2-4]。Sambrook等^[5]通过对172名同卵双生和184名异卵双生的双胞胎行颈椎腰椎磁共振检查评估椎间盘膨出、突出程度,椎间盘信号强弱变化及软骨终板骨赘形成情况,发现75%的椎间盘退变有遗传基础,椎间盘退变的严重程度及退变涉及的节段也均表现出明显的遗传基础。该研究同时考虑年龄、体重指数、职业、锻炼情况及有无吸烟史等混杂因素,并分析 Schmor's 结节发病情况,也发现有同样的遗传基础,表明遗传因素的差异促进了椎间盘退变早期发生。

然而,对于具体哪些基因决定椎间盘退变的发生目前仍不清楚。文献中报道的潜在候选基因主要有胶原、蛋白多糖、VitD受体、Sox9、基质金属蛋白酶、白介素基因等。这些基因编码产物多为椎间盘组织的主要成分以及引起椎间盘退变发生的酶和细胞因子,因此它们与椎间盘退变具有高度的关联性。此外,基因芯片技术的发展亦为疾病的遗传学研究提供了帮助。胡明等^[6]利用含有4096条人类全长基因的cDNA表达谱芯片研究汉族人退变椎间盘的基因表达谱,发现在4096条基因中,有差异表达的基因706条,其中358条基因表达量明显下降,298条基因表达量明显上升。在有差异表达的基因中,包括离子通道和运输蛋白、细胞周期类蛋白、细胞骨架和运动类蛋白、细胞凋亡相关类蛋白及免疫相关类蛋白等相对应的基因。随着研究的深入,从遗传学角度揭示椎间盘退变和退变性椎间盘疾病的病因、病理生理机制,可以使我们对这类疾病有一个更全面的认识,为椎间盘疾病的治疗开创出新的方法提供线索。

2 相关候选基因

2.1 胶原基因

胶原是椎间盘组织的主要成分之一,在椎间盘中有I、II、III、V、VII、IX、X和XI型等多种胶原,但主要为I型和II型胶原两种。椎间盘发生退变时胶原含量和结构也发生改变,表现在I型/II型胶原比率增大,I型胶原合成增加,II型胶原合成减少。胶原纤维交联功能降低,其空间结构和胶原纤维直径改变等,从而影响胶原物理性状和力学功能。

2.1.1 I型胶原基因:2001年, Mann等^[7]研究发现I型胶原基因 Sp1 结合位点多态性与I型胶原基因的调控有关,T等位基因的存在可使I型胶原 mRNA 表达水平增高,I型/II型胶原蛋白比率增加。在此基础上,Pluijm等^[8]采用队列研究的方法,研究了966名丹麦老年人(>65岁)Sp1结合位点多态性与椎间盘退变程度的关系。发现Kellgren分级4级的椎间盘退变患者在TT表型者中高于TG表型和GG表型患者,且TT表型者椎间盘退变的发生率比GG表型者高3倍;Kellgren 3级椎间盘退变患者中TT表型者的该病发生率比GG表型者高2倍。因此,可以认为Sp1位点的多态性与老年人椎间盘退变的发生有关。

2.1.2 II型胶原基因:1991年, Prockop等^[9]研究证实II型胶原基因突变可导致软骨发育不良,对椎间盘退变具有影响。随后,Sahlman等^[10]利用II型胶原基因 Col2a1 链48号外显子中一等位基因被敲除的C57BL杂合子转基因鼠进行实验。结果发现1月龄转基因鼠髓核中脊索组织占90%—95%,而9月龄者则仅为20%;1月龄转基因鼠II型胶原在椎间盘与软骨终板中则无明显变化,但软骨终板钙化程度较高,9月龄转基因鼠II型胶原前基因表达较1月龄者少;1月龄转基因鼠纤维环和软骨终板中糖氨聚糖表达较非转基因组分别低19%和10%,9月龄转基因鼠则不明显,但9月龄转基因鼠髓核中糖胺聚糖仍低14%。上述结果表明,II型胶原基因的突变可能在椎间盘退变的病理机制中发挥一定的作用。

2.1.3 IX型胶原基因:基础研究表明,椎间盘细胞外结构中不仅包括大量的蛋白多糖和I型、II型胶原,还存在少量的IX型胶原。其中IX型胶原仅占椎间盘胶原总量的3%^[11],存在于II型胶原表面,不单独形成纤维,在II型胶原纤维之间及II型胶原纤维与蛋白多糖之间发挥桥接作用。IX型胶原的形成异常可能导致椎间盘胶原网络完整性的破坏,从而引起椎间盘退变的发生^[12]。IX型胶原为异源三聚体,由3个胶原链和4个非胶原链组成,胶原链分别由COL9A1、COL9A2和

1 唐山市第二医院脊柱外科,河北唐山,063000

2 洛阳师范学院

3 通讯作者:李蕊(首都体育学院,北京,100088)

作者简介:黄玉国,男,主治医师

收稿日期:2007-04-10

COL9A3 基因编码, 近期研究表明 COL9A2 和 COL9A3 这二种基因突变与腰椎间盘突出密切相关。

1999年, Annunen 等^[13]报告芬兰 157 例腰痛患者中有 6 例 IX 型胶原 COL9A2 链 19 号外显子 Trp2 位点发生突变, 而对照组 174 例则无一例发生突变。对 4 个 Trp2 位点突变的家庭进行系谱分析, 发现有 4 个家族中 Trp2 位点突变者(共 23 人)均有椎间盘退变, 表明 Trp2 位点的突变与椎间盘退变的发生有关。研究发现当正常 COL9A2 基因上编码谷氨酰胺和精氨酸的密码子被编码色氨酸的密码子取代而突变成为对应的等位基因后, 会改变 IX 型胶原中由 COL9A2 控制的多肽链的结构。在正常 COL9A2 基因调控的 IX 型胶原的多肽链中几乎不存在色氨酸, 而在等位 COL9A2 基因个体的 IX 型胶原的多肽链中存在大量的色氨酸, 色氨酸作为疏水氨基酸会破坏 IX 型胶原的三联螺旋结构, 从而大大降低 IX 型胶原的连接作用, 这就使得椎间盘的韧性明显下降。此后的多项研究^[14-16]虽与 Annunen 报告结果存在差异, 但仍可证明 Trp2 位点突变与椎间盘退变的发生有关。

2001 年, Paassilta 等^[17]研究了芬兰人 IX 型胶原基因 COL9A3 链 Trp3 位点突变与椎间盘疾病的关系。171 例均经 MRI 或 CT 证实有椎间盘退变的腰痛患者为病例组, 321 例非腰痛者为对照组, 结果发现 Trp3 位点突变发生率在病例组中所占比例为 12.2%, 对照组中则仅为 4.7%。由此认为 Trp3 位点突变可能是比 Trp2 位点突变更为重要的影响因素, 值得深入研究。

2.2 蛋白多糖基因

蛋白多糖 (aggrecan) 是一类由多种长链氨基多糖连接在一个蛋白核心上而构成的糖蛋白。在体内有多种多样, 也是椎间盘基质的主要成分。椎间盘的蛋白多糖与关节软骨蛋白多糖具有同质性。含有核心蛋白和附着于其上的硫酸软骨素和硫酸角质素的糖胺多糖能够通过透明质酸聚合, 借连接蛋白而使之稳定, 维持抗压功能, 退变的椎间盘蛋白多糖的含量明显下降。Doerge 等^[18]发现编码硫酸软骨素与核心蛋白结合位点的外显子 12 有 13 个等位基因, 编码不同长度的核心蛋白。

1997 年, Watanabe 等^[19]对 19 月龄、aggrecan 基因缺乏的嵌合体小鼠的椎间盘组织进行光镜及电镜检查, 发现椎间盘存在退变, 提示 aggrecan 基因的改变可能与椎间盘退变有关。随后, Kawaguchi 等^[20]采用病例对照方法研究 64 名 20—29 岁女性 aggrecan 基因多态性与椎间盘退变的相关性。MRI 显示, 其中 32 名无椎间盘退变为对照组; 32 名有明显椎间盘退变, 且 5 名为多节段 (>3 节段) 椎间盘退变为病例组。研究结果表明, 短等位基因重复序列与椎间盘突出程度无关, 但与椎间盘退变的严重程度及多节段椎间盘退变相关联。其机制与基因多态性的差异导致核心蛋白结合硫酸软骨素链多少发生变化, 髓核含水量产生差别有关。也有可能是由于基因多态性导致 Aggrecan 蛋白糖基化位点不同, 从而使蛋白酶对不同基因型的 Aggrecan 蛋白进行酶切的敏感性发生变化, 表现出基因多态性与椎间盘退变程度的关联性。

2.3 VitD 受体基因

目前, 在椎间盘组织中尚未发现有 VitD 受体存在, 但大

量研究证明 VitD 受体基因多态性与椎间盘退变疾患密切相关^[21]。Jones 等^[1]报告在研究队列中随机抽取 282 名年龄大于 60 岁的志愿者, 研究腰椎骨赘形成、椎间隙狭窄等情况, 并探讨其与 VitD 受体 Tap1 和 Bsm1 基因多态性的关系。发现 Bsm1 基因多态性与椎间盘退变无关, 而 Tap1 基因等位基因表型虽与椎间盘退变严重程度无关, 但 tt 等位基因型椎间盘退变发生率较 Tt 和 TT 表型者高, 说明 VitD 受体 Tap1 基因多态性可能与老年人椎间盘退变有关。同年, Videman 等^[22]发现在 VitD 受体基因中, 有两类亚基因形态与椎间盘的退行性改变有关。通过对胸腰椎椎间盘的 MRI T2 信号强度进行定量分析发现, Tap1 tt 型基因和 Tap1 Tt 型基因的男性与 Tap1 TT 型基因的男性相比, 椎间盘信号强度分别减少 12.9% 和 4.5%; 同样, FokI ff 型基因和 FokI Ff 型基因的男性与 FokI FF 型基因的男性相比, 椎间盘信号强度分别减少 9.3% 和 4.3%, 显示了不同的基因型表现在椎间盘的退变上有显著的差异。Kawaguchi 等^[23]进一步证实携带 Tap1 Tt 型基因的人比携带 Tap1 TT 型基因的人更容易发生严重的椎间盘退变和椎间盘突出, 而且发生这些病变的年龄更小。国内唐颖等^[24]也对 VitD 受体基因多态性与椎间盘退变的关系进行了研究。结果显示, VitD 受体基因 Apa1 的等位基因 A 在病例组中的分布明显高于对照组, 而 VitD 受体基因 Taq1 的等位基因 T 在两组间分布没有统计学差异。VitD 受体基因多态性与椎间盘退变密切相关, 但其关联性发生的机制尚缺乏有力的解释。

2.4 Sox9 基因

Sox9 基因是 II 型胶原合成和软骨形成的关键性转录因子, 又称为软骨细胞表型的“管家基因”, 其在变性椎间盘内促进再生的作用同样引起了关注。研究显示^[25], 随着年龄的增长, 椎间盘 Sox9 表达量减少甚至消失, 从而影响胶原合成, 这可能是椎间盘退变的原因之一。Paul 等^[26]研究表明, 向退变的人椎间盘细胞成功地转染腺病毒介导的 Sox9 cDNA 可增加 II 型胶原的表达。已有研究证实, 在关节炎等疾病中高度表达的致炎因子可明显抑制 Sox9 基因的生物学作用, 使得病变软骨的再生修复能力减弱。在退变椎间盘组织中, 致炎因子可能也是通过抑制 Sox9 基因的功能, 使其不能发挥应有的生物学作用, 从而阻止退变椎间盘组织再生及自身修复^[27]。Sekiya 等^[28]研究发现椎间盘退变后致炎因子在高度表达的同时, 也表现出其贫乏的自身修复能力。进一步研究^[29]发现, 调控 Sox9 基因的表达及其发挥的生物学作用主要是通过核转录因子 κ B (NF- κ B) 信号通路。也有资料表明^[30-31], Sox9 基因表达可被人骨形态发生蛋白-2 (BMP-2) 和白介素-1 (interleukin-1, IL-1) 有效地正、负向调控。因此, Sox9 基因与椎间盘退变的发生发展有着密切的联系。

2.5 其他基因

椎间盘内细胞外基质成分降解是椎间盘退变发生的重要步骤之一, 基质金属蛋白酶类 (matrix metalloproteinase, MMP) 是细胞外基质中重要的降解酶类, MMP 对椎间盘退变的发生发展起着重要作用。Kanemoto 等^[32]对退变的椎间盘进行 MMP3 免疫组化研究发现 MMP3 水平较其抑制因子的水平明显增高。MMP3 基因序列中启动子区域存在有 5 个核苷酸 (5A) 和 6 个核苷酸 (6A) 等位基因多态性, 5A 表现型对

MMP-3 基因调控表达的效率比 6A 表现型高达 2 倍^[3]。Takahashi 等^[4]研究发现 MMP-3 启动子序列基因多态性在老龄人口中与椎间盘退变有关联性, 椎间盘退变的发生在 5A5A 或 5A6A 表现型人群较 6A6A 表现型人群增多, 两者比较有显著性意义。可能由于 5A5A 或 5A6A 表现型个体 MMP-3 高效表达, MMP-3 产物增加聚集于椎间盘基质中, 使细胞外基质降解速度加快, 导致椎间盘退变速度及程度不同。

IL-1 可诱导多种蛋白水解酶降解细胞外基质, 是引起椎间盘退变的上游细胞因子之一, 在椎间盘退变进程中起重要作用^[5]。Solovieva 等^[6]报道 IL-1 基因位点多态性的差异可能是加重椎间盘退变发生的风险因素之一。其通过对 133 名中年人腰椎 MRI 退变程度的表现和 IL-1 基因位点多态性进行分析, 发现 IL-1 α TT 基因型的个体中年时罹患腰椎间盘突出风险较 CC 基因型大 3 倍。TT 基因型的 IL-1 与 CC 基因型相比, 其转录活性强, 表达 IL-1 水平高, 导致较强的炎症反应。其他因素如吸烟、过度负重、创伤、精神压力等影响 IL-1 水平, IL-1 基因多态性与椎间盘退变的关联性可能在于其不同基因型表达 IL-1 水平差异, 导致炎症因子在椎间盘含量不同, 出现不同的退变差异。

另外, Hamrick 等^[7]报告用甲苯胺蓝对 6 月龄生长分化因子-8(GDF-8)基因敲除的小鼠椎间盘组织进行染色后观察, 发现 L4-5 椎间盘中纤维环内侧及软骨终板蛋白多糖减少, 上软骨终板钙化明显。结果表明, GDF-8 可能与椎间盘退变有关, 各生长因子相关基因变化与椎间盘退变的关系值得研究。

3 小结

从遗传学角度对退变性椎间盘疾病的致病基因和易感基因进行定位、鉴定和遗传流行病学研究, 有着广阔的发展前景。但也有一定的局限性, 进行基因多态性与疾病关联性分析, 涉及的标本数量少, 会影响结果的准确性和真实性。细胞生物学、分子生物学、基因组学及遗传学的快速发展为椎间盘退变的发病机制研究开创了新的局面, 基因多态性、突变、基因序列分析及流行病学调查提示椎间盘退变与遗传因素有关, 但是椎间盘退变不会单单是一种遗传病, 大多数椎间盘退变的发生发展更可能是遗传因素与环境因素相互作用的结果。遗传学的研究加深和提高了我们对椎间盘退变的认识 and 了解, 为退变性椎间盘疾病的治疗开创新的手段和方法提供了线索。同时, 通过人群进行检验和鉴别挑选出那些需要特别照顾的易患椎间盘疾病的个体, 使其脱离加重椎间盘退变发生的不利环境因素, 对于延缓和改善疾病发展的进程、保护易患人群、预防椎间盘退变有重要意义。

参考文献

[1] Jones G, White C, Sambrook P, et al. Allelic variation in the vitamin D receptor, lifestyle factors and lumbar spinal degenerative diseases [J]. *Ann Rheum Dis*, 1998, 57 (2): 94—99.
[2] Simmons ED, Guntupalli M, Kowalski JM, et al. Familial predisposition for degenerative disc disease: a case-control study [J]. *Spine*, 1996, 21(13): 1527—1529.

[3] Matsui H, Kanamori M, Ishihara H, et al. Familial predisposition for lumbar degenerative disc diseases: a case-control study [J]. *Spine*, 1998, 23(9): 1029—1034.
[4] Richardson JK, Chung T, Schultz JS, et al. A familial predisposition toward lumbar disc injury [J]. *Spine*, 1997, 22(13): 1487—1492.
[5] Sambrook PN, MacGregor AJ, Spector TD. Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: a magnetic resonance imaging study in twins [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42 (2): 366—372.
[6] 胡明, 张传森, 陈道运, 等. 人退变椎间盘组织的基因表达谱[J]. *解剖学杂志*, 2004, 27(4): 348—351.
[7] Mann V, Hobson EE, Li B, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107 (7): 899—907.
[8] Pluijm SM, van Essen HW, Bravenboer N, et al. Collagen type I alpha1 SP1 polymorphism, osteoporotic and intervertebral disc degeneration in older men and women [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(1): 71—77.
[9] Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: diverse molecular bridges in extracellular matrices [J]. *Trends Biochem Sci*, 1991, 16(5): 191—194.
[10] Sahlman J, Inkinen R, Hirvonen T, et al. Premature vertebral endplate ossification and mild disc degeneration in mice after inactivation of one allele belonging to the Col2a1 gene for Type II collagen [J]. *Spine*, 2001, 26(23): 2558—2565.
[11] 董跃福, 牟志芳, 胡有谷. 正常与退变椎间盘中胶原变化的比较[J]. *颈腰痛杂志*, 2006, 27(6): 505—508.
[12] Nishida T. Kinetics of tissue and serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in intervertebral disc degeneration and disc herniation [J]. *Kurume Med J*, 1999, 46(1): 39—50.
[13] Annunen S, Paassilta P, Lohiniva J, et al. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease [J]. *Science*, 1999, 285(5426): 409—412.
[14] Wrocklage C, Wassmann H, Paulus W. COL9A2 allelotypes in intervertebral disc disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279(2): 398—400.
[15] Karppinen J, Paakko E, Raina S, et al. Magnetic resonance imaging findings in relation to the COL9A2 tryptophan allele among patients with sciatica [J]. *Spine*, 2002, 27(1): 78—83.
[16] Jim JJ, Noponer-Hietala N, Cheung KM, et al. The TRP2 allele of COL9A2 is an age-dependent risk factor for the development and severity of intervertebral disc degeneration [J]. *Spine*, 2005, 30(24): 2735—2742.
[17] Paassilta P, Lohiniva J, Goring HH, et al. Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar disk disease [J]. *JAMA*, 2001, 285(14): 1843—1849.
[18] Doege KJ, Coulter SN, Meek LM. A human specific polymorphism in the coding region of the aggrecan gene: variable number of tandem repeats produce a range of core protein sizes in the general population [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272 (21): 13974—13979.
[19] Watanabe H, Nakata K, Kimata K. Dwarfism and age-associated spinal degeneration of heterozygote and mice defective in aggrecan [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(13): 6943—6947.
[20] Kawaguchi Y, Osada R, Kananori M, et al. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration [J]. *Spine*, 1999, 24(23): 2456—2460.
[21] 唐颖, 雷玲. 腰椎间盘退变的环境与遗传因素及其交互作用[J]. *环境与职业医学*, 2005, 22(4): 365—381.
[22] Videman T, Leppavuori J, Kaprio J, et al. Intragenic polymor-

- phisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration [J]. Spine, 1998, 23(23): 2477—2485.
- [23] Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, et al. The association of lumbar disc disease with vitamin -D receptor gene polymorphism [J]. J Bone Joint Surg, 2002, 84 (11): 2022—2029.
- [24] 唐颖,袁寒艳,王子平,等. 基质金属蛋白酶-3 和 VitD 受体的基因多态性与腰椎间盘退变的易感性[J]. 复旦学报(医学版), 2007,34(1): 37—41.
- [25] Gruber HE, Norton HJ, Ingram JA, et al. The Sox9 transcription factor in the human disc: decreased immunolocalization with age and disc degeneration [J]. Spine, 2005, 30(6): 625—630.
- [26] Paul R, Haydon RC, Cheng H, et al. Potential use of Sox9 gene therapy for intervertebral degenerative disc disease [J]. Spine,2003; 28(8): 755—763.
- [27] 赵勇, 王文波. Sox9 基因与椎间盘退变 [J]. 中华外科杂志, 2005,43(8): 544—545.
- [28] Sekiya I, Tsuji K, Koopman P, et al. Sox9 enhances aggrecan gene promoter/enhancer activity and is up-regulated by retinoic acid in a cartilage-derived cell line, TC6 [J]. J Biol Chem, 2000, 275(15): 10738—10744.
- [29] Sive JI, Baird P, Jeziorsk M, et al. Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerated intervertebral discs [J]. Mol Pathol, 2002, 55(2): 91—97.
- [30] Lotz M. Cytokines in cartilage injury and repair [J]. Clin Orthop Relat Res, 2001, 391 (Suppl): S108—S115.
- [31] Tim YS, Su KK, Li J, et al. The effect of bone morphogenetic protein-2 on rat intervertebral disc cells in vitro [J]. Spine, 2003, 28(16): 1773—1780.
- [32] Kanemoto M, Hukuda S, Komiya Y, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase -1 human intervertebral discs [J]. Spine, 1996, 21(1): 1—8.
- [33] Ye S, Eriksson P, Hamsten A, et al. Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression [J]. J Biol Chem, 1996, 271 (22): 13055—13060.
- [34] Takahashi M, Haro H, Wakabayashi Y, et al. The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase - 3 gene [J]. J Bone Joint Surg , 2001, 83 (4): 491—495.
- [35] 姜莉. 细胞因子在椎间盘退变中的作用 [J]. 中国康复医学杂志,2003,18(1): 58—60.
- [36] Solovieva S,Kouhia S,Leino-Arjas P,et al.Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration [J]. Epidemiology, 2004, 15 (5): 626—633.
- [37] Hamrick MW, Pennington C, Byron CD. Bone architecture and disc degeneration in the lumbar spine of mice lacking GDF-8(myostatin) [J]. J Orthop Res, 2003, 21(6): 1025—1032.

· 综述 ·

骨质疏松动物模型的研究进展

贾经汉¹ 邱新建¹ 陈志坚¹

骨质疏松是一种以骨量减少、骨组织微细结构破坏、骨脆性增加和易发生骨折为特征的疾病,是老年人的常见病、多发病,日益受到人们的重视。随着骨质疏松症预防和治疗的发展,要求对这一疾病做更深入和广泛的了解,选择和建立一个较理想的实验动物模型是开展骨质疏松病因研究和药物治疗的关键。目前可用于骨质疏松实验研究的动物主要有大鼠、小鼠、兔、羊、狗、猪、灵长类动物(除人类外)等。它们在实验研究中均有各自的优缺点,我们应根据研究目的,选择尽可能再现人类骨质疏松的状态,且重复性好,经济而有效,能满足实验技术要求的动物模型。本文就目前常用的实验动物模型及其特点加以综述如下。

1 模型动物的选择

1.1 大鼠

大鼠是骨质疏松研究中最常用的模型动物。与大动物相比,大鼠廉价,易于饲养。大鼠的自然寿命为2—3年,成年雄性大鼠在30个月时骨骺端仍有持续生长,这种骨状态的不稳定性可能会干扰实验结果,因此,大多数学者认为雄性大鼠不适合做各种成人骨骼研究的模型。而雌性大鼠在6—9个月时就进入骨生长静止期,骨骺开始封闭,10个月达峰值

骨量,出现一个骨代谢相对稳定的阶段,与人类相似;雌性大鼠卵巢切除后,松质骨的骨转换加快、骨量减少、骨强度下降,这种特点类似于人正常绝经后的骨丢失状态;切除卵巢的雌性大鼠经给予合适的雌激素进行替代试验时并不增加骨转换和骨丢失,这与绝经后妇女对雌激素替代法的反应相一致^[1];另外,手术后雌性大鼠在骨质疏松性骨折和骨量减少部位上也表现出与人类很大的相似性^[2]。由于这些优点,雌性大鼠正广泛用于骨质疏松研究中,但是大鼠作为骨质疏松的模型动物仍有其缺点,主要是因其骨缺乏脆性而导致骨折及哈佛氏重建不明显而影响皮质骨的观察。目前广泛用于骨质疏松研究的大鼠主要有SD和Wistar大鼠。

在建立大鼠骨质疏松模型方法上,常用的有双侧卵巢切除法(去势法)、维甲酸法、糖皮质激素诱导法、制动法、营养法等,其中双侧卵巢切除法最为常用。秦林林等^[3]对2月龄、3月龄及4月龄的Wistar雌性大鼠进行研究,发现3月龄雌性大鼠去卵巢后约50d骨质疏松模型即形成。韦永中等^[4]对3月龄、6月龄及12月龄SD雌性大鼠骨丢失进行研究,认为

¹ 广西中医学院瑞康临床学院,南宁,530011

作者简介:贾经汉,男,副主任医师

收稿日期:2006-10-20