

# 骨髓间充质干细胞对骨质疏松性椎体骨折大鼠力学动态及BALP/CTX-1表达的影响\*

程明<sup>1,2</sup>, 向桃<sup>1</sup>, 吴杨玲<sup>1</sup>, 贾龙<sup>1</sup>, 苏悦<sup>1</sup>, 冯均伟<sup>2△</sup>

1. 成都市金牛区人民医院 康复科(成都 610036); 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院 骨科(成都 610072)

**【摘要】** 目的 分析骨髓间充质干细胞(BMSCs)对骨质疏松(OP)性椎体骨折大鼠骨碱性磷酸酶(BALP)/I型胶原交联C-末端肽(CTX-1)表达与力学动态的影响。方法 把60只SD雌性大鼠均等划入至假手术组(sham组)、OP性椎体骨折大鼠组(OP组)、行BMSCs处理的OP性椎体骨折大鼠组(BMSCs组),对比3组动物骨动力学改变、骨定量振幅衰减(BUA)状况、骨密度(BMD),经由HE染色查看椎体骨组织形态学与参数;ELISA测定血清内CTX-1、BALP水平。结果 力学对比表明,在L<sub>5</sub>椎体与右侧股骨力学改变方面,对比3组实验动物发现存在显著区别( $P<0.05$ );在弹性模量、最大载荷上,OP组与sham组相比大幅下降( $P<0.05$ );经过干预,在最大载荷、弹性模量这2项指标上,与OP组相比,BMSCs组明显偏高( $P<0.05$ )。相较于sham组,OP组动物的BUA与BMD值下调( $P<0.05$ );经过干预,在BUA与BMD这2项指标上,与OP组相比,BMSCs组增高( $P<0.05$ ),与sham组相当( $P>0.05$ )。在骨小梁数量上,与sham组相比,OP组明显偏少,同时分布失调缺乏规则性;在此项指标上,与OP组相比,BMSCs组偏多,同时分布较为规则。相较于sham组,OP组椎体骨组织学形态参数出现大幅改变,MTPT与TBV这2项参数皆大幅下降, MAR与TRS参数皆大幅上调( $P<0.05$ );经过干预,BMSCs组椎体骨组织学形态参数与OP组相比为明显改善表现( $P<0.05$ )。相较sham组,OP组血清内BALP含量大幅减少,CTX-1水平上调( $P<0.05$ );经过干预,BMSCs组血清内BALP含量与OP组相比偏高,CTX-1含量与OP组相比大幅下降( $P<0.05$ )。结论 BMSCs对OP性椎体骨折大鼠力学改变具改善作用,可提升骨组织最大荷载与弹性模量,同时BMSCs可上调血清内BALP表达,使CTX-1表达下调,由此帮助OP性椎体骨折大鼠早日愈合。

**【关键词】** 骨髓间充质干细胞 OP性椎体骨折 骨碱性磷酸酶 力学动态 I型胶原交联C-末端肽

**Effect of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on Mechanical Dynamics and BALP/CTX-1 Expression in Rats with Osteoporotic Vertebral Fracture** CHENG Ming<sup>1,2</sup>, XIANG Tao<sup>1</sup>, WU Yang-ling<sup>1</sup>, JIA Long<sup>1</sup>, SU Yue<sup>1</sup>, FENG Jun-wei<sup>2△</sup>.

1. Department of Rehabilitation, Jinniu District People's Hospital, Chengdu 610036, China; 2. Department of Orthopaedics, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

△ Corresponding author, E-mail: 26893264@qq.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the effects of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) on bone alkaline phosphatase (BALP)/C-terminal telopeptide of type-I collagen (CTX-1) expression and mechanical dynamics in rats with osteoporotic (OP) vertebral fracture. **Methods** A total of 60 female Sprague-Dawley rats were evenly divided into three groups, a control group that received sham operation (sham group), a group consisting of rats with OP vertebral fracture (OP group), and the last group consisting of OP vertebral fracture rats given BMSCs treatment (BMSCs group). Comparison of the three groups of animals was made in terms of bone dynamic change, bone quantitative broadband ultrasound attenuation (BUA) measurement, and bone mineral density (BMD). HE staining was done to examine the bone histological morphological parameters of the vertebral body. Serum CTX-1 and BALP levels were determined by ELISA. **Results** Mechanical comparison showed that there were significant differences in mechanical changes of L<sub>5</sub> vertebra body and right femur among the three experimental groups ( $P<0.05$ ). The elastic modulus and maximum load of the OP group significantly decreased compared with those of the sham group ( $P<0.05$ ). After the intervention, the maximum load and elastic modulus of the BMSCs group were significantly higher than those of the OP group ( $P<0.05$ ). Compared with the sham group, BUA and BMD values in the OP group were significantly downregulated ( $P<0.05$ ). After intervention, BUA and BMD of the BMSCs group were significantly higher than those of the OP group and were comparable to those of the sham group ( $P<0.05$ ). Compared with the sham group, the number of trabeculae in the OP group was significantly fewer, and the distribution of trabeculae was disorderly and lacked regularity. Compared with the OP group, there were more trabeculae in the BMSCs group, and their distribution was more regular. Compared with sham group, bone histological morphological parameters of the vertebral body of rats in the OP group were significantly

\* 四川省科技厅重点研发项目(No. 2020YFS0416)和四川省卫健委干部保健科研课题(川干研2020-228)资助

△ 通信作者, E-mail: 26893264@qq.com

changed--mean trabecular plate thickness (MTPT) and trabecular bone volume (TBV) parameters were significantly decreased, while mineral apposition rate (MAR) and trabecula bone surface (TRS) parameters were significantly upregulated (all  $P < 0.05$ ). After the experimental intervention, bone histological morphological parameters of the vertebral body in the BMSCs group showed significant improvement compared with those of the OP group ( $P < 0.05$ ). Compared with the sham group, serum BALP content in the OP group was greatly decreased, while the CTX-1 level was upregulated ( $P < 0.05$ ). After the intervention, the BMSCs group had higher serum BALP content than that of the OP group and substantially lower CTX-1 content than that of the OP group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** BMSCs can improve the mechanical changes in rats with OP vertebral fracture, and can increase the maximum load and elastic modulus of bone tissue. In addition, BMSCs can upregulate the expression of BALP in serum and downregulate the expression of CTX-1, thus helping rats with OP vertebral fracture heal early.

**【Key words】** Bone marrow mesenchymal stem cells Osteoporotic vertebral fracture Bone alkaline phosphatase (BALP) Dynamic mechanics C-terminal telopeptide of type- I collagen (CTX-1)

骨质疏松(osteoporosis, OP)属于全身性疾病,骨质疏松症是由多种原因导致的骨密度和骨质量下降,骨微结构破坏,造成骨脆性增加,从而容易发生骨折的全身性骨病。OP多出现在老年群体,因成骨/破骨代谢紊乱使得骨组织脆性提高,然异常外力刺激常会引发骨折,显著危及患者的生命质量(quality of life, QOL)<sup>[1-2]</sup>。随着我国人口老龄化现象逐渐凸显,老年女性OP患者的发病率呈直线式提升。现今,OP的程度一般通过骨密度(bone mineral density, BMD)呈现,在BMD下降时,可使骨内有机质与矿物质减少,由此使骨组织微结构受损<sup>[3]</sup>。OP患者若未获得有效、及时的干预,可并发胸腰椎压缩性骨折、桡骨远端骨折、股骨近端骨折等病理性骨折<sup>[4]</sup>。目前临床中大多对OP采取药物治疗,包括骨形成激动剂、骨吸收抑制剂等,但此类药物只对OP具一定预防与减缓作用<sup>[5]</sup>。有研究人员提出,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的分化、衰亡等对OP的病理机制具介导作用, BMSCs属于一类多能成体干细胞,且具备自我更新潜能与多向分化活性,以及明显可塑性,同时便于获取,容易进行体外培养与扩增<sup>[6]</sup>。有实现显示, BMSCs可向损伤区域迁移,对损伤组织起到一定修复作用,然现今还未找到其对OP的确切作用机制<sup>[7]</sup>。骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)属于一类糖蛋白,多数分泌自成骨细胞(osteoblast, OB),在分泌自成骨细胞的同时可使基质矿化,在指示骨细胞活性方面, BALP 指标起着关键作用, I 型胶原交联C-末端肽(C-terminal telopeptide of type- I collagen, CTX-1)为骨 I 型胶原(COL- I)的降解产物,可体现骨吸收状态,在破骨细胞(osteoclast, OC)功能增强下, CTX-1上调,与OP的严重程度相关<sup>[8]</sup>。现今,还未找到BALP与CTX-1在OP大鼠中的确切作用机制,本研究着重分析BMSCs影响OP性椎体骨折大鼠BALP/CTX-1表达与力学动态状况。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

60只清洁级、SD、雌性大鼠,体质量(240±20)g,3月龄;10只4周龄、清洁级SD雌性大鼠;皆由北京大学医学部(实验动物科学部)提供,许可证号“SCXK(京)2016-0010”。光照12h循环一次,昼夜交替,实验前7d每只动物摄食皆不限制,以适应新环境。

### 1.2 试剂与仪器

胰酶、PBS缓冲液,皆为自制;电子分析天平,购自梅特勒-托利仪器公司(上海);ELISA试剂盒,购自蓝基生物科技有限公司(上海);BMD测量仪,购自美国GE-LUNAR公司;高速离心机,购自德国Eppendorf公司;倒置荧光显微镜,购自重庆光学仪器厂。

### 1.3 SD大鼠BMSCs的原代获取及传代培养

对4周龄SD大鼠行拉颈处死操作,先乙醇(EA)浸泡,再将股骨与胫骨取下,放到PBS溶液内浸泡。借助手术刀把骨上所有软组织刮除掉,将胫骨与股骨干骺端切除,使髓腔暴露。借助注射器(10 mL),通过培养液对髓腔实施冲洗操作,冲洗每根骨头髓腔的次数皆为15次左右,待髓腔发白结束。将冲洗液以1000 r/min离心处理10 min。将上层脂肪舍弃,将适量培养液添加至沉淀细胞,同时借助针头(22G)吹打,获得单细胞悬液。向培养瓶内接种,再放培养液,移入空气孵箱内培养,期间的条件设定为体积分数为5%CO<sub>2</sub>、37℃。3d后半量换液,之后每2d进行一次全量换液,同时借助倒置显微镜查看。待原代细胞融合度达80%,将培养液舍弃,通过PBS液实施2遍洗涤,通过胰蛋白酶(0.25%)实施2 min消化。借助倒置显微镜查看细胞脱壁,添加培养液结束消化,将瓶中液体移至离心管内,1000 r/min离心10 min,把上清舍弃。向培养瓶内接种所有细胞,开始传代培养。同样操作传代培养到第3代待

用。通过流式细胞术检测MSC的细胞表面标志物。鉴定标准为:① CD105、CD44和CD106, CD29阳性率 $\geq 90\%$ , ② CD45、CD34呈阴性, 阳性率 $\leq 5\%$ 。

#### 1.4 大鼠骨质疏松性椎体骨折模型制备

对每只3月龄SD大鼠, 先禁食6 h, 再麻醉, 在手术台上以仰卧位固定。下腹部核心处备皮, 碘伏杀菌, 借助手术刀将下腹部核心处皮肤切开, 同时分离浅、深筋膜直抵肌层, 对输卵管实施分离, 同时顺输卵管定位卵巢。随机选取20只3月龄SD大鼠为sham组, 开腹后立即逐层缝合皮肤; 另40只SD大鼠分为OP组和BMSCs组, 每组各20只。OP组与BMSCs组每只动物借助丝线对输卵管峡部行结扎操作, 将两侧卵巢剪除, 及缝合消毒处理。经过60 d, 测定各组动物BMD, 如达到 $(1.05 \pm 0.25) \text{ g/cm}^2$ 说明OP建模有效。再次麻醉所有大鼠, 大鼠以俯卧位固定, 于第1至5腰椎区域备皮。将大鼠L<sub>1-5</sub>椎体皮肤纵行切开, 使腹膜后间隙显露, 同时对背阔肌、背最长肌、棘间肌与韧带行分离操作, 使L<sub>1-5</sub>椎间盘显露, 于椎体侧前端将L<sub>1-5</sub>椎体前缘间断, 再分层缝合。术闭无需内固定操作, 受到互相挤压、扭曲与嵌插影响, 剪断的椎体断端骨小梁可见L<sub>1-5</sub>椎体变短现象, 在内即受到运动与自身重力等因素影响压缩变短成模。

#### 1.5 实验动物分组处理

模型建立后满2个月, BMSCs组动物借助医学电锯剥离动物两侧后腿四头肌, 将髌骨上翻, 使钻头钻入股骨远端干骺端, 深度在1.5 cm左右, 借助注射器(5 cm)抽吸髓腔中渗出血液, 借助1 mL注射器向两侧股骨髓腔分别注射15  $\mu\text{L}$ 左右的BMSCs, 通过骨蜡将股骨钻孔区域密封住, 对股骨远端肌肉、皮肤进行缝合。OP组与sham组动物于两侧股骨髓腔中分泌注射15  $\mu\text{L}$ 左右的生理盐水, 通过骨蜡将股骨钻孔区域密封住, 对股骨远端肌肉、皮肤进行缝合。

#### 1.6 样本采集

移植后2周, 采集每组动物3 mL腹主动脉血液, 再通过水合氯醛(10%)行彻底麻醉处理, 再处死, 把骨折端组织、L<sub>5</sub>椎体进行样本的制作, 待用。

#### 1.7 大鼠骨生物力学变化

取每组动物样本, 同时对于每只右侧股骨借助电子万能材料试验机开展离体三点弯曲试验, 从而对其生物力学性能展开测定: 两端跨距与下压速度各为20 mm、5 mm/min, 待标本断裂结束。并针对动物L<sub>5</sub>椎体开展压缩试验, 测量弹性模量、抗压强度与最大应力。

#### 1.8 骨密度和骨定量振幅衰减测定

将大鼠于扫描台上固定, 扫描全脊柱, 根据脊柱测量图像的长度平均划分出4个区(L), 由上到下排序是L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>, 对各区域总体BMD值展开求解; 并对每组动物骨折腰椎

骨定量振幅(broadband ultrasound attenuation, BUA)展开测定。

#### 1.9 HE染色

取出每组动物1~1.5 cm骨折端组织, 先彻底固定, 再脱钙、包埋, 得到石蜡块。先连续切片, 再脱蜡, 之后脱水、分色与透明, 最后通过树胶封固。

#### 1.10 椎体骨组织形态参数

取每组动物的L<sub>5</sub>椎体, 完成标本的制作, 备测, 借助图像分析系统来计量骨组织形态。骨小梁体积百分比(trabecular bone volume percentage, TBV%): 骨髓腔体积测量值与骨小梁体积的相除值再与100%相乘; 骨小梁表面百分比(percentage of trabecula bone surface, TRS%): 在测量骨小梁总表面中凹凸、不规则骨小梁表面的占比; 骨小梁平均宽度(mean trabecular plate thickness, MTPT): 骨小梁两侧面的距离均值; 矿化沉积率(mineral apposition rate, MAR): 单位时间内新矿化的骨厚度。

#### 1.11 ELISA检测血清中BALP和CTX-1的表达情况

借助ELISA试剂盒对各组动物血清内CTX-1与BALP的表达展开测定。实验前把试剂盒与备检标本移至室温中, 进行0.5 h平衡, 向对应孔内分别添加0.1 mL标准品与0.1 mL样本, 同时进行准确标记, 向样本孔、标准品内分别添加0.05 mL酶联亲和物, 彻底混合。先于37  $^{\circ}\text{C}$ 下行1 h温育处理, 再将孔中所有液体倒掉, 通过预先稀释的洗涤液实施5遍冲洗, 同时扣干孔中留存液体, 各孔根据次序, 逐一添加显色液, 同时彻底混合, 于室温中进行15 min避光作用, 待结束向各孔皆添加0.05 mL终止液, 彻底混合, 结束反应, 借助酶标仪检测450 nm处的光密度(OD)值。以标准品浓度、OD值分别为横、纵坐标, 完成标准曲线的制作, 获得标准方程, 通过标准方程计算各样本浓度。

#### 1.12 统计学方法

呈正态分布的计量数据, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用t检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 骨髓间充质干细胞的培养与鉴定

BMSCs接种培养2 d, 待培养液完成全量替换, 发现BMSCs在瓶底贴壁分布, 显示为多角形, MSC多数呈纤维细胞样生长, 在支持物表面呈梭形或不规则三角形, 细胞中央有卵圆形核, 胞质向外伸出长短不同的突起。传代后细胞呈均质、旋涡状排列。几乎所有的MSC都是贴壁生长, 具有较强的贴壁能力。待瓶底的细胞铺满率约为80%, 开始传代培养, 直到第3代, 待用。

通过流式细胞术检测细胞表面标志物,发现CD105、CD44、CD106和CD29阳性率均 $\geq 90\%$ , CD34阳性率 $\leq 5\%$ ,符合BMSCs鉴定标准。

2.2 各组大鼠骨生物力学变化比较

3组实验动物L<sub>5</sub>椎体与右侧股骨力学变化对比发现存在显著区别( $P<0.05$ );与sham组相比,OP组最大载荷与弹性模量明显偏低( $P<0.05$ );经过干预,与OP组相比,BMSCs组这两项指标升高( $P<0.05$ )。如表1所示。

2.3 各组大鼠BMD和BUA衰减比较

相比较sham组,OP组的BUA与BMD下降( $P<0.05$ );BMSCs组与OP组相比,这2项指标升高( $P<0.05$ ),与sham组比较,2项指标相当( $P>0.05$ ),如图1所示。

2.4 各组大鼠组织学观察比较

实验结束时,Sham组大鼠椎体骨组织中产生了大量成熟的骨小梁,骨小梁数量较多、较粗,同时分布有效、致密,分布方向相符于主应力方向;OP组大鼠显示软骨性骨痂与小部分成熟骨小梁细胞产生,骨小梁粗细分布失调,同时无均匀性,相互交错呈网状,相异于主应力方向;同OP组比较,BMSCs组骨组织病变见大幅改善,骨小梁数量大幅提高,且较粗,分布具有一定秩序性,如图2所示。

2.5 各组大鼠椎体骨组织形态参数比较

相比较sham组,OP组动物椎体骨组织学形态指标见大幅改变,MTPT与TBV皆大幅下降,MAR与TRS皆大幅上调( $P<0.05$ );经过干预,在椎体骨组织学形态指标上,与OP组

表 1 3组不同区域生物力学参数对比

Table 1 Comparison of biomechanical parameters of three groups in different regions

Group	n	Right femur		L <sub>5</sub> centrum	
		Elasticity modulus/GPa	Maximum load/N	Elasticity modulus/GPa	Maximum load/N
Sham	20	6.76±1.63	169.45±10.33	367.32±56.41	371.15±11.24
OP	20	4.67±1.32*	101.36±21.24*	214.58±82.44*	234.61±22.57*
BMSCs	20	5.61±1.58* <sup>#</sup>	142.61±15.56* <sup>#</sup>	298.25±71.32* <sup>#</sup>	301.65±17.76* <sup>#</sup>
F		13.07	88.33	23.36	297.3
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P<0.05$ , vs. sham group; #  $P<0.05$ , vs. OP group.

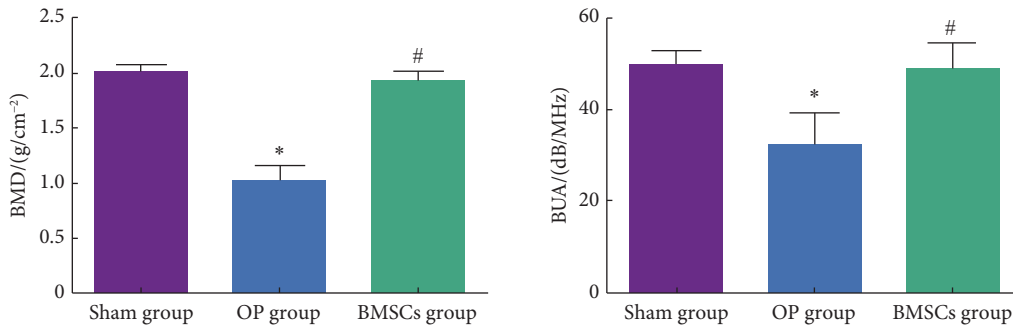


图 1 各组大鼠BMD和BUA比较 (n=20)

Fig 1 Comparison of BMD and BUA of the rats in the three groups (n=20)

\*  $P<0.05$ , vs. the sham group; #  $P<0.05$ , vs. the OP group.

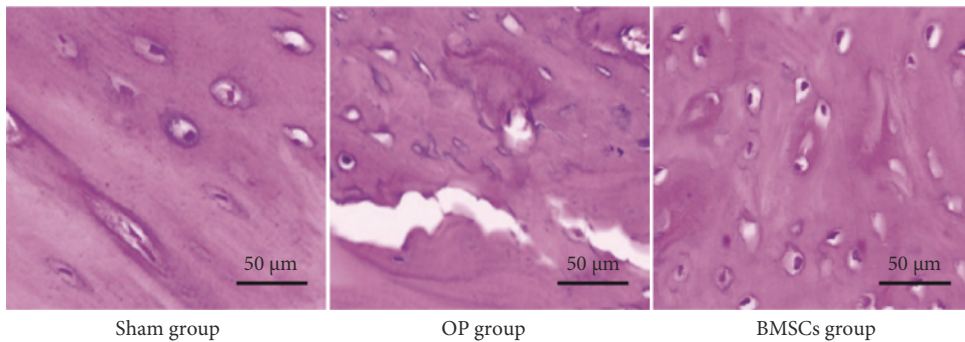


图 2 实验结束时, 各组大鼠L<sub>5</sub>椎体椎体骨组织组织学观察。HE染色

Fig 2 Histological observation results of the L<sub>5</sub> centrum of the rats in the three groups at the conclusion of the experiment. HE staining

相比, BMSCs组显示出大幅改善现象( $P<0.05$ ), 如表2所示。

### 2.6 各组大鼠血清中BALP和CTX-1的表达比较

由图3可见, 相较sham组, OP组动物血清内BALP含

量大幅减少, CTX-1含量显著增多( $P<0.05$ ); 经过干预, 在血清BALP含量上, BMSCs组高于OP组, 在血清CTX-1含量上, BMSCs组低于OP组( $P<0.05$ )。

表 2 三组动物椎体骨组织学形态指标测量结果对比

Table 2 Comparison of measurement results of bone histological morphological indexes of vertebral bodies of rats in the three groups

Group	n	TBV%	TRS%	MTPT/ $\mu\text{m}$	MAR/ $(\mu\text{m}/\text{d})$
Sham	20	20.02 $\pm$ 2.21	3.03 $\pm$ 1.34	200.23 $\pm$ 10.16	0.81 $\pm$ 0.05
OP	20	14.22 $\pm$ 3.34*	8.26 $\pm$ 2.15*	145.57 $\pm$ 21.44*	1.35 $\pm$ 0.22*
BMSCs	20	19.58 $\pm$ 2.97*,#	3.16 $\pm$ 1.77*,#	189.56 $\pm$ 17.75*,#	0.77 $\pm$ 0.11*,#
F		26.98	60.03	57.45	37.25
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P<0.05$ , vs. the sham group; #  $P<0.05$ , vs. the OP group.

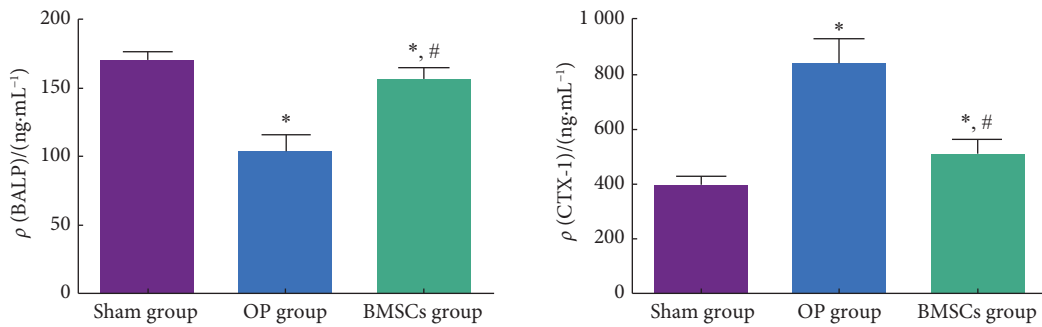


图 3 各组大鼠血清中BALP和CTX-1的表达 (n=20)

Fig 3 Expression of BALP and CTX-1 in the serum of rats in each group (n=20)

\*  $P<0.05$ , vs. the sham group; #  $P<0.05$ , vs. the OP group.

## 3 讨论

OP发病率呈逐年提高态势发展, 其在骨科属于于发生率高的一类代谢性骨病变, 中老年群体器官发展至衰退阶段, 在骨代谢环节, 骨形成与骨吸收间的偶联出现问题, Ca、磷(P)等物质代谢紊乱, 骨组织质量下降, BMD下降, 骨质脆性提高, 由此产生老年性OP<sup>[1]</sup>。此外, 因患者骨吸收增强, 骨质密度减低, 致骨强度减弱, 受到外力刺激常会出现骨折, 临床见疼痛、身长缩短、驼背等临床表现, 对老龄群体的正常生活造成极大影响<sup>[9]</sup>。对OP性椎体骨折人员实施中医中药保守疗法, 通常能够获得理想的疗效, 但若病情严重可能导致呼吸、消化等多系统功能异常, 乃至致死。所以, 需尽早干预OP性椎体骨折, 从而使其临床症状减轻, 使患者QOL提升<sup>[10]</sup>。相关实验结果显示, 当OP发生时, 可削弱BMSCs的增殖与成骨分化活性, 并使OB的成骨活性下降; 当将正常的BMSCs注入OP患者的局部时, 出现OP处的骨结构可见大幅改善, 能够观察到BMSCs在多向分化潜能、分离增殖快的优势, 故

将其当做细胞疗法与免疫调节组织修复所用材料中的第一选择<sup>[11]</sup>。此项研究对OP椎体骨折大鼠实施BMSCs处理, 查看其影响骨折大鼠力学状况, 还有影响血清内CTX-1与BALP表达状况。

本文构建OP性椎体骨折大鼠模型, 经由原代获取与培养BMSCs, 鉴定结果显示本文多为BMSCs。此项研究结果表明, OP组大鼠力学变化明显, 其最大荷载与弹性模量皆下降, 同时HE染色表明该组动物骨小梁数量下降, 同时松弛, 待BMSCs处理结束, BMSCs组动物的骨组织最大荷载与弹性模量皆大幅增大, 同时显示骨小梁数量提高, 此项实验结果更加证实了对于骨折愈合, BMSCs可实现满意效果。临床领域大多通过BMD对OP程度展开诊断与预测, 其同时为评估药物治疗效果的最适量参数<sup>[12]</sup>。此项实验发现, OP组动物BUA与BMD皆明显下降, 待BMSCs处理结束, 这2项指标大幅提升, 如此能够明确, 对于OP性椎体骨折的BMD, BMSCs具良好的治疗作用。

MTPT与TBV这两项椎体骨组织形态学指标通常用来

衡量骨量,可全面体现骨形成状况<sup>[13-14]</sup>;MAR与TRS是骨吸收的关键指标<sup>[15]</sup>。此项研究发现,在MTPPT与TBV方面,与OP组相比,另2组皆呈偏高表现,在TRS与MAR方面,与OP组相比,另2组皆呈偏低表现,可见,BMSCs的应用可使骨吸收大于骨形成状况得到纠正,使OP性椎体骨组织朝紧密下发展、骨小梁变得粗大,大幅提升骨折愈合质量。经研究,郭英等<sup>[16]</sup>发现,术后OP大鼠的MTPPT与TBV皆下降,MAR与TRS则大幅提升,表明对于大鼠OP性椎体骨折的愈合,BMP-7复合纤维蛋白具积极作用。

BALP分泌自OB,可有效水解无机磷酸盐,削弱其对骨盐产生的抑制效应,由此加速骨形成,血清BALP含量愈低,愈易出现OP;在体现骨吸收的生化指标中,特异性与敏感性最高的为CTX-1,研究发现,OP患者血清内CTX-1水平较正常者明显偏高,同时表明CTX-1水平对OP进展具预测价值<sup>[17]</sup>。此项研究发现,OP组大鼠血清内BALP水平与sham组相比偏低,CTX-1水平与sham组相比偏高,经过BMSCs干预,大鼠血清内BALP水平有所上调,CTX-1水平有所下调,可见BMSCs具备提高骨形成速率、降低骨吸收速率功效。经过研究,欧阳利云等<sup>[18]</sup>发现,对于去卵巢大鼠OP,EPCs移植法具显著疗效,其作用机制和CTX-1表达量下调相关。

综上所述,BMSCs能够使OP性椎体骨折大鼠力学改变得到改善,使得骨组织最大荷载与弹性模量提高,同时BMSCs可上调血清内BALP表达,下调CTX-1表达,由此帮助OP性椎体骨折大鼠早日愈合。

\*            \*            \*

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] NOH J Y, YANG Y, JUNG H. Molecular mechanisms and emerging therapeutics for osteoporosis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7623.
- [2] SOTORNIK I. Osteoporosis--Epidemiology and pathogenesis. *Vnitr Lek*, 2016, 62(Suppl 6): 84-87.
- [3] LIU W, YANG L H, KONG X C, *et al*. Meta-analysis of osteoporosis: Fracture risks, medication and treatment. *Minerva Med*, 2015, 106(4): 203-214.
- [4] COTTS K G, CIFU A S. Treatment of Osteoporosis. *JAMA*, 2018, 319(10): 1040-1041.
- [5] ANAGNOSTIS P, PASCHOU S A, GKEKAS N N, *et al*. Efficacy of antiosteoporotic medications in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Endocrine*, 2018, 60(3): 373-383.
- [6] 周陈晨, 吴祖平, 邹淑娟. 信号通路调控骨髓间充质干细胞成骨分化的研究. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(6): 777-782.
- [7] 杨佳明, 张家红, 刘琴琴, 等. 间质干细胞及其来源的外泌体在骨质疏松症治疗中作用的研究进展. *中华骨科杂志*, 2021, 41(23): 1726-1734.
- [8] 许应星, 许兵, 吴岩, 等. 淫羊藿总黄酮对去卵巢大鼠骨髓间充质干细胞成骨和成脂分化中DKK1蛋白动态表达的影响. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2010, 3(4): 276-284.
- [9] FIDDES I T, LODEWIJK G A, MEGHAN M, *et al*. Human-specific NOTCH2NL genes affect notch signaling and cortical neurogenesis. *Cell*, 2018, 173(6): 1356-1369. e22[2020-06-08]. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.051>.
- [10] PETER S M, SUSAN W. A review of Notch processing with new insights into ligand-independent Notch signaling in T-cells. *Front Immunol*, 2018, 9: 1230[2020-06-08]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01230>.
- [11] LI Y, YANG F, GAO M, *et al*. miR-149-3p regulates the switch between adipogenic and osteogenic differentiation of BMSCs by targeting FTO. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 590-600.
- [12] ZHANG X, WANG Y, ZHAO H, *et al*. Extracellular vesicle-encapsulated miR-22-3p from bone marrow mesenchymal stem cell promotes osteogenic differentiation via FTO inhibition. *Stem Cell Res Therapy*, 2020, 11(1): 227.
- [13] 罗霞, 陈德森, 李莉, 等. 正清风痛宁对大鼠骨质疏松性椎体骨折的影响. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(2): 224-228.
- [14] 陈建勇, 张阳, 孔畅, 等. 骨伤三号方对骨质疏松压缩性骨折模型鼠的影响及部分机制. *世界中医药*, 2020, 15(4): 555-558.
- [15] WANG C, MENG H, WANG X, *et al*. Differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in osteoblasts and adipocytes and its role in treatment of osteoporosis. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 226-233.
- [16] 郭英, 李佩芳, 舒晓春, 等. 骨碎补总黄酮对骨髓间充质干细胞成骨分化过程中Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的影响. *中华医学杂志*, 2012, 92(32): 2288-2291.
- [17] AMANO K, DENSMORE M, FAN Y, *et al*. Ihh and PTH1R signaling in limb mesenchyme is required for proper segmentation and subsequent formation and growth of digit bones. *Bone*, 2016, 83: 256-266.
- [18] 欧阳利云, 唐颖, 上官文峰. EPCs移植对去卵巢大鼠骨质疏松的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(3): 372-376.

(2022-03-09收稿, 2022-08-14修回)

编辑 汤 洁