中国药学杂志 Chinese Pharmaceutical Journal
ISSN 1001-2494 CN 11-2162/R

中国药学杂志 » 2012, Vol. 47 » Issue (21) :1719-1723 DOI:

辛伐他汀对大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响

田发明，张柳，骆阳，宋亚琪，杨方

河北联合大学，河北 唐山 063000

- 摘要
- 参考文献
- 相关文章

摘要 目的 观察骨质疏松对大鼠骨折愈合的影响及辛伐他汀对骨质疏松性骨折愈合的作用。方法 12周龄雌性Sprague-Dawley大鼠40只随机分成5组，每组8只：假手术组（A）；卵巢切除组（B）；正常骨折组（C）；骨质疏松性骨折组（D）；骨质疏松性骨折+辛伐他汀组（E）。除A、C组外，其余各组大鼠行双侧卵巢切除术，C、D、E组于卵巢切除术4周后制作右股骨中段骨折模型；E组给予辛伐他汀灌胃干预（20 mg·kg^{-1}·d^{-1}），C、D组给等量生理盐水。A、B组于术后4周处死，测量右股骨骨密度；其余3组于骨折后6周处死，完整取出右侧股骨，行CR摄片并评分、骨密度测定、 HE染色并镜下组织学观察。结果 ①卵巢切除后4周，B组骨密度（BMD）显著低于A组（*P*0.05）；③CR摄片：D组与E组整体愈合情况较C组差，多数标本骨折线清晰， X线评分均显著低于C组，E组高于D组，但差别无统计学意义；④组织学观察：C组大鼠骨痂组织更为成熟，可见板层骨形成，D组、E组软骨成分比例明显较高，均未见板层骨形成。结论 骨质疏松大鼠骨折愈合较正常延迟，辛伐他汀可部分阻止去卵巢大鼠骨量丢失并表现出一定的促进骨折愈合的作用趋势，但效果并不显著。

关键词： 辛伐他汀 骨密度 骨质疏松 骨折愈合

Abstract： OBJECTIVE To verify the delayed process of fracture healing in osteoporosis rats， as well as to investigate the effect of simvastatin on osteoprotic fracture healing. METHODS Fouty 12-week old female Sprague-Dawley rats were randomly divided into 5 groups with 8 animals in each group. All rats except those in group A and C rats received bilateral ovariectomy. The rats in group A received sham operation. The rats in group C， D and E underwent an operation 4 weeks after ovariectomy to establish the midshaft femur fracture model all fractured rats were treated with simvastatin(group E， 20 mg·kg^{-1}·d^{-1}) or vehicle(group C，D) as control. Femurs from the A and B group rats sacrificed 4 weeks after ovariectomy operation were harvested for the bone mineral density assessment.The fractured rats were sacrificed 6 weeks after fracture. Radiographic evaluation(CR film) were taken to observe the fracture healing， a scoring system for CR film and bone mineral density were used to evaluate fracture healing quantitatively， and the femurs were then undecalcified for HE staining and subsequent histological observation. RESULTS Four weeks after the ovariectomy operation， the BMD of rats in group B were significantly lower than those of group A(*P*

Keywords： simvastatin， bone mineral density， osteoporosis， fracture healing

收稿日期: 2011-10-30;

基金资助:基金项目：河北省自然科学基金资助项目（C2006000580）

作者简介: 田发明，男，博士 研究方向：骨质疏松的基础与临床 通讯作者：张柳，男，教授，博士生导师 研究方向：骨与关节退行性疾病的防治 Tel：（0315）3725752 E-mail：zhliu130@sohu.com

引用本文:
田发明, 张柳, 骆阳等 .辛伐他汀对大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[J] 中国药学杂志, 2012,V47(21): 1719-1723

TIAN Fa-Ming, ZHANG Liu, LUO Yang etc .Effect of Simvastatin on Fracture Healing in Osteoporotic Rats[J] Chinese Pharmaceutical Journal, 2012,V47(21): 1719-1723

[1] MUNDY G， GARRETT R， HARRIS S， *et al*. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins[J]. *Science*， 1999， 286 (5446)：1946-1949.

[2] CUI Y F，WANG Q，ZHANG Y，*et al*. X-ray study about effect of Duzhong on rabbit fracture healing[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharm*（中药新药与临床药理）， 2003， 14(3)：163-165.

[3] NIKOLAOU V S， EFSTATHOPOULOS N， KONTAKIS G， *et al*. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time[J]. *Injury*， 2009， 40(6)：663-668.

[4] NAMKUNG-MATTHAI H， APPLEYARD R， JANSEN J， *et al*. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model[J]. *Bone*， 2001， 28(1)：80-86.

[5] KUBO T， SHIGA T， HASHIMOTO J， *et al*. Osteoporosis influences the late period of fracture healing in a rat model prepared by ovariectomy and low calcium diet[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*， 1999， 68(5-6)：197-202.

[6] WANG J W， LI W， XU S W， *et al*. Osteoporosis influences the middle and late periods of fracture healing in a rat osteoporotic model[J]. *Chin J Traumatology*， 2005， 8(2)：111-116.

[7] QIAO L， XU K H， LIU H W， *et al*. Effects of ovariectomy on fracture healing in female rats[J]. *J Sichuan Uni(Med Sci Edi)*（四川大学学报医学版）， 2005， 36(1)：108-111.

[8] HAO Y J， ZHANG G， WANG Y S， *et al*. Changes of microstructure and mineralized tissue in the middle and late phase of osteoporotic fracture healing in rats[J]. *Bone*， 2007， 41(4)：631-638.

[9] ZHOU D F， LIU Z Q， ZHOU L， *et al*. The experimental study of effects of simvastatin by different administration ways on defect repairing of tibia in rats[J]. *J Dental Prevention Treatment*（广东牙病防治）， 2005， 13(4)：258-261.

[10] SKOGLUND B， ASPENBERG P. Locally applied simvastatin improves fracture healing in mice[J]. *BMC Musculoskelet Disord*， 2007， 27(8)：98.

[11] PAULY S， LUTTOSCH F， MORAWSKI M， *et al*. Simvastatin locally applied from a biodegradable coating of osteosynthetic implants improves fracture healing comparable to BMP-2 application[J]. *Bone*， 2009， 43(5)：505-511.

[12] WANG J W， XU S W， YANG D S. Effects of local application of simvastatin on osteoporotic fracture healing in rats[J]. *Chin J Pathophysiol*（中国病理生理杂志）， 2009， 25(2)：377-382.

[13] TANIGO T， TAKAOKA R， TABATA Y. Sustained release of water-insoluble simvastatin from biodegradable hydrogel augments bone regeneration[J]. *J Controlled Release*， 2010， 143(2)：201-206.

[14] SKOGLUND B， FORSLUND C， ASPENBERG P. Simvastatin improves fracture healing in mice[J]. *J Bone Miner Res*， 2002， 17(11)：2004-2008.

[15] LIANG C Y， ZHANG L， ZHAO W G， *et al*. Effect of simvastatin on rat femoral fracture healing[J]. *J Fouth Mil Med Univ*（第四军医大学学报）， 2006， 27(3)：284-286.

[16] LIU Z Q， ZHOU L， ZOU J C， *et al*. Experimental study on bone formation in defect of ratstibia by simvastatin be taken orally[J]. *J Clin Stomatol*（临床口腔医学杂志）， 2010， 26(4)：214-217.

[17] TIAN F M， ZHANG L， MU S L， *et al*. Effects of simvastatin on femur fracture healing in ovariectomized rats[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*(中国新药与临床杂志)， 2010， 29(7)：511-515.

[18] MU S L， ZHANG L， TIAN F M， *et al*. Effects of simvastatin on osteogenic differentiation and on gene expresssion profiles of osteogenic differentiated rat bone marrow stromal cells[J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志)， 2010， 45(21)：1618-1622.

[19] MARITZ F J， CONRADIE M M， HULLEY P A， *et al*. Effects of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*， 2001， 21(10)：1636-1641.

[20] TIAN F M， ZHANG L， MENG Y Q， *et al*. Effects of simvastatin on bone mass and the proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells in rats[J]. *Chin J Osteoporosis*(中国骨质疏松杂志)， 2007， 13(8)：580-585.

[21] GAO J Q， ZHANG H， TIAN F M， *et al*. Effects of simvastatin on bone mass and the expression level of mRNA of Smad1， 2， 7 in the proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells in rats[J]. *Chin J Osteoporosis*(中国骨质疏松杂志)， 2008， 14(10)：713-732.

[22] ZHENG H， ZHANG L， TIAN F M， *et al*. Simvastatin effects on correlation factor expression of Wnt signaling pathway in rat bone marrow stromal stem cells[J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*(中国组织工程研究与临床康复)， 2010， 14(23)：4191-4194.

[1] 包如胜 孙鹏 杨仲毅 杨勇 王然 李娜.生物合成过程中莫那克林J的高效液相色谱法测定方法[J]. 中国药学杂志, 2012,47(7): 543-546

[2] 沈江华.辛伐他汀导致肌病及防治[J]. 中国药学杂志, 2012,47(21): 1763-1765

[3] 刘璐 张西正 邓桂茹.抗骨质疏松药物细胞筛选模型的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2011,46(6): 406-409

[4] 章艳 肖楚瑶 丁月 蒋建敏.Wnt/β-catenin信号通路在治疗骨质疏松中的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2011,46(12): 917-920

[5] 郑金琪 郑国钢 李会林 黄豆 胡楚楚.梯度洗脱HPLC测定辛伐他汀片的含量和有关物质[J]. 中国药学杂志, 2010,45(9): 702-705

[6] 穆树林 张柳 田发明 孟亚强 张英泽.辛伐他汀对大鼠BMSCs成骨分化及其基因表达谱的影响[J]. 中国药学杂志, 2010,45(21): 1618-1622

[7] 刘言华;凤姣;尤科军;王华倩;吴洁;刘景晶;李泰明 .一种新型人甲状旁腺素相关肽对去卵巢大鼠骨质疏松的治疗作用[J]. 中国药学杂志, 2009,44(23): 1782-1785

[8] 孙纪元;缪珊;李纪鹏;谢艳华;王四旺;杨倩.染料木素对雌激素缺乏诱发的大鼠骨质疏松症的作用研究[J]. 中国药学杂志, 2009,44(12): 900-904

[9] 李向东;肖骅;覃数.辛伐他汀调节p38和CARP与改善心肌重塑的关系[J]. 中国药学杂志, 2009,44(11): 828-831

[10] 惠伯棣;裴凌鹏;董福慧.角黄素对*D*-半乳糖老龄大鼠骨质的影响[J]. 中国药学杂志, 2008,43(20): 1559-1563
[11] 丁翔宇;蒋晔;贾湘曼;刘丰华.抗骨质疏松药雷尼酸锶的合成[J]. 中国药学杂志, 2008,43(11): 874-876
[12] 李群力;陈菲;麻佳蕾;许玲玲.Ca-EDTMP冻干粉针对维甲酸致大鼠骨质疏松的治疗作用[J]. 中国药学杂志, 2008,43(06): 424-426
[13] 段冷昕;马吉胜;翁梁;王丽娟;陈声武;刘永强;王本祥;周秋丽.鹿茸总多肽对维A酸致骨质疏松大鼠的防治作用[J]. 中国药学杂志, 2007,42(04): 264-267
[14] 张大威;张金超;陈瑶;杨梦甦;姚新生 .抗骨质疏松药物体外筛选试验方法的探讨[J]. 中国药学杂志, 2007,42(03): 161-164
[15] 刘宗英;李卓荣.骨质疏松治疗药物的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2006,41(10): 721-725