

· 基础研究 ·

# 代谢肥胖对雄性大鼠骨代谢影响<sup>△</sup>

王 燕<sup>1</sup>, 王宏伟<sup>2</sup>, 陈福莲<sup>3\*</sup>

(1. 山东第一医科大学第二附属医院内分泌科, 山东泰安 271000; 2. 日照市人民医院内分泌科, 山东日照 276800;  
3. 潍坊市益都中心医院内分泌科, 山东青州 262500)

**摘要:** [目的] 探讨代谢肥胖对雄性 SD 大鼠青年期 (17 周龄) 和成年期 (27 周龄) 骨代谢的影响。[方法] 5 周龄雄性 SD 大鼠 40 只, 按随机数字表法随机分成普食组 (normal diet, ND 组)、高脂组 (High-fat diet, HFD 组), 分别给予 ND 和 HFD 饲养至 17 周和 27 周。检测血清骨代谢标志物, 行微型 CT 检查和三点弯曲力学测试。[结果] 两组大鼠 17 周龄时血 Ca、P、PINP、CTX 的差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。27 周龄时 HFD 组大鼠 PINP 显著小于 ND 组 ( $P<0.05$ ), 而 CTX 显著大于 ND 组 ( $P<0.05$ )。随周龄增加, 大鼠体重及肌肉量显著增加 ( $P<0.05$ )。与 ND 组相比, 17 周龄 HFD 组大鼠的 Tb.vBMD、Tb.BV/TV、Tb.N 均显著减少 ( $P<0.05$ ), 而 Tb.Sp 显著增加 ( $P<0.05$ )。27 周龄 HFD 组大鼠的 Tb.vBMD、Tb.BV/TV、Tb.Th、Tb.N 均显著减少 ( $P<0.05$ ), Tb.Sp 和 SMI 显著增加 ( $P<0.05$ )。与 17 周相比, 27 周 ND 组最大负荷、最大断裂负荷、能量吸收、韧性、极限拉伸强度、弹性模量均显著增加 ( $P<0.05$ ), 而 HFD 组除最大负荷和能量吸收显著增加 ( $P<0.05$ ) 外, 其余指标差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。17 周时, 两组上述指标的差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 27 周时, HFD 组上述指标较 ND 组均显著减少 ( $P<0.05$ )。[结论] 代谢肥胖可降低骨形成标志物, 升高骨吸收标志物, 自青少年开始出现骨微结构改变, 至成年骨微结构损伤加重, 并出现了骨强度下降。

**关键词:** 代谢肥胖, 骨代谢标志物, 微型 CT, 三点弯曲试验

**中图分类号:** R318      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1005-8478 (2023) 09-0833-06

**Effects of metabolic obesity on bone metabolism in male rats // WANG Yan<sup>1</sup>, WANG Hong-wei<sup>2</sup>, CHEN Fu-lian<sup>3</sup>. 1. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital, Shandong First Medical University, Tai'an 271000, China; 2. Department of Endocrinology, People's Hospital of Rizhao City, Rizhao 276800, China; 3. Department of Endocrinology, Yidu Central Hospital of Weifang City, Weifang 262500, China**

**Abstract:** [Objective] To explore the effects of metabolic obesity on bone metabolism in male Sprague-Dawg rats in youth (17 weeks of age) and adulthood (27 weeks of age). [Methods] Forty 5-week-old male SD rats were randomly divided into the normal diet (ND) group and high-fat diet (HFD) group, and were fed with ND and HFD until 17 and 27 weeks, respectively. The serum bone metabolism markers were detected, micro CT examination and three point bending mechanical test were performed. [Results] Although there were no significant differences in serum Ca, P, PINP and CTX between the two groups at 17 weeks of age ( $P>0.05$ ), the HFD group had significantly lower PINP, while significantly higher CTX than the ND group at 27 weeks of age ( $P<0.05$ ). The body weight and muscle mass of the animals significantly increased with age ( $P<0.05$ ). Compared with the ND group, the Tb.vBMD, Tb.BV/TV and Tb.N significantly decreased ( $P<0.05$ ), while Tb.Sp significantly increased in the HFD group at 17 weeks of age ( $P<0.05$ ). In addition, the Tb.vBMD, Tb.BV/TV, Tb.th, Tb.n significantly decreased ( $P<0.05$ ) while the Tb.Sp and SMI significantly increased in HFD group at 24 weeks of age ( $P<0.05$ ). Compared with those at 17 weeks of age, the maximum load, maximum fracture load, energy absorption, toughness, ultimate tensile strength and elastic modulus significantly increased in the ND group at 27 weeks of age ( $P<0.05$ ), while the maximum load and energy absorption significantly increased in the HFD group ( $P<0.05$ ), without significant difference in other biomechanical indexes ( $P>0.05$ ). Despite there was no significant difference in the above indexes between the two groups at 17 weeks of age ( $P<0.05$ ), HFD group got significantly decreased above items compared with the ND group at 24 weeks of age ( $P<0.05$ ). [Conclusion] This metabolic obesity does reduce formation markers, while increase bone resorption

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.09.13

**△基金项目:** 山东省医药卫生科技发展计划项目 (编号:202003061132;202103061110); 山东第一医科大学学术提升计划项目 (编号:2019QL017); 潍坊市卫健委科研项目 (编号:wfwskj\_2019\_121); 潍坊市益都中心医院科研创新基金项目 (编号:ydky2021ms01, ydky2021ms06)

**作者简介:** 王燕, 副主任医师, 医学博士, 研究方向: 代谢性骨病, (电话)15662079983, (电子信箱)8482487@163.com

**\* 通信作者:** 陈福莲, (电话)18763637316, (电子信箱)chenfulian55@163.com

markers. The bone microstructure changes appear in the adolescents, while the bone microstructure damage worsens in the adult with bone strength decreases.

**Key words:** metabolic obesity, bone metabolic markers, micro-CT, three-point bending test

随着生活方式的改变,肥胖及骨质疏松症(osteoporosis, OP)已成为两大公共卫生问题,其相关性也越来越被人们关注。一项纳入5 958名儿童的荟萃分析显示超重及肥胖儿童的骨密度高于正常体重儿童的骨密度,但未追踪其成年后的骨密度<sup>[1]</sup>。也有研究显示肥胖儿童与正常儿童的髌骨骨密度及腰椎骨密度比较无差异<sup>[2]</sup>。Taylor等<sup>[3]</sup>研究发现超重青少年的骨折人群明显多于正常体重青少年的骨折人群。成年期肥胖与OP的关系也存在一定争议。有学者认为肥胖者体重增加使骨骼负荷增加,从而骨密度会相应的增加,肥胖可以预防OP及骨折<sup>[4, 5]</sup>。但随着研究的增多,也有研究指出肥胖会增加人群的低骨量风险,并且其总骨折风险也不低,甚至会增加非脊柱骨折的风险<sup>[6-8]</sup>。目前骨质疏松研究多集中于女性、老年人群,但男性人群的骨质疏松及骨量减少人群也逐渐增加,其骨健康状况亦需加强重视。既往研究发现中国北方男性肥胖人群的骨密度高于正常体重人群的骨密度,在校正体重后两者间骨密度差异消失<sup>[9]</sup>。因为骨骼健康不仅包括骨密度,还包括骨强度等其他指标。因此肥胖者的骨骼健康状况有待进一步确认。不同体质量及同等体质量人群的体成分构成比是存在差别的,其代谢状况亦存在差异,对中国7个城市地区的社区居民进行的横断面调查显示在男性肥胖人群中肥胖代谢异常者占75%以上。本研究设计动物实验观察不同年龄阶段代谢肥胖雄性SD大鼠骨健康状况,有助于指导肥胖人群骨质疏松的防治,提高其生活质量。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物分组与处理

4周龄雄性Sprague-Dawley (SD)大鼠40只,体重100~120克,购自北京维通利华动物有限公司。将4周龄雄性SD大鼠适应性喂养至5周龄,随机分两组,每组20只。普通饮食组(normal diet, ND组)给予以普通饮食,含10%脂肪;高脂饮食组(high-fat diet, HFD组)给予高脂饮食,含60%脂肪,每周监测体重。大鼠均在标准动物房饲养,采光控制(12h光照,12h黑暗),室内温度维持在22℃~25℃,湿度在55%~60%,大鼠自由进食饲料和水。

应用上述不同的饲料分别喂养至青少年期(17周龄)及成年期(27周龄)两个阶段观察,年龄参照文献制定<sup>[10]</sup>。本研究已获得伦理委员会批准。

### 1.2 检测指标

#### 1.2.1 骨代谢血液标志物监测

两组大鼠分别在17及27周龄时,禁食12h,称取动物体重,在麻醉状态抽取大鼠下腔静脉血,血液静置2h后3 000 r/min离心10 min,取上层血清,-80℃冰箱保存备用,用于检测血钙、血磷、P1NP、CTX-1水平。血钙、血磷在山东第一医科大学第二附属医院检验科完成,采用AU5400全自动生化分析仪(日本奥林巴斯公司),检测的批间差异及批内差异均控制在4%以下。采用P1NP试剂盒(货号:CSB-E12774r)及CTX-1试剂盒(货号:CSB-E12776r)检测骨转换标志物。血清样本及试剂盒冰箱中取出平衡至室温,试验步骤参照说明书进行。

#### 1.2.2 体成分检测

两组大鼠分别在17周龄和27周龄时采用DEXA LUNAR prodigy8743仪器行体成分测定。使用3%戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉大鼠,测试仪器自检完成后,将大鼠置于检查床,位置定位在十字架下面。测量指标包括全身脂肪百分比、肌肉量,具体步骤参照文献<sup>[11]</sup>。

#### 1.2.3 MicroCT检测

两组大鼠分别在17及27周龄时,禁食12h,麻醉处死大鼠。拨离肌肉、筋膜等软组织后,完整离断股骨,右侧股骨放于4%多聚甲醛中固定3d后取出,转移至75%的酒精中长期保存,直至行micro CT检查。采用SkyScan-1176  $\mu$ CT进行扫描。扫描条件:扫描精度12.0  $\mu$ m,180°旋转扫描,过滤器为铝1 mm,源电流为280 Ma,源电压为70 kV,曝光时间为350 ms。采用NRecon软件对图片数据进行重构,每片重建持续时间0.189 711 s,冠状位、矢状位及横截面的股骨结构采用DataViewer软件观察并记录,采用CTan软件分析3D定量参数,3D效果图应用CTvox/CTvo软件制作。具体步骤参照文献<sup>[11]</sup>。

#### 1.2.4 生物力学检测

麻醉处死17及27周龄大鼠后取样的左侧股骨

应用生理盐水纱布包裹置于-30℃冰箱保存备用。测量时将左股骨标本从-30℃冰箱取出，放在冰上缓慢解冻至室温，并保持湿度。将股骨水平放置在三点弯曲实验专用卡具 ElectroForce 动态力学测试系统上（仪器型号：BoseElectroForce®3230），使曲面向下，预应力 1 N 让卡具和标本完全接触，设定加载速度 2 mm/min，载荷测量精度 0.01 N，位移测量精度 0.001 mm，下端跨距 L=16 mm，上端位于中间。匀速加载直至股骨标本断裂，停止实验。具体步骤参照文献<sup>[11]</sup>。测试参数包括最大负载、最大断裂负荷、最大拉伸强度、能量吸收、韧性、骨骼肌质量参数（skeletal muscle mass index, SMI）及弹性模量。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件及 Graphpad 软件进行统计分析，计量资料进行正态性检验，符合正态分布的资料用  $\bar{x} \pm s$  表示；对于方差齐性的资料组间比较采用 *t* 检验，方差不齐的资料采用 *t'* 检验；三组以上的资料比较采用单因素方差分析（*F* 检验），方差不齐的资料采用 *F'* 检验，同时采用 *LSD* 法进行组间两两比较。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 骨代谢血液标志物检测

两组动物不同时间点血清骨代谢标志物检测结果与比较见表 1。与 17 周龄相比，27 周龄两组大鼠的血 Ca、PINP 均显著减少（*P*<0.05）；ND 组的血 P 显著减少（*P*<0.05），但 HFD 组血 P 差异无统计学意义（*P*>0.05）；HFD 组 CTX 显著增加（*P*<0.05），但 ND 组 CTX 差异无统计学意义（*P*>0.05）。两组大鼠 17 周龄时血 Ca、P、PINP、CTX 的差异均无统计学意义（*P*>0.05），27 周龄时 HFD 组大鼠 PINP 显著小于 ND 组（*P*<0.05），而 CTX 显著大于 ND 组（*P*<0.05），两组血 Ca、P 的差异无统计学意义（*P*>0.05）。

### 2.2 体重及体成分分析

两组动物不同时间点体成分检测结果见表 2，随周龄增加，大鼠体重及肌肉量显著增加（*P*<0.05），17 周龄 HFD 组大鼠体重、全身脂肪百分比显著大于 ND 组（*P*<0.05），表明高脂诱导的代谢肥胖雄性 SD 大鼠造模成功。27 周龄 HFD 组大鼠体重及体脂百分比显著高于 ND 组（*P*<0.05）。17 及 27 周时，两组间全身肌肉量差异无统计学意义（*P*>0.05）。

### 2.3 MicroCT 检测

2D-microCT 图像和 3D-microCT 图像可观察到代谢肥胖大鼠骨微结构的变化（图 1）。两组动物不同时间点 MicroCT 检测结果见表 3。与 ND 组相比，17 周龄 HFD 组大鼠的小梁骨结构参数如 Tb.vBMD、Tb.BV/TV、Tb.N 均显著减少（*P*<0.05），Tb.Sp 显著增加（*P*<0.05）。皮质骨结构参数如 Ct.vBMD、Ct.BV/TV、Ct.Th 两组间差异无统计学意义（*P*>0.05）。与 ND 组相比，HFD 组 27 周龄大鼠的 Tb.vBMD、Tb.BV/TV、Tb.Th、Tb.N 均显著减少（*P*<0.05），Tb.Sp 和 SMI 显著增加（*P*<0.05）。皮质骨结构参数如 Ct.vBMD、Ct.BV/TV、Ct.Th 两组间比较差异无统计学意义（*P*>0.05）。

表 1 两组动物不同时间点血清骨代谢标志物检测结果（ $\bar{x} \pm s$ ）与比较

指标	时间点 (周)	ND 组 (n=6)	HFD 组 (n=6)	P 值
血钙 (mmol/L)	17	2.6±0.1	2.7±0.1	0.773
	27	2.4±0.1	2.4±0.0	0.981
	P 值	0.005	<0.001	
血磷 (mmol/L)	17	2.6±0.2	2.5±0.1	0.414
	27	2.2±0.2	2.3±0.1	0.576
	P 值	0.050	0.090	
PINP (pg/ml)	17	1 596.0±206.8	1 696.8±285.5	0.781
	27	578.8±24.0	426.6±35.2	0.005
	P 值	<0.001	<0.001	
CTX (pg/ml)	17	78.6±2.7	94.4±8.8	0.117
	27	88.4±8.7	142.6±13.7	0.008
	P 值	0.306	0.015	

表 2 两组动物不同时间点体成分检测结果（ $\bar{x} \pm s$ ）与比较

指标	时间点 (周)	ND 组 (n=8)	HFD 组 (n=8)	P 值
体重 (g)	5	164.3±4.6	170.4±3.5	0.312
	17	530.4±7.9	676.9±21.9	<0.001
	27	591.3±9.7	784.1±29.3	<0.001
	P 值	<0.001	<0.001	
体脂 (%)	17	23.5±1.3	39.1±2.0	<0.001
	27	23.2±1.8	42.8±2.2	<0.001
	P 值	0.883	0.225	
肌肉 (g)	17	370.9±6.7	376.1±9.6	0.953
	27	416.5±12.0	432.4±13.1	0.784
	P 值	0.005	0.003	

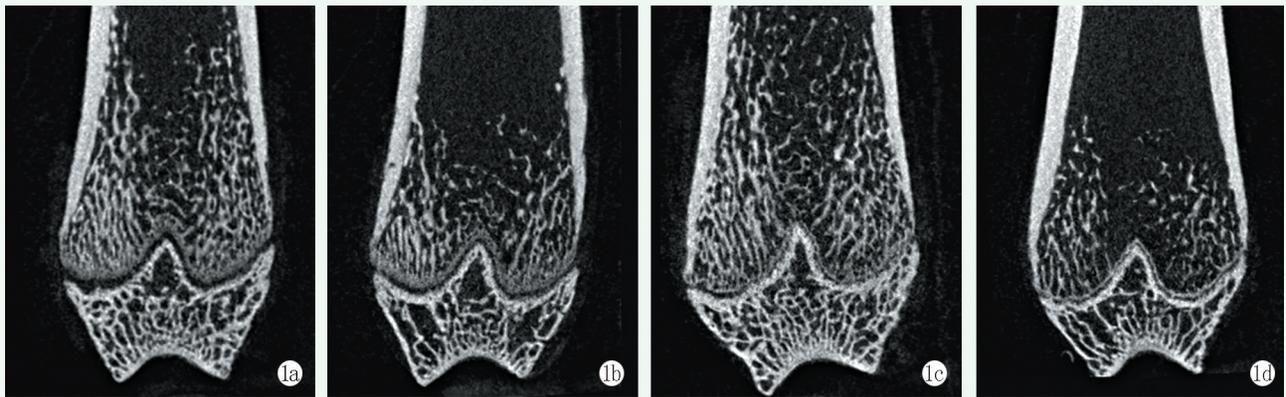


图 1 两组动物不同时间点 MicroCT 所见 2D 图像 1a: ND 组 17 周 1b: HFD 组 17 周 1c: ND 组 27 周 1d: HFD 组 27 周

表 3 两组动物不同时间点 MicroCT 检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ ) 与比较

指标	时间点 (周)	ND 组 (n=6)	HFD 组 (n=6)	P 值
Tb.vBMD ( $g/mm^3$ )	17	0.1±0.0	0.1±0.0	<b>0.045</b>
	27	0.2±0.0	0.1±0.0	<b>&lt;0.001</b>
	P 值	0.155	<b>0.022</b>	
Tb.BV/TV (%)	17	34.6±2.8	27.2±1.8	<b>0.047</b>
	27	40.1±3.3	18.8±2.2	<b>&lt;0.001</b>
	P 值	0.238	0.086	
Tb.Th (um)	17	0.1±0.0	0.1±0.0	0.667
	27	0.2±0.0	0.1±0.0	<b>0.002</b>
	P 值	0.198	0.183	
Tb.N (个/mm)	17	2.5±0.2	1.9±0.1	<b>0.023</b>
	27	2.6±0.2	1.4±0.1	<b>&lt;0.001</b>
	P 值	0.581	<b>0.028</b>	
Tb.SP (um)	17	0.3±0.0	0.5±0.1	<b>0.013</b>
	27	0.3±0.0	0.6±0.0	<b>&lt;0.001</b>
	P 值	0.817	0.549	
SMI	17	1.2±0.1	1.4±0.1	0.172
	27	0.9±0.2	1.9±0.1	<b>&lt;0.001</b>
	P 值	0.266	<b>0.011</b>	
Ct.vBMD ( $g/mm^3$ )	17	0.7±0.0	0.7±0.0	0.173
	27	0.7±0.0	0.7±0.0	0.895
	P 值	<b>0.010</b>	<b>0.005</b>	
Ct.BV/TV (%)	17	90.6±0.1	90.8±0.4	0.806
	27	91.7±0.1	91.7±0.2	0.914
	P 值	<b>0.026</b>	0.059	
Ct.Th (um)	17	0.7±0.0	0.7±0.0	0.841
	27	0.7±0.0	0.7±0.0	0.802
	P 值	0.100	<b>0.077</b>	

#### 2.4 生物力学检测

两组动物不同时间点生物力学检测结果见表 4。ND 组 27 周龄大鼠与 17 周相比, 最大负荷、最大断裂负荷、能量吸收、韧性、极限拉伸强度、弹性模

量均显著增加 ( $P<0.05$ ), 而 HFD 组除最大负荷和能量吸收显著增加 ( $P<0.05$ ) 外, 其余指标差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。17 周时, 两组上述指标的差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 27 周时, HFD 组上述指标较 ND 组均显著减少 ( $P<0.05$ )。

表 4 两组动物不同时间点生物力学检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ ) 与比较

指标	时间点 (周)	ND 组 (n=8)	HFD 组 (n=8)	P 值
最大负荷 (N)	17	203.5±11.0	209.4±9.1	0.684
	27	300.5±7.1	242.5±11.8	<b>&lt;0.001</b>
	P 值	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.043</b>	
最大断裂负荷 (N)	17	191.5±12.0	198.3±10.3	0.675
	27	285.6±10.1	227.4±14.2	<b>0.005</b>
	P 值	<b>&lt;0.001</b>	0.118	
韧性 (N/mm)	17	578.8±39.7	617.0±35.7	0.487
	27	779.9±42.0	595.1±31.1	<b>0.003</b>
	P 值	<b>0.004</b>	0.652	
能量吸收 (N*m)	17	112.4±6.8	97.5±10.0	0.236
	27	192.9±13.4	138.6±12.7	<b>0.011</b>
	P 值	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.023</b>	
极限拉伸强度 (MPa)	17	9.3±0.8	9.4±0.8	0.931
	27	11.2±0.3	9.1±0.7	<b>0.009</b>
	P 值	<b>0.028</b>	0.779	
弹性模量 (MPa)	17	1 180.9±116.3	1 191.9±89.4	0.942
	27	1 533.7±67.8	1 247.0±74.4	<b>0.013</b>
	P 值	<b>0.020</b>	0.643	

### 3 讨论

随着现代生活方式的改变, 肥胖及 OP 患病率越来越高。OP 骨折中的髌骨骨折的致残率和死亡率极高, 给个人、家庭及社会带来沉重的经济负担<sup>[13]</sup>。进一步明确肥胖与 OP 的关系势在必行。但目前研究

不论是青少年还是成人人群中,关于两者的研究结论均存在一定争议<sup>[1, 3-5, 7, 8]</sup>。本研究通过高脂饮食成功诱导了代谢肥胖雄性SD大鼠模型。雄性SD大鼠从5周龄喂养至27周龄,模拟了人类从幼年期至成年期,此阶段正处于骨量增加至骨峰值量期,对于整个骨骼健康状况十分重要,并对青少年期及成年期进行了骨转换标志物、生物力学、骨微结构监测,观察了代谢肥胖大鼠不同生长阶段骨健康的变化。

骨代谢标志物较多,但是国际骨质疏松基金会推荐首选P1NP和CTX-1作为骨形成和骨吸收的敏感指标<sup>[13]</sup>。夏宁等<sup>[14]</sup>研究指出骨代谢生化指标(P1NP、CTX-1、骨钙素、骨特异性碱性磷酸酶、抗酒石酸盐酸性磷酸酶-5b)均可反映股骨颈骨丢失情况,但 $\beta$ -CTX在骨量减少期即出现显著升高,且与股骨颈骨质流失的相关性最强。骨代谢标志物还能指导原发性骨质疏松症的临床用药。李晓峰等<sup>[15]</sup>研究指出,在原发性骨质疏松症治疗中,应以骨生化标志物作为药物选择的依据,低骨转化状态下以促成骨药物为主,高骨转化状态下以抑制骨吸收药物为主。骨代谢血清学标志物还能评估骨折预后。韩利伟<sup>[16]</sup>的研究表明,老年髌部骨折患者围术期 $\beta$ -CTX水平上升,ALP、IGF-1水平下降,且在骨质疏松和女性患者骨丢失更为明显,可能反映骨吸收大于骨形成。本研究显示代谢肥胖大鼠与正常组大鼠比较,成年期P1NP明显下降,CTX-1明显升高,表明代谢肥胖大鼠骨形成下降,骨吸收明显增加,提示代谢肥胖大鼠的骨丢失率增加,骨折风险可能升高。

本研究三点弯曲试验评估骨生物力学显示青少年期代谢肥胖大鼠的骨强度与对照组大鼠比较无差异,但成年期代谢肥胖大鼠的最大负荷、韧性、最大断裂负荷、弹性模量均明显低于对照组大鼠。Rudman等<sup>[17]</sup>报道与正常体重的人群相比,肥胖患者发生脊椎骨折的风险更高,其中男性椎体骨折的风险较女性更高,与肥胖相关的骨强度下降或许可以解释这一现象。Konstantinos等<sup>[18]</sup>研究指出,肥胖引起的轻度全身炎症反应和增加的骨髓脂肪可能是导致肥胖人群骨量下降的原因。杨青峰等<sup>[19]</sup>指出,肥胖患者的骨量减少可能是由于以成骨细胞生成为代价的骨髓脂肪生成增加,或由于促炎性细胞因子的分泌上调,或瘦素分泌过多,或脂联素生成减少,或与高脂肪相关的破骨细胞生成增加。本研究microCT结果显示与正常对照组大鼠相比较,青少年期代谢肥胖大鼠已经出现Tb.vBMD、Tb.BV/TV、Tb.N的下降,Tb.Sp的增加,成年期肥胖大鼠小梁骨损伤进一步加重,Tb.vBMD、

Tb.BV/TV、Tb.N、Tb.Th均显著降低,Tb.Sp和SMI明显升高。本研究结果与Gautam等<sup>[20]</sup>报道的肥胖可导致松质骨流失是一致的,Cao等<sup>[21]</sup>也发现肥胖可降低小鼠胫骨小梁骨骨量,但对皮质骨骨量无影响。有学者指出,即使BMI正常,腹型肥胖也可增加老年人发生肌少症与骨质疏松的风险;内脏脂肪面积越高,老年人肌少症及骨质疏松越严重<sup>[22]</sup>。周美丰等<sup>[23]</sup>对贵州侗族30岁以上人群肥胖与骨质疏松关联性的性别分析中指出,男性肥胖为骨质疏松的高危人群。在本研究中,无论青少年还是成年期代谢肥胖大鼠的皮质骨参数较对照组大鼠差异均无统计学意义。代谢肥胖大鼠的松质骨比皮质骨要先受到侵害,是因为松质骨的表面积更大,所以它比皮质骨的重塑更加活跃,因此松质骨比皮质骨对饮食、药物治疗、生理状态或衰老更为敏感<sup>[24]</sup>。

综上所述,代谢肥胖可降低大鼠血清骨形成标志物,升高骨吸收标志物,自青春期开始出现骨微结构改变,至成年期骨微结构损伤加重,并出现了骨强度下降。代谢肥胖者的骨质量下降是逐渐进行并不断加重的,今后应该尽早对合并代谢异常的肥胖人群进行干预,从而预防OP发生。

本研究为动物研究,且样本量有限,存在一定的分析偏倚。下一步还需要大样本的随机对照临床研究进一步验证本研究结果,同时进行体外细胞实验,明确肥胖导致骨损害的分子机制。

#### 参考文献

- [1] van Leeuwen J, Koes BW, Paulis WD, et al. Differences in bone mineral density between normal-weight children and children with overweight and obesity: a systematic review and meta analysis [J]. *Obesity Rev*, 2017, 18 (5): 526-546.
- [2] Fischer S, Milinarsky A, Giadrosich V, et al. X-ray absorptiometry of bone in obese and eutrophic children from Valparaiso, Chile [J]. *J Rheumatol*, 2000, 27 (5): 1294-1296.
- [3] Taylor ED, Theim KR, Mirch MC, et al. Orthopedic complications of overweight in children and adolescents [J]. *Pediatrics*, 2006, 117 (6): 2167-2174.
- [4] Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study [J]. *J Bone Miner Res*, 1993, 8 (5): 567-573.
- [5] Albala C, Yanez M, Devoto E, et al. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996, 20 (11): 1027-1032.
- [6] Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women [J]. *Am J Med*, 2011, 124 (11): 1043-1050.

- [7] Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, et al. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS) [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26 (3): 496-502.
- [8] Premaor MO, Comim FV, Compston JE. Obesity and fractures [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58 (5): 470-477.
- [9] Wang Y, Chen F, Wang H, et al. Association between forearm bone mineral density and metabolic obesity in a northern Chinese population [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2020, 18 (5): 251-259.
- [10] Olsen MK, Choi MH, Kulseng B, et al. Time-restricted feeding on weekdays restricts weight gain: a study using rat models of high-fat diet-induced obesity [J]. *Physiol Behav*, 2017, 173: 298-304.
- [11] 陈福莲.  $\alpha$ -亚麻酸对高脂喂养的雄性SD大鼠骨代谢的影响及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [12] Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10): 364-376.
- [13] Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards [J]. *Osteoporosis Int*, 2011, 22 (2): 391-420.
- [14] 夏宁, 蔡云, 刘达, 等. 血清骨代谢指标与股骨颈骨量丢失的诊断价值[J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (8): 731-734.
- [15] 李晓峰, 徐大霞, 王闯, 等. 骨代谢生化标志物在原发性骨质疏松症药物治疗中的应用[J]. *中国矫形外科杂志*, 2017, 25 (13): 1193-1197.
- [16] 韩利伟, 侯海燕, 张杰. 老年髋部骨折围手术期骨代谢指标测定的临床意义[J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (22): 2040-2044.
- [17] Rudman HA, Birrell F, Pearce MS, et al. Obesity, bone density relative to body weight and prevalent vertebral fracture at age 62 years: the Newcastle Thousand Families Study [J]. *Osteoporosis Int*, 2019, 30 (4): 829-836.
- [18] Konstantinos G, Dimitrios GG, Michael A, et al. Obesity, osteoporosis and bone metabolism [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2020, 20 (3): 372-381.
- [19] 杨青峰, 蒋宜伟, 马晨光, 等. 肥胖症与骨质疏松症的相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27 (8): 1245-1248.
- [20] Gautam J, Choudhary D, Khedgikar V, et al. Micro-architectural changes in cancellous bone differ in female and male C57BL/6 mice with high-fat diet-induced low bone mineral density [J]. *Br J Nutrition*, 2014, 111 (10): 1811-1821.
- [21] Cao JJ, Gregoire BR, Gao H. High-fat diet decreases cancellous bone mass but has no effect on cortical bone mass in the tibia in mice [J]. *Bone*, 2009, 44 (6): 1097-1104.
- [22] 张恬, 顾一航. 腹型肥胖对正常体质指数老年人发生肌少症及骨质疏松的影响[J]. *中国临床医学*, 2019, 26 (5): 754-758.
- [23] 周美丰, 洪峰, 关蕊, 等. 贵州侗族30岁以上人群肥胖与骨质疏松关联性的性别分析[J]. *现代预防医学*, 2020, 47 (11): 1997-2001.
- [24] Morgan EF, Mason ZD, Chien KB, et al. Micro-computed tomography assessment of fracture healing: relationships among callus structure, composition, and mechanical function [J]. *Bone*, 2009, 44 (2): 335-344.

(收稿:2022-04-07 修回:2022-10-08)

(同行评议专家: 袁普卫 赵亮 严瑞华 葛莹)

(本文编辑: 宁桦)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊严查代写代投稿件等学术不端行为的通告

近期本刊在稿件处理过程中不断发现有涉嫌代写、代投的问题, 这种行为严重违反了《中国科协等7部门联合印发的《发表学术论文“五不准”》》要求, 在很大程度上影响了编辑部正常的工作秩序。为了维护学术尊严, 保证杂志的学术质量, 维护期刊的声誉和广大作者与读者的正当权益, 本刊郑重声明如下:

本刊坚决反对由第三方代写、代投、代为修改稿件的行为。自即日起, 凡投给本刊的所有稿件必须是作者亲自撰写的, 稿件内容和所留作者信息必须是真实的。在稿件处理过程中, 本刊的同行评议专家和编辑人员将动态地对文稿反复核对, 请作者理解并积极配合。以下情况将被判定为涉嫌代写代投等学术不端行为, 无论稿件处理至哪个阶段, 均终止稿件进一步处理或直接退稿: (1) 作者信息中提供的手机和电子信箱等联系方式非第一作者或通讯作者本人, 或无效; (2) 不回应我们的问询, 或回应不合逻辑; (2) 内容描述不专业, 或不符合逻辑, 不符合医学伦理与规范; (3) 数据或统计值不符合逻辑, 或明显错误; (4) 图片与正文描述不符合; (5) 参考文献引用与正文内容不符合。

期待广大作者与读者与我们携手, 共同反对学术不端行为, 维护医学文献库的圣洁, 打造经得起历史考验、值得信赖的诚信期刊。

《中国矫形外科杂志》编辑部