

小鼠骨质疏松模型建立方法与评价指标选择概述

李昊 张西正

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)07-0663-04

摘要: 骨质疏松症是中老年人中一种常见病、多发病,动物模型尤其是啮齿类动物模型是研究并治疗骨质疏松的重要工具,并且由于近年来在骨生理学领域史无前例的有效应用,使得小鼠骨质疏松模型越来越受到研究者的关注。本文收集并整理了近年来小鼠骨质疏松模型建立方法及其相关评价指标的选择,以期在今后有针对性的研究并治疗骨质疏松症提供全面的动物造模和关键指标选择的参考。

关键词: 小鼠;骨质疏松模型;骨性能指标

A review on establishment and evaluation of mouse osteoporosis model LI Hao, ZHANG Xizheng, Institute of Medical Equipment, Tianjin 300161, China

Corresponding author: ZHANG Zhengxi, Email: 256787@sohu.com

Abstract: Osteoporosis (OP) is a common senile disease. Animal model, especially rodent model, has been considered as a significant method to investigate and to treat OP. Due to the unprecedented application in bone physiology in recent years, mouse OP model has drawn more and more attention. This review collects and summarizes the establishment of mouse OP model and the evaluation and selection of the model, in order to provide references in future study on model establishment and key indices selection.

Key words: Mice; OP model; Bone indices

通常所说的人类骨质疏松症(OP)是由于自然衰老(妇女绝经、老年退行性改变)及内分泌紊乱、营养不良及药物诱发等因素而引起的以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的,致使骨的脆性增加,易于发生骨折的一种中老年全身性骨骼疾病^[1]。实际上,骨质疏松症可分为特发型和原发型两大类,前者多见于8~14岁的青少年或成人,多数有家族遗传史,后者是随着年龄的增长必然发生的一种生理性退行性病变,又可进一步分为I型(绝经后型)和II型(老年型)骨质疏松症,较前者更为普遍^[2,3]。近几年有研究提示,小鼠性成熟、性周期以及切除卵巢后骨量的变化均与大鼠相似,且其骨丧失同样可被雌激素替代疗法所预防^[2];另外由于近年来分子遗传学在骨生理学领域史无前例的有效应用,使得采用小鼠进行骨代谢遗传因素的研究,如导入或敲除目的基因,观察其表型特征和病理变化成为目前

OP研究领域中最感兴趣的课题之一^[4]。FDA认为没有一种动物模型能完全复制人类骨质疏松的所有特性^[5],但我们可以通过确定其决定性指标并深入研究不同建模方法诱导的骨质疏松症状的特点,提出对人类不同类型骨质疏松症的针对性或综合性治疗方案。

1 模型建立方法与评价指标

2.1 小鼠骨骼发育特点

1~3月龄的小鼠长骨生长迅速,主要体现在骨形态、骨矿质量和骨生物力学性能的快速增加上;12~14周龄期间,上述指标趋于稳定,标志着小鼠身体的成熟;52周龄后,骨内皮层吸收加剧,骨形状和形成位置发生变化,提示进入骨重建期^[6,7]。陈方^[8]等人对1~5月龄小鼠的骨长、骨重、骨横径以及骨钙量的指标变化测定也得到相似结果。可见,3月龄之后的小鼠骨的各项指标已基本进入稳定期,标志着骨的成熟,提示可进行骨质疏松造模研究。

2.2 模型建立方法

2.2.1 诱发性疾病模型

课题受国家重点科学自然科学基金资助(编号:10832012)

作者单位: 300161 天津,军事医学科学院,卫生装备研究所

通讯作者: 张西正, Email: 256787@sohu.com

(1) 手术去势建立骨质疏松模型

原理与意义:通过手术人为摘除雌性小鼠卵巢^[9-21]或雄性小鼠睾丸^[11,22,23]的方法造成由于雌/雄性激素缺乏引起的骨质疏松症。主要用于模拟和研究女性绝经后或老年男性由于激素分泌大幅减少而诱发的中老年骨质疏松症。

鼠龄选择:雌鼠多为 3~6 月龄^[11,15-19,25],也有选择 2 月龄^[9,13,20]甚至是 1 月龄^[10,24];雄鼠多为 2~4 月龄^[11,23]。

造模时间:绝大多数研究者选择 4 周^[9,15,17,20,23,25],少数选择 2 个月^[24]或 4 个月^[12,16]。

(2) 药物致骨质疏松模型

维甲酸致骨质疏松模型:维甲酸是维生素 A 的衍生物,对骨代谢有明显影响^[26],使骨代谢呈现高转换型改变^[2]。通常口服维甲酸 70 mg/kg 14 天^[12,27,28]、21 天^[29]或 2 个月^[2],即出现骨密度降低,骨小梁稀疏、断裂及小梁间隙扩大等症状,此模型在发病症状、组织形态学表现以及对雌激素的骨反应上与人类有较好的相似性,是鼠急性骨质疏松的有用造模方法^[26]。不过也有研究表明,低剂量维甲酸(70 mg/kg)造模效果欠佳,主张用高剂量维甲酸(90、100、120 mg/kg)造型^[30]。

糖皮质激素致骨质疏松模型:糖皮质激素的累积量与骨矿物质(BMD)下降有密切的关系^[31],超生理剂量的皮质类固醇激素抑制成骨细胞活性,促进骨吸收,诱发骨质疏松。常用药物有醋酸泼尼松、氢化可的松、地塞米松,诱导途径有灌胃、肌肉注射,一般 5~6 周即可造模成功^[4,32]。

2.2.2 转基因动物模型

小鼠在基因和遗传领域的研究中具有特殊的优势,随着近年来该领域中各项技术的进步与成熟,更多与骨发育和重建密切相关的基因相继被发现,转基因小鼠骨质疏松模型的建立与研究也吸引了越来越多的研究者。下面就将近年常用的转基因小鼠骨质疏松模型以及可能的造模靶基因总结如下。

(1) OPG 基因敲除小鼠模型

骨保护素(OPG),又称破骨细胞生成抑制因子(OCIF)。OPG 基因敲除小鼠无其他身体缺陷^[33],但由于破骨细胞生成过多,骨吸收作用过强而使得全身骨矿密度(BMD)、骨生物力学性能明显下降,进而导致骨质疏松。该模型具有全身骨质疏松发生情况稳定、动物本身未受外界因素干预等优点,是一种良好的原发性骨质疏松动物模型^[34]。缺点是造模早期容易出现多种骨质疏松性骨折^[35]。

(2) RUNX2 过表达小鼠模型

Runx2 是一种成骨分化特异性转录因子,并通过诱导 RANKL 并抑制骨保护素(OPG)而促进破骨细胞的分化。过表达 Runx2 小鼠的成骨细胞均不成熟,破骨细胞分化和骨吸收丝毫不受影响^[35,36],骨吸收严重,进而导致高转换型骨质疏松症^[37]。该模型可以用于证明:与调控成骨细胞活性相关的独立的功能性分子可能会诱发骨质疏松。但由于模型表型的相对短暂性(骨密度明显下降期:2—8 周),不适于对外部分子对机体骨密度影响的研究^[35]。

(3) HSV-TK 转基因小鼠模型

通过将疱疹单体胸腺嘧啶脱氧核苷激酶基因(HSV-TK)转入目标细胞并以骨钙蛋白基因 2 驱动其表达^[38]。在转基因小鼠中,成骨细胞的缺失导致骨生长的停止进而形成骨质疏松。并且通过对成骨细胞条件性的控制和可逆性的去除可建立不同程度的骨质疏松模型,可用于包括低骨量和抗骨吸收药物缺乏的影响研究以及治疗骨质疏松新方法(如基因疗法)的可行性研究^[35]。

(4) OASIS 基因缺乏小鼠模型

OASIS(老化星形胶质细胞特异性诱导物),是一种新型内质网应激转换器,在成骨细胞中显著表达,可以激活 I 型胶原合成基因,并且影响成骨细胞骨基质蛋白的分泌,OASIS 基因缺乏的小鼠骨形成功能受到抑制,骨脆性和骨折风险增加。该模型适合进行骨质疏松治疗药物的开发与疗效的研究^[39]。

(5) 其他可能的造模靶基因

酪蛋白激酶-2 相互作用蛋白-1(casein kinase-2 interacting protein-1),简称 CKIP-1,属质膜定位蛋白。尹秀山^[40]研究发现:CKIP-1 在生理条件下是成体骨形成的负调控分子,其机制与调控成骨细胞的分化与活性相关,可能成为治疗骨质疏松的候选靶标。进而提示我们,可以尝试通过分子生物学技术实现小鼠 CKIP-1 基因的过表达,创建全新的小鼠骨质疏松模型。

2.3 OP 模型评价指标

骨评价指标包含“质”和“量”两方面。骨密度等可量化指标代表骨的“量”,骨组织微细结构和骨生物力学性能是判定骨“质”不可或缺的主要指标,骨的“量”和“质”共同决定着骨的强度,即抵抗骨折的能力^[41]。

2.3.1 衡量骨质疏松的可量化指标

(1) 反映骨形成情况的血清 ALP(碱性磷酸酶)、BGP(骨钙素)含量^[9,10,20,27,28]。

(2) 双能 X 射线测骨矿密度(BMD)^[9,11,16,23,34]。

(3) 包括载荷-变形曲线、强度、弹性模量等骨结构力学参数在内的三点弯曲力学性能测定^[9,10,16,34]。

(4) 包括骨皮质厚度、骨小梁宽度面积以及骨小梁间距的指标在内的 HE 染色—医学图像分析系统或 μ CT 定量分析骨构造^[19,23,24,42]。

2.3.2 重要的其他非量化指标

(1) 组织与形态学观察骨微观结构^[11,27,34];

(2) 双荧光标注观察骨形成动态参数^[42]。

3 小结

实验动物模型的非完善性使其尚不能复制人类疾病的全部病理特征,所以要求研究者必须在明确实验研究内容和侧重点,深入了解各种造型优缺点的基础上,合理选择最优造模方法。另外多因素综合造模方法可以取长补短,克服单因素造模的缺点,提高骨质疏松动物模型的完善性,值得更多研究者进一步尝试与深入研究。相信,小鼠骨质疏松的优势及其对医学研究的重要性必然会随着基因与遗传学新技术的发展和骨质疏松研究的不断深入迅速显露。

【参 考 文 献】

- [1] Wang Zhao-hong, Zeng Tao. Experimental study of advancement of Chinese kidney-tonifying drugs for treating osteoporosis. *Global Traditional Chinese Medicine*, 2011, 4(3): 235-238.
- [2] Li Su-ping. Research status of animal models of osteoporosis. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2011, 15(20): 3767-3770.
- [3] Luo Min, Meng Guang-wei, Ma Hong-shun. The Experimental Study on Stretch, Compress and Torsion of Osteoporosis Animal Model Remedy. *Journal of Biomedical Engineering Research*, 2007, 26(2): 131-134.
- [4] Ding hua-li, Lin yan-ping. 骨质疏松动物模型研究综述. *Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy*, 2010, 12(2): 12-13.
- [5] 李青南, 梁念慈, 胡彬, 等. 骨质疏松药物研究指南(美国-FDA)的方案简介附去卵巢模型及联合用药. *中国骨质疏松杂志*, 1997, 3(1): 75-78.
- [6] Ferquson V L, Ayers R. A, Bateman T A, et al. Bone development and age-related bone loss in male C57BL/6J mice. *Bone*, 2003, 33(3): 387-398.
- [7] Mark D W, Michael, D B Kristen, L L, et al. Age-Related Changes in Bone Structure and Strength in Female and Male BALB/c Mice. *Calcif Tissue Int*, 2010, (86): 470-483.
- [8] 陈方, 吴铁, 崔燎. 不同月龄小鼠骨有机质和矿物质变化的观

察. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8(4): 296-299.

- [9] Yang Hai-Yan, Chen Ya-Qiong, Huang Yan-Hong, et al. Kidney tonifying recipes prevents bone loss in ovariectomized mice. *Journal of The Fourth Military University*, 2001, 22(17): 1572-2575.
- [10] 马建华, 林燕萍. 骨质疏松动物模型的研究进展. *中国中医骨伤科杂志*, 2001, 9(5): 61-63.
- [11] 赵和平, 李宁, 陈列, 等. 骨质疏松症动物实验模型的建立和评价. *中国中医骨伤科杂志*, 2001, 9(3): 55-57.
- [12] 孙丽萍, 孙承琳, 张丽, 等. 骨质疏松动物模型的探讨. *中国骨质疏松杂志*, 1997, 3(3): 24-26.
- [13] Ge Yuebin, Wang Lijun. Evaluation of Ovariectomized Mice Osteoporosis Model and Expression of OPG/RANKL. *Chinese J Trad Traum & Orthop*, 2008, 16(12): 33-35. 小鼠去卵巢骨质疏松模型的建立及 OPG/RANKL 的表达
- [14] 崔燎, 吴铁, 刘晓青, 等. 低剂量雌激素与中药联合用药有效防治大鼠去卵巢所致骨质丢失. *中国骨质疏松杂志*, 2003, 9(3): 200-204.
- [15] Ye Xiyang, Pan Xiaohua, Pang Chunping, et al. An Animal Study of the Cure of Epimedium-derived Phytoestrogen Flavonoids to Osteoporosis. *Journal Of Hebei Normal University/ Natural Science Edition*, 2010, 34(4): 468-470.
- [16] Blais A, et al. Oral bovine lactoferrin improves bone status of ovariectomized mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, (296): 1281-1288.
- [17] Cano A, Dapia S, Noguera I, et al. Comparative effects of 17 β -estradiol, raloxifene and genistein on bone 3D microarchitecture and volumetric bone mineral density in the ovariectomized mice. *Osteoporos Int*, 2008, (19): 793-800.
- [18] Nich C, Marchadier A, Sedel L, et al. Decrease in Particle-Induced Osteolysis in Ovariectomized Mice. *Journal of Orthopaedic Research*, 2010: 178-183.
- [19] WOO D. G, KO C. Y, KIM H. S, et al. Evaluation of the Potential Clinical Application of Low-Intensity Ultrasound Stimulation for Preventing Osteoporotic Bone Fracture. *Annals of Biomedical Engineering*, 2010, 38(7): 2438-2446.
- [20] Stubelius A, Andréasson E, Karlsson A, et al. Role of 2-methoxyestradiol as inhibitor of arthritis and osteoporosis in a model of postmenopausal rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology*, 2011, (140): 37-46.
- [21] Cho S. K, Sun H. J, Yang J. Y, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells overexpressing RANK-Fc or CXCR4 prevents bone loss in ovariectomized mice. *The American Society of Gene & Cell Therapy*, 2009, 17(11): 1979-1987.
- [22] Chen Lijun, Yu Li. Preventive and therapeutic effects of Migu granule on osteoporosis in mice. *Journal of Chengdu Medical College*, 2009, 4(4): 261-263.
- [23] Wang Xin-xiang, Zhang Yun-ling, Wu Jian, et al. Effects of puerariae radix on bone density and bone microarchitecture in castrated mice with osteoporosis. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2010, 14(7): 1262-1266.

[24] Zhang Junjuan, Wen Yu, Zhang Guiling, et al. Analysis of the effects of icariin on the mice with osteoporosis through index of histomorphometry of bone. Guizhou Medical Journal, 2010, 34 (5):404-405.

[25] Alles N, Soysa N. S, Hayashi J, et al. Suppression of NF-kappa B increases bone formation and ameliorates osteopenia in oariectomized mice. Endocrinology, 2010, 151(10):4626-4634.

[26] 冯坤, 王健智, 陈保龙. 骨质疏松症动物模型研究现状. 中医正骨, 1999, 11(2):45-47.

[27] Zhou Yan-meng, Song Li-qun, Ma Xiao-qia, et al. Preventive effect of trifolium pratense isoflavones on retinoic acid induced osteoporosis in mice. Chinese Pharmacological Bulletin, 2010, 26 (12):1658-1660.

[28] Zhou Yanmeng, Liu Yubo, Gao Yunsheng. Effect of tanshitone on prevention and treatment of retinoic acid induced osteoporosis in mice. China Journal of Chinese Material Medica, 2010, 35(21): 2923-2926.

[29] 胡彬. 维甲酸致雌性大鼠骨代谢变化的实验研究. 中国骨质疏松杂志, 1997, 3 (3): 12-14

[30] 徐洪璋, 俞斌. 骨质疏松症动物模型研究现状. 第一军医大学学报, 2002, 22(1):47-50.

[31] Hu He, Li Zhe-hai, Wu Yu-chi. Glucocorticoid-induced Osteoporosis in the Treatment of Progress. Inner Mongolia Med J, 2010, 42(1):65-67.

[32] 许碧连, 吴铁. 大鼠糖皮质激素性骨质疏松模型的研究现状. 动物科学与动物医学, 2002, 19(12):14-16.

[33] Mizuno A, Amizuka N, Irie K, et al. Severe Osteoporosis in Mice Lacking Osteoclastogenesis Inhibitory Factor/Osteoprotegerin. Biochemical And Biophysical Research Communications, 1998, (47):610-615.

[34] Cheng Shaodan, Wang Yongjun, Tang Dezhi, et al. Study on osteoporosis in offspring of OPG knockout mice. Chin J Osteoporos, 2008, 14(1):16-19.

[35] Pogoda P, et al. Mouse models in skeletal physiology and osteoporosis: experiences and data on 14839 cases from the Hamburg Mouse Archives. J Bone Miner Metab, 2005, (23):97-102.

[36] Lin Hui-xing, Zhou Zhen-lei. Advances in the research of Runx2. 中国畜牧兽医, 2009, 36(2):53-57.

[37] Geoffroy V, Paschalis E. P, Libouban H, et al. Effects of risedronate in Runx2 overexpressing mice, an animal model for evaluation of treatment effects on bone quality and fractures. Calcif Tissue Int, 2011, (88):464-475.

[38] Corral DA, Amling M, Priemel M, Loyer E, uchs S, Ducy P, Baron R, Karsenty G (1998) Dissociation between bone resorption and bone formation in osteopenic transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA, 95:13835-13840.

[39] Sekiya H, Murakami T, Saito A, et al. Effects of the bisphosphonate risedronate on osteopenia in OASIS-deficient mice. J Bone Miner Metab, 2010, (28):384-394.

[40] 尹秀山. CKIP-1 基因的敲除小鼠模型建立及其在骨骼、免疫系统中的生理功能研究[硕士论文]. 北京: 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 2009.

[41] Lin Yan-ping, Guo Shi-ming, Wu Yin-sheng. Study on the correlations between the bone quality and level of u-DPD and serum 1, 25-(OH)₂ D₃ in the ovariec-tomized osteoporosis rats. China J Orthop&Trauma, 2008, 21(12):910-913.

[42] Miura M, Chen X. D, Allen M R, et al. A crucial role of caspase-3 in osteogenic differentiation of bone marrow stromal stem cells. The Journal of Clinical Investigation, 2004, 114 (12): 1704-1713.

(收稿日期:2011-09-07)

作者: 李昊, 张西正, LI Hao, ZHANG Xizheng
作者单位: 军事医学科学院, 卫生装备研究所, 天津, 300161
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2012, 18(7)

参考文献(42条)

1. Wang Zhao-hong; Zeng Tao [Experimental study of advancement of Chinese kidney-tonifying drugs for treating osteoporosis](#) 2011(03)
2. Li Su-ping [Research status of animal models of osteoporosis](#) 2011(20)
3. Luo Min; Meng Guang-wei; Ma Hong-shun [The Experimental Study on Stretch、Compress and Torsion of Osteoporosis Animal Model Remedy](#) 2007(02)
4. Ding hua-li; Lin yan-ping [骨质疏松动物模型研究综述](#) 2010(02)
5. 李青南; 梁念慈; 胡彬 [骨质疏松药物研究指南\(美国-FDA\)的方案简介附去卵巢模型及联合用药](#) 1997(01)
6. Ferquson V L; Ayers R. A; Bateman T A [Bone development and age-related bone loss in male C57BL/6J mice](#) 2003(03)
7. Mark D W; Michael D B; Kristen L L [Age-Related Changes in Bone Structure and Strength in Female and Male BALB/c Mice](#) 2010(86)
8. 陈方; 吴铁; 崔燎 [不同月龄小鼠骨有机质和矿物质变化的观察](#) 2002(04)
9. Yang Hai-Yan; Chen Ya-Qiong; Huang Yan-Hong [Kidney tonifying recipes prevents bone loss in ovariectomized mice](#) 2001(17)
10. 马建华; 林燕萍 [骨质疏松动物模型的研究进展](#) 2001(05)
11. 赵和平; 李宁; 陈列 [骨质疏松症动物实验模型的建立和评价](#) 2001(03)
12. 孙丽萍; 孙承琳; 张丽 [骨质疏松动物模型的探讨](#) 1997(03)
13. Ge Yuebin; Wang Lijun [Evaluation of Ovariectomized Mice Osteoporosis Model and Expression of OPG/RANKL](#) 2008(12)
14. 崔燎; 吴铁; 刘晓青 [低剂量雌激素与中药联合用药有效防治大鼠去卵巢所致骨质丢失](#) 2003(03)
15. Ye Xiyang; Pan Xiaohua; Pang Chunping [An Animal Study of the Cure of Epimediumderived Phytoestrogen Flavonoids to Osteoporosis](#) 2010(04)
16. Blais A [Oral bovine lactoferrin improves bone status of ovariectomized mice](#) 2009(296)
17. Cano A; Dapia S; Noguera I [Comparative effects of 17β-estradiol, raloxifene and genistein on bone 3D microarchitecture and volumetric bone minera density in the ovariectomized mice](#) 2008(19)
18. Nich C; Marchadier A; Sedel L [Decrease in Particle-Induced Osteolysis in Ovariectomized Mice](#) 2010
19. WOO D. G; KO C. Y; KIM H. S [Evaluation of the Potential Clinical Application of Low-Intensity Ultrasound Stimulation for Preventing Osteoporotic Bone Fracture](#) 2010(07)
20. Stubelius A; Andréasson E; Karlsson A [Role of 2-methoxyestradiol as inhibitor of arthritis and osteoporosis in a model of postmenopausal rheumatoid arthritis](#) 2011(140)
21. Cho S. K; Sun H. J; Yang J. Y [Transplantation of mesenchymal stem cells overexpressing RANK-Fc or CXCR4 prevents bone loss in ovariectomized mice](#) 2009(11)

22. [Chen Lijun;Yu Li Preventive and therapeutic effects of Migu granule on osteoporosis in mice](#) 2009(04)
23. [Wang Xin-xiang;Zhang Yun-ling;Wu Jian Effects of puerariae radix on bone density and bone microarchitecture in castrated mice with osteoporosis](#) 2010(07)
24. [Zhang Junjuan;Wen Yu;Zhang Guiling Analysis of the effects of icariin on the mice with osteoporosis through index of histomorphometry of bone](#) 2010(05)
25. [Alles N;Soysa N.S;Hayashi J Suppression of NF-kappa B increases bone formation and ameliorates osteopenia in oariectomized mice](#) 2010(10)
26. [冯坤;王健智;陈保龙 骨质疏松症动物模型研究现状](#) 1999(02)
27. [Zhou Yan-meng;Song Li-qun;Ma Xiao-qia Preventive effect of trifolium pratense isoflavones on retinoic acid induced osteoporosis in mice](#) 2010(12)
28. [Zhou Yanmeng;Liu Yubo;Gao Yunsheng Effect of tanshitone on prevention and treatment of retinoic acid induced osteoporosis in mice](#) 2010(21)
29. [胡彬 维甲酸致雌性大鼠骨代谢变化的实验研究](#) 1997(03)
30. [徐洪璋;俞斌 骨质疏松症动物模型研究现状](#) 2002(01)
31. [Hu He;Li Zhe-hai;Wu Yu-chi Glucocorticoid-induced Osteoporosis in the Treatment of Progress](#) 2010(01)
32. [许碧连;吴铁 大鼠糖皮质激素性骨质疏松模型的研究现状](#) 2002(12)
33. [Mizuno A;Amizuka N;Irie K Severe Osteoporosis in Mice Lacking Osteoclastogenesis Inhibitory Factor/Osteoprotegerin](#) 1998(47)
34. [Cheng Shaodan;Wang Yongjun;Tang Dezhi Study on osteoporosis in offspring of OPG knockout mice](#) 2008(01)
35. [Pogoda P Mouse models in skeletal physiology and osteoporosis:experiences and data on 14839 cases from the Hamburg Mouse Archives](#) 2005(23)
36. [Lin Hui-xing;Zhou Zhen-lei Advances in the research of Runx2](#) 2009(02)
37. [Geoffroy V;Paschalis E.P;Libouban H Effects of risedronate in Runx2 overexpressing mice,an animal model for evaluation of treatment effects on bone quality and fractures](#) 2011(88)
38. [Corral DA;Amling M;Priemel M;Loyer E,uchs S,Ducy P,Baron R,Karsenty G Dissociation between bone resorptionand bone formation in osteopenic transgenic mice](#) 1998
39. [Sekiya H;Murakami T;Saito A Effects of the bisphosphonate risedronate on osteopenia in OASIS-deficient mice](#) 2010(28)
40. [尹秀山 CKIP-1基因的敲除小鼠模型建立及其在骨骼、免疫系统中的生理功能研究](#) 2009
41. [Lin Yan-ping;Guo Shi-ming;Wu Yin-sheng Study on the correlations between the bone quality and level of u-DPD and serum1,25-\(OH\)2D3in the ovariec-tomized osteoporosis rats](#) 2008(12)
42. [Miura M;Chen X.D;Allen M R A crucial role of caspase-3 in osteogenic differentiation of bone marrow stromal stem cells](#) 2004(12)