

• 实验研究 •

多回波 CSE-MRI 评价淫羊藿苷对去势大鼠骨髓脂肪的影响

蒋蕾, 黄冕, 赵亦卿, 李鑫东, 李冠武, 于吉利, 常时新

【摘要】 目的:探讨多回波化学位移编码(CSE)-MRI 评价淫羊藿苷(ICA)对原发性骨质疏松大鼠骨髓脂肪形成的作用。**方法:**48 只 3 月龄雌性 SD 大鼠随机均分为假手术组(SHAM)、去势组(OVX)、OVX+雌二醇组(E2)和 OVX+ICA 组。分别于基线、术后第 6 和 12 周对各组大鼠行 CSE-MRI 扫描, 测量股骨骨髓脂肪分数(FF), 并采用双能 X 线吸收测量法测量腰椎及股骨的骨密度(BMD)。检测血清 E2、骨形成标记物 PINP、骨吸收标记物 CTX。左侧股骨骨髓 HE 染色行脂肪细胞定量分析。**结果:**术后第 6 和 12 周, OVX 组腰椎骨丢失率为 7.5% 和 14.1%, 股骨则分别为 5.4% 和 10.7%。ICA 干预组各时间点 FF 值(14.7%、15.2%、15.9%)与 OVX 组(13.9%、19.2%、23.2%)比较存在显著统计学差异($P < 0.05$), 而与 SHAM 组(13.2%、14.1%、14.7%)比较无统计学差异($P > 0.05$)。OVX 组 FF 值随时间呈进行性增高, FF 值在每两个时间点间的差异均有统计学意义($P < 0.05$); 在第 6 和第 12 周时 FF 值分别较基线时增高 40.0% 和 69.4%, 而 SHAM 组在第 6 周、第 12 周时 FF 值分别较基线时增高 7.8% 和 11.1%, OVX 组较 SHAM 组亦明显增高。OVX 组中脂肪细胞的面积百分比、平均直径、密度和周长较 SHAM 组分别增高了 163.0%、29.5%、57.3% 和 40.0%; 而 ICA 组的 4 个指标与 SHAM 组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**淫羊藿苷抑制骨髓脂肪形成也是其抗骨质疏松的可能机制, 多回波 CSE-MRI 对药物抗骨质疏松骨髓脂肪的机制研究能提供补充信息。

【关键词】 磁共振成像; 化学位移编码; 淫羊藿苷; 骨髓脂肪; 骨质疏松

【中图分类号】 R445.2; R681.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)12-1289-06

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.12.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Effects of icariin on marrow adipogenesis assessed by multi-echo chemical shift encoded MRI JIANG

Lei, HUANG Mian, Zhao Yi-qing, et al. Department of Radiology, Yueyang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200347, China

【Abstract】 Objective: The aim of this study was to explore the effects of icariin (ICA) on marrow adipogenesis in a primary postmenopausal osteoporosis model of rat using multi-echo chemical shift encoded MRI (CSE-MRI). **Methods:** Forty-eight 3-month-old female SD rats were randomly divided into sham-operated (SHAM), ovariectomized (OVX), OVX+estradiol (E2) and OVX+ICA group. Multi-echo CSE-MRI was performed at baseline, 6 and 12 weeks after operation. BMD and marrow fat fraction (FF) were dynamically measured at week 0, 6, and 12. Serum E2 and bone turnover markers aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) and β -CrossLaps (CTX) were measured by biochemical analysis. Quantitative marrow adipocytes of femur by HE were performed. **Results:** The percentage of bone loss increased from week 6 to week 12 in OVX controls. Bone loss in the spine increased from 7.5% at week 6 to 14.1% at week 12. Bone loss in the femur increased from 5.4% at week 6 to 10.7% at week 12. There was significant difference ($P < 0.05$) in FF between ICA intervention group (14.7%, 15.2%, 15.9%) and OVX group (13.9%, 19.2%, 23.2%), but no significant difference ($P > 0.05$) between ICA intervention group and sham group (13.2%, 14.1%, 14.7%). The FF value of OVX group increased with time, and the difference between each two time points was statistically significant ($P < 0.05$); at the 6th and 12th week, FF value of OVX group in-

作者单位: 200437 上海, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院医学影像科(蒋蕾, 李冠武, 常时新); 200047 上海, 上海中医药大学(黄冕, 赵亦卿, 李鑫东); 200065 上海, 上海同济大学附属同济医院放射科(于吉利)

作者简介: 蒋蕾(1989-), 女, 安徽人, 主治医师, 硕士研究生, 主要从事骨关节影像学诊断工作。

通讯作者: 常时新, E-mail: shixinchang@126.com

基金项目: 上海中医药大学第 12 批大学生创新活动计划项目(JY611.08.93); 上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201840034); 国家自然科学基金面上项目(81874497)

creased by 40.0% and 69.4% respectively compared with baseline, while that of sham group increased by 7.8% and 11.1% respectively at the 6th and 12th week, and FF values of OVX group at the 6th and 12th week were also significantly higher than those of sham group. Compared with SHAM group, the area percentage, average diameter, density and perimeter of adipocytes in OVX group increased by 163.0%, 29.5%, 57.3% and 40.0%, respectively ($P < 0.001$ for all). ICA significantly lowered adipocyte parameters. There was no significant difference in the quantitative parameters of bone marrow adipocytes between ICA group and SHAM group ($P > 0.05$). **Conclusion:** ICA has an anti-osteoporosis effect in ovariectomised rats by inhibiting formation of marrow adiposity. Multi-echo CSE-MRI can provide supplementary information for the study of the mechanism of drugs in prevention of osteoporosis bone marrow adiposity.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Chemical shift encoding; Icariin; Marrow adiposity; Osteoporosis

淫羊藿苷(icariin, ICA)在骨的代谢过程中具有双重作用,即促进骨形成及抑制骨吸收^[1-2]。有证据表明,ICA可促进间充质干细胞成骨分化、抑制其成脂分化^[3-4]。提示研究骨髓脂肪具有现实意义,但绝大多数研究仍停留在细胞层次,在活体动物上探讨其作用的相关研究较少。

磁共振波谱成像(MRS)是普遍认可的定量评估脂肪及其代谢物的一种安全、准确、无创的影像检查技术。但MRS也存在不足之处,如一次扫描仅能获得覆盖较小感兴趣区域的代谢物信息,匀场及扫描时间长,图像后处理复杂、繁琐、耗时,而且在小动物成像方面受到诸多限制。化学位移编码(chemical shift encode, CSE)水-脂分离MRI,尤其是多回波 T_2^* 校正技术可准确定量分析脂肪,得到真正意义上的质子密度脂肪分数,但需考虑 T_1 偏倚、噪声偏倚、 T_2^* 衰减及多脂峰模型等混杂因素。 T_2^* 校正衰减效应对定量分析骨髓或肝脏质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF)十分重要^[5-6]。因此,本研究拟在活体水平利用CSE-MRI技术探讨ICA对骨质疏松大鼠骨髓脂肪的作用,为ICA应用于临床实践提供理论依据。

材料与方法

1. 实验动物及分组设计

48只3月龄雌性SD大鼠适应环境14天后,随机均分为4组:假手术(sham-operated, SHAM)组、去卵巢巢(ovariectomized, OVX)对照组、OVX+雌二醇(estradiol, E2)对照组及标准剂量ICA干预组(OVX+ICA)。术后7天开始给药(目的是使OVX大鼠血清雌二醇水平明显降低^[7])。ICA干预组给予ICA灌胃(ICA标准品,高效液相色谱证实纯度 $>98\%$),剂量为每天125 mg/kg^[8]。OVX+E2对照组则给予E2,剂量为每天25 $\mu\text{g/kg}$,生理盐水配制。SHAM组及OVX组则给予等量去离子水,给药时间、次数与前2

组相同。实验前及实验后每周记录各组实验大鼠的体重,以便于调整给药剂量,给药剂量每周按体重调整一次,给药持续时间12周,每周给药6次。

2. 双能X线吸收测量仪骨密度检测

采用双能X线吸收测量仪进行检查,随机配置有小动物成像分析软件。利用小动物模式进行扫描,获取实验大鼠腰椎($L_4 \sim L_5$)及左侧股骨的密度(bone mineral density, BMD),单位为 g/cm^2 。每天扫描前常规完成一次DXA质量保证测试。本研究期间,其变异系数在0.34%~0.60%范围内波动。

3. CSE-MRI检查

使用Siemens virio 3.0T MRI扫描仪和4通道相控阵大鼠专用线圈。俯卧位,常规行左侧股骨冠状面 T_2 WI扫描后,采用3D-GRE T_2^* 衰减校正6回波水-脂分离成像技术。扫描参数:TR 5.91 ms, TE 2.45 ms/ Δ 3.675 ms,层厚1.5 mm,视野14 cm $\times$ 14 cm,翻转角 9° ,矩阵 192×192 ,带宽650 Hz/像素,激励次数2,扫描时间54 s。扫描结束后,多回波CSE-MRI数据采用商业MATLAB(v2014-64bit, MathWorks, Natick, MA)进行处理。选择经过股骨中线的图像,在股骨远端手工绘制ROI,避开骨皮质。每个样本测量2次,计算骨髓脂肪分数(marrow fat fraction, FF),取其均值作为最终分析结果。

4. 血清E2及骨代谢标志物

应用ELLSA试剂盒,通过测定吸光度(Immuno-diagnostic Systems, Boldon, UK)进行标准曲线绘制,利用标准曲线来计算待测样本的含量,指标包括E2、I型胶原交联C末端肽(β -CrossLaps, β -CTX)及总I型胶原氨基端延长肽(aminoterminal propeptide of type I procollagen, PINP)。

5. 骨髓脂肪细胞定量分析

左侧股骨远端使用4%多聚甲醛固定24h后,使用10%乙二胺四乙酸脱钙液(PH 7.3),4℃脱钙。每

两天更换新的脱钙液,28 天后脱钙结束。之后进行包埋,在冠状面方向切取 4 μm 厚薄片,HE 染色,中性树脂胶封片。采用 Leica Q-win Plus 图像分析系统对脂肪细胞进行定量分析,每张切片上下、左右随机选择 5 个 200 倍光镜视野,进行骨髓中脂肪细胞的定量计数,包括脂肪细胞平均直径(μm)、每个视野内脂肪细胞密度(个/mm²)及脂肪细胞总面积/骨髓面积(除骨小梁外的所有区域)的百分比(%),将 5 个视野内各指标测量值的均值作为最终分析结果。

6. 统计学处理

使用 IBM SPSS 23.0 统计软件包,采用 Shapiro-Wilk 检验判断数据的正态性,符合正态性分布的计量数据采用均数±标准差来表示,FF 值及 BMD 的组间比较采用重复测量方差分析,通过球形检验的结果判断重复测量数据之间是否存在相关性后,采用重复测量的多元方差分析模型对时间与分组的交互作用进行分析,其它研究参数在多组间的比较采用单因素方差分析(多重比较 Bonferroni)。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 大鼠一般情况

在造模过程中及 3 次 MRI、DXA 扫描过程中因为麻醉意外引起的大鼠死亡情况:SHAM 组 3 只,OVX 组 2 只、OVX+E2 组 1 只、OVX+ICA 组 2 只。

在整个给药过程中,不明原因死亡:OVX+E2 组 1 只,OVX+ICA 组 1 只。骨标本处理不当引起标本不能使用:OVX 组 1 只、OVX+E2 组 1 只。因此,剩余 36 只动物有完整的实验数据。

2. 大鼠 BMD 变化

表 1 为各组大鼠腰椎及股骨 BMD 的动态变化。二元重复测量方差分析显示,OVX 组腰椎或股骨 BMD 随时间推移呈明显渐进性降低,与基线相比,在第 6 周时,腰椎及股骨 BMD 分别降低 3.3%、5.2%;在第 12 周时,则分别降低 9.6%、7.0%。OVX 组腰椎骨丢失率从第 6 周的 7.5% 增加至第 12 周的 14.1%,股骨骨丢失率则分别为 5.4%、10.7%。二元方差分析提示,同一时间点不同组别比较,至第 12 周时,OVX 组与 SHAM 组 BMD 差异存在统计学差异。E2 治疗,腰椎及股骨 BMD 值基本恢复至 SHAM 组水平。ICA 治疗,可在一定程度上恢复由于雌激素缺乏所致的骨丢失,但 BMD 不能恢复至 SHAM 组水平。

3. 四组大鼠不同时间点股骨 FF 值的变化

在各时间点四组大鼠股骨 FF 值的测量值及组间比较结果见表 2。在基线水平,四组 FF 值的差异无统计学意义($F=2.393, P=0.684$);而第 6 周和 12 周时,四组间 FF 值的差异具有统计学意义($F=9.692, P<0.001; F=30.456, P<0.001$)。图 1 为大鼠股骨各个时间点 CSE-MRI 图像。重复测量方差分析示,OVX 组骨髓 FF 值随时间进程呈明显增高,FF 值在

表 1 各时点四组大鼠骨密度比较

组别	基线 BMD(g/cm ²)	6 周		12 周		
		BMD(g/cm ²)	ΔBMD1	BMD(g/cm ²)	ΔBMD1	ΔBMD2
腰椎						
SHAM	0.154±0.009	0.159±0.011 ^d	3.2%±2.8%	0.163±0.010 ^{d,e}	5.8%±1.5%	2.6%±1.7%
OVX	0.155±0.008	0.147±0.012 ^d	5.2%±3.2%	0.140±0.008 ^{a,d,e}	9.6%±1.7%	4.6%±2.3%
OVX+E2	0.152±0.007	0.160±0.011 ^d	5.6%±1.9%	0.161±0.010 ^{b,d}	6.0%±1.9%	0.4%±0.8%
OVX+ICA	0.156±0.007	0.153±0.007	2.0%±0.7%	0.152±0.008 ^{c,d,f}	2.7%±1.0%	0.8%±0.4%
股骨						
SHAM	0.197±0.007	0.202±0.010 ^d	2.5%±1.4%	0.206±0.007 ^{d,e}	4.9%±1.0%	2.3%±1.5%
OVX	0.198±0.006	0.191±0.007 ^d	3.3%±2.4%	0.184±0.007 ^{a,d,e}	7.0%±0.8%	3.7%±2.3%
OVX+E2	0.199±0.006	0.202±0.007	1.4%±0.7%	0.204±0.006 ^{b,d}	2.5%±0.6%	1.1%±1.0%
OVX+ICA	0.197±0.006	0.195±0.007	1.2%±0.7%	0.194±0.008 ^{c,f}	1.5%±0.9%	0.7%±1.3%

注:同时点不同组比较:与 SHAM 组比较,^a $P<0.001$,^f $P<0.05$;与 OVX 组比较,^b $P<0.001$,^c $P<0.05$ 。同组不同时间点比较:与基线(0 周)比较,^d $P<0.05$;与前一时点比较,^e $P<0.05$ 。ΔBMD1 代表较基线水平的变化率,ΔBMD 为较前一个时间点的变化率。

表 2 各时点四组大鼠骨髓 FF 值及组间比较

组别	基线 FF	6 周		12 周		
		FF	ΔFF1	FF	ΔFF1	ΔFF2
SHAM	13.2%±2.0%	14.1%±1.7% ^d	7.8%±3.2%	14.7%±2.3% ^e	11.1%±3.1%	3.5%±2.9%
OVX	13.9%±2.6%	19.2%±2.0% ^{a,e}	40.0%±5.5%	23.2±2.5% ^{a,e,g}	69.4%±6.4%	21.7%±4.3%
OVX+E2	15.5%±1.5%	14.9%±2.0% ^{b,d}	4.3%±1.9%	14.1%±2.4% ^{c,d,f}	9.4%±3.2%	5.3%±2.8%
OVX+ICA	14.7%±1.5%	15.2%±2.8% ^b	2.9%±4.2%	15.9%±1.9% ^{c,d,f}	7.8%±1.4%	5.8%±3.6%

注:同时点不同组比较:与 SHAM 组比较,^a $P<0.001$;与 OVX 组比较,^b $P<0.001$,^c $P<0.001$ 。同组不同时间点比较:与基线 0 周比较,^d $P<0.05$,^e $P<0.01$;与前一时点比较,^f $P<0.05$,^g $P<0.01$ 。ΔFF 代表 2 个时间点之间 FF 值的变化率。

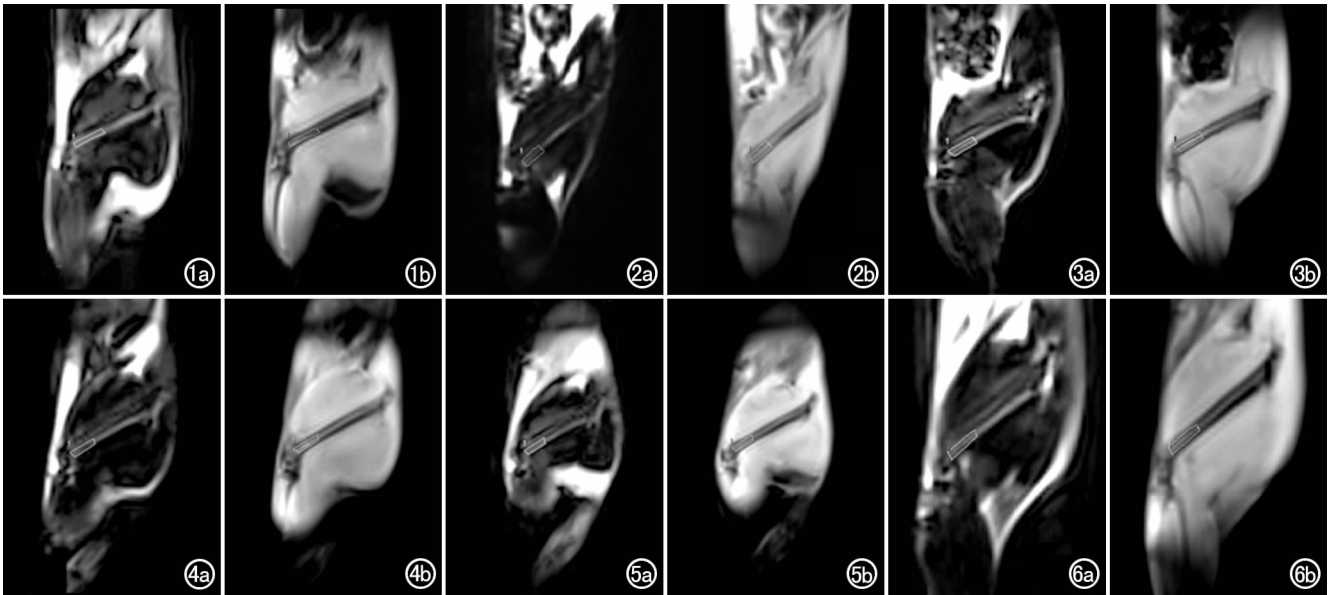


图 1 SHAM 组第 12 周大鼠股骨 CSE-MRI,测量 FF=13.6%。a)脂像;b)水像。图 2 OVX 组第 0 周大鼠股骨 CSE-MRI,FF=14.9%。a)脂像;b)水像。图 3 OVX 组第 6 周大鼠股骨 CSE-MRI,FF=20.0%。a)脂像;b)水像。图 4 OVX 组第 12 周大鼠股骨 CSE-MRI,FF=27.1%。a)脂像;b)水像。图 5 OVX+E2 组第 12 周大鼠股骨 CSE-MRI,FF=14.0%。a)脂像;b)水像。图 6 OVX+ICA 组第 12 周大鼠股骨 CSE-MRI,FF=15.6%。a)脂像;b)水像。

每两个时间点的差异均有统计学意义;OVX 组在第 6 周、第 12 周时 FF 值分别较基线时增高 40.0%、69.4%,而且第 12 周较第 6 周增高 21.7%。二元方差分析示,在第 6 周和 12 周,OVX 组 FF 值较 SHAM 组明显增高。E2 治疗后,FF 呈现时序性降低;给予 ICA 治疗后,各时间点 FF 值与 OVX 组比较,差异均有显著统计学意义;而 SHAM 组的 FF 值与 OVX+E2 和 OVX+ICA 组间在各个时间点的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

4. 四组大鼠血清 E2 及骨代谢标记物变化

四组大鼠血清 E2 及骨代谢标记物的测量值及组间比较结果见表 3。OVX 术后,E2 水平明显下降,外源性补充 E2,可维持血清 E2 水平。与 SHAM 组相比,OVX+E2 组血清 E2 水平无明显差异。给予 ICA 治疗,血清 E2 水平高于 OVX 组而低于 SHAM 组和 OVX+E2 组(P 均 <0.05)。与 SHAM 组相比,OVX 组的 PINP 和 CTX 水平均升高($P<0.01$),且 CTX 增高的程度比 PINP 显著。与 OVX 组相比,OVX+

表 3 各组动物血清雌二醇及骨代谢指标的比较

指标	SHAM	OVX	OVX+E2	OVX+ICA	F 值	P 值
E2(pg/mL)	46.9±5.4	15.4±1.5 ^a	39.3±7.1 ^b	28.9±3.7 ^{b,c}	70.308	<0.001
PINP(μg/L)	9.15±1.78	12.34±1.93 ^a	12.19±2.01 ^a	15.08±2.21 ^{b,c}	23.802	<0.001
CTX(ng/mL)	25.6±4.1	42.8±8.0 ^d	27.1±4.2 ^e	28.7±4.4 ^e	19.205	<0.001

注:^a 与 SHAM 组比较, $P<0.01$; ^b 与 OVX 组比较, $P<0.01$; ^c 与 E2 组比较, $P<0.05$; ^d 与 SHAM 组比较, $P=0.001$; ^e 与 OVX 组比较, $P<0.01$ 。

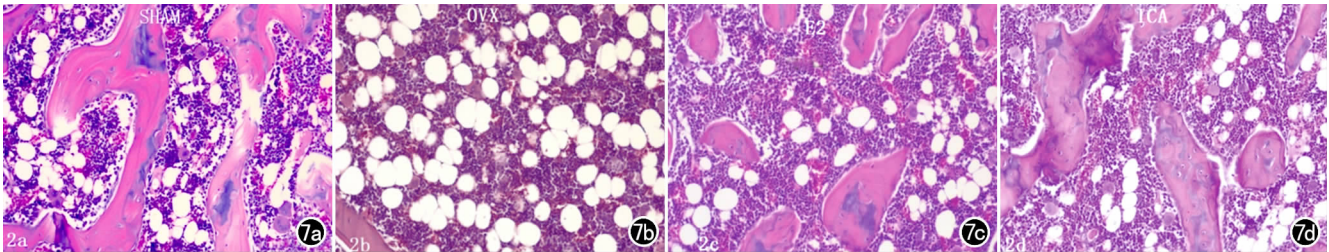


图 7 骨髓组织病理图(×200,HE)。a)SHAM 组,可见骨髓腔内有散在分布的脂肪细胞及骨小梁;b)OVX 组,可见脂肪细胞明显增多、增大,骨小梁稀疏;c)E2 组,脂肪细胞减少、体积缩小;d)ICA 组,可见脂肪细胞减少,体积缩小,骨小梁结构较 OVX 组增多。

表 4 各组动物骨髓脂肪细胞定量分析结果

指标	SHAM	OVX	OVX+E2	OVX+ICA	F 值	P 值
密度(个/mm ²)	150±30	236±26 ^a	140±44 ^b	146±18 ^b	19.186	<0.001
直径(μm)	30.2±2.6	39.1±3.0 ^a	31.7±2.1 ^b	32.6±1.8 ^b	24.042	<0.001
面积比	12.3%±3.2%	32.4%±1.9% ^a	12.1%±2.6% ^b	13.8%±1.1% ^b	162.053	<0.001
周长(μm)	140±24	196±23 ^a	137±16 ^b	147±9 ^b	19.479	<0.001

注:^a与 SHAM 比较, $P<0.001$;^b与 OVX 比较, $P<0.001$ 。

ICA 组的 PINP 增高、而 CTX 降低($P<0.01$)。

5. 四组大鼠骨髓脂肪细胞定量分析

四组大鼠骨髓脂肪细胞定量分析结果见表 4、图 7。与 SHAM 组相比,OVX 组骨髓脂肪细胞 4 个指标值均明显升高($P<0.001$),分别增高 163%、29.5%、57.3%和 40.0%;与 OVX 组相比,OVX+E2 组和 OVX+ICA 组骨髓脂肪细胞 4 个指标值均明显降低($P<0.001$);骨髓脂肪细胞 4 个指标值在 OVX+E2 及 OVX+ICA 组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

CSE-MRI 在评估脂肪组织方面不仅可提供定量及定性信息,而且考虑了骨髓内脂肪组织空间分布不均质性的问题。而且,CSE-MRI PDFF 还能反映骨髓脂肪组织空间分布的不均质性^[5]。 T_2^* 校正对 CSE-MRI 准确定量分析脂肪含量相当重要,尤其是骨髓腔内因骨小梁的存在可导致局部磁场不均匀,缩短水和脂肪的 T_2 值^[9,10]。多数 CSE-MRI 研究中,假定水及脂肪具有相同 T_2^* 值,以此对 T_2^* 进行校正,提供对脂肪定量的准确性^[11]。它适于肝脏脂肪的定量分析,因为在肝脏中脂肪含量相对来说比较低。实际上水及脂肪具有各自特定的 T_2^* 值,尤其是在脂肪丰富区域,如骨髓腔^[6,12]。Karampinos 等^[13]利用先前测定的骨髓水及脂肪 T_2 值,利用 T_2^* 校正方法消除由于 H_2O 及脂质子 T_2^* 差异所导致的测量腰椎骨髓 PDFF 时的误差。本研究中,基于 T_2^* 校正方法采用 6 回波采集方式,较好的平衡了 T_2^* 衰减效应及采集时间,获得真正含义上的质子密度脂肪分数(PDFF)。

本研究发现,OVX 术后给予 ICA 干预 12 周,可提高 OVX 大鼠血清 PINP 水平,并降低 CTX 水平,与以往研究结果相一致,即 ICA 可促进骨形成、抑制破骨细胞活性作用而降低骨吸收^[14]。

近期的一些研究中也提出,ICA 可以调控干细胞的成脂分化^[1,3]。谢小伟等^[3]证实了 ICA 可以在一定程度上减少超生理剂量糖皮质激素对 Wnt 信号通路的抑制作用,进而促进间充质干细胞的成骨分化、抑制其成脂分化。然而,目前的绝大多数研究数据仍然是停留在离体细胞水平,其组织细胞的生存环境在很大程度上有异于体内,离体研究所得结果尚需要得到活

体研究结果的支持。正因为此,本研究将利用 CSE-MRI 技术从活体水平论证 ICA 对 OVX 骨髓脂肪的作用。

本研究中在给予 OVX 大鼠 ICA 治疗后,基于 CSE-MRI 技术测量骨髓 FF 值的动态变化,结果显示 ICA 组骨髓脂肪含量在实验过程中与 SHAM 组比较无明显差异。而且,骨髓组织病理切片的结果进一步表明应用了 ICA 后,不论是骨髓脂肪细胞面积百分比还是脂肪细胞周长、密度及直径均减小,提示脂肪细胞的生成得到抑制。总之,上述结果表明,ICA 能够很好的逆转由于 OVX 引起的骨髓脂肪增多。

来源于老龄鼠的原代骨髓基质细胞中的成骨性标志基因的表达下降同时伴随 PPAR-2 的表达上升。相反,抑制间充质干细胞成脂则可增强骨的形成。例如,给予 PPAR-2 拮抗剂在抑制间充质干细胞成脂分化的同时,可促进其成骨分化,使得骨形成增多^[15]。已经证实骨髓脂肪组织可分泌许多脂肪细胞因子或炎症因子如 TNF- α 、瘦素和脂联素等;其次,骨髓脂肪细胞也能产生脂肪酸,对成骨细胞表现出脂毒性作用^[15,16]。临床研究也表明,骨髓脂肪含量与骨量、骨质量存在负性相关,骨髓脂肪增多被视为骨质疏松的标志^[17]。反之,降低骨髓脂肪容积可看成是骨质量增高的标志^[16,18]。

骨骼与脂肪组织的关系非常复杂,虽然大量的数据包括细胞基因水平、组织病理学和临床研究都证实骨髓脂肪与骨质量存在“此消彼长”的关系,骨髓脂肪组织形成增多可负性调节骨的形成,降低骨髓脂肪含量则可促进骨的形成。然而,骨及骨髓脂肪可能存在着各自独立的调节机制,即在某些情况下,骨的代谢与骨髓脂肪的有无和多少无明显相关性。例如,虽然很多动物物种如限制热卡的小鼠或大鼠表现出骨髓脂肪异常增多伴有骨质受损^[19],但新西兰大白兔同样限制热卡也可出现骨质丢失,然而并不出现骨髓脂肪肥胖^[20]。骨髓脂肪细胞基因敲除的雌性小鼠,出现骨髓脂肪缺失,但并不能阻止 OVX 导致的骨质衰退^[21],这也提示“无脂”并不能维持或促进骨形成。

综上所述,雌激素缺乏状态下骨髓脂肪容积增多,早期给予 ICA 干预可逆转上述病理状态。这提示 ICA 抗骨质疏松的机制除了其双重作用(即促进成骨

及抑制破骨)外,抑制雌激素缺乏所致的骨髓脂肪形成也是其抗骨质疏松的可能机制之一。多回波 CSE-MRI 对药物抗骨质疏松相关的骨髓脂肪的机制研究提供补充信息。

参考文献:

- [1] Zhang D, Fong C, Jia Z, et al. Icariin stimulates differentiation and suppresses adipocytic transdifferentiation of primary osteoblasts through estrogen receptor-mediated pathway[J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 99(2):187-198.
- [2] 戈勋, 曹广尚, 孙洪胜, 等. 淫羊藿活性成分促进骨细胞增殖分化研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(3):228-234.
- [3] 谢小伟, 裴福兴, 康鹏德, 等. 镆盐联合淫羊藿苷对大鼠骨髓基质干细胞成骨及成脂分化影响的研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23(5):450-458.
- [4] 邓宇, 陈廖斌. 淫羊藿苷通过激活 notch 信号通路促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的实验研究[J]. *中医学报*, 2017, 32(12):2393-2398, 2403.
- [5] 祝乐群, 李冠武, 施丹, 等. 多回波化学位移编码水/脂 mri 评估骨髓脂肪的可行性研究[J]. *实用放射学杂志*, 2018, 34(2):283-286, 295.
- [6] 马静, 宋志强, 宋琼, 等. T_2^* 校正的多回波 Dixon 技术定量分析非酒精性脂肪肝的临床应用研究[J]. *放射学实践*, 2014, 29(4):423-427.
- [7] Khaled ASA, Hamdy M. Bone biomarkers of ovariectomised rats after leptin therapy[J]. *Bratisl Med J*, 2013, 114(6):303-307.
- [8] Nian H, Ma MH, Nian SS, et al. Antiosteoporotic activity of icariin in ovariectomized rats[J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(4):320-326.
- [9] Dieckmeyer M, Ruschke S, Cordes C, et al. The need for T_2 correction on mrs-based vertebral bone marrow fat quantification; implications for bone marrow fat fraction age dependence[J]. *NMR Biomed*, 2015, 28(4):432-439.
- [10] Karampinos DC, Melkus G, Baum T, et al. Bone marrow fat quantification in the presence of trabecular bone; initial comparison between water-fat imaging and single-voxel MRS[J]. *Magn Reson Med*, 2014, 71(3):1158-1165.
- [11] Gee CS, Nguyen JT, Marquez CJ, et al. Validation of bone marrow fat quantification in the presence of trabecular bone using MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(2):539-544.
- [12] Le Ster C, Gambarota G, Lasbleiz J, et al. Breath-hold mr measurements of fat fraction, T_1 , and T_2^* of water and fat in vertebral bone marrow[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(3):549-555.
- [13] Karampinos DC, Ruschke S, Dieckmeyer M, et al. Modeling of T_2^* decay in vertebral bone marrow fat quantification[J]. *NMR Biomed*, 2015, 28(11):1535-1542.
- [14] 王宇, 董婉茹, 杨晓旭, 等. 淫羊藿活性单体抗骨质疏松药理研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(3):197-201.
- [15] Li Z, Hardij J, Bagchi DP, et al. Development, regulation, metabolism and function of bone marrow adipose tissues[J]. *Bone*, 2018, 110(5):134-140.
- [16] Fader KA, Nault R, Raetz S, et al. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin dose-dependently increases bone mass and decreases marrow adiposity in juvenile mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 348(6):85-98.
- [17] 李雪峰, 李冠武, 常时新, 等. 股骨颈强度指数及骨髓脂质在评价骨质疏松性髋部骨折中的作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(2):167-170.
- [18] 李雪峰, 李冠武, 常时新, 等. MRI 水/脂分离技术评价雌激素对骨质疏松骨髓脂肪的作用[J]. *实用放射学杂志*, 2015, 31(3):480-483.
- [19] Periyasamy-Thandavan S, Herberg S, Arounleut P, et al. Caloric restriction and the adipokine leptin alter the sdf-1 signaling axis in bone marrow and in bone marrow derived mesenchymal stem cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 410(7):64-72.
- [20] Cawthorn WP, Scheller EL, Parlee SD, et al. Expansion of bone marrow adipose tissue during caloric restriction is associated with increased circulating glucocorticoids and not with hypoleptinemia[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(2):508-521.
- [21] Iwaniec UT, Turner RT. Failure to generate bone marrow adipocytes does not protect mice from ovariectomy-induced osteopenia[J]. *Bone*, 2013, 53(1):145-153.

(收稿日期:2019-04-15 修回日期:2019-06-21)