

骨 科 学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002342

鸢尾素促进大鼠胫骨骨折愈合的研究

席梦莹, 李文洋, 张 琳, 王 涛

(重庆医科大学附属口腔医院颌面外科、口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室、
重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室, 重庆 401147)

【摘要】目的:探究鸢尾素对大鼠骨折愈合的影响,以及对全身和骨折局部骨代谢的调节作用。**方法:**建立 SD 大鼠胫骨骨折模型,随机分为对照组和实验组,对照组骨折局部注射生理盐水,实验组注射 1 mL 鸢尾素蛋白溶液(100 ng/mL);通过 X 线、Micro-CT、生物力学和 HE 染色方法观察骨折早期愈合情况,免疫组织化学染色和 ELISA 检测全身及骨折局部的骨代谢情况。采用 SPSS20.0 统计软件进行统计学分析。**结果:**X 线和 Micro-CT 检测结果显示骨折后第 4 周实验组新生骨痂明显多于对照组,骨折后第 8 周实验组骨折线基本消失,而对照组的骨断端影像隐约可见;骨折后第 4 周和第 8 周实验组的组织总量(total volume, TV)、骨量(bone volume, BV)、骨体积分数(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)和骨小梁数量(Tb.N)均明显大于对照组($P<0.05$)。生物力学分析结果显示实验组骨折后第 4 周和第 8 周的最大载荷、强度和能量吸收也明显大于对照组($P<0.05$)。HE 染色结果显示,与对照组相比,实验组骨折后第 4 周骨桥形成较多,骨折后第 8 周形成的板层骨也较厚。免疫组织化学染色结果表明,与对照组相比,实验组更明显地增强了氧化聚明胶(oxypolygelatin, OPG)的表达并抑制了核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 的表达。同时在实验组骨痂区域的骨髓组织中观察到更强的解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1, UCP1)免疫阳性染色。ELISA 检测结果表明,在骨折后第 4 周和第 8 周,与对照组相比,实验组大鼠骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)的血清浓度明显增强,而抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRAP 5b)的血清浓度明显降低($P<0.05$)。**结论:**鸢尾素能够提高全身和骨折局部的骨代谢活动,增加成骨作用,促进骨折早期愈合。

【关键词】鸢尾素;骨折愈合;骨代谢;棕色脂肪组织**【中图分类号】**R782.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-07-06

Effect of irisin on the healing of tibial fracture in rats

Xi Mengying, Li Wenyang, Zhang Lin, Wang Tao

(Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Affiliated Hospital of Stomatology, Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences; Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of irisin on fracture healing in rats and the regulating role on bone metabolism of whole body and bone fracture sites. **Methods:** SD rat tibial fracture models were established and were randomly divided into the control group (local injection of normal saline at the fracture gap) and the experimental group (local injection of 1 mL irisin protein solution, 100 ng/mL). X-ray, Micro-CT, biomechanical analysis and HE staining were used to observe the early fracture healing. Immunohistochemical staining and ELISA were used to detect the bone metabolism. SPSS 20.0 software was used to perform the statistical analysis.

Results: Results of X-ray and Micro-CT showed new bone calluses in the experimental group were more than those in the control

作者介绍: 席梦莹, Email: xmy@stu.cqmu.edu.cn,

研究方向: 骨再生。

通信作者: 王 涛, Email: 500077@hospital.cqmu.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81600832); 重庆市基础科学与前沿技术研究专项资助项目(编号: cstc2016jcyj-A0205); 重庆市教委科学技术研究资助项目(编号: KJ1600231); 2016 年重庆高校创新团队建设计划资助项目(编号: CXTDG201602006)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191112.1120.004.html>
(2019-11-12)

group at the 4th week after fracture. At the 8th week after fracture, fracture line in the experimental group was closely to disappear, while fracture line on images of bone fractured end in the control group were seen indistinctly. Total volume (TV), bone volume (BV), bone volume fraction (BV/TV), trabecular thickness (Tb.Th) and trabecular number (Tb.N) in the experimental group at the 4th and 8th week after fracture were also significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Results of biomechanical analysis indicated that maximum

load, stiffness and energy absorption in the experimental group was significantly greater than those in the control group at the 4th and 8th week after fracture ($P < 0.05$). HE staining results showed that bone bridges in the experimental group were more than those the control group at the 4th week after fracture, and the lamellar bone in the experimental group was thicker than that in the control group at the 8th week after fracture. Immunohistochemical staining results showed that the expression of oxypolygelatin (OPG) in the experimental group was significantly enhanced and the expression of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) in the experimental group was significantly inhibited when compared with those in the control group. At the same time, a stronger uncoupling protein 1 (UCP1) immunopositive staining was observed in the bone marrow tissue in the experimental group. ELISA results showed that serum levels of bone alkaline phosphatase (BALP) in the experimental group were significantly increased than that in the control group at the 4th and 8th week after fracture, and serum levels of tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5b) were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Irisin can improve bone metabolism of the whole body and bone fracture sites, so as to promote osteogenesis and healing within a short time.

[Key words] irisin; fracture healing; bone metabolism; brown adipose tissue

骨折愈合是一个复杂而高度有序的生物学过程,包括最初的炎症反应、骨痂的形成、骨性愈合和骨质改建塑形^[1]。影响骨折愈合的因素一直是国内外热门的研究课题,许多学者也分别在加速并提高骨折愈合质量方面进行了不同的研究^[2-3]。

鸢尾素为近年来发现的一种新型肌细胞因子,能够促进白色脂肪“褐色化”,通过加强产热和增加能量消耗起到调控代谢性疾病的积极作用^[4]。近年来有研究表明鸢尾素可能与骨代谢之间关系密切。许多体内、外研究均发现,鸢尾素不仅能起到促进成骨细胞增殖、分化和矿化的作用,还能加速骨形成和矿物质沉积的速率^[5-9]。因此,本研究旨在通过建造大鼠胫骨骨折模型,观察鸢尾素作为重要组织局部细胞因子对大鼠骨折愈合的影响,以及对全身和骨折局部骨代谢的调节作用,为促进骨折愈合的治疗提供新思路和新靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

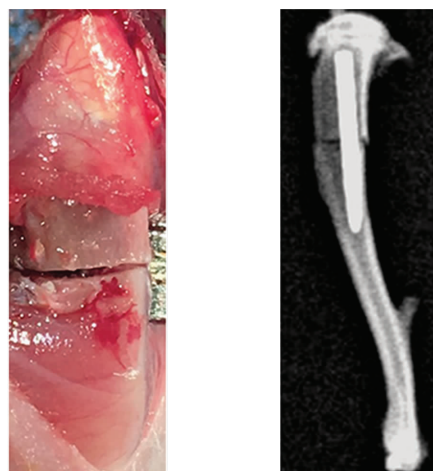
1.1.1 实验动物 12 周龄雄性 SD 大鼠 64 只,体重(400 ± 50) g,清洁级,购于重庆医科大学实验动物中心,动物许可证号:SYXK(渝)2019-0004。标准固体饲料饲养,清洁水源饮水,每日更换一次垫料。所有动物实验计划均获得口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室伦理委员会批准。

1.1.2 主要试剂和器材 鸢尾素重组蛋白(peprotech,美国,货号 0514593);VECTASTAIN ABC 免疫组化试剂盒(Vector,美国);ELISA 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司);抗体(OPG Antibody 等,Abcam,英国);克氏针(天津宇通医疗器械厂);JC-200 雕刻打磨机(SAESHIN,韩国);X 线摄影机(Koda,

日本);Micro-CT(SCANCO,瑞士);万用力学测试仪(Instron,美国);全自动酶标仪(Thermo,美国)。

1.2 动物模型建立

取 12 周龄的 SD 大鼠建立胫骨骨折模型(图 1)。腹腔注射 10% 的水合氯醛(3 mL/kg)实施全身麻醉。无菌操作下,于实验动物右侧膝关节中部沿胫骨长轴作长约 1 cm 纵行皮肤切口,剥离胫前肌,显露胫骨中段;用涡轮机动力系统打孔后将 1.5 mm × 15 mm 克氏针经胫骨平台自上而下完全插入胫骨髓腔(经前期实验研究验证,该直径克氏针术后稳固效果较好且不影响骨折愈合),进行闭合的髓内钉固定;截骨水平定位于胫骨结节下方 0.5 cm 处,切开并环形分离部分骨膜,用摆动锯横行截断胫骨,形成胫骨中段开放骨折;冲洗,缝合。术后给予青霉素钠 10 万单位腹腔注射(研究期间 2 组实验动物均未出现明显术区感染)。麻醉复苏后继续分笼饲养,每笼 4 只,均给予正常饲料喂养,自由取水,不限制活动。所有手术操作由同一组手术医生完成。



A. 骨折模型的眼观测情况

B. 骨折模型的 X 线影像(骨髓腔内的高密度柱状影像为固定骨折断端的克氏针)

图 1 建立 SD 大鼠胫骨骨折模型

1.3 分组及给药方法

术后所有实验动物随机分为实验组和对照组,每组 32 只。术后第 1 天开始药物干预:实验组于骨折局部皮下软组织内缓慢注射 1 mL 鸢尾素蛋白溶液(100 ng/mL),对照组则注射同等剂量的生理盐水,无须局部麻醉;每日干预 1 次,最后一次给药为处死实验动物前的第 24 小时。

分别于骨折后第 4、8 周采用过量麻醉(腹腔注射 10%水合氯醛,剂量为 12 mL/kg)处死实验动物,收集胫骨标本:手术切取术侧胫骨,剔除腓骨及软组织,自胫骨近心端抽出髓内固定克氏针。然后分别用以下检测方法评价鸢尾素对骨折愈合及全身和骨折局部骨代谢的影响。

1.4 X 线检测

将骨折标本(每组 16 例)平放于 X 线底片盒上前向后拍摄,X 线管距标本的距离均设为 40 cm,电压为 40 kV,电流为 10 mA,曝光时间为 0.06 ms,在同一 X 线片机上进行操作,以对标本骨折的愈合进行定性分析。

1.5 Micro-CT 检测

将骨折标本(每组 16 例)置于 Micro-CT 分析的专用扫描筒内,将高斯滤镜的参数设置为 $\sigma=1.2$,support=1,并将阈值的范围设定为 205~1 000,以便将骨组织和其他物质区别开。将骨折断端骨痂组织设定为感兴趣的区域(volume of interest,VOI),并在 VOI 内进行定量分析,骨痂形态学的相关参数包括:组织总量(total volume,TV)、骨量(bone volume,BV)、骨体积分数(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)、骨小梁数量(Tb.N)以及骨小梁分离度(Tb.Sp),以观察新生骨质在微观结构上的差异。

1.6 生物力学分析

采用万用力学测试仪对标本(每组 16 例)进行三点弯曲实验。以骨痂区中点为加载点,力的加载速度为 5 mm/min,加载力为 1 kN。计算机同步记录下力-位移曲线,主要参数包括最大载荷、强度和能量吸收。

1.7 组织学检测

骨折标本(每组 16 例)取材后浸泡在 4%的中性甲醛缓冲溶液中固定 48 h,之后放置在 14.5%的乙二胺四乙酸(EDTA)溶液中脱钙约 4 周。脱钙之后的组织经过冲洗、梯度酒精脱水、石蜡包埋等处理之后,沿胫骨长轴冠状面方向制作成 5 μ m 厚的组织学切片,行常规 HE 染色,显微镜下观察骨痂组织学特点。

1.8 免疫组织化学检测

标本(每组 16 例)行组织学切片后,VECTASTAIN ABC 试剂盒行免疫组织化学染色,通过定性、定量检测骨痂区域内氧化聚明胶(oxypolygelatin,OPG)、核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand,RANKL)和解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1,UCP1)的表达水平,探讨鸢尾素对骨折局部骨形成/吸收活性以及骨髓内 UCP1 蛋白含量的影响。免疫组化检测步骤按说明书进行。

1.9 血清学检测

采集血清标本(每组 16 例):通过心脏穿刺收集血液,在室温下放置 30 min 后离心 15 min(3 000 r/min),仔细收集上清液,-80 $^{\circ}$ C 储存。测定方法:按照 ELISA 试剂盒说明书要求,检测动物血清中骨形成、吸收生化指标骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase,BALP)和抗酒石酸性磷酸酶 5b(tartrate-resistant acid phosphatase 5b,TRAP 5b),以及各组血清中鸢尾素水平,并依此评价鸢尾素对全身性骨代谢的影响。

1.10 统计学处理

本实验数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 t 检验或非参数检验进行 2 组间比较;分类资料以频数表示,采用 Fisher 精确检验对 X 线检测骨痂愈合标准进行比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 大体标本情况

骨折建模第 4、8 周后取标本肉眼观测,2 组大鼠胫骨截骨处均对位良好,无髓腔内固定克氏针松脱或断裂者。骨折后第 4 周 2 组标本均可观察到骨折部位大量新生骨痂形成,而实验组新骨形成明显较多;骨折后第 8 周 2 组骨痂体积均有所减少,但其表面颜色纹理(尤其是实验组)与正常骨组织更为接近。

2.2 X 线检测结果

骨折后第 4 周 X 线片显示对照组骨折线清晰可见,实验组骨折线已较为模糊;2 组骨折间隙均有大量桥接骨痂形成,但与对照组相比,实验组新生骨痂明显较多,放射密度更高。骨折后第 8 周,实验组骨折区域的新骨与两端骨皮质已呈骨性连接,并可见髓腔再通,骨折线基本消失;对照组截骨处的骨质密度仍低于周围正常骨质,骨折线的影像隐约可见(图 2)。



A. 对照组,骨折 后第 4 周 B. 实验组,骨折 后第 4 周 C. 对照组,骨折 后第 8 周 D. 实验组,骨折 后第 8 周

图 2 2 组骨折后第 4、8 周的 X 线影像

按照上海骨科研究所 X 线片评价标准对每个标本进行评分,结果见表 1。在骨折后第 4 周和第 8 周,实验组与对照组的 X 线骨痂愈合评分均具有统计学差异($P<0.05$)。

表 1 通过 X 线评估骨折后第 4、8 周的骨痂愈合评分 ($n=8$)

观察时间	对照组	实验组	P 值
第 4 周 (0/1/2/3)	0/6/2/0	0/1/7/0	0.041 ^a
第 8 周 (0/1/2/3)	0/0/5/3	0/0/0/8	0.026 ^a

注:0,无骨痂可见;1,断端边缘模糊,可见少量骨痂,密度较低;2,断端边缘隐约可见,骨痂量增多,密度增加;3,断端边缘完全消失,骨痂与骨皮质密度相同且相互连接。第 4 周:骨折后第 4 周;第 8 周:骨折后第 8 周;a: $P<0.05$

2.3 Micro-CT 扫描结果

2.3.1 骨折愈合情况 通过骨痂中央部分的 CT 横向和纵向截面图可以清楚地显示 2 组骨痂形成的区别(图 3)。与 X 线片观察到的结果相似,2 组在骨折后第 4 周均有大量骨痂组织形成,实验组形成的骨痂组织量明显多于对照组,并可观察到更多且更为密集的骨小梁结构。骨折后第 8 周,2 组新生骨痂组织的体积随时间略有下降,实验组管状骨结构更为清晰,且相较于对照组显示出更高的矿化程度。

2.3.2 骨痂形态学定量分析 Micro-CT 对 2 组 VOI 内骨痂组织形态学的定量分析结果显示(图 4):除 BV/TV 和 Tb.Th 以外,其余 Micro-CT 的微观结构参数均随时间有下降趋势。与对照组相比,骨折后第 4 周和第 8 周,实验组的 BV 分别是对照组的 1.53 倍($t=8.06$)和 1.67 倍($t=10.82$),TV 分别是对照组的 1.29 倍($t=4.93$)和 1.38 倍($t=8.25$),BV/TV 分别是对照组的 1.19 倍($t=4.87$)和 1.2 倍($t=5.1$),Tb.N 分别是对照

组的 1.22 倍($t=6.76$)和 1.28 倍($t=7.05$),Tb.Th 分别是对照组的 1.14 倍($t=5.61$)和 1.06 倍($t=2.66$),差异均具有统计学意义($P<0.05$);而骨折后第 4 周和第 8 周,实验组的 Tb.Sp 分别是对照组的 0.99 倍($t=0.19$)和 0.91 倍($t=0.97$),差异不具有统计学意义($P>0.05$)。

2.4 生物力学分析

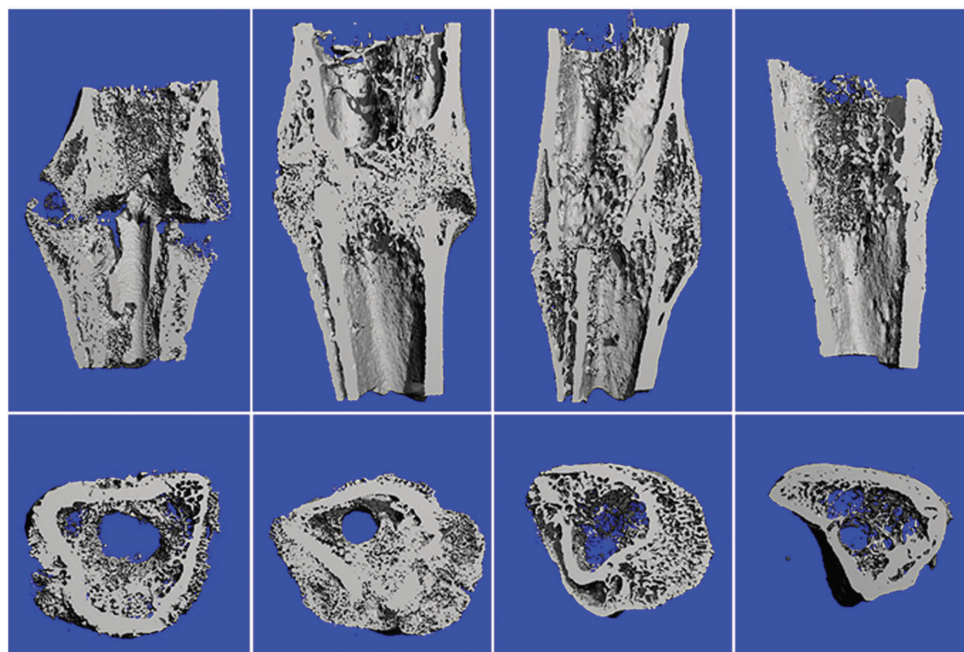
生物力学测试结果如图 5 所示。骨折后第 4~8 周,2 组的生物力学强度均随时间延长而增加,而实验组生物力学值明显高于对照组。与对照组相比,实验组的最大载荷在骨折后第 4 周和第 8 周分别增加了 1.72 倍($t=10.37$)和 1.63 倍($t=11.35$),强度分别增加了 1.4 倍($t=13.28$)和 1.29 倍($t=8.48$),且能量吸收也分别增加了 2.29 倍($t=10.59$)和 2.62 倍($t=11.44$), P 值均小于 0.05。

2.5 组织学检测结果

图 6 是对不同时间点的骨痂组织切片进行 HE 染色后,2 组小鼠的骨痂形态学变化。骨折后第 4 周,骨痂内充满大量类骨质,并有骨小梁形成;对照组骨痂边缘可见骨桥形成,而实验组骨桥形成较多,并开始出现骨痂的改建塑形。骨折后第 8 周,骨折区域板层骨形成,骨痂出现明显的改建塑形;与对照组相比,实验组骨痂体积较小,形成的板层骨较厚。

2.6 免疫组织化学检测结果

图 7 显示,在成骨细胞及骨基质中可以检测到免疫组化阳性的 OPG 和 RANKL。与对照组相比,实验组在骨折后第 4 周和第 8 周 OPG 免疫组化的阳性反应更加明显;而实验组 RANKL 的表达在骨折后第 4 周受到轻微的抑制,在骨折后第 8 周表现出更加明显的抑制。该结果表明实验组大鼠在



A、C:对照组,骨折后第 4 周;B、F:实验组,骨折后第 4 周;C、G:对照组,骨折后第 8 周;D、H:实验组,骨折后第 8 周

图 3 2 组骨折后第 4、8 周通过骨痂中央部分的 Micro-CT 横 / 纵向截面

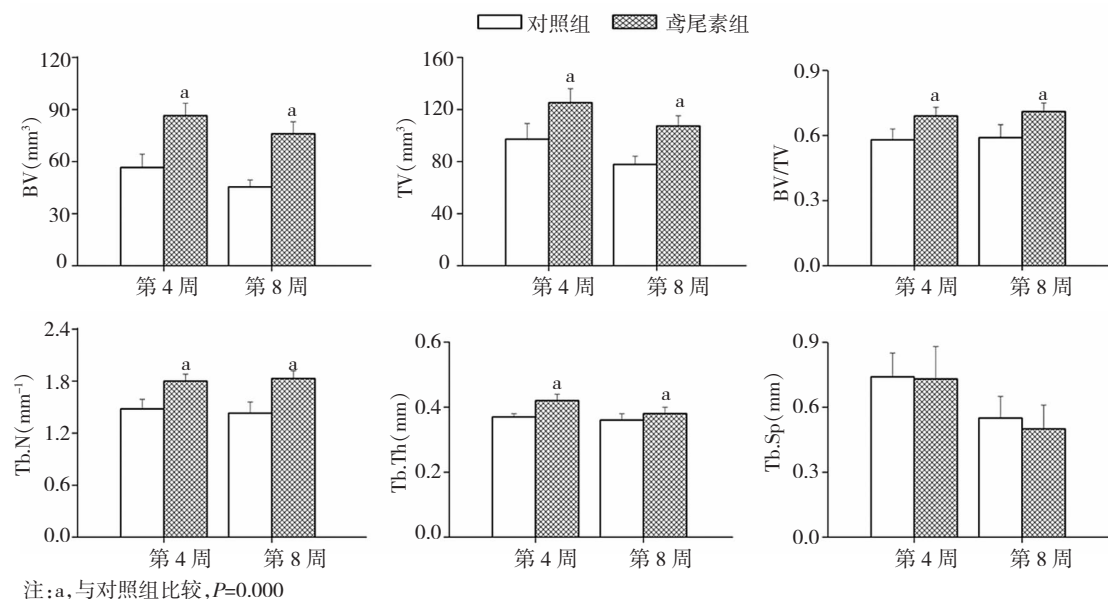


图4 骨痂组织术后第4、8周的 Micro-CT 定量检测结果

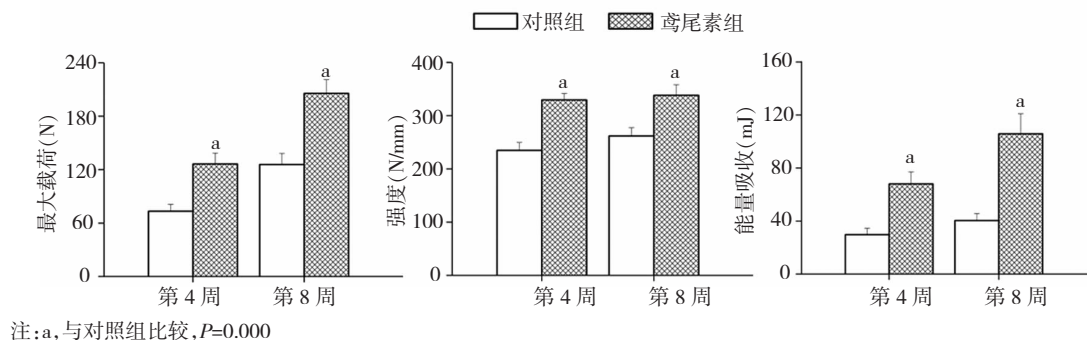
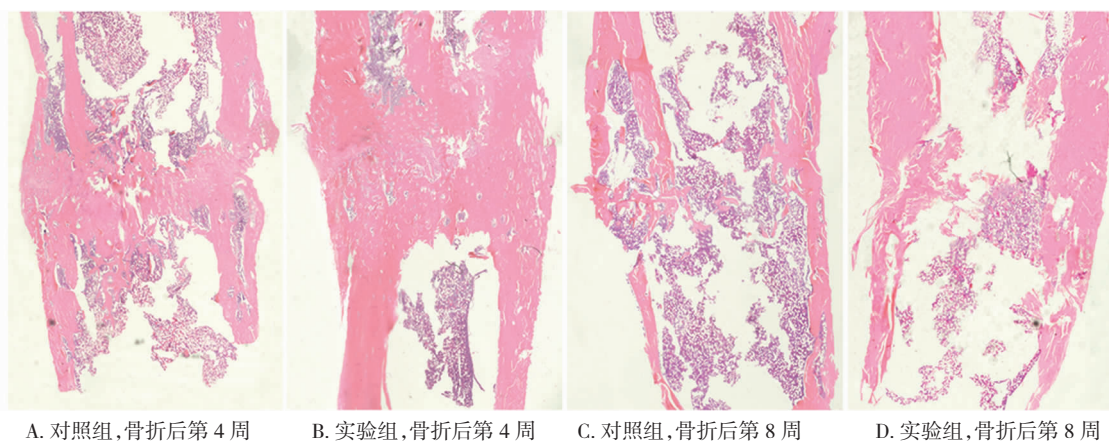


图5 骨痂组织术后第4、8周的生物力学分析结果



A. 对照组,骨折后第4周 B. 实验组,骨折后第4周 C. 对照组,骨折后第8周 D. 实验组,骨折后第8周

图6 2组骨折后第4、8周的 HE 染色

OPG表达增强的同时还抑制了 RANKL 的表达。同时较之于对照组,在实验组骨痂区域的骨髓组织,尤其是位于骨小梁之间的骨髓组织中,可观察到较强的 UCP1(棕色脂肪组织的标志性蛋白)免疫阳性染色。这说明实验组大鼠骨痂内的骨髓组织中存在更多的棕色脂肪组织(图 8)。

2.7 血清学检测结果

图 9 的 ELISA 结果显示,经鸬尾素局部注射干预后的实

验组大鼠,其全身血清鸬尾素水平在骨折后各时间点均明显升高。与骨折后第 8 周相比,2 组大鼠的 BALP 和 TRAP 5b 在第 4 周时均呈现较高的血清水平,说明骨折后第 4 周是 2 组骨合成代谢的活跃时期。在骨折后第 4 周和第 8 周,与对照组相比,实验组大鼠 BALP 的血清浓度分别增加了 30%($t=2.30$)和 39.8%($t=2.97$),TRAP 5b 的血清浓度分别降低 29.2%($t=2.30$)和 26.8%($t=2.86$), P 值均小于 0.05。

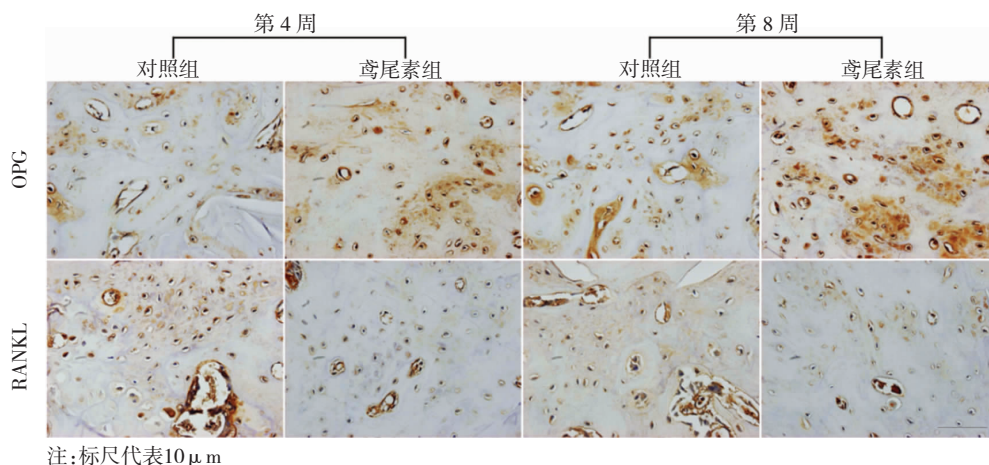


图 7 2 组骨折后第 4、8 周骨髓中 OPG, RANKL 的免疫组织化学染色

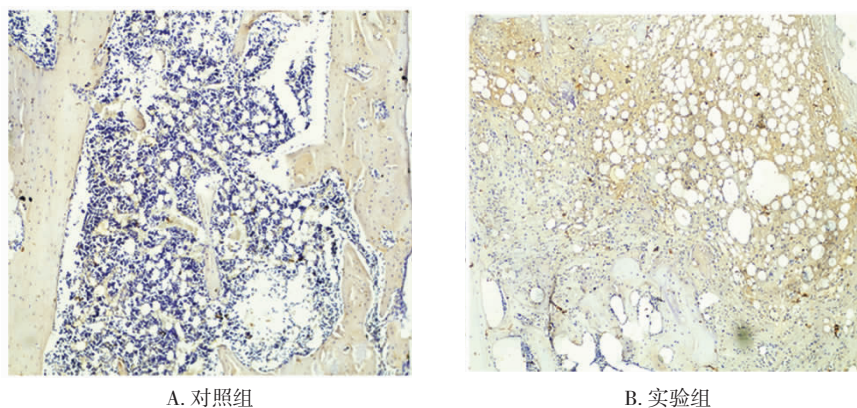
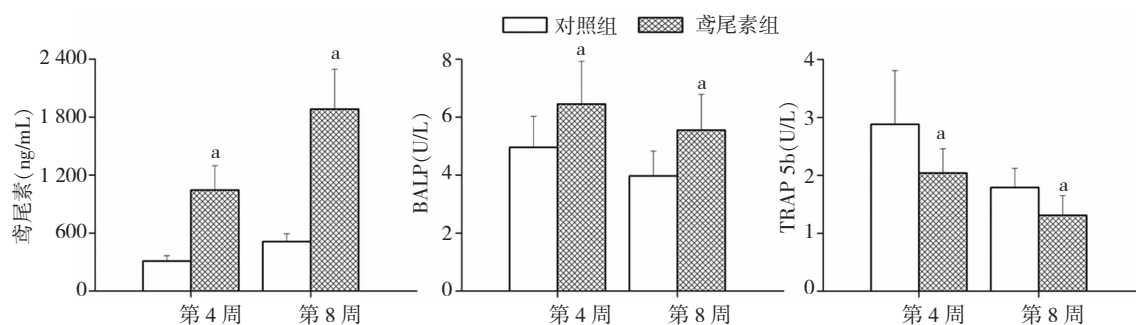


图 8 2 组骨折后第 8 周骨髓中 UCP1 的免疫组织化学染色



注:a,与对照组比较, $P < 0.05$;BALP:骨碱性磷酸酶;TRAP 5b:抗酒石酸性磷酸酶 5b

图 9 2 组骨折后第 4、8 周的血清鸢尾素、BALP 和 TRAP 5b 水平

3 讨论

新型肌细胞因子鸢尾素近年来被认为和骨代谢之间可能存在着极为密切的联系。Colaiaanni 等^[8]通过对小鼠注射重组鸢尾素,发现其能够明显增加皮质骨的骨矿物密度,加速皮质骨中骨形成和矿物质沉积的速率,增加骨膜周长和转动惯量(骨抵抗扭

转和弯曲的指标),从而明显增加皮质骨的骨量和生物力学强度。本研究建立了 SD 大鼠胫骨骨折模型并对实验组大鼠注射鸢尾素蛋白,通过影像学、生物力学和组织学检测方法发现,与对照组相比,实验组在骨折后各观察时点所形成的新生骨痂量较多,矿化程度较高;且骨质改建塑形的发生较早,形成的皮质骨也较厚,三点弯曲实验中的最大载荷值也明显大于对照组。这些结果均证明鸢尾素能够明

显促进 SD 大鼠骨折的早期愈合,更好恢复大鼠胫骨的力学功能。

研究发现鸢尾素能够直接作用于骨髓间充质干细胞,并促进其分化为成熟的成骨细胞^[7]。Zhang 等^[10]的研究还表明,鸢尾素能够通过 Wnt/ β -catenin 通路下调硬化蛋白和 RANKL 的表达,促进成骨细胞分化并抑制破骨细胞分化,最终促进新骨生成。本研究在对实验组大鼠骨折局部行鸢尾素注射干预后,其全身血清鸢尾素水平也明显提高,其中 2 组骨折后第 8 周的鸢尾素血清浓度均明显高于骨折后第 4 周。这一方面可能是由于血液中的鸢尾素水平在骨折愈合过程中本身具有逐渐增加的趋势^[11]。此外,实验组大鼠同时还伴有 BALP 血清浓度的明显升高和 TRAP 5b 的明显降低;组织形态学检测结果表明,实验组能够明显增强注射局部新生骨痂中 OPG 的表达,并使 RANKL 的表达受抑制。这些均从分子机制层面证明鸢尾素不仅能够增加骨折局部的骨形成,促进骨折愈合;进入循环后的鸢尾素还能提高全身的骨代谢活动,增加成骨作用。

鸢尾素可通过结合白色脂肪细胞上的相关受体,上调 UCP1 的水平来促进体内白色脂肪向棕色脂肪转化^[12]。本研究对 UCP1 的免疫组织化学检测结果也证明,实验组大鼠骨痂内的骨髓组织,尤其是成骨活跃区域的骨髓组织中存在更多棕色脂肪。骨髓脂肪组织在调节支持骨重建的骨髓环境中起着重要作用^[13]。研究表明,骨髓脂肪组织中棕色脂肪的含量与骨量之间存在正相关^[14]。Bredella 等^[15]的研究显示人体中的棕色脂肪含量与总骨矿物密度成正相关关系;Sima 等^[13]通过诱导增加了棕色脂肪含量的小鼠也具有较高的骨小梁质量。棕色脂肪主要通过分泌胰岛素样生长因子结合蛋白 2 (insulin-like growth factor binding protein 2,IGFBP2)和无翅型 MMTV 整合位点家族成员 10B (wingless related MMTV integration site 10b,WNT10b)等因子诱导成骨细胞分化并加快骨转换率,以增加骨形成^[13]。本研究中骨折愈合较好的实验组,其大鼠骨髓脂肪组织中的棕色脂肪含量明显较多;尤其在骨改建发生活跃的骨小梁区域可观察到较多的棕色脂肪分布。这些结果表明,骨髓脂肪组织中的棕色脂肪可能参与骨骼的合成代谢,且鸢尾素可诱导骨髓脂肪组织中的棕色脂肪表型增加,间接促进骨折愈合。

综上所述,本研究通过探讨鸢尾素对 SD 大鼠胫

骨骨折模型早期愈合的影响,证明通过上调鸢尾素的表达能够直接作用于骨痂或诱导骨髓脂肪组织中棕色脂肪表型增加,来直接或间接促进骨折的早期愈合。

参 考 文 献

- [1] Giganti MG, Tresoldi I, Masuelli L, et al. Fracture healing: from basic science to role of nutrition[J]. Front Biosci, 2014, 19(5): 1162-1175.
- [2] Alibisetti W. Risk factors contributing to fracture non-unions[J]. Injury, 2007, 38(5S): 11-18.
- [3] Einhorn TA. The science of fracture healing[J]. J Orthop Trauma, 2005, 19(10S): 4-6.
- [4] Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise[J]. Metabolism, 2012, 61(12): 1725-1738.
- [5] Qiao XY, Nie Y, Ma YX, et al. Corrigendum: Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21053.
- [6] Colaianni G, Mongelli T, Colucci S, et al. Crosstalk between muscle and bone via the muscle-myokine irisin[J]. Curr Osteop Rep, 2016, 14(4): 132-137.
- [7] Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 902186.
- [8] Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(39): 12157-12162.
- [9] Colaianni G, Grano M. Role of Irisin on the bone-muscle functional unit[J]. Bonekey Rep, 2015, 4: 765.
- [10] Zhang J, Valverde P, Zhu X, et al. Exercise-induced irisin in bone and systemic irisin administration reveal new regulatory mechanisms of bone metabolism[J]. Bone Res, 2017, 5: 16056.
- [11] Serbest S, Tiftik IU, Tosun HB, et al. The irisin hormone profile and expression in human bone tissue in the bone healing process in patients[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 4278-4283.
- [12] Yuan Z, Rui L, Yan M, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling[J]. Diabetes, 2014, 63(2): 514-525.
- [13] Sima R, Yalin L, Czernik PJ, et al. Inducible brown adipose tissue, or beige fat, is anabolic for the skeleton[J]. Endocrinology, 2013, 154(8): 2687-2701.
- [14] Krings A, Rahman S, Huang S, et al. Bone marrow fat has brown adipose tissue characteristics, which are attenuated with aging and diabetes[J]. Bone, 2012, 50(2): 546-552.
- [15] Bredella MA, Fazeli PK, Freedman LM, et al. Young women with cold-activated brown adipose tissue have higher bone mineral density and lower Pref-1 than women without brown adipose tissue: a study in women with anorexia nervosa, women recovered from anorexia nervosa, and normal-weight women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): E584-590.

(责任编辑:张辉洁)