DOI:10.16016/j.2097-0927.202408018

右美托咪定对于尾吊骨质疏松大鼠骨代谢调控作用及机制

郭云亮[1],王 灿[1],张新雨[1],颜泽栋[2],温志鹏[1],刘若冰[2],刘鹏森[1] [1]河南省中医院麻醉科,河南郑州;[2]空军军医大学军事生物医学工程学系,陕西西安

[摘要] **目的** 研究右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)对于尾吊大鼠骨丢失的作用效果,并初步探究其对于骨代谢的调控机制。**方法** 30只雄性大鼠按照随机数字表法分为对照(Control)组、尾吊(HU)组、尾吊+右美托咪定(HU+DEX)组,每组10只。HU组和HU+DEX组大鼠行4周后肢悬吊处理,HU+DEX组大鼠从尾吊当天开始进行DEX干预(10 μg/kg,隔天1次),Control组和HU组大鼠每日行等量生理盐水注射。通过骨组织学染色检测小梁骨面积占比,通过生物力学三点弯曲测试检测最大载荷、刚度及断裂能,通过钙黄绿素/茜素红荧光双标检测矿化沉积率和骨形成速率,通过抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)染色分析骨表面破骨细胞数。分离尾吊大鼠胫骨原代成骨细胞,进行DEX干预(1 nmol/L),通过碱性磷酸酶染色和活性测试检测碱性磷酸酶阳性成骨细胞占比和成骨细胞碱性磷酸酶活性,通过成骨相关基因表达检测成骨活性功能相关因子,包括骨钙素(osteocalcin, *Ocn*)、Runt相关转录因子2(runt related transcription factor 2, *Runx2*)、Osterix蛋白(osterix, *Osx*)和I型胶原蛋白(type 1 collagen, *Col1*)。**结果** 动物实验结果揭示,DEX显著增加了尾吊大鼠胫骨骨小梁的面积占比($P<0.001$),显著抑制尾吊大鼠骨力学强度的降低($P<0.001$),显著增加尾吊大鼠小梁骨矿化沉积率和新骨形成速率($P<0.001$)。体外细胞实验结果表明,DEX显著增加了尾吊大鼠体外原代成骨细胞碱性磷酸酶活性及碱性磷酸酶阳性成骨细胞数量($P<0.01$),并上调了成骨分化相关基因(*Ocn*、*Runx2*、*Osx*、*Col1*)的表达水平($P<0.01$)。**结论** DEX能对抗尾吊大鼠骨丢失,刺激成骨细胞的骨形成可能是其作用机制。

[关键词] 右美托咪定;成骨;尾吊大鼠;骨质疏松;成骨细胞

[中图法分类号] R322.71;R681.02;R971.3 [文献标志码] A

Role and mechanism of dexmedetomidine in regulating bone metabolism in tail-suspended osteoporotic rats

GUO Yunliang[1], WANG Can[1], ZHANG Xinyu[1], YAN Zedong[2], WEN Zhipeng[1], LIU Ruobing[2], LIU Pengsen[1]
[1]Department of Anesthesiology, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan; [2]Faculty of Biomedical Engineering, Airforce Medical University, Xi'an, Shaanxi, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of dexmedetomidine (Dex) on bone loss in tail-suspended rats and primarily explore its regulatory mechanism on bone metabolism. **Methods** A total of 30 male rats were randomly divided into a control group, a model group, and a Dex group, with 10 animals in each group. Rat model of osteoporosis was established by hind limb suspension for 4 weeks. Dex at a dose of 10 μg/kg was given intraperitoneally, once every other day from the day of tail suspension. And equal amount of normal

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(12302412);国家自然科学基金面上项目(52377229)

[通信作者] 刘鹏森,E-mail: 283786269@qq.com

2097-0927/Copyright © 2025, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:郭云亮,王灿,张新雨,等. 右美托咪定对于尾吊骨质疏松大鼠骨代谢调控作用及机制[J]. 陆军军医大学学报,2025,47(03):226-233. DOI:10.16016/j.2097-0927.202408018.

Citation:GUO Y L, WANG C, ZHANG X Y, *et al*. Role and mechanism of dexmedetomidine in regulating bone metabolism in tail-suspended osteoporotic rats [J]. J Army Med Univ, 2025, 47(03): 226-233. DOI:10.16016/j.2097-0927.202408018.

saline was given to the control and model group. Bone histological staining was used to observe the trabecular bone area fraction. Biomechanical three-point bending test was employed to measure the maximum load, stiffness, and fracture energy. Dual calcein/alizarin red fluorescence labeling and tartrate resistant acid phosphatase (TRAP) staining were applied respectively to detect the mineral apposition rate and bone formation rate as well as the number of osteoclasts on bone surfaces. Secondly, after primary osteoblasts were isolated from the tibiae of tail-suspended rats and then treated with 1 nmol/L Dex, the proportion of alkaline phosphatase (ALP)-positive osteoblasts and the activity of the enzyme were detected by ALP staining and activity test. qRT-PCR was applied to measure the expression of osteogenic activity-related factors, including osteocalcin (*Ocn*), Runt related transcription factor 2 (*Runx2*), Osterix protein (*Osx*), and type 1 collagen (*Col1*). **Results** The animal experiments revealed that Dex treatment significantly increased the tibial trabecular bone area fraction, inhibited the decrease in bone mechanical strength, and enhanced the mineralization deposition rate and new bone formation rate of trabecular bone in the tail-suspended rats (all $P<0.001$). The *in vitro* experiments showed that Dex treatment obviously improved ALP activity and the number of ALP-positive osteoblasts in primary osteoblasts isolated from tail-suspended rats ($P<0.01$), and up-regulated the expression levels of osteogenic differentiation-related genes, such as *Ocn*, *Runx2*, *Osx* and *Col1* ($P<0.01$). **Conclusion** Dex exerts anti-bone loss effect in tail-suspended rats, which may be associated with its stimulation on osteoblast-mediated bone formation.

[**Key words**] dexmedetomidine; bone formation; tail-suspended rats; osteoporosis; osteoblasts

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (12302412) and the General Program of National Natural Science Foundation of China (52377229). Corresponding Author: LIU Pengsen, E-mail: 283786269@qq.com.

骨质疏松是临床上较为常见的慢性疾病,尤其在老年人群高发,主要特征是骨量减少、骨微结构破坏以及骨强度降低,进而导致骨折风险显著增加,严重影响患者的生活质量和寿命[1]。随着人口老龄化的加剧,骨质疏松的发病率呈逐年上升趋势,给社会和家庭带来了沉重的负担。废用性骨丢失是临床上多发的骨质疏松类型之一,由骨骼缺乏应力负载,使骨质吸收增加所引起,常见于包括骨折术后支具固定、因病长期卧床及航天员失重等场景[2-3]。但是,目前临床上针对废用性骨质疏松尚缺乏有效的防治方法。

右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种新型高选择性的α_2肾上腺素受体激动剂,在临床麻醉和重症监护领域中发挥着重要作用[4]。它具有良好的镇静、镇痛和抗交感神经活性等功效,且DEX与传统麻药联合应用可增强麻醉功效,缩短镇痛时间,显著降低麻醉剂量[5-6]。近年来,诸多临床和动物实验发现,DEX在多个系统和器官中展现出潜在的治疗价值,包括心血管疾病、神经损伤、肿瘤和免疫系统疾病[7-10]。最新的动物实验研究也发现,DEX在加速骨折修复和促进骨新生方面具有积极效应[11-12]。但是DEX是否能够对抗废用性骨质疏松,其调控骨代谢的机制是什么,目前国内外尚缺乏研究报道。

本研究旨在通过大鼠尾吊建立后肢废用性骨丢失模型,深入探究DEX对尾吊大鼠骨质量和骨代谢的调控作用及其可能的机制。这不仅有助于拓展对DEX药理作用的认识,还可能为废用性骨质疏松的临床治疗提供新的思路和方法。

1 材料与方法

1.1 实验动物和分组

本实验选用30只5月龄骨成熟的健康雄性Sprague-Dawley大鼠,体质量200~250 g,购自空军军医大学动物实验中心,饲养和实验环境为温度(24±2)℃、相对湿度50%~60%,并进行12 h/12 h昼夜交替。在实验开始前,大鼠适应性饲养7 d,期间保证其自由摄食和饮水。所有实验经过空军军医大学动物伦理委员会的批准实施(IACUC-20240108)。

按照随机数字表法将实验动物分为对照(Control)组、尾吊(HU)组、尾吊+右美托咪定(HU+DEX)组,每组10只。其中Control组大鼠不进行任何处理,正常饲养;HU组大鼠则通过尾吊的方式构建骨质疏松模型,在尾吊时,使用医用胶带将大鼠尾部近尾根部固定,通过绳索连接至固定框架顶部,使其后肢离地,且身体与地面呈约30°夹角,以模拟其失重状态,整个尾吊过程持续4周,期间保证其能够正常摄食饮水,并对其每日行0.5 mL的生理盐水腹腔注射;HU+DEX组大鼠于尾吊当天开始以10 μg/kg的剂量进行DEX腹腔注射,隔天1次。

1.2 实验试剂与仪器

DEX购自美国MedChemExpress公司;α-MEM、胎牛血清、青/链霉素购自美国Hyclone公司;多聚甲醛、乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)购自北京沃凯生物科技有限公司;苏木精-伊红(hematoxylin eosin, HE)染液购自上海信帆生物科技有限公司;抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)染色试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司;磷酸盐缓冲盐水(phosphate buffered saline, PBS)溶液、胰蛋白酶购自美国HyClone公司;胶原酶、Triton X-100购自美国Millipore公司;总RNA提取试剂TRIzol、反转录试剂盒购自日本TaKaRa公司;碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)染色试剂盒、ALP活性检测试剂盒、二辛可宁酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白定量试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;钙黄绿素、茜素红购自美国Sigma公司;硬组织切片机(Leica RM2255)购自德国徕卡公司;生物力学测试机(HY-0580)购自上海衡翼精密仪器有限公司。

1.3 骨组织学染色

尾吊和药物干预结束后,使用过量CO_2对大鼠进行安乐死处理,随后迅速取出各组大鼠的左侧股骨,去除附着的肌肉和软组织后,将股骨置于4%多聚甲醛中固定48 h。使用10%EDTA溶液对固定的股骨进行脱钙处理,每隔3 d更换1次脱钙液,直至骨组织变软。将脱钙后的骨组织进行石蜡包埋,并通过软组织切片机对样本行5 μm厚的连续切片。对切片进行HE染色和TRAP染色,在光学显微镜下观察骨小梁的结构和分布特征以及阳性破骨细胞数量,并使用Image J软件对小梁骨面积占比和阳性破骨细胞数量进行定量分析。

1.4 生物力学三点弯曲测试

尾吊和药物干预结束后,取各组大鼠的左侧胫骨,去除附着的肌肉和结缔组织后将其置于生理盐水中,使用生物力学测试仪器对胫骨进行三点弯曲实验检测,将胫骨水平放置在2个支撑点上,在中点施加垂直向下的载荷,加载速度为5 mm/min,直至胫骨断裂。载荷加载的过程中,测量并记录胫骨能够承受的最大载荷、刚度及断裂能等参数。

1.5 钙黄绿素/茜素红荧光双标

在实验过程中,在处死前11 d和前4 d分别给大鼠腹腔注射钙黄绿素(10 mg/kg)和茜素红(30 mg/kg)。实验结束后,取各组大鼠的右侧股骨,通过硬组织切片机制作50 μm厚的不脱钙骨切片,在荧光显微镜下观察钙黄绿素和茜素红的双标带,并对骨矿化沉积率(mineral apposition rate, MAR)和骨形成速率(bone formation rate, BFR)进行定量分析。其中,MAR的计算公式:MAR=MIL/ID,其中MIL为荧光双标线的平均宽度,ID为钙黄绿素和茜素红注射的时间间隔(本实验中为7 d)。BFR的计算公式:BFR=(sL. Pm/2+dL. Pm)/Tb. Pm×MAR,其中sL. Pm为单荧光标记周长,dL. Pm为双荧光标记周长,Tb. Pm为骨小梁周长。

1.6 大鼠胫骨原代成骨细胞分离、培养和干预

尾吊结束后,取Control组和HU组大鼠的右侧胫骨,剔除骨表面的肌肉,并用PBS溶液冲洗3次,去除两端骨骺后,再使用无菌α-MEM对骨髓腔进行冲洗直至其变白,将骨组织剪成1 mm^3小块,随后置于0.25%胰蛋白酶中37 ℃振荡消化20 min,弃上清。随后置于0.1%胶原酶中37 ℃振荡消化90 min。消化液和冲洗液经100目不锈钢滤网过滤,在室温下以1 200 r/min离心10 min收集细胞,将细胞培养于10%胎牛血清、1%青/链霉素的α-MEM细胞培养液中。待细胞融合至80%~90%时,进行传代培养,3代以后用于实验。将细胞分为Control组、HU组和HU+DEX组,其中Control和HU组分别为对应组大鼠提取的原代成骨细胞,HU+DEX组则在HU组大鼠原代成骨细胞的基础上外源性施加1 nmol/L的DEX干预。

1.7 碱性磷酸酶染色与活性测试

在DEX对体外细胞干预的第7天,弃掉各组细胞培养基,使用4%多聚甲醛溶液对体外培养的各组原代成骨细胞进行固定,并使用ALP染色试剂盒对其进行染色,在光学显微镜下观察染色结果,并对ALP阳性的成骨细胞进行定量。使用PBS将各组细胞洗涤2次,向每孔加入200 μL的0.1%免疫染色通透液Triton X-100孵育细胞,冰浴10 min后,使用BCA试剂盒测定裂解液中的蛋白浓度,使用ALP活性检测试剂盒测定各组样本中的ALP活性。

1.8 成骨相关基因表达水平检测

使用总RNA提取试剂TRIzol提取各组细胞中的总RNA,通过反转录反应合成cDNA模板,使用特定的引物进行实时定量聚合酶链式(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)反应,对各组原代成骨细胞中与骨形成相关的基因表达水平进行检测分析,包括骨钙素(osteocalcin, *Ocn*)、Runt相关转录因子2(runt related transcription factor 2, *Runx2*)、Osterix蛋白(osterix, *Osx*)和I型胶原蛋白(type 1 collagen, *Col1*)。其中,*β-actin*作为内参基因,基因表达水平的检测使用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法,PCR的反应条件为95 ℃预变性30 s、95 ℃变性5 s、60 ℃退火35 s,并进行39次循环。

表1　qRT-PCR引物序列

基因	引物序列(5′→3′)
Ocn	上游:TGAGGACCCTCTCTCTGCTC 下游:GGTAGCGCCGGAGTCTATTC
Runx2	上游:AGAGTCAGATTACAGATCCCAGG 下游:TGGCTCTTCTTACTGAGAGAGG
Osx	上游:GGAAAGGAGGCACAAAGAAGC 下游:GGAAAGGAGGCACAAAGAAGC
Col1	上游:CCATTCGCAAACCAGTGTGG 下游:TGGGAGGGTTAAGCATCATACA
β-actin	上游:GATATCGCTGCGCTCGTC 下游:TGGGGTACTTCAGGGTCAGG

1.9　统计学分析

使用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示。组间比较采用单因素方差分析(1-way ANOVA),若差异具有统计学意义,进一步采用Bonferroni法进行两两比较。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　DEX对尾吊大鼠骨组织形态学的影响

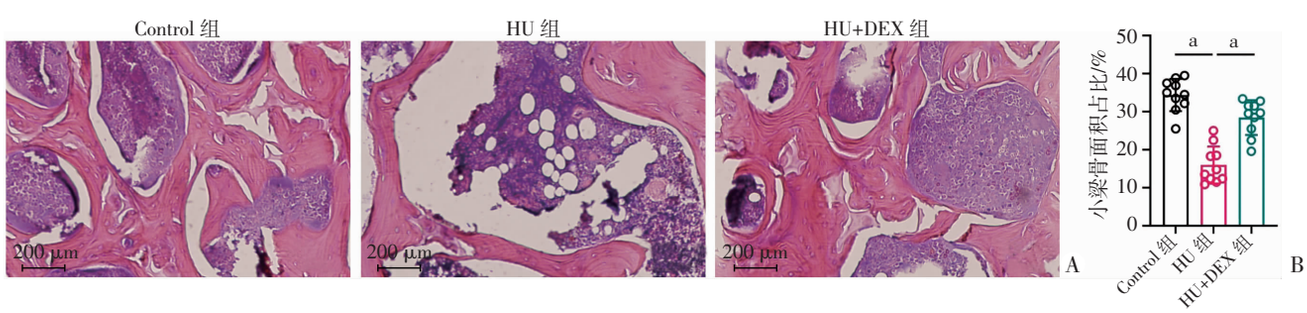
使用HE染色对DEX作用下尾吊大鼠小梁骨形态进行观察分析,各组代表性的HE染色结果显示,其中红色部分为骨基质,紫色部分为骨髓腔,HU组大鼠小梁骨的数量和厚度显著低于Control组和HU+DEX组(图1A)。进一步的统计结果发现,经尾吊处理的HU组大鼠小梁骨占比较Control组显著降低($P<0.001$),而经DEX治疗后,HU+DEX组大鼠小梁骨占比较HU组显著增加($P<0.001$),而HU+DEX组和Control组大鼠小梁骨占比差异无统计学意义(图1B)。

2.2　DEX对尾吊大鼠骨组织生物力学性能的影响

本实验中使用三点弯曲实验测定DEX作用下尾吊大鼠胫骨的力学性能。结果表明,尾吊处理的HU组大鼠胫骨的最大载荷、刚度及断裂能较Control组大鼠显著降低($P<0.001$),而经DEX治疗后的HU+DEX组大鼠其胫骨的最大载荷、刚度及断裂能较HU组大鼠显著增加($P<0.001$,图2),以上结果表明,DEX对大鼠胫骨组织的生物力学性能具有显著的促进作用。

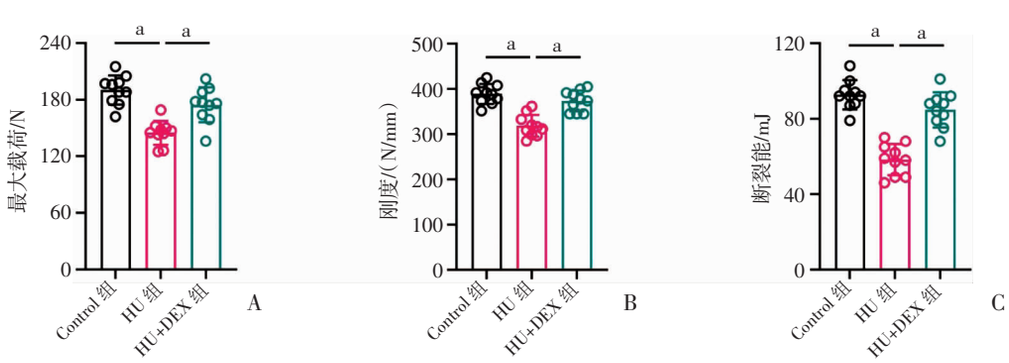
2.3　DEX对尾吊大鼠骨代谢水平的影响

为研究DEX对尾吊大鼠骨代谢水平的影响,分别对骨组织的矿化沉积水平和破骨形成能力进行了检测。代表性的钙黄绿素/茜素红荧光双标实验分析结果提示,HU组大鼠的荧光双标线的距离明显低于



A:大鼠股骨组织HE染色代表性图像;B:小梁骨面积占比统计结果($n=10,\bar{x}\pm s$)　a:$P<0.001$

图1　DEX对尾吊大鼠骨组织形态学的影响



a:$P<0.001$

A~C:大鼠胫骨组织的最大载荷、刚度和断裂能统计结果

图2　DEX对尾吊大鼠骨组织生物力学性能的影响($n=10,\bar{x}\pm s$)

Control组和HU+DEX组(图3A)。进一步的统计结果表明,尾吊处理的HU组大鼠股骨的骨矿化沉积率和骨形成速率较Control组大鼠均显著降低(P<0.001),而经DEX治疗后的HU+DEX组大鼠其股骨的骨矿化沉积率和骨形成速率较HU组大鼠显著增加(P<0.001,图3B)。此外,还通过TRAP染色对破骨细胞进行了定量分析,结果显示,尾吊处理的HU组大鼠骨表面的阳性破骨细胞数量显著高于Control组(P<0.001),而DEX治疗后的HU+DEX组大鼠骨表面阳性破骨细胞数量较HU组显著减少(P<0.001,图3C),以上结果表明,DEX在一定程度上能够通过促进骨形成和抑制骨吸收来调节尾吊大鼠骨代谢水平。

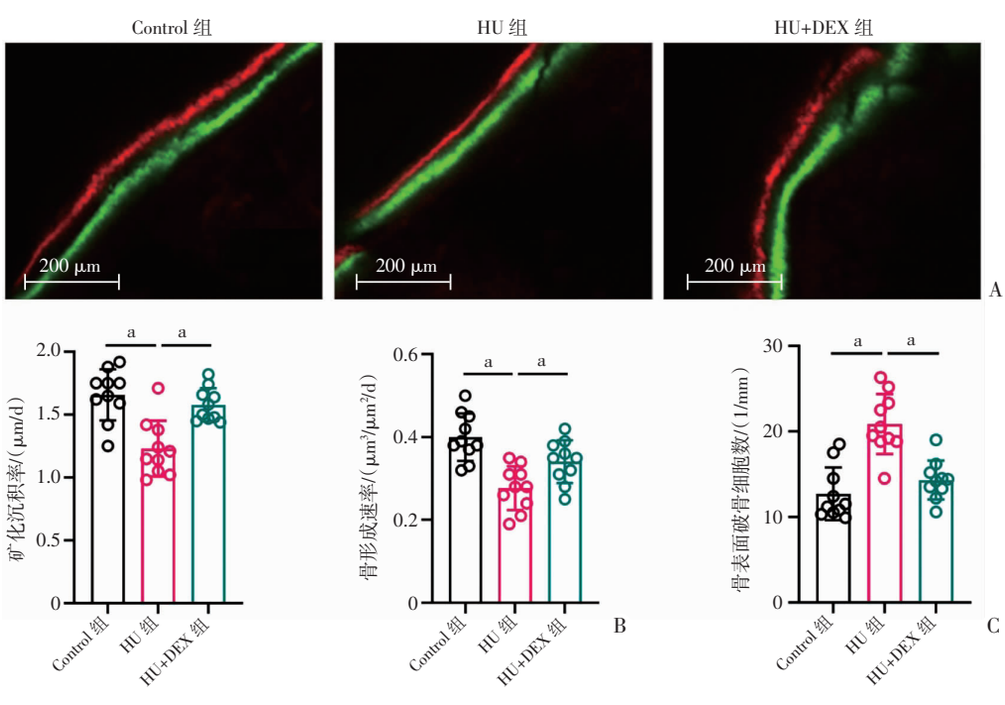
2.4 DEX对尾吊大鼠原代成骨细胞分化能力的影响

通过ALP染色和ALP活性检测对DEX对尾吊大鼠原代成骨细胞分化能力的影响进行了分析,并选取了具有代表性的原代成骨细胞ALP染色图像(图4A)。结果表明,Control组的原代成骨细胞呈现为较强的染色阳性,HU组原代成骨细胞的染色强度和ALP阳性成骨细胞比例较Control组显著降低(P<0.001),而DEX药物干预后,HU+DEX组原代成骨细胞染色强度和ALP阳性成骨细胞比例较HU组显著增强(P<0.01,图4B)。

此外,ALP活性定量分析结果表明,尾吊处理的HU组大鼠原代成骨细胞的ALP活性相较于Control组显著降低(P<0.001),而DEX干预后的HU+DEX组大鼠原代成骨细胞的ALP活性较HU组显著增加(P<0.001),而HU+DEX组和Control组原代成骨细胞的ALP活性差异无统计学意义(图4C),表明DEX在一定程度上能够促进尾吊大鼠原代成骨细胞的分化能力。

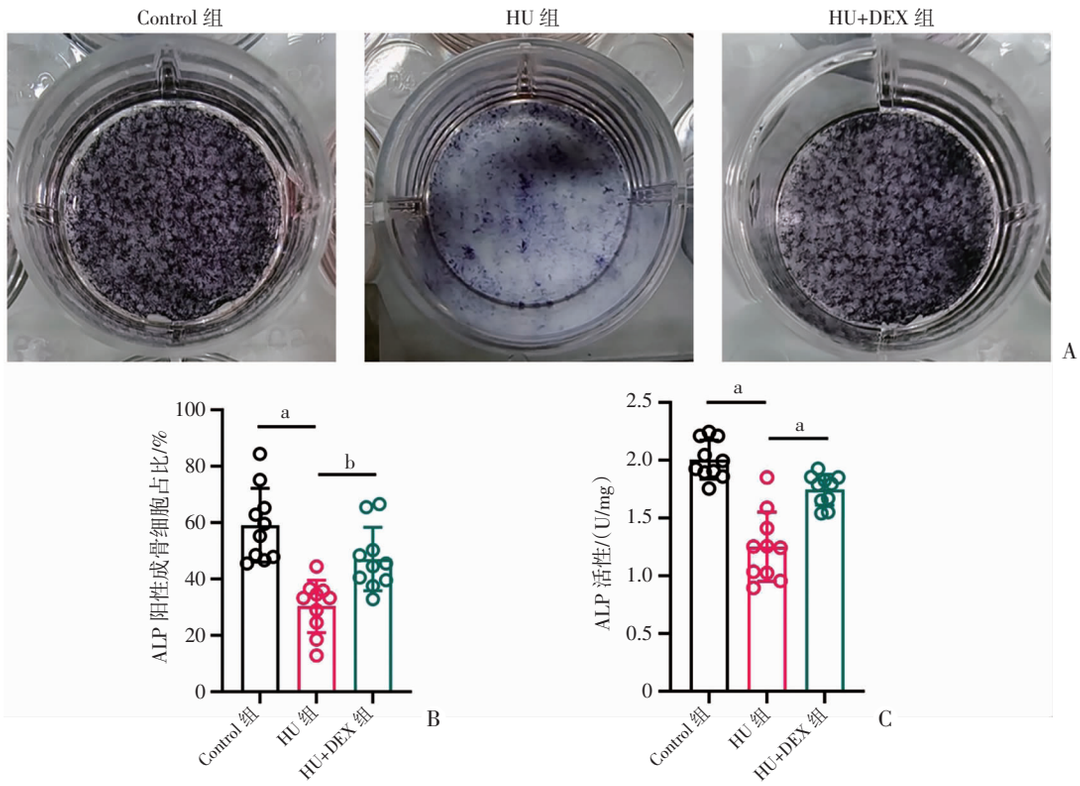
2.5 DEX对尾吊大鼠原代成骨细胞基因表达水平的影响

qRT-PCR实验对大鼠原代成骨细胞中与骨形成相关基因的表达水平进行了检测。结果发现,尾吊处理显著降低了大鼠原代成骨细胞中与骨形成相关的基因(*Ocn*、*Runx2*、*Osx*和*Col1*)的mRNA表达水平,且差异具有统计学意义(P<0.001);而经过DEX处理后,HU+DEX组的*Ocn*(P<0.01)、*Runx2*(P<0.001)、*Osx*(P<0.01)和*Col1*(P<0.01)的mRNA表达水平相比于HU组显著增加;HU+DEX组和Control组原代成骨细胞的*Runx2*、*Osx*和*Col1*的mRNA表达无统计学差异,而HU+DEX组*Ocn*的mRNA表达水平低于Control组(P<0.001,图5)。上述结果表明,DEX对尾吊大鼠原代成骨细胞中与骨形成相关基因的表达有一定的促进作用。



A:大鼠股骨组织钙黄绿素/茜素红荧光双标代表性图像;B:大鼠股骨组织矿化沉积率和骨形成速率统计结果;C:大鼠股骨表面破骨细胞数统计结果

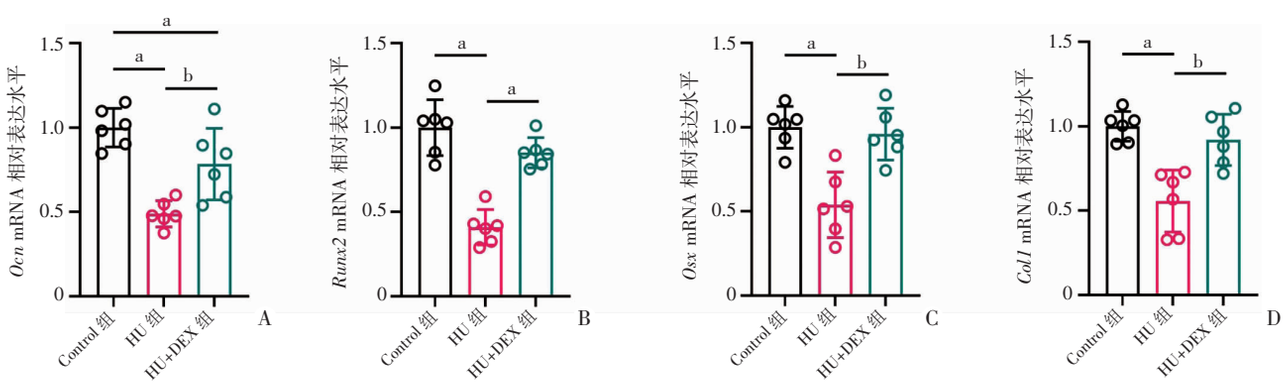
图3 DEX对尾吊大鼠骨代谢水平的影响(n=10,$\bar{x}\pm s$)



a:P<0.001,b:P<0.01

A:大鼠原代成骨细胞ALP染色代表性图像;B:大鼠原代成骨细胞阳性ALP细胞占比统计结果;C:大鼠原代成骨细胞ALP活性的统计结果

图4 DEX对尾吊大鼠原代成骨细胞分化能力的影响(n=10,$\bar{x}\pm s$)



a:P<0.001,b:P<0.01

A~D:*Ocn*、*Runx2*、*Osx*和*Col1*的mRNA相对表达量

图5 DEX对尾吊大鼠原代成骨细胞基因表达水平的影响(n=10,$\bar{x}\pm s$)

3 讨论

3.1 动物模型的选取及DEX对尾吊大鼠骨表型的影响

骨是机体最重要的应力承载器官,应力负载对于骨健康的维持发挥重要作用[13]。生理水平的应力刺激能够维持和促进骨量和力学强度的提升,而当骨承受应力不足时,则会诱发骨量的快速流失(即废用性骨质疏松),但是目前临床上针对废用性骨质疏松尚缺乏有效防治方法[14]。本研究中,通过大鼠尾悬吊方式构建后肢废用性骨质疏松模型,该模型也是目前应用最为广泛的模拟废用性骨质疏松动物模型[15]。既往研究发现,虽然尾吊对于雄性和雌性小鼠的骨健康均会产生十分显著的负面影响,但是尾吊对于骨长

度、小梁骨微结构以及骨形成和骨吸收速率的影响均存在着一定程度的性别差异性[16]。考虑到雌激素的变化对于骨代谢会产生十分显著的影响[17]，因此，本研究使用单一性别的雄性大鼠作为研究对象，而前人对于尾吊废用性骨质疏松的研究也多使用雄性动物[18]。本研究发现，4周尾部悬吊导致大鼠胫骨骨小梁损失率高于50%，并诱发全骨力学强度发生显著性降低，这一方法所诱发的骨质流失速率显著高于去势、糖皮质激素等骨质疏松建模方法[19]。

本研究系统研究了临床常用麻醉药物DEX对于废用性骨质疏松的作用效果及骨代谢调控机制。结果发现，DEX干预能够显著抵抗废用所引起的骨量流失和力学强度的降低，且能够将骨量和骨强度几乎恢复至悬吊前的基线对照水平。本研究是对现有DEX治疗骨相关疾病的有效补充。LOU等[11]研究发现，DEX注射能够加速雄性大鼠颅骨的骨缺损修复速率。WANG等[12]研究发现，DEX可以通过激活血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)介导的血管新生从而促进成血管-成骨闭环偶联。在本研究中，实验结果系统揭示了DEX具有防治废用性骨质疏松的功效，为废用性骨质疏松的临床干预提供新思路，并进一步拓展了对于DEX药理药效学的认识。本研究认为，DEX除在临床麻醉镇静领域广泛应用外，同样也可以用于骨质疏松(尤其是废用性骨质疏松)的临床治疗。

3.2 DEX对尾吊大鼠骨代谢的影响及其潜在调控机制

骨稳态是通过成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介诱导的骨吸收之间的平衡来维持的，这一稳态的失衡则导致骨骼功能障碍和骨骼结构的不完整[20]。大量研究发现，废用性骨质疏松骨代谢表现为骨形成速率的降低和骨吸收速率的增加，这一骨代谢紊乱的双向变化是引起骨丢失的直接诱因[21-22]。本研究的动物实验发现，DEX能够抑制尾吊诱发的骨矿化沉积率和新骨形成速率的降低，提示DEX表现出较强的促成骨效应。由于骨组织处于一个由成骨细胞、破骨细胞、骨细胞等多种细胞网络构成的立体协同交互的复杂微环境，为了进一验证DEX的成骨调控效应，通过体外分离正常及尾吊大鼠胫骨成骨细胞的方式，使用体外细胞实验进行了进一步的验证。体外细胞实验结果同样揭示，DEX能够促进体外尾吊大鼠原代成骨细胞的成骨分化能力。体内外结果共同提示，DEX对抗废用性骨质疏松的发生发展与其显著的促成骨效应相关。

在本研究中，分析了体外原代成骨细胞中4个与成骨分化相关的关键因子，即*Ocn*、*Runx2*、*Osx*和*Col1*。其中*Runx2*和*Osx*是成骨分化过程中所必需的2个重要转录因子，它们能够调控成骨细胞中包含诸如*Ocn*和*Col1*在内的大量关键细胞因子的表达[23]。同时，学者们也发现成骨前体细胞分化过程中*Runx2*的表达先于*Osx*，且*Runx2*是激活*Osx*转录所必需的因子[23]。在本研究中，发现DEX能够显著上调尾吊大鼠原代成骨细胞中*Ocn*、*Runx2*、*Osx*和*Col1*的mRNA表达水平。但是，DEX是如何在转录层面调控上述因子的mRNA表达的仍是未知。*Runx2*作为成骨细胞分化的主基因，其表达受到诸多上游信号分子的调控，包括蛋白激酶B(protein kinase B，*PKB*)、AMP依赖蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase，*AMPK*)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors，*PPAR*)、β-连环蛋白(*β-catenin*)等，同时也受到诸多微小RNA的影响[24-25]，而DEX对于*PKB*、*AMPK*、*PPAR*、*β-catenin*的激活也在其他组织器官中报道[26-27]。但是，介导DEX调控尾吊大鼠原代成骨细胞中*Runx2*等关键成骨因子表达的核心通路是什么，需要后续借助基因和蛋白质组学测序筛选配合差异基因表达、通路富集等生物信息学分析方法，配合基因敲除动物模型，进行进一步的深入探究。

综上所述，本研究发现DEX具有显著的对抗废用性骨质疏松的作用效果，其机制与促进成骨细胞活性和骨重塑过程中的新骨形成速率相关。本研究的不足之处包括：①缺乏关于DEX促进成骨和调控骨代谢的分子机制的深入研究，尤其缺少高通量测序筛选的相关结果；②缺乏DEX在代谢性骨疾病治疗相关的临床数据支撑。未来的工作重点是拟通过开展多中心、大样本的临床试验，以进一步验证DEX防治废用性骨流失的有效性和安全性，推进右美托咪在代谢性骨疾病领域的临床应用。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献：

[1] AIBAR-ALMAZÁN A，VOLTES-MARTÍNEZ A，CASTELLOTE-CABALLERO Y，*et al*. Current status of the diagnosis and management of osteoporosis[J]. Int J Mol Sci，2022，23(16)：9465. DOI：10.3390/ijms23169465.

[2] ROLVIEN T，AMLING M. Disuse osteoporosis：clinical and mechanistic insights[J]. Calcif Tissue Int，2022，110(5)：592-604. DOI：10.1007/s00223-021-00836-1.

[3] BUETTMANN E G，GOLDSCHEITTER G M，HOPPOCK G A，*et al*. Similarities between disuse and age-induced bone loss[J]. J Bone Miner Res，2022，37(8)：1417-1434. DOI：10.1002/jbmr.4643.

[4] LIU X T，LI Y Q，KANG L，*et al*. Recent advances in the clinical value and potential of dexmedetomidine[J]. J

Inflamm Res, 2021, 14: 7507-7527. DOI: 10.2147/JIR.S346089.
[5] TASBIHGOU S R, BARENDS C R M, ABSALOM A R. The role of dexmedetomidine in neurosurgery[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2021, 35(2): 221-229. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.10.002.
[6] MAHMOUD M, BARBI E, MASON K P. Dexmedetomidine: what's new for pediatrics? A narrative review[J]. J Clin Med, 2020, 9(9): 2724. DOI: 10.3390/jcm9092724.
[7] CARNET LE PROVOST K, KEPP O, KROEMER G, *et al*. Trial watch: dexmedetomidine in cancer therapy [J]. Oncoimmunology, 2024, 13(1): 2327143. DOI: 10.1080/2162402X.2024.2327143.
[8] TAKAHASHI K, YOSHIKAWA Y, KANDA M, *et al*. Dexmedetomidine as a cardioprotective drug: a narrative review[J]. J Anesth, 2023, 37(6): 961-970. DOI: 10.1007/s00540-023-03261-w.
[9] CHEN R, DOU X K, DAI M S, *et al*. The role of dexmedetomidine in immune tissue and inflammatory diseases: a narrative review[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(21): 8030-8038. DOI: 10.26355/eurrev_202211_30157.
[10] CHEN R, SUN Y, LV J, *et al*. Effects of dexmedetomidine on immune cells: a narrative review[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 829951. DOI: 10.3389/fphar.2022.829951.
[11] LOU Y N, ZOU L F, SHEN Z Y, *et al*. Protective effect of dexmedetomidine against delayed bone healing caused by morphine *via* PI3K/Akt mediated Nrf2 antioxidant defense system[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1396713. DOI: 10.3389/fphar.2024.1396713.
[12] WANG Z Y, GE X H, WANG Y, *et al*. Mechanism of dexmedetomidine regulating osteogenesis-angiogenesis coupling through the miR-361-5p/VEGFA axis in postmenopausal osteoporosis [J]. Life Sci, 2021, 275: 119273. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119273.
[13] WILLIE B M, ZIMMERMANN E A, VITIENES I, *et al*. Bone adaptation: safety factors and load predictability in shaping skeletal form[J]. Bone, 2020, 131: 115114. DOI: 10.1016/j.bone.2019.115114.
[14] GALEA G L, DELISSER P J, MEAKIN L, *et al*. Bone gain following loading is site-specifically enhanced by prior and concurrent disuse in aged male mice[J]. Bone, 2020, 133: 115255. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115255.
[15] BRENT M B, BRÜEL A, THOMSEN J S. A systematic review of animal models of disuse-induced bone loss[J]. Calcif Tissue Int, 2021, 108(5): 561-575. DOI: 10.1007/s00223-020-00799-9.
[16] DAVID V, LAFAGE-PROUST M H, LAROCHE N, *et al*. Two-week longitudinal survey of bone architecture alteration in the hindlimb-unloaded rat model of bone loss: sex differences[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 290(3): E440-E447. DOI: 10.1152/ajpendo.00293.2004.
[17] LEVIN V A, JIANG X, KAGAN R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era[J]. Osteoporos Int, 2018, 29(5): 1049-1055. DOI: 10.1007/s00198-018-4414-z.
[18] MOUSTAFA A. Hindlimb unloading-induced reproductive suppression *via* downregulation of hypothalamic Kiss-1 expression in adult male rats[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2021, 19(1): 37. DOI: 10.1186/s12958-021-00694-4.
[19] BRENT M B, BRÜEL A, THOMSEN J S. Animal models of disuse-induced bone loss: study protocol for a systematic review[J]. Syst Rev, 2020, 9(1): 185. DOI: 10.1186/s13643-020-01441-3.
[20] KIM J M, LIN C J, STAVRE Z, *et al*. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis[J]. Cells, 2020, 9(9): 2073. DOI: 10.3390/cells9092073.
[21] GAO M H, DONG C J, CHEN Z L, *et al*. Different impact of short-term and long-term hindlimb disuse on bone homeostasis[J]. Gene, 2024, 918: 148457. DOI: 10.1016/j.gene. 2024.148457.
[22] LAU P, VICO L, RITTWEGER J. Dissociation of bone resorption and formation in spaceflight and simulated microgravity: potential role of myokines and osteokines?[J]. Biomedicines, 2022, 10(2): 342. DOI: 10.3390/biomedicines10020342.
[23] FRANCESCHI R T, XIAO G Z. Regulation of the osteoblast-specific transcription factor, Runx2: responsiveness to multiple signal transduction pathways[J]. J Cell Biochem, 2003, 88(3): 446-454. DOI: 10.1002/jcb.10369.
[24] GAYATRI M B, GAJULA N N, CHAVA S, *et al*. High glutamine suppresses osteogenesis through mTORC1-mediated inhibition of the mTORC2/AKT-473/RUNX2 axis [J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 277. DOI: 10.1038/s41420-022-01077-3.
[25] VEGA O A, LUCERO C M J, ARAYA H F, *et al*. Wnt/β-catenin signaling activates expression of the bone-related transcription factor RUNX2 in select human osteosarcoma cell types[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(11): 3662-3674. DOI: 10.1002/jcb.26011.
[26] CHANG J H, JIN M M, LIU J T. Dexmedetomidine pretreatment protects the heart against apoptosis in ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by activating PI3K/Akt signaling *in vivo* and *in vitro* [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110188. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110188.
[27] YANG K, MA Y H, XIE C M, *et al*. Dexmedetomidine combined with propofol attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the AMPK signaling pathway [J]. Heliyon, 2023, 9(11): e22054. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22054.

(收稿:2024-08-06;修回:2024-11-01)
(编辑 刘秋池)