

糖皮质激素对肾上腺次全切大鼠维生素D代谢的影响

常爱玲 马中书 邱明才

【摘要】 目的 观察大鼠肾上腺次全切以及给予不同剂量糖皮质激素对维生素 D 代谢的影响。方法 40 只 2~3 月龄 Sprague-Dawley 大鼠利用随机数字表法分为 A、B、C、D 和 E 组。A 组为空白对照组,行假手术,保留完整的肾上腺。B、C、D、E 为手术模型组,行肾上腺次全切除术。术前各组大鼠分别肌肉注射维生素 D₃ 10 000U/100 g 体重,连续注射 3 d。术后 2 周 C、D、E 组分别给予小剂量(0.1 mg·100 g 体重⁻¹·d⁻¹)、中剂量(0.5 mg·100 g 体重⁻¹·d⁻¹)、大剂量(1.0 mg·100 g 体重⁻¹·d⁻¹)泼尼松灌胃处理,用药 4 周。A、B 组灌用同等体积生理盐水。术前及术后每隔 2 周分别在内眦静脉采血并留取 24 h 尿,测定血钙、磷、骨钙素、1,25(OH)₂D₃ 等指标。结果 术后 2 周与术前相比,各手术模型组血皮质醇水平明显降低而促肾上腺皮质激素显著升高,血钙、磷、碱性磷酸酶、骨钙素、1,25(OH)₂D₃、尿钙、磷显著降低(*P*均<0.05)。补充不同剂量的泼尼松 2 周后, C、D、E 组大鼠与 B 组相比血 1,25(OH)₂D₃ 水平均显著增加(*P*均<0.05),仍低于 A 组 1,25(OH)₂D₃ 水平,但差异无统计学意义。用药 4 周后,与 A 组相比,只有 C 组血清 1,25(OH)₂D₃ 水平基本恢复正常(*P*>0.05),而 D 组和 E 组血清 1,25(OH)₂D₃ 水平出现进一步降低的趋势,但差异均无统计学意义(*P*均>0.05)。结论 肾上腺次全切除术后可以成功建立大鼠肾上腺皮质功能减退模型。低剂量、短时间应用糖皮质激素对活性维生素 D 转化有刺激作用,而中、大剂量或长时间应用可以抑制活性维生素 D 的转化,进而加重骨钙丢失。

【关键词】 肾上腺次全切除术;大鼠;维生素 D;促肾上腺皮质激素;糖皮质激素

Effects of glucocorticoid on vitamin D metabolism in subtotal adrenalectomized rats Chang Ailing, Ma Zhongshu, Qiu Mingcai. Department of Endocrinology, The General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Ma Zhongshu, Email: zhongshuma@sina.com.cn

【Abstract】 **Object** To investigate the effects of glucocorticoid on vitamin D metabolism in subtotal adrenalectomized rats. **Methods** Forty Sprague-Dawley rats were divided into five groups (group A, B, C, D, and E). Group A was control group, and rats in this group were given a sham-operation, in which the whole adrenal gland was maintained. The others were model groups and rats in these groups were given subtotal adrenalectomy. All rats were given vitamin D₃ 10 000 IU/100 g body weight by intramuscular injection before the experiment. Two weeks after the operation, the rats in group C, D and E were treated with different doses of prednisone: 0.1 mg·100 g body weight⁻¹·d⁻¹, 0.5 mg·100 g body weight⁻¹·d⁻¹ and 1 mg·100 g body weight⁻¹·d⁻¹, respectively. The rats in group A and B were given equivalent normal saline. Samples were taken every other week. **Results** Compared with pre-operation, cortisone decreased and adreno-cortico-tropic-hormone (ACTH) was elevated in the model groups, while the serum Ca, P, osteocalcin(BGP) and 1,25(OH)₂D₃ were declined (all *P*<0.05). After adding different doses of prednisone for two weeks, the 1,25(OH)₂D₃ levels were markedly increased in group C, D and E, compared with group B (*P*<0.05), but were lower than that in group A, which had no significant difference(*P*>0.05). After four weeks of prednisone intervention, compared with group A, the serum 1,25(OH)₂D₃ levels were almost recovered to the normal level in the low dose group, but in the middle dose group and high dose group, they were further decreased although there were no significant difference(*P*>0.05). **Conclusion** The rat model of hypocorticism could be established by subtotal adrenalectomy. The application of glucocorticoid in low dose and short time can stimulate the transformation of active vitamin D. While the medium and large dose of glucocorticoid in long time could inhibit the metabolism of active vitamin D, and increase the bone loss.

【Key words】 Subtotal adrenalectomy; Rats; Vitamin D; Adrenocorticotrophic hormone; Glucocorticoid
(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 229-232)

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2014.04.004

基金项目:天津市卫生局科技基金资助项目(04kz31)

作者单位:300052 天津医科大学总医院内分泌科

通信作者:马中书, Email:zhongshuma@sina.com.cn

糖皮质激素是临床最常用的药物之一,广泛应用于各种内分泌疾病,如原发性肾上腺皮质功能减退症、垂体前叶功能减退症等。然而长期应用糖皮质激素会导致多种并发症,其中骨量丢失尤其是骨质疏松是其严重的并发症之一。糖皮质激素累积剂量与髌骨、腰椎骨密度丢失密切相关,且每日使用剂量与骨折发生率关系密切^[1]。糖皮质激素引起的骨质疏松是由多方面因素共同作用,影响钙平衡所致。其中糖皮质激素对维生素 D 代谢的影响目前尚无一致的结论。本实验通过研究糖皮质激素对肾上腺皮质功能减退模型的维生素 D 代谢的影响,探讨防治糖皮质激素性骨质疏松的方法。

1 材料与方法

1.1 动物分组及给药方法 选用 2~3 月龄的 Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠[体重 205~290 g, 平均(200±30)g, 购自北京维通利华实验动物中心, SPF 级。动物合格证书编号:SCXK 02-003]40 只, 利用随机数字表法分为 5 组, 分别为 A、B、C、D 和 E 组, 其中 A 组为空白对照组, 其余各组为手术模型组。A 组行假手术, 保留完整的肾上腺, 而 B、C、D 和 E 组做肾上腺次全切除术。根据新药常用研究公式, 术后 2 周对 C、D、E 组分别给予小剂量(0.1 mg·100 g 体重⁻¹·d⁻¹)、中剂量(0.5 mg·100 g 体重⁻¹·d⁻¹)和大剂量(1.0 mg·100 g 体重⁻¹·d⁻¹)泼尼松灌胃处理, 1 次/d, B 组灌用同等剂量生理盐水共 4 周。在(24±2)°C 室内饲养, 术前及术后每 2 周分别采血、留尿 1 次。所有大鼠在实验前予肌肉注射维生素 D₃ 10 000 U/100 g, 连续注射 3 d。

1.2 药物和试剂 醋酸泼尼松片剂 5 mg, 天津力生

制药股份有限公司生产, 批号:0303014。维生素 D₃ 注射液:上海通用药业股份有限公司, 7.5 mg/支, 批号:020610。25(OH)D₃ 测定试剂盒和 1,25(OH)₂D₃、甲状旁腺激素(PTH)、骨钙素放射免疫分析试剂盒:美国 Diasorin 公司提供。促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质醇放射免疫分析试剂盒:北京科美东亚股份有限公司提供。血钙、血磷、碱性磷酸酶测定试剂盒:北京中生北控生物科技股份有限公司提供。VITALAB Micro2 II 半自动生化分析仪(Vital Scientific 公司)。

1.3 观察指标 用酶联免疫吸附法检测血清 PTH、25(OH)D₃、1,25(OH)₂D₃、骨钙素、ACTH、皮质醇, 用邻甲酚酞络合酮比色法测定血钙、尿钙, 紫外法测定血磷, 对硝基苯酚法检测血清碱性磷酸酶(ALP)。用硫酸亚铁钼蓝比色法检测尿磷。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行数据统计, 数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间均数比较采用单因素方差分析, 组内不同时段比较采用独立样本 t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后 2 周各组大鼠血清参数变化 与 A 组相比, 手术模型组(B、C、D、E)血清 ACTH、PTH 明显升高, 血皮质醇、血钙、血磷、尿钙、尿磷、ALP、骨钙素、1,25(OH)₂D₃ 水平明显降低, 差异有统计学意义(P 均<0.05)。25(OH)D₃ 在各组之间差异无统计学意义(表 1)。

2.2 用药 2 周后各组大鼠血清参数变化 与 A 组相比, C、D、E 组血清 ACTH 差异无统计学意义(P>0.05), 而 B 组血清 ACTH 差异有统计学意义(P<0.05)。与 A 组相比, B 组血钙、血磷、尿钙明显降低且有统计

表 1 术后 2 周各组大鼠血清参数变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	ACTH(nmmol/L)	血 Cor(ng/dl)	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	PTH(pmmol/L)	ALP(U/L)
A 组	8	32.56 ± 3.87	1.37 ± 0.22	3.82 ± 0.96	3.44 ± 0.47	69.47 ± 7.87	366.60 ± 68.27
B 组	6	46.23 ± 9.33 ^a	0.39 ± 0.13 ^a	2.98 ± 0.78 ^a	2.51 ± 0.54 ^a	81.75 ± 9.33 ^a	267.16 ± 82.58 ^a
C 组	7	48.08 ± 8.37 ^a	0.37 ± 0.10 ^a	3.08 ± 0.94 ^a	2.48 ± 0.96 ^a	80.12 ± 1.27 ^a	277.20 ± 53.50 ^a
D 组	7	45.67 ± 7.49 ^a	0.42 ± 0.22 ^a	2.87 ± 0.95 ^a	2.54 ± 0.62 ^a	80.45 ± 2.37 ^a	280.67 ± 72.72 ^a
E 组	7	47.81 ± 9.44 ^a	0.32 ± 0.15 ^a	3.02 ± 0.59 ^a	2.31 ± 0.18 ^a	81.66 ± 3.44 ^a	324.00 ± 34.12 ^a

组别	例数(n)	尿钙(mg/24h)	尿磷(mg/24h)	BGP(ng/ml)	25(OH)D ₃ (ng/ml)	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)
A 组	8	12.58 ± 6.32	1.37 ± 0.19	11.73 ± 4.18	24.45 ± 6.13	420.16 ± 95.03
B 组	6	9.63 ± 1.31 ^a	0.91 ± 0.41 ^a	5.60 ± 1.03 ^a	26.03 ± 2.07	235.29 ± 28.31 ^a
C 组	7	9.59 ± 2.53 ^a	0.69 ± 0.20 ^a	5.43 ± 1.47 ^a	34.31 ± 4.45	231.56 ± 68.78 ^a
D 组	7	9.50 ± 1.02 ^a	0.81 ± 0.42 ^a	4.82 ± 0.17 ^a	23.03 ± 0.71	256.33 ± 20.05 ^a
E 组	7	9.69 ± 3.76 ^a	0.77 ± 0.30 ^a	4.49 ± 1.56 ^a	25.11 ± 0.79	204.43 ± 18.18 ^a

注:与空白对照组相比, *P<0.05。A 组:正常对照组;B 组:模型对照组;C 组:小剂量替代组;D 组:中剂量替代组;E 组:大剂量替代组;ACTH:促肾上腺皮质激素;Cor:皮质醇;PTH:甲状旁腺激素;ALP:碱性磷酸酶;BGP:骨钙素

学意义(P 均 <0.05),而 C、D、E 各组血钙、血磷水平差异无统计学意义。与 B 组相比,C、D、E 组大鼠尿钙有增加趋势,但仅有 E 组大鼠尿钙增加有统计学意义($P<0.05$)。与 A 组相比,C 组和 D 组骨钙素降低但差异无统计学意义($P>0.05$),而 E 组血清骨钙素水平明显降低且有统计学意义($P<0.05$)。C、D、E 组血清 PTH 均有下降趋势,与 A 组相比无统计学意义($P>0.05$)。与 B 组相比,C、D、E 组 $1,25(OH)_2D_3$ 水平升高(P 均 <0.05),与 A 组相比无明显差别(P 均 >0.05),见表 2。

2.3 用药 4 周各组大鼠血清参数变化 与 A 组相比,D、E 组血 ACTH 水平明显降低且有统计学意义(P 均 <0.05),C 组血 ACTH 水平与 A 组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。与 A 组相比,E 组血清 PTH 明

显升高有统计学意义($P>0.05$),而 B、C 组血清 PTH 与 A 组相比仅有升高趋势但无统计学意义(P 均 >0.05)。E 组尿钙水平分别与 A 组、B 组相比,均明显升高(P 均 <0.05)。C、D、E 组血清骨钙素水平均明显下降,与 A 组相比有统计学意义(P 均 <0.05)。与 B 组相比,D、E 组大鼠尿磷水平明显增加,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。C、D、E 组 $1,25(OH)_2D_3$ 水平与 A 组相比降低更明显,但差异无统计学意义($P<0.05$)。但与 B 组相比,C、D、E 组 $1,25(OH)_2D_3$ 升高均有统计学意义(P 均 <0.05),见表 3。

3 讨论

骨质疏松分为原发性骨质疏松(包括绝经后骨质疏松及老年性骨质疏松)及继发性骨质疏松,其中糖皮质激素性骨质疏松(GIOP)是常见的继发性骨

表 2 用药 2 周后各组大鼠血清参数变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	ACTH(nmmol/L)	血 Cor(ng/dl)	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	PTH(pmmol/L)	ALP(U/L)
A 组	8	33.27 ± 1.14	1.35 ± 0.17	4.05 ± 0.17	3.45 ± 0.47	71.21 ± 1.04	346.00 ± 68.14
B 组	6	44.33 ± 7.78	0.42 ± 0.09 ^a	3.07 ± 0.51 ^a	2.61 ± 0.56 ^a	85.35 ± 6.77 ^a	310.60 ± 78.65
C 组	7	36.84 ± 8.68	0.52 ± 0.11 ^a	3.78 ± 0.38	3.33 ± 0.10	67.82 ± 0.66	320.33 ± 112.18
D 组	7	34.96 ± 5.41	0.69 ± 0.08 ^a	4.03 ± 0.39	3.40 ± 0.24	65.86 ± 1.41	254.40 ± 36.41
E 组	7	31.16 ± 4.57	0.53 ± 0.12 ^a	3.74 ± 0.21	3.35 ± 0.34	70.16 ± 3.57	370.75 ± 126.94

组别	例数(n)	尿钙(mg/24h)	尿磷(mg/24h)	BGP(ng/ml)	25(OH)D ₃ (ng/ml)	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)
A 组	8	13.99 ± 3.72	1.24 ± 0.12	10.43 ± 1.92	58.74 ± 16.06	435.26 ± 99.02
B 组	6	9.68 ± 1.86 ^a	0.92 ± 0.11 ^a	5.46 ± 3.32 ^a	56.44 ± 9.90	275.39 ± 83.09 ^a
C 组	7	12.34 ± 0.67	1.26 ± 0.36	7.84 ± 0.68	59.41 ± 26.58	374.69 ± 131.41 ^b
D 组	7	13.70 ± 4.57	1.87 ± 0.19	9.77 ± 1.20	78.98 ± 6.68	406.36 ± 35.36 ^b
E 组	7	17.20 ± 1.01 ^b	2.17 ± 0.18 ^b	5.89 ± 3.69 ^a	67.13 ± 11.04	390.20 ± 111.97 ^b

注:与 A 组相比,^a $P<0.05$;与 B 组相比,^b $P<0.05$;A 组:正常对照组;B 组:模型对照组;C 组:小剂量替代组;D 组:中剂量替代组;E 组:大剂量替代组;ACTH:促肾上腺皮质激素;Cor:皮质醇;PTH:甲状旁腺激素;ALP:碱性磷酸酶;BGP:骨钙素

表 3 用药 4 周后各组大鼠血清参数变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	ACTH(nmmol/L)	血 Cor(ng/dl)	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	PTH(pmmol/L)	ALP(U/L)
A 组	8	34.35 ± 7.28	1.34 ± 0.21	3.95 ± 0.21	3.67 ± 0.35	68.09 ± 11.41	339.50 ± 39.24
B 组	6	42.37 ± 13.39 ^a	0.45 ± 0.14	3.16 ± 0.87 ^a	2.50 ± 0.16 ^a	88.03 ± 15.13 ^a	292.40 ± 87.07
C 组	7	30.05 ± 9.61	0.58 ± 0.16	3.82 ± 0.53	2.71 ± 0.15	73.54 ± 7.28	302.75 ± 54.27
D 组	7	23.05 ± 5.21 ^{ab}	0.71 ± 0.21	3.35 ± 0.84	2.54 ± 0.47 ^a	78.71 ± 9.08	272.00 ± 60.17
E 组	7	20.55 ± 6.43 ^{ab}	0.64 ± 0.17	3.25 ± 0.31	2.08 ± 0.37 ^a	94.41 ± 10.84 ^a	314.00 ± 52.71

组别	例数(n)	尿钙(mg/24h)	尿磷(mg/24h)	BGP(ng/ml)	25(OH)D ₃ (ng/ml)	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)
A 组	8	14.31 ± 6.37	1.26 ± 0.18	11.41 ± 4.69	57.42 ± 7.78	430.39 ± 75.97
B 组	6	8.69 ± 3.43 ^a	0.90 ± 0.25 ^a	6.43 ± 1.47 ^a	58.34 ± 12.39	245.12 ± 113.83 ^a
C 组	7	12.58 ± 0.76	1.35 ± 0.17	5.61 ± 2.52 ^a	59.85 ± 14.97	362.88 ± 122.75 ^b
D 组	7	14.76 ± 1.32	2.10 ± 0.12 ^b	6.61 ± 1.71 ^a	69.96 ± 14.63	326.66 ± 26.91 ^b
E 组	7	25.57 ± 5.74 ^{ab}	2.66 ± 0.11 ^{ab}	5.70 ± 2.15 ^a	54.98 ± 23.14	310.10 ± 107.45 ^b

注:与空白对照组相比,^a $P<0.05$;与手术模型未干预组相比,^b $P<0.05$;A 组:正常对照组;B 组:模型对照组;C 组:小剂量替代组;D 组:中剂量替代组;E 组:大剂量替代组;ACTH:促肾上腺皮质激素;Cor:皮质醇;PTH:甲状旁腺激素;ALP:碱性磷酸酶;BGP:骨钙素

质疏松,也是最常见的药物导致的骨质疏松^[2]。GIOP 随着糖皮质激素的广泛应用也越来越常见,因此,防治 GIOP 成为目前研究的热点。

本实验采用肾上腺次全切的方法,模拟需要长期应用糖皮质激素替代治疗的动物模型^[3]。结果表明,术后 2 周,与 A 组相比,手术模型组大鼠 ACTH 水平明显升高而血清皮质醇明显降低($P < 0.05$),说明成功建立了大鼠肾上腺皮质功能减退的模型。同时,手术模型组大鼠血清钙、磷、ALP、骨钙素、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、尿钙、磷明显降低。提示在糖皮质激素缺乏的状态下,肠钙吸收减少,导致血钙、磷及尿钙、磷减少。给予不同剂量的泼尼松治疗 2 周后的结果显示,与模型组(即 B 组)相比,C、D、E 组血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 明显增加,血清钙、磷、ALP、骨钙素等骨代谢指标也明显增加,说明短期补充糖皮质激素,无论剂量大小,对活性维生素 D 的转化均有促进作用。泼尼松替代治疗 4 周后,与 A 组相比小剂量(C)组活性维生素 D 水平基本恢复正常,而中(D)、大剂量(E)组活性维生素 D 水平有进一步降低的趋势,血钙、磷、ALP 有降低趋势,但与 A 组之间差异无统计学意义。与 A 组相比,大剂量(E)组的血 PTH 水平明显升高,骨钙素水平明显降低,结果提示骨形成减少。

肾脏是维生素 D 代谢的重要器官,肝脏中形成的无活性 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 经过血液循环到肾脏,在近曲小管上皮细胞内 1α 羟化酶的作用下生成活性维生素 D_3 ,即 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 发挥作用。而 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可在肾脏 24-羟化酶的作用下代谢为无活性的 $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ 。 1α 羟化酶和 24-羟化酶在肾脏的表达受多种激素的调控,以维持维生素 D 代谢的动态平衡。研究发现,在低钙饮食的情况下,小鼠连续 5 d 腹腔注射地塞米松 2 mg/kg,7 周后出现肾 24-羟化酶基因表达以及酶的活性明显升高,而且 1α 羟化酶基因表达及其活性显著降低,小鼠表现为轻度高血钙。表明糖皮质激素能促进骨吸收,减少骨形成。这些变化持续存在时,将导致骨质疏松^[4,5]。糖皮质激素还可通过阻碍维生素 D 的转录而降低 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平,导致骨质疏松^[6]。长期应用糖皮质激素可能会通过上调 24-羟化酶,下调 1α 羟化酶,使 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的生成减少, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的代谢增加可减少肠钙的吸收,使尿钙排泄增加,从而引发继发性甲状旁腺功能亢进。然而另有前瞻性研究认为糖皮质激素治疗后 2~15 d 并未改变 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 和 $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ 的水

平,而显著增加了 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平^[7]。对于糖皮质激素对维生素 D 代谢的影响目前研究尚少。

研究显示,成骨细胞上有 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 受体, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对人成骨细胞生长有刺激作用^[8]。而补充维生素 D 制剂能明显改善糖皮质激素对成骨细胞合成的抑制,防止骨质疏松的发生,改善成骨细胞功能状况。提示糖皮质激素对成骨细胞的抑制作用可能存在糖皮质激素抗维生素 D 的途径。

已知人体内甲状旁腺激素和雌二醇对 1α 羟化酶有允许作用。本实验结果提示,糖皮质激素对 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的转化可能具有双向调节作用,即低剂量、短时间应用对活性维生素 D 的转化有刺激作用,而中、大剂量或长时间应用可以抑制活性维生素 D 的转化,进而加重骨丢失。故需要长期应用糖皮质激素治疗的患者应该及时补充活性维生素 D,即 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$,并联合钙剂的服用,减少骨钙的流失,从而减少糖皮质激素性骨质疏松的发生、发展。

参 考 文 献

- [1] Wang W, Zhang X, Zheng J, et al. High glucose stimulates adipogenic and inhibits osteogenic differentiation in MG-63 cells through cAMP/protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 338(1-2): 115-122.
- [2] Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications[J]. *Am J Med*, 2010, 123(10): 877-884.
- [3] 史念珂, 富东慧, 蔡霞. 大鼠股骨生物力学研究室[J]. *天津大学学报*, 2006, 39(4): 458-462.
- [4] Li WF, Hou SX, Yu B, et al. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation[J]. *Hum Genet*, 2010, 127(3): 249-285.
- [5] Van Cromphaut SJ, Stockmans I, Torrekens S, et al. Duodenal Calcium absorption in dexamethasone-treated mice: functional and molecular aspects[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 460(2): 300-305.
- [6] Kim MH, Lee GS, Jung EM, et al. The negative effect of dexamethasone on calcium-processing gene expressions is associated with a glucocorticoid-induced calcium-absorbing disorder[J]. *Life Sci*, 2009, 85(3-4): 146-152.
- [7] Cosman F, Nieves J, Herbert J, et al. High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton[J]. *J Bone Miner Res*, 1994, 9(7): 1097-1105.
- [8] 卢立肖, 张宇, 庄捷秋, 等. 糖皮质激素对肾病综合征患儿骨代谢的影响[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(8): 475-476, 504.

(收稿日期: 2013-09-26)