

联合应用利维爱、降钙素、苯丙酸诺龙 治疗去势大鼠骨质疏松症的实验研究

刘光耀 柳凤阳 刘玉槐

摘要 本实验利用去势大鼠骨质疏松模型对利维爱、降钙素、苯丙酸诺龙之间不同组合方案治疗绝经后骨质疏松症的疗效进行研究,经3个月治疗后,各治疗组的骨代谢生化指标、骨密度均有不同程度改善。本实验结果表明:利维爱和降钙素治疗绝经后骨质疏松症的疗效相似,而两者之间有正协同效应。在利维爱、降钙素的基础上加用苯丙酸诺龙之后疗效明显改善。各治疗组中以三种药物联合使用组疗效最佳,其骨代谢已基本恢复正常。全身骨密度及腰椎2~4骨密度已分别恢复至正常对照组的94.2%和93.6%。

关键词 利维爱 降钙素 苯丙酸诺龙 骨质疏松症

Combined use of Livial, Calcitonin and Nandrolone decanoate to treat osteoporosis in ovariectomized rats

Liu Guangyao Liu Fengyang and Liu Yuhuai

(Department of Orthopedics, 3rd Hospital of Norman Bethune University,
of Medical Sciences (Changchun 130021, China)

Abstract We studied the curative effect of combined administration of Livial(LV), Calcitonin(CT) and Nandrolone decanoate(ND) to treat postmenopausal osteoporosis(PMO) in osteoporotic rat models. The bone metabolism biochemical indexes and bone mineral density(BMD) of treated groups improved in different degrees after 3 months of treatment. The results showed that the curative effect of LV and CT was similar and there was a positive synergism between them. The group treated with LV, CT and ND together had the best curative effect, in which bone metabolism recovered to normal level, whole body BMD and L2-L4 BMD restored to 94.2% and 93.6% of normal group.

Key words Livial Calcitonin Nandrolone decanoate Osteoporosis

绝经后骨质疏松症(PMO)的病因复杂,老年妇女绝经后体内雌激素分泌减少,钙调节激素之间失衡,各种危险因素的存在均可导致PMO^[1,2]。应用性激素替代疗法治疗PMO,其效果不十分理想,且有一定副作用。很多专家指出,治疗PMO应从抑制骨吸收,促进骨形成等多方面进行综合治疗^[3,4]。本实验利用大鼠骨质疏松模型对利维爱、降钙素、苯丙酸诺龙之间不同组合方案治疗PMO的疗效进行研究、筛选

出最佳治疗方案,为临床治疗PMO提供理论基础和实验依据。

1 材料与方法

1.1 试剂 利维爱(LV)、由荷兰欧加农制药有限公司生产;益钙宁(鳗鱼降钙素、CT),由日本旭化成株式会社生产;苯丙酸诺龙(ND)、由上海第九药厂生产;珍牡胶囊(钙剂),由山东会仙制药厂生产;罗钙全(1,25(OH)D₃),由瑞士罗氏药厂生产。

1.2 仪器 美国lunarDPX-L型双能X线骨密度仪、附大鼠全身骨密度和腰椎骨密度测量软件、日本产7510型生化自动分析仪。

作者单位:130021,白求恩医科大学第二临床学院骨科
(刘光耀、刘玉槐),齐齐哈尔铁路中心医院(柳凤阳)

表1 实验动物分组及处置表

组	别	例数	处 置
1		10	腹腔开关术(sham)
4		10	双侧卵巢切除术(OVX)
4		10	OVX+CT
5		9	OVX+LV+CT
6		10	OVX+LV+NA
7		10	OVX+CT+NA
8		9	OVX+CT+LV+NA

• 利维爱 0.04mg/kg, d, po; 益钙宁 0.4IU/kg, 3d, im; 苯丙酸诺龙, 1.5mg/kg, 2w, im; 在给予上述药品的同时, 各组均给予罗钙全 0.01μg/kg, 3d, po; 珍牡胶囊 17mg/kg d, po, 上述所有药物疗程均为 3 个月。

1.3 实验动物分组及处置 Wistar 种系雌性

表2 各组大鼠生化指标的变化

分组	血钙(mmol/l)	血磷(mmol/l)	血 ALP(mmol/l)	尿 Ca/C ⁻ (μmol/μmol)
1	2.56±0.14	2.28±0.21	148±32.1	0.27±0.09
2	2.67±0.12	2.18±0.19	181±17.2**	0.41±0.12**
3	2.62±0.17	2.33±0.32	156±24.5##	0.26±0.07##
4	2.57±0.14	2.19±0.27	158±24.7##	0.27±0.04##
5	2.59±0.12	2.25±0.24	155±22.8##	0.23±0.15**##
6	2.63±0.16	2.24±0.15	162±29.3###	0.28±0.11##
7	2.64±0.32	2.21±0.21	164±27.4###	0.29±0.18##
8	2.60±0.19	2.17±0.31	162±20.1###	0.22±0.88***##

和 1 组相比 * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ 和 2 组相比 # $p < 0.05$ ## $p < 0.01$

表3 各组大鼠骨密度的变化(g/cm²)

分组	全身骨密度	腰椎骨密度(L2~4)
1	0.191±0.004##	0.264±0.006##
2	0.162±0.006**	0.220±0.010**
3	0.170±0.007**	0.230±0.011**
4	0.171±0.003**	0.228±0.009**
5	0.177±0.009#	0.241±0.008##
6	0.173±0.008*	0.238±0.007*
7	0.175±0.007*	0.239±0.009*
8	0.180±0.008#	0.247±0.011##

和 1 组相比 * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

和 2 组相比 # $p < 0.05$ ## $p < 0.01$

3 讨论

老年妇女绝经后体内雌激素(E)水平迅速下降、CT 水平逐渐下降、甲状旁腺素(PTH)水平逐渐上升, 这些调控骨改建激素之间的失衡引起骨代谢紊乱, 骨转换加快, 骨吸收大于骨形成, 骨量不断丢失, 最终导致骨质疏松。大量研究表明, 补充适量的 E 可抑制骨吸收、降低骨

大鼠 80 只, 体重 264±19g, 4 月龄。具体分组及处置见表 1。

1.4 取材及检测 治疗 3 个月后, 所有大鼠均用骨密度仪测全身及腰椎 2~4 骨密度(BMD), 用生化自动分析仪测血清钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、尿中钙/肌酐比值(Ca/Cr)。

2 结果

2.1 治疗 3 个月后, 各治疗组骨代谢生化指标有明显改善, 具体见表 2。

2.2 治疗 3 个月后, 各治疗组大鼠的全身 BMD 和腰椎 2~4BMD 均有不同程度增加, 具体见表 3。

转换, 使骨量增加, 骨代谢紊乱得到纠正。利维爱是一种人工合成的仿性腺甾体激素, 具有雌、孕、雄三种激素的作用, 较其它性激素有副作用小而疗效高的特点。CT 可通过破细胞上的 CT 受体抑制其活性^[5,6]。补充适量的益钙宁, 可使体内 CT 水平大幅度提高, 从而明显抑制破骨细胞的活性, 减少骨吸收, 使骨量增加, 3 组和 4 组的实验结果表明, LV 和 CT 均可使骨增加, 骨吸收下降, 且两种药物的疗效相似。这表明对于那些不宜使用性激素替代疗法或用之有明显副作用的患者, 可用 CT 来代替性激素。

联合使用 LV 加 CT 的大鼠全身及腰椎的 BMD 较单独应用 LV 分别增加了 4.1%、4.8%, 较单独应用 CT 分别增加了 3.5%、5.7%, 较去势组均有明显增加($p < 0.05$), 骨吸收较单独应用 LV 和 CT 分别下降 11.5%和 14.8%。这说明 LV 和 CT 之间有正协同作用,

联合使用可明显增加疗效。

ND是一种促蛋白质合成激素,其可促进骨基质的形成,为钙盐沉积创造条件,从而加快钙盐沉积,使骨量增加^[7,8]。在LV、CT、LV加CT的基础上加用ND后,各组大鼠的全身BMD较未加用ND组分别增加了1.8%、2.3%、1.7%。腰椎BMD则增加3.5%、4.8%、2.5%。骨形成指标(ATP)分别增加了3.8%、3.8%、4.5%,而骨吸收指标Ca/Cr则没有明显变化。这说明加用NA后,骨形成加快、骨吸收不变、骨量明显增加。其中以第6组在LV加CT的基础上加用NA的疗效量好。全身BMD和腰椎BMD已分别恢复至正常对照组的94.2%和93.6%,($p < 0.05$)。取得了良好的疗效。其原因为在LV和CT抑制骨吸收的同时,NA促进骨基质形成,加速钙盐沉积,骨形成加快,骨量明显增加。

综上所述,因PMO患者的骨矿物质和骨基质含量等比例减少,抑制骨吸收,而不增加骨基质的含量,只能使骨量得到一定程度的恢复只有在抑制骨吸收的同时,加用促进骨基质形成的药物,使骨基质形成增加,为钙盐沉积创造条件,才能使骨量明显增加。

参 考 文 献

- 1 Avioli LV. Hormonal alterations and osteoporotic syndromes. *J-Bone-Miner-Res.* 1993 Dec; 8 suppl 2: 511~4
- 2 Parfitt AM. Bone remodeling: relationship to the amount and structure of bone, and the pathogenesis and prevention of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ, eds. *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management.* New York, Raven Press 1988; 45-53
- 3 Chow J, et al. Estrogen maintains trabecular bone volume in rats not only by suppression of bone resorption but also by stimulation of bone formation. *J-Clin-Invest.* 1992 Jan; 89(1): 74-8
- 4 Ohta H, Masuda A, Komukais, et al. Osteoporosis after menopause and oophorectomy. *Nippon-Rinsho.* 1994; 52(a): 2382-94
- 5 Gennari C, Agnusdei D. Calcitonin and osteoporosis. *Br-J-Clin-Pract.* 1994 Jul-Aug; 48(4): 196-200
- 6 Abellan Perez M, et al. Multicenter comparative study of synthetic salmon calcitonin administered nasally in the treatment of established postmenopausal osteoporosis. *Am-Med-Interna.* 1995 Jan; 12(1): 12-6
- 7 Aerssens, et al. Influence ovariectomy and nandrolone decanoate treatment. *Calcif-tissue-Int.* 1993 Oct; 53(4): 264-77
- 8 Lyons GP. Effect of nandrolone decanoate and 1-alpha-hydroxycalciferol on patients with vertebral osteoporotic collapse. A doubleblind clinical trial. *Bone-Miner.* 1994 Dec; 27(3): 209-17