

## • 药物研究 •

# 芪藿肾宝抗泼尼松所致大鼠松质骨结构破坏的作用

谢 华 吴 铁 李青南 黄连芳 胡 彬 屈菊兰

**目的** 观察芪藿肾宝对糖皮质激素引起松质骨结构破坏的防治作用。**方法** 选用3月龄SD雄性大鼠24只,随机分为对照组、激素组和治疗组。激素组用泼尼松4.5mg/kg灌胃,每周二次。治疗组给予芪藿肾宝0.38g/kg,每周6次,持续90天。扫描电镜观察大鼠腰椎松质骨结构的改变。**结果** 与正常组比较,激素组的大鼠骨小梁变少,变细,断裂,连接不紧密,表面常见骨吸收形成的陷窝。治疗组大鼠骨小梁粗大,排列整齐,连接紧密。**结论** 芪藿肾宝能有效防止糖皮质激素所引起的松质骨三维结构的损害,保持骨的正常力学强度,避免骨折。

**关键词** 芪藿肾宝 泼尼松 松质骨 骨质疏松

## Effect of Qiho Shenbao against prednisone-induced cancellous bone structure destruction in rats

Xie Hua, Wu Tie, Li Qingnan, et al.

Laboratory of Bone Biology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China

**Purpose** To observe the effect of Qiho Shenbao on prednisone-induced destruction of cancellous bone structure in rats. **Methods** Twenty-four 3-month-old male SD rats were randomly divided into three groups, i. e. the control, the hormonal and the treatment groups. The hormonal group was given prednisone 4.5mg/kg twice a week. The treatment group was given Qiho Shenbao 0.38g/kg 6 days per week. After 90 days, the rats were killed. The cancellous bone at the fourth and sixth lumbar vertebral body of rats were observed by scanning electron microscopy. **Results** In comparison with control rats, the trabeculae of rats receiving prednisone were fine, discontinued, and there were lacunae on the surface. The trabeculae of rats treated with Qiho Shenbao were thick, arranged in good order, and connected with each other closely. **Conclusions** Qiho Shenbao can prevent prednisone-induced changes in the three-dimensional structure of cancellous bone, keep bone normal in mechanical strength and avoid fracture.

**Key words** Qiho Shenbao Prednisone Cancellous bone Osteoporosis

临床上,因类风湿性关节炎、支气管哮喘、某些皮肤病及器官移植等疾患需要长期使用糖

皮质激素治疗的病人会引起骨的丢失,在骨小梁比骨皮质更明显,病人的椎骨、肋骨和骨盆最常发生骨折<sup>[1,2]</sup>。为了寻找安全、有效的抗类固醇性骨质疏松药物,我们已经从骨组织形态计量学角度探讨了黄芪、白术和淫羊藿的单方中药对大鼠类固醇性骨质疏松的防治作用<sup>[3,4]</sup>,以及证明由黄芪、白术和淫羊藿组成的复方一芪藿肾宝比己烯雌酚更有效地防治去卵巢大鼠出现的骨质疏松<sup>[5]</sup>。然而,从生物力学角度分析,骨的结构改变直接影响骨的力学性能,故本文通过扫描电镜观察,研究泼尼松对骨的三维结构的影响及芪藿肾宝防止糖皮质激素对骨结构的破坏作用,为临床使用抗类固醇性骨质疏松药物提供形态学资料。

## 1 材料和方法

取体重为  $233.7 \pm 35.0\text{g}$ , 3月龄雄性 SD 大鼠 24 只(第一军医大学实验动物中心提供),随机分为对照组、激素组和治疗组,每组 8 只。激素组大鼠给予泼尼松(福建省湖州制药厂)  $4.5\text{mg/kg}$  灌胃,每周(星期二、五)二次。治疗组:泼尼松(用量同激素组)加芪藿肾宝(广东医学院医药科技开发中心提供,主要由黄芪、白术和淫羊藿组成)  $0.38\text{g/kg}$ , 灌胃,每周 6 次。对照组用蒸馏水灌胃。3 组动物在同一环境下分笼饲养,不限饲料和饮水,每周称体重一次。90 天后,经腹腔麻醉,开胸从心室抽血处死大鼠,取其第四、六腰椎,去软组织后,用低速的合金钢骨锯(Buehler Ltd. USA)先在椎体与椎弓连接处作冠状锯开,弃椎弓,再将第四腰椎体矢状锯开,第六腰椎体作横状锯开,固定于 4% 多聚甲醛、2.5% 戊二醛混合固定液中 24 小时,10% 次氯酸钠溶液处理 6 小时,蒸馏水反复漂洗,乙醇逐级脱水,乙醚浸泡,室温下空气干燥,真空喷金,在 PhilipsXL30 型(荷兰生产)扫描电镜下观察、摄片,在相同的放大倍数下进行比较。

## 2 结果

正常对照组大鼠腰椎的骨密质较厚,坚硬。

低倍镜观察:在腰椎的矢状切面,骨小梁排列以纵向为主,纵向的骨小梁之间有横向的骨小梁连接,互相连接成立体网状。骨小梁表面光滑,骨小梁的间距小(图 1)。在横切面上,可见骨小梁紧密连接,呈多层次的三维网络构筑。位于椎骨外周的骨小梁与骨密质连结成长方形,骨小梁之间连接成圆形和三角形。高倍镜观察:在骨小梁表面的胶原纤维排列整齐、紧密,取向有规则,纤维束之间有较细的纤维斜行连接相邻的纤维束,以加固作用(图 2)。

泼尼松组大鼠的骨质松脆,易锯断。有两只大鼠椎骨的骨质很薄,在扫描电镜样品制作过程中已破碎。在低倍镜下,骨密质较薄,骨小梁较细,排列稀疏,骨小梁之间的间隙增宽,部分区域的骨小梁出现断裂、残端游离,骨小梁的连接中断,三维结构受到破坏,并出现骨小梁的空缺区域,尤其是在骨小梁与骨密质的连接处表现更明显(图 3)。骨小梁表面可见较多的因骨吸收形成的陷窝,使骨小梁粗细不均,表面凹凸不平。在横切面上,骨小梁与骨小梁之间连接的网眼较大,有的骨小梁连结中断,缺乏多层面的三维构型。在高倍观察下,有些部位的骨小梁表面的胶原纤维基本完整,纤维粗细排列规则、整齐、方向一致,但结构松散。而且,在这种规则结构的旁边可看到骨吸收的现象:这里已没有胶原纤维,被暴露的骨基质中的无机盐已被溶解、吸收,变成形状、大小、深浅不一的吸收陷窝,吸收陷窝均有凿缘状的边缘,陷窝内容空虚(图 4)。有的部位骨小梁表面的胶原纤维层已完全消失,有众多的吸收陷窝,窝内尚有未完全溶解、吸收,残留大小不等、形态各异的碎片。

芪藿肾宝治疗组大鼠的骨骼较粗大,坚硬,不易锯断。在矢状切面,骨密质较厚,骨小梁数量较多,骨小梁的网眼较小(图 5)。骨小梁较粗大,连结牢固(图 6)。在横切面,骨小梁与骨小梁之间的连接紧密,三维结构完整。在高倍镜下,骨小梁表面的胶原纤维丝保持完整,纤维粗细排列规则、整齐、方向一致,与正常对照组无明显差异。

### 3 讨论

糖皮质激素可抑制蛋白质合成,尤其抑制胶原合成以及抑制成骨细胞前身向成骨细胞的转变,使骨形成减少。此外,还通过减少性激素

的分泌,直接刺激破骨细胞,抑制肠道对钙的吸收,增加肾对钙、磷的排泄,继发甲状旁腺功能亢进等因素,进一步增加骨的吸收,减少骨形成,在总体上使成骨作用减弱,破骨作用加强,



图1 正常组大鼠腰椎松质骨(矢状面)  $\times 25$ ; 图2 正常组大鼠腰椎松质骨(矢状面)  $\times 1800$ ;  
图3 泼尼松组大鼠腰椎松质骨(矢状面)  $\times 25$ ; 图4 泼尼松组大鼠腰椎松质骨(矢状面)  $\times 460$ ;  
图5 芪蓉肾宝组大鼠腰椎松质骨(矢状面)  $\times 25$ ; 图6 芪蓉肾宝组大鼠腰椎松质骨(矢状面)  $\times 140$ ;

导致骨质疏松<sup>[6]</sup>。在本文中,表现为大鼠腰椎的骨小梁表面不光滑、粗细不均,骨吸收陷窝增多,骨小梁变细、甚至断裂而留下残端,使骨连接遭到破坏,出现骨小梁之间的间隙加大,骨小梁数量减少等。骨结构的微小变化就可使骨的强度明显下降<sup>[7]</sup>。上述的骨三维结构变化必将导致骨松质的整体力学强度明显下降,这可能是造成显微骨折的主要原因。在正常情况下,显微骨折可通过骨的重建过程得以修复,但受糖皮质激素—泼尼松影响的骨骼,其骨形成减少,显微骨折修复能力降低,于是显微骨折积累,轻微外力打击即可引起骨折。因此,临床上,长期使用糖皮质激素的病人常出现骨质疏松症,甚至并发骨折。

芪藿肾宝是一种由黄芪、白术和淫羊藿组成的复方中药,根据《本草纲目》记载,它们均有强筋壮骨之功效。现代研究证明:淫羊藿、黄芪的作用是多方面的<sup>[8]</sup>。它们能增强机体免疫功能,对氢化可的松抑制后的网状内皮系统吞噬功能有明显提高。增强机体细胞的生理代谢,对在试管内培养中的鸡胚股骨生长均有明显的促进作用<sup>[9,10]</sup>。而且有抗骨质疏松作用<sup>[3~5]</sup>。此外,还有类似性激素的作用,使受糖皮质激素影响的动物体内分泌减少的雄性激素得到补充。性激素是骨代谢的强大调节剂,能促进骨的代谢,以对抗糖皮质激素所引起骨的不良改变。三种中药组合,能增强造骨的功效(本室的另一个实验的结果证明,芪藿肾宝能使服用泼尼松的

大鼠的骨小梁数量和骨小梁的面积显著性增加及骨小梁的间隙减小,使骨量保持基本正常的水平)。在本文中,芪藿肾宝治疗组的大鼠腰椎的松质骨能保持正常的三维结构,从而实现良好的力学性能。提示:在使用糖皮质激素的同时加用芪藿肾宝,可防止类固醇性的骨质疏松症及骨折的出现。

### 参 考 文 献

- 1 秦银河,莫华根,蒋克钧,等. 肾移植术后糖皮质激素引起的骨质改变. 中华器官移植杂志,1988,9(2):61.
- 2 Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. N Engl J Med, 1983, 309:265.
- 3 谢华,吴铁,黄莲芳,等. 黄芪水提液对大鼠的类固醇性骨质疏松的作用. 中草药,1997,29(1):371.
- 4 李青南,廖进民,吴铁,等. 淫羊藿提取液防治激素所致大鼠骨质疏松的实验研究. 中国药理学杂志,1996,31(8):467.
- 5 李朝阳,吴铁,林柏云,等. 芪藿肾宝与己烯雌酚对去卵巢大鼠骨代谢的影响. 中国骨质疏松杂志,1997,3(1):67.
- 6 Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann Intern Med, 1990, 112:352.
- 7 Bagi CM, Miller SC, Bowman BM, et al. Differences in overloaded and under-loaded femurs from ovariectomized rats; comparison of bone morphometry with torsional testing. Bone, 1992, 13:35.
- 8 阴康. 现代中药研究与临床应用. 北京:学苑出版社, 1993:592~595.
- 9 高子范,马克昌,杨宗智,等. 黄芪注射液对培养中鸡胚软骨生长的促进作用. 中草药,1988,19(5):18.
- 10 高子范,马克昌,杨宗智,等. 淫羊藿注射液对试管内鸡胚股骨生长的促进作用. 中西医结合杂志,1985,5(3):172.
- 9 崔伟. 卵巢切除大鼠血清三种骨钙素变化与骨丢失. 中国骨质疏松杂志,1997,(3):17.
- 10 崔伟. 卵巢切除大鼠血清甲状旁腺素、降钙素变化与骨质量降低. 中国骨质疏松杂志,1996,2(2):26.
- 11 李青南. 淫羊藿提取液对去势大鼠骨代谢的影响. 中草药,1993,24(12):637.
- 12 刘成林. 高磷摄入和给予刺五加对悬吊大鼠肾脏、肌肉与骨质的影响. 见:刘忠厚主编,骨质疏松研究与防治. 北京:化学工业出版社,1994:258.
- 13 李隆敏. 丹参酮防治绝经后骨质疏松症. 中国骨质疏松杂志,1996,2(1):78.
- 14 廖进民. 蛇床子总香豆素对激素致大鼠骨质疏松的骨密度影响. 骨质疏松研究与防治(第二卷),1996:191.

(上接 61 页)

- 4 薛延. 骨质疏松症的生化诊断. 中国骨质疏松杂志, 1995,1(1):58.
- 5 闫景龙. 低负荷对大鼠皮质骨结构和力学性能影响的实验研究. 中国骨质疏松杂志,1996(3):39.
- 6 刘忠厚主编. 骨质疏松症. 北京:化学工业出版社,1992, 173.
- 7 沈霖. 补肾密骨液对实验性骨质疏松症的影响. 中医正骨,1994,6(4):3.
- 8 Delmas PD, Demiaux B, Malaval L, et al. Serum bone Gla protein is not a sensitive marker of bone turnover in Paget's disease of bone. Calcif Tissue Int, 1986, 38:60.