

·药物研究·

骨本胶囊对去卵巢大鼠骨质疏松
及血清钙的影响

冯世纶 刘忠厚 郭亦超 李扶刚 王石麟 赵燕玲 卢承前

骨质疏松症是以低骨量、骨组织微结构破坏,导致脆性增加以及易于发生骨折的全身性骨病,尤以绝经期后妇女为甚,主要表现为全身性骨骼疼痛、驼背等症,相似于中医痹证、骨极等证。我们经过几年的研究,总结出了防治骨质疏松有效方药骨本胶囊,通过对去卵巢大鼠骨质疏松的实验研究发现,高、中剂量能明显增加大鼠的骨密度($P<0.01$, $P<0.05$),高、中、低剂量能明显增加血清钙含量,经骨组织形态检测,能够增加骨小梁面积、骨小梁宽度及骨小梁数目,与对照组比,差异有显著性($P<0.01$, $P<0.05$),为骨质疏松的防治提供了一种新的有效药物。

1 材料和方法

1.1 骨本胶囊:北京格威尔药业公司生产,批号9707015。

1.2 动物:12月龄 Wistar 雄性大鼠。体重350g,购自中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心,合格证号:医动字第01-2051号。

1.3 试剂:钙元素标准液,购自中国国家标准物质研究中心。

1.4 仪器:原子吸收光谱仪,瓦里安公司制造,SD 1000型单光子骨矿测定仪,核工业部北京地质研究所产品,Hologic 2000型。

1.5 实验方法:将大鼠按体重随机分为5组,每组11只。各组均在30mg/kg·bw 1%戊巴比妥钠麻醉下,行无菌操作双侧卵巢切除术;假手术对照组,仅切除约1g重的脂肪;模型对照组,切除双侧卵巢;骨本胶囊各组均切除双侧卵巢加不同剂量骨本胶囊。各组均于术后1个月,切口愈合后给受试物,假手术组及真手术对照组每天灌胃蒸馏水一次,每次0.4 ml/100g 体重;骨本胶囊分低、中、高三组,剂量分别为0.27、0.53及1.6g/kg·bw,灌胃体积均为0.4ml/100g 体重。连续灌胃90天。于实验结束前10天,进行3天钙代谢实验。用原子吸收光谱法测血清钙含量。同时剥取大鼠右后肢股骨,测定骨密度,连续3次取其平均值(g/cm^2)。骨组织形态计量取右股骨近端1/3,去除附着的软组织后固定于70%乙醇,再经 Villanueva 染液浸染72小时,逐级脱水脱脂后以甲基丙烯酸羟乙基酯包埋,用 Jung 1140切片机制备5 μM 纵向不脱钙骨切片,甲苯胺蓝复染,用目镜内装有 A100单方格网格尺和直线测微尺的 Olympus 显微镜在400倍视野下进行形态计量,测定参数为①骨小梁面积百分比(TBV%);②骨小梁宽度;③骨小梁数目。实验数据均以平均数 $\pm$ 标准差表示, t 检验比较各组间差异。

2 结果

2.1 骨本胶囊对骨密度的影响(见表1)

手术对照组与假手术组比,大鼠股骨骨密度明显下降($P<0.01$),骨本胶囊小剂量组、高剂量组与手术组比,差异有非常显著性($P<$

作者单位:100029 中日友好医院(冯世纶、王石麟、赵燕玲),卫生部工卫所(郭亦超、李扶刚);中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所(卢承前);中国老年学学会骨质疏松委员会(刘忠厚)

0.01),与中剂量组相比 $P < 0.05$ 。表明骨本胶囊能不同程度增加骨密度,使去势大鼠的骨矿含量增多。

2.2 各组大鼠骨组织形态计量学变化(见表2)

手术对照组与假手术组比较,骨小梁面积、

表1 骨本胶囊对大鼠骨密度的影响(g/cm²)

组别	BMD($\bar{x} \pm s$)
假手术组	0.132 ± 0.0287**
手术组	0.087 ± 0.004
小剂量组	0.118 ± 0.013**
中剂量组	0.098 ± 0.008*
高剂量组	0.114 ± 0.014**

注:与手术组比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表2 各组大鼠股骨组织形态学参数的变化

组别	骨小梁面积 百分比(%)	骨小梁宽度 (μm)	骨小梁数目 (个/mm)
假手术组	24.00 ± 2.5**	65.33 ± 2.4**	3.46 ± 0.15**
手术组	10.25 ± 2.3	50.81 ± 2.8	2.01 ± 0.11
小剂量组	14.65 ± 3.2**	55.03 ± 2.4**	2.65 ± 0.10*
中剂量组	16.01 ± 3.3**	60.75 ± 2.5**	2.08 ± 0.18*
高剂量组	16.21 ± 2.8**	61.36 ± 1.9**	2.95 ± 0.15**

注:与手术组比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表3 骨本胶囊对血清钙含量的影响

组别	血清钙($\mu\text{g/ml}$)
假手术组	90.9 ± 17.6**
手术组	54.0 ± 6.3
小剂量组	67.6 ± 6.5**
中剂量组	68.8 ± 3.8**
高剂量组	74.1 ± 7.8**

骨小梁宽度及骨小梁数目明显下降($P < 0.01$),应用骨本胶囊的大鼠,骨小梁面积明显高于手术组(3组 P 值均 < 0.01);骨小梁的宽度也明显增加(3组 P 值均 < 0.01),骨小梁的数目显示出与手术组比差异有显著性或非常显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2.3 骨本胶囊对大鼠血清钙的影响(见表3)

实验结果表明,所有剂量的骨本胶囊均能明显增高大鼠血清钙含量,与手术组比较,差异

具有非常显著性($P < 0.01$)。

3 讨论

3.1 多数学者认为去势大鼠适合于骨质疏松的研究和新药的评价,本实验选用12个月龄大鼠,骨骼已经形成并在未达24月龄前始终处于增值水平^[1],以使骨丢失是由于卵巢切除引起。我们实验发现,卵巢切除后,股骨骨密度,骨小梁面积及骨小梁宽等均显著下降,表明骨质疏松模型已形成。

3.2 祖国医学认为“肾主骨,生髓”《素问·五藏生成篇》曰:“肾之合骨也”。现代对肾的研究表明,肾虚者有下丘脑-垂体-性腺轴功能减退^[2],性激素水平下降,进而可引起成骨功能下降,使单位体积内骨组织含量减少,发生骨质疏松^[3],我们认为骨质疏松症类似于中医的痹证,多是先有肾虚继而风寒湿等外邪侵袭而发病,病久多呈现肾虚寒湿证,因此,补肾祛寒、驱风除湿是常用的方法之一。骨本胶囊从预防保健入手,以补肾祛寒壮骨治其本,以驱风蠲痹治其标,标本兼顾,起到补骨强筋作用。

3.3 一般认为成骨细胞功能衰退,使骨形成减弱是骨质疏松症发生的病理机制之一。因此刺激成骨细胞活性是治疗骨质疏松的方法之一,骨钙素由成骨细胞分泌,是构成骨基质的有效成分之一,具有维持骨的正常矿化率,反映成骨细胞活性以及骨转化的特异性指标,血中骨钙素水平与骨形态计量学测量、骨形成参数呈明显正相关。从本研究骨计量学参数变化分析,去势大鼠骨力学强度下降,不仅表现为骨量丢失,还有骨正常结构布局遭到破坏。应用骨本胶囊后,可使大鼠的骨小梁面积、骨小梁宽度及骨小梁数目增多,可能与骨本胶囊刺激成骨细胞分泌骨钙素的含量增加及机体自身的代偿作用有关,其机理有待进一步探讨。

3.4 骨密度测量有利于了解早期骨量减少,判断骨量水平和了解骨吸收与骨形态的功能状态,从而对早期诊断骨质疏松与评价药物的防

(下转第62页)

失。在补肾壮骨的作用下耳鸣抽筋很快缓解及消失。

治疗后的人骨密度测量有82%的人能达到正常范围内,因为有一部分人本身就不太低,一用本药就灵,很快就进入正常标准内。18%的人因本身基础骨量就太低,所以仅一个疗程还不能达到正常水平,应继续服用,同时加食补,一年用两个疗程为好,以预防和治疗骨质疏松。我们体会本药用于春、夏、秋季效果更理想,夏季最好,舒筋通络、补肾壮骨效果更好。我们治疗骨质疏松是在中西医结合的基础上发挥中西医各自的优势,推迟衰老,延缓衰老的进程,使人们更长寿。

参 考 文 献

- 1 刘忠厚主编. 骨质疏松研究与防治. 北京: 化学工业出版社, 1994. 10.
- 2 张丽雅. 补肾、健脾和活血化瘀方药对去卵巢大鼠骨质疏松的比较性研究. 中国骨质疏松杂志, 1998, 1: 5.
- 3 卿多舜, 王振生. 骨质疏松的 X 线分析与中医治疗. 中国第 1 届国际骨质疏松研讨会文集, 北京: 万国学术出版社出版 (英文版), 1992. 5: 526.
- 4 卿多舜. 骨质疏松症的 X 线诊断. 中国第 2 届国际骨质疏松研讨会文集, 英文版, 北京: 万国学术出版社, 1995. 10: 486.
- 5 沈霖. 补肾法防治绝经后妇女骨丢失的研究. 中国中西医结合杂志, 1994, 14: 515.

9903-139, 9903-140, 9903-141, 9903-142, 9903-143, 9903-144, 9903-145, 9903-146, 9903-147, 9903-148, 9903-149, 9903-150, 9903-151, 9903-152, 9903-153, 9903-154, 9903-155, 9903-156, 9903-157, 9903-158, 9903-159, 9903-160, 9903-161, 9903-162, 9903-163, 9903-164, 9903-165, 9903-166, 9903-167, 9903-168, 9903-169, 9903-170, 9903-171, 9903-172, 9903-173, 9903-174, 9903-175, 9903-176, 9903-177, 9903-178, 9903-179, 9903-180, 9903-181, 9903-182, 9903-183, 9903-184, 9903-185, 9903-186, 9903-187, 9903-188, 9903-189, 9903-190, 9903-191, 9903-192, 9903-193, 9903-194, 9903-195, 9903-196, 9903-197, 9903-198, 9903-199, 9903-200, 9903-201, 9903-202, 9903-203, 9903-204, 9903-205, 9903-206, 9903-207, 9903-208, 9903-209, 9903-210, 9903-211, 9903-212, 9903-213, 9903-214, 9903-215, 9903-216, 9903-217, 9903-218, 9903-219, 9903-220, 9903-221, 9903-222, 9903-223, 9903-224, 9903-225, 9903-226, 9903-227, 9903-228, 9903-229, 9903-230, 9903-231, 9903-232, 9903-233, 9903-234, 9903-235, 9903-236, 9903-237, 9903-238, 9903-239, 9903-240, 9903-241, 9903-242, 9903-243, 9903-244, 9903-245, 9903-246, 9903-247, 9903-248, 9903-249, 9903-250, 9903-251, 9903-252, 9903-253, 9903-254, 9903-255, 9903-256, 9903-257, 9903-258, 9903-259, 9903-260, 9903-261, 9903-262, 9903-263, 9903-264, 9903-265, 9903-266, 9903-267, 9903-268, 9903-269, 9903-270, 9903-271, 9903-272, 9903-273, 9903-274, 9903-275, 9903-276, 9903-277, 9903-278, 9903-279, 9903-280, 9903-281, 9903-282, 9903-283, 9903-284, 9903-285, 9903-286, 9903-287, 9903-288, 9903-289, 9903-290, 9903-291, 9903-292, 9903-293, 9903-294, 9903-295, 9903-296, 9903-297, 9903-298, 9903-299, 9903-300, 9903-301, 9903-302, 9903-303, 9903-304, 9903-305, 9903-306, 9903-307, 9903-308, 9903-309, 9903-310, 9903-311, 9903-312, 9903-313, 9903-314, 9903-315, 9903-316, 9903-317, 9903-318, 9903-319, 9903-320, 9903-321, 9903-322, 9903-323, 9903-324, 9903-325, 9903-326, 9903-327, 9903-328, 9903-329, 9903-330, 9903-331, 9903-332, 9903-333, 9903-334, 9903-335, 9903-336, 9903-337, 9903-338, 9903-339, 9903-340, 9903-341, 9903-342, 9903-343, 9903-344, 9903-345, 9903-346, 9903-347, 9903-348, 9903-349, 9903-350, 9903-351, 9903-352, 9903-353, 9903-354, 9903-355, 9903-356, 9903-357, 9903-358, 9903-359, 9903-360, 9903-361, 9903-362, 9903-363, 9903-364, 9903-365, 9903-366, 9903-367, 9903-368, 9903-369, 9903-370, 9903-371, 9903-372, 9903-373, 9903-374, 9903-375, 9903-376, 9903-377, 9903-378, 9903-379, 9903-380, 9903-381, 9903-382, 9903-383, 9903-384, 9903-385, 9903-386, 9903-387, 9903-388, 9903-389, 9903-390, 9903-391, 9903-392, 9903-393, 9903-394, 9903-395, 9903-396, 9903-397, 9903-398, 9903-399, 9903-400, 9903-401, 9903-402, 9903-403, 9903-404, 9903-405, 9903-406, 9903-407, 9903-408, 9903-409, 9903-410, 9903-411, 9903-412, 9903-413, 9903-414, 9903-415, 9903-416, 9903-417, 9903-418, 9903-419, 9903-420, 9903-421, 9903-422, 9903-423, 9903-424, 9903-425, 9903-426, 9903-427, 9903-428, 9903-429, 9903-430, 9903-431, 9903-432, 9903-433, 9903-434, 9903-435, 9903-436, 9903-437, 9903-438, 9903-439, 9903-440, 9903-441, 9903-442, 9903-443, 9903-444, 9903-445, 9903-446, 9903-447, 9903-448, 9903-449, 9903-450, 9903-451, 9903-452, 9903-453, 9903-454, 9903-455, 9903-456, 9903-457, 9903-458, 9903-459, 9903-460, 9903-461, 9903-462, 9903-463, 9903-464, 9903-465, 9903-466, 9903-467, 9903-468, 9903-469, 9903-470, 9903-471, 9903-472, 9903-473, 9903-474, 9903-475, 9903-476, 9903-477, 9903-478, 9903-479, 9903-480, 9903-481, 9903-482, 9903-483, 9903-484, 9903-485, 9903-486, 9903-487, 9903-488, 9903-489, 9903-490, 9903-491, 9903-492, 9903-493, 9903-494, 9903-495, 9903-496, 9903-497, 9903-498, 9903-499, 9903-500, 9903-501, 9903-502, 9903-503, 9903-504, 9903-505, 9903-506, 9903-507, 9903-508, 9903-509, 9903-510, 9903-511, 9903-512, 9903-513, 9903-514, 9903-515, 9903-516, 9903-517, 9903-518, 9903-519, 9903-520, 9903-521, 9903-522, 9903-523, 9903-524, 9903-525, 9903-526, 9903-527, 9903-528, 9903-529, 9903-530, 9903-531, 9903-532, 9903-533, 9903-534, 9903-535, 9903-536, 9903-537, 9903-538, 9903-539, 9903-540, 9903-541, 9903-542, 9903-543, 9903-544, 9903-545, 9903-546, 9903-547, 9903-548, 9903-549, 9903-550, 9903-551, 9903-552, 9903-553, 9903-554, 9903-555, 9903-556, 9903-557, 9903-558, 9903-559, 9903-560, 9903-561, 9903-562, 9903-563, 9903-564, 9903-565, 9903-566, 9903-567, 9903-568, 9903-569, 9903-570, 9903-571, 9903-572, 9903-573, 9903-574, 9903-575, 9903-576, 9903-577, 9903-578, 9903-579, 9903-580, 9903-581, 9903-582, 9903-583, 9903-584, 9903-585, 9903-586, 9903-587, 9903-588, 9903-589, 9903-590, 9903-591, 9903-592, 9903-593, 9903-594, 9903-595, 9903-596, 9903-597, 9903-598, 9903-599, 9903-600, 9903-601, 9903-602, 9903-603, 9903-604, 9903-605, 9903-606, 9903-607, 9903-608, 9903-609, 9903-610, 9903-611, 9903-612, 9903-613, 9903-614, 9903-615, 9903-616, 9903-617, 9903-618, 9903-619, 9903-620, 9903-621, 9903-622, 9903-623, 9903-624, 9903-625, 9903-626, 9903-627, 9903-628, 9903-629, 9903-630, 9903-631, 9903-632, 9903-633, 9903-634, 9903-635, 9903-636, 9903-637, 9903-638, 9903-639, 9903-640, 9903-641, 9903-642, 9903-643, 9903-644, 9903-645, 9903-646, 9903-647, 9903-648, 9903-649, 9903-650, 9903-651, 9903-652, 9903-653, 9903-654, 9903-655, 9903-656, 9903-657, 9903-658, 9903-659, 9903-660, 9903-661, 9903-662, 9903-663, 9903-664, 9903-665, 9903-666, 9903-667, 9903-668, 9903-669, 9903-670, 9903-671, 9903-672, 9903-673, 9903-674, 9903-675, 9903-676, 9903-677, 9903-678, 9903-679, 9903-680, 9903-681, 9903-682, 9903-683, 9903-684, 9903-685, 9903-686, 9903-687, 9903-688, 9903-689, 9903-690, 9903-691, 9903-692, 9903-693, 9903-694, 9903-695, 9903-696, 9903-697, 9903-698, 9903-699, 9903-700, 9903-701, 9903-702, 9903-703, 9903-704, 9903-705, 9903-706, 9903-707, 9903-708, 9903-709, 9903-710, 9903-711, 9903-712, 9903-713, 9903-714, 9903-715, 9903-716, 9903-717, 9903-718, 9903-719, 9903-720, 9903-721, 9903-722, 9903-723, 9903-724, 9903-725, 9903-726, 9903-727, 9903-728, 9903-729, 9903-730, 9903-731, 9903-732, 9903-733, 9903-734, 9903-735, 9903-736, 9903-737, 9903-738, 9903-739, 9903-740, 9903-741, 9903-742, 9903-743, 9903-744, 9903-745, 9903-746, 9903-747, 9903-748, 9903-749, 9903-750, 9903-751, 9903-752, 9903-753, 9903-754, 9903-755, 9903-756, 9903-757, 9903-758, 9903-759, 9903-760, 9903-761, 9903-762, 9903-763, 9903-764, 9903-765, 9903-766, 9903-767, 9903-768, 9903-769, 9903-770, 9903-771, 9903-772, 9903-773, 9903-774, 9903-775, 9903-776, 9903-777, 9903-778, 9903-779, 9903-780, 9903-781, 9903-782, 9903-783, 9903-784, 9903-785, 9903-786, 9903-787, 9903-788, 9903-789, 9903-790, 9903-791, 9903-792, 9903-793, 9903-794, 9903-795, 9903-796, 9903-797, 9903-798, 9903-799, 9903-800, 9903-801, 9903-802, 9903-803, 9903-804, 9903-805, 9903-806, 9903-807, 9903-808, 9903-809, 9903-810, 9903-811, 9903-812, 9903-813, 9903-814, 9903-815, 9903-816, 9903-817, 9903-818, 9903-819, 9903-820, 9903-821, 9903-822, 9903-823, 9903-824, 9903-825, 9903-826, 9903-827, 9903-828, 9903-829, 9903-830, 9903-831, 9903-832, 9903-833, 9903-834, 9903-835, 9903-836, 9903-837, 9903-838, 9903-839, 9903-840, 9903-841, 9903-842, 9903-843, 9903-844, 9903-845, 9903-846, 9903-847, 9903-848, 9903-849, 9903-850, 9903-851, 9903-852, 9903-853, 9903-854, 9903-855, 9903-856, 9903-857, 9903-858, 9903-859, 9903-860, 9903-861, 9903-862, 9903-863, 9903-864, 9903-865, 9903-866, 9903-867, 9903-868, 9903-869, 9903-870, 9903-871, 9903-872, 9903-873, 9903-874, 9903-875, 9903-876, 9903-877, 9903-878, 9903-879, 9903-880, 9903-881, 9903-882, 9903-883, 9903-884, 9903-885, 9903-886, 9903-887, 9903-888, 9903-889, 9903-890, 9903-891, 9903-892, 9903-893, 9903-894, 9903-895, 9903-896, 9903-897, 9903-898, 9903-899, 9903-900, 9903-901, 9903-902, 9903-903, 9903-904, 9903-905, 9903-906, 9903-907, 9903-908, 9903-909, 9903-910, 9903-911, 9903-912, 9903-913, 9903-914, 9903-915, 9903-916, 9903-917, 9903-918, 9903-919, 9903-920, 9903-921, 9903-922, 9903-923, 9903-924, 9903-925, 9903-926, 9903-927, 9903-928, 9903-929, 9903-930, 9903-931, 9903-932, 9903-933, 9903-934, 9903-935, 9903-936, 9903-937, 9903-938, 9903-939, 9903-940, 9903-941, 9903-942, 9903-943, 9903-944, 9903-945, 9903-946, 9903-947, 9903-948, 9903-949, 9903-950, 9903-951, 9903-952, 9903-953, 9903-954, 9903-955, 9903-956, 9903-957, 9903-958, 9903-959, 9903-960, 9903-961, 9903-962, 9903-963, 9903-964, 9903-965, 9903-966, 9903-967, 9903-968, 9903-969, 9903-970, 9903-971, 9903-972, 9903-973, 9903-974, 9903-975, 9903-976, 9903-977, 9903-978, 9903-979, 9903-980, 9903-981, 9903-982, 9903-983, 9903-984, 9903-985, 9903-986, 9903-987, 9903-988, 9903-989, 9903-990, 9903-991, 9903-992, 9903-993, 9903-994, 9903-995, 9903-996, 9903-997, 9903-998, 9903-999, 9903-1000.

(上接第68页)

治效价十分重要。我们的研究显示,手术组骨密度显著低于骨本胶囊各组,该结果提示骨本胶囊能够有效对抗手术摘除性腺出现的骨丢失,增加骨密度,使骨吸收、骨形成二者保持平衡。

3.5 钙是骨基质的基本原料,手术组大鼠血清钙明显降低,表明大鼠去卵巢后,雌激素水平明显下降,血钙也随着下降。给与骨本胶囊后大鼠血清钙显著增加,表明骨本胶囊具有明显的补钙作用,并能促进骨形成,可见骨本胶囊在骨代谢和骨转换中起到了积极的作用。

3.6 临床^[4]和实验室研究^[5]都表明,补肾祛寒壮骨中药在防治骨质疏松症上优于雌激素,主要表现在对骨胶原的影响、天狼星红切片染色实验表明,补肾祛寒壮骨中药治疗去势骨质疏松大鼠的骨胶原发生了与雌二醇激素治疗大鼠有非常不同的变化。中药治疗后显示,骨小梁胶原纤维有序性明显恢复、纤维长度加长、纤维分布方向性增强。而雌二醇治疗后,骨小梁胶原纤维有序性和纤维长度并没有多大改善,纤维分布依然杂乱。这些实验表明,骨本胶囊中补肾祛寒壮骨的中药成分对防治骨质疏松症不仅在于

减少骨质丢失,更重要的是在于大大改善了骨基质的分子结构,从而大大改变了骨的功能特性,特别是机械力学特性,故优于雌激素的防治。

总之,依据中医防治痹证,骨极的理论和经验,探讨防治骨质疏松的有效方药——骨本胶囊,从实验结果证实了其有效性,又从临床已观察到该方药无毒副作用,因此作为中老年保健药品有着广阔的应用价值,值得进一步研究和开发。

参 考 文 献

- 1 沈培芝. 补肾方防治地塞米松致雌性大鼠骨质疏松及其生化机制探讨. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(5): 290-291.
- 2 沈自尹. 肾的中西医结合研究成就. 中西医结合杂志, 1988, (基础理论研究特集): 8.
- 3 孟迅吾. 原发性骨质疏松症. 中华内分泌代谢杂志, 1992, 8(1): 48.
- 4 冯世纶. 治痹补肾丹治疗骨质疏松的高分子化学机理. 中国骨质疏松杂志, 1996, 2(3): 13.
- 5 冯世纶, 夏志道, 吴文才. 治痹补肾丹治疗绝经后骨质疏松症47例临床观察. 中国骨质疏松杂志, 1997, 3(2): 59-61.