

## • 药物研究 •

补肾中药骨密片防治继发性  
骨质疏松症实验研究

费震宇 张新民 王文健 陈伟华 陈素珍 应健

**[摘要]** 目的 补肾中药用于实验性继发性骨质疏松症模型大鼠,观察其疗效,并对补肾中药的机理做初步的探讨。方法 使用糖皮质激素肌肉注射制造继发性骨质疏松症动物模型,同时分别给予维生素D<sub>3</sub>、补肾中药“骨密片”治疗3月后,观察模型动物全身、腰椎及股骨骨密度(BMD)、三点弯曲试验、血钙、血磷、血 AKP 等理化指标。结果 中药及中西医结合治疗组大鼠血钙、血磷、血 AKP 等均高于模型组( $P < 0.05$ ),腰椎及股骨 BMD 以及三点弯曲试验也高于模型组( $P < 0.05$ ),但整体 BMD 和模型组没有明显差异( $P > 0.05$ )。结论 补肾中药能在承重骨 BMD 等方面在一定程度上缓解由肾上腺皮质激素诱发的骨质疏松症。

**[关键词]** 继发性骨质疏松症 补肾中药

**Treatment of and protection against secondary osteoporosis with traditional Chinese medicine Gu Mi Pian** Fei Zhenyu, Zhang Xinmin, Wang Wenjian, et al. Huashan Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai 200040, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the effect of a traditional Chinese medicine for tonifying the kidney, Gu Mi Pian, on rats with secondary osteoporosis, and probe into its mechanism. **Methods** By intramuscular injection of dexamethasone, the animal model of secondary osteoporosis was made. Then, the animals were given vitamin D<sub>3</sub> intramuscularly or Gu Mi Pian orally for 3 months. After that, BMD of the whole body and femur, and serum Ca, P and AKP were determined. **Results** The values of serum Ca, P and AKP in Gu Mi Pian group were higher than in the control group. At the same time, the BMD of lumbar vertebrae and femur in Gu Mi Pian group was higher than in the control group ( $P < 0.05$ ); however, there was no difference in BMD of the whole body between the Gu Mi Pian group and the control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The traditional Chinese medicine for tonifying the kidney can treat, or protect against, the secondary osteoporosis.

**[Key words]** Secondary osteoporosis; Traditional Chinese medicine; Kidney tonifying

临床上长期大剂量使用肾上腺皮质激素可以诱发继发性骨质疏松症。本实验通过补肾中药用于实验性继发性骨质疏松症模型大鼠,观

察其疗效,并对补肾中药的机理做初步的探讨。

## 1 材料和方法

### 1.1 中药骨密片的制备

骨密片组成为:仙灵脾、生牡蛎、骨碎补、补骨脂、巴戟天等,水煎2h后,浓缩至5g生药/ml,4℃冰箱保存备用。

基金项目:上海市中医药科研基金资助项目

作者单位:200040 上海医科大学附属华山医院中西医结合研究所

1.2 实验动物

SD 雄性大鼠,由上海医科大学实验动物部提供。

1.3 动物饲养方法

实验动物随机分组后,具体用药情况如表 1。

表 1 各组模型动物用药情况

| 组别       | 大鼠数 | 用药方法                                                                                                  |
|----------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 对照组      | 10  | —                                                                                                     |
| 模型组      | 10  | 1. 地塞米松 0.1mg/100 g im biw(周一、四)                                                                      |
| 中药组      | 10  | 1. 地塞米松 0.1mg/100 g im biw(周一、四)<br>2. 骨密片 5ml p. p. qd                                               |
| 中西医结合治疗组 | 10  | 1. 地塞米松 0.1mg/100 g im biw(周一、四)<br>2. 骨密片 5ml p. p. qd<br>3. 维生素 D <sub>3</sub> 6000U/100 g im 每两周一次 |
| 西药组      | 10  | 1. 地塞米松 0.1mg/100 g im biw(周一、四)<br>2. 维生素 D <sub>3</sub> 6000U/100 g im 每两周一次                        |

1.4 方法

血钙、血磷测定:采用断头处死法,收集血液后送理化实验室检验;骨密度测定:将大鼠充分展开平铺,置于双能 X 线骨密度仪(NORLAND XR-36 型)的探头下扫描,自动打印测定结果。

1.5 统计学处理

各组大鼠观察数据均以均数±标准差表示,各组间数据比较采用 F 检验。

2 结果

2.1 各组动物增重率、平均食物利用率

表 2 显示在为期三月的实验过程中,无论使用何种治疗方法的大鼠其体重增重和食物利用率都较模型组大鼠有明显的提高,虽然这种提高仍不能消除治疗组和对照组大鼠在增重率和食物利用率方面的差别。

2.2 各组动物全身、腰椎、股骨 BMD 比较

实验中治疗组与对照组大鼠的全身、股骨和腰椎的 BMD 之间有明显的差异( $P<0.05$ ),

详见表 3。

表 2 各组大鼠增重率和食物率(%)

| 组别       | 增重率          | 平均食物利用率     |
|----------|--------------|-------------|
| 正常对照组    | 41.13±0.18   | 15.45±0.37  |
| 模型组      | 6.85±0.19*   | 10.01±0.14* |
| 中药组      | 21.17±0.12*  | 12.12±0.35* |
| 中西医结合治疗组 | 22.50±0.16** | 12.92±0.32* |
| 西药组      | 21.20±0.15*  | 12.51±0.13* |

注:与对照组比 \* $P<0.05$ ,与模型组比 \*\* $P<0.05$

2.3 各组动物治疗前后皮质醇变化情况

模型组皮质醇( $101.095\pm120.15\text{pg/ml}$ )和对照组( $290.385\pm160.91\text{pg/ml}$ )、中药组( $234.221\pm151.57\text{pg/ml}$ )和中西医结合治疗组( $233.256\pm135.4\text{pg/ml}$ )及西药治疗组( $126.33\pm198.92\text{pg/ml}$ )有明显差别( $P<0.05$ ),而中药、中西医结合治疗组和对照组之间没有差异( $P>0.05$ )。

2.4 各组动物治疗前后血钙、血磷和 AKP 情况

表 4 显示模型组大鼠血钙、血磷和 AKP 较其他 3 组治疗组及对照组大鼠的血钙、血磷和 AKP 值均有明显的差异( $P<0.05$ )。

2.5 各组动物股骨生物力学检测数据

三点弯曲试验显示:各治疗组和模型组大鼠股骨的断裂载荷无明显的差距( $P>0.05$ )。弹性载荷和挠度方面,中药和西药治疗组较模型组明显提高( $P<0.05$ )。

3 讨论

3.1 骨质疏松症是以单位体积内骨组织量减少,骨皮质变薄、骨小梁减少、变细,骨微观结构退化、髓腔增宽、骨荷载降低等为特征的,骨的脆性增加以及易发生骨折的一种全身性骨骼疾病。临床上表现为腰背和四肢痛、脊柱畸形、易发生骨折等。根据病因不同其又有原发性骨质疏松症(包括 I 型、II 型)、继发性骨质疏松症和特发性骨质疏松症之分。

表 3 各组模型动物全身、腰椎、股骨 BMD 比较(g/cm<sup>3</sup>)

| 组别       | 腰椎             | 股骨             | 全身             |
|----------|----------------|----------------|----------------|
| 对照组      | 0.1604±0.0079  | 0.1901±0.0105  | 0.1885±0.0213  |
| 模型组      | 0.1336±0.011*  | 0.1511±0.0197* | 0.1524±0.0276* |
| 中药组      | 0.1338±0.0087* | 0.1751±0.016   | 0.1714±0.0137  |
| 中西医结合治疗组 | 0.1334±0.0107* | 0.1782±0.0255  | 0.1786±0.0231  |
| 西药组      | 0.1356±0.0153* | 0.1743±0.0219  | 0.1723±0.0277* |

注:与对照组比 \**P*<0.05,与模型组比☆*P*<0.05

表 4 各组模型动物血钙、血磷、AKP 比较表(mol/L)

| 组别       | 血钙             | 血磷             | AKP            |
|----------|----------------|----------------|----------------|
| 正常对照组    | 0.3092±0.0451  | 0.2735±0.0673  | 129.73±12.27   |
| 模型组      | 0.2086±0.017*  | 0.2024±0.0931* | 151.57±137.35* |
| 中药组      | 0.2924±0.1335☆ | 0.286±0.0476   | 126.6±50.16    |
| 中西医结合治疗组 | 0.306±0.0238☆  | 0.2758±0.0531  | 137.11±63.1431 |
| 西药组      | 0.2949±0.0127☆ | 0.2619±0.0498  | 129.71±57.111  |

注:与对照组比 \**P*<0.05,与模型组比☆*P*<0.05

表 5 大鼠股骨三点弯曲试验

| 组别       | 断裂载荷(N)        | 弹性载荷(N)        | 挠度(mm)         |
|----------|----------------|----------------|----------------|
| 对照组      | 199.18±41.862  | 79.6±6.1800    | 1.8012±0.1381  |
| 模型组      | 151.86±52.474* | 70.835±5.1733* | 1.5535±0.2561* |
| 中药组      | 155.4±27.829   | 77.3±6.8553☆   | 1.894±0.2316☆  |
| 中西医结合治疗组 | 156.56±51.402  | 74.535±9.0881  | 1.9511±0.2990☆ |
| 西药组      | 158.33±68.512  | 77.145±9.068☆  | 1.8506±0.2923☆ |

注:与对照组比 \**P*<0.05,与模型组比☆*P*<0.05

继发性骨质疏松症中以肾上腺皮质激素性骨质疏松症较多见。因为长期大剂量使用肾上腺皮质激素会使机体的水、盐、蛋白质、糖和脂肪代谢带来严重的不良反应,肾上腺皮质激素能造成骨代谢紊乱,诱发骨质疏松症。目前国内、外研究结果将肾上腺皮质激素性骨质疏松症的形成机制归纳为:① 减少肠钙吸收;② 影响性激素的生成分泌;③ 对肾脏钙、磷排泄的影响;④ 促进 PTH 生成;⑤ 间接影响维生素 D 的代谢;⑥ 对破骨细胞和成骨细胞的作用;⑦ 其他:肾上腺皮质激素尚能对具有骨吸收激励作用的细胞因子如:IL-1、IL-6、TNF-α 和

IGF 等产生作用,从而影响骨代谢<sup>[1-3]</sup>。现在临床上除了采用大剂量短期的冲击疗法、局部用药等方法外,并没有十分有效的防治肾上腺皮质激素性骨质疏松症的手段。西药中维生素 D、钙制剂和雌激素等有防治继发性骨质疏松症的疗效,但均不适合长期使用,且远期疗效亦不肯定。

传统中医将骨质疏松症归为“骨痿”、“骨痹”或“腰背痛”范畴。祖国医学认为:骨骼是人体的支架,其内有腔隙,藏骨髓。《素问·脉要精微论》称“骨者,髓之府”。《素问·应象大论》则更明确地说:“肾生骨髓,肾精充足,则骨髓生化

有源”,即人体的骨骼依赖骨髓的营养,骨髓为肾精所化生,肾(包括肾精、肾阴、肾阳)和骨的生长、发育、修复密切相关,肾精充足,则骨髓充盈,骨骼充实健壮。一旦因各种病理因素(诸如药物、营养、运动等)以及年老肾衰致使肾气衰弱,精不生髓,骨失所养,而致骨质脆弱。《素问·生气通天论》所谓:“肾气乃伤,高骨乃坏”,即将骨骼的退变和肾气(精)衰退联系起来。

鉴于中医将肾与骨紧密相连,早在《内经》中就已提出以补肾为主治疗骨病,后世亦基本延用了这一观点。近年来中药防治骨质疏松症不外乎补肾益精、补肾益肝、补肾健脾、补肾活血益气等方法。既往已有不少研究显示中药(主要是补肾中药)可以不同程度地防治肾上腺皮质激素性骨质疏松症<sup>[3]</sup>。

通过本次实验发现补肾中药能不同程度地改善糖皮质激素性骨质疏松症的临床症状。补肾中药在防治肾上腺皮质激素性骨质疏松症的疗效主要表现在调节体内钙磷代谢以及提高对承重起重要作用的股骨和腰椎等部位的BMD。但在短时间、大剂量使用糖皮质激素时,无论中、西药都不能完全防治骨质疏松症的产生。此时改变糖皮质激素的剂型、使用途径、运用的时间长短等,再配合使用中、西药治疗是比较合理有效的方法。

**3.2 根据本次实验结果补肾中药防治肾上腺皮质激素性骨质疏松症的机理主要表现在以下几个环节:**

1. 中药对性激素代谢的调整作用是其防治骨质疏松症的最主要的机制之一。本研究所多年来的实验早已证实补肾中药能防治由于肾上腺皮质激素引起的肾上腺皮质萎缩,肾上腺皮质功能减退。这促使我们设想补肾中药有可能通过对体内激素,包括性激素代谢的保护作

用发挥作用的。沈培芝等人的动物实验中就发现补肾中药预防和治疗组的大鼠血清睾酮水平明显高于地塞米松组大鼠,睾酮水平和防治效果之间可能存在某种正性关系。推测补肾中药介导血睾酮水平,进而抑制骨吸收,对骨形成没有明显促进作用<sup>[4]</sup>。

2. 实验还显示补肾中药能够纠正由于肾上腺皮质激素引起的低钙血症、升高血钙、血磷,防治低钙血症引起的继发性甲旁亢,抑制骨吸收,其中的机制可能是补肾中药调整性激素,提高血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平,促进肠钙的吸收。

3. 实验显示细胞因子与下血脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴有十分密切的联系,骨质疏松症的发生与细胞因子以及HPA轴也有着紧密的关系。细胞因子,主要是IL-1、IL-6的增加可直接作用于HPA轴,或通过某些细胞产生其他细胞因子,以旁分泌形式作用于HPA轴,使ACTH分泌明显增加,促进糖皮质激素释放,进而引起骨吸收<sup>[5]</sup>。本次实验就证实补肾中药对HPA轴的保护作用。据此可以认为补肾中药可能通过对HPA轴的调节保护作用,抑制以IL-1、IL-6等为主的骨吸收激动因子的活性而抑制骨质疏松症的生成和发展。

#### 参 考 文 献

- 1 刘和娣、李恩.糖皮质激素(GC)诱发骨质疏松的机制.中华骨科杂志,1994,14(4):233-235.
- 2 费震宇.白细胞介素-6骨质疏松症及其调节.中国中医骨伤科,1998,6(6):47-51.
- 3 费震宇,王文健.补肾中药治疗骨质疏松症研究近况.中国中医药科技,1999,6(4):277-278.
- 4 沈培芝,陈东煜,张戈,等.补肾中药防治地塞米松致雄性大鼠骨质疏松及其机制探讨.中国中西医结合杂志,1998,18(5):290-292.
- 5 韩利华,王金平,刘建,等.卵巢切除大鼠垂体ACTH细胞免疫细胞化学研究.中国骨质疏松杂志,1998,4(2):1-4.