

低剂量雌激素与中药联合用药有效防治大鼠去卵巢所致骨质丢失

崔燎 吴铁 刘晓青 刘钰瑜

【摘要】 目的 探讨低剂量雌激素与中药复方壮骨肾宝(ZGSB)联合用药防治大鼠去卵巢所致的骨质疏松。**方法** 4月龄SD大鼠行双侧卵巢切除术,建立骨质疏松动物模型。对照组行假手术。每组8只,共分6组,假手术组(Sham)和去卵巢组(OVX)均用蒸馏水(溶剂对照)灌胃,其余分别为:OVX+17 α -炔雌醇100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (高剂量雌激素组);OVX+17 α -炔雌醇30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (低剂量雌激素组);OVX+壮骨肾宝100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (壮骨肾宝组)和OVX+17 α -炔雌醇30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ +壮骨肾宝100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (联合用药组),灌胃给药。所有动物给药时间为10周,实验结束前,行体内双荧光标记,实验结束后,取胫骨近端松质骨不脱钙硬组织包埋,用骨组织形态计量学对骨的静态参数和动态参数进行图像分析及统计。**结果** 去卵巢后大鼠体重增加,子宫重量减轻,骨量减少,呈现高转换型的骨质疏松表现。雌激素高、低两组均可对抗去卵巢后出现的骨质疏松,但低剂量组作用较弱,两组均有刺激子宫作用。壮骨肾宝能部分增加去卵巢后大鼠的骨量,以促进骨合成为主,对破骨细胞的抑制作用较弱。低剂量雌激素与壮骨肾宝联合用药预防去卵巢大鼠骨质疏松的作用较佳,比单用雌激素或单用中药的效果明显,骨形态计量学主要参数与对照组接近,但对子宫仍有一定的刺激。**结论** 低剂量雌激素与壮骨肾宝联合用药能有效预防去卵巢大鼠发生的骨质疏松。

【关键词】 17 α -炔雌醇; 中药; 联合用药; 去卵巢大鼠; 骨质疏松; 骨组织形态计量学

Low dose estrogen combined with traditional Chinese medicine prevents osteoporosis in ovariectomized rats

CUI Liao, WU Tie, LIU Xiaoqing, et al. Department of Pharmacology, Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs. Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China

【Abstract】 Objective To determine whether low dose estrogen in combination with a mixture of traditional Chinese medicine can completely prevent bone loss in ovariectomized rats. **Methods** Four-month-old SD rats were sham as control (8 rats) or were ovariectomized (40 rats). The ovariectomized rats were treated either with 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ of mixture (ZGSB) and 30 and 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ of 17 α -ethynylestradiol alone, or ZGSB 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ in combination with 17 α -ethynylestradiol 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ for 10 weeks. Double *in vivo* fluorochrome labeling was given. The undecalcified longitudinal proximal tibial metaphyseal sections were processed and stained with Goldner's Trichrome for histomorphometric analysis of the bone. **Results** Body weights were increased and uterine weights were decreased markedly in OVX rats. The rats rapidly lost bone mass and developed high bone turnover after OVX, compared with the sham group. Bone mass was increased by 205% in the high dose estrogen treated group while it was increased by 105% in the low dose group by decreased osteoclast surface and bone turnover, but the two doses of estrogen stimulated uterine weight. ZGSB increased bone mass by 81% ($P < 0.01$) but did not influence osteoclast surface, nor did suppress mineral bone surface as strongly as estrogen did. When low dose estrogen combined with ZGSB was used the rats achieved completely preventive effects: increase of 290% in bone mass, decrease of 86% in bone turnover rate and decrease of 65% in osteoclast surface. The combined effect on preventing bone loss was equal to that the high dose estrogen alone had and that the sham control rats had. **Conclusion** Use of low dose estrogen plus traditional Chinese herbal medicine can completely prevent ovariectomized rats from rapid osteoporosis.

基金项目:广东省重点科技计划(A301030201)

作者单位:524023 湛江,广东天然药物研究与开发重点实验室(崔燎);广东医学院药理学教研室(吴铁、刘晓青、刘钰瑜)

【Key words】 17α -ethynylestradiol; Traditional Chinese medicine; Drug combination; Ovariectomized rats; Osteoporosis; Bone histomorphometry

雌激素替代疗法曾经是预防、治疗绝经期后骨质疏松症的首选疗法^[1,2],但由于雌激素长期应用引起的不良反应,特别是对子宫等骨骼外的器官产生的影响,可导致如子宫内膜癌等生殖系统癌症,使临床应用受到了限制^[3,4]。用低剂量雌激素疗法,有可能会降低生殖系统癌症的发病率,但能否达到抗骨质疏松的疗效及减低骨折发生率还不能确定。本研究探讨低剂量雌激素与有抗骨质疏松作用的中药复方制剂联合应用,观察这种联合疗法是否可以提高治疗骨质疏松的疗效而又不引起子宫等不良反应。实验选择的中药复方主要由淫羊藿、黄芪和白术等组成。我们已证明该复方对预防类固醇性骨质疏松疗效很好,但对去卵巢大鼠所致的骨质丢失的作用不理想,其原因可能与该中药制剂作用机制以促进骨形成为主,对破骨细胞的骨吸收影响较弱有关^[5,6]。去卵巢大鼠所致骨质疏松主要是以骨吸收为主,雌激素的主要作用是抑制破骨细胞的骨吸收。本实验目的是采用低剂量雌激素和该复方制剂联合应用,对去卵巢大鼠所致骨质疏松模型进行再研究,观察联合用药后的骨形态计量学的改变及其对子宫的影响,为骨质疏松的防治提供实验依据和理论依据。

材料和方法

1. 药品及试剂:壮骨肾宝胶囊(由淫羊藿、黄芪和白术等组成),由广东医学院医药科技开发中心提供; 17α -ethynylestradiol(17α -炔雌醇)、钙黄绿素(Calcein)、盐酸四环素、Goldner's 染色试剂(Iron hematoxylin、Anhydrous Ferric、Beibrich Scarlet、Acid Fuchsin 和 Fast green)均为美国 Sigma 公司产品;Methyl Methacrylate 为北京化学制品厂产品(批号 940117);Dibutyl phthalate 为广东汕头化学制品有限公司产品(批号 940112);Benzoyl peroxide 为湖北大学化学制品厂产品(批号 940302)。

仪器:低速锯(美国 Buechler LTD),硬组织切片机(德国 Leica RM2155),自动化数字图像分析仪及骨形态计量学测量软件(美国 DIAS, KSS Image);全自动血液生化测定仪;A240 电子天平(美国)。

2. 动物及其分组:实验用 SD 大鼠 4 月龄,体重(267 ± 20)g,购自广东南海实验动物中心,普通级。

饲料中钙含量为 1.33%,磷含量为 0.76%,饲养于室温 $24^{\circ}\text{C} \sim 26^{\circ}\text{C}$,相对湿度 67% 的清洁环境中,自由摄食和饮水。除假手术组外,其余大鼠行双侧卵巢切除术。次日将其随机分组,每组 8 只,然后即接受不同药物治疗。假手术组(Sham)和去卵巢组(OVX)均用蒸馏水(溶剂对照)灌胃,其余分别为:OVX + 17α -雌炔醇 $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (高剂量雌激素组)、OVX + 17α -雌炔醇 $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (低剂量雌激素组)、OVX + 壮骨肾宝 $100 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (壮骨肾宝组)和 OVX + 17α -雌炔醇 $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ + 壮骨肾宝 $100 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (联合用药组),灌胃给药,所有动物给药时间为 10 周,每周称体重 1 次。在动物处死(取骨标本)前 14 d 和 13 d 皮下注射 $25 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 盐酸四环素,处死前 4 d 和 3 d 皮下注射 $10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 钙黄绿素进行双荧光标记,以观察骨形成的动态参数。

3. 骨标本制备:大鼠以苯巴比妥麻醉后心脏抽血刺死(彻底抽血可使骨切片形态清晰),取出内脏,分别称其湿重。分离肌肉迅速取下胫骨,用慢速锯在近端作矢状打开髓腔,放入 10% 福尔马林缓冲液固定,然后脱水,脱脂作塑料包埋^[7]。用硬组织切片机分别切下不脱钙 $4 \mu\text{m}$ 和 $8 \mu\text{m}$ 切片, $4 \mu\text{m}$ 切片用 Goldner's Trichrome 染色封片,进行骨计量学静态参数和破骨细胞测量。 $8 \mu\text{m}$ 切片不染色封片作荧光观察进行骨计量学动态参数测量。

4. 胫骨近端松质骨组织形态计量学参数测量、图像分析及统计:采用全自动图像分析系统(OsteoMeasure; OsteoMetrics, Inc, USA),按国际骨形态计量参数测量的定义和计算标准^[8],测量胫骨近端次级骨小梁形成区(Secondary spongiosa)静态参数和动态参数。静态参数包括骨组织面积(TV, mm^2)、骨小梁面积(BV, mm^2)、骨小梁表面周长(BS, mm)及其相应计算参数。计算参数为百分骨小梁面积(BV/TV, %)。骨小梁数目(TBN/mm)、骨小梁厚度(TBW, μm)和骨小梁分离度(TBSp, μm);破骨细胞周长(OC.Pm)及其指数(OC.Pm/BS, %)。动态参数包括单荧光总长(SL.Pm)、双荧光总长(DL.Pm)和二次荧光标记间距(IrL.Wi, μm)及其计算参数:百分矿化表面周长(百分荧光标记周长, MS/BS, %)、矿化沉积率(MAR, $\mu\text{m}/\text{d}$)、骨形成率 BFR/BS(表示骨表面形成率, $\mu\text{m}/\text{d} \times 100$)、骨形成率 BFR/BV(表示骨转换程

度, %/年)和骨形成率 BFR/TV(表示骨组织形成率, %/年)。所有数据以均数 ± 标准差表示, 用方差分析和 q 检验, $P < 0.05$ 差异有显著性。

结 果

1. 实验药物对去卵巢大鼠的体重和子宫重量的影响

实验药物对去卵巢大鼠的体重和子宫重量的影响见表 1。从表 1 结果可见, 去卵巢大鼠(OVX)体重明显增加 ($P < 0.01$), 子宫重量明显减轻 ($P < 0.01$)。17 α -炔雌醇(EE)高剂量组($100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)明显降低去卵巢大鼠体重, 低剂量组($30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)对去卵巢大鼠体重影响不大, 但两组均可增加子宫重量, 低剂量组增加子宫的重量稍轻, 但两组比较差异无显著性。

中药壮骨肾宝对去卵巢大鼠体重和子宫重量无明显影响, 与低剂量雌激素组联合用药降低去卵巢

大鼠体重 ($P < 0.01$), 对子宫也有增重作用 ($P < 0.01$), 但与单独应用雌激素比较, 差异无显著性。

表 1 实验药物对去卵巢大鼠的体重和子宫重量的影响

组别	实验前体重(g)	实验后体重(g)	子宫重量(g)
对照组	287.5 ± 17.1	318.1 ± 16.2	0.68 ± 0.21
去卵巢对照组	296.2 ± 25.3	375.6 ± 37.2 ^{##}	0.17 ± 0.05 [#]
雌激素(高)	293.1 ± 22.0	300.0 ± 18.9 ^{**}	0.65 ± 0.09 ^{**}
雌激素(低)	293.3 ± 14.7	349.3 ± 41.8	0.57 ± 0.23 ^{**}
壮骨肾宝组	294.0 ± 20.3	392.5 ± 24.8 [#]	0.14 ± 0.04
联合用药组	291.2 ± 22.5	323.1 ± 22.0 ^{**}	0.53 ± 0.11 ^{**}

注: 与对照组比较[#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与去卵巢组比较

^{**} $P < 0.01$

2. 实验药物对去卵巢大鼠的胫骨近端松质骨形态计量学静态参数和动态参数的影响

实验药物对去卵巢大鼠的胫骨近端松质骨形态计量学静态参数的影响见表 2, 对动态参数的影响见表 3。

表 2 实验药物对去卵巢大鼠的胫骨近端松质骨形态计量学静态参数的影响

组别	动物数 (只)	骨小梁面积 (%)	骨小梁厚度 (μm)	骨小梁数目 (#/mm)	骨小梁间隙 (μm)	破骨细胞周长 (%)
对照组	8	19.75 ± 3.5	59.1 ± 6.1	3.35 ± 0.58	274.1 ± 55.1	1.2 ± 0.2
去卵巢对照组	8	5.11 ± 1.71 ^{##}	60.7 ± 5.2	0.82 ± 0.42 ^{##}	1506.6 ± 898.3 ^{##}	4.6 ± 2.9 ^{##}
雌激素(高)	8	15.62 ± 3.87 ^{**}	56.5 ± 3.1	2.76 ± 0.66 ^{**}	321.4 ± 81.4 ^{**}	1.5 ± 0.6 ^{**}
雌激素(低)	8	10.48 ± 3.41 ^{**}	56.6 ± 4.3	1.60 ± 0.52 ^{**}	613.2 ± 182.2 ^{**}	2.1 ± 0.6 ^{**}
壮骨肾宝组	8	9.25 ± 3.0 ^{**}	66.6 ± 2.5 ^{**}	1.39 ± 0.44	719.2 ± 258.2	3.8 ± 0.9
联合用药组	8	19.94 ± 3.01 ^{**}	66.1 ± 4.7 ^{**}	3.02 ± 0.38 ^{**}	270.2 ± 44.3 ^{**}	1.2 ± 0.5 ^{**}

注: 与对照组比较^{##} $P < 0.01$; 与去卵巢组比较^{**} $P < 0.01$

表 3 实验药物对去卵巢大鼠的胫骨近端松质骨形态计量学动态参数的影响

组别	动物数 (只)	荧光标记周长百分率 (%)	矿化沉积率 ($\mu\text{m}/\text{d}$)	单位骨小梁周长 骨形成率 ($\mu\text{m}/\text{d} \times 100$)	单位骨小梁 面积骨形成率 (%/年)	单位骨组织面积 骨形成率 (%/年)
对照组	8	5.5 ± 3.7	1.4 ± 0.2	8.5 ± 6.1	84.4 ± 57.4	16.1 ± 9.8
去卵巢对照组	8	15.2 ± 8.2 ^{##}	2.1 ± 0.4 ^{##}	31.6 ± 17.0 ^{##}	311.6 ± 153.5 ^{##}	14.9 ± 8.7
雌激素(高)	8	3.1 ± 2.7 ^{**}	1.2 ± 0.4 ^{**}	4.6 ± 4.3 ^{**}	49.6 ± 47.4 ^{**}	6.6 ± 5.3 ^{**}
雌激素(低)	8	3.2 ± 2.3 ^{**}	1.3 ± 0.4 ^{**}	4.8 ± 3.0 ^{**}	53.6 ± 35.4 ^{**}	4.8 ± 3.3 ^{**}
壮骨肾宝组	8	7.1 ± 3.6 [*]	1.3 ± 0.3 ^{**}	10.0 ± 6.3 [*]	92.2 ± 57.9 [*]	9.4 ± 8.8
联合用药组	8	4.2 ± 3.8 ^{**}	1.2 ± 0.2 ^{**}	4.9 ± 4.7 ^{**}	45.3 ± 43.4 ^{**}	8.3 ± 7.2

注: 与对照组比较^{##} $P < 0.01$; 与去卵巢组比较^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$

去卵巢大鼠组骨组织形态计量学的影响特点: 从表 2 的结果可见, 去卵巢大鼠与对照大鼠相比, 10 周后骨量丢失 74% ($P < 0.01$), 骨小梁数目降低 75% ($P < 0.01$), 骨小梁分离度增加 509% ($P < 0.01$), 伴随明显的破骨细胞周长增加 282%, ($P < 0.01$)。从表 3 的结果可见, 去卵巢大鼠与对照大鼠相比, 反映骨形成指标明显增加: 矿化表面周长 MS/

BS(%)增加 174% ($P < 0.01$), 矿化沉积率 MAR 增加 45% ($P < 0.01$), 骨形成率 BFR/BV 增加 269% ($P < 0.01$)。

17- α 炔雌醇对去卵巢大鼠组骨组织形态计量学的影响特点: 从表 2 的结果可见, 与去卵巢大鼠组相比, 17- α 炔雌醇增加去卵巢大鼠的骨量(BV)和骨小梁数目。高、低剂量组分别增加骨量 205% 和 105%

($P < 0.01$), 低剂量组与高剂量组比较骨量降低33% ($P > 0.05$), 骨小梁数目减少47% ($P < 0.05$)、骨小梁间隙增加91% ($P < 0.05$), 呈剂量关系。高、低剂量组均明显抑制去卵巢后破骨细胞周长(降低53%, $P < 0.05$)。从表3的结果可见, 17- α 炔雌醇高、低剂量组与去卵巢大鼠组相比, 反映骨形成及骨转换指标明显抑制, 荧光周长百分率分别被抑制80%和79% ($P < 0.01$); 矿化沉积率分别被抑制44%和38% ($P < 0.01$); 单位骨小梁周长骨形成率分别被抑制86%和85% ($P < 0.01$); 单位骨小梁面积骨形成率分别被抑制84%和83% ($P < 0.01$)。

中药壮骨肾宝对去卵巢大鼠组骨组织形态计量学的影响特点: 表2可见, 与去卵巢大鼠组相比, 中药壮骨肾宝组也能增加去卵巢后大鼠的骨量, 增加81% ($P < 0.01$), 骨小梁厚度增加24% ($P < 0.05$)和骨小梁数目增加38% ($P < 0.01$), 降低骨小梁间隙(38%, $P < 0.05$)。而对破骨细胞周长无明显影响。表3可见, 中药壮骨肾宝组与去卵巢大鼠组相比, 反映骨形成指标骨小梁表面荧光周长百分率减少50%, 但差异无显著性; 矿化沉积率减少37% ($P < 0.01$); 单位骨小梁周长骨形成率减少66% ($P < 0.05$); 单位骨小梁面积骨形成率减少71% ($P < 0.01$)。

联合用药组对去卵巢大鼠组骨组织形态计量学的影响特点: 表2可见, 与去卵巢大鼠组相比, 联合用药组可使去卵巢大鼠的骨量明显增加, BV百分率增加了290% ($P < 0.01$), 与假手术对照组的骨量十分接近, 并明显高于低剂量雌激素组的骨量。骨小梁厚度增加23% ($P < 0.05$)和骨小梁数目增加199% ($P < 0.01$), 骨小梁间隙降低了77% ($P < 0.01$)。同时, 联合用药组明显抑制去卵巢后破骨细胞周长(降低65%, $P < 0.01$)。表3可见, 联合用药组与去卵巢大鼠组相比, 反映骨形成指标骨小梁表面荧光周长百分率减少70% ($P < 0.01$); 矿化沉积率减少44% ($P < 0.01$); 单位骨小梁周长骨形成率减少83% ($P < 0.01$); 单位骨小梁面积骨形成率减少86% ($P < 0.01$)。

讨 论

1. 去卵巢后大鼠体重增加, 骨量减少, 子宫重量减轻

结果显示4月龄大鼠去卵巢10周后体重明显增加, 子宫重量减轻。胫骨近端松质骨骨组织形态计量学测定可见骨量和骨小梁数目显著减少, 骨小

梁分离度增加和破骨细胞周长明显增加, 骨表面吸收增多, 骨形成率和转换率增高, 呈现高转换型的骨质疏松表现。高转换型的骨质疏松与破骨细胞活性增加, 骨吸收加速, 骨形成增加跟不上而导致骨量丢失有关。骨量丢失与雌性大鼠双侧卵巢切除后引起体内雌激素迅速降低密切相关。雌性大鼠双侧卵巢切除而导致骨骼的改变与绝经期后妇女的改变相似^[9]。大鼠去卵巢后引起体重增加是因为与体内雌激素减少引起脂代谢异常有关, 雌激素降低可引起血脂和总胆固醇升高, 此作用与人体所观察到绝经期后由于雌激素减少引发心血管疾病相似^[10]。去卵巢后引起子宫萎缩, 重量减轻则与雌激素缺乏有关。

2. 雌激素可对抗去卵巢后出现的骨质疏松, 但明显刺激子宫

17 α -炔雌醇以100 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 预防用药可完全对抗去卵巢后出现的骨吸收增加和骨转换率增高, 有效预防骨量丢失。然而此剂量雌激素明显抑制动物生长发育、刺激子宫增生。而当17 α -炔雌醇以30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 低剂量应用时, 对动物生长发育没有明显影响, 对子宫刺激作用稍轻, 也可部分对抗去卵巢后的骨量丢失。与高剂量相比, 防止骨量丢失的作用稍弱, 对破骨细胞的抑制作用也较弱, 因此, 预防骨质疏松的作用不及高剂量组。临床上也考虑用低剂量雌激素来治疗绝经期后骨质疏松症, 希望能避免雌激素长期应用引起的子宫内膜癌等不良反应, 降低生殖系统癌症的发病率。研究中发现低剂量的雌激素对子宫还有一定的刺激作用, 用于防治骨质疏松不理想。因此, 笔者认为低剂量的雌激素治疗骨质疏松最好能与其他能促进骨形成的药物合用, 希望既能增加其抗骨质疏松的作用, 同时对子宫的刺激又小, 能减轻其不良反应。

3. 壮骨肾宝能增加去卵巢后大鼠的骨量, 但对破骨细胞的抑制作用较弱

本实验结果表明, 中药壮骨肾宝能部分增加去卵巢后大鼠的骨量, 其增加骨量的百分率与低剂量的雌激素作用相似, 但对去卵巢大鼠的子宫无刺激性。与雌激素的作用相比, 壮骨肾宝对破骨细胞的活性没有抑制作用, 而骨形成的几个指标如骨小梁表面荧光周长百分率, 单位骨小梁周长骨形成率, 单位骨小梁面积骨形成率和单位骨小梁体积骨形成率均显示比单用雌激素高, 提示了其骨量增加是由于对去卵巢后大鼠高骨形成率的抑制没有雌激素明显。因此, 壮骨肾宝可能是通过促进了骨形成而达

到预防骨质疏松的作用的。我们过去的研究也证明了这一点^[5,6],我们曾经加大中药的剂量进行过研究,但中药的剂量再大,也不能使骨量达到对照组水平。主要原因就是中药壮骨肾宝对去卵巢后大鼠破骨细胞没有影响,不能阻止去卵巢后大鼠骨的高速吸收。用低剂量的雌激素抑制这种骨吸收,再用中药壮骨肾宝促进骨形成,是联合用药的主要思路。

4. 联合用药可完全地阻止去卵巢大鼠骨量的丢失,骨量与对照组接近

本实验结果表明,中药壮骨肾宝与低剂量雌激素联合用药组能明显增加去卵巢后大鼠的骨量和骨小梁数目,减少骨小梁分离度,其增加骨量的效应比单独应用高剂量雌激素的作用明显,与假手术对照组的骨量接近。联合用药对去卵巢后大鼠体重增加有抑制作用,对子宫仍有一定的刺激性。用骨组织形态计量学分析联合用药的骨药理作用发现,联合用药对去卵巢大鼠的破骨细胞活性有明显抑制作用。该作用比单用低剂量雌激素的作用还强,使破骨细胞的活性接近对照组。联合用药对去卵巢大鼠的骨小梁表面荧光周长百分率,单位骨小梁周长骨形成率,单位骨小梁面积骨形成率和单位骨小梁体积骨形成率也有明显的降低作用。这些作用可能与其抑制破骨细胞活性后,降低了由破骨细胞介导的骨形成的偶联作用,从而降低骨转换率,促进了骨量。

联合用药组骨小梁面积增加的效应超过了高剂量雌激素的作用,刚好是低剂量雌激素单独用药和壮骨肾宝单独用药的总和,骨小梁厚度,骨小梁数目,骨小梁间隙和破骨细胞周长百分率也刚好与对照组接近,提示了该组药方可有效地预防去卵巢大鼠的骨质疏松。由于观察到该复方制剂对大鼠子宫

还有一定的刺激性,在临床应用方面有缺陷。因此将雌激素的剂量再降低,或换一种雌激素再进行研究很有必要,争取找到更完善,更理想的预防和治疗骨质疏松的新配方。

参 考 文 献

- 1 Christiansen C. Treatment of osteoporosis. In: Lobo RA (ed). Treatment of postmenopausal woman, basic and clinical aspects. New York: Raven Press, 1994. 183-195.
- 2 Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, et al. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in United States. Ann Intern Med, 1999, 130: 545-553.
- 3 Richard LN, Mary T, Jane K, et al. Bone mineral density and the subsequent risk of cancer in the NHANES I follow-up cohort. BMC Cancer, 2002, 2: 22-31.
- 4 Simone D, Janine S, Diana MB, et al. Time-related effects of estrogen withdrawal on proliferation and cell death-related events in MCF-7 xenografts. Cancer, 1999, 81: 309-313.
- 5 吴铁, 李青南, 胡彬, 等. 壮骨胶囊防治类固醇大鼠肾阳虚的实验研究. 中国骨质疏松杂志, 1999, 5: 76-82.
- 6 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影响的定量研究. 中国骨质疏松杂志, 1997, 3: 68-71.
- 7 Baron R, Vignery A, Neff L, et al. Processing of undecalcified bone specimens for bone histomorphometry. In: Recker RR (ed.) Bone histomorphometry: techniques and interpretation. CRC, Boca Raton, Florida, 1983. 22-28.
- 8 Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Committee. J Bone Miner Res, 1987, 2: 595-610.
- 9 Wronski TJ, Dann LM, Scott KS, et al. Long-term effects of ovariectomy and aging on the rat skeleton. Calcif Tissue Int, 1989, 45: 360-366.
- 10 Lobo A. Benefits and risks of estrogen replacement therapy. Am J Obstet Gynecol, 1995, 156: 1313-1322.