

舒骨康煎剂治疗去势后大鼠骨质疏松的实验研究

贾经汉 刘继权 邱新建 张志

中图分类号: R243 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)01-0060-03

摘要:目的 研究舒骨康煎剂治疗去势大鼠骨质疏松症的疗效,并探讨其作用机理。方法 取 10 月龄的雌性 SD 大鼠,将 SD 大鼠切除卵巢制作绝经后骨质疏松症动物模型,用中药组方舒骨康水煎剂灌胃治疗,并与西药尼尔雌醇治疗组进行对照,观察其对骨质疏松的治疗后骨密度的变化。结果 舒骨康煎剂具有抑制骨矿丢失,增加骨密度,改善骨生物力学等指标的作用,其作用机制尚待进一步研究。结论 舒骨康煎剂对去势大鼠的骨质疏松症具有治疗作用,可提高骨密度值,改善骨的生物力学性能。推测其作用可能是通过改变体内激素水平来实现的。

关键词: 去势大鼠; 骨质疏松; 中药治疗

The experimental study of SHUGUKANG decoction on the treatment of osteoporosis in ovariectomized rats

JIA Jinghan, LIU Jiquan, QIU Xinjian, et al. Department of Orthopaedics, The Affiliated Reikang Hospital of Guangxi Chinese Medicine College, Nanning 530011, China

Abstract: **Objective** The experimental study was carried out to prove the efficacy of SHUGUKANG Decoction in ovariectomized rats and to investigate its mechanism. **Methods** After 10 months of operation, female SD rats were Ovariectomized, used SHUGUKANG Decoction treatment and compared the Nylestriol treatment group. Observed on the treatment of osteoporosis, bone mineral content, bone strength changes. **Results** The SHUGUKANG Decoction can inhibit the bone mineral loss, increase bone density and improve bone biomechanics other indicators of the role. Its mechanism is to be studied further. **Conclusions** SHUGUKANG Decoction effectively prevents bone loss and obviously increase bone biomechanical properties in OVX rats. Its role could be changed through the body's hormone levels.

Key words: Ovariectomized rats; Osteoporosis; TCM therapy

绝经后骨质疏松症是中老年妇女常见的骨代谢疾病。通过建立骨质疏松症的动物模型,筛选有效治疗药物,探索药物的作用机制具有重要意义。健脾胃益肝肾是中医治疗此骨质疏松症的方法之一,本实验将健脾胃益肝肾的中药舒骨康应用于去势大鼠的骨质疏松模型,观察其对大鼠骨密度的影响,探讨舒骨康治疗绝经后骨质疏松症的作用。

1 材料和方法

1.1 材料

实验地点在广西中医学院动物实验中心。实验用药为自拟中药舒骨康(主要成分:仙灵脾、淮山药、鹿角片、骨碎补、菟丝子、蛇床子、杜仲、锁阳、黄精、

黄芪)。水煎制成浓度为 2 g/ml 生药的药液,4℃冰箱保存备用。尼尔雌醇片剂,上海华联制药有限公司生产,批号第 012090。使用前配成浓度为 0.01 mg/ml 的溶液。试验动物选用健康雌性 10 月龄 SD 大鼠 60 只,体质量(280 ± 20)g,由广西医科大学动物中心提供(许可证编号:SCXK 桂 2003-003)。饲养环境:室内温度控制在(20 ± 2)℃。饲料:基础饲料由广西中医学院动物实验中心提供。

1.2 动物分组和造模

60 只 10 月龄 SD 雌性大鼠随机分为假手术组、模型组、西药组(尼尔雌醇组)、低中药组和高中药组,每组 12 只。假手术组 0.25%戊巴比妥钠 25 mg/kg 腹腔麻醉,在严格要求无菌操作下,取腹侧切口,进入腹腔,摘除少许小肠系膜后,仔细止血逐层缝合切口。其余各组均在相同条件下完整摘除双侧卵巢

后 , 仔细止血逐层缝合切口。术后连续 3 d 肌注硫酸庆大霉素注射液 , 每只大鼠每天 1 万 U。

1.3 动物给药与喂养

术后第 7 天开始灌胃 , 共持续 70 d。其中模型组、正常组每只每天以蒸馏水 9 ml/kg 灌胃。尼尔雌醇按人鼠体表面积比率折算 1 倍等效剂量^[1] , 合 0.09 mg/kg , 临用前研碎 , 用蒸馏水配成 0.01 mg/ml 的混悬液 , 每周 1 次(周内第 1 天使用) , 其余时间每天灌胃蒸馏水 9 ml/kg ; 舒骨康低、高剂量每天分别灌胃生药 9 g/kg、18 g/kg(分别为 1 倍和 2 倍临床等效剂量) , 每日 1 次 ; 低剂量组灌胃前将煎液用蒸馏水稀释 1 倍。各组大鼠同样环境中分笼饲养 , 自由摄水食 , 每周称体质量 1 次 , 并随体质量调整药量。给药时间长短既试验期。

1.4 观察指标

骨密度(BMD) : 用 Lunar 双能 X 线骨密度仪测定全身骨密度和脊柱、股骨骨密度。

1.5 统计学处理

数据用 PEMS 3.0 统计软件包处理。所有资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示 , 组间差异显著性用 *P* 检验判断。

2 结果

2.1 试验动物一般情况

本实验有 60 只大鼠参加 , 最终纳入分析 56 只 , 除模型组外 , 其余 4 组各脱失 1 只。各组大鼠体重均有不程度的增加 , 但是各组间差异无显著性。

2.2 对骨密度的影响

各组持续饲养 70 d 后采用 Lunar 双能 X 线骨密度仪测定全身骨密度和脊柱、股骨骨密度 , 见表 1。由表 1 可见 : 实验后全身 BMD : 舒骨康高剂量组、舒骨康低剂量组和假手术组均高于模型组(*P* < 0.01) , 差异有统计学意义 ; 尼尔雌醇组明显高于模型组(*P* < 0.05)。脊柱 BMD : 舒骨康高剂量组、舒骨康低剂量组和假手术组均高于模型组(*P* < 0.05) , 尼尔雌醇组与模型组比较差异无显著性(*P* > 0.05)。股骨 BMD : 舒骨康高剂量组、舒骨康低剂量组、假手术组和尼尔雌醇组均高于模型组 , 差异均有统计学意义。表明舒骨康煎剂能不同程度增加骨密度 , 使去势大鼠的骨矿含量增多。全身及脊柱、股骨 BMD 中药舒骨康高剂量组略高于尼尔雌醇组和假手术组(*P* > 0.05) , 差异无统计学意义。全身及脊柱、股骨 BMD 中药舒骨康低剂量组高于尼尔雌醇组(*P* > 0.05) , 差异无统计学意义。全身及脊柱、股骨 BMD 中药舒骨康高剂量组高于低剂量组但差异无

统计学意义。

表 1 药物对大鼠全身、脊柱和股骨骨密度的影响(g/cm²)

组别	大鼠数(只)	全身 BMD	脊柱 BMD	股骨 BMD
假手术组	11	0.1517 ± 0.0055**	0.1276 ± 0.0081 *	0.1485 ± 0.0063**
模型组	12	0.1451 ± 0.0067	0.1179 ± 0.0068	0.1350 ± 0.0043
尼尔雌醇组	11	0.1524 ± 0.0066 *	0.1222 ± 0.0085	0.1466 ± 0.0078**
低剂量组	11	0.1565 ± 0.0054**	0.1273 ± 0.0064 *	0.1534 ± 0.0097**
高剂量组	11	0.1559 ± 0.0034**	0.1257 ± 0.0044 *	0.1587 ± 0.0069**

注 : 与模型组比较 , * *P* < 0.05 , ** *P* < 0.01

3 讨论

骨质疏松症是以骨量减少 , 骨的显微结构退化 , 导致骨的脆性增加 , 易于骨折的一类疾病^[2]。现代医学认为 , 绝经后骨质疏松症是一种与雌激素缺乏有关的疾病 , 治疗多采用雌激素替代疗法、维生素 C、钙剂、降钙素、氟制剂等。雌激素替代治疗是目前绝经后骨质疏松症患者治疗中疗效较为确切的治疗方案 , 但可导致乳房胀痛、阴道出血和增加患乳腺癌、子宫癌的危险性 , 而此种替代在理论上又需要长期进行 , 因此限制了其临床应用 , 探索新的有效的绝经后骨质疏松治疗手段是十分必要的。

中医学认为“肾主骨” , 骨质疏松虽然在中医典籍中无明确记载 , 但与“骨痿”、“腰腿痛”等疾病相类似 , 与肝肾虚、脾虚有较大关系。“肾为先天之本 , 主骨藏精生髓” ; “肝主筋、藏血 , 肝肾同源 , 精血互生” , “脾主四肢 , 主运化 , 为气血生化” , 由于年老体衰 , 肾中精气渐亏 , 兼后天脾胃功能减退 , 致气血生化不足 , 无以资助先天已亏之肾气 , 致骨髓化生乏馈而使骨空髓少 , 易发骨折。于是中医药常采用补益肝肾 , 健脾助运法 , 本实验从整体考虑进行组方。

舒骨康煎剂(仙灵脾、淮山药、鹿角片、骨碎补、菟丝子、蛇床子、杜仲、锁阳、黄精、黄芪) 是笔者多年临床用于治疗骨质疏松症的经验方 , 根据“肾主生髓”的理论和老年病“脾胃虚弱”的病理生理特点配伍而成 , 具有补肾填精、健脾益气的功效。方中以仙灵脾、淮山药、鹿角胶、黄芪为君药 , 补肾益精、健脾益气 ; 骨碎补、锁阳、蛇床子、杜仲补肾健骨 , 增强补肾之功 ; 山药兼顾脾胃 , 以养后天 ; 仙灵脾、蛇床子温补肾阳 , 黄精补肾健脾 , 黄芪益气补中诸药合用共收补肾健脾之功 , 使肾精得充 , 骨筋濡养有渠 , 不失为治疗骨质疏松症的有效方法。而且舒骨康胶囊的组成药物中大部分已被现代研究证实具有防治骨质疏

松的作用:王金台和郝新洁^[3]研究显示,5 mg/ml 的心叶淫羊藿水提液可以促进成骨细胞的增殖,其中的单体成分淫羊藿苷可以促进成骨细胞的分化及矿化,并能促进骨髓基质细胞向成骨细胞分化,在基因水平上促进 BMP2-mRNA 的表达。刘剑刚等^[4]研究骨碎补总黄酮能明显提高具有升高大鼠的骨密度和提高血钙含量的作用,表明骨碎补对去卵巢所致的骨质疏松具有明显的防治作用。张巧艳等^[5,6]通过研究蛇床子对成骨细胞功能的影响,表明蛇床子可以通过降低 NO、IL-1 和 IL-6 的水平,部分调节成骨细胞的功能,减少了对破骨细胞前体细胞生长分化的刺激作用,减少了破骨细胞的数目和破骨性的骨吸收作用,从而减少骨质的丢失。高晓燕等^[7]发现锁阳对成骨样细胞的增殖具有显著的促进作用。林晓生等^[8]总结了黄芪治疗骨质疏松症的文献,认为黄芪是临床上常用的补益药,在治疗骨质疏松的方药中出现频繁,现代药理实验亦已证实,黄芪对骨质疏松症的预防和治疗有较好的效果。黄芪能“促进蛋白质合成”,从而促使胶原蛋白合成增加,促进成骨细胞分泌类骨质,黄芪有抑制破骨细胞的功能,同时也促进骨形成的补骨功效。蔡西国和赵素霞^[9]研究表明菟丝子黄酮能够显著抑制去卵巢大鼠的骨代谢增强,调整骨形成和骨吸收的关系,对去卵巢造成的骨质疏松有明显的防治作用。

将雌性大鼠卵巢切除造成骨质疏松模型是研究绝经后骨质疏松症的经典模型,它能正确地模拟女性由于雌激素缺乏而引起的骨质疏松的临床特征。本次实验中,模型组大鼠全身 BMD、脊柱 BMD 和股骨 BMD 较正常对照组明显下降,差异均有统计学意义,说明大鼠骨质疏松模型已建立。BMD 降低是骨质疏松时骨变化的重要特征,国内外学者一致认为

双能 X 线骨密度仪是测量大鼠 BMD 的精确、有效方法^[10],本实验采用双能 X 线密度仪对大鼠全身、脊柱和股骨进行了检测,结果显示,舒骨康中药组与假手术组 BMD 均明显高于模型组。尼尔雌醇组全身和股骨 BMD 高于模型组。尼尔雌醇组全身和股骨 BMD 高于模型组。这表明连续用药 70 d 后去势大鼠骨骼在骨量上得到了很大改善,与正常大鼠及雌激素治疗的绝经后大鼠无异。这提示中药舒骨康能提高大鼠骨骼骨量,有效地防治大鼠切除卵巢后引起的骨质疏松,避免或减少骨折的发生。

【参考文献】

- [1] 苗明三.实验动物和动物实验技术.北京:中国中医药出版社,1997:143-144.
- [2] 刘忠厚.骨质疏松学.北京:科学出版社,1998:508.
- [3] 王金台,郝新洁.仙灵脾治疗绝经后骨质疏松症的理论基础与药理研究.青岛医药卫生,2002,34(4):304-305.
- [4] 刘剑刚,谢雁鸣,徐哲,等.骨碎补总黄酮的活血化瘀作用及对实验性微循环障碍和骨质疏松症的影响.中国骨质疏松杂志,2006,11(1):46-49.
- [5] 张巧艳,秦路平,黄宝康,等.蛇床子总香豆素对去卵巢大鼠骨质疏松症的作用.中国中药杂志,2003,38(2):101.
- [6] 张巧艳,秦路平,田野苹,等.蛇床子总香豆素对成骨细胞产生 NO、IL-1 和 IL-6 的影响.中国中药杂志,2003,38(5):345.
- [7] 高晓燕,孟艳彬,赵春颖.补肾中药对成骨样细胞 UMR106 增殖的影响.承德医学院学报,2002,19(1):2-9.
- [8] 林晓生,曹顺海,王健.黄芪及其制剂对骨质疏松症的治疗作用.中医正骨,2008,20(7):77-78.
- [9] 蔡西国,赵素霞.菟丝子黄酮干预去卵巢大鼠骨代谢研究.中药药理与临床,2007,23(6):27-29.
- [10] 王洪复,翁世芳,黄克.大鼠骨密度测定方法及其在骨质疏松模型建立中的应用.中国骨质疏松杂志,1995,1(1):8-10.

(收稿日期:2008-06-02)