

大黄酸-雌酮对去卵巢大鼠骨质量的保护作用

唐存贵 李灵芝 金鑫 王越 崔颖 张永亮

中图分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)06-0484-06

摘要: 目的 观察新型雌激素衍生物—大黄酸-雌酮对去卵巢大鼠骨质量的保护作用及其对子宫的雌激素样作用,以评价大黄酸-雌酮的抗骨质疏松活性。方法 6 月龄 Wistar 雌性未孕大鼠 48 只,分为假手术组、去卵巢模型组、雌酮组、大黄酸-雌酮高、中、低 3 个剂量组,除假手术组外其余各组均行双侧卵巢切除,给药 24 w 后,测定大鼠全身及脊柱骨密度、骨矿盐含量、股骨生物力学及骨羟脯氨酸、骨钙含量和观察大鼠股骨远端和子宫的形态学变化。结果 大黄酸-雌酮 3 个剂量组大鼠全身及脊柱骨密度、骨矿物含量、最大压缩载荷、最大压缩应力、骨羟脯氨酸含量及股骨远端骺板下小梁骨体积均明显高于模型组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);除骨体积少于雌酮组外,其余指标与雌酮组无明显差异;3 组子宫重量、直径和内膜厚度明显小于雌酮组和假手术组,与模型组无明显差异。结论 大黄酸-雌酮在本实验剂量范围内与雌酮一样能显著改善去卵巢大鼠骨质量,而对子宫的刺激作用远远低于雌酮。

关键词: 大黄酸; 雌酮; 骨质疏松; 骨质量

Protective effect of rhein-estrone on the bone quality of ovariectomized rats TANG Cungi, LI Lingzhi, JIN Xin, et al. Medical College of Chinese people's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China

Corresponding author: LI Lingzhi, Email: llzhx@yahoo.cn; ZHANG Yongliang, Email: zhang78127@tom.com

Abstract: **Objective** To observe the protective effect of rhein-estrone, a novel hybrid compound of estrone and rhein, on the bone quality of ovariectomized (OVX) rats and its estrogen-like effect on the uterine, for evaluating its anti-osteoporosis activity. **Methods** Forty-eight 6-month-old wistar unpregnant female rats were divided into sham operating group, OVX model group, estrone group, rhein-estrone groups with high-, moderate-, or low-dose of rhein-estrone. Rats were ovariectomized in all groups except in sham operating group. After a 24-week drug administration, rat bone mineral density of the whole body and the spine, bone mineral content (BMC), biomechanic properties of the femur, contents of hydroxyproline and calcium, morphology of the distal femur and the uterus were examined. **Results** Compared to ovariectomized model rats, a significant increase in BMD of total body and the spine, BMC, maximum compress load, maximum compress stress, contents of hydroxyproline, and bone volume of the trabecular bone were observed in rats treated with three dosages of rhein-estrone ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Except for low bone volume compared to that in estrone group, other parameters were not different. The weight, diameter and endometrium thickness of the uterus in rats treated with three dosages of rhein-estrone were significantly less than those in estrone and sham groups, but were no difference compared to those in OVX model group. **Conclusion** Rhein-estrone significantly improved bone quality of OVX rats in the range of experimental dosages, as did by estrone. But its stimulating effect on the uterus was far less than estrone's.

Key words: Rhein; Estrone; Osteoporosis; Bone quality

基金项目: 天津市自然科学基金课题(033609811); 中国博士后科学基金面上项目(20080441340)

作者单位: 300162 天津, 武警医学院 (唐存贵、李灵芝、金鑫、王越、崔颖、张永亮); 天津市职业与环境危害生物标志物重点实验室 (李灵芝、王越、崔颖、张永亮); 第一作者现在武警广西总队医院工作

通讯作者: 李灵芝, Email: llzhx@yahoo.cn; 张永亮, Email: zhang78127@tom.com

妇女绝经后由于雌激素水平降低易导致骨量丢失乃至骨质疏松症性骨折,因此雌激素替代疗法(ERT)一直是临床防治绝经后骨质疏松症的经典治疗方法^[1,2]。但由于雌激素受体广泛分布于机体各组织,长期服用雌激素会增加患子宫内膜癌和乳腺癌的危险^[3]。将雌激素与趋骨性载体相连,制备骨靶向雌激素,使其选择性分布于骨组织,可以降低其在非骨组织的浓度,从而降低雌激素引起的副作用。本课题组前期研究证实大黄酸具有很强的趋骨性^[4,5],我们将雌酚酮经哌嗪乙基桥链与大黄酸相连得到了新型雌激素衍生物大黄酸-雌酚酮(LC)^[6]。本研究采用去卵巢大鼠骨质疏松模型,观察LC对去卵巢大鼠骨质量的保护作用及对子宫的刺激增殖作用,初步评价其抗骨质疏松活性。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 药品及主要试剂:大黄酸-雌酚酮由本实验室自行合成。雌酚酮购自浙江仙居制药厂。L-羟脯氨酸购自美国Sigma公司。

1.1.2 实验动物:6月龄Wistar雌性未孕大鼠48只,由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供(许可证号:SCK-(军)2002-001),体重260~300g。

1.1.3 主要仪器及设备:双能X射线骨密度仪(Lunar Prodigy,美国GE公司),电子万能材料测试仪(5543型,美国Instron公司),紫外分光光度计(UV-1601,日本岛津),火焰原子吸收分光光度计(WFX-130,北京瑞利分析仪器公司),重型切骨机(Jung K,德国),光学显微镜(CH-2型,日本Olympus),BioMias 2000图像分析处理系统(四川大学图像研究所)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组、模型的建立及药物干预:48只大鼠随机分为6组,每组8只,分别为假手术组(Sham)、模型组(OVX)、雌酚酮组(E)、LC高剂量组(H-LC)、中剂量组(M-LC)、低剂量组(L-LC)。各组大鼠乙醚麻醉后,沿侧背部切入,无菌切除双侧卵巢,假手术组仅摘除卵巢旁小块脂肪组织,腹腔内滴入青霉素钠0.2 mL(16万U/mL),缝合,伤口碘伏消毒。术后连续1w阴道细胞涂片,观察有无周期性变化以证实双侧卵巢是否切除完全。术后1w开始干预给药。E组给予雌酚酮1.0 mg/(kg·d),LC高中低剂量组分别给予大黄酸-雌酚酮1.0 mg/(kg

·d)、0.5 mg/(kg·d)和0.25 mg/(kg·d),使用时均以0.5% CMC配成混悬液,给药体积1.0 mL/100g体重,Sham组和OVX组给予等体积溶媒,每周称1次体重调整给药剂量。持续给药24w。以Sham组每日平均进食量为标准控制其他各组饲料摄入量,饲养于(22±3)℃,相对湿度30%~50%的清洁环境中,由协和医科大学实验动物中心提供的标准颗粒饲料喂养(许可证号:SCSK(京)2006-003)。

1.2.2 骨密度测量:给药24w后,大鼠经乙醚麻醉,仰卧于测试板上,双能X射线骨密度仪全身扫描,小动物分析软件测定大鼠全身及脊柱骨密度(BMD)和全身骨矿含量(BMC)。

1.2.3 股骨生物力学及羟脯氨酸、骨钙含量测定:测定骨密度后,处死大鼠,取左侧股骨,进行三点弯曲试验,仪器参数:加载速度6 mm/min,量程200N,跨距20 mm,测定材料力学和结构力学指标。

测定生物力学后,收集断裂的股骨,经脱脂、研碎、烘烤至恒重后,100℃水浴条件下经6 mol/L HCl水解12 h,调pH值至6后过滤到1000 mL容量瓶中,蒸馏水定容。取3 mL水解定容液,紫外分光光度计561 nm处测定吸光度值,在标准曲线上读取羟脯氨酸浓度。羟脯氨酸百分含量=水解液羟脯氨酸浓度×1000/样品重×100%。

收集股骨水解定容液,火焰原子吸收分光光度计测量水解液Ca²⁺含量,骨钙百分含量=水解液Ca²⁺浓度×1000/样品重×100%。

1.2.4 股骨远端形态学观察:取右侧股骨,以甲基丙烯酸甲酯与邻苯二甲酸二丁酯(3:1)进行不脱钙骨包埋,切成7μm厚切片,进行Von Kossa染色。

股骨小梁骨体积测量:各组切片均选取远端股骨骺板下3 mm范围内骨小梁,分内、中、外3点选取图像录入微机,BioMias 2000图像分析处理系统测量平均小梁骨体积。

1.2.5 子宫形态学观察:取子宫,称重,以双子宫联合部为起点向上切取1 cm组织,放于4%多聚甲醛磷酸缓冲液(pH 7.2)中固定,石蜡包埋,横断面切片,厚度为5μm,进行HE染色,光镜下观察,BioMias 2000图像分析处理系统测量子宫直径、内膜和肌层厚度。

1.3 统计学处理

结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 11.5统计软件进行统计分析。方差齐性检验,满足正态分布的变量,各组间比较采用单因素方差分析;组间比较采用

LSD 法;方差不齐的变量,进行平方根变换方差不齐性后做单因素方差分析。检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧检验。

2 结果

2.1 对大鼠全身及脊柱骨密度、骨矿盐含量和股骨小梁骨体积影响

OVX 组全身及脊柱骨密度、骨矿盐含量及股骨小梁体积与 Sham 组比均明显降低, 给药 24w 后, H-LC、M-LC、L-LC 组全身及脊柱骨密度、骨矿盐含量及股骨小梁体积均明显高于 OVX 组 ($P < 0.01$); 3 个剂量组全身及脊柱骨密度、骨矿盐含量与 Sham、E 组无明显差异 ($P > 0.05$), 股骨小梁骨体积尚低于 E、Sham 组 ($P < 0.05, P < 0.01$) (表 1)。

表 1 大黄酒-雌酮对大鼠骨密度和骨矿盐含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	全身骨密度 (mg/cm ²)	脊柱骨密度 (mg/cm ²)	骨矿盐含量 (BMC)(g)	股骨小梁骨体积 (BV)(%)
Sham	159 ± 2	162 ± 5	8.9 ± 0.3	33.81 ± 5.01
OVX	143 ± 8 ¹⁾	134 ± 15 ¹⁾	7.9 ± 0.8 ¹⁾	10.82 ± 3.08 ¹⁾
E	154 ± 8 ²⁾	153 ± 13 ²⁾	8.5 ± 0.7	27.63 ± 10.19 ²⁾
H-LC	152 ± 4 ²⁾	156 ± 9 ²⁾	8.8 ± 0.4 ²⁾	18.97 ± 5.50 ²⁾
M-LC	157 ± 5 ²⁾	158 ± 11 ²⁾	9.2 ± 0.7 ²⁾	19.22 ± 4.60 ²⁾
L-LC	159 ± 5 ²⁾	166 ± 10 ²⁾	9.6 ± 0.5 ²⁾	18.61 ± 4.99 ²⁾

注: 与 Sham 组比, ¹⁾ $P < 0.01$; 与 OVX 组相比, ²⁾ $P < 0.01$

2.2 对大鼠股骨生物力学参数的影响

OVX 组与 Sham 组比, 最大压缩载荷、最大压缩应力及弹性模量均明显降低, H-LC、M-LC 和 L-LC 3 组最大压缩载荷、最大压缩应力则明显高于 OVX 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其中 L-LC 组弹性模量也明

显高于 OVX 组 ($P < 0.01$); H-LC、M-LC 和 L-LC 3 组间最大压缩载荷、最大压缩应力、最大压缩位移、变形能及弹性模量无差异, 与 E 组亦无明显差异 ($P < 0.01$) (表 2)。

表 2 大黄酒-雌酮对大鼠股骨生物力学参数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	最大压缩载荷(N)	最大压缩应力(mPa)	最大压缩位移(mm)	变形能(J)	弹性模量(mPa)
Sham	152.9 ± 7.9	19.5 ± 1.0	0.431 ± 0.031	0.042 ± 0.007	1172.7 ± 61.4
OVX	128.4 ± 11.7 ¹⁾	16.3 ± 1.5 ¹⁾	0.411 ± 0.056	0.041 ± 0.007	1031.7 ± 64.6 ¹⁾
E	147.6 ± 9.2 ³⁾	18.8 ± 1.2 ³⁾	0.426 ± 0.034	0.044 ± 0.009	1151.2 ± 56.1 ³⁾
H-LC	140.3 ± 10.5 ²⁾	17.9 ± 1.3 ²⁾	0.424 ± 0.034	0.042 ± 0.004	1094.6 ± 37.7
M-LC	140.1 ± 12.3 ²⁾	17.8 ± 1.6 ²⁾	0.428 ± 0.065	0.047 ± 0.009	1093.2 ± 76.8
L-LC	144.4 ± 15.3 ³⁾	18.4 ± 1.9 ³⁾	0.458 ± 0.050	0.045 ± 0.009	1142.4 ± 88.1 ³⁾

注: 与 Sham 组比, ¹⁾ $P < 0.01$; 与 OVX 组相比, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$

2.3 对大鼠股骨羟脯氨酸、骨钙百分含量的影响

OVX 组与 Sham 组相比, 羟脯氨酸含量明显降低, H-LC、M-LC、L-LC 3 组羟脯氨酸含量则明显高

于 OVX 组 ($P < 0.05$), 与 E 组和 Sham 组无明显差异。E 组和 H-LC、M-LC、L-LC 组骨钙含量均有所上升, 至 Sham 组水平 (表 3)。

表 3 大黄酒-雌酮对大鼠股骨羟脯氨酸、骨钙含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

指标	Sham	OVX	E	H-Lc	M-LC	L-LC
Hyp (%)	3.48 ± 0.23	3.06 ± 0.15 ¹⁾	3.31 ± 0.13 ²⁾	3.46 ± 0.41 ²⁾	3.30 ± 0.13 ²⁾	3.35 ± 0.10 ²⁾
Ca (%)	20.79 ± 2.81	18.77 ± 1.46	20.72 ± 4.69	21.08 ± 4.60	20.36 ± 2.43	20.89 ± 4.21

注: 与 Sham 组相比, ¹⁾ $P < 0.05$; 与 OVX 组相比, ²⁾ $P < 0.05$

2.4 对大鼠子宫的影响

OVX 组与 Sham 组相比, 显微镜下观察可见子宫直径、子宫内膜厚度、子宫肌层厚度明显减小, 腺体明显萎缩。同时子宫重量也明显低于 Sham 组。

E 组子宫直径、子宫内膜厚度、子宫肌层厚度明显增加, 腺体增大, 子宫重量也明显增加。H-LC、M-LC 和 L-LC 3 组子宫重量、子宫直径、子宫内膜厚度、子宫肌层厚度明显低于 E 组 ($P < 0.01$), 与 OVX 组无

明显差异,3组之间也无明显差异(表4,图1)。

表4 大黄酸-雌酮对大鼠子宫的刺激作用($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	子宫重量 (mg)	子宫直径 (mm)	子宫内膜厚度 (mm)	子宫肌层厚度 (mm)
Sham	490.6 ± 77.6	2.070 ± 0.100	0.618 ± 0.037	0.115 ± 0.015
OVX	107.3 ± 22.4 ¹⁾	1.030 ± 0.087 ¹⁾	0.237 ± 0.031 ¹⁾	0.090 ± 0.010 ¹⁾
E	480.3 ± 35.9 ²⁾	2.148 ± 0.239 ²⁾	0.694 ± 0.097 ²⁾	0.146 ± 0.024 ²⁾
H-LC	100.8 ± 12.5 ³⁾	1.046 ± 0.097 ³⁾	0.240 ± 0.042 ³⁾	0.089 ± 0.009 ³⁾
M-LC	112.5 ± 12.6 ³⁾	1.024 ± 0.110 ³⁾	0.224 ± 0.023 ³⁾	0.088 ± 0.012 ³⁾
L-LC	97.8 ± 9.6 ³⁾	1.034 ± 0.124 ³⁾	0.225 ± 0.025 ³⁾	0.092 ± 0.012 ³⁾

注:与Sham组相比,¹⁾ $P < 0.01$;与OVX组相比,²⁾ $P < 0.01$;与E组相比,³⁾ $P < 0.01$

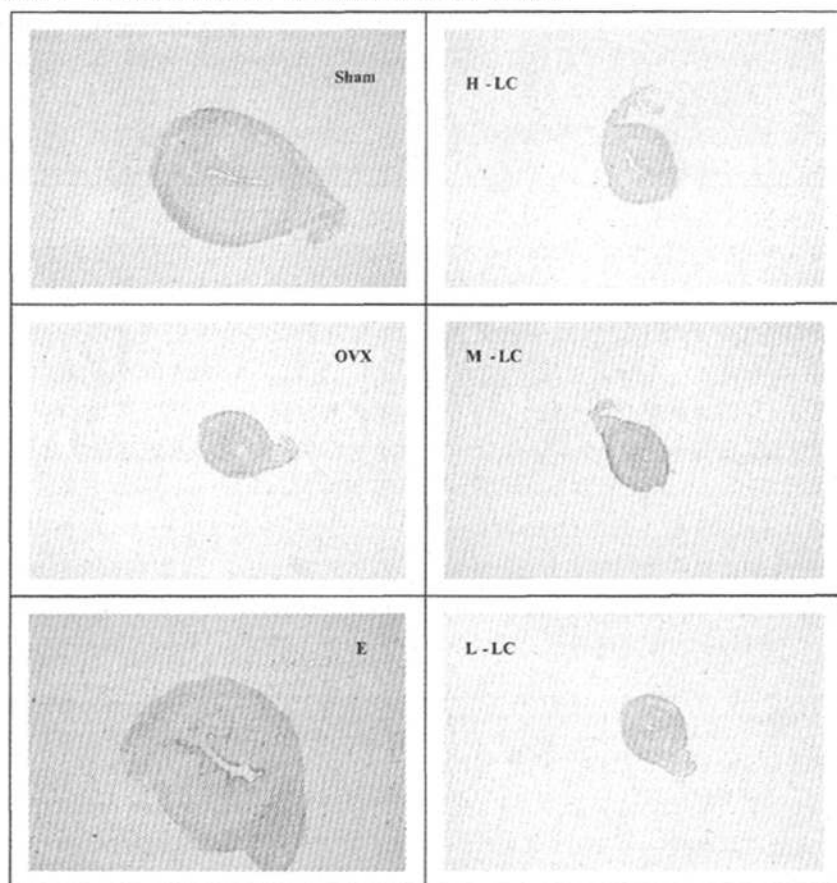


图1 OVX、H-LC、M-LC和L-LC组与Sham组、E组相比子宫明显萎缩(HE×40)

3 讨论

骨质疏松症是以骨量减少及骨组织微观结构退化为特征的一种全身性骨骼疾病,伴有骨脆性增加、易于发生骨折。大鼠去卵巢骨质疏松模型于1969年由Sarille建立,与人绝经后骨质疏松症的病理生理相似,现已成为研究妇女绝经后骨质疏松的经典

模型^[7]。骨密度检测,骨生物力学指标测定,骨无机质含量,骨组织形态计量学测定及性腺重量与形态变化等可以作为骨质疏松模型复制是否成功的参数指标,通过对这些数据的综合分析可全面和客观地评价骨质疏松状况。我们在前期的研究中也证实6月龄大鼠去卵巢6个月能成功发生骨质疏松,且骨质疏松的程度较3月龄大鼠要严重^[8]。

美国食品与药物管理局(FDA)认为评价一种

新型抗骨质疏松药物的有效性主要根据该药物对骨质量的影响^[9],骨质量主要包括骨量、骨强度和骨形态结构 3 个方面。BMD 和 BMC 是骨量的主要测量指标,目前测量方法主要有双能 X 线骨密度仪(DXA)、单光子骨密度仪(SPA)、双光子骨密度仪(DPA)和定量 CT(QCT)等物理方法,其中 DXA 由于具有敏感性高、精确性和准确性好、检查时间短、费用低、辐射性小和可以进行全身骨扫描等优点,已成为骨质疏松症检查诊断的首选方法和金标准^[10]。本实验采用 DXA 对活体大鼠进行全身骨密度扫描,应用小动物分析软件测算全身骨矿盐含量,结果显示:3 种剂量 LC 组与模型组相比,脊柱和全身骨密度及全身骨矿盐含量均显著增加,骨密度与雌酚酮组无差异,低剂量组骨矿盐含量尚高于雌酚酮组。表明在本实验剂量范围内,LC 能预防去卵巢后的骨量丢失,此作用强度不低于雌酚酮。

生物力学包括材料力学和结构力学两个方面。最大压缩载荷和最大压缩应力是结构力学的主要指标,反映材料的抗破坏能力;弹性模量是材料力学的主要指标,反映材料的抗变形能力。骨质量包括骨结构、骨量和骨强度 3 方面。单纯骨量的增加,骨质量并不一定相应增加,有的反而降低^[11]。骨生物力学参数主要反映骨强度,能据此推断骨质疏松症脆性骨折发生的倾向性。给予不同剂量 LC,均能明显改善去卵巢大鼠最大压缩载荷和最大压缩应力参数,其作用强度与雌酚酮组之间无明显差异,低剂量 LC 和雌酚酮还能改善股骨的弹性模量。提示 3 种剂量 LC 均能预防去卵巢所致的脆性骨折,低剂量 LC 还改善骨的材料性能。

骨的形成分为两个阶段,骨基质首先形成,大约 2w 后(儿童)开始矿化,在成年骨骼中开始矿化的时间会延长一些^[12]。胶原是骨基质中的主要成分,是一种结构蛋白,构成骨的网络支撑,为全身骨骼提供支架作用。胶原的主要成分是羟脯氨酸,且含量相对稳定,钙盐等矿物质只有沉积于羟脯氨酸的网状结构中才能形成正常的骨组织。骨钙与骨羟脯氨酸含量的比例全面反映了骨质量^[13],如骨钙增多而骨有机质减少,则骨的脆性将增加,骨质量不高。本实验结果显示去卵巢后,大鼠骨羟脯氨酸降低。3 种剂量 LC 和雌酚酮均能提高去卵巢大鼠骨羟脯氨酸的百分含量,提示 LC 可以改善骨有机质的合成,为骨矿物质提供了支架作用,防止了骨质丢失,同时胶原含量的增多,可增强骨韧性,使骨结构强度得到增强,与其改善骨的生物结构力学性能相吻合。

骨的形态结构可以反映骨的微观结构退化的程度,本实验模型组大鼠股骨远端骺板下 3 mm 范围内骨小梁数量明显减少,连接性差,表明骨质疏松成功发生,LC 3 种剂量组股骨小梁连接较紧密,数量均较模型组明显增多,表明其减缓了骨微观结构的退化速度与程度,具有较好的抗骨质疏松作用。LC 改善去卵巢大鼠骨的形态结构与其提高生物力学性能相吻合。

由于去卵巢后雌激素水平急剧下降,因此与假手术组相比较,去卵巢模型组大鼠均观察到子宫萎缩、子宫重量显著减轻、内膜和肌层厚度显著减少,而雌酚酮组大鼠则由于雌激素对子宫的刺激作用,表现为去卵巢大鼠子宫肌层和内膜增厚,子宫重量增加。但本实验 3 种剂量 LC 与 OVX 组无明显差异,表明 LC 对子宫的刺激作用明显弱于雌酚酮,在其他研究中,我们发现雌酚酮对乳腺细胞株 HBL-100 显示出明显的刺激增殖作用,LC 则并未显示出刺激作用。提示该化合物对于生殖系统未表现出明显的雌激素活性。

从药物安全性的角度出发,用于激素替代疗法防治骨质疏松症的理想的雌激素应该是既能保留雌激素对骨骼系统的积极作用,又能降低其对生殖系统潜在的危险性。本研究证实,LC 与雌酚酮一样能显著提高骨质疏松大鼠骨量、增强骨强度、提高骨有机质含量、改善骨形态结构的作用,表现出明显的抗骨质疏松活性,但对子宫的活性极其显著地弱于雌酚酮,并未显示出刺激作用,提示载体大黄酸的骨靶向作用可能提高了化合物在骨组织的浓度,减少了化合物在子宫的分布,在保留雌激素抗骨质疏松活性的同时,降低了生殖系统方面的风险。

【参 考 文 献】

- [1] Studd J. Estrogens as first-choice therapy for osteoporosis prevention and treatment in women under 60. *Climacteric*, 2009, 12(3):210-213.
- [2] Balash J. Sex steroids and bone: current perspectives. *Hum Reprod Update*, 2003, 9(3):207.
- [3] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288(3):321-333.
- [4] 张丽,崔颖,李灵芝. 大黄酒酸类化合物的羟磷灰石吸附性能研究. *武警医学院学报*, 2008, 17(12):1048-1050.
- [5] 崔颖,李灵芝,朱江. HPLC 法测定小鼠骨中大黄酸浓度. *中国新药杂志*, 2008, 17(13):1154-1156.

(下转第 525 页)

疗,还需要进行综合治疗。

金天格胶囊作为天然虎骨的代用品,属国家一类新药,主要具有祛风止痛、强筋壮骨作用。张依山^[3]发现:金天格胶囊能够明显提高BMD值,提示其具有增加骨骼矿盐含量的作用;能够提高股骨的最大负荷、最大应力及屈服点值,提示其具有增强骨骼抗外力冲击的作用;能提高血钙、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)值,提示其具有促进骨形成的作用;能降低血清抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、尿羟脯氨酸(HOP)及HOP/尿肌酐(Cr)值,提示其具有抑制骨吸收、降低骨转换率、减少胶原分解的作用。本文结果表明,治疗至第8周,X线片上骨折出现了少量骨痂生长,到第12周出现较多量的骨痂,骨折线开始模糊。对照组治疗第8周仍未见骨痂形成,第12周仅见少量骨痂,骨折线仍然清晰。由此说明,辅以金天格胶囊治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折可以显著缩短骨折愈合时间,促进骨折的愈合。程栋等^[4]研究证明,金天格胶囊原料药来自动物骨骼,含丰富的骨胶原蛋白、生物来源钙、磷,其抗骨质疏松机制可能与其含有高量钙,具有直接补钙的作用有关。本文治疗6个月后,患者患侧股骨近端Ward三角骨密度与治疗前比较,差异有显著意义($P < 0.05$)。对照组患侧股骨近端骨密度与治疗前比较均无明显变化($P > 0.05$)。治疗组与对照组比较BMD的改变有差异($P < 0.05$)。其他部位

如L₂₋₄、健侧股骨颈与大粗隆在治疗组,其BMD与治疗前比较,差异同样有显著意义($P < 0.05$)。提示,辅以金天格胶囊治疗可以减少全身骨钙的丢失,增加骨密度,提高骨的生物力学特性。并且治疗组患者的术后疗效明显高于对照组,其优良率的差异有统计学意义($P < 0.05$)。另外,金天格胶囊还具有一定的镇痛和抗炎作用,能使患者的痛阈提高^[5],一定程度上减轻了老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者的疼痛程度。

总之,辅以金天格胶囊治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折,能促进骨折早期愈合,增加骨折手术复位后骨的稳定性,减少卧床时间,促进早期功能锻炼,有利于患肢功能的恢复。

【参 考 文 献】

- [1] 赵怀志,郝华,卢明书,等. X线片骨痂定量探讨与应用. 中国中医骨伤杂志, 1995, 3(4): 8-10.
- [2] 张依山. 金天格胶囊对成骨细胞作用的研究. 现代生物医学进展. 2008, 8(2): 321-322.
- [3] 张依山. 金天格胶囊对维甲酸所致大鼠骨质疏松作用的影响. 中国药物与临床, 2007, 9(7): 688-689.
- [4] 程栋,龙攀,周海艇,等. 中医药治疗骨质疏松症研究近况. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9(1): 86-89.
- [5] 张军,吴林生,孙树椿,等. 金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症660例临床疗效. 中国骨质疏松杂志, 2005, 11(4): 490-495.

(收稿日期:2010-12-12)

(上接第488页)

- [6] 李灵芝,崔勇,崔颖,等. 大黄酸-雌激素耦联物的合成及其药理学活性. 中国药科大学学报, 2007, 38(1): 6-11.
- [7] Nakamuta H. The ovariectomized animal model of postmenopausal bone loss. Nippon Rinsho, 2004, 62(Suppl 2): 759-763.
- [8] 唐存贵,李灵芝,金鑫,等. 鼠龄对大鼠去卵巢骨质疏松模型的影响. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(4): 229-222.
- [9] Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, et al. FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. Bone, 1995, 17(4): 125-133.
- [10] Heinemann DF. Osteoporosis. An overview of the National osteoporosis foundation clinical practice guide. Geriatrics, 2000,

55(5): 31-36.

- [11] Odgaard CH, Mosekilde L, Schwartz W, et al. Effect of fluoride on rat vertebral body biomechanical competence and bone mass. Bone, 1995, 16: 163-168.
- [12] Glorieux FH, Travers R, Taylor A, et al. Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. Bone, 2000, 26: 103-109.
- [13] Parfitt AM, Han Z-H, Palnitkar S, et al. Effects of ethnicity and age or menopause on osteoblast function, bone mineralization and osteoid accumulation in iliac bone. J Bone Miner Res, 1997, 12: 1864-1872.

(收稿日期:2010-12-01)