

· 药物研究 ·

^{99}Tc -MDP 联合骨康灵治疗骨质疏松的实验研究

高克加 赵国定 金慰芳 高建军 梅小刚 叶智卫 田英敏 严楚顺

中图分类号: R817.1 文献标识码: B 文章编号: 1006-7108(2012)01-0051-06

摘要: 目的 “ ^{99}Tc -MDP”联合“骨康灵”联合治疗骨质疏松模型的分析。方法 制作骨质疏松动物模型并进行实验分析。购置实验兔 49 只,分为 7 组:A 组(正常对照组)、B 组(骨质疏松对照组)、C 组(“ ^{99}Tc -MDP”治疗组)、D 组(“阿仑磷酸钠”治疗组)、E 组(“骨康灵”治疗组)、F 组(“ ^{99}Tc -MDP”联合“骨康灵”治疗组)、G 组(“阿仑磷酸钠”联合“骨康灵”治疗组)。采用肌肉注射“地塞米松磷酸钠注射液”(DX)制作骨质疏松模型,2 次/每周,连续 6 周,以后骨质疏松模型继续维持“DX”肌肉注射,但剂量改为一次/周,直至试验结束。分别在骨质疏松的基础上进行治疗,疗程为 16 周。疗效评判指标:病理细胞学、骨形态计量分析、骨密度检测、生物力学试验、X 线摄片、CT 摄片、核素骨骼显像 ROI 的比值、血清 BALP、BGP 检测。各治疗组试验数据统计结果与 B 组相比较,依次评判疗效为显效、有效和无效。统计方法:SPSS13.0 软件分析数据,所得数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析和组间比较 t 检验。**结果** 治疗 16 周后的下一周对各组受试动物进行相关指标检测,结果显示:A 组与 B 组的骨形态计量(121.595 ± 33.445 和 65.280 ± 21.907)、骨密度(股骨头、L4 分别为 0.309 ± 0.015 、 0.298 ± 0.017 和 0.238 ± 0.011 、 0.233 ± 0.015)、骨生物力学(股骨头、L4 分别为 404.433 ± 43.655 、 698.380 ± 77.520 和 269.437 ± 40.595 、 349.350 ± 57.288)、核素骨骼显像(4.126 ± 0.643 和 6.734 ± 0.458)、BALP(9.000 ± 2.828 和 42.833 ± 12.714)、BGP(0.105 ± 0.0147 和 0.176 ± 0.0263),检测结果差异明显(P 值均 < 0.01),病理细胞学显示 B 组实验兔骨小梁排列稀疏,存在较明显的骨小梁断裂现象,而 A 组骨小梁排列规则、正常。但 X 线摄片和 CT 摄片比较差异不显著。证明本次实验制作骨质疏松动物模型成立。各治疗组与 B 组比较也存在不同程度的差异,方差分析示:形态计量统计值 $F = 12.371$;骨密度(股骨头的 $F = 8.832$,第四腰椎 $F = 7.174$);生物力学(股骨头 $F = 10.548$,第四腰椎 $F = 22.737$);核素骨骼显像 $F = 24.830$,BALP 与 BGP 统计值分别为 $F = 37.356$ 和 $F = 12.061$,均存在统计学意义(P 值 < 0.01)。以数据的疗效评判以 F 组改善最明显,其次为 C、G、D 组,虽然 E 组在骨密度、生物力学实验结果改善不明显,但在骨形态计量、核素骨骼扫描以及血清 BALP、BGP 略有改善。**结论** 本试验结果显示,以“ ^{99}Tc -MDP”联合“骨康灵”治疗疗效更明显。可能与合适的中西医配伍、“ ^{99}Tc -MDP”在人体内具有保护过氧化歧酶(SOD)的活力,抑制了诱导单核破骨细胞前体分化,降低了骨钙流失和“骨康灵”的益气活血、补肝肾壮筋骨,促进了骨的修复有关。使中医和西医的各自特点互补,达到增进疗效意义,提供临床治疗参考。

关键词: “ ^{99}Tc -MDP”; “骨康灵”; 骨质疏松动物模型; 治疗

The experimental value of ^{99}Tc -MDP combined with GUKANGLING for the treatment of osteoporosis GAO Kejia, ZHAO Guoding, JIN Weifang, et al. Nuclear Medicine Department, Shanghai Huangpu District Central Hospital, Shanghai 200002, China

Corresponding author: GAO Kejia, Email: gaokejia@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate the value of ^{99}Tc -MDP combined with GUKANGLING for the treatment of osteoporosis model. **Methods** Rabbit osteoporosis model was established and analyzed. Forty-

基金项目:上海市卫生局 2008-2009 年度中医药科研基金(2008j006A)

作者单位:200002 上海,上海市黄浦区中心医院核医学科(高克加、梅小刚、叶智卫);中医内科(赵国定、田英敏、严楚顺);复旦大学放射医学研究所骨代谢实验室(金慰芳、高建军)

通讯作者:高克加,Email: gaokejia@hotmail.com

nine rabbits were bought and divided into 7 groups, including Group A (normal control), Group B (osteoporosis control), Group C (^{99}Tc -MDP treatment group), Group D (lendronate sodium treatment group), Group E (GUKANGLING treatment group), Group F (^{99}Tc -MDP combined with GUKANGLING treatment), and Group G (alendronate sodium combined with GUKANGLING treatment). Rabbit osteoporosis model was made by intramuscular injection of dexamethasone sodium phosphate, twice a week for 6 weeks continuously. Dexamethasone was then injected once a week until the experiment ended. The treatment was conducted for 16 weeks. Pathocytology, BMD, biomechanics, bone morphology, X-ray, CT, radionuclide bone scintigraphy, and serum BALP and BGP were used to compare the treatment results. SPSS 13.0 was used to analyze the data. A variance analysis and t-test were chosen as the statistics method.

Results Relative indexes were examined on the next week after the 16-week treatment. Results showed that bone morphology (121.595 ± 33.445 and 65.280 ± 21.907), BMD (femoral head, L4 0.309 ± 0.015 , 0.298 ± 0.017 and 0.238 ± 0.011 , 0.233 ± 0.015), bone biomechanics (femoral head, L4 404.433 ± 43.655 , 698.380 ± 77.520 and 269.437 ± 40.595 , 349.350 ± 57.288), radionuclide bone scintigraphy (4.126 ± 0.643 and 6.734 ± 0.458), and serum BALP (9.000 ± 2.828 and 42.833 ± 12.714), BGP (0.105 ± 0.015 and 0.176 ± 0.026) were significantly different between Group A and Group B ($P < 0.01$). The pathocytology of Group B showed diffused trabecula lining and more apparent trabecular broken. But in Group A, the trabecular was formulated in a normal state. This result proved the success in the osteoporosis animal model establishing. The treatment groups showed difference compared to Group B. The variance analysis showed bone morphology $F = 12.371$, BMD $F = 8.832$ in the femoral head and $F = 7.174$ in L4, bone biomechanics $F = 10.548$ in the femoral head and $F = 22.737$ in L4, radionuclide bone scintigraphy $F = 24.830$, BALP $F = 37.356$, and BGP $F = 12.031$, with statistical differences ($P < 0.01$). Group F improved most apparently, and then Group C, G, and D, according to efficacy data. Group E did not showed apparent improvement in BMD and biomechanics, but a little improvement showed in bone morphology, radionuclide bone scintigraphy, and serum BALP and BGP. **Conclusion** The combining treatment of ^{99}Tc -MDP and GUKANGLING show a better result. Combing with Chinese traditional medicine, ^{99}Tc -MDP may have activity of protecting SOD, suppressing the differentiation of mononuclear osteoclast precursor, decreasing the calcium lose. It may relate to the effect of benefiting qi for activating blood circulation and reinforcing liver and kidney to strengthen bones of KUKANGLING. A combining treatment of Chinese medicine and western medicine may enhance the clinical effect.

Key words: ^{99}Tc -MDP; GUKANGLING; Osteoporosis animal model; Therapy

骨质疏松(OP)及其相关的并发症随着社会人口的老龄化已成为全球关注的健康难题^[1-3],而且给中老年人带来肌体上的病痛和精神上、经济上的负担。虽然目前单独采用西医或中医治疗的药物不少,但是疗效不等,探讨有效的防治骨质疏松已成为当前迫切需要解决的课题。我们采用由国内自创、具有自主知识产权的药物锝-99(^{99}Tc)标记的亚甲基二磷酸钠(^{99}Tc -MDP)与中医处方药“骨康灵”联合治疗的方法,对兔骨质疏松模型进行治疗,研究其相关实验的价值,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 制作骨质疏松动物模型的实验兔由上海生旺实验动物养殖有限公司提供;交通大学上海市第六人民医院动物实验室进行动物试验;药物“ ^{99}Tc -MDP”由成都云克药业责任有限公司提供;其中 A 万方数据

瓶为 ^{99}Tc 液 $5.5\mu\text{g}/(5\text{ml. 瓶})$, B 瓶 MDP 为 $5\text{mg}/\text{瓶}$,用于治疗类风湿性关节炎和骨性疾病;第三代磷酸钠药物“氨基二膦酸盐”(阿仑磷酸钠)由默沙东(意大利)公司美国默克公司分部提供 $70\text{mg}/\text{片}$;中药“骨康灵”由我院中医内科根据长期治疗骨质疏松所积累的经验和遵循《内经》中肾主骨等辨证理论所研制,处方以中草药灸黄芪、骨碎补、鹿角片等味药为主要成分;“盐酸地塞米松”针剂(DX) $5\text{mg}/(1\text{ml. 支})$,由上海信谊药厂生产。

1.2 检测仪器

骨密度测定仪为美国 Lunar 公司。DXP-L 型双能 X 线骨密度仪;骨力学测定仪为美国 INSTRON 公司 INSTRON-5543 型;CT 仪为 Philips Secura CT;SPECT 仪为法国 Sopha 公司 DSX 型,使用低能通用平行孔准直器。X 线摄片、病理、骨形态计量检测及生化仪均为常规设备。

1.3 动物分组

购置健康新西兰实验兔 49 只, 平均体重 $3.0 \pm 0.18\text{kg}$ 。按随机数字表形式安置实验兔, 将实验兔分为 7 组, 设计为: A 组为正常对照组; B 组为骨质疏松对照组; 其他组在骨质疏松模型的基础上分别进行治疗: C 组为 ($^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗组); D 组 (“阿仑膦酸钠”治疗组); E 组 (“骨康灵”治疗组); F 组 (“ $^{99}\text{Tc-MDP}$ ”联合“骨康灵”治疗组); G 组 (“ $^{99}\text{Tc-MDP}$ ”联合“阿仑膦酸钠”治疗组), 每组 7 只, 治疗时间为 16 周。骨质疏松动物模型制作: 实验兔购入先适应性饲养二周后, 参照相关制作兔骨质疏松模型的资料^[4,5], 对 B、C、D、E、F、G 组以 2mg/kg 的 (DX) 肌肉注射, 2 次/每周, 连续 6 周。A 组采用生理盐水 2ml 肌肉注射, 但不注射 (DX)。以后继续维持 DX 肌肉注射, 但剂量改为一次/周, 直至试验结束。

1.4 治疗方法

“ $^{99}\text{Tc-MDP}$ ”治疗: 将 A 瓶中 (^{99}Tc) 液 5ml 注入 B 瓶 (MDP) 内, 摇匀 1min 后, 按治疗量用生理盐水稀释后按体质量 $0.2\text{mg}/(5\text{ml} \cdot \text{kg})$ 对 C 组进行耳静脉推注治疗, 每周一次。“阿仑膦酸钠”按成人质量常规剂量 $0.2\text{mg}/(3\text{ml} \cdot \text{kg})$ 用水溶解后清晨给 D 组采用软管喂服, 一次/周。“骨康灵”方剂采用人工进行煎制, 每帖加水 2000ml , 微火煎熬 $40 \pm 5\text{min}$ 后将药汁滤出 (滤出量约为 150ml)。采用相当于成人用量 (按体质量) 约为 3ml/kg , 于上午 $9 \sim 10$ 点钟期间, 用针筒接塑料管将“骨康灵”药汁注入实验兔口腔喂服, 一次/日。“ $^{99}\text{Tc-MDP}$ ”与“骨康灵”联合治疗和“阿仑膦酸钠”与“骨康灵”联合治疗也采用上述方法给药。治疗剂量参照目前成人治疗用量比例, 治疗结果比较各组的差异。

1.5 检测项目和方法

行病理骨细胞学、骨密度、骨形态计量、生物力学试验、X 线、CT 摄片、核素骨骼扫描以及血清骨碱性磷酸酶 (BALP)、骨钙素 (BGP)。取第三腰椎 (L-3) 和右侧股骨头行病理细胞学、骨形态计量分析 (骨细胞学视野中骨小梁占 % 比)、取第四腰椎 (L-4) 和左侧股骨行骨密度检测 (分别采用整体股骨、单个椎体进行检测骨密度, g/cm^2) 作为分析治疗前、后骨组织在形态学及骨量变化的指标; 生物力学试验 (分别以股骨三点弯曲、腰椎压缩方法、最大压缩载荷试验, 单位为牛顿 N) 反映治疗前、后骨组织受到外力作用后而产生的内部抵抗力 (骨强度)。处死前进行 X 线摄片、CT 摄片、核素骨骼显像感兴趣区 (ROI) 比值, 核素骨骼显像具有在骨形态学尚

没有改变时能够发现骨骼代谢异常, 能灵敏显示骨骼钙流失而表现的骨代偿、代谢变化的一种检测方法, 取骨代偿、代谢功能变化明显的区域为感性趣区 “ROI”, (兔是非直立性动物, 膝关节与股骨头摄取放射性基本相似, 膝关节则无骨盆的干扰, 所以本实验取膝关节 ROI 与股骨中段 ROI 之比), 处死时取血清行 BALP、BGP 指标 (均为反映成骨功能的指标, 当骨组织代偿成骨功能增强时, BALP、BGP 增高, 反之平稳时减低)。动物试验结果评判比较: 各治疗组与 B 组相比较, 根据实验室数据统计, 依次评判疗效的价值。

1.6 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件分析数据, 进行方差分析以及组间样本用 t 检验分析, $P < 0.05$ 为存在统计学意义。

2 结果

2.1 按照试验方案, 给予 B、C、D、E、F、G 组实验兔进行 DX 肌肉注射, 6 周后对 C、D、E、F、G 组实验兔分别进行各药物治疗。治疗 16 周后的 1 周对七组试验兔进行 X、CT 摄片、核素 SPECT 骨骼显像, 处死时抽取血清行 BALP、BGP 检查和取相关骨样品进行病理切片作细胞学分析、骨密度检测和生物力学试验、骨形态计量分析测定。结果显示 A 组与 B 组存在明显的差异: 病理细胞学显示 B 组实验兔骨小梁排列稀疏, 存在较明显的骨小梁断裂现象, 骨母细胞不宜在镜视野中发现, 稀疏和断裂的骨小梁间存在脂肪组织填充, 呈骨组织破坏形态; A 组实验兔骨小梁排列规则, 呈正常骨组织形态。X 线和 CT 摄片示, B 组的骨小梁较 A 组略有所稀疏差异。核素 SPECT 骨骼显像 B 组与 A 组相比较: B 组各大关节、脊椎和松质骨摄取放射性骨骼显像剂明显增强, 并且骨显像模糊, 以椎体更明显。A 组与 B 组的骨密度、骨生物力学、骨形态计量、核素骨骼显像、BALP、BGP 检测结果所见差异明显 (P 值均 < 0.01), 证明本次制作兔骨质疏松动物模型成立。

2.2 在各治疗组间 (C、D、E、F、G 组) 的病理切片、骨密度、生物力学、X 线、CT 摄片、核素骨骼显像、及血清 ALP、BGP 检测结果均存在不同程度的差异, 以病理切片、骨密度、生物力学、核素骨骼显像、血清 ALP、BGP 变化较明显, 可见 C、D、E、F、G 各组在 B 组的基础上有所改善 (见图 1), 以 F 组改善最明显, 但 E 组呈略有改善, 但在 X 线摄片、CT 摄片结果判断变化不明显。见表 1。

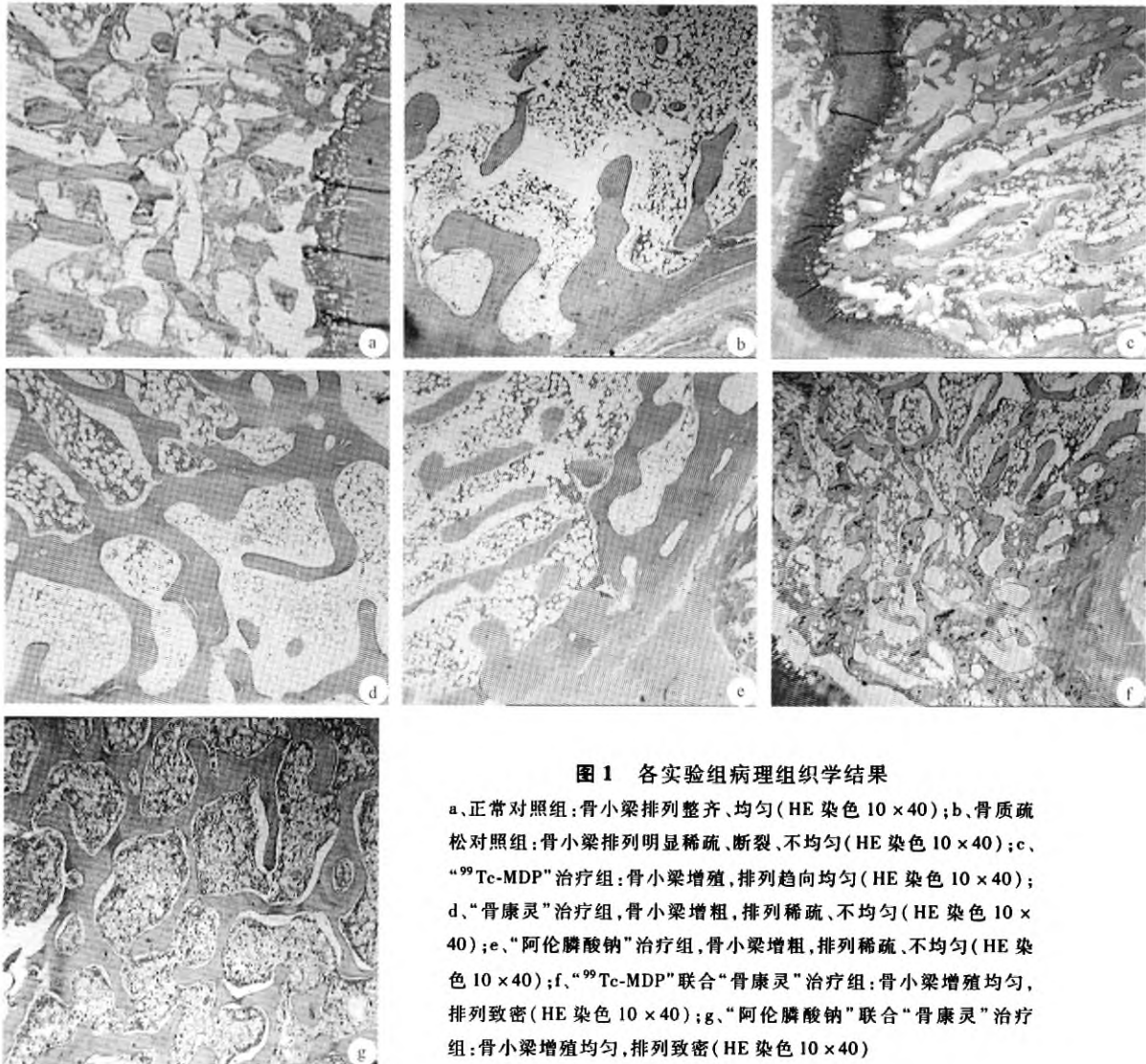


图 1 各实验组病理组织学结果

a、正常对照组:骨小梁排列整齐、均匀(HE 染色 10×40);b、骨质疏松对照组:骨小梁排列明显稀疏、断裂、不均匀(HE 染色 10×40);c、“ $^{99}\text{Tc-MDP}$ ”治疗组:骨小梁增殖,排列趋向均匀(HE 染色 10×40);d、“骨康灵”治疗组,骨小梁增粗,排列稀疏、不均匀(HE 染色 10×40);e、“阿伦膦酸钠”治疗组,骨小梁增粗,排列稀疏、不均匀(HE 染色 10×40);f、“ $^{99}\text{Tc-MDP}$ ”联合“骨康灵”治疗组:骨小梁增殖均匀,排列致密(HE 染色 10×40);g、“阿伦膦酸钠”联合“骨康灵”治疗组:骨小梁增殖均匀,排列致密(HE 染色 10×40)

表 1 治疗 16 周实验室检测结果($\bar{x} \pm s$)

	骨密度(g/cm^2)		骨生物力学 (最大压缩载荷, N)		骨形态 计量 (%)	核素 骨显像 (%)	血清 BALP ($30 \sim 120 \text{IU/L}$)	血清 BGP ($0.0018 \sim 0.0084 \mu\text{g/L}$)
	左股骨头	L-4	左股骨头	L-4				
A 组 (N=6)	0.309 ± 0.015	0.298 ± 0.017	404.433 ± 43.655	698.380 ± 77.520	121.595 ± 33.445	4.126 ± 0.643	9.000 ± 2.828	0.105 ± 14.688
B 组 (N=5)	0.238 ± 0.011	0.233 ± 0.015	269.437 ± 40.595	349.350 ± 57.288	65.280 ± 21.907	6.734 ± 0.458	42.833 ± 14.552	0.176 ± 26.344
C 组 (N=7)	0.288 ± 0.036	0.298 ± 0.053	386.457 ± 77.077	649.500 ± 126.859	132.306 ± 48.793	6.027 ± 0.338	12.714 ± 4.348	0.135 ± 13.189
D 组 (N=7)	0.260 ± 0.030	0.271 ± 0.043	364.429 ± 66.512	451.457 ± 121.705	108.964 ± 43.213	6.238 ± 0.818	19.57 ± 6.852	0.149 ± 20.205
E 组 (N=6)	0.239 ± 0.024	0.235 ± 0.045	282.267 ± 45.036	347.350 ± 63.423	70.310 ± 25.482	6.521 ± 0.501	39.833 ± 5.024	0.152 ± 19.780
F 组 (N=7)	0.304 ± 0.044	0.308 ± 0.033	432.771 ± 17.525	615.443 ± 76.555	129.410 ± 14.625	5.259 ± 0.760	10.857 ± 1.865	0.123 ± 17.588
G 组 (N=7)	0.277 ± 0.031	0.276 ± 0.050	375.043 ± 18.637	497.703 ± 82.412	116.229 ± 32.291	6.429 ± 0.923	17.286 ± 4.976	0.149 ± 21.422

注:以上表格的各组间数据存在差异性,除表中 E 组与 B 组间 t 检验骨密度和骨生物力学 P 值均 >0.05 外,其他组与 B 组的组间比较存在显著差异, P 值均 <0.01 ; 方差分析:形态计量的结果 $F=12.371$, 骨密度股骨头的 $F=8.832$, L4 $F=7.174$, 生物力学股骨头 $F=10.548$, L4 $F=22.737$, 核素骨显像 $F=24.830$, BALP 的 $F=37.356$, BGP 的 $F=12.061$

2.3 各治疗组与 B 组的检测指标比较, C、D、E、F、G 组各组存在不同程度的差异, 以结合中药治疗组存在较明显的增效征象。以各治疗组的主要骨骼指

标变化与 B 组的统计差异, 并以统计 t 值差距最大组为显效, 最小组为无效, 其次为有效, 见表 2。

表 2 各治疗组与 B 组比较结果 t 值变化

组别	骨密度 (L-4)	骨力学 (L-4)	骨钙素 (GBP)	疗效
" $^{99}\text{Tc-MDP}$ " 治疗 (C 组)	$t = 2.892, P < 0.01$	$t = 5.324, P < 0.01$	$t = 3.590, P < 0.01$	有效
"阿仑膦酸钠" 治疗 (D 组)	$t = 2.232, P < 0.05$	$t = 2.206, P < 0.05$	$t = 2.307, P < 0.05$	有效
"骨康灵" 治疗 (E 组)	$t = 0.196, P > 0.05$	$t = 0.057, P > 0.05$	$t = 1.769, P < 0.05$	无效
" $^{99}\text{Tc-MDP}$ " + "骨康灵" 治疗 (F 组)	$t = 5.177, P < 0.01$	$t = 6.985, P < 0.01$	$t = 4.334, P < 0.01$	显效
"阿仑膦酸钠" + "骨康灵" 治疗 (G 组)	$t = 4.633, P < 0.01$	$t = 6.370, P < 0.01$	$t = 2.419, P < 0.05$	有效

2.4 在饲养过程中, A 组有 1 只实验兔于第 10 周时死亡, B 组有 2 只实验兔分别于第 13、15 周时和 E 组 1 只于第 11 周死亡, 死亡兔体弱、瘦小因腹泻死亡, 其他实验兔的一般情况尚较正常。根据治疗 16 周的实验室数据统计显示, 各治疗组与骨质疏松对照组 (B 组) 比较, 疗效相对评判为: F 组为显效; G、C、D 各组均为有效, E 组在骨密度、生物力学实验结果改善不明显, 但在骨形态计量、核素骨骼扫描以及血清 BALP、BGP 略有改善, 所以为无效。

3 讨论

3.1 随着骨质疏松的病程发展, 能够逐渐严重地影响生活质量, 甚至发生骨折的并发症^[6], 患者对疗效期望值高。在单独应用西医或中医治疗骨质疏松症疗效不明显时, 采用中、西医结合治疗骨质疏松症是有价值的选择, 但疗效不一, 本试验设想采用中、西医结合方法治疗达到较有效的疗效。以肌肉注射 (DX) 诱导制作兔骨质疏松动物模型与 A 组比较, 显示骨形态计量、骨密度、骨生物力学、核素骨显像 ROI 比值、BALP、BGP 均 $t \geq 3.450, P < 0.01$, 存在统计学意义, 证实兔骨质疏松动物模型成立。在骨质疏松的基础上分别进行 C 组、D 组、E 组治疗和 F 组、G 组治疗, 结果显示: 中草药结合双磷酸盐治疗有一定的增效价值, 以 F 组的结果更明显。

3.2 "阿仑膦酸钠" 和 " $^{99}\text{Tc-MDP}$ " 都属于双磷酸盐类的药物, 而双磷酸盐类在骨质代谢中能够明显抑制破骨细胞的活性, 与抑制破骨细胞的功能和抑制骨钙的流失有关^[7,8]。治疗药物 " $^{99}\text{Tc-MDP}$ " (经衰变后的微量元素钼-99 标记的 MDP) 与放射性骨骼显像剂 " $^{99}\text{Tc-MDP}$ " 的化学结构相似 (即前者少了

一个 m, 不能起到骨骼显像作用), 具有很好的亲骨性: 显示骨骼显像剂在体内能够分布的地方, 治疗药物 " $^{99}\text{Tc-MDP}$ " 也能够到达; 其二, " $^{99}\text{Tc-MDP}$ " 骨骼显像能够反映早期骨骼代谢功能异常的现象, 所以能灵敏地反映骨组织对双磷酸盐需求的变化, 当局部骨钙流失增快而骨组织的结构尚没有发生改变时, 该处摄取骨骼显像剂 " $^{99}\text{Tc-MDP}$ " 就增强, 以巩固羟基磷灰石晶体而对双磷酸盐需求增加, 骨钙流失增快与羟基磷灰石摄取 " $^{99}\text{Tc-MDP}$ " 的量成正比。在骨代谢平稳时摄取骨骼显像剂 " $^{99}\text{Tc-MDP}$ " 降低。因此, " $^{99}\text{Tc-MDP}$ " 骨骼显像能灵敏、及时反映骨组织的早期代谢变化, 特异性的参与骨骼代谢和抑制骨钙流失作用, 此方面也是其他仪器所不可替代的。其三, " $^{99}\text{Tc-MDP}$ " 中的微量元素钼-99 (^{99}Tc) 能够发生化学价态的变化, 通过其失去或获得电子的过程进行不断消除人体内的自由基。有报道 ^{99}Tc 在人体内具有保护过氧化歧酶 (SOD) 的活力, 防止自由基对组织的破坏, 并对炎性介质和免疫调节因子白介素 I (IL-1) 的产生有抑制作用, 从而起到调节人体免疫功能的作用^[9-11]。" $^{99}\text{Tc-MDP}$ " 不仅具有双磷酸盐抑制骨钙的流失的作用, 而且可能 ^{99}Tc 结合 MDP 后, 表现出更有价值的调节骨代谢的功效。所以, 在 " $^{99}\text{Tc-MDP}$ " 与 "阿仑膦酸钠" 单独治疗中疗效略占优势。

3.3 祖国医学认为筋骨与肝肾二脏关系密切^[12-14], 肾主骨, 肾生精, 精生髓, 髓养骨, 也谓骨的生长、发育乃至损伤以后的修复, 是要依靠肾脏精气的滋养。中药 "骨康灵" 正是遵从这一理论, 由炙黄芪、骨碎补、鹿角片、红花等味药为主要成分组成, 以益气活血、补肝肾壮筋骨为理论, 而 "骨康灵" 遵循

了这一理论,在试验的生物力学、血清 BALP、BGP 等也略有所改善,但不显著($P > 0.05$),说明“骨康灵”有促进骨质疏松修复的价值^[15],不能除外与治疗时间不够有一定的关系。但是,一旦“骨康灵”与“⁹⁹Tc-MDP”联合治疗其疗效较明显($P < 0.01$),其机理尚不清,有待于下一步深入探讨。

3.4 在“⁹⁹Tc-MDP”和“阿仑膦酸钠”当分别与“骨康灵”联合治疗骨质疏松时,显示 F 组的疗效相对较明显。可能原因为:“⁹⁹Tc-MDP”联合“骨康灵”治疗属于比较恰当的中西医配伍治疗方法之一;另外“⁹⁹Tc-MDP”在人体内具有保护过氧化歧酶(SOD)的活力,防止自由基对组织的破坏,可能抑制了 IL-1 等能诱导单核破骨细胞的前体分化为具有强大骨吸收功能的多核破骨细胞,进而使成骨细胞因子所诱导的破骨细胞的分化成熟过程减慢^[16],降低了骨钙流失。同时,“骨康灵”从益气活血、补肝肾壮筋骨的调理,帮助骨的修复。F 组治疗使骨质疏松动物模型的病理细胞学、骨密度、生物力学等方面得到了明显改善,说明合适的中草药配方在治疗骨质疏松方面也有不可忽略的临床价值,采用中草药结合“⁹⁹Tc-MDP”治疗骨质疏松使中药和西药的特点互补,以达到更好的疗效。

致谢 感谢成都云克药业责任有限公司在动物实验中给予我们的大力支持。

【参 考 文 献】

- [1] 刘忠厚. 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998: 142.
- [2] 中华医学会编著. 临床诊疗指南 骨质疏松和骨矿盐疾病分册. 人民卫生出版社, 2006: 8-11.
- [3] 刘石平. 激素替代治疗绝经后骨质疏松的研究. 国外医学内分泌学分册, 2000, 20(6): 281.
- [4] 周强, 李起鸿, 杨柳, 等. 糖皮质激素诱导性股骨头坏死模型的血管改变. 中华外科杂志, 2000, 38: 212-215.
- [5] 高克加, 叶智卫, 王建华, 等. ⁹⁹Tc-MDP 治疗与骨生物力学关系的实验研究. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(9): 640-646.
- [6] 肖建德, 主编. 实用骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 2004: 130-131.
- [7] 张众志, 陈璐璐, 李裕明. 二磷酸盐细胞分子作用机制的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10: 390-392.
- [8] Frith JC, Rogers MJ. Antagonistic effects different classes of hisphosphonates in osteoclasts and macrophages *in vitro*. J Bone Miner Res, 2003, 18: 204-212.
- [9] 马寄晓, 刘秀杰主编. 实用临床核医学. 原子能出版社, 2002, 5: 516-521.
- [10] 黄建敏, 潘莉萍, 李冬雪, 等. ⁹⁹TcMDP 治疗强直性脊柱炎的疗效观察. 中华核医学杂志, 2005, 25(3): 174-175.
- [11] 张允平, 杨维淮, 叶新华, 等. “云克”与泼尼松治疗 Graves 眼病疗效比较. 中华核医学杂志, 2002, 22(4): 204-205.
- [12] 梁立, 江正玉, 刘忠厚, 等. 补肾中药治疗骨质疏松症临床观察. 中药杂志, 1992, 33(11): 36-37.
- [13] 杨帆, 邓兆智, 韩云, 等. 中药治疗骨质疏松症的用药规律探讨. 广东药学院学报, 2003, 19(1): 70-71.
- [14] 王永刚, 张振东, 郭进修. 壮骨汤治疗原发性骨质疏松症 27 例报告. 中药正骨, 2002, 14(5): 33.
- [15] 赵国定, 高克加, 田英明, 等. 中药骨康灵联合同位素药物锝-99-亚甲基二磷酸钠治疗兔骨质疏松的实验研究. 中西医结合学报, 2008, 6: 298-303.
- [16] Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood, 1996, 87: 2095-2147.

(收稿日期: 2011-08-03)

99Tc-MDP联合骨康灵治疗骨质疏松的实验研究

作者: 高克加, 赵国定, 金慰芳, 高建军, 梅小刚, 叶智卫, 田英敏, 严楚顺
作者单位: 高克加, 梅小刚, 叶智卫(上海市黄浦区中心医院核医学科, 上海, 200002), 赵国定, 田英敏, 严楚顺(上海市黄浦区中心医院中医内科, 上海, 200002), 金慰芳, 高建军(复旦大学放射医学研究所骨代谢实验室)
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2012, 18(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201201014.aspx