

健骨颗粒对去卵巢大鼠骨质疏松症预防作用的研究^{*}

林燕萍 马建华 冯尔宥 黄美雅

内容提要 目的 探讨健骨颗粒对实验性Ⅰ型原发性骨质疏松症的预防作用。方法 运用切除大鼠卵巢方法建立去卵巢骨质疏松症模型,采用双能 X 线骨密度测定法和放射免疫分析法等,检测实验鼠骨骼密度、血清骨钙素、雌二醇、降钙素水平以及子宫指数。结果 健骨颗粒可明显升高骨密度和子宫指数,提高血清雌二醇、降钙素水平,降低骨钙素含量。结论 健骨颗粒可通过调节机体相关内分泌功能,有效协调钙调节激素,降低骨的转换率,增加骨密度,对Ⅰ型原发性骨质疏松有预防或延缓发生的作用。

关键词 骨质疏松症 预防 健骨颗粒 骨密度 内分泌激素 子宫指数

Study on Preventive Effect of Jiangu Granule on Osteoporosis in Ovariectomized Rats LIN Yan-ping, MA Jian-hua, FENG Er-you, et al *Faculty of Orthopedics and Traumatology, Fujian College of TCM, Fuzhou (350003)*

Objective : To investigate the preventive effect of Jiangu granule (JGG) on experimental primary osteoporosis type I. **Methods** : Osteoporosis model was established through ovary resection of female rats. Bone mineral density (BMD) was measured with double energy X-ray absorptiometry. Level of endocrine markers, including osteocalcin (BGP), estradiol (E_2) and calcitonin (CT) in serum were examined by RIA. And uterus parameters was calculated also. **Results** : JGG could significantly increase BMD and uterus index, improve the levels of E_2 and CT in serum, at the same time reduce the BGP level. **Conclusion** : JGG can efficiently prevent type I primary osteoporosis or delay its occurrence by enhancing the function of endocrine system, coordinating the action of calcium related hormone, reducing bone turnover rate and increasing BMD.

Key words osteoporosis, prevention, Jiangu granule, bone mineral density, hormone, uterus index

目前,对骨质疏松症的治疗仍然处于探索阶段,预防或延缓骨质疏松症的发生,是老年医学领域研究的一个重要课题。前期实验已证明健骨颗粒能够改善去卵巢骨质疏松症模型鼠的骨代谢负平衡状态,减少骨吸收,增加骨形成,降低卵巢切除后的高骨转换率^[1],从而提高骨密度,对绝经后骨质疏松症(PMOP)有明显的治疗作用。为进一步探讨健骨颗粒的药物功效,本研究运用切除大鼠卵巢建立去卵巢骨质疏松症模型,探讨健骨颗粒对实验性Ⅰ型原发性骨质疏松症的预防作用。

材料和方法

1 实验用药 健骨颗粒由煅狗骨、淫羊藿、山茱萸、党参等药味组成,每袋 9g,每克颗粒相当于生药 2.9g,由本院中试车间加工制备。

2 实验动物的选择、造模、分组及用药 选用 6

月龄 SD 雌性大鼠 50 只,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供(合格证号 301535),随机分成模型组 20 只(手术打开腹腔,切除双侧卵巢)、假手术组 10 只(手术打开腹腔,但不切除卵巢)、模型加健骨颗粒预防组(预防组)20 只。术后第 2 天开始喂服健骨颗粒和生理盐水,模型组和假手术组灌胃生理盐水每天 3ml/只,预防组灌胃健骨颗粒每天 2g/kg(用生理盐水溶化后灌服),每天 1 次,持续 24 周。所有动物均在同一条件下自由摄食饮水。

3 取材 分两批取材,第 1 批:手术 12 周后,假手术组 10 只、模型组和预防组各 10 只;第 2 批:手术 24 周后,模型组和预防组各 10 只。取材内容:颈动脉取血,留取血清低温冷冻待测;全身骨骼做骨密度检测;完整摘取子宫称重。

4 检测指标和方法 血清骨钙素(BGP)、雌二醇(E_2)、降钙素(CT)均用放射免疫分析法测定,试剂盒由北京中国原子能科学研究院提供,操作步骤根据使用说明书。骨密度运用双能 X 线骨密度仪(Hologic QDR-2000 型)检测,测定全身(头颅除外)及腰椎、股

^{*} 福建省自然科学基金重大项目(No. C9830001),教育部骨干教师资助计划项目(No. 946)

福建中医学院骨伤系(福州 350003)

骨颈、股骨和胫骨上端等部位骨密度(BMD)。游离子宫用电子天平(MP200-1,上海第二天平仪器厂生产)称重,并计算子宫指数(子宫重量/体重)。

5 统计学处理 用 SPSS 9.0 软件包进行数据处理,组间比较用 t 检验,并将全身 BMD 与 CT、BGP 分别进行相关分析。

结 果

1 各组血清相关激素检测结果与子宫指数比较见表 1。术后 12 周,模型组 CT、 E_2 和子宫指数均明显低于假手术组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而 BGP 却明显上升($P<0.05$);预防组虽然 CT、 E_2 也有下降,与模型组比较差异有显著性($P<0.05$),而子宫指数未见明显变化。术后 24 周,与模型组比较,预防组 CT、 E_2 及子宫指数都显著升高,而 BGP 水平明显下降,差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 各组 BGP、CT、 E_2 检测结果及子宫指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	术后时间	BGP($\mu\text{g/L}$)	CT(ng/L)	$E_2(\text{ng/L})$	子宫指数(mg/g)
假手术模型	12W	$2.23 \pm 1.09^*$	$53.11 \pm 19.32^*$	$79.72 \pm 24.19^{**}$	$0.62 \pm 0.12^{**}$
	12W	5.26 ± 3.22	34.58 ± 7.78	19.05 ± 6.80	0.22 ± 0.07
	24W	6.33 ± 0.67	28.27 ± 1.43	27.24 ± 2.99	0.23 ± 0.06
预 防	12W	3.40 ± 2.09	$47.55 \pm 10.54^*$	$30.10 \pm 8.62^*$	0.33 ± 0.15
	24W	$2.70 \pm 1.50^{**}$	$51.02 \pm 26.63^*$	$53.51 \pm 16.91^{**}$	$0.40 \pm 0.14^{**}$

注 与模型组同时期比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 每组动物数 10 只

2 各组 BMD 检测结果 见表 2。手术 12 周后,模型组 BMD 显著降低,与假手术组比较差异有显著性($P<0.01$),出现骨质疏松。预防组全身(颅骨除外)及腰椎 BMD 较模型组明显增加($P<0.05$)。术后 24 周,预防组 BMD 均高于模型组,差异有显著性($P<0.01$)。全身 BMD 与 BGP 呈负相关($r = -0.530$, $P<0.01$),与 CT 呈正相关($r = 0.446$, $P<0.01$)。

讨 论

PMOP 是一种全身性的骨代谢疾病,主要表现为骨的吸收增加,导致骨量的快速丢失,是临床常见病、多发病。骨质疏松症属于中医学的‘骨痿’范畴。中医学理论认为,其发生主要是因‘肾气虚、天癸竭’所致,但与脾

虚密切相关,因肾为先天之本,脾为后天之本,两者相互滋养,相互为用。健骨颗粒正是针对其‘肾亏脾虚’的病机特点选方用药,通过补肾健脾,强筋壮骨。

1 预防用药过程中血清骨钙素含量的变化 骨钙素又称为骨 γ -羧基谷氨酸蛋白,是从骨中分离出来的富含谷氨酸的蛋白质,由成骨细胞合成并分泌入血。血清 BGP 可作为评估骨转换率及骨形成的特异指标⁽²⁾。由于骨钙素不仅涉及到骨质疏松症的发病机制,也涉及到有效防治的评价,因此,在骨质疏松症研究中受到较多关注。研究证明,PMOP 是一种高转换型的骨质疏松,血清中 BGP 水平普遍升高⁽³⁾。本实验结果显示,大鼠卵巢切除 12 周后模型组 BGP 显著增加,与文献⁽⁴⁾报道一致。预防用药 12 周时 BGP 虽然也比假手术组高,但其升高幅度却低于模型组。当预防用药 24 周时,血清 BGP 水平明显低于模型组。说明健骨颗粒能降低卵巢摘除雌激素急剧下降所致的高骨转换率,有效延缓 PMOP 的发生。

2 预防用药过程中血清雌激素、降钙素含量及子宫指数的变化 PMOP 的发生,一般认为与雌激素的缺乏密切相关⁽⁵⁾。雌激素不仅能直接作用骨细胞膜上的雌激素受体,促进骨形成⁽⁶⁾,而且能促进 CT 分泌,抑制骨吸收。子宫是雌激素作用的靶器官,本实验结果显示大鼠摘除卵巢后,机体 E_2 、CT 水平显著下降,子宫明显萎缩。预防用药 12 周时, E_2 、CT 水平出现明显回升,与模型组比较差异有显著性($P<0.05$)。预防用药 24 周后, E_2 、CT 含量增加,与模型组比较差异有显著性。此时子宫指数也较模型组明显升高($P<0.01$),说明健骨颗粒可能含有类雌激素样物质,或通过调节机体下丘脑—垂体—肾上腺轴,使肾上腺皮质增强对雌激素的分泌,以代偿由于卵巢切除引起的雌激素水平的降低,并进而刺激 CT 的分泌。CT 能抑制破骨细胞活性,从而抑制骨的吸收过程⁽⁷⁾。

3 预防用药过程中骨密度的变化 骨密度是评价骨量最有说服力的指标之一,本实验结果显示,手术切除卵巢后 BMD 显著低于假手术组($P<0.01$),出现骨质疏松。运用健骨颗粒 12 周后全身及腰椎 BMD

表 2 各组 BMD 检测结果 ($\text{g/cm}^2, \bar{x} \pm s$)

组别	术后 时间	n	BMD				
			全身	腰椎	股骨颈	股骨	胫骨上端
假手术 模 型	12W	10	0.115±0.005 **	0.180±0.013 **	0.170±0.006 *	0.145±0.006 **	0.216±0.025 **
	12W	10	0.089±0.008	0.158±0.005	0.156±0.011	0.122±0.022	0.176±0.004
	24W	10	0.088±0.001	0.118±0.002	0.134±0.003	0.111±0.004	0.127±0.006
预 防	12W	10	0.104±0.003 *	0.166±0.005 *	0.167±0.016	0.124±0.009	0.179±0.012
	24W	10	0.104±0.005 **	0.166±0.007 **	0.161±0.006 **	0.141±0.005 **	0.161±0.010 **

注 与模型组同时期比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

比模型组增加($P<0.05$)。当预防用药 24 周后,预防组所测 5 个部位的 BMD 均高于模型组($P<0.01$)。相关分析发现,BMD 与 BGP 呈显著负相关,而与 CT 呈显著正相关,说明健骨颗粒可通过抑制卵巢摘除后的高骨转换率,以及抑制破骨细胞的骨吸收过程,使骨形成增加;且健骨颗粒本身含有较丰富的钙,有利于类骨质骨化,从而使骨密度增加。

总之,从本实验结果可以看出,具有补肾健脾、强筋壮骨作用的健骨颗粒,可通过调节机体相关内分泌功能,抑制雌激素水平下降后的高骨转换率,以及有效协调钙调节激素等作用,达到预防或延缓 PMOP 的发生。对机体的多方位调节是纯中药制剂——健骨颗粒优势之所在。

参 考 文 献

1. 林燕萍,李咏高,马建华,等. 健骨颗粒对去卵巢骨质疏松模型鼠骨代谢的影响. 福建中医学院学报 2001 ;11(4):17-19.

2. Eastell R, Delmas PD, Hodgson SF, et al. Bone formation rate in older normal women : concurrent assessment with bone histomorphometry, calcium kinetics and biochemical markers. J Clin Endocrinol Metab 1988 ;67:741-748.

3. 董建军,王桂兰,蒋 玲,等. 绝经后妇女血清骨钙素水平及其它相关因素与骨质疏松关系的研究. 现代妇产科进展 1994 ;3(1):27-30.

4. 尹斯利,金勋杰,吴 铁,等. 中药成方四君子汤对去卵巢大鼠血清骨钙素水平影响. 中国骨质疏松杂志 2000 ;6(4):69-70.

5. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, et al. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. N Engl J Med 1984 ;311:1273-1275.

6. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. Science 1988 ;241:84-86.

7. 魏合伟,杜 莹,罗山鹰,等. 中药骨康防治去势大鼠骨丢失的实验研究. 中国中医骨伤科杂志 2000 ;3(1):19-22.

(收稿 2001-11-05 修回 2002-01-28)

《中国中西医结合杂志》第六届编委会名单

名誉总编	季钟朴									
总 编 辑	陈可冀									
副总编辑	沈自尹	肖培根	陈维养(常务)							
顾 问	吴咸中	辛育龄	关幼波	邓铁涛	尚天裕	王永炎	侯 灿			
编辑委员	马必生	王一涛	王书臣	王今达	王宁生	王 阶	王学美	王 佩	王宝恩	
	王硕仁	王雪苔	尹光耀	史大卓	史载祥	刘干中	刘建勋	刘耕陶	刘猷枋	
	危北海	匡调元	朱 兵	吕爱平	吕维柏	齐清会	孙 燕	李 恩	李乃卿	
	李大金	李玉光	李连达	李廷谦	李国贤	李国栋	李鸣真	李顺成	李恩宽	
	杨任民	杨秀伟	时毓民	陈士奎	陈小野	陈冬燕	陈香美	吴伟康	陆付耳	
	张大钊	张之南	张永祥	张伯礼	张国玺	张亨栋	张荣华	张家庆	张梓荆	
	林求诚	林志彬	林瑞超	郁仁存	周文泉	周 俊	周霭祥	金益强	赵伟康	
	唐由之	顾振纶	郭赛珊	徐治鸿	梁晓春	黄晓愚	曹小定	葛秦生	谢宗万	
	谢竹藩	董福慧	曾晓春	雷 燕	蔡定芳	裴正学	黎磊石	廖家桢	廖福龙	
	戴瑞鸿									