

· 综述 ·

# 中医药防治骨质疏松症的实验研究进展

赵亚红 王敏伟

R274 B

骨质疏松症(osteoporosis)是一种以骨量减少和骨组织显微结构退化为特征的,继而导致骨脆性增加和骨折危险性增高的系统性骨骼性疾病<sup>[1]</sup>。骨质疏松症可分为原发性和继发性两大类。原发性骨质疏松症是由于年龄增加老化或妇女绝经后骨组织发生的一种生理性变化,分为绝经后骨质疏松症和老年性骨质疏松症两型。因某些疾病(如内分泌紊乱,肝、肾及胃肠肠钙吸收障碍等慢性疾病),营养不良及药物诱发的骨质疏松症称为继发性骨质疏松症。近年来国内、外研究的重点是绝经后骨质疏松症。目前,临床治疗该病使用最多的是雌激素,钙剂,活性维生素 D,降钙素和氟化物等药物,取得了一定疗效,但副反应较大,且价格昂贵。许多学者逐渐把目光转向中医中药,国内自 20 世纪 80 年代后期开始以中医药防治骨质疏松症的实验研究,取得了很大进展,现综述如下。

## 中医药防治骨质疏松症的理论基础

中医学无“骨质疏松症”这一明确的病名,但历代中医文献的记载中“骨痿”、“骨枯”、“骨极”、“骨痹”的描述与骨质疏松症的临床症状和体征颇为相似,中医学理论认为,骨质疏松症的发生主要与肾、脾、肝的功能衰惫有关<sup>[2]</sup>。

1 肾虚是本病的主要病因 肾为“先天之本”、“肾生骨髓”、“其充在骨”。肾阴是以肾精为主的精微物质,能滋润骨体,充养髓窍。肾阳即命门之火,为精神之舍,元气之根,能宣化精液,温养全身和防御外邪。骨的生长、发育、强劲、衰弱与肾精盛衰关系密切,肾精充足则骨髓生化有源,骨骼得以滋养而强健有力;肾精亏虚则骨髓生化无源,骨骼失养而痿弱无力。研究证实<sup>[3]</sup>,肾虚患者下丘脑-垂体-性腺轴功能减退,性激素分泌下降,使成骨功能下降,单位体积内骨组织减少,最终导致骨质疏松症的发生。

2 脾虚是本病的重要病机 脾胃为后天之本,生化之源,化生气血以荣养润泽骨骼。肾所藏之精包括先天之精和后天之精:先天之精禀受于父母,主生殖繁衍;后天之精来源于脾胃化生的水谷精微,主生长发

育。肾精依赖脾精的滋养才源源不断地得以补充,若脾不运化,脾精不足,肾精乏源或肾精本虚,骨骼失养,则骨骼脆弱无力,终致骨质疏松症。

3 肝血不足、气滞血瘀是本病的促进因素 肝藏血,主痛,在体合筋。筋附于骨而聚关节。若肝血不足,脉络空虚,筋脉失濡;或肝失疏泄,脉道闭阻,气血壅塞,则血不荣筋,筋病及骨,骨失血养,致骨脆弱不健。瘀血是人体的病理产物,同时阻滞人体正常气机的运行。实验研究<sup>[3]</sup>证明,健康老人都有不同程度的微循环障碍。老年人临床脉诊多见弦细脉,这在骨质疏松症中亦为常见。实验观察<sup>[4]</sup>到,微循环的生理功能与络脉的渗灌气血,濡养组织,以及营血、津液的互渗作用相似,并且认为弦脉、细脉均出现不同程度的微循环障碍,表现以“虚”、“瘀”为特点。这与《灵枢》在论述不尽天年的原因时,除指出“五脏不坚”等虚的一面外,又指出“脉不能”亦是重要原因的观点基本一致。

## 中医药防治骨质疏松症的实验研究

1 专方专药防治骨质疏松症 中药治疗骨质疏松症一般从补肾壮骨荣筋入手,目前国内的学者多采用切除雌性大鼠卵巢的方法制造骨质疏松模型,去势后 3 个月进行结果分析。林燕萍等<sup>[5]</sup>研究表明健骨颗粒(煅狗骨、淫羊藿、山茱萸、党参等)可明显升高模型大鼠骨密度和子宫指数,提高血清雌二醇(E<sub>2</sub>)、降钙素(CT)水平,降低骨钙素(BGP)含量。对 I 型原发性骨质疏松有预防或延缓发生的作用。王学娅等<sup>[6]</sup>用以龟版、熟地为主药的龟地散治疗绝经后骨质疏松模型大鼠表明:龟地散能显著提高模型大鼠骨密度值和骨矿含量,从而抑制骨矿溶解和丢失。并且有明显增加骨质疏松大鼠的骨重、提高大鼠骨强度等方面的作用。姚共和等<sup>[7]</sup>实验表明:金刚健骨片(鹿角胶,杜仲,肉苁蓉,牛膝等)能提高模型大鼠 E<sub>2</sub>, BGP, CT 水平,抑制甲状旁腺素(PTH)分泌,对绝经后骨质疏松症骨形成与骨吸收具有双向调节作用。王玲等<sup>[8]</sup>用补肾方剂密骨灵(人参、鹿角胶、熟地等)对切除卵巢大鼠进行治疗并与正常对照组、模型对照组进行比较,统计学结果显示,使用密骨灵治疗的大鼠破坏载荷、韧性系数、刚性系数、弹性模量、变形位能等生物力学指标明显好于模型组,差异有显著性,说明密骨灵可提高骨骼抵抗外力冲击的能力,有效防治大鼠去势后引起的骨质疏松症,

沈阳药科大学药理学 GLP 中心(沈阳 110016)

通讯作者:赵亚红, Tel: 024 - 23843711 - 3453, Fax: 024 -

23915428, E-mail: 9603120@sina.com

避免骨折的发生。陈宝龙等<sup>[9,10]</sup>研究表明补肾健脾方药(由仙灵脾、黄芪、熟地黄、炒白术等组成)能明显维持切除卵巢大鼠椎体及股骨的骨矿密度、骨矿含量和表观密度,并明显提高和改善去卵巢大鼠椎体及股骨的生物力学性能。吴铁等<sup>[11]</sup>研究表明仙珍骨宝(由仙灵脾总黄酮、蛇床子总香豆素、珍珠层粉等中药组成)对去卵巢所致的“肾虚”大白鼠骨质疏松症有较好的防治作用,可使骨吸收明显减少,骨形成增加,动态观察证明仙珍骨宝尚可使成骨细胞活性增加,骨基质钙化加速,有明显改善骨质疏松的作用。杨海燕等<sup>[12]</sup>用含有倒卵叶五加、肉苁蓉等多味中药的佳蓉片治疗去势小鼠的骨质疏松症,结果各中药组的股骨骨密度均高于模型对照组,并且骨结构力学参数显著改善,同时碱性磷酸酶(ALP),BGP 显著性降低,说明该药能预防去卵巢引起的骨丢失,改善骨的生物力学性能。朱太咏等<sup>[13]</sup>实验证明补肾益精方胶囊(由黄芪、骨碎补、仙灵脾、何首乌、菊花、石斛、肉苁蓉等中药组成)能明显提高骨质疏松大鼠腰椎骨的骨密度和钙、磷、有机质含量,增强椎骨的抗压生物力学性能。谢金华等<sup>[14]</sup>通过测定尿吡啶交联/肌酐比率,尿脱氧吡啶交联/肌酐比率和血浆 ALP 证明中药复方 MG-1(由补骨脂等中药组成)可通过抑制骨转换减少雌激素缺乏引起的骨丢失。单丽娟等<sup>[15]</sup>指出骨健颗粒剂(由填精补肾中药)治疗去势大鼠的骨质疏松症,其骨密度、骨钙、骨磷含量均高于模型组,与尼尔雌醇组作用相当,优于金匮肾气丸组,明显提高碱性磷酸酶水平,并且有刺激成骨细胞增殖作用。张莉<sup>[16]</sup>用核医学单电子发射型计算机断层仪对去势大鼠进行骨代谢和肝代谢的测定,结果显示复方紫归胶囊(当归、芍药、茯苓、紫河车)能使骨代谢单位体重的放射性计数明显提高,改善骨代谢,减少骨质丢失,对去势大鼠骨质疏松症的改善有明显的促进作用。马永洁等<sup>[17]</sup>研究表明由淫羊藿、党参等 5 味中药组成的纯中药制剂强骨颗粒剂可升高大鼠骨密度,抑制血清 BGP 升高,增加骨中水含量,增加肾脏指数,Ca<sup>2+</sup>-ATPase 活性和膜流动性,对去卵巢大鼠的骨质疏松症有明显的防治作用。

## 2 中药单体防治骨质疏松症

### 2.1 淫羊藿总黄酮对骨质疏松症的防治作用

淫羊藿主要化学成分为黄酮类化合物、多糖、木脂素、生物碱及油脂等,目前研究表明其中有效物质为黄酮与多糖。季晖等<sup>[18]</sup>用摘除卵巢法结合低钙饲料建立大鼠骨质疏松模型,以淫羊藿总黄酮在 75~300mg/kg 剂量范围内连续给药 3 个月,与模型组大鼠比较,能明显提高大鼠股骨表观面密度和骨密度而不升高子宫指

数及血清雌二醇水平,并有提高骨钙、骨磷的趋势。高剂量组大鼠血清碱性磷酸酶降低,股骨骨密度升高。骨形态计量学结果,高剂量组大鼠骨小梁吸收表面百分率和形成表面百分率等参数明显降低,骨小梁体积百分率明显提高。表明淫羊藿总黄酮对绝经后骨质疏松症有一定的防治作用。

### 2.2 葛根异黄酮对骨质疏松症的防治作用

中药葛根中总异黄酮含量达 8% 以上,提取和纯化十分方便,郑高利等<sup>[19]</sup>用葛根异黄酮防治摘除卵巢大鼠的骨质疏松症,在给药 4、7 个月时测定大鼠全身骨矿含量(BMC)和骨矿密度(MBD)及骨生物力学强度等。结果表明,与手术组比较,葛根异黄酮大剂量组在给药 4 个月时 BMC 和 BMD 分别提高 14.6% 和 12.1%,7 个月时分别提高 6.8% 和 14.2%,小剂量组 4 个月时分别提高 7.8% 和 6.9%,7 个月时分别提高 8.6% 和 14.9%,大、小剂量组股骨相对体积质量分别提高 3.8% 和 3.4%,胫骨相对体积质量分别提高 6.8% 和 6.3%,股骨钙盐密度均提高 15% 以上;大、小剂量组股骨最大负荷分别提高 16.1% 和 9.1%,结构强度分别提高 19.4% 和 12.5%。实验证明葛根异黄酮对去卵巢大鼠的骨质疏松症有明显防治作用。

## 3 其他中医疗法防治骨质疏松症

### 3.1 天灸外治对骨质疏松症的防治作用

李学武等<sup>[20]</sup>用天灸法在大鼠背部右侧肾俞穴,贴敷天灸药膜(内含补肾壮阳及对穴区有刺激作用的中药如淫羊藿、刺五加、辣椒等),每周 2 次,连续 6 个月。结果表明,天灸能有效防止骨丢失,增强骨骼抵抗外力的能力,对骨质疏松症有一定的防治作用。

### 3.2 补肾微烟药条灸对骨质疏松症的防治作用

刘献祥等<sup>[21]</sup>以补肾微烟药条(组成:陈艾绒、淫羊藿、补骨脂、刺五加、黄芪、当归尾、杜仲、小桂枝、淮牛膝)在穴位(主穴:大杼、大椎;配穴:悬钟、膈俞、足三里)处行温和灸,每次灸 15min,隔日 1 次,10 次为 1 个疗程,疗程间休息 5 天,再行下 1 个疗程,共灸 6 个疗程,持续 85 天。经补肾微烟药条灸治后,U-Ca/Cr、U-HOP/Cr 较模型组分别有所下降;血清-E<sub>2</sub>、血清-BGP 较模型组升高(P<0.05, P<0.01);骨小梁与髓腔的宽度比值,补肾微烟药条灸组接近正常,表明补肾微烟药条灸是防治骨质疏松症的有效方法之一。

## 评价与展望

中医药治疗骨质疏松症有以下优势:疗效高,不但能使骨质修复,而且还能提高骨量;作用全面,能够调节内分泌、免疫等多个系统的功能状态,起到综合治疗的目的;副作用小,可以长期服用。目前已初步研制出

一批疗效可靠的方药并投放市场,取得了一定社会效益与经济效益,同时在制剂方面有向多样化发展的趋势。因此,中医药治疗骨质疏松症前景乐观。但现在的开发研究还处于初级阶段,真正开发出的成药很少,因此要利用我国的中药资源优势,运用中医学经验,结合现代科技,把中草药治疗骨质疏松症的有效成分、制剂工艺和临床药理作用进行深入的探讨,尽快开发出疗效高、副反应小、作用广泛的中成药制剂,为骨质疏松症的治疗找到有效、安全、经济的新途径已成为中医药界的当务之急。

### 参 考 文 献

- 1 刘忠厚. 骨质疏松症. 北京: 化学工业出版社, 1992: 2.
- 2 张贵有. 老年性骨质疏松症中医证治探讨. 浙江中医学院学报 1996; 20(1): 8—9.
- 3 周文泉. 近年我国中医老年医学研究述评. 北京中医学院学报 1990; 13(5): 1—6.
- 4 李顺成. 正虚夹瘀是衰老的主要机制. 中国医药学报 1992; 7(6): 4—7.
- 5 林燕萍, 马建华, 冯尔宥, 等. 健骨颗粒对去卵巢大鼠骨质疏松症预防作用的研究. 中国中西医结合杂志 2002; 22(5): 369—371.
- 6 王学娅, 戴力明, 韩 健, 等. 龟地散与钙剂对去卵巢大鼠骨重、骨密度、骨强度的影响. 中国骨质疏松杂志 2000; 6(1): 74—77.
- 7 姚共和, 谢 林, 郭振球. 金刚骨片对绝经后骨质疏松症骨形成与骨吸收失衡的双向调节作用. 中国中医骨伤科杂志 1999; 7(2): 6—9.
- 8 王 玲, 吕晓东. 补肾中药对去势大鼠骨生物力学影响的研究. 辽宁中医杂志 2001; 28(10): 629—630.
- 9 陈宝龙, 冯 坤, 王健智. 补肾健脾方药对卵巢切除大鼠骨密度、骨矿含量影响的实验研究. 湖北中医学院学报 2001; 3(4): 38—39.
- 10 陈宝龙, 冯 坤, 王健智. 补肾健脾方药对卵巢切除大鼠骨生物力学的影响. 辽宁中医杂志 2001; 28(10): 631—632.
- 11 吴 铁, 张志平, 李青南, 等. 仙珍骨宝抗骨质疏松药药效学研究. 中药新药与临床药理 1996; 7(4): 17—22.
- 12 杨海燕, 陈亚琼, 黄艳红, 等. 补肾中药佳蓉片对去势小鼠骨丢失的预防作用. 第四军医大学学报 2001; 22(17): 1572—1575.
- 13 朱太咏, 石印玉, 张 戈, 等. 补肾益精方提高卵巢切除大鼠骨质疏松模型松质骨骨质量的实验研究. 中国中西医结合杂志 2001; 21(9): 688—691.
- 14 谢金华, 张晓晖, 陈小华, 等. 中药复方对去卵巢大鼠骨转换生化指标的影响. 中药新药与临床药理 2001; 12(6): 417—419.
- 15 单丽娟, 庞辉群, 田 虹, 等. 骨健颗粒剂对骨质疏松症骨结构及骨代谢影响的实验研究. 中医药学刊 2002; 20(3): 361—362.
- 16 张 莉. 复方紫归胶囊对去势大鼠骨代谢和肝代谢的影响. 天津药学 2002; 14(1): 31—33.
- 17 马永洁. 强骨颗粒剂对去卵巢大鼠骨生化药理作用的探讨. 中国骨质疏松杂志 2001; 7(3): 238—240, 243.
- 18 季 晖, 刘 康, 龚晓健, 等. 淫羊藿总黄酮对摘除卵巢大鼠骨质疏松症的防治作用. 中国骨质疏松杂志 2001; 7(1): 4—8.
- 19 郑高利, 张信岳, 方晓林, 等. 葛根异黄酮对去卵巢大鼠骨密度和骨强度的影响. 中草药 2001; 32(5): 422—425.
- 20 李学武, 李晓泓. 天灸防治去卵巢大鼠骨质疏松的实验研究. 中国骨质疏松杂志 1998; 4(3): 58—61.
- 21 刘献祥, 吴明霞, 章志安, 等. 补肾微烟药条对绝经后骨质疏松影响的实验和临床研究. 中国临床康复 2002; 6(5): 699—700.

(收稿: 2003-03-23 修回: 2003-09-12)

### 全国雷公藤研究学术会议征文通知

经中国科协和中国中西医结合学会批准, 定于 2004 年 5 月中旬在上海召开“全国雷公藤研究学术会议”, 由中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会筹办。会议就近年来我国雷公藤研究中的新成就、新进展以及热点方面进行学术交流和讨论。大会将邀请国内外雷公藤研究方面的知名专家和学者参加会议, 同时也热烈欢迎所有雷公藤的基础、临床研究人员和相关人员踊跃投稿和参加会议, 现将有关事项通知如下。

**征文内容** (1) 雷公藤的基础研究, 如生药、化学、药理、毒理等研究; (2) 雷公藤相关制剂的制备工艺、质量分析、指纹图谱及稳定性等研究; (3) 雷公藤的各科临床研究等; (4) 其他有关雷公藤实验研究的论文和综述。

**征文要求** 应征论文须提供全文及 400~800 字左右的摘要, 用 Word 软件及 A4 纸打印 1 份, 请附软盘。最好能寄电子稿, 用 E-mail 发到 gyxu@zshospital.net。

**截稿日期** 2004 年 3 月 25 日。收稿地址: 上海市徐汇区枫林路 180 号, 复旦大学附属中山医院 杨春欣收, 邮政编码: 200032。请在信封左下角注明“雷公藤会议”。联系电话: 021-64041990 转 2181, 传真 021-64220667。

符合要求的论文均向作者发会议通知, 并编入大会论文集和发论文证书。会议同时举办学习班, 参加者将获得国家级继续教育 I 类学分, 会议还将评选优秀论文, 并颁发奖励证书。