

骨疏丹抗骨质疏松的药理作用

张 丹¹, 刘 铮¹, 李发美², 谢阳金³

(1. 沈阳药科大学 药理教研室, 辽宁 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学 药物分析教研室, 辽宁 沈阳 110016;

3. 武警辽宁总队干休所, 辽宁 沈阳 110036)

摘要:目的 观察和分析骨疏丹对糖皮质激素强的松龙所致实验性骨质疏松大鼠的防治作用。方法 将60只Wistar雄性大鼠随机分为6组:对照组,模型组,骨疏丹大、中、小剂量(3、1、0.3 g/kg)组及骨疏康组。观察骨疏丹对强的松龙所致实验性骨质疏松大鼠血液、骨组织指标及骨密度、骨生物力学的影响。结果 8周后,骨疏丹可明显增加强的松龙所致实验性骨质疏松大鼠的骨密度、骨生物力学以及血骨钙素、骨钙、磷的量,与模型组相比有显著差异,并呈剂量依赖性关系。结论 骨疏丹可使强的松龙所致实验性骨质疏松大鼠骨钙、骨磷、血骨钙素的量提高,骨密度增加,骨生物力学提高,有明显的防治骨质疏松作用。

关键词:骨疏丹; 骨质疏松; 强的松龙

中图分类号:R285.51

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)08-1205-03

Pharmacological effects of Gushudan against osteoporosis

ZHANG Dan¹, LIU Zheng¹, LI Fa-mei², XIE Yang-jin³

(1. Department of Pharmacology, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Department of Drug Analysis, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 3. Liaoning Leaders' Resting Office of Arms Police, Shenyang 110036, China)

Abstract: **Objective** To investigate the preventive effects of Gushudan on osteoporosis in rats after administrated prednisolone. **Methods** Wistar male rats (60) were divided into six groups: control group, model group, Gushudan groups (3, 1, and 0.3 g/kg), and Gushukang 1 g/kg group. The effect was observed by measuring the levels of blood calcium, blood phosphorus, blood BGP content, bone calcium, bone phosphorus, bone density, and bone biomechanics. **Results** After eight weeks, Gushudan significantly increased the bone density, bone biomechanics, blood BGP content, bone calcium, and bone phosphorus in model group rats. **Conclusion** Gushudan could increase bone density, bone biomechanics, blood BGP content, bone calcium, and bone phosphorus induced by prednisolone. These results suggest that Gushudan has a distinct preventive effect on osteoporosis rats.

Key words: Gushudan; osteoporosis; prednisolone

骨质疏松是代谢性骨病的一种病理表现,随着老龄化高峰期的到来,该病已成为21世纪世界性国家社会医学的重大问题^[1]。骨疏丹是以中医药理论为基础,利用中药小复方精选系统操作技术平台^[2]筛选的抗骨质疏松中药小复方,由淫羊藿、骨碎补、蛇床子和丹参等组成。近年来研究报道淫羊藿、蛇床子有防治骨质疏松的作用^[3,4]。本研究以糖皮质激素强的松龙引发大鼠骨质疏松症为模型,研究骨疏丹对激素引发的骨质疏松模型大鼠的血清学、骨组织指标及骨密度、骨生物力学的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物:选用6月龄健康Wistar大鼠,体质

量170~200 g,清洁级。实验动物许可证号:SCXK(辽)2003-008,沈阳药科大学实验动物中心供应。

1.2 药品与试剂:骨疏丹浸膏(HPLC定量含淫羊藿苷0.370%,蛇床子素0.260%),沈阳药科大学药分教研室提供;骨疏康颗粒,辽宁康辰药业有限公司生产,批号040802;Prednisolone,天津天药药物制剂有限公司,批号PL060206;聚乙二醇-200,天津市瑞金特化学品有限公司;羧甲基纤维素钠,中国医药(集团)上海化学试剂公司;L-羟脯氨酸,东风生化技术公司,中国科学院上海生物化学研究所;乌拉坦,化学纯,天津基准化学试剂有限公司;722s分光光度计,上海精密科学仪器有限公司(分析仪器总

收稿日期:2007-12-21

基金项目:国家自然科学基金项目(30472168)

作者简介:张 丹(1981—),女,辽宁省盘锦市人,沈阳药科大学硕士研究生。Tel: (024) 23986283 E-mail: zd_rotterdam@sina.com

厂制造);双能X射线骨密度仪(NORLAND Corporation,USA)。

1.3 动物造模、分组及给药:取Wistar大鼠60只,适应性喂养1周后,随机分为6组,即对照组,模型组,骨质疏松大、中、小剂量(3.1、0.3 g/kg)组,骨质疏松康组,每组10只,分笼喂养。骨质疏松模型的复制:分组后,除对照组外,每组大鼠im 10 mg/kg强的松龙,每周2次。实验期间动物自由进食,饮水。每周称一次体质量,共8周。在模型复制的同时,骨质疏松各剂量组及骨质疏松康组每天ig 10 mL/kg,每天1次,连续8周。

1.4 检测指标

1.4.1 血清学指标的测定:实验8周后,大鼠ip 20%乌拉坦1.4 g/kg体质量麻醉,腹主动脉取血,3 000 r/min离心15 min,取上清,按试剂盒说明书分别测定血清Ca、P、碱性磷酸酶(ALP)及骨钙素(BGP)水平。

1.4.2 骨组织的测定:动物处死后,迅速剥离两侧股骨及胫骨,去掉附着的软组织,右股骨用双能X射线骨密度仪测定骨密度,然后用分光光度法测骨磷。取左股骨用万分之一电子天平称湿质量,随后以氯仿-甲醇(2:1)混合液脱脂72 h。置烘箱中120℃烘6 h至恒质量,冷却后称量得干质量。再将干骨置于坩埚中,加入混合酸(硝酸-高氯酸=4:1)3 mL,在电热板上加热消化,酸液不够时可以再加入

少量混合酸。再将坩埚置于800℃茂福炉内灰化6 h,冷却后称取灰质量。右胫骨用78X-2型片剂四用测定仪测量最大断裂力,左胫骨用氯胺-T法测羟脯氨酸的量,用股骨灰分测灰中钙的量。

1.5 统计学处理:实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以SPSS 11.5统计,采用one-way ANOVA检验。

2 结果

2.1 骨质疏松对大鼠体质量的影响:实验结果见表1,给药第3周开始,模型组大鼠的体质量明显下降,与对照组相比差异显著($P < 0.05$)、骨质疏松高剂量组大鼠的体质量明显升高,与模型组比较差异显著($P < 0.05$),并呈剂量依赖性关系。

2.2 骨质疏松对大鼠骨质量、骨密度、胫骨最大断裂力的影响:实验结果见表2,强的松龙所致骨质疏松大鼠的湿质量、灰质量、骨密度、胫骨最大断裂力明显降低,与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$ 、0.01);骨质疏松高剂量组能对抗骨的湿质量降低,与模型组比较差异有显著性($P < 0.05$),骨质疏松各剂量组能对抗骨的灰质量降低,与模型组比较差异有显著性($P < 0.01$),并呈剂量依赖性关系;骨质疏松中、高剂量组能对抗骨密度下降,与模型组比较差异有显著性($P < 0.01$),并呈剂量依赖性关系,提示骨质疏松丹可对抗强的松龙所致骨密度下降的程度,可有效防止骨量丢失。强的松龙所致骨质疏松大鼠的胫骨最大断裂力明显降低,与对照组比较差异显著

表1 骨质疏松对大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Effects of Gushudan on body weight of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体质量/g								
		给药前	第1周	第2周	第3周	第4周	第5周	第6周	第7周	第8周
对照	—	256.06±26.30	327.96±27.94	362.23±32.89	387.06±35.10	398.73±35.58	402.88±36.84	417.44±37.33	431.68±38.42	443.33±39.37
模型	—	255.05±29.41	310.69±47.28	335.82±46.43	340.35±40.90 [#]	359.63±35.56 [#]	355.88±45.80 [#]	352.10±42.03 [#]	353.71±39.02 [#]	344.12±35.80 [#]
骨质疏松	0.3	252.40±40.08	305.22±49.97	334.82±47.27	354.79±45.41	357.38±45.42	364.24±44.38	367.14±42.07	366.67±45.32	374.28±40.64
	1	250.91±34.17	310.91±40.98	352.66±42.22	359.41±40.91	361.12±40.84	376.41±41.66	375.49±43.25	373.37±41.35	380.18±41.47
	3	256.54±30.55	319.59±42.41	361.46±45.11	381.71±44.82 [*]	387.41±61.05	391.86±60.64	392.29±52.69 [*]	395.49±49.56 [*]	403.62±54.07 [*]
骨质疏松康	1	251.42±23.81	311.09±26.14	348.45±30.67	373.05±29.26	377.45±34.78	377.99±35.10	377.10±33.41	381.75±32.20	388.64±33.83

与对照组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

表2 骨质疏松对大鼠骨质量、骨密度、胫骨最大断裂力的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of Gushudan on bone weight, bone mineral density, and tibia break of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	湿质量/g ($n=8$)	干质量/g ($n=8$)	灰质量/g ($n=8$)	骨密度/(g·cm ⁻¹) ($n=10$)	胫骨最大断裂力/kg ($n=8$)
对照	—	1.14±0.10	0.69±0.09	0.23±0.06	0.17±0.01	10.48±1.95
模型	—	0.98±0.10 [#]	0.60±0.04	0.09±0.01 ^{##}	0.07±0.01 ^{##}	6.78±2.27 ^{##}
骨质疏松	0.3	1.05±0.07	0.66±0.06	0.15±0.03 [*]	0.08±0.01	7.99±2.59
	1	1.10±0.09	0.67±0.11	0.15±0.03 [*]	0.11±0.01 [*]	10.19±2.05 [*]
	3	1.12±0.19 [*]	0.71±0.13	0.17±0.04 [*]	0.16±0.01 [*]	10.31±1.46 [*]
骨质疏松康	1	1.05±0.14	0.65±0.09	0.16±0.04 [*]	0.12±0.01 [*]	9.70±2.42 [*]

与对照组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

($P<0.01$),骨疏丹中、高剂量使胫骨最大断裂力明显升高,与模型组比较差异显著($P<0.01$),并呈剂量依赖关系,提示骨疏丹可对抗强的松龙所致胫骨最大断裂力的降低。

2.3 骨疏丹对大鼠血生化指标的影响:实验结果见表3,各组间血Ca、P无显著差异($P>0.05$),表明给大鼠sc强的松龙及骨疏丹和骨疏康对大鼠血Ca、P等指标无显著影响。强的松龙所致骨质疏松大鼠BGP的量明显下降,ALP量明显升高,与对照组比较差异显著($P<0.01$);骨疏丹使BGP量明显增加,与模型组比较差异显著($P<0.01$),提示骨疏丹可对抗强的松龙所致BGP量的减少。骨疏丹使ALP量明显降低,与模型组比较差异有显著性($P<0.01$),提示骨疏丹可对抗强的松龙所致ALP量的增加。

2.4 骨疏丹对骨钙、磷量的影响:实验结果见表4,强的松龙所致骨质疏松大鼠的骨钙、磷量明显下降,

表3 骨疏丹对大鼠血清Ca、P、BGP和ALP水平的影响
($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Table 3 Effects of Gushudan on level of Ca, P, BGP, and ALP in serum of rats ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量/ ($g\cdot kg^{-1}$)	Ca/ ($mmol\cdot L^{-1}$)	P/ ($mmol\cdot L^{-1}$)	BGP/ ($ng\cdot L^{-1}$)	ALP/ ($IU\cdot L^{-1}$)
对照	—	2.31 ± 0.14	1.80 ± 0.14	3.68 ± 1.09	151.5 ± 9.61
模型	—	2.24 ± 0.05	1.58 ± 0.24	$1.56\pm 0.50^{**}$	$225.1\pm 52.03^{**}$
骨疏丹	0.3	2.31 ± 0.26	1.66 ± 0.38	1.71 ± 0.50	215.37 ± 30.28
	1	2.31 ± 0.11	1.77 ± 0.29	2.34 ± 0.77	184.88 ± 25.53
	3	2.31 ± 0.15	1.76 ± 0.42	$3.09\pm 0.97^{**}$	$151.0\pm 9.01^{**}$
骨疏康	1	2.28 ± 0.13	1.65 ± 0.50	$3.33\pm 0.92^{**}$	197.57 ± 26.18

与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group; ** $P<0.01$ vs model group

表4 骨疏丹对大鼠骨钙和磷量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Table 4 Effects of Gushudan on bone calcium and phosphorus contents in rat ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量/($g\cdot kg^{-1}$)	骨钙/%	骨磷/%
对照	—	4.08 ± 0.96	9.86 ± 0.40
模型	—	$2.03\pm 0.40^{**}$	$7.84\pm 0.89^{**}$
骨疏丹	0.3	$3.37\pm 0.50^{**}$	9.28 ± 1.93
	1	$3.41\pm 0.44^{**}$	9.48 ± 2.00
	3	$3.97\pm 0.47^{**}$	$9.55\pm 0.48^{**}$
骨疏康	1	$3.45\pm 0.46^{**}$	7.92 ± 1.14

与对照组比较: ** $P<0.01$

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group

与对照组比较差异显著($P<0.01$);骨疏丹使骨钙、磷的量明显增加,与模型组比较差异显著($P<0.01, 0.05$),并呈剂量依赖性关系,提示骨疏丹可对抗强的松龙所致骨钙、磷量的减少。

2.5 骨疏丹对骨羟脯氨酸量的影响:实验结果表明,各组间骨羟脯氨酸的量无显著差异($P>0.05$),提示给大鼠sc强的松龙及骨疏丹和骨疏康对大鼠骨羟脯氨酸量无显著影响。

3 讨论

糖皮质激素长期大量应用所造成的骨质疏松症的发病率仅次于绝经后妇女骨质疏松症及老年性骨质疏松症,居第3位,是最常见的继发性骨质疏松^[5,6]。如何防治激素性骨质疏松的发生是现代医学亟待解决的重要问题,由于糖皮质激素所致的骨量丢失主要以抑制骨的形成为主,因此,对抗其造成的骨质疏松应以促进骨合成为首选。

本实验采用大鼠SC糖皮质激素强的松龙,8周后,模型组大鼠骨密度降低,血清生化指标及骨指标均显示此模型作为评价防治骨质疏松的药效学的动物模型具有可行性。中医以“肾主骨”的理论为基础,运用补肾法治疗骨质疏松。骨疏丹中淫羊藿能促进成骨细胞增殖,明显提高大鼠股骨表面密度和骨密度,并有提高骨钙、骨磷趋势。蛇床子总香豆素可以对使用糖皮质激素和切除卵巢造成的骨质疏松具有明显的治疗作用,还通过抑制破骨细胞的分化和骨吸收功能进而起到对骨的保护作用^[4]。

本实验中,骨疏丹对于防治强的松龙诱导的大鼠骨质疏松起到了较好的效果,可有效预防激素性骨质疏松的发生,提示骨疏丹在预防糖皮质激素继发性骨质疏松方面有良好的应用前景。

参考文献:

- [1] 李畅居, 辛俊平, 邓淑铃. 骨质疏松的中医药干预进展 [J]. 中国热带医学, 2006, 6(8): 1468-1470.
- [2] 梁茂新. 建立中药复方精选系统操作平台的基本构想 [J]. 世界科学技术—中药现代化, 2002, 4(6): 31-37.
- [3] 徐峰, 龚丽红, 高长玉. 单味补肾中药防治骨质疏松症的研究概述 [J]. 中医药学报, 2006, 34(4): 47-48.
- [4] 金华, 章薇, 袁静. 单味中药防治骨质疏松症的研究进展 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2006, 14(4): 75-77.
- [5] 邹丽宜, 吴铁. 糖皮质激素与骨质疏松 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9(2): 177-181.
- [6] 刘亚伟. 糖皮质激素性骨质疏松的发病机制及治疗进展 [J]. 国外医学泌尿系统分册, 2004, 24(5): 711-713.

骨疏丹抗骨质疏松的药理作用

作者：[张丹](#)，[刘铮](#)，[李发美](#)，[谢阳金](#)
作者单位：[张丹, 刘铮\(沈阳药科大学药理教研室, 辽宁沈阳, 110016\)](#)，[李发美\(沈阳药科大学药物分析教研室, 辽宁沈阳, 110016\)](#)，[谢阳金\(武警辽宁总队干休所, 辽宁沈阳, 110036\)](#)
刊名：[中草药](#)[ISTIC](#)[PKU](#)
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：2008, 39(8)
被引用次数：1次

参考文献(6条)

1. 李畅居;辛俊平;邓淑铃 [骨质疏松的中医药干预进展](#)[期刊论文]-[中国热带医学](#) 2006(08)
2. 梁茂新 [建立中药消复方精选系统操作平台的基本构想](#)[期刊论文]-[世界科学技术-中医药现代化](#) 2002(06)
3. 徐峰;龚丽红;高长玉 [单味补肾中药防治骨质疏松症的研究概述](#)[期刊论文]-[中医药学报](#) 2006(04)
4. 金华;章薇;袁静 [单味中药防治骨质疏松症的研究进展](#)[期刊论文]-[中国中医骨伤科杂志](#) 2006(04)
5. 邹丽宜;吴铁 [糖皮质激素与骨质疏松](#)[期刊论文]-[中国骨质疏松杂志](#) 2003(02)
6. 刘亚伟 [糖皮质激素性骨质疏松的发病机制及治疗进展](#)[期刊论文]-[国外医学\(泌尿系统分册\)](#) 2004(05)

本文读者也读过(9条)

1. [颜新宇](#).[YAN Xin-yu](#) [新型放射性核素骨显像剂的应用和进展](#)[期刊论文]-[医学综述](#)2011, 17(8)
2. [姚红](#).[黄少华](#).[苏子仁](#).[YAO Hong](#).[HUANG Shao-hua](#).[SU Zi-ren](#) [葛根总黄酮对去卵巢大鼠骨密度及骨钙影响的实验研究](#)[期刊论文]-[新中医](#)2005, 37(2)
3. [姜德友](#).[王兵](#).[陈永坤](#).[柳成刚](#).[刘征](#).[Jiang Deyou](#).[Wang Bing](#).[Chen Yongkun](#).[Liu Chenggang](#).[Liu Zheng](#) [肾消康浓缩丸对糖尿病骨质疏松大鼠骨形态学影响的实验研究](#)[期刊论文]-[辽宁中医杂志](#)2006, 33(10)
4. [杨迺嘉](#).[HUO Xin](#).[高玉琼](#).[LIU Jian-hua](#).[白昌平](#).[LIU Wen-wei](#).[黄建城](#).[YANG Nai-jia](#).[HUO Xin](#).[GAO Yu-qiong](#).[LIU Jian-hua](#).[BAI Chang-ping](#).[LIU Wen-wei](#).[HUANG Jian-cheng](#) [健骨灵胶囊对维甲酸所致骨质疏松大鼠骨形态与骨代谢的影响](#)[期刊论文]-[中国新药杂志](#)2008, 17(14)
5. [龚雪鹏](#).[宦怡](#).[孙立军](#).[彭勇](#).[张劲松](#).[李雪梅](#) [肾动脉狭窄螺旋CT血管造影及临床应用](#)[期刊论文]-[实用放射学杂志](#) 2002, 18(10)
6. [何嘉承](#).[林燕萍](#) [中医药对体外破骨细胞功能的干预作用](#)[期刊论文]-[中医正骨](#)2010, 22(9)
7. [阳春华](#).[HU Yu-ming](#).[易传祝](#).[YANG Chun-hua](#).[HU Yu-ming](#).[YI Chuang-zhu](#) [硫酸软骨素加钙对卵巢切除大鼠骨密度和骨钙含量的影响](#)[期刊论文]-[实用预防医学](#)2008, 15(4)
8. [陈希](#).[何铭涛](#).[梁祖建](#).[邵敏](#).[张百挡](#) [补肾健脾活血方治疗骨质疏松性腰痛的体会](#)[期刊论文]-[中国中医基础医学杂志](#)2008, 14(9)
9. [谭理连](#).[李扬彬](#).[傅慧芳](#).[江金带](#).[李树欣](#).[周少萍](#) [螺旋CT血管造影及血管仿真内镜技术对肾动脉狭窄的诊断与评价](#)[期刊论文]-[放射学实践](#)2002, 17(2)

引证文献(1条)

1. [刘彦杉](#).[信长颖](#).[熊志立](#).[郭兴杰](#).[李发美](#) [骨疏丹闪式提取工艺优化](#)[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#) 2012(4)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200808030.aspx