

# 骨松强骨方对去卵巢大鼠股骨骨密度、骨强度和骨结构的影响

朱静栋<sup>1</sup> 孔西建<sup>2△</sup> 黄付伟<sup>3</sup> 李盈盈<sup>2</sup> 吴丹<sup>2</sup> 毛春焕<sup>2</sup> 叶进<sup>2</sup> 王咪娜<sup>2</sup> 王璘琳<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**研究骨松强骨方对去卵巢大鼠股骨骨密度、骨强度和骨结构的影响。**方法:**采用去势雌性大鼠作为骨质疏松动物模型,将其分为假手术组,对照组,雌激素组,骨松强骨方低、中、高治疗组。治疗 3 个月后,检测大鼠骨密度、股骨松质骨显微结构以及股骨的生物力学性能。**结果:**对照组与假手术组相比骨密度、骨应力、结构强度、弹性模量、骨小梁数目显著降低,骨小梁间隙、骨小梁模型因子显著增高,表明摘去卵巢后成功建立骨质疏松症的病理模型。各治疗组与对照组进行比较,发现雌二醇和骨松强骨方的中剂量、高剂量组均能显著抑制大鼠骨密度降低;雌激素及骨松强骨方可不同程度地提高大鼠骨应力、弹性模量,改善大鼠股骨干骺端骨小梁的显微结构。**结论:**骨松强骨方对骨质疏松症的治疗具有较好的防治作用,且呈剂量依赖性。通过抑制骨量流失,改善骨小梁微结构,提高股骨强度,从而预防脆性骨折。

**[关键词]** 骨松强骨方;去卵巢雌性大鼠;骨密度;骨显微结构;骨强度

**[中图分类号]** R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2017)11-0001-06

## Effects of Gusongqianggu Decoction on Bone Mineral Density, Bone Strength and Bone Structure of Ovariectomized Rats

ZHU Jingdong<sup>1</sup> KONG Xijian<sup>2△</sup> HUANG Fuwei<sup>3</sup> LI Yingying<sup>2</sup> WU Dan<sup>2</sup>  
MAO Chunhuan<sup>2</sup> YE Jin<sup>2</sup> WANG Mina<sup>2</sup> WANG Linlin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Wuhu Hospital of Traditional Chinese Medicine and Standardized Training Base for Resident Doctors of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230000, China;

<sup>2</sup> Bone Disease Research Center of Osteoporosis and Metabolic, Henan Orthopedic Hospital, Luoyang 471002, Henan China;

<sup>3</sup> Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, China.

**Abstract Objective:** To study the effect of Gusongqianggu decoction(GQGD)on the bone mineral density, bone strength, and bone structure of ovariectomized rats. **Methods:** Using ovariectomized rats established osteoporosis animal model. The rats were divided into sham operation group, control group, estrogen group, and low, middle and high-doses of GQGD treatment groups. After three months of treatment, the bone mineral density, cancellous bone microstructure, and biomechanical properties of the femur were measured. **Results:** Compared with the sham group, the bone density, bone stress, structural hardness, elastic modulus, and the number of trabecular bone of the control group were significantly reduced, while the trabecular space and the trabecular model factor were significantly increased. It was indicated that the pathological model of osteoporosis was established successfully. The treatment groups were compared with the control group, results showed that estradiol and GQGD in the middle-dose and high-dose group can significantly inhibit the loss of bone mineral density. Estrogen and GQGD could increase the rat bone stress and elastic modulus, improve the microstructure of trabecular bone in metaphysis of femur in rats. **Conclusion:** The experimental result shows that treating osteoporosis by GQGD is effective and at dose-dependent, which by inhibiting the loss of bone mass, improving the microstructure of bone trabecular, and increasing the strength of the femur to prevent the risk of brittle fracture.

**Keywords:** Gusongqianggu decoction; ovariectomized rats; bone mineral density; bone microstructure; bone strength

基金项目:国家中医临床研究基地业务建设科研专项  
(JDZX2015037)

<sup>1</sup> 安徽芜湖市中医医院中医住院医师规范化培训基地(安徽 芜湖, 241000)

<sup>2</sup> 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)骨质疏松症与代谢性骨病研究中心

<sup>3</sup> 湖南中医药大学

△通信作者 E-mail: kxjian1962@126.com

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是以骨量减少、骨质微观结构退化为特征,致使骨脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性疾病。骨质疏松症的严重后果是发生骨质疏松性骨折(脆性骨折),由于骨强度下降,在受到轻微创伤或日常活动中即可发生骨折。骨质疏松性骨折大大增加了老年人的致残率和死亡率,极大

影响着人们的生活质量,给家庭和社会带来沉重的经济负担<sup>[1-3]</sup>。

西药治疗 OP 取得了较好疗效,但也存在毒副作用大、费用高等缺点,患者依从性较差,同时缺乏对改善骨强度的全面评估,使临床应用受到诸多限制。中药复方在治疗骨质疏松症方面具有整体治疗及副作用小的优点,得到国内外广泛关注。本中心在平乐正骨学术思想基础上结合现代中医药的研究成果,将骨松强骨方用于脾肾阳虚型骨质疏松症的治疗<sup>[4,5]</sup>。骨松强骨方组成:黄芪,锁阳,鹿角霜,首乌,淫羊藿,骨碎补,三七粉,葛根。骨松强骨方临床治疗效果显著,治疗费用低廉。为了进一步研究骨松强骨方防治骨质疏松的治疗机理,笔者将雌性大鼠双侧卵巢切除,建立骨质疏松模型,建模成功后连续灌胃给予不同剂量的骨松强骨方 12 周,并以雌二醇作为阳性对照,检测大鼠骨密度、大鼠股骨力学性能以及骨小梁结构,从而观察骨松强骨方对骨质疏松大鼠的治疗效果。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

60 只 10 周龄的 SPF 级 SD 大鼠,雌性,体质量(250±20)g,购自郑州大学实验动物中心,合格证号为 SCXK(豫)2010-0002。

### 1.2 实验药品与试剂

**1.2.1 骨松强骨方药液配制** 5 副骨松强骨方,加相当于饮片质量 8 倍的冷水,搅拌后浸泡 60 min;第 1 次煎煮时间为煮沸后改文火继续煎煮 35 min,过滤后加入饮片质量 3 倍的冷水进行第 2 次煎煮,煮沸后改文火继续煎煮 20 min;过滤后,混合两次煎煮液,煎煮浓缩,调整最终药液体积,使其相当于 2.5 g/mL(按生药材量计),4℃保存,每次灌胃提前将药品拿出 37℃温浴,超声混匀。

**1.2.2 试剂** 戊巴比妥钠(Bioszune 美国),雌二醇(Sigma 德国),青霉素 G 钾(华北制药厂),无水乙醇(津富宇精细化工有限公司)。

### 1.3 主要仪器

高速冷冻离心机(Hitachi 日本,纯水机(Millipore 法国),电子分析天平(Mettler Toledo 美国),-80℃低温冰箱(上海科菱威生物科技有限公司),Delphi A, S/N45254 型骨密度仪(HOLIGIC 美国)。

### 1.4 造模与分组

实验动物进行 2 周时间的适应性饲养,然后将动物随机分为假手术组(10 只)和去卵巢模型组(50 只)。实施手术:先将大鼠用 35 mg/kg 戊巴比妥钠经腹腔注射麻醉后,以腹位固定于手术面板上,剪去大鼠背部中下部分背毛,碘伏消毒,在无菌条件下在背部中央做约 1 cm 纵行切口,向两侧分离皮肤,分别在脊柱两侧切

开背肌(切口尽量小),用无齿镊进入腹腔探查,切口视野可见一乳白色脂肪团,用无齿镊将脂肪团拉出切口外,分离脂肪团,暴露粉红色卵巢,用止血钳在子宫末端与卵巢之间进行夹闭,手术线结扎后(防止术后出血)用眼科剪将卵巢全部切除;松开止血钳,将子宫轻放入腹腔,分别缝合肌肉层和皮肤,用酒精棉球清理切口,同法摘除另一侧的卵巢,缝合伤口。假手术组大鼠只去除卵巢周围少量的脂肪组织。术后按照  $4.0 \times 10^5$  IU/kg 肌肉注射青霉素 3 d,预防感染。1 个月后检测大鼠血源性碱性磷酸酶,去卵巢模型大鼠与假手术组对比,去卵巢模型大鼠的血源性碱性磷酸酶含量明显升高,说明造模成功。将去卵巢模型组大鼠随机再分为 5 组,即雌二醇组(10 只)、骨松强骨方低剂量组 5 g/(kg·d)(10 只)、骨松强骨方中剂量组 10 g/(kg·d)(10 只)、骨松强骨方高剂量组 15 g/(kg·d)(10 只)和对照组(10 只)。大鼠体质量组间差异无统计学意义,自由摄食、饮水,每日观察活动、饮食等一般状况<sup>[6-10]</sup>。

### 1.5 实验给药

造模成功后开始灌胃给药,每日 1 次,共 12 周。灌胃药物剂量如下:1)假手术组,2 mL 的蒸馏水;2)对照组,2 mL 的蒸馏水;3)雌激素组,17 $\beta$ -雌二醇,25  $\mu$ g/(kg·d);4)骨松强骨方低剂量组,最终服药量为 5 g/(kg·d);5)骨松强骨方中剂量组,最终服药量为 10 g/(kg·d);6)骨松强骨方高剂量组,最终服药量为 15 g/(kg·d)。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 DEXA1 分析大鼠股骨骨矿物密度及骨矿物含量** 将 75%乙醇固定的大鼠股骨取出,排列于测试台上,采用美国 HOLIGIC 公司(双能 X 线骨密度仪)对其进行扫描。扫描时采用小动物模式,然后采用配套软件对整个股骨的骨矿物含量(Bone Mineral Content, BMC)及骨矿物密度(Bone Mineral Density, BMD)进行分析<sup>[11-14]</sup>。

**1.6.2 三点弯曲力学试验分析大鼠左侧股骨生物力学性能** 应用骨生物力学方法来进行骨质疏松的相关研究是其中较好的手段,可反映骨的结构与骨的宏观力学效应(强度、硬度、韧性等)之间的关系。测定的结构力学指标包括股骨内在特性指标骨应力(Maximum Stress)、弹性模量(Young Modulus)和股骨外在特性指标最大负荷(Maximum Load)、结构硬度(Stiffness)及能量吸收(Energy)等<sup>[15,16]</sup>。

实验步骤:测试前将骨样本放入生理盐水中,室温下浸泡复温 3~4 h。采用日本 SHIMADZU 公司的 AGS-10KNG 万能材料试验机进行测试,置右股骨于跨距为 20 mm 三点弯曲测试模具上,并使股骨的生理弯曲向上,以 2 mm/min 速率下压股骨中段,直至股骨

发生断裂,记录载荷-变形曲线。

**1.6.3 Micro CT 分析大鼠股骨干骺端的骨小梁微结构特性** Micro-CT 可以显示骨小梁微结构的差异,是目前实验室中研究骨质疏松及其严重程度,最为敏感的方法。Micro-CT(Micro-computed Tomography)是指空间分辨率达到 100~1  $\mu\text{m}$  的 CT,又称为显微 CT 或微焦点 CT(Micro-focus Tomography)。随着技术的不断发展,Micro-CT 的分辨率达到几微米量级,使其在骨的微结构和生物力学分析中得以越来越广泛的应用。松质骨的主要结构特点是骨结构的多空性,且不同部位的骨小梁的结构差异较大。以往研究松质骨结构采用组织切片学进行分析,只能得到二维结构参数,并且破坏样本骨的完整性。Micro-CT 技术使得松质骨结构的研究,在保护样本的完整性的前提下取得骨质结构的数据,并能够对样本结构的三维模型进行分析。骨质疏松以骨量减少、骨组织微结构破坏为特征,表现为骨板变薄、多孔,骨小梁变细、断裂、稀疏,骨显微结构的完整性受破坏,连续性降低,导致骨强度降低、骨脆性增加,极易发生骨折。可见增强骨的显微结构对治疗骨质疏松症有着重要的作用。从各组中随机选择三个样本进行 Micro CT 分析。股骨远端骨小梁较丰富,因此将 75%乙醇固定的大鼠股骨从中间截断,取远端部分固定于样品杯中,采用德国 SIEMENS 公司的 Micro CT 沿标本的长轴方向扫描股骨远端,获取连续的 Micro CT 图像,平面图像分辨率  $1\,024\times 1\,024$ ,像素点尺寸  $20\,\mu\text{m}\times 20\,\mu\text{m}$ ,层间距  $20\,\mu\text{m}$ 。扫描完成后在主机上手动圈出感兴趣区域(Volume of Interest,VOI),进行三维重建,获取骨小梁三维结构图像,并采用配套软件分析其骨小梁三维微观结构,采集骨小梁的空间结构参数。考察以下参数:骨小梁厚度(Trabecula Thickness,Tb. Th)、骨小梁数量(Trabecula Number,Tb. N)、骨小梁间隙(Trabecular Separation,Tb. Sp)及骨小梁模型因子(Trabecular Pattern Factor,Tb. Pf)<sup>[17-19]</sup>。

1.7 统计学方法

表 2 药物对去卵巢大鼠总骨密度及骨矿物含量的影响

分组	剂量	鼠数	BMD(g/cm <sup>2</sup> )	BMC(g)
假手术组	2 mL	10	0.290±0.012 <sup>1)</sup>	0.449±0.061
对照组	2 mL	8	0.253±0.010	0.401±0.036
雌激素组	25 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	6	0.280±0.011 <sup>1)</sup>	0.466±0.055
骨松强骨方低剂量组	5 $\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	9	0.260±0.014	0.423±0.053
骨松强骨方中剂量组	10 $\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	7	0.264±0.014 <sup>2)</sup>	0.432±0.056
骨松强骨方高剂量组	15 $\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	8	0.278±0.071 <sup>1)</sup>	0.440±0.064
F			24.95	2.254
P			<0.01	0.06

注:与对照组相比 1) $P<0.01$ ;2) $P<0.05$ 。

所有结果均采用 SPSS 21 统计软件进行分析。实验动物存活数目使用行列表卡方检验。其余实验数据以  $\bar{x}\pm s$  表示,多组均数间比较采用单因素方差分析(One-way-ANOVA),两组均数间比较采用 LSD 检验。 $P<0.05$  差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物

实验过程中由于实验操作的技术原因,部分实验动物在实验过程中死亡。实验动物的死亡主要发生在大鼠卵巢摘除术后,部分大鼠发生伤口感染,导致死亡。其次由于灌胃针对大鼠食管长期的摩擦,导致部分大鼠食管出现炎症,影响大鼠的进食和饮水。骨松强骨方组中死亡大鼠数目与对照组中死亡大鼠数目进行卡方比较, $P>0.05$ ,中药治疗组与对照组之间差异无统计学意义。对照组灌服的是生理盐水,中药组方与生理盐水的实验死亡数目无明显差异,即可表明中药组方无特殊毒性反应。后续的数据分析并不要求各个实验组的数目完全一致,所以动物数量的差异对实验结果不会产生明显偏差,见表 1。

表 1 实验动物分组数量

分组	存活	死亡
对照组	8	2
骨松强骨方低剂量组	9	1
骨松强骨方中剂量组	7	3
骨松强骨方高剂量组	8	2
统计值	$\chi^2=1.250$	$P=0.741$

2.2 骨松强骨方对去卵巢大鼠股骨总 BMD 及 BMC 的影响

给药治疗 12 周后,取大鼠的股骨进行骨密度(BMD)扫描。扫描结果显示对照组大鼠的 BMD 显著低于假手术组( $P<0.01$ ),与对照组相比,雌激素和骨松强骨方的中剂量以及高剂量组均能显著抑制大鼠股骨 BMD 的下降( $P<0.01$ ),呈现剂量依赖性。骨矿物含量(BMC)在各组之间未见明显变化,见表 2。

2.3 骨松强骨方对去卵巢大鼠股骨生物力学性能的影响

检测股骨生物力学性能的各项指标分为两类,即反映股骨结构力学特征变化的外在特性指标(最大载荷、能量吸收和结构强度),以及反映股骨材料力学特性变化的内在特性指标(骨应力和弹性模量)。其中,骨内在特性指标不受骨骼尺寸大小的影响,能够真正

反映治疗对骨生物力学特性的影响。三点弯曲实验结果显示,治疗 12 周后,对照组股骨的骨应力及弹性模量与假手术组相比均显著下降( $P<0.01$ ),这表明去卵巢后大鼠股骨的骨强度及骨韧性均下降,而雌激素及骨松强骨方的中、高剂量组与去卵巢组相比均不同程度地提高了大鼠的骨应力及弹性模量( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),见表 3。

表 3 骨松强骨方对去卵巢大鼠股骨生物力学指标的影响( $\bar{x}\pm s$ )

分组	剂量	鼠数	最大载荷(N)	骨应力(MPa)	能量吸收(J)	结构强度(N/mm)	弹性模量(MPa)
假手术组	2 mL	10	109.25±8.94 <sup>1)</sup>	101.40±10.33 <sup>1)</sup>	57.90±2.58	163.64±11.05 <sup>1)</sup>	3 522.11±393.60 <sup>1)</sup>
对照组	2 mL	8	93.86±6.03	82.72±8.07	54.80±4.43	156.85±4.26	2 480.40±143.21
雌激素组	25 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	9	112.36±8.33 <sup>1)</sup>	95.26±8.99 <sup>1)</sup>	54.12±3.49	163.48±7.02	3 604.18±444.40 <sup>1)</sup>
骨松强骨方低剂量组	5 $\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	8	98.21±5.96	81.82±5.97	52.83±3.46	156.08±7.79	2 732.146±307.87
骨松强骨方中剂量组	10 $\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	7	99.42±12.26	99.15±6.63 <sup>1)</sup>	53.08±4.59	161.20±5.90	3 309.26±288.12 <sup>1)</sup>
骨松强骨方高剂量组	15 $\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	8	106.42±14.70 <sup>2)</sup>	95.27±5.46 <sup>1)</sup>	56.20±3.71	159.99±10.37	3 364.31±393.41 <sup>1)</sup>
F			5.683	11.539	2.650	2.831	17.637
P			<0.01	<0.01	0.033	0.024	<0.01

注:与对照组相比,1) $P<0.01$ ;2) $P<0.05$ 。

2.4 骨松强骨方对去卵巢大鼠股骨干骺端骨小梁微结构特性的影响

大鼠处死后取大鼠的股骨做 Micro CT 分析,结果显示治疗 12 周后,与假手术组相比,对照组的股骨干骺端骨小梁间隙和骨小梁模型因子显著升高( $P<0.01$ ),而骨小梁数目则均低于假手术组( $P<0.01$ ),

骨小梁厚度各组间未见明显差异。结合大鼠股骨远端骨二维结构与三维结构图,摘除卵巢后大鼠的股骨干骺端骨小梁间隙增大、连接性变差,而雌激素及骨松强骨方的各治疗组均可不同程度地改善大鼠股骨干骺端骨小梁的显微结构,且骨松强骨方改善程度具有剂量依赖性,见图 1~2 及表 4。

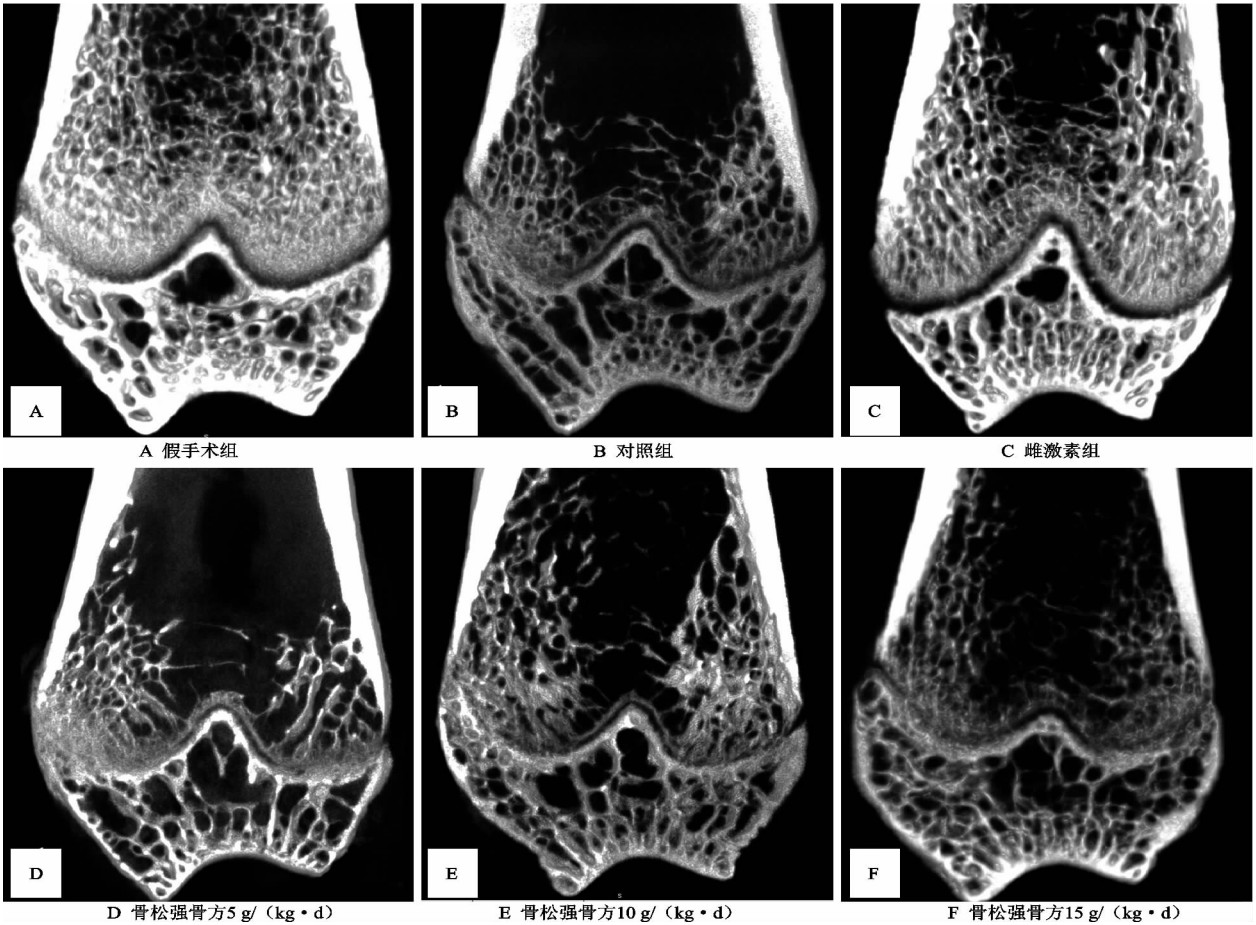


图 1 大鼠股骨远端骨二维结构图

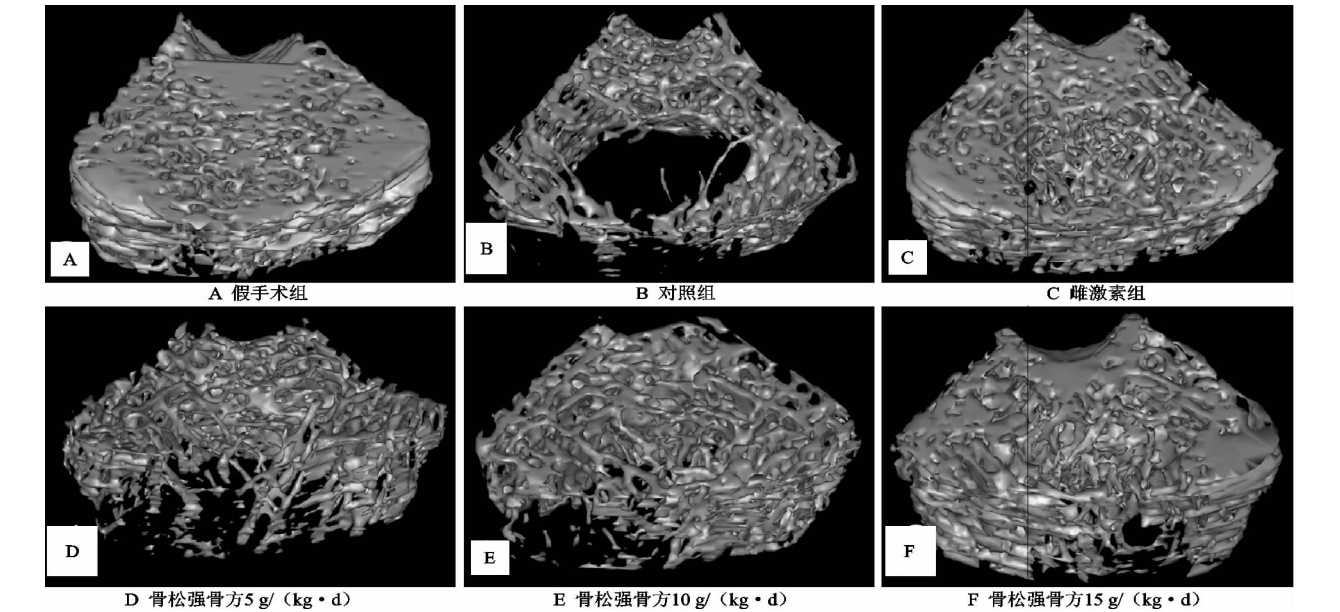


图 2 大鼠股骨远端松质骨区域三维结构图  
表 4 骨松强骨方对去卵巢大鼠股骨干骺端骨小梁结构的影响

分组	剂量	鼠数	骨小梁厚度 (Tb. Th)	骨小梁数量 (Tb. N)	骨小梁间隙 (Tb. Sp)	骨小梁模型因子 (Tb. Pf)
假手术组	2 mL	10	0.081±0.039	6.704±1.123 <sup>1)</sup>	0.065±0.010 <sup>1)</sup>	3.664±0.481 <sup>1)</sup>
对照组	2 mL	8	0.060±0.032	3.845±0.666	0.157±0.008	6.55 ±0.462
雌激素组	25 μg/(kg·d)	9	0.072±0.033	5.162±0.931 <sup>1)</sup>	0.062±0.009 <sup>1)</sup>	4.635±0.403 <sup>1)</sup>
骨松强骨方低剂量组	5 g/(kg·d)	8	0.053±0.020	3.750±0.643	0.111±0.010 <sup>1)</sup>	6.99 ±0.612
骨松强骨方中剂量组	10 g/(kg·d)	7	0.045±0.022	0.046±0.830 <sup>1)</sup>	0.088±0.011 <sup>1)</sup>	4.812±0.750 <sup>1)</sup>
骨松强骨方高剂量组	15 g/(kg·d)	8	0.062±0.033 <sup>2)</sup>	0.063±0.686 <sup>1)</sup>	0.064±0.010 <sup>1)</sup>	4.024±0.615 <sup>1)</sup>
F			1.527	18.625	152.17	58.079
P			0.19	<0.01	<0.01	<0.01

注：与对照组相比，1) $P<0.01$ ；2) $P<0.05$ 。

3 讨论

骨松强骨方主治脾肾阳虚型骨质疏松症。黄芪补气升阳，益元气，补诸虚不足；锁阳温肾助阳，补益一身之阳气；鹿角霜补肝肾、益精血，为血肉有情之品。三药共为君药，益气补肾、温肾助阳。淫羊藿温肾壮阳，骨碎补强壮筋骨，同为臣药。佐以三七化瘀血而不伤新血，活血定痛。葛根轻扬升散、升发清阳、温阳通脉，同为使药。诸药合用主次分明，相辅相成，标本兼顾，共奏益气补肾，强筋壮骨，温阳通脉，理气止痛之功。具有益气补肾，强筋壮骨，温阳通脉，理气止痛的功效。去卵巢大鼠的骨丢失与女性绝经后的骨丢失过程相似。采用摘除大鼠卵巢制备绝经后骨质疏松模型，可以系统观察不同剂量的中药组方对绝经后骨质疏松症的治疗作用。通过治疗发现，骨松强骨方可以有效预防骨密度降低，骨松强骨方中剂量与高剂量组骨密度与对照组相比显著升高，差异有统计学意义( $P<0.01$ )。骨组织是由有机物和无机物组成，两种物质的特性和构成比例决定了骨的材料特性。骨组织的力学特性取决于骨的结构和材料特性，骨量的变化和骨组织结构的变化都会导致骨生物力学性能的变化。其中骨密度与骨强度变化并不完全相同。实验证明，氟化钠可以有效提高动物体的骨量，但这种骨量的提升并

没有相应地提高其骨强度。而双磷酸盐临床治疗骨质疏松症，仅提高患者 10% 的骨量，但使其骨折发生率降低了 50%。骨的密度和质量决定了骨的力学特性，反过来说骨的力学特性可以反映骨的质量和骨密度的变化。无论骨量和骨组织微结构发生了怎样的变化，骨质疏松症的具体表现是骨抵抗外力的作用减弱，病理性骨折的发生率上升，所以力学性能测试对骨质疏松症的研究有着重要的意义。本实验采用三点弯曲试验对大鼠股骨的生物力学性能进行了测试，结果显示对照组的结构力学性能较假手术组有下降的趋势。最大载荷、骨应力、结构强度和弹性模量四个指标与假手术组相比均显著下降，而雌激素和骨松强骨方治疗组显著抑制了其下降趋势，这说明骨松强骨方提高了骨的生物力学性能。骨质疏松的病理改变主要发生在松质骨部位，松质骨的微结构变化对研究骨质疏松性骨折及评价抗骨质疏松药物的作用有着非常重要的意义。当发生骨质疏松时，骨小梁变细，数量减少，骨小梁间隙增加，小梁骨网状结构破坏，板状的小梁结构出现穿孔或转变成杆状，甚至杆状的小梁结构消失，从而增加骨折危险性。Micro CT 能够直观、立体地从空间结构上观察松质骨微结构变化，很好地评价骨小梁微结构，指导临床用药和预防骨质疏松骨折的发生，因此

采用 Micro CT 对股骨干骺端骨小梁微结构进行特性分析。结果显示,对照组骨小梁结构不良,骨小梁数量下降,骨小梁出现断裂甚至消失,而骨小梁间隙和骨小梁模型因子显著升高,雌激素和骨松强骨方治疗后各组大鼠的骨小梁微结构得到显著改善。本次实验表明,骨松强骨方对去卵巢大鼠具有较好的防治骨质疏松的作用,通过减少骨量流失,改善骨质结构,提高骨质量,增强骨力学强度,从而有效减少脆性骨折发生的风险,同时本次实验中骨松强骨方的治疗效果呈剂量依赖性<sup>[20-25]</sup>。

中药复方成分复杂,其作用机制研究一直困扰中医界,也是中医药不能得到国际认可的最大阻碍,因此,如何采用现代生物医学手段揭示中药复方治疗 OP 的作用机制,寻找复方中有效化合物,具有广阔发展空间。目前广泛应用的治疗 OP 西药以骨吸收抑制剂为主,如降钙素、双膦酸盐,促进骨形成药物锍盐及甲状旁腺激素类似物特立帕肽均因价格昂贵而未能推广应用,如能明确复方中有效成分,进而研发疗效肯定、安全性好、价格低廉的新药,对骨质疏松症的治疗及中医药的国际化进程均有重要意义。本研究因样本量、观察周期、实验条件、检测指标等因素制约,尚不能完全揭示骨松强骨方作用,本次实验期望为揭示中药复方治疗骨质疏松症作用机制提供一定依据。本院药理实验室正在进行本方质量标准控制,下一步将申请院内制剂批号及上市药物。

## 参考文献

- [1] Mahakala A, Thoutreddy S, Kleerekoper DM. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Treat Endocrinol*, 2003, 2(5): 331-345.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 4(1): 2-17.
- [3] 余海, 徐晓娟, 沈霖, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨转换标志物及骨桥蛋白的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2016, 24(1): 21-23.
- [4] Kalu DN, Salerno E, Liu CC, et al. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss[J]. *Bone Miner*, 1991, 15(3): 175-191.
- [5] 朱静栋, 孔西建. 针灸治疗骨质疏松症的研究进展[J]. *中医正骨*, 2016, 28(5): 25-27.
- [6] Lin S, Lee WY, Huang M, et al. Aspirin prevents bone loss with little mechanical improvement in high-fat-fed ovariectomized rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 331-338.
- [7] Tseng SH, Sung HC, Chen LG, et al. Effects of velvet antler with blood on bone in ovariectomized rats[J]. *Molecules*, 2012, 17(9): 10574-10585.
- [8] Gu HF, Xu ZR, Wu Y, et al. Therapeutic effects and mechanisms of androgen and simvastatin on osteoporosis in castrated rats[J]. *Chinese Med J*, 2015, 95(48): 3941-3944.
- [9] Martínez-Herrero S, Larrayoz IM, Ochoa-Callejero L, et al. Prevention of bone loss in a model of postmenopausal osteoporosis through adrenomedullin inhibition[J]. *Frontiers in Physiology*, 2016, 7: 280.
- [10] Lin S, Lee WY, Huang M, et al. Aspirin prevents bone loss with little mechanical improvement in high-fat-fed ovariectomized rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 331-338.
- [11] 李世昌, 李浏, 刘体伟, 等. 不同方式运动对去卵巢大鼠骨密度、骨生物力学及代谢指标的影响[J]. *体育学刊*, 2012, 19(2): 132-137.
- [12] Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures[J]. *Lancet*, 1993, 341(8837): 962-963.
- [13] 李晓玉, 李娜, 苏永彬, 等. 腰椎定量 CT 与双能 X 线骨密度测量对老年男性骨质疏松的诊断效能比较[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(11): 980-983.
- [14] 邓德茂, 何欣, 李家言, 等. 绝经妇女腰椎及髋关节定量 CT 骨密度测量诊断骨质疏松的初步研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(11): 1008-1010.
- [15] Gao SG, Liu H, Li KH, et al. Effect of epimedium pubescens flavonoid on bone mineral density and biomechanical properties of femoral distal end and femoral diaphysis of passively smoking male rats[J]. *Orthop Sci*, 2012, 17(3): 281-288.
- [16] Lerebours C, Buenzli PR, Scheiner S, et al. A multiscale mechanobiological model of bone remodelling predicts site-specific bone loss in the femur during osteoporosis and mechanical disuse[J]. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 2016, 15(1): 43-67.
- [17] Sundh D, Rudäng R, Zoulakis M, et al. A high amount of local adipose tissue is associated with high cortical porosity and low bone material strength in older women[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2015, 31(4): 749-757.
- [18] dos Santos CV, Vieira Neto L, Madeira M, et al. Bone density and microarchitecture in endogenous hypercortisolism[J]. *Clinical Endocrinology*, 2015, 83(4): 468-474.
- [19] Duranova H, Martiniakova M, Omelka R, et al. Changes in compact bone microstructure of rats subchronically exposed to cadmium[J]. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2014, 56: 64.
- [20] 欧莉, 卫培峰, 苗彦霞. 黄芩配伍熟地对去势大鼠骨质疏松的治疗作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2013, 27(3): 363-366.
- [21] 吕朝晖, 李伟举, 董云鹏, 等. 筋骨胶囊对骨质疏松大鼠骨髓细胞 OPG 和 RANKL mRNA 表达量的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2016, 24(5): 5-8.
- [22] 周广文, 向楠, 沈霖, 等. 加味青娥丸对绝经后骨质疏松症患者的骨密度、骨代谢标志物及血清 MGP 水平的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2016, 24(3): 4-8.
- [23] Peng S, Zhang G, He Y, et al. Epimedium-derived flavonoids promote osteoblastogenesis and suppress adipogenesis in bone marrow stromal cells while exerting an anabolic effect on osteoporotic bone[J]. *Bone*, 2009, 45(3): 534-544.
- [24] 余海, 徐晓娟, 沈霖, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨转换标志物及骨桥蛋白的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2016, 24(1): 21-23.
- [25] 冯佳, 袁林, 苏林冲, 等. 强骨康疏胶囊对去卵巢骨质疏松大鼠骨细微结构及骨代谢的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2012, 28(9): 797-801.

(收稿日期: 2017-01-01)