

补肾中药治疗骨质疏松的实验研究进展

王昭洪 曾涛

【摘要】 动物模型对中医药防治骨质疏松的实验研究是十分必要的。骨质疏松症动物模型主要有去卵巢致骨质疏松动物模型、药物致骨质疏松动物模型、营养性骨质疏松模型、甲状旁腺切除致骨质疏松动物模型等。中医药防治骨质疏松多从补肾入手,许多传统的补肾中药在防治原发性骨质疏松症有明显效果,如淫羊藿、补骨脂、骨碎补、巴戟天、菟丝子、蛇床子等。相对于单味药来说,方剂配伍更能发挥药物的作用。现代学者在补肾复方制剂防治骨质疏松的实验研究有了深入进展。中药防治骨质疏松整体治疗效果好,副作用小,具有广阔的前景。

【关键词】 骨质疏松症; 补肾中药; 实验研究; 综述

【中图分类号】 R681 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2011.03.026

Emperimental study of advancement of Chinese kidney-tonifying drugs for treating osteoporosis

WANG Zhao-hong, ZENG Tao. Sichuan Guangyuan Food and Drug Inspection and Testing Office, Guangyuan 628000, China

Corresponding author: WANG Zhao-hong, E-mail: wangzaohonga@163.com

【Abstract】 Osteoporosis (OP) animal model is very necessary in the experimental research of OP. OP animal model includes ovariectomized animal model, OP of medicamentos animal model, OP of deficiency animal model and Parathyroid nephrectomy causing osteoporosis animal model etc. TCM prevent and treat osteoporosis beginning with nourishing kidney. Many traditional Chinese medicine in prevention and treatment of the primary osteoporosis have obvious effect, such as barrenwort, psoralea corylifolia, drynaria fortunei, morinda officinalis how, dodder, common cnidium fruit, etc. Compared with single herb, complex prescription can develop more drug effect. Modern scholars obtain considerable progress in experimental research on prevention and treatment of the primary osteoporosis. Prevention and treatment of osteoporosis by TCM achieve comprehensive effects, has less side effect, has broad prospect.

【Key words】 Osteoporosis; Chinese kidney-tonifying drugs; Experimental study; Review

骨质疏松症(osteoporosis)是中老年人,尤其是绝经后妇女的一种常见病、多发病,是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的,致使骨的脆性增加,易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。

目前在骨质疏松症的临床治疗上,西医主要采用的药物有:(1)抑制骨吸收类药物(如:雌激素、降钙素、双膦酸盐类、异黄酮类等);(2)促骨形成类药物(如:氟化物、甲状旁腺素等);(3)骨矿化类药物(如:钙剂、维生素D及其衍生物)。上述药物因长期应用均有明显副作,易引发并发症或因疗效不确

切,剂量难以掌握或因价格难以普及等,均非本病治疗的理想药物。

中医防治骨质疏松具有整体治疗效果好,副作用小的优点,中草药则具有资源丰富、价格低廉等优势^[1-5]。因此,中医药防治骨质疏松已成为国内外日益关注的热点,特别是对中药防治骨质疏松的实验研究有了一定的深入进展。本文就中药防治骨质疏松症的实验研究机理和研究进展做一概述。

1 中医对骨质疏松症的发病机理认识

骨质疏松是现代名词,祖国医学中虽无“骨质疏松症”这一明确的病名,但对“骨痿”、“骨痹”、“骨枯”的临床症状及发病原因的阐述与现代医学对骨质疏松症的定义和认识相吻合。如《素问·痿

作者单位:628000 广元,四川省广元食品药品检验所(王昭洪);四川省广元监狱医院(曾涛)

作者简介:王昭洪(1967-),本科,主管药师。主要从事药品研发、检验及其管理工作。E-mail: WangZaoHonga@163.com

论》云：“肾主身之骨髓……肾气热则腰脊不举，骨枯而髓减，发为骨痿。”《素问·长刺节论》篇中说：“病在骨，骨重不可举，骨髓酸痛，寒气至，名曰骨痹。”这是说如果发生骨痹，则众多的关节酸痛、不易活动。《金匱要略》在描述骨痿的发病机理时指出“味酸则伤筋，筋伤，……咸则伤骨，骨伤则痿，名曰枯”。中医理论认为，肾藏精，主骨生髓。肾精充实则骨髓化生有源，骨骼坚固，强健有力；若肾精亏虚，则骨髓乏源，骨骼失养，脆弱无力。《素问·上古天真论》曰：“女子七岁，肾气盛，齿更发长；二七而天癸至，任脉通，太冲脉盛，月事以时下；……四七筋骨坚，发长极，身体盛壮；……七七任脉虚，太冲脉衰少，天癸竭，地道不通，故形坏而无子也。”近年来，国内学者研究发现骨矿含量随着年龄的变化规律和中医学所记载的肾中精气盛衰的变化规律有着惊人的一致性。这充分说明中国传统医学有关“肾藏精，主骨生髓”的理论是正确和科学的。因此，中医药防治骨质疏松症多从补肾入手。

2 骨质疏松症的实验研究方法

人类骨质疏松症是由于自然衰老(妇女绝经、老年退行性改变)及内分泌紊乱、营养不良及药物诱发等因素而引起。研究者通过模拟这些因素建立骨质疏松动物模型,虽然与人类骨质疏松渐进的、慢性的、多因素的骨代谢有一定差别,但对骨质疏松症的机理及药物的研究仍然是有必要的。骨质疏松症动物模型主要有去卵巢致骨质疏松动物模型、药物致骨质疏松动物模型、营养性骨质疏松模型、甲状旁腺切除法致骨质疏松动物模型等。

2.1 去卵巢致骨质疏松动物模型

由于妇女绝经或卵巢切除后,体内雌激素水平降低,雌激素缺乏时,导致骨形成与骨吸收不平衡,骨吸收多于骨形成^[6],因此造成骨质疏松症。用切除卵巢的办法,使实验动物雌激素减少,造成骨质疏松,这与人类绝经后骨量的丢失,松质骨的变化,以及骨的高转换率等有许多相似之处。

2.2 药物致骨质疏松动物模型

继发性骨质疏松症是长期大量服用药物引起的副作用,利用这一特点可以复制骨质疏松动物模型。糖皮质激素可抑制成骨细胞活力,使骨质形成发生障碍。维甲酸可激活破骨细胞,促进骨吸收,但不抑制成骨细胞活性。

2.3 营养性骨质疏松模型及其他模型

一些骨质疏松症的发生与饮食有关,通过控制饮食中的钙、蛋白等来复制动物模型。对实验动物进行低钙饲料喂养,相当于人体长期缺钙所引起的营养性骨质疏松。但饲料配制较为复杂,且此法单独应用时耗时长且成功率低,所以通常作为辅助手段。

2.4 甲状旁腺切除法致骨质疏松动物模型

应用甲状旁腺切除法复制骨质疏松动物模型,这可以引起甲状旁腺素的缺乏,进而使体内的1,25-(OH)2D3合成减少,肠道对食物中钙、磷吸收减少,肾脏对钙的重吸收作用减弱,以致动员体内钙库,骨吸收和分解加快,从而导致骨质疏松^[7]。但由于其手术难度较大,不易推广。

3 补肾中药治疗骨质疏松的实验研究进展

3.1 单味药

许多传统的补肾中药在防治原发性骨质疏松症有明显效果,如淫羊藿、补骨脂、骨碎补、巴戟天、菟丝子、蛇床子等。

刘群等^[8]报道淫羊藿对骨质疏松及骨折愈合有改善作用。淫羊藿可促进成骨细胞的增殖,表明其抗骨质疏松的作用是通过刺激成骨细胞增殖而实现的^[9]。张秀珍等^[10]发现淫羊藿苷可能通过调控成骨细胞护骨素、核因子-KB受体活化因子配体抑制破骨细胞,减少骨吸收。朱志刚等^[11]发现淫羊藿总黄酮可促进去卵巢大鼠骨组织中成骨细胞I型胶原蛋白的分泌;同时可下调破骨细胞组织蛋白酶K的表达而抑制骨基质中成骨细胞I型胶原蛋白的分解,从而增加骨小梁的数量,改善骨小梁的结构,增加大鼠的骨密度,最终达到改善骨质量的作用。

胡兵等^[12]发现补骨脂有抑制大鼠实验性骨质疏松症的发展,使钙化骨形成增加的作用。研究发现较高浓度的补骨脂对分离的破骨细胞骨吸收有抑制作用,抑制骨吸收陷窝的增加和扩大。补骨脂对新生大鼠成骨细胞增殖有显著的促进作用,其抗骨质疏松作用与增加成骨细胞数量和促进成骨细胞增殖能力有关^[13]。

有研究表明^[14]骨碎补可以增加骨小梁宽度和密度,减少骨小梁间隙,抑制大鼠实验性骨质疏松症的发展,使钙化骨形成增加。刘宏泽等^[15]发现骨碎补能增加成骨细胞的功能,提高血钙浓度及其钙、磷沉积,维持正常骨组织的力学框架,有利于血管的长入和骨细胞正常功能的发挥,提高股骨头的

骨密度,从而防治原发性骨质疏松症。

李楠等^[16]采用中药和细胞共同体外培养的方法,证明巴戟天中含有直接刺激体外培养成骨细胞增殖的成分。巴戟天水提物可以促进体外培养成骨细胞增殖、分泌碱性磷酸酶和骨钙素,促进成骨细胞表达 TGF-131,从而大量分泌 I 型胶原,以利于钙盐沉积^[17]。

菟丝子具有促进体外成骨细胞增殖和提高成骨细胞内碱性磷酸酶的活性,还能显著抑制体外培养破骨细胞的生存率,可明显诱导其凋亡,从而防治原发性骨质疏松症^[18]。

研究表明^[19]蛇床子素可剂量依赖地刺激成骨细胞的碱性磷酸酶活性,提示其可能对成骨细胞的分化也具有促进作用,从而防治原发性骨质疏松症。

3.2 中药复方

在传统医学中,方剂相对于单味药来说,药物之间相互配伍更能发挥药物的作用。现代学者在补肾复方制剂方面也有许多研究。

李恩等^[20]以六味地黄为基础加助阳中药淫羊藿、肉苁蓉等组成补肾方药治疗卵巢切除所诱发骨质疏松大鼠,结果表明补肾方药可提高骨质疏松大鼠血清雌激素的水平,提高骨组织中雌激素受体 α 和 β 的表达,增加雌激素对骨代谢的调节作用。同时,可提高骨质疏松大鼠的骨密度,促进组织中 I 型胶原 mRNA 表达。

黄芳等^[21]研究表明,补肾中药具有提高骨密度的功能,其机理与该药具有类雌激素样作用及能同时抑制成骨细胞和破骨细胞的作用有关;补肾中药组方可提高骨质疏松大鼠骨的结构力学性能、最大载荷和最大挠度,从而具有改善骨质疏松大鼠骨生物力学的作用^[22]。

有研究表明补肾健脾活血方(人参、鹿角霜、骨碎补、补骨脂、淫羊藿、山药、白术、当归、丹参、山楂)能减少骨吸收促进骨形成,改善松质骨的超微结构,从而具有增加骨强度的作用^[23]。

王冬梅等^[24]研究发现补肾壮骨颗粒 3 个剂量组可使去卵巢大鼠的血清雌二醇和骨钙素水平增高,尿钙/肌酐、脱氧吡啶酚和血清甲状旁腺素水平降低,股骨钙、磷亦增加。吕朝晖等^[25]实验表明加味补肾壮筋汤剂及其颗粒剂均能明显增加血清骨钙素、降钙素的含量,降低血清甲状旁腺素和尿羟脯氨酸含量。李异刚等^[26]研究发现骨质疏松大

鼠血钙、血磷显著下降,碱性磷酸酶活性升高。经补肾壮骨胶囊治疗后,能够使血钙、血磷显著升高,碱性磷酸酶下降。张应鹏等^[27]应用补肾益肝活血胶囊明显改善骨质疏松大鼠骨生物力学状态,提高骨骼抵抗外力冲击的能力,有效的防治骨质疏松引起的骨质疏松症,避免骨折的发生。

4 讨论

随着全球人口的老龄化,骨质疏松症的发病率越来越高。据中国老年学会骨质疏松学会预测^[28]: 2010 年中国骨质疏松症患者约为 1.14 亿人,2025 年将达到 1.51 亿人(占 9.9%)。每年因骨质疏松症而并发骨折的人数也将以两位数的增长率而居高不下,将成为未来医疗和社会的重大问题。中医药对于骨质疏松症治疗有其独特优势,具有广阔的前景。

参 考 文 献

- [1] 汤耿民,沈霖,方肇年,等. 中药促进骨折愈合疗效机理研究新进展[J]. 中国中医骨伤科杂志,2000,8(4):56-58.
- [2] 王林,汪建平. 骨质疏松症的预防和治疗进展[J]. 西北药学杂志,2003,18(5):234-236.
- [3] 赵小梅,陈学习,彭成. 补肾中药抗肾虚骨质疏松症作用机制的研究假说述评[J]. 中国现代医生,2008,46(4):32-33.
- [4] 赵旭,高泓,代平,等. 补肾法防治骨质疏松症的研究现状述评[J]. 中国现代医生,2009,47(14):27-28.
- [5] 林志炜,陈益忠. 中西医结合治疗老年性骨质疏松症[J]. 中国医药导报,2008,5(11):112-113.
- [6] Manolagas SC, Kousteni S, Jika RL, et al, Sex steroids and bone [J]. Recent Prog HormRes 2002,57:385-409.
- [7] 洪志勇,刘爱平. 制作骨质疏松症大鼠模型的甲状旁腺切除术[J]. 上海实验动物科学,1996,16(2):85-86.
- [8] 刘群,冉忠梅,张庆哲. 中药防治骨质疏松的研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2003,24:49-50.
- [9] 李芳芳,宋士军,李建平,等. 淫羊藿对成骨细胞增殖分化的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,1999,5(2):70-71.
- [10] 张秀珍,杨黎娟. 淫羊藿甙对大鼠成骨细胞护骨素、RANKL 表达的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2006,22(3):222-225.
- [11] 朱志刚,宋利格,张秀珍. 淫羊藿总黄酮对去卵巢大鼠骨组织 I 型胶原代谢及组织蛋白酶 K 表达的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2002,22(3):213-217.
- [12] 胡冰,杨述华,邱幸儿,等. 补肾健脾活血方对去卵巢大鼠骨转换主要生化指标的影响[J]. 湖北中医学院学报,2003,5(1):20-23.
- [13] 林举择,陈升恺,罗家栋. 补骨脂注射液对体外培养大鼠成骨细胞增殖的影响[J]. 中医正骨,2004,16(6):6-8.

- [14] 贾红蔚,王宝利,邝晨钟,等. 骨碎补与雌激素对去卵巢大鼠骨质疏松的对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, (26):11-19.
- [15] 刘宏泽,王文瑞,卫小春,等. 丹参与骨碎补注射液防治激素诱发股骨头坏死的实验研究[J]. 中国骨伤, 2003, 16(12): 726-728.
- [16] 李楠,王和鸣,林旭,等. 巴戟天对成骨细胞生物学特性影响的实验研究[J]. 中国医药学报, 2004, 19(12):726-728.
- [17] 王和鸣,王力,李楠. 巴戟天对骨髓基质细胞向成骨细胞分化影响的实验研究[J]. 福建中医学院学报, 2004, 14(3): 16-19.
- [18] 刘悦,季晖,蔡曼玲. 蛇床子、菟丝子及其复方对体外培养成骨细胞和破骨细胞的影响及血清药理学研究[J]. 中国药理通讯, 2004, 21(3):14-17.
- [19] 李朝阳,吴铁,李青南,等. 蛇床子素对去卵巢大鼠近侧胫骨代谢影响的定量研究[J]. 药学报, 1996, 31(5):27-32.
- [20] 李恩,孔德娟,杨学辉,等. 补肾方药对骨质疏松防治的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8(2):166-170.
- [21] 黄芳,吴小南,汪家梨. 补肾中药对去卵巢大鼠骨密度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(6):549-550.
- [22] 黄芳,姜小鹰,吴小南,等. 补肾中药组方对去卵巢大鼠骨生物力学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(10): 1368-1369.
- [23] 胡冰,张胜,杨述华. 补肾健脾活血方对去卵巢大鼠松质骨超微结构的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2003, 11(3):1-4.
- [24] 王冬梅,董亚琳,潘龙,等. 补肾壮骨颗粒对原发性骨质疏松症大鼠生化指标和骨密度的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2004, 23(6):23-26.
- [25] 吕朝晖,许学猛,刘文刚,等. 加味补肾壮筋汤颗粒剂防治去卵巢大鼠骨质疏松症的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2004, 12(2):17-20.
- [26] 李异刚,杨晓峰,于德志,等. 补肾壮骨胶囊对去势雌性大鼠生化指标的影响[J]. 中国热带医学, 2003, 3(2):202-203.
- [27] 张应鹏,陈有生,黄卫,等. 补肾益肝活血胶囊对去卵巢大鼠骨生物力学的影响[J]. 中国基层医药, 2005, 12(5): 522-523.
- [28] 丁桂芝,刘忠厚,周勇. 中西医结合防治骨质疏松症的基础与临床研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 1997, 3(2):81-84.

(收稿日期: 2011-03-29)

(本文编辑: 秦楠)

毛冬青药理作用研究概述

李向荣

【摘要】 文章综述了毛冬青在心血管、脑组织保护、抗炎免疫等方面的药理研究进展。毛冬青具有降压、抗凝及对脑组织缺血、缺氧损伤的保护等多方面的作用,毛冬青对急性慢性炎症有良好疗效,具有较好的抗炎作用,同时对机体免疫功能有一定的调节作用。提示毛冬青主要用于心脑血管疾病的治疗,在临床上具有广阔的应用前景。

【关键词】 毛冬青; 药理作用; 研究进展

【中图分类号】 R285.6 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2011.03.027

Overview of research progresses on pharmacological effects of *Ilex phescens* LI Xiang-rong. *Pharmacy, Handan Eye Hospital. Handan 056001, China*

Corresponding author: LI Xiang-rong, E-mail: qiangzhang33@sohu.com

【Abstract】 This article reviewed the research progresses on pharmacological effects of *Ilex phescens* in the field of cardiovascular, brain protection, anti-inflammation and immune system, etc. *Ilex phescens* had an effect on lowering blood pressure, anticoagulant and protection of brain hypoxic and ischemic damage. It also had a good effect on both acute and chronic inflammations, as well as regulating the immune function. It indicated that *Ilex phescens* had an effect mainly on the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases and a prospect on clinical use is reported.

【Key words】 *Ilex phescens*; Pharmacological effect; Research progress

作者单位:056001 河北省邯郸市眼科医院药房

作者简介:李向荣(1962-),女,本科,主管药师。研究方向:药物调剂。E-mail:qiangzhang33@sohu.com

文献标引格式:

王昭洪,曾涛. 补肾中药治疗骨质疏松的实验研究进展[J]. 环球中医药, 2011, 4(3): 235-238.