

· 基础研究 ·

补肾益气活血法治疗绝经后骨质疏松症的实验研究

张俊忠 蔡余力

(山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011)

【摘要】 目的 探讨补肾益气活血法对大鼠去卵巢试验性骨质疏松模型的治疗作用和疗效作用机制。方法 40 只 12 月龄 SD 雌性大白鼠随机等分为: 正常组、造模组、中药组和西药组。正常组行假手术, 其余三组行卵巢切除术。术后一周给药, 满 4 个月后处死, 取胫骨行组织形态学测量, 并取血观测其碱性磷酸酶、雌二醇、骨钙素。结果 补肾益气活血中药可提高雌二醇水平, 降低碱性磷酸酶和骨钙素活性, 显著提高骨密度。结论 补肾益气活血中药通过其性激素样作用来抑制骨吸收和骨转化率, 防治绝经后骨质疏松。

【关键词】 骨质疏松, 绝经后; 卵巢切除术; 中医现代化

Experimental study on the treatment of postmenopausal osteoporosis with tonifying the kidney, invigorating Qi and activating the blood methods ZHANG Jun-zhong, CAI Yu-li, The Affiliated Hospital of Shandong University of TCM (Shandong Jinan, 250011)

【Abstract】 **Objective** To study the effects of tonifying the kidney, invigorating Qi and activating the blood methods for the treatment of experimental osteoporosis of ovariectomized rats models and to explore its mechanism. **Methods** 40 female SD rats of 12 months age were divided into four group randomly: control group, model group, Chinese drugs treatment group and western medicine treatment group. The rat in control group underwent sham-operation (Sham-O), and others ovariectomized. All the rats were given drugs from one week after operation. At 4 weeks after experiment, all the rats were scarified and the samples of tibia were taken for histological study. The contents of alkaline phosphatase, femestral and osteocalcin in the blood were also determined. **Results** Compared with other groups, Chinese drugs obviously increased the level of femestral and bone density, as well as decreased the contents of alkaline phosphatase. **Conclusion** The Chinese drugs were effective in preventing and treating postmenopausal osteoporosis by means of inhibiting bone resorption and bone transformation efficiency through its sex hormone actions.

【Key Words】 Osteoporosis, postmenopansal; Ovariectomy; Moderation of TCM

随着现代医学对老年病认识的加深,原发性骨质疏松症因起病隐袭,发展缓慢,常导致骨折的发生,严重危害老年人,尤其是老年妇女的健康,预防及治疗均不甚满意,已成为人们关注的焦点之一。但目前对本病的研究尚在探讨阶段,西医治疗均有一定局限性。本研究以补肾益气活血法治疗绝经后大鼠骨质疏松症,以期拓宽治疗途径,为本病的治疗提供有效方法。

1 材料与方法

1.1 动物模型的制备 12 个月龄雌性 SD 大鼠 40 只,由山东省医学科学院实验动物中心提供,给标准饲料,自由饮用自来水,随机选取 30 只行双侧卵巢切除,2.8% 戊巴比妥腹腔麻醉,无菌条件下取腰椎两侧切口进入腹腔背侧,完整摘除双侧卵巢,止血缝合。成功的卵巢切除在于卵巢切除后 5 天连续阴道涂片无周期性变化,尸检时子宫明显萎缩。

1.2 给药方法 将 40 只大鼠分成四组:①正常组 10 只。②造模组 10 只,以上两组均给予自来水及标准饲料。③中药组 10 只,于卵巢切除术后 1 周即给予补肾益气活血中药,由仙灵脾、巴戟天等组成,制成浓缩水煎液(每毫升含生药 1.25g),每日灌胃一次,每次 3 毫升。④西药组 10 只,于卵巢切除术后 1 周即给予尼尔雌醇,按 20 倍成人量即 0.8mg/kg 体重(由上海华联制药有限公司提供,批号 98061),每 2 周灌胃一次。以上 40 只大鼠连续喂养 4 个月后全部处死。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 血生化 断头方式取血 4ml 以 3000 转/分离心 20 分钟,分离血清, -20° 保存待测,应用 Beckman CX-4 型全自动生化分析仪,测定血清 Ca、P、AKP。

1.3.2 性激素测定 采用 FJ2107 液体闪烁计数仪,放免法测定血清 E₂、T 水平,试剂盒由中国科学院动物研究所提供。

1.3.3 血清骨钙素测定 采用 GMJ 型全自动放免 γ 计数器测定,试剂盒由北京解放军总医院长城免疫技术研究所提供。

1.3.4 骨组织形态学测量^[1] 各组大鼠于处死前 10 天和 2 天分别皮下注射盐酸四环素 25mg/kg 体重,行荧光标记。处死后取其胫骨,用低速锯(Buehler. LTD. USA)将其分为三段,中段置 10% 磷酸缓冲液配制的福尔马林固定 24 小时,置 70% 酒精固定一周,特殊骨染料 Villanueva(Polysciences, INC. USA)染色 3 天,再以 50% 乙醇逐级脱水,丙酮脱脂,最后用甲基丙烯酸包埋不脱钙骨,用 Leita1516 切片机制备 5 μ m 和 9 μ m 的纵向不脱钙骨切片,5 μ m 厚切片经甲基胺盐复染,骨形态计量参数包括^[2]:①骨小梁体积百分比(TBV%):骨小梁体积占骨髓腔总体积的百分比;②骨小梁形成表面百分比(TFS%):有成骨细胞被覆的类骨质表面占骨小梁表面的百分比;③骨小梁吸收表面的百分比(TRS%):不规则、凸凹不平和有 Howship 陷窝的骨小梁表面占骨小梁表面的百分比;④纵向骨生长率(LBGR):两次标记所形成的平行于骺板的两条荧光标记带的平均距离除以两次标记间隔的时间;⑤活性生成表面百分比(AFS%):有荧光双标记带的骨小梁表面占骨小梁表面的百分比;⑥骨小梁矿化沉积率(MAR)骨小梁表面荧光双标记带的平均距离除以两次标记相隔的时间。⑦骨小梁生成速率(BFR):活性表面与矿化沉积速率的乘积。

1.4 统计学处理 各项参数均以均值加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示;SAS 统计软件行方差分析。

2 结果

2.1 血生化结果 尼尔雌醇组血清 AKP 的活性显著高于正常组($P < 0.01$),中药组与尼尔雌醇组 AKP 活性显著低于造模组($P < 0.01$),造模组 AKP 活性显著高于正常组($P < 0.01$)。血清 Ca、P 各组之间未见明显差异($P > 0.05$)。结果见表 1。

2.2 性激素结果 E_2 水平造模组较正常组显著下降($P < 0.01$),中药组较正常组和造模组均显著升高($P < 0.01$),尼尔雌醇组较造模组显著提高($P < 0.01$),但与正常组比较仍显著下降($P < 0.01$)。T 水平造模组、尼尔雌醇组与中药组

均较正常组显著下降($P < 0.01$)。中药组与尼尔雌醇组比较有显著升高($P < 0.05$),尼尔雌醇组较造模组显著降低($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 各组血清 Ca、P、AKP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血清 Ca(mmol/L)	血清 P(mmol/L)	血清 AKP(IU/L)
正常组	2.50 \pm 0.22	2.26 \pm 0.86	146.33 \pm 36.69
造模组	2.39 \pm 0.12	2.57 \pm 0.70	293.50 \pm 143.30**
中药组	2.27 \pm 0.23	2.69 \pm 0.46	157.80 \pm 60.18 $\Delta\Delta$
尼尔雌醇组	2.30 \pm 0.15	2.55 \pm 0.64	212.20 \pm 12.82* $\Delta\Delta$

注:与正常组比较 * $P < 0.05$ 、* * $P < 0.01$;与造模组比较 $\Delta P < 0.05$ 、 $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

表 2 各组性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	E_2 (pg/ml)	T(μ g/ml)
正常组	320.00 \pm 10.00	0.09 \pm 0.04
造模组	220.00 \pm 7.12**	0.04 \pm 0.01**
中药组	340.00 \pm 15.81* $\Delta\Delta$	0.05 \pm 0.01* $\Delta\Delta$
尼尔雌醇组	276.00 \pm 11.41* $\Delta\Delta$	0.01 \pm 0.01* $\Delta\Delta$

注:与正常组比较 * $P < 0.05$ 、* * $P < 0.01$;与造模组比较 $\Delta P < 0.05$ 、 $\Delta\Delta P < 0.01$;与尼尔雌醇组比较 # $P < 0.05$ 。

2.3 骨钙素(BGP)结果 造模组和中药组与正常组比较显著升高($P < 0.05$),尼尔雌醇组与造模组比较显著降低($P < 0.01$)。结果见表 3。

表 3 各组血清骨钙(BGP)水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血清 BGP(μ g/L)
正常组	0.40 \pm 0.28
造模组	0.75 \pm 0.23*
中药组	0.66 \pm 0.34*
尼尔雌醇组	0.22 \pm 0.11 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较 * $P < 0.05$ 、* * $P < 0.01$;与造模组比较 $\Delta P < 0.05$ 、 $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.4 骨组织形态学 见表 4。

表 4 各组骨小梁组织形态静力学参数值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TBV%	TFS%	TRS%	LBGR(μ m/d)	AFS%	MAR(μ m/d)	BFR(μ m ³ /um ² ·d)
正常组	28.47 \pm 3.06	5.63 \pm 1.27	0.98 \pm 0.22	14.35 \pm 3.55	4.31 \pm 0.99	1.01 \pm 0.21	0.03 \pm 0.01
造模组	6.72 \pm 2.91**	10.69 \pm 3.14**	1.99 \pm 0.79**	8.01 \pm 2.41*	12.90 \pm 3.11**	1.96 \pm 0.27*	0.21 \pm 0.01**
中药组	23.51 \pm 4.18**	6.88 \pm 2.41#	1.10 \pm 0.24#	10.12 \pm 2.05#	5.12 \pm 2.03**	0.94 \pm 0.01**	0.04 \pm 0.02**
尼尔雌醇组	21.31 \pm 6.58**	4.78 \pm 1.81**	0.89 \pm 0.27#	11.21 \pm 1.15#	6.12 \pm 1.44#	1.04 \pm 0.36**	0.03 \pm 0.02**

注:与正常组比较 * $P < 0.05$ 、* * $P < 0.01$;与造模组比较 # $P < 0.05$ 、## $P < 0.01$

3 讨论

去卵巢后大鼠与人类绝经后骨质疏松症在松质骨丢失大于皮质骨丢失、高骨转换型特点、肠道钙吸收障碍和维生素 D 代谢变化以及对各种药物治疗的反应有许多相似之处,因此大多数学者认为去卵巢大鼠适合于骨质疏松的研究和新药的评价^[3]。大鼠平均寿命 2.5~3 年,性成熟在 6~8 周龄之间,性周期 4~5 天。本实验选用在 12 个月的大鼠,因为该龄大鼠骨骼已经成熟并且保证骨丢失是由于卵巢切除引起,而不是对照组的生长所致。本实验发现,卵巢切除 4 个月后,与正常组相比,胫骨骨小梁密度显著降低,调节骨代谢的重要雌激

素 E_2 显著下降,与骨形成有关的碱性磷酸酶(AKP),骨钙素(BGF)显著升高,骨转换率指标 TFS%、TRS%、AFS%、BFR 参数显著增加,TBV%显著减少,表明高骨转换的模型形成。这说明绝经后高骨转换型的骨质疏松模型已经形成。

造模组 AKP 显著升高,反映骨矿化不足,中药组与正常组无显著差异,说明中药可减少绝经后骨形成的过度增加,维持正常的骨转换率,抑制高骨转换和骨软化。尼尔雌醇可改善高转换型骨丢失,但对成骨细胞作用有限,不能维持正常成骨细胞活性来防止骨软化。中药组的 E_2 水平显著升高,说明

补肾益气活血法具有性激素样作用,通过 E_2 抑制破骨细胞活性和拮抗 PTH 等作用来治疗骨质疏松。尼尔雌醇的提高 E_2 作用反不如中药,这可能与尼尔雌醇是 E_3 的衍生物, E_3 是 E_2 和 E_1 的代谢产物, E_3 向 E_2 转化有限有关。从骨钙素水平观察,补肾益气活血法在抑制骨转换方面不及尼尔雌醇,而两者的疗效并无明显差别,这提示中药有促进骨形成的作用,且尼尔雌醇有过度抑制骨转换的趋势,这将使骨骼处于静止状态。从而影响了骨骼本身的新陈代谢功能。

参考文献

- 1 章明放,张乃鑫,谭郁彬.对雌性大鼠切除卵巢后骨质疏松症防治的探讨.中华老年医学杂志,1997,16(4):236.
- 2 章明放,张乃鑫,谭郁彬.不同剂量羟乙磷酸钠同期口服对雌性大鼠去势后骨质疏松症的作用.中华骨科杂志,1996,16(9):581.
- 3 宋献文,石印玉,沈培芝.补肾中药对实验性骨质疏松的疗效观察及其机制探讨.中国中医骨伤科杂志,1996,4(3):5.

(收稿:2001-05-17 编辑:李为农)

· 手法介绍 ·

手法复位治疗儿童孟氏骨折

刘正清 郭云

(沅江市人民医院,湖南 沅江 413100)

儿童孟氏骨折是一种特殊骨折,治疗的成功与失败,不仅关系到骨折的复位和畸形的纠正,而且直接影响患肢功能的恢复和骨骼的生长。我院自 1988 年至 1999 年收治儿童孟氏骨折 65 例,手法闭合复位成功 57 例,经随访 8 个月至 10 年,功能恢复满意,总结如下。

1 临床资料

65 例均为新鲜闭合性损伤,男 41 例,女 24 例,年龄 4~13 岁,平均 8.3 岁。按 Bado 法分型:伸直型 42 例,屈曲型 8 例,内收型 15 例;其中尺骨横形骨折或成角畸形 45 例,尺骨粉碎性骨折或斜形骨折 20 例。

2 治疗方法

在适当麻醉下,根据尺骨骨折类型来决定先复位尺骨骨折还是桡骨头脱位。对尺骨为横形骨折或仅成角畸形者,先整复尺骨骨折,对抗牵引下纠正骨折的成角、旋转短缩等移位,然后在肘关节轻度外展、前臂旋后伸直肘关节的同时,用拇指按压桡骨小头使之复位,成功后用石膏超关节固定于前臂旋后肘关节伸直位。如尺骨为粉碎或斜形骨折,先整复桡骨头,伸直肘关节对抗牵引,整复桡骨头后令助手固定维持,再纠正尺骨骨折的移位。石膏固定方法同前。上述两种方法复位成功后伸肘位固定的时间为 2 周,然后改屈肘位石膏外固定 2 周。固定期间行主动握拳功能锻炼。去石膏后照片检查,有骨痂生成,则行前臂旋转及肘关节屈伸等功能锻炼。

3 治疗结果

65 例手法复位成功 57 例,失败 8 例。复位成功的 57 例,无一例骨折不愈合,随访最短 8 个月,最长 10 年,未发现骨骺发育异常,按裴宝岩^[1]的功能评定标准,优 41 例,良 16 例。

4 讨论

肘关节是一个复合关节,它包括肘关节的屈伸和前臂的旋转,治疗的目的是要整复桡骨小头及尺骨骨折,恢复肘关节的完整性。从解剖上看,尺桡骨之间除有骨间膜相连之外,前

臂的屈伸肌等软组织使桡尺骨互为一个整体。因此,尺骨骨折与桡骨头脱位二者之间互为影响,复位的先后关系到治疗的成败。当尺骨为稳定性骨折(如横形骨折或成角畸形)先整复尺骨骨折,骨折的畸形或移位完全纠正后,通过按压桡骨头加上骨间膜及软组织的牵引,可帮助桡骨头获得满意复位。如尺骨为不稳定性骨折,特别是斜形骨折或粉碎骨折,由于存在较大剪力,整复骨折后易再移位,影响桡骨头的还纳。在这种情况下,我们先整复桡骨头,利用桡骨稳定的支撑作用,使不稳定的尺骨被动牵开,达到复位目的,从本组看,65 例中有 57 例复位成功,说明此复位方法切实可行。

孟氏骨折整复后的固定方法有多种,李承球^[2]主张固定在屈肘时 $90^\circ \sim 110^\circ$ 前臂中立或轻度旋后位。李汉民^[3]报告将肘关节固定在极屈位桡骨头才相对稳定。而我们体会用前臂旋后、肘关节伸直桡偏位固定,不仅能很好地控制前臂的旋转运动,使环状韧带得到修复,而且也抵消了可能因肱二头肌的牵拉引起桡骨头再脱位的危险性。本组 57 例复位成功后采用这种固定方法未出现再脱位,说明此固定方法是治疗成功的可靠保证。

孟氏骨折本身是不稳定骨折,复位固定不牢固,或管理不当是发生再脱位的原因。本组闭合复位失败 8 例,均源于不稳定的尺骨骨折,究其原因,主要是尺骨骨折复位后不稳,移位倾向大,导致桡骨小头再脱位,所以在整复孟氏骨折中关键是尺骨骨折的稳定,尺骨骨折整复后能保持稳定,桡骨头的稳定即可迎刃而解。

参考文献

- 1 裴宝岩.肘关节伸直桡偏固定治疗新鲜孟氏骨折脱位.骨与关节损伤杂志,1995,10(2):102.
- 2 李承球.孟氏骨折脱位诊断与治疗的几个问题.中华骨科杂志,1986,6(2):96.
- 3 李汉民.中西医结合治疗孟氏骨折.天津医药骨科附刊,1979,12(1):1.

(收稿:2001-03-20 编辑:李为农)