

# 鹿茸生长素对维甲酸所致大鼠骨质疏松影响的实验研究

赵文海<sup>1</sup> 黄丹奇<sup>1</sup> 刘雪涛<sup>2</sup>

(1. 长春中医学院附属医院骨科, 吉林 长春 130021; 2. 长春中医学院 98 级骨伤科研究生)

**【摘要】** 目的 探讨鹿茸生长素对维甲酸所致大鼠骨质疏松的疗效作用机制。方法 Wistar 大鼠 60 只, 随机分为正常对照组、模型组、密钙息组及鹿茸生长素高、中、低剂量组各 10 只, 用维甲酸诱导大鼠骨质疏松模型为对象, 测 24 h 尿中总尿钙、磷、肌酐和羟脯氨酸和血浆中磷、碱性磷酸酶。并测定股骨的骨密度、骨重、骨长、骨直径、抗弯强度和骨钙含量, 并对结果进行统计分析。结果 经鹿茸生长素治疗后, 维甲酸所致骨质疏松大鼠骨密度、骨重、骨长均有不同程度的升高, 抗弯强度和骨钙含量也明显升高, 与密钙息组比较差异无显著 ( $P < 0.01$ ), 有一定量效关系, 但对骨直径影响不明显。高剂量治疗组和药物对照组均能明显提高维甲酸所致骨质疏松大鼠组织的相对骨体积和平均骨小梁宽度, 二者之间差异无显著性 ( $P < 0.01$ )。结论 鹿茸生长素对维甲酸所致大鼠骨质疏松有明显治疗作用。

**【关键词】** 骨质疏松症; 维甲酸; 鹿茸生长素

**Experimental researches on the influence of hairy deerhorn auxin on the rat's osteoporosis induced by the retinoic acid** ZHAO Wenhai, HUANG Danqi, LIU Xuetao. Department of Orthopaedics of Changchun Chinese Medical College affiliate Hospital (Jilin Changchun, 130021, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the mechanism of the therapeutic effectiveness of hairy deerhorn on the rat's osteoporosis, induced by retinoic acid. **Methods** Sixty Wistar rats were divided randomly into six groups, namely normal control, model group, Miacalcic group and hairy deerhorn auxin group with high, medium, and low dose, 10 cases for each group. The rat's osteoporosis was induced with retinoic acid, the amount of Ca, P, Creatinine, hydroxyproline, in urine, and phosphorum, and phosphatase in plasm of the rats' collected, during the twenty-four hours, were be measured, and the density, weight, length, diameter, intensity of anti-curvature and the quantity of the Ca of the femur also were be surveyed and the statistical analysis on the results achieved were be made. **Results** After the application of hairy deerhorn auxin to treat the osteoporosis of rats, induced by retinoic acid, the density, weight, length of their bone have been risen at different levels, just as the same as the intensity of the anti-curvature of that of miacalcic groups. They are no significant difference with that of Miacalci group ( $P > 0.01$ ). There were only some effective relationships, but their effecton on diameter of the bone is not significant. High-dose treating group and medicinal controlled group can both rise the relative bone volume of the ill rat's bone tissue and the average width of the bone trabeculae. There are not significant differences between them ( $P > 0.01$ ). **Conclusion** The hairy deerhorn auxin can cure the rat's osteoporosis, induced by the retinoic acid effectively.

**【Key words】** Osteoporosis; Retinoic acid; Hairy deerhorn auxin

骨质疏松症 (Osteoporosis) 是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的, 致使骨的脆性增加以及易发生骨折的一种全身性骨骼疾病<sup>[1]</sup>。随着老年化社会的到来, 骨质疏松症已成为或正在危害中老年人健康的常见病, 既往研究提示, 中药补肾法可提高骨质疏松症骨密度<sup>[2]</sup>, 为此本实验设计观察了从补肾壮阳之中药鹿茸中提取的有效成分鹿茸生长素对维

甲酸所致大鼠骨质疏松疗效研究, 并探讨其作用机制。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物与分组** Wistar 大鼠, 体重 (250 ± 20) g, 雌雄兼用, 由吉林省中医中药研究院动物室提供。将 Wistar 大鼠 60 只随机分为 6 组, 分别是: 正常对照组、模型组、密钙息组及鹿茸生长素高剂量、

中剂量、低剂量组, 每组各 10 只。

**1.2 药品** 注射用鹿茸生长素, 由长春中医学院新药研究中心提供, 2 ml 安瓿, 白色冻干粉剂, 每支合鹿茸提取物 40 mg; 鲑降钙素(瑞士山德上药厂生产), 商品名密钙息(Miacalcic); 维甲酸(山东良福制药有限公司出品, 批号: 961208)。

**1.3 仪器** 美国 Lunar 公司 DPZ-L 型双能 X 线骨密度仪, 752 紫外线光度仪。长春产 CSZ-1101 型生物力学试验机。

**1.4 动物分组及处理方法** 每组均给予口服维甲酸 70 g/kg/d, 连用 2 周, 正常对照组给予口服淀粉 70 mg/kg/d, 连用 2 周然后按表 1 所示(除正常对照

组)剂量组给药, 给药方式为腹腔注射, 隔日 1 次, 连用 2 个月, 模型组注射等量的水。

**1.5 观察指标及方法** 第 2 个月末, 将鼠置代谢笼中, 留 24 h 尿, 测总尿钙(Ca)、磷(P)、肌酐(Cr)和羟脯氨酸(Hop); 心脏取血, 肝素抗凝, 置于冰水浴中, 冷冻离心分离血浆, 测定磷(P)、碱性磷酸酶(AKP)。将大鼠处死, 取其股骨, 分别测骨密度(BMD)、骨重、骨长、骨直径、抗弯强度和骨钙含量。

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

**2 结果(见表 1, 2, 3)**

由表 1 可以看出, 各组血 Ca、P、AKP 均无显著

**表 1 鹿茸生长素对维甲酸所致骨质疏松大鼠血、尿生化指标的影响**

组别	剂量	动物数(只)	血 Ca (mmol/L)	血 P (mmol/L)	血 AKP (IU/dl)	尿 Ca/Cr (mg/mg)	尿 Hop/Cr (mg/g)
对照组	—	10	1.93 ± 0.42	32.73 ± 12.91	8.43 ± 2.43	0.11 ± 0.05***	18.37 ± 6.75***
模型组	8 mg/kg	10	1.86 ± 0.37	37.71 ± 12.91	9.76 ± 2.38	0.34 ± 0.16	35.66 ± 10.22
密钙息组	5 IU/kg	10	2.25 ± 0.57	36.25 ± 10.26	8.73 ± 1.88	0.20 ± 0.88**	21.37 ± 6.81**
鹿茸生长素	高剂量组	12 mg/kg	2.02 ± 0.37	33.34 ± 9.98	8.86 ± 2.02	0.21 ± 0.09**	20.96 ± 6.57**
	中剂量组	8 mg/kg	1.98 ± 0.29	31.76 ± 9.60	8.35 ± 1.57	0.26 ± 0.12*	25.31 ± 5.75*
	低剂量组	4 mg/kg	1.95 ± 0.26	30.25 ± 8.68	8.40 ± 1.92	0.30 ± 0.14	30.40 ± 9.34

注: 与模型组对比, \* P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001

**表 2 鹿茸生长素对维甲酸所致骨质疏松大鼠密度、骨重、骨长、骨直径、抗弯强度、骨钙含量的影响( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	剂量	动物数(只)	HMD (g/cm <sup>2</sup> )	骨重 (mg)	骨长 (cm)	骨直径 (mm)	抗弯强度 (N/mm <sup>2</sup> )	骨钙含量 (%)
对照组	—	10	0.413 ± 0.078	436.25 ± 41.99	3.48 ± 0.14	2.39 ± 0.15	81.28 ± 15.6**	21.34 ± 3.81***
模型组	8 mg/kg	10	0.323 ± 0.051	283.11 ± 35.04	3.01 ± 0.15	2.19 ± 0.15	56.91 ± 8.18	12.27 ± 2.52
密钙息组	5 IU/kg	10	0.391 ± 0.055*	342.89 ± 51.12**	3.29 ± 0.10**	2.25 ± 0.11	75.62 ± 11.4***	20.28 ± 2.97***
鹿茸生长素	高剂量组	12 mg/kg	0.395 ± 0.066*	339.56 ± 32.48**	3.25 ± 0.11**	2.26 ± 0.09	76.04 ± 1.21	20.82 ± 4.16***
	中剂量组	8 mg/kg	0.381 ± 0.101*	333.62 ± 57.39**	0.24 ± 0.16**	2.24 ± 0.08	70.42 ± 9.83**	16.60 ± 2.39**
	低剂量组	4 mg/kg	0.369 ± 0.087	325.25 ± 0.17	3.23 ± 0.10	2.23 ± 0.10	60.24 ± 7.62	15.19 ± 2.07

注: 与模型组对比, \* P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001

**表 3 鹿茸生长素对维甲酸所致骨质疏松大鼠骨组织静态参数的测定**

组别	剂量	动物数(只)	相对骨体积 (%)	平均骨小梁宽度 (μm)
对照组	—	10	36.5 ± 8.3	70.4 ± 11.9
模型组	8 mg/kg	10	23.0 ± 5.8 <sup>△△</sup>	53.6 ± 9.7 <sup>△△</sup>
密钙息组	5 IU/kg	10	29.8 ± 9.2*	62.4 ± 6.4*
鹿茸生长素	高剂量组	12 mg/kg	29.6 ± 8.9*	63.3 ± 6.7*
	中剂量组	8 mg/kg	28.1 ± 9.0*	60.8 ± 8.6
	低剂量组	4 mg/kg	26.8 ± 7.2	58.7 ± 7.9

注: 与正常对照组比较<sup>△△</sup>P < 0.01; 与模型组比较\* P < 0.05

性差异, 密钙息组和高剂量治疗组尿 Ca/Cr、尿 Hop/Cr 与模型组相比显著减少(P < 0.01), 二者之间差异无显著性。中剂量治疗组尿 Ca/Cr、尿 Hop/Cr 与模型组相比亦显著减少(P < 0.05)。

由表 2 可以看出, 鹿茸生长素治疗后, 维甲酸所

致骨质疏松大鼠骨密度、骨重、骨长均有不同程度的升高, 抗弯强度和骨钙含量也明显升高, 与密钙息组比较差异无显著性, 有一定量效关系, 但对骨直径影响不明显。

由表 3 可以看出, 高剂量治疗组和药物对照组均能明显提高维甲酸所致骨质疏松大鼠骨组织的相对骨体积和平均骨小梁宽度, 二者之间差异无显著性。

**3 讨论**

采用大鼠灌服维甲酸至实验性骨质疏松是一种常用方法<sup>[3]</sup>。本实验证明大鼠灌服维甲酸能够引起大鼠血清 Ca、P 含量明显降低, 实验结果见表 1: 模型组; 而用鹿茸生长素治疗组: 高剂量治疗组尿 Ca/Cr、尿 Hop/Cr 与模型组相比显著减少(P < 0.01)。中剂量治疗组尿 Ca/Cr、尿 Hop/Cr 与模型组相比亦显

著减少( $P < 0.05$ )。说明 Ca、P 丢失量减少。

骨质疏松后,骨的结构和材料力学性能参数均有不同程度的下降<sup>[4]</sup>,骨抵抗外力的能力降低。而一种药物对骨质疏松的治疗效果如何,也可以通过用药前后骨的力学性能变化情况,最直观的表现出来<sup>[5]</sup>。即力学性能参数是反映和评价骨质量的最直接的指标。故生物力学方法,对开发抗骨质疏松新药是不可缺少的研究手段之一。本实验通注射鹿茸生长素对维甲酸所致骨质疏松大鼠密度、骨重、骨长、骨直径、抗弯强度、骨钙含量的影响的研究证实经注射鹿茸生长素治疗后,维甲酸所致骨质疏松大

鼠骨密度、骨重、骨长均有不同程度的升高,抗弯强度和骨钙含量也明显升高,与密钙息组比较无显著性差异,有一定量效关系。

参考文献

- 1 刘忠厚. 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998. 142.
- 2 王敏, 袁绍云. 全身骨密度、下颌骨骨密度与无牙颌牙槽骨吸收系的初步研究. 华西口腔医学杂志, 1990, 8(3): 174.
- 3 曾意荣, 袁浩, 何伟. 生脉成骨胶囊防治维甲酸所致骨质疏松的实验研究. 中医正骨, 2001, 13(12): 11.
- 4 王以进, 王介麟. 骨科生物力学. 北京: 人民军医出版社, 1989. 156.
- 5 王健智, 古建立, 冯坤, 等. 驻春胶囊对实验性骨质疏松大鼠骨骼影响的生物力学研究. 中医正骨, 2000, 12(12): 14.

(收稿: 2002-06-25 编辑: 李为农)

· 短篇报道 ·

## 单侧扩大开窗法治疗中央型腰椎间盘突出症

崔后春<sup>1</sup> 肖建如<sup>2</sup>

(1. 阜宁县第二人民医院, 江苏 阜宁 224400; 2. 第二军医大学附属长征医院骨科)

我们自 2000 年 9 月至 2001 年 12 月对 40 例中央型突出的腰椎间盘突出采用单侧扩大开窗手术方法, 疗效良好, 现报道如下。

### 1 临床资料

本组 40 例, 男 27 例, 女 13 例; 年龄 21~65 岁, 平均年龄 36.8 岁。病程 6 个月至 2 年 9 个月, 平均 10 个月。8 例出现大小便障碍。所有病例在行 CT 基础上加行 Omnipaque 椎管造影, 造影发现完全性梗阻 15 例, 不全梗阻 25 例。突出在 L<sub>3,4</sub> 间隙 5 例, L<sub>4,5</sub> 间隙 22 例, L<sub>5</sub>S<sub>1</sub> 间隙 13 例。

### 2 治疗方法

采用连续硬膜外麻醉, 屈膝卧位, 背部皮肤消毒后, 确认 L<sub>3</sub>-S<sub>1</sub> 棘突。取后正中切口, 长约 5~10 cm。选择下肢症状重的一侧, 显露该侧病变间隙, 切除黄韧带及部分椎板并将下关节突内 1/3 骨性组织凿除, 形成一约 2.2 cm×2.5 cm 大小窗口。负压球吸上冰盐水骨窗内反复冲洗吸尽、止血, 显示硬膜囊。仔细探查辨别有突出物、硬膜囊、神经根三者关系后, 从后外侧“十”字切开纵韧带, 边取髓核边扩大切口, 以免一次取出大块髓核组织造成对神经根的牵拉伤。倘若椎间盘不能从神经根下方分次摘除, 可在椎间盘外侧十字切开, 先钳出手术侧间盘碎片, 然后用弯头髓核钳进入椎间隙指向对侧, 确证是在后纵韧带或纤维环后壁之前向对侧钳取。当取出的髓核计约成人拇指末节大小时拟取尽髓核, 再次以冰盐水反复冲洗, 以清洗出炎性介质、残存髓核、组织碎屑, 查无异物及无明显出血灶后, 神经根、硬脊膜周围注入医用几丁糖 4 ml(上海长征医院与上海其胜生物材料技术研究所联合研制), 关闭创口, 橡胶半管切口引流, 24~48 h 拔除。术后 3 d 戴软腰围下地。

### 3 结果

全部病例术后 6 个月复查, 按日本 NaKano N 标准[Operation, 1987, 41:1-6]。优 28 例, 临床症状完全消失, 恢复工作; 良者 9 例, 仍有腰背痛, 不影响日常生活; 可者 3 例, 症状轻度改善; 差者无, 症状加重。优良率达 92.5%。

### 4 讨论

全椎板的切除破坏了脊柱后柱的稳定性, 远期常出现顽固性腰痛、腰椎后突畸形、鞍区不适、下肢无力等。我们采用单侧扩大开窗方法克服上述缺点。由于中央型腰椎间盘突出症突出物大且对硬膜神经根压的较牢, 单侧入路增加神经根损伤可能。但我们认为只要术中将下肢症状偏重的一侧下关节突内 1/3 凿除, 加大硬膜囊外侧间隙显露, 辨清突出物、神经根、硬脊膜三者关系, 术中神经根不易伤及; 术中有限去除下关节突内 1/3, 保留大部椎板、关节突, 维持了脊柱的稳定性。蔡钦林[中华骨科杂志, 1996, 16(2): 75]亦认为椎板间“开窗”行间盘摘除, 行关节突内缘 1/3 或 1/2 乃至全切除, 对腰椎稳定影响不大。

中央型腰间盘突出症采用全椎板切除, 缺少了椎板的屏障作用, 同时该节段肌肉失去骨性附着点, 不利于肌肉的恢复, 久之会废用性萎缩。单侧扩大开窗尽可能的保留了椎板, 阻止了后方组织与硬脊膜和神经根粘连, 加之骨窗内医用几丁糖使用, 促进内皮细胞生长、抑制成纤维细胞分裂, 具有促进创面愈合、减少瘢痕组织形成; 另外, 据 Hoyland 等[J Bone Joint Surg(Br), 1988, 70:659]研究发现曾行手术的神经周围有致密纤维结缔组织, 同时发现 55% 病人瘢痕组织内有纤维样异物。我们认为术中尽量减少使用棉片, 减少了术后硬脊膜、神经根周围瘢痕粘连, 提高疗效。

(收稿: 2002-08-20 编辑: 李为农)