

## “骨宝”对大白鼠佝偻病防治的病理学研究

中国中医研究院骨伤科研究所(100700) 苗燕玲 刘恩

Prophylactic, therapeutic and pathological studies on rat rickets treated with “Gu bao” (Abstract)

Miao Yanling Liu En

Institute of Orthopaedics and Traumatology, China Academy of Traditional Chinese Medicine

Through pathological studies on prevention and therapy of rat rickets with “Gu bao”, the results show that a rat malnutrition rickets model was established due to lack of vitamin D<sub>3</sub> and sunlight. The chief pathological changes are basically same as that of human rickets. Chinese herb- “Gubao” has definite prophylactic and therapeutic action in early, mild and moderate stage of rickets. High dosage has better prophylactic and therapeutic result than that of low dosage.

Key words: Gu bao, nutritional rickets, the Kidney controls the bone

佝偻病是婴幼儿最常见的疾病之一。据有关资料报导,目前我国小儿佝偻病平均患病率为40%,日照时间少的黑龙江省平均患病率高达50%<sup>(1)</sup>,极大地影响了婴幼儿的生长发育。其病因主要是VD<sub>3</sub>(维生素D)缺乏<sup>(2)</sup>,故防治以大剂量VD<sub>3</sub>和多种钙片为主要手段。根据中医“肾主骨”理论,有人用中药防治佝偻病<sup>(3)(4)</sup>。本文主要讨论大白鼠营养缺乏性佝偻病模型的病理学研究及中药“骨宝”对该佝偻病防治作用的病理学评价。

### 材料和方法

#### 一、实验动物及分组

四周龄Wistar大白鼠52只,雌雄各半,随机分为五组:(1)对照组,常规饮食,有光照环境饲养;(2)佝偻病组,VD<sub>3</sub>缺乏饮食<sup>(5)</sup>,无光照环境饲养;(3)“骨宝”低剂量组;(4)骨宝高剂量组;(5)VD<sub>3</sub>组。后三组在VD<sub>3</sub>缺乏饮食、无光照饲养条件下,分别灌服“骨宝”0.175g/ml、0.35g/ml,每日一次,每次1ml;VD<sub>3</sub>0.24万IU,实验起步日肌肉注射一针。

#### 二、取材及观测指标。

全部动物饲养30天后处死,取一侧膝关节

(股骨下端和胫骨上端),10%福尔马林固定,10%EDTA脱钙,石蜡切片,HE染色。观察干骺端组织结构,并用显微测微尺(1:100)测量骺板各层的厚度<sup>(6)</sup>,及胫骨上端前后径。另一侧肢体摄X线片,观察先期钙化带和骨密度。

### 结果

#### 一、X线片所见

- 1、对照组:先期钙化带规则,密度均匀,干骺端边缘整齐,骨皮质密度正常。
- 2、佝偻病组:先期钙化带模糊,密度不均性减低。干骺端边缘不规则或轻度受压而平坦,或呈毛刷样改变。骨密度稍减低。
- 3、“骨宝”低剂量组、高剂量组和VD<sub>3</sub>组:比佝偻病组有不同程度的改善,以高剂量组和VD<sub>3</sub>组较为明显。

#### 二、光镜所见

结构分层参照文献<sup>(7)</sup>。

- 1、对照组:骺板厚度均匀,骨化线(骨化层上缘)整齐,增生层、肥大层软骨细胞柱状排列整齐,钙化管和毛细血管纵行排列整齐。(见封二照片1)
- 2、佝偻病组:骺板厚薄不一,局部(往

往在中部)增厚,主要表现为肥大细胞层数增多,细胞柱扭曲,个别形成软骨岛突向干侧,使骨化线不规则。钙化管细碎或扭曲。个别切片中可见不规则生长的毛细血管侵入骺板软骨中部。(见封二照片2)

3 “骨宝”低剂量组:骺板厚薄仍有不均,但多见肥大细胞层数减少。在软骨较厚的部位,肥大细胞柱状排列稍乱,钙化管不直,呈花边样。软骨较薄处钙化管较直、齐。个别切片尚可见软骨团伸入干端。

4 “骨宝”高剂量组:骺板厚度较均匀,肥大细胞柱排列整齐,骨化线大致整齐平滑,钙化管较直、齐。(见封二照片3)

5、VD<sub>3</sub>组:与骨宝高剂量组基本一致。

三、显微测量结果:(表)

1、与对照组比较佝偻病组股骨下端和胫骨上端骺板增厚,主要表现为肥大层增厚。特别是胫骨上端肥大层明显增厚,经统计学t检验与对照组有显著性差异(P<0.02)。胫骨上端前后径无显著差异。

2、“骨宝”低剂量组与佝偻病组比较,骺板厚度减少,肥大层厚度减少,虽无统计学意义,仍可看出其减少趋势。

3、“骨宝”高剂量组与佝偻病组比较,肥大层减薄,有显著性差异(P<0.05)。

4、VD<sub>3</sub>组与佝偻病组比较,胫骨肥大层减薄有显著性差异(P<0.05)。

5、低剂量组与高剂量组比较,高剂量组股骨肥大层减薄,有显著性差异(P<0.05)。

6、高剂量组、VD<sub>3</sub>组骺板和肥大层厚度恢复接近于对照组,三者间无显著性差异。

### 讨 论

本实验研究结果表明,在饮食中缺少VD<sub>3</sub>和避光的条件下,可以造成大白鼠佝偻病。该模型属轻至中度佝偻病。其主要病理变化与人佝偻病病变基本一致,表现为软骨基质钙化不良,骺板软骨增厚,肥大细胞堆积,细胞柱扭曲,严重的可形成软骨细胞团块突向干侧。钙化管纤细破碎不整。初级骨小梁排列较

乱,呈花边样,而不是与长骨干平行。由于软骨基质钙化不良,毛细血管的分布受到一定影响。结果还可以看出,胫骨上端病变较股骨下端更明显,可能与胫骨受力有关。

软骨静止层和增生层在佝偻病中无诊断意义的改变。

其病变机理是大白鼠体内缺乏VD,引起血磷、血钙减少,软骨基质钙化障碍(8)。同时,血管从干侧向该区侵入(血管化)也发生障碍(7)。由于这两个障碍,肥大细胞的水化、吸收延迟,造成肥大细胞堆积(9)。钙盐沉着减少也使骨样组织堆积,造成新生骨小梁弯曲。

中药“骨宝”对早期轻中度佝偻病有一定的防治作用。高剂量比低剂量的防治效果明显。

祖国传统医学认为“肾主骨”,近代医学对这一理论的解析:VD<sub>3</sub>通过肝肾羟化酶系的作用,成为生物活性最强的1,25-(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub>,调节体内钙、磷代谢和成骨过程(8)。中医理论的“肾”的功能不局限于解剖学上肾的功能。因此可以认为,由于“骨宝”的主要功能是补肾益气,其防治佝偻病的作用机理可能是通过以下三个方面实现的:

(1)增强肝肾羟化酶系的功能活动,促进活性VD<sub>3</sub>形成。(2)人们推测补肾类中草药中含有抗佝偻病成份—麦角骨化醇。(4)(3)“骨宝”直接或间接影响钙磷代谢,从而纠正VD缺乏引起的成骨障碍。

### 参考文献

- 1、李红菲等.不同剂量VD<sub>3</sub>对大鼠脏器含钙量的影响.哈尔滨医科大学学报,1989,(3):168~171.
- 2、李若微.营养缺乏性佝偻病因研究的新进展.国外医学.卫生学分册,1987,(4):216~219.
- 3、史济炎.佝偻糖浆治疗小儿佝偻病55例.上海中医药杂志,1987,(6):9.
- 4、尹永洗等.滋阴补肾药对鸡佝偻病钙磷代谢的影响.中西医结合杂志,1987,7(7):423~425.
- 5、关庆润.改良维生素缺乏饲料对佝偻病模型制造的研究.第八届全国儿科学术会议论文摘要.1981:29.
- 6、内蒙古哲里木盟佝偻病科研协作组,哈尔滨医科

表、“骨宝”及VD<sub>3</sub>对佝偻病大白鼠干骺端各层厚度的影响

(单位1 = 0.01 mm)

动物 (只)	指标 x ± SD 组别	股骨下端 (×10物镜)				胫骨上端 (×10物镜)				肥大层厚
		骺板 总厚	静止 层厚	增生 层厚	肥大 层厚	(×4)前后径	骺板总厚	静止 层厚	增生 层厚	
6	对照组	36.17 ± 11.53	2.5 ± 0.84	17.17 ± 5.34	16.5 ± 5.72	181.17 ± 12.17	35.17 ± 6.46	2.17 ± 0.75	18 ± 2.76	15 ± 3.69
13	佝偻病组	47.46 ± 12.41	2.85 ± 0.99	21 ± 5.05	23.46 ± 9.68	189.25 ± 8.55 (n = 12)	48.08 ± 10.42	2.3 ± 0.63	20.31 ± 2.72	25.92 ± 9.62
11	骨宝低剂量	41.09 ± 7.38	3.18 ± 1.54	19.09 ± 3.88	19.73 ± 3.92	192.89 ± 17.29 (n = 9)	45.09 ± 13.53	2.82 ± 1.47	20.82 ± 5.31	21.46 ± 10.31
11	骨宝高剂量	37.55 ± 11.17	4.09 ± 2.07	17.36 ± 7.63	16.36 ± 3.35	183 ± 18.87 (n = 10)	39.09 ± 4.55	3.0 ± 1.0	18.18 ± 1.72	18.0 ± 3.38
11	VD组	36.64 ± 8.88	3.45 ± 1.04	15.82 ± 4.11	17.36 ± 6.84	177.6 ± 18.88 (n = 10)	38.45 ± 8.67	2.73 ± 1.10	18.36 ± 3.67	17.36 ± 6.73

大学基础部组织胚胎教研室,先天性佝偻病的临床与骨组织学研究.全国佝偻病科研协作组第三次学术影会议材料,1986.

7.王云钊等. Experimental Rickets. Ghinese Medical Journal, 1984.97 (2): 111—118

8.上海第一医学院.医用生物化学(上册).人民卫生出版社,1979版.427~436.

9. Geoffrey H. Burne. The Biochemistry and physiology of Bone. Second edition 1972. P. 289

(上接10页)

药组脑内的cAMP与cGMP的比值高于正常值,可能起到调节体内免疫功能的作用。

#### 4、病理组织学检查

血瘀证的病理组织学特征从光镜下观察大致可分为:急性水肿期,炎症反应期,异物肉芽肿和疤痕期。实验结果表明:服用服药组在异物巨细胞反应,肉芽组织形成,炎症的消退等方面均比对照组提前五~七天,说明腰痛一号方药确实能使模鼠神经根炎症反应程度减轻并能减少其周围瘢痕组织的形成。

#### 腰痛一号方药抗炎机制研究

为了证实该药的抗炎作用是否与血管、血流和渗透性有关,我们做了药物对毛细血管通透性的影响,对血中肾上腺素含量的影响及体外血栓形成影响的测定。

实验结果证明:腰痛一号能显著降低大白鼠外周血栓形成的长度和重量。长度由6.37 ± 1.18cm减至2.81 ± 0.83cm (P < 0.05),湿重由0.447 ± 0.07g减至0.2282x ± 0.03g,

午重由0.1852 ± 0.02g减至0.1235 ± 0.008g (P < 0.025)。

实验还证明,该方药对毛细血管通透性也具有显著抑制作用。皮肤出现兰染时间给药组为173.2 ± 7.82秒,对照组为136.8 ± 6.14秒 (P < 0.005)。该药还能提高机体肾上腺素的水平,对照组13.38mg/ml而给药组为40.65mg/ml (P < 0.05)。本实验发现,腰痛一号的抗炎作用与血中肾上腺素水平增高有关。这提示我们这个药物的抗炎消肿作用机理的一个方面是通过增高血中肾上腺素的含量,从而影响到血管和血流,使毛细血管通透性降低,血液凝聚状态减轻→血栓形成减小→血流通畅而起作用的,是“除恶血、通经络”的病理学基础。当外周血中肾上腺素含量增高时,使肿胀局部毛细血管收缩,通透性降低,减少充血控制了水肿的发生过程,药物通过肾上腺素对血管和血流量的这种潮式调节,起到“活血化瘀,祛腐生新”的作用。

(下转33页)