

## ·生药学·

## 中药防治骨质疏松症的研究进展\*

秦路平 祝汇江 枉 前 苏永庆

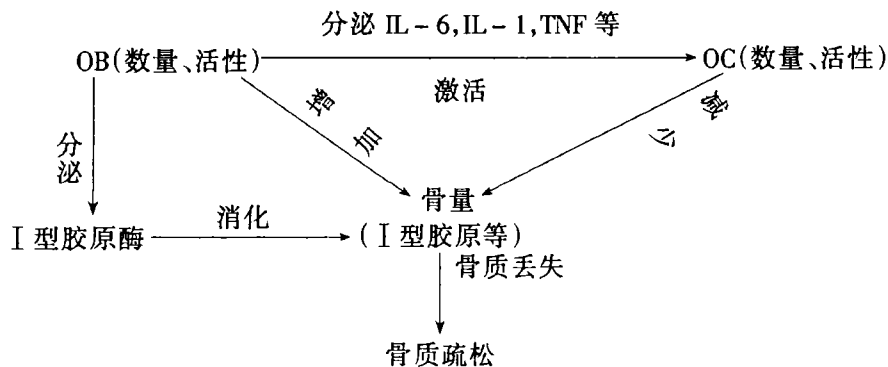
(第二军医大学药学院 上海 200433)

骨质疏松症(osteoporosis,简称 OPS)是一种以低骨量和骨组织的显微结构退化为特征,其结果是使骨折脆性和易感性增加的疾病<sup>[1]</sup>。作为一种常见病,OPS多发于绝经后妇女及老年人。据统计,白种人妇女60a以上者中25%有脊柱骨折的X线表现,70岁以上者35%有股骨骨折,85岁时40%有骨折,这些都是骨质疏松的结果。OPS在我国的发病率也很高,目前我国人均寿命已达69岁,随着社会的发展,寿命将进一步延长,而作为老年人常见的多发病,OPS的发病率还将进一步增高<sup>[2]</sup>。

## 一、OPS的致病机制

研究证实,骨量的快速丢失所造成的低骨量是OPS发生的最主要因素。老年阶段

的骨量丢失取决于两方面的因素,其一是成骨细胞(osteoblast,OB)的形成减少和成骨功能减退,其二是破骨细胞(osteoclast,OC)的形成和募集增加及破骨作用(骨吸收)的增加。由于OB和OC之间出现负平衡,使骨量减少。研究还发现,OB和OC之间有相互调节作用,主要表现为OB分泌一些细胞因子如IL-6、IL-1等,这些细胞因子能激活OC,促进骨吸收。因此从某种程度上说,OC的破骨作用有赖于OB分泌激活因子的作用;另外,骨吸收过程中还需要一种胶原酶即I型胶原酶,用这种酶去消化占骨有机质90%的I型胶原,组成I型胶原的I型原胶原是由OB分泌的,而I型胶原酶也是由OB本身分泌的。上述原理可用下图表示:



## 二、中医对OPS的认识

中医理论认为“肾主骨,生髓”、“肾藏精,精生髓,髓养骨,骨生髓,聚髓为脑”。《素问》中有“肾之合骨也”、“肾藏骨髓之气地”的记载。说明骨与髓均为肾之所主。若肾精、肾气充足则骨髓化生有源,强健有力;若肾气不

足,肾精亏虚,则骨髓失常,暗弱无力,即会引起OPS和骨折。现代医学研究表明,OPS与中医肾虚是相吻合的<sup>[3]</sup>。

我国的医药工作者以中医理论为指导原则,利用丰富的中药资源,以“补肾、强肾、壮筋骨”为根本原则来防治OPS,自80年代中期以来已取得了相当的进展。

\*国家自然科学基金资助课题,编号39770905

### 三、OPS 动物模型的建立

已报道的模型动物有小鼠、大鼠、兔、狗、猴等,但综合考虑模型动物的病变过程、病理改变及与本病在人体的相似程度,以及来源是否经济易得,是否易于饲养和进行各种实验操作等,复制 OPS 动物模型多采用大鼠。

#### (一)去势模型

绝经后骨质疏松或骨丢失动物模型可定义为自发或诱发卵巢功能缺陷而复制的活体模型。造模的主要方法是挑选 3~6mo 龄(多选 3mo 龄)雌性大鼠,无菌手术切除双侧卵巢而得。也有人建议用较大龄鼠以避免增龄性骨丢失的影响。

#### (二)废用型骨质疏松或骨丢失模型

系指用人工方法使动物部分肢体处于不荷重状态而建立的活体模型。常用的有机械固定法、悬吊法、肌腱切除法和坐骨神经切除法等 4 种。

#### (三)糖皮质激素模型

给动物长期大量使用皮质类固醇激素或给予一定量的维甲酸也可复制 OPS 模型。

### 四、药理研究

沈霖等<sup>[5]</sup>以补肾密骨液(淫羊藿、杜仲、胡桃肉、地黄、天花粉、牛膝等量)对实验性 OPS 大鼠进行灌胃给药,并以防治 OPS 药物尼尔雌醇、丙酸睾酮和生理盐水作为对照。结果显示中药组与雌、雄激素组的骨矿密度和骨质中无机元素含量明显高于盐水组( $P < 0.001 \sim 0.05$ );而空腹尿钙/肌酐、羟脯氨酸/肌酐等骨吸收生化指标明显低于盐水组( $P < 0.01 \sim 0.05$ )。通过骨组织计量学参数分析表明,补肾密骨液不仅能刺激衍化增生成骨细胞,产生较多的骨基质,使类骨质转化为矿化骨小梁,还能抑制破骨细胞的骨吸收作用,使模型鼠的骨再建活动恢复正常平衡状态。吴铁等<sup>[6]</sup>采用 3mo 龄 SD 大鼠,激素组喂醋酸泼尼松 2 次/wk,预防组除喂醋酸泼尼松外还同时喂壮肾骨宝(箭叶淫羊藿、黄芪和白术提取液),3mo 后激素组出现明显的

OPS 症状,预防组的骨吸收率有明显抑制现象,新骨形成增加,提示壮肾骨宝能预防激素所致的 OPS。李青南等<sup>[7]</sup>也采用相似实验证明了淫羊藿提取液对激素所致大鼠 OPS 有明显预防作用,主要表现在骨吸收率比激素组减少 70%。吴波等<sup>[8]</sup>采用高(3.0g/kg.d)、中(1.0g/kg.d)、低(0.5g/kg.d)剂量分别给维甲酸所致 OPS 大鼠灌服抗骨松冲剂(淫羊藿、女贞子、熟地、珍珠母等 8 味中药),结果中、高剂量的抗骨松冲剂能明显抑制维甲酸引起的胫骨骨小梁和密质骨骨量丢失,骨小梁面积百分数和密质骨面积百分数较模型组明显增加( $P < 0.01 \sim 0.05$ ),并恢复到正常对照组水平;还能明显改善骨显微结构的病理变化,使骨小梁厚度明显增加、骨小梁间隙和骨髓腔明显减少( $P < 0.05$ )。谢华等<sup>[9]</sup>用氢化可的松复制类固醇型 OPS 模型研究黄芪的抗 OPS 作用,用其水提液 5g/kg 灌胃,6 次/wk,持续 60d,结果激素组骨吸收增加 61%,骨形成减少 63%,骨小梁面积减少 23%;黄芪加激素组与前组比较,骨吸收减少 69%,骨形成增加 100%,骨小梁面积增加 27%,提示黄芪能防治类固醇性 OPS。

### 五、临床研究

#### (一)辨证论治

中医理论以“肾虚”为本病根本,近十几年来国内多有报道以“肾阴虚”和“肾阳虚”对该病作辨证论治。谢可永等<sup>[10]</sup>对肾阴虚型 OPS 拟滋阴益肾方(菟丝子、补骨脂、麦冬、五味子、枸杞子),肾阳虚型 OPS 拟温补肾阳方(山药、补骨脂、菟丝子、杜仲、桂枝、肉苁蓉、黄芪),治疗 55 例,总有效率为 87.3%。刘传珍<sup>[11]</sup>对老年类风湿性关节炎所致 OPS 分三型论治,脾肾阳虚型用肉苁蓉、牛膝、骨碎补、淫羊藿、羌活等 13 味;肾虚瘀滞型用鹿角霜、鹿衔草、仙茅、鳖甲、桃仁等 12 味;肝肾阴虚型用生地、知母、白芍、桂枝、秦艽等 13 味;共治疗 46 例,治疗前后骨密度测定差异显著( $P < 0.01$ )。于康冉等<sup>[12]</sup>以淫羊藿、菟丝子、

山药、黄芪、续断、狗脊、枸杞子、补骨脂、茯苓、骨碎补组成基本方,对阴虚火旺、骨蒸潮热、盗汗、舌红少津者加女贞子、黄柏、知母;气短乏力、舌淡胖、脉细数者加党参;阴虚寒冷而症状加剧、得暖减轻者加川芎、草乌、细辛。共治疗 64 例,显效 51 例,有效 11 例,总有效率 96.9%。梁立等<sup>[3]</sup>以续断、龟胶、桑寄生、山茱萸、紫河车、骨碎补、熟地、巴戟天、五味子等补肾药为基础方,对偏阴虚者加山药、黄精、枸杞子;偏阳虚者加仙茅、杜仲、附子;阴阳两虚者加附子、鹿角胶、黄精、山药;对 58 例患者治疗 10~12wk,治疗前后自身对照差异显著( $P < 0.01$ )。孙文山<sup>[13]</sup>以自拟骨痿汤(熟地、山药、淫羊藿、当归、自然铜、山茱萸、地龙、菟丝子、鹿衔草、白术、茯苓、党参、甘草)治疗老年型 OPS 50 例(男 19 例,女 31 例),随症加减:肾阳虚者加肉桂、杜仲;肾阴虚者加龟板、枸杞子;气血两虚者加首乌、黄芪;有外伤且病剧者加赤芍、鸡血藤。结果治愈 36 例,好转 12 例,总有效率达 96%。

## (二) 验方及制剂

张福玲<sup>[14]</sup>以黄芪、女贞子、补骨脂、菟丝子、枸杞子、杜仲、川断、肉苁蓉、淫羊藿、山药、生牡蛎、元胡对绝经后 OPS 妇女治疗 39 例,骨矿物含量均有明显改善。陆万仁<sup>[15]</sup>用威灵仙、白芍、川断、淫羊藿、补骨脂、骨碎补、延胡索、陈皮、黄芪、炙甘草等口服,同时将皂荚肉酒浸后捣烂外敷,对 228 例病人进行治疗,结果痊愈 198 例,显效 27 例,好转 3 例。沈霖等<sup>[16]</sup>用青娥丸加味制剂(杜仲、胡桃肉、补骨脂、淫羊藿、地黄、牛膝)给病人口服 3mo,结果腰背部疼痛明显减轻或缓解 46 例,占 88.4%。范增源<sup>[17]</sup>以愈骨丸(熟地、龟板、枸杞子、杜仲、紫河车、白芍、鹿衔草、鹿角胶、陈皮、砂仁等制成蜜丸)给病人早晚各服 1 粒,45d 为 1 个疗程,间隔 1mo 后,再持续 1 个疗程,对照组用尼尔雌醇,2mg/次,并加服益钙灵胶囊 300mg,每日 2 次,均连服 3mo。治疗 48 例,显效 41 例,有效 4 例,总有效率

93.75%;对照组 21 例,显效 14 例,有效 3 例,总有效率 80.95%。张越林等<sup>[18]</sup>采用 TPF 胶囊(胎盘、阿胶、鸡内金),以活性钙冲剂作对照观察 OPS 患者 60 例,结果 TPF 组总有效率为 86.7%,对照组为 48.3%,相差显著( $P < 0.01$ )。邹碧云等<sup>[19]</sup>用滋肾密骨丹(熟地、鹿角胶、龟板、龙骨、牡蛎、淫羊藿等 12 味),以丙酸睾丸酮(男性)、尼尔雌醇(女性)作对照治疗各 30 例,总有效率为 86.7%,对照组总有效率 83.3%,差异无显著性,但对照组有 2 例出现明显毒副作用,而大多数患者服用滋肾密骨丹后肾虚症状明显好转。陈大蓉等<sup>[20]</sup>用护骨合剂(熟地、山茱萸、首乌、枸杞子、龟板、杜仲、巴戟天、淫羊藿、覆盆子、紫河车、山药、茯苓),以尼尔雌醇对照,结果两组总有效率分别为 98% 和 90%,无显著性差异,骨密度略有上升,尿 Ca、Ca/Cr,尿 HYP、HYP/Cr 等生化指标均显著下降( $P < 0.01$ );Ca、Ca/Cr 指标两组间有显著差异( $P < 0.01 \sim 0.05$ );肾阳虚症状积分改善情况治疗组明显优于对照组( $P < 0.01$ )。

## 六、结语

尽管目前很多化学药物被用来防治 OPS,但由于有较大的副作用及易引起并发症等原因,使其在治疗 OPS 方面受到一定的限制。纵观当今医药领域,医疗模式正由治疗型向预防型转变、医疗思维方式日益强调微观与宏观结合,加之“人类要回归大自然”的呼声日益高涨,所有这些方面都在引导和促使人们加强中药和天然药物防治 OPS 的研究。当前,治疗 OPS 等一系列老年常见病药物已被作为国家重点开发研究的中药类型,作为医药工作者应该能够从中药和天然药物当中找到更加有效、安全的防治 OPS 的药物,尤其是单味药、有效组分乃至有效单体成分。

## 参考文献

- [1] 刘忠厚. 骨质疏松症的诊断、预防及治疗. 中国中西医结合杂志, 1996; 16(5): 259

- [2]伍汉文. 应重视骨质疏松的防治. 中华内科杂志, 1991; 30(7):387
- [3]梁立, 江正玉. 补肾中药治疗骨质疏松症临床观察. 中医杂志, 1992; 33(11):36
- [4]吴波. 骨质疏松动物模型研究的现状与展望. 药学学报, 1996; 31(4):316
- [5]沈霖, 杜靖远, 杨家玉, 等. 补肾密骨液对实验型骨质疏松症的影响. 中医正骨, 1994; 6(4):3
- [6]吴铁, 廖进民, 李青南, 等. 壮骨肾宝防治肾上腺皮质激素所致大鼠骨质疏松的实验研究. 中国中西医结合杂志, 1996; 16(2):102
- [7]李青南, 廖进民, 吴铁, 等. 淫羊藿提取液防治激素所致大鼠骨质疏松的实验研究. 中国药学杂志, 1996; 31(8):467
- [8]吴波, 徐冰, 黄添友, 等. 抗骨松冲剂对维甲酸所致大鼠骨质疏松症的防治作用. 中国中西医结合杂志, 1996; 16(1):32
- [9]谢华, 吴铁, 黄连芳, 等. 黄芪水提液对大鼠类固醇型骨质疏松的防治作用. 中草药, 1997; 28(1):25
- [10]谢可水. 补肾法治疗骨质疏松症 55 例疗效观察. 上海中医药杂志, 1986; (11):30
- [11]刘传珍. 中药治疗老年类风湿关节炎所致骨质疏松的临床研究. 中国骨伤, 1993; 6(1):17
- [12]于康冉, 韩宜印. 中药治疗老年骨质疏松症 64 例. 四川中医, 1995; 13(4):49
- [13]孙文山. 自拟骨痿汤治疗老年型骨质疏松症 50 例. 河南中医药学刊, 1996; 11(1):35
- [14]张福玲, 史清敏. 绝经后妇女骨质疏松的中药治疗. 中医药信息, 1993; (3):46
- [15]陆万仁. 中药内服外敷治疗骨质疏松症 228 例疗效观察. 实用中医药杂志, 1995; (3):17
- [16]沈霖, 杜靖远, 杨家玉, 等. 青娥丸加味治疗老年性骨质疏松症 52 例观察. 湖北中医杂志, 1994; 16(3):16
- [17]范增源. 愈骨丸治疗原发性骨质疏松症疗效观察. 四川中医, 1995; 13(1):43
- [18]张越林, 武胜利. 老年男性原发性骨质疏松症的中药治疗. 新中医, 1996; 28(2):59
- [19]邹碧云, 田心义, 魏毅. 滋肾密骨丹治疗老年性骨质疏松症的临床观察. 中国医药学报, 1996; 11(3):25
- [20]陈大蓉, 唐著, 郑坤渝, 等. 中药护骨合剂防治绝经后骨质疏松症的临床观察. 中医杂志, 1994; 35(6):359

## 石菖蒲中多糖成分的分析

洪永福 郭学敏 孙连娜 吕占国 林锦明 赵长文

(第二军医大学药学院 上海 200433)

**摘要** 本文对中药石菖蒲 *Acorus gramineus* Soland 中所含多糖进行初步研究, 分离纯化得一白色精制多糖, 经分析表明组成它的单糖为葡萄糖。并采用苯酚-硫酸法测得其生药中含量为 12.22%, 用凝固点下降法测得分子量为 3151.6。研究结果提示, 在中药制剂及制定有关石菖蒲的质量标准时, 对其中多糖成分应予重视。

**关键词** 石菖蒲; 多糖; 苯酚-硫酸法; 熔点下降法

## Isolation and identification of the polysaccharide of *Acorus gramineus* Soland

Hong Yongfu, Guo Xuemin, Sun Lianna, Lu Zhanguo, Lin Jinming, Zhao Changwen

(School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

**ABSTRACT** The polysaccharide of *Acorus gramineus* has been isolated by water extraction from its rhizome. The polysaccharide of *A. gramineus* was composed of D-glucoses. It's average molecular weight was 3151.6 which was determined by solidifying point drop method and the polysaccharide content of *A.*