

## 强骨生血口服液对去卵巢致骨质疏松大鼠的治疗作用及其机制

唐娅辉<sup>1,2</sup>, 刘学武<sup>2,3</sup>, 刘锐<sup>4</sup>, 曾贵荣<sup>2</sup>, 贾昀涛<sup>2</sup>, 张妙红<sup>2</sup>, 许志<sup>4</sup>, 周仕达<sup>2</sup>, 王宇红<sup>1</sup>, 姜德建<sup>1,2\*</sup>

1. 湖南省中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地, 湖南 长沙 410208
2. 湖南省药物安全评价研究中心, 新药药效与安全评价湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410331
3. 中南大学药学院, 湖南 长沙 410013
4. 湖南省天劲制药有限责任公司, 湖南 长沙 410205

**摘要:**目的 探讨强骨生血口服液对雌性去卵巢大鼠骨质疏松的治疗作用及作用机制。方法 将18周龄雌性SD大鼠按体重随机分为假手术、模型组、仙灵骨葆胶囊(0.54 g/kg)组和强骨生血口服液低、中、高剂量(2.7、5.4、10.8 mL/kg)组,除假手术外,其余各组进行双侧卵巢切除术制备骨质疏松模型。术后3 d开始给药,连续90 d。于给药第45、90天分别检测血钙、血清I型前胶原羧基末端肽(CTX-I)、骨钙、股骨羟脯氨酸水平,股骨腰椎骨密度(BMD)、断裂载荷、最大载荷值以及组织病理学检测。结果 与模型组比较,强骨生血口服液低、中剂量可抑制去卵巢诱导的大鼠血钙、骨钙、BMD的降低,降低血清CTX-I水平,改善骨生物力学性能;强骨生血口服液高剂量可显著抑制去卵巢诱导的大鼠血钙、骨钙、BMD的降低,降低血清CTX-I水平,改善骨生物力学性能。结论 强骨生血口服液对去卵巢诱导的大鼠骨质疏松具有延缓和治疗作用,其机制与减少骨钙丢失,降低CTX-I水平有关。

**关键词:**强骨生血口服液;骨质疏松症;卵巢切除;骨密度;骨钙;I型前胶原羧基末端肽

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)23-4935-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.23.018

## Therapeutic effect and mechanism of Qianggu Shengxue Oral Liquid on ovariectomy-induced osteoporosis in rats

TANG Ya-hui<sup>1,2</sup>, LIU Xue-wu<sup>2,3</sup>, LIU Rui<sup>4</sup>, ZENG Gui-rong<sup>2</sup>, JIA Yun-tao<sup>2</sup>, ZHANG Miao-hong<sup>2</sup>, XU Zhi<sup>4</sup>, ZHOU Shi-da<sup>2</sup>, WANG Yu-hong<sup>1</sup>, JIANG De-jian<sup>1,2</sup>

1. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Power and Innovative Drugs of Hunan, Changsha 410208, China
2. Hunan Center of Drug Safety Evaluation and Research of Drugs, Hunan Key Laboratory of Pharmacodynamics and Safety Evaluation of New Drugs, Changsha 410331, China
3. Central South University College of Pharmacy, Changsha 410013, China
4. Hunan Tianjin Pharmaceutical Co., Ltd., Changsha 410205, China

**Abstract: Objective** To study the effect of Qianggu Shengxue Oral Liquid (QSOL) on ovariectomy-induced osteoporosis in female rats. **Methods** 18-weeks old female SD rats were randomly divided into six groups: Sham, ovariectomized model group (OVX), three different doses of XLGB-treated groups after OVX (2.7, 5.4, and 10.0 mL/kg), and a positive drug group treated with xian-ling-gu-bao capsule (0.54 g/kg). In addition to the sham operation, the other groups were subjected to bilateral ovariectomy to establish osteoporosis model. Three days after the ovariectomized operation, rats were orally treated with drugs once per day for 90 continuous days. On the 45th day and the 90th day after given drugs, blood calcium, C-terminal telopeptides of type I collagen (CTX-I) in serum, bone calcium, hydroxyproline, bone mineral density (BMD), femur bone, and the fourth lumbar vertebra (LV4) for the fracture load, maximum load and histopathologic examination were detected. **Results** Compared with the model group, the middle and low dose of QSOL can attenuate the decreases in blood calcium, BMD and bone density, decrease the level of serum CTX-I, and improve bone biomechanical property induced by ovariectomy in female rats; The high dose of QSOL can significantly attenuate these decreases in blood calcium, BMD and bone density, decrease the level of serum CTX-I, and improve bone biomechanical performance. **Conclusion** QSOL oral

收稿日期: 2017-07-28

基金项目: 湖湘青年创新人才基金(2014); 新药药效与安全评价湖南省重点实验室开放性课题(201601)

作者简介: 唐娅辉(1993—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事中药药理研究。E-mail: yahuitang@foxmail.com

\*通信作者 姜德建(1979—), 男, 研究员, 主要从事中药药理与毒理学研究。E-mail: jiangdejian@hnse.org

liquid can delay disease progress and treat the osteoporosis induced by ovariectomy, and the mechanism is related to the reduction in bone calcium loss and the level of CTX-I.

**Key words:** Qianggu Shengxue Oral Liquid; osteoporosis; ovariectomy; bone mineral density; bone calcium; C-terminal telopeptides of type I collagen

骨质疏松是一种以骨量低下,骨微结构破坏,导致脆性增加,易发生骨折为特征的全身性代谢性骨病<sup>[1]</sup>。绝经后骨质疏松是 60 岁以上妇女的常见病、多发病,在我国 50~69 岁女性的骨质疏松的发病率高于 50%,随着老龄化社会的到来,骨质疏松作为一个社会性健康问题日益突出,成为医学界关注的焦点<sup>[2]</sup>。近年来利用中药及中药复方制剂防治并探讨其如何防治骨质疏松症已经成为近几年医药界研究的热点<sup>[3-5]</sup>。强骨生血口服液为湖南省天劲制药有限公司产品,主要组成为骨液、党参、黄芪、灵芝、大枣,现临床上常用于气血不足、肝肾亏虚、面色萎黄、筋骨萎软等症的治疗,以及缺铁性贫血、小儿佝偻病、妇女妊娠缺钙的治疗<sup>[6]</sup>。临床研究表明其也可治疗骨质疏松,本研究采用了去卵巢致大鼠骨质疏松模型,研究强骨生血口服液对绝经后骨质疏松的治疗作用及其机制,为临床应用提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

雌性 SPF 级 SD 大鼠 96 只,体质量 180~250 g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(湘)2011-0003。在湖南省药物安全评价研究中心屏障环境饲养,实验动物使用许可证号 SYXK(湘)2015-0016。饲养环境:20~26℃,湿度 50%~60%,12 h/12 h 明暗循环。

### 1.2 主要药品、试剂和仪器

强骨生血口服液(10 mL×10 支/盒,湖南省天劲制药有限公司,批号 170155);仙灵骨葆胶囊[国药集团同济堂(贵州)制药有限公司,批号 1505064];0.9%氯化钠注射液(湖南科伦制药有限公司,批号 B16021309);戊巴比妥钠(Merck 公司,批号 130315);羟脯氨酸测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20170317);I 型前胶原羧基末端肽(CTX-I)ELISA 试剂盒(Bio-Swamp 公司,批号 201701)。Multiwave ECO 微波消解系统(奥地利安东帕有限公司);Agilent DUOAA 系列原子吸收光谱仪(美国安捷伦公司);DFC420C 型病理成像系统(德国 Leica 公司);Dpxbravd lunar 型双

能 X 线骨密度仪(美国 GE 公司);Insight 力学材料机(美国 MTS 公司)。

## 2 方法

### 2.1 大鼠去卵巢骨质疏松模型的制备<sup>[7]</sup>

选取检疫合格的 SPF 级雌性 SD 大鼠 96 只,普通饲养至 4.5 月龄,ip 2%戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉,取侧卧位,两侧背腹部剪毛,用碘伏消毒,酒精脱碘,纵向切开左侧皮肤,分离肌肉,用镊子轻轻提起脂肪团,露出与子宫紧密相连的卵巢,结扎并切除卵巢,余下组织送入腹腔内,分层缝合肌肉和皮肤。另一侧与之相同操作。假手术组仅切开皮肤肌肉后观察卵巢,缝合。

### 2.2 分组与给药

选取术后存活模型大鼠 80 只,按体质量随机分为 5 组,分别为模型组、仙灵骨葆胶囊(0.54 g/kg)组和强骨生血口服液低、中、高剂量(2.7、5.4、10.8 mL/kg)组,每组 16 只大鼠。于术后 3 d 开始给药,假手术组、模型组 ig 给予等体积蒸馏水,其余各组分别 ig 给予相应药液,给药体积为 10 mL/kg,每天 1 次,连续 90 d。分别于给药后 45 d 和 90 d,每组随机选择 8 只动物,进行腹主动脉采血并解剖取材,大鼠左、右侧股骨、左侧胫骨、第 4 腰椎取材后用浸泡过生理盐水的医用纱布包裹置于-20℃冰箱内保存,右侧胫骨和第 5 腰椎置于 10%福尔马林里保存。

### 2.3 检测指标

**2.3.1 血钙及血清 CTX-I 水平检测** 大鼠 ip 2%戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉,腹主动脉采血,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,自动生化仪检测血钙水平,并采用 ELISA 试剂盒检测血清 CTX-I 水平。

**2.3.2 骨钙及骨羟脯氨酸水平检测** 称取左侧股骨头约 0.5 g,置已清洗好的聚四氟乙烯内胆中,加入混合酸(硝酸-盐酸 5:1)于微波消解仪中消化,以 0.5%的氧钼溶液定容,采用原子吸收光谱仪检测骨钙水平;取左侧股骨通过羟脯氨酸测定试剂盒用组织样本酸水解法进行股骨羟脯氨酸检测。

**2.3.3 骨密度(BMD)及骨生物力学检测** 取右侧股骨和第 4 腰椎骨置骨密度仪扫描台上进行全段骨

密度扫描分析,通过双能 X 线吸收法测定 BMD。随后取右侧股骨在生物力学试验仪上进行 3 点弯曲试验<sup>[8]</sup>,测量断裂载荷值(骨断裂时所承受的载荷值),用游标卡尺测量试样中点(受压点)的直径,股骨跨距为 17.72 mm,压头速度 5 mm/min。取第 4 腰椎骨进行压缩试验测量最大载荷值(骨断裂前所承受的最大载荷),实验中将腰椎骨视为直径为 10 mm 的圆柱体。

**2.3.4 骨组织病理学检测<sup>[9]</sup>** 取右侧胫骨、第 5 腰椎骨福尔马林固定常规脱钙后,进行组织病理学检查。

## 2.4 统计方法

计量资料均采用  $\bar{x} \pm s$  表示,统计资料采用 SPSS16.0 进行统计分析,多组样本之间的差异采用单因素方差分析进行检测,两两比较,采用 *t* 检验。

## 3 结果

### 3.1 对血钙及血清 CTX-I 水平的影响

实验结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠在给药第 45、90 天时血钙水平显著降低( $P < 0.01$ ),血清 CTX-I 水平显著升高( $P < 0.01$ )。与模型组比较,仙灵骨葆胶囊组在给药第 45 天大鼠血钙水平

显著上升( $P < 0.05$ ),大鼠血清 CTX-I 水平给药第 45、90 天显著降低( $P < 0.05$ 、 $0.01$ );强骨生血口服液低、中、高剂量组在给药第 45 天大鼠血钙水平均显著上升( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ),给药第 90 天高剂量组大鼠血钙水平显著上升( $P < 0.01$ );强骨生血口服液低、中、高剂量组在给药第 90 天大鼠血清 CTX-I 水平均显著降低( $P < 0.01$ ),在给药第 45 天中、高剂量组大鼠血清 CTX-I 水平显著降低( $P < 0.01$ )。结果见表 1。

### 3.2 对骨钙及骨羟脯氨酸水平的影响

与假手术组比较,模型组在给药第 45、90 天大鼠骨钙、股骨羟脯氨酸水平均显著降低( $P < 0.01$ )。与模型组比较,仙灵骨葆胶囊组在给药第 45、90 天大鼠骨钙、股骨羟脯氨酸水平均显著升高( $P < 0.05$ 、 $0.01$ );强骨生血口服液高剂量组在给药第 45、90 天大鼠骨钙及股骨羟脯氨酸水平均显著升高( $P < 0.05$ 、 $0.01$ );强骨生血口服液中剂量组在给药第 45、90 天大鼠骨钙水平均显著升高( $P < 0.01$ ),股骨羟脯氨酸仅在给药第 45 天显著升高( $P < 0.01$ )。结果见表 2。

表 1 强骨生血口服液对去卵巢大鼠血钙及血清 CTX-I 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 1 Effects of Qianggu Shengxue Oral Liquid on levels of blood calcium and serum CTX-I in ovariectomized rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

| 组别      | 剂量/(mL·kg <sup>-1</sup> ) | 血钙/(mmol·L <sup>-1</sup> ) |                         | 血清 CTX-I/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |                           |
|---------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------------|
|         |                           | 第 45 天                     | 第 90 天                  | 第 45 天                          | 第 90 天                    |
| 假手术     | —                         | 3.2 ± 0.1                  | 3.7 ± 0.5               | 34.5 ± 3.7                      | 41.7 ± 15.8               |
| 模型      | —                         | 2.7 ± 0.1 <sup>##</sup>    | 2.6 ± 0.5 <sup>##</sup> | 64.8 ± 11.5 <sup>##</sup>       | 81.5 ± 14.3 <sup>##</sup> |
| 仙灵骨葆胶囊  | 0.54 g·kg <sup>-1</sup>   | 3.0 ± 0.2 <sup>**</sup>    | 2.8 ± 0.1               | 49.5 ± 16.7 <sup>*</sup>        | 55.2 ± 6.7 <sup>**</sup>  |
| 强骨生血口服液 | 2.7                       | 2.9 ± 0.2 <sup>*</sup>     | 2.8 ± 0.3               | 67.3 ± 12.5                     | 62.4 ± 9.3 <sup>**</sup>  |
|         | 5.4                       | 3.0 ± 0.2 <sup>**</sup>    | 2.9 ± 0.2               | 45.4 ± 13.5 <sup>**</sup>       | 46.6 ± 6.3 <sup>**</sup>  |
|         | 10.8                      | 3.1 ± 0.2 <sup>**</sup>    | 3.2 ± 0.6 <sup>**</sup> | 45.0 ± 8.0 <sup>**</sup>        | 41.2 ± 15.1 <sup>**</sup> |

与假手术组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ , 下表同

<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs Sham group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group, same as below table

表 2 强骨生血口服液对去卵巢大鼠骨钙及股骨羟脯氨酸水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 2 Effects of Qianggu Shengxue Oral Liquid on levels of bone calcium and hydroxyproline in ovariectomized rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

| 组别      | 剂量/(mL·kg <sup>-1</sup> ) | 骨钙/(mg·g <sup>-1</sup> )   |                            | 股骨羟脯氨酸/(μg·mL <sup>-1</sup> ) |                          |
|---------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|         |                           | 第 45 天                     | 第 90 天                     | 第 45 天                        | 第 90 天                   |
| 假手术     | —                         | 204.1 ± 11.1               | 181.8 ± 23.0               | 85.8 ± 5.6                    | 80.0 ± 6.9               |
| 模型      | —                         | 161.8 ± 9.4 <sup>##</sup>  | 145.4 ± 3.3 <sup>##</sup>  | 65.1 ± 8.9 <sup>##</sup>      | 62.4 ± 6.0 <sup>##</sup> |
| 仙灵骨葆胶囊  | 0.54 g·kg <sup>-1</sup>   | 189.4 ± 7.3 <sup>**</sup>  | 164.7 ± 10.7 <sup>**</sup> | 79.3 ± 6.4 <sup>**</sup>      | 74.8 ± 2.8 <sup>*</sup>  |
| 强骨生血口服液 | 2.7                       | 170.3 ± 8.2                | 154.6 ± 5.7                | 72.3 ± 2.8                    | 64.7 ± 0.9               |
|         | 5.4                       | 191.0 ± 10.6 <sup>**</sup> | 164.4 ± 8.1 <sup>**</sup>  | 76.9 ± 4.0 <sup>**</sup>      | 72.2 ± 6.9               |
|         | 10.8                      | 199.9 ± 17.3 <sup>**</sup> | 174.0 ± 16.5 <sup>**</sup> | 81.6 ± 3.6 <sup>**</sup>      | 75.4 ± 4.0 <sup>*</sup>  |

### 3.3 对股骨全段 BMD 及断裂载荷的影响

与假手术组比较,模型组大鼠在给药第 45、90 天股骨 BMD、断裂载荷均显著降低 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较,仙灵骨葆胶囊组在给药第 45、90 天大鼠股骨 BMD、断裂载荷均显著增加 ( $P < 0.01$ ); 强骨生血口服液、高剂量组在给药第 45、90 天大鼠股骨 BMD、断裂载荷均显著增加 ( $P < 0.01$ ); 强骨生血口服液低剂量组给药第 90 天大鼠股骨 BMD、断裂载荷显著增加 ( $P < 0.01$ )。结果见表 3。

表 3 强骨生血口服液对去卵巢大鼠股骨全段 BMD 及断裂载荷的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 3 Effects of Qianggu Shengxue Oral Liquid on BMD and fracture load in thigh-bone in ovariectomized rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

| 组别      | 剂量/(mL·kg <sup>-1</sup> ) | BMD/(g·cm <sup>-2</sup> )   |                             | 断裂载荷/N                     |                            |
|---------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|         |                           | 第 45 天                      | 第 90 天                      | 第 45 天                     | 第 90 天                     |
| 假手术     | —                         | 0.280 ± 0.110               | 0.258 ± 0.214               | 183.6 ± 6.5                | 166.9 ± 15.3               |
| 模型      | —                         | 0.226 ± 0.141 <sup>##</sup> | 0.212 ± 0.102 <sup>##</sup> | 136.2 ± 4.0 <sup>##</sup>  | 137.8 ± 5.1 <sup>##</sup>  |
| 仙灵骨葆胶囊  | 0.54 g·kg <sup>-1</sup>   | 0.250 ± 0.111 <sup>**</sup> | 0.232 ± 0.080 <sup>**</sup> | 153.0 ± 10.2 <sup>**</sup> | 150.6 ± 6.3 <sup>**</sup>  |
| 强骨生血口服液 | 2.7                       | 0.233 ± 0.148               | 0.227 ± 0.088 <sup>**</sup> | 143.5 ± 2.9                | 149.9 ± 5.1 <sup>**</sup>  |
|         | 5.4                       | 0.252 ± 0.136 <sup>**</sup> | 0.238 ± 0.145 <sup>**</sup> | 167.4 ± 8.2 <sup>**</sup>  | 153.4 ± 8.7 <sup>**</sup>  |
|         | 10.8                      | 0.265 ± 0.145 <sup>**</sup> | 0.245 ± 0.073 <sup>**</sup> | 173.0 ± 13.1 <sup>**</sup> | 165.6 ± 13.5 <sup>**</sup> |

表 4 强骨生血口服液对去卵巢大鼠第 4 腰椎骨全段 BMD 和最大载荷的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 4 Effects of Qianggu Shengxue Oral Liquid on BMD and maximum load in LV4 in ovariectomized rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

| 组别      | 剂量/(mL·kg <sup>-1</sup> ) | BMD/(g·cm <sup>-2</sup> )   |                             | 最大载荷/N                     |                            |
|---------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|         |                           | 第 45 天                      | 第 90 天                      | 第 45 天                     | 第 90 天                     |
| 假手术     | —                         | 0.237 ± 0.018               | 0.229 ± 0.055               | 335.7 ± 19.8               | 305.8 ± 19.6               |
| 模型      | —                         | 0.174 ± 0.078 <sup>##</sup> | 0.181 ± 0.086 <sup>##</sup> | 242.9 ± 8.1 <sup>##</sup>  | 215.3 ± 7.2 <sup>##</sup>  |
| 仙灵骨葆胶囊  | 0.54 g·kg <sup>-1</sup>   | 0.209 ± 0.108 <sup>**</sup> | 0.205 ± 0.096 <sup>**</sup> | 273.2 ± 10.5 <sup>**</sup> | 244.4 ± 12.7 <sup>**</sup> |
| 强骨生血口服液 | 2.7                       | 0.203 ± 0.078 <sup>**</sup> | 0.195 ± 0.072 <sup>**</sup> | 251.3 ± 9.8                | 223.2 ± 9.7                |
|         | 5.4                       | 0.213 ± 0.076 <sup>**</sup> | 0.207 ± 0.127 <sup>**</sup> | 278.8 ± 12.1 <sup>**</sup> | 252.0 ± 16.2 <sup>**</sup> |
|         | 10.8                      | 0.225 ± 0.116 <sup>**</sup> | 0.215 ± 0.070 <sup>**</sup> | 307.5 ± 15.7 <sup>**</sup> | 274.9 ± 10.3 <sup>**</sup> |

### 3.5 对骨组织病理学的影响

**3.5.1 对大鼠胫骨组织病理学的影响** 假手术组大鼠胫骨骨小梁间隔密集,粗大,相互交织成网状,脂肪空泡少。模型组大鼠胫骨骨小梁数目明显减少,骨小梁变薄,骨小梁之间缺乏连接,脂肪空泡多。仙灵骨葆胶囊、强骨生血口服液高剂量组可见骨小梁重新建立连接,交织成网,骨小梁数目增厚,分离度变小,脂肪空泡减少。结果见图 1。

**3.5.2 对大鼠腰椎组织病理学的影响** 假手术组大鼠第 5 腰椎骨小梁间隔密集,粗大,相互交织成网状,脂肪空泡少。模型组大鼠腰椎骨小梁数目明显减少,骨小梁变薄,骨小梁之间缺乏连接,脂肪空泡多。仙灵骨葆胶囊、强骨生血口服液中和高剂量组可见骨小梁重新建立连接,交织成网,

### 3.4 对第 4 腰椎全段 BMD 及最大载荷的影响

与假手术组比较,模型组大鼠在给药第 45、90 天第 4 腰椎骨 BMD 和最大载荷均显著降低 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较,仙灵骨葆胶囊组在给药第 45、90 天后第 4 腰椎骨 BMD、最大载荷显著增加 ( $P < 0.01$ ); 强骨生血口服液中、高剂量组在给药第 45、90 天大鼠第 4 腰椎骨 BMD、最大载荷均显著增加 ( $P < 0.01$ ),低剂量组在给药第 45 天第 4 腰椎骨 BMD 显著增加 ( $P < 0.01$ )。结果见表 4。

骨小梁数目增厚,分离度变小,脂肪空泡减少。结果见图 2。

## 4 讨论

骨质疏松模型按照骨代谢过程可分为加速骨量丢失的模型和降低骨形成的模型。大鼠卵巢切除模型是目前公认的经典模型,卵巢切除使动物雌激素减少、加速骨量丢失造成骨质疏松,和人类绝经后骨丢失有很多相似之处<sup>[10]</sup>。本实验采用大鼠去卵巢骨质疏松模型,通过检测多个骨质疏松相关指标,探讨强骨生血口服液对骨质疏松的作用及机制。

肾虚是骨质疏松症发生根本。肾主骨生髓,为先天之本。肾精不足,则髓不足以养骨。脾虚是骨质疏松症的重要病机,脾为后天之本,气血生化之源,主运化水谷。运化障碍,则气血少,津液



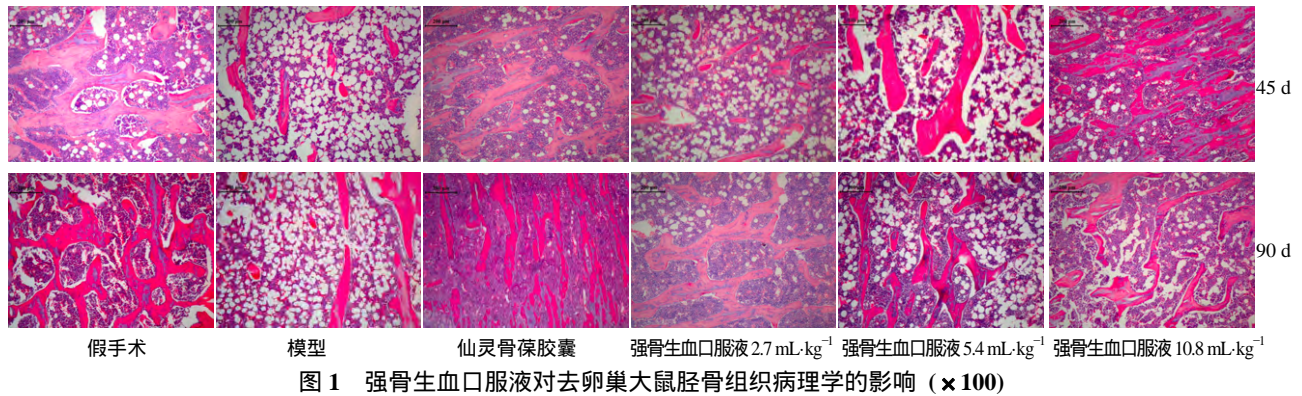


Fig. 1 Effects of Qianggu Shengxue Oral Liquid on tibia histopathology in ovariectomized rats (×100)

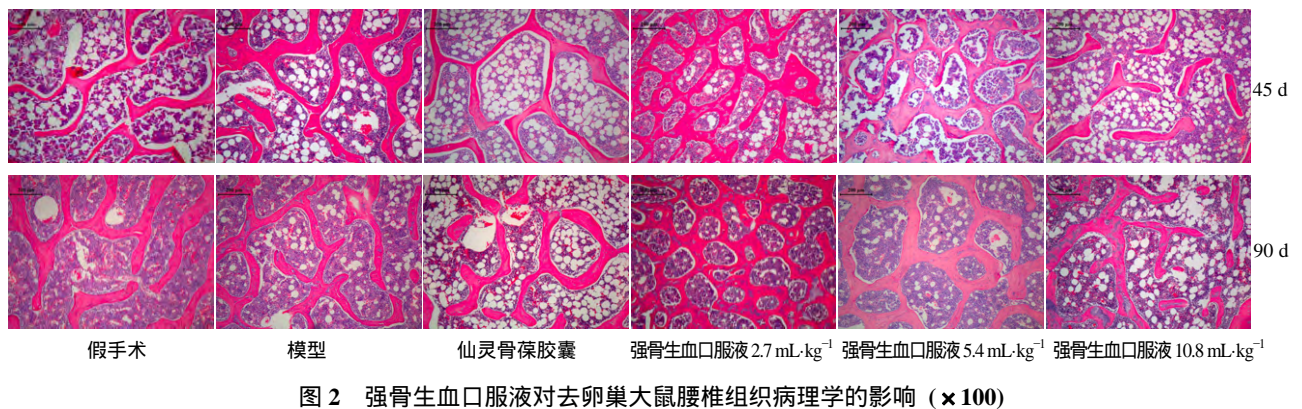


Fig. 2 Effects of Qianggu Shengxue Oral Liquid on lumbar histopathology in ovariectomized rats (×100)

不足,使骨骼营养通路受阻,骨骼失养则骨枯,出现骨痛、骨折。强骨生血口服液以骨液为君,骨液有补肾益髓之功,使髓足则骨坚精盛,臣以党参、黄芪、补脾胃之气,裕生化之源,使后天有本。参、芪与骨液相配,脾肾两补,共奏益髓壮骨之功。

CTX-I 是目前国际公认的骨吸收标志物<sup>[11]</sup>。模型组大鼠 CTX-I 升高,导致骨基质形成不足,影响钙盐沉积,使骨消融增加,骨量丢失加速,破坏了骨形成和骨吸收间的平衡作用,使骨吸收明显强于骨形成,最终导致骨质疏松症。给药组大鼠 CTX-I 水平恢复,提示强骨生血口服液作用机制可能与通过提高成骨细胞活性,降低破骨细胞活性有关。骨钙水平的测定可直接反映骨无机质的水平,而羟脯氨酸是骨胶原中特殊成分,可间接推算出骨有机质的相对含量<sup>[12-13]</sup>。机体内血钙与骨钙之间亦存在动态平衡,血钙过低会促使骨钙释放入血来维持相互平衡<sup>[14]</sup>。本实验结果显示模型组大鼠骨钙、血钙、羟脯氨酸均出现了下降,提示骨丢失涉及了有机质与无机质两方面。骨钙、骨羟脯氨酸的减少说明从骨的构成上,骨质疏松存在的物质基础。而给药组大鼠,血钙、骨钙、骨羟脯氨酸得到恢复,说明强

骨生血口服液可以对骨无机质与有机质的丢失均有对抗作用。BMD 测量是诊断骨质疏松症的主要定量依据之一<sup>[15]</sup>。本实验结果显示模型组大鼠股骨和椎骨 BMD 降低,给药组大鼠股骨和椎骨 BMD 均得到恢复。模型组大鼠病理学检测显示股骨和腰椎中骨小梁均明显变细、数目减少、排列稀疏,骨小梁间隙增宽,出现骨小梁断裂现象。而给药组大鼠组随剂量增加骨小梁数目增多,骨小梁增粗,骨小梁连接处增多,在一定程度上改善骨组织显微结构。骨生物力学是以工程力学理论为基础,研究骨组织在外界作用下的力学特性以及骨在受力后的生物学效应<sup>[16]</sup>。模型组大鼠只需较小的力就可以使其股骨断裂,腰椎变形,临床表现意义为骨折风险明显增加。给药组大鼠可使股骨和腰椎生物力学得到恢复,使其骨折风险可能性降低。

综上所述,强骨生血口服液对骨质疏松的发生具有延缓和治疗作用,并且其是通过多方面调节发挥治疗作用。

#### 参考文献

- [1] 崔 燎, 吴 铁. 骨质疏松药理学动物实验与图谱 [M]. 北京: 科学出版社, 2011.

- [2] 虞惊涛, 马信龙, 马剑雄. 骨质疏松动物模型评价方法 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2014, 7(1): 66-70.
- [3] 严红梅, 张振海, 孙 娥, 等. 中药治疗骨质疏松症的研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(8): 1174-1178.
- [4] 赵冰洁, 章 丽, 袁嘉瑞, 等. 淫羊藿低糖苷组分对 UMR-106 细胞及骨质疏松斑马鱼作用的研究 [J]. 中草药, 2016, 47(19): 3441-3446.
- [5] 郭鱼波, 马如风, 王丽丽, 等. 女贞子治疗骨质疏松作用及其机制的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(5): 851-856.
- [6] 李展城, 陈 军. 强骨生血口服液 [J]. 今日药学, 2004, 14(1): 72-73.
- [7] Cheng M, Wang Q, Fan Y, *et al.* A traditional Chinese herbal preparation, Er-Zhi-Wan, prevent ovariectomy-induced osteoporosis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138(2): 279-285.
- [8] 杨 琦, 彭传刚, 王 野, 等. 4 种药物干预治疗骨质疏松模型大鼠骨三点弯曲力学特性的对比分析 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(46): 7440-7444.
- [9] 郭 宏. 双膦酸盐药物与一氧化氮供体治疗骨质疏松大鼠的实验研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2008.
- [10] 苗明三. 常用医药研究动物模型 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [11] Stansfield R, Gossiel F, Morton A, *et al.* Type I collagen degradation during tissue repair: Comparison of mechanisms following fracture and acute coronary syndromes [J]. *Bone*, 2014, 69(1): 1-5.
- [12] Pagani F, Francucci C M, Moro L. Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives [J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28(10 Suppl): 8-13.
- [13] Claudon A, Vergnaud P, Valverde C, *et al.* New automated multiplex assay for bone turnover markers in osteoporosis [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(9): 1554-1563.
- [14] 刘俊丽, 宋淑军, 司少艳, 等. 骨胶原肽与柠檬酸钙对去卵巢大鼠骨丢失的预防及治疗效果 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(4): 334-339.
- [15] Rud B, Hilden J, Hyldstrup L, *et al.* Performance of the Osteoporosis Self-Assessment Tool in ruling out low bone mineral density in postmenopausal women: A systematic review [J]. *Osteop Int*, 2007, 18(9): 1177-1187.
- [16] 郝智秀, 冷慧杰, 曲传咏, 等. 骨与膝关节生物力学行为研究 [J]. 固体力学学报, 2010, 31(6): 603-612.