

• 论著 •

人工虎骨对原发性骨质疏松症患者骨钙素和抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 的影响

祝捷,董崇周,徐将,陈若平,陈超,陈燕,邢学农,叶山东

(安徽医科大学附属省立医院、安徽省立医院内分泌科,合肥 230001)

[摘要] 目的 观察人工虎骨对原发性骨质疏松症患者骨代谢生化标志物骨钙素(BGP)和抗酒石酸酸性磷酸酶 5 b(TRACP 5b) 水平的影响。方法 入选原发性骨质疏松症患者 86 例,性别均为女性,绝经 1 年以上,年龄(60.5 ± 3.6) 岁。口服人工虎骨粉胶囊 3 次/d,每次 3 粒,共 3 个月。治疗前后分别测定患者血清 BGP 水平(放射免疫法)和 TRACP5b 水平(酶联免疫吸附法)。结果 治疗后血清 BGP 明显增高 [(8.31 ± 2.41) μg/L vs (5.81 ± 1.93) μg/L, P < 0.05] ,血清 TRACP 5b 明显降低 [(2.49 ± 0.81) u/L vs (4.26 ± 0.86) u/L, P < 0.05] 。结论 人工虎骨可以通过增加原发性骨质疏松症患者的骨形成,减少骨吸收而发挥其治疗作用。

[关键词] 骨质疏松;虎骨/人工;骨钙素;酸性磷酸酶

中图分类号:R681.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2012.02.018

Effects of bionic tiger bone on serum BGP and TRACP 5b in patients with primary osteoporosis ZHU Jie , DONG Chong-zhou , XU Jiang , CHEN Ruo-ping , CHEN Yan , XIN Xue-nong , YE Shan-dong(Department of Endocrinology Anhui Provincial Hospital ,Hefei 230001 ,China)

Corresponding author: XIN Xue-nong ,E-mail: xinsy1@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of bionic tiger bone (JINTIANGE capsule) on serum bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein (BGP) and tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) in treating primary osteoporosis. **Methods** Eighty-six postmenopausal women with primary osteoporosis (60.5 ± 3.6 years of age) were included and treated orally for 3 months with JINTIANGE capsules(three tablets a time ,three times a day) . The serum level of BGP was measured by radioimmunoassay before and after treatment. The serum level of TRACP 5b was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The serum level of BGP in patients was significantly increased after 3-month treatment (8.31 ± 2.41 μg/L vs 5.81 ± 1.93 μg/L ,P < 0.05) . Furthermore , the serum level of TRACP 5b was significantly decreased after 3 months (2.49 ± 0.81 u/L vs 4.26 ± 0.86 u/L ,P < 0.05) . **Conclusion** Bionic tiger bone is effective in treating osteoporosis by promoting bone formation and inhibit bone resorption.

[Key words] Osteoporosis; Os tigris/artificial; Osteocalcin; Acid phosphatase

骨质疏松症是一种以骨量低下,骨微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。据调查,北京地区 50 岁以上妇女脊椎骨折的患病率为 15%^[1]。中医中药是我国骨质疏松症诊治的特色和优势领域。目前,国内已有一些经 SFDA 批准的治疗骨质疏松的中成药。天然虎骨是治疗骨质疏松症的经典中药,但由于我国已经禁止了天然虎骨

的贸易,因此我国科技工作者研制了人工虎骨作为其代用品。人工虎骨粉胶囊其所含有效成分与天然虎骨基本相同,可以很好缓解骨质疏松症所出现的腰酸背痛,膝软无力,步履艰难等症状。本文通过观察人工虎骨粉胶囊对原发性骨质疏松症患者骨代谢生化标志物的影响,了解其对骨转换的影响,以便进一步评估该药的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2008 年 8 月至 2008 年 12 月安徽省立医院内分泌科门诊及住院病人,共 86 例。性别均为女性,均已绝经 1 年以上,年龄(60.5 ±

作者简介:祝捷,主治医师,E-mail: jiezhuaph@yahoo.cn
通讯作者:邢学农,主任医师,硕士生导师,E-mail: xinsy1@126.com

3.6) 岁。

1.2 入选标准 ①确诊为原发性骨质疏松患者,诊断参照 WHO 骨质疏松症诊断标准。②自愿接受实验药物,签署知情同意书,保证完成疗程者。

1.3 排除标准 ①不符合入选标准者,依从性不良的患者;②长期使用本研究以外的治疗骨质疏松药物,不能立即停止用药者;③继发性骨质疏松症;④过敏体质者,精神病患者,畸形、残废、丧失劳动力者;⑤病情危重,如肿瘤患者;⑥合并心、脑、肝、肾、肺、消化和造血系统严重原发性疾病者;⑦未被良好控制的糖尿病(空腹血糖 > 11 mmol/L)患者和严重的代谢性疾病患者;⑧实验室检查异常患者:肝功能超过正常值范围 10% 以上,肾功能超过正常值上限的 10% 以上,白细胞超过正常值范围 10% 以上,血小板计数 < $80 \times 10^9 / L$;⑨已知有乙醇成瘾或药物滥用史;⑩入组前 3 个月内参加过其他药物临床实验者。

1.4 试验方法

1.4.1 药物服法及疗程 人工虎骨粉胶囊[金花企业(集团)股份有限公司产],1 日 3 次,每次 3 粒,共服 3 个月。

1.4.2 骨密度测定 美国 GE-LUNAR 双能 X 线骨密度仪测定左前臂、腰椎、左髌关节骨密度值。机器精确度变异系数为 1%。

1.4.3 血生化检查 血钙、血磷、肝功能、肾功能、血糖测定采用美国 SIEMENS Dimension Xpand plus 全自动生化分析仪,血常规测定采用 MIN DRAY (迈瑞) Auto Hematology Analyzer BC-5800 检测。

1.4.4 骨钙素(BGP)的测定 使用北京普尔伟业生物科技有限公司¹²⁵I 骨钙素放射免疫分析药盒,批内 CV 为 2.61%,批间 CV 为 5.74%。

1.4.5 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP5b)的测定 采用 ELISA 法,使用英国 IDS 公司 TRACP 5b 试剂盒。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 13.0 软件包,数据用均数 ± 标准差表示,用药前后比较采用配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 患者用药前后血清 BGP 水平比较 患者用药后血清 BGP 为 $(8.31 \pm 2.41) \mu g/L$ 比用药前血清 BGP 水平 $(5.81 \pm 1.93) \mu g/L$ 明显增高 $t = 5.307$, $P < 0.05$ 。

2.2 患者用药前后血清 TRACP5b 水平比较 患者用药后血清 TRACP5b 为 $(2.49 \pm 0.81) u/L$ 比用药

前血清 TRACP5b 水平 $(4.26 \pm 0.86) u/L$ 明显降低 $t = 9.833$ $P < 0.05$ 。

2.3 安全性结果 患者用药前后均未出现肝功能、血钙、磷及肾功能异常,血常规也无明显异常变化。

3 讨论

虎骨是我国名贵珍稀动物药材之一,其作为药用始载于《名医别录》中品·卷第二。中医认为虎骨性味辛,微热,入足少阴经血分,具有追风定痛,健骨,镇惊的功效,适用于风湿痹痛、筋骨拘挛、肝肾亏损、腰膝痿软等证。含有虎骨成分的药物如健步虎潜丸等以往也应用于西医骨质疏松症的治疗。但我国已加入《濒危野生动植物国际贸易公约》,自 1993 年 5 月 29 日起正式禁止出售、收购、运输、携带、邮寄虎骨,取消虎骨药用标准,不得再用虎骨制药。

为解决虎骨的药用需求困局,由中国药品生物制品鉴定所牵头研制成功的人工虎骨指纹图谱与天然虎骨几乎相同,其药理、药效及安全性指标与天然虎骨具有等效性。张军等^[2]采用多中心、随机、双盲对照试验,入选原发性骨质疏松症患者 660 例,发现人工虎骨粉胶囊与天然虎骨胶囊、人工虎骨健步虎潜丸、天然虎骨健步虎潜丸在治疗原发性骨质疏松症方面临床疗效相当。而本研究则选取了代表骨形成的 BGP 和代表骨吸收的 TRACP5b 这两种骨转换生化标志物,观察使用人工虎骨粉胶囊前后其水平的变化。骨转换生化标志物可以在药物治疗 1 ~ 6 个月就发生明显变化,因此常常被用作临床研究的观察指标。循环中的 BGP 包括完整的(1-49)个氨基酸和 N 端加中段(1-43)两种形式,完整的 BGP 来自成骨细胞,能够特异性反映成骨细胞功能。TRACP 是酸性磷酸酶 6 种同工酶中的一种,人血液循环中含有的 TRACP5a 来源于巨噬细胞,而 TRACP5b 只来源于破骨细胞,能够特异性反映破骨细胞功能。本研究发现人工虎骨可以提高原发性骨质疏松症患者血清 BGP 水平,同时降低血清 TRACP 5b 水平。提示人工虎骨可促进原发性骨质疏松患者的骨形成,减少骨吸收从而发挥其治疗作用。这与前期的动物实验结果相仿,范玉明等^[3]发现人工虎骨粉胶囊可改善骨质疏松大鼠骨小梁结构,提高碱性磷酸酶活性,降低抗酒石酸酸性磷酸酶活性。人工虎骨粉对骨形成存在有益影响也与体外实验结果相吻合,张依山^[4]发现人工虎骨粉药液可以刺激人成骨细胞的增殖,并随药物浓度的增加成骨细胞数明显增多,AKP、BGP 也随药物浓度的增加相应升高。

成年后骨代谢的主要方式是骨重建,骨重建是骨吸收和骨形成有序耦联的一种循环性代谢过程,处于动态的平衡中。治疗骨质疏松症的西药大多作用单一,往往仅能够抑制骨吸收或仅促进骨形成。本研究提示人工虎骨粉胶囊具有双向调节作用,可能是全面治疗骨质疏松症患者的理想药物之一。这与其独特的药物成分有关,其不但含有丰富的生物来源钙、磷,少量的钾、钠、氟和微量锰、锶、硼、钡等^[5],还含丰富的骨胶原蛋白,各种骨生长因子及多糖类等^[6]。其促进骨形成和抑制骨吸收的具体机制尚有待进一步深入研究阐明。由于本研究终点时间为3个月,尚未对使用人工虎骨粉胶囊治疗的患者进行骨密度的复查,可进一步对长期坚持用药的患者每1~2年进行骨密度随访,以评估该药对骨密度的影响。

参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011; 4(1): 2-17.
- [2] 张军, 吴林生, 孙树椿, 等. 金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症 660 例临床疗效 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2005; 11(4): 490-495.
- [3] 范玉明, 李瑞芬. 人工虎骨对维甲酸所致大鼠骨质疏松作用的影响 [J]. 中药药理与临床, 2001, 17(2): 13-14.
- [4] 张依山. 金天格胶囊对成骨细胞作用的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(2): 321-322.
- [5] 毛慧娜, 贲长恩, 宋秀琴, 等. 虎骨及其类似品的氨基酸聚类分析 [J]. 北京中医药大学学报, 1995, 18(2): 62-63.
- [6] 程栋, 龙攀, 周海艇, 等. 中医药治疗骨质疏松症研究近况 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9(1): 86-89.

(收稿日期: 2011-08-20)

• 基础研究 •

阿托伐他汀对大鼠心肌梗死后心室重塑和心功能的影响

施冰^a, 冬兰^a, 崔新娟^b, 赵倩^a, 王璐^a

(北京军区总医院, ^a 干部病房一科, ^b 保健科, 北京 100700)

[摘要] 目的 观察阿托伐他汀对大鼠急性心肌梗死后心室重塑和心功能的影响。方法 20 只雄性 SD 大鼠通过前降支动脉结扎法建立大鼠急性心肌梗死模型后随机分为心肌梗死组(AMI), 阿托伐他汀组(ATV), 另设假手术组, 每组 $n = 10$ 。阿托伐他汀组每天给予阿托伐他汀钙片($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)灌胃, 持续 4 周。假手术组和心肌梗死组每天给予同等量的 0.9% 氯化钠注射液灌胃。治疗前后分别测量 3 组大鼠的左室舒张末期径(LVEDD)、左室收缩末期径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)和短轴缩短率(LVFS)。大鼠处死后, 测量左心室重量及左心室重量指数。采用羟胺氧化法测定大鼠血清超氧化物歧化酶活力(SOD)。采用 TBA 法测定血清丙二醛(MDA)水平。结果 治疗 4 周后, 与正常组比较, 心肌梗死组和阿托伐他汀组的左心室重量及左心室重量指数均显著增加。与心肌梗死组比较, 阿托伐他汀组的左心室重量及左心室重量指数均显著降低, LVEDD、LVESD 明显降低, LVEF 显著升高。血清超氧化物歧化酶活力显著增强, 血清丙二醛水平下降。结论 阿托伐他汀可能通过抗氧化作用改善心肌梗死后大鼠心室重构和左心室功能, 防治心室重塑。

[关键词] 心肌梗死; 心室重构; 心血管生理过程; 降血脂药; 大鼠, Sprague-Dawley

中图分类号: R542.22

文献标识码: A

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2012.02.019

基金项目: 国家自然科学基金资助(81170225)

作者简介: 施冰, 博士, E-mail: dr_shibing@bjmu.edu.cn