

· 综述 ·

中药复方治疗绝经后骨质疏松症的临床研究概况

黄晋^{1,2} 李建国^{3*} 谢兴文^{1,2} 李晶^{1,2} 李宁³ 许伟^{1,2} 潘鑫戊²

1. 甘肃省中医药研究院, 甘肃 兰州 730050

2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

3. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

中图分类号: R285.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 02-0277-04

摘要: 绝经后骨质疏松症为骨吸收大于骨形成的高转化型代谢性骨病, 其并发症严重影响患者的生活水平及质量。中医认为本病与肝、脾、肾脏腑亏虚及血瘀等关系密切。近年来临床研究发现, 中药复方治疗绝经后骨质疏松症效果明显, 能够有效地改善患者的骨代谢水平, 增加患者的骨密度, 同时改善患者的临床症状。笔者就中药复方治疗绝经后骨质疏松的作用机制及临床疗效进行综述, 旨在为中药复方治疗绝经后骨质疏松症提供数据支持及指导, 为今后中药复方开发及靶向治疗绝经后骨质疏松症提供思路。以期指导临床辨证用方, 提高对绝经后骨质疏松症的防治率。

关键词: 绝经后骨质疏松; 中药复方; 临床研究

Clinical research of Chinese herbal compound treatment of postmenopausal osteoporosis

HUANG Jin^{1,2}, LI Jianguo^{3*}, XIE Xingwen^{1,2}, LI Jing^{1,2}, LI Ning³, XU Wei^{1,2}, PAN Xinwu²

1. Gansu Institute of Chinese Medicine, Lanzhou 730050

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050

3. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author; Li JG, Email: 1021705179@qq.com

Abstract: Postmenopausal osteoporosis is a metabolic bone disease with greater bone resorption than bone formation, and its complications seriously affect the quality of life and everyday living of patients. Chinese medicine believes that this disease is closely related to liver, spleen and kidney deficiency and blood stasis. In recent years, clinical studies have found that traditional Chinese medicine has evident effects on the treatment of postmenopausal osteoporosis, and can effectively improve the level of bone metabolism, increase bone density, and at the same time improve the clinical symptoms of patients. This article summarizes the mechanism of action and clinical curative effect of traditional Chinese medicine compound on the treatment postmenopausal osteoporosis. The aim is to provide data to support and guide the use of Chinese herbal compound for the treatment of postmenopausal osteoporosis, and to provide ideas for the development of traditional Chinese medicine compound and the targeted treatment of postmenopausal osteoporosis. It is expected to guide clinical dialectical prescriptions and improve the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: postmenopausal osteoporosis; Chinese herbal compound; clinical research

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是指女性绝经后卵巢功能衰退, 导致骨吸收大于骨形成的高转化型代谢性骨病, 以

骨量减少、骨的微观结构破坏为主要特征的原发性骨质疏松, 临床上主要以全身骨痛及易于病发骨折为特点^[1]。随着我国人口老龄化加快, PMOP 的发病率也逐渐上升, 研究显示^[2], 60~70 岁人群 OP 发病率为 58%, 大于 70 岁人群 OP 的发生率大于 90%。研究表明^[3], PMOP 的发病约占 OP 的 80%。PMOP 发病率高, 病发严重等造成严重的社会及经济负担, 因而对 PMOP 的防治具有重大的意义。大量研究表明, 中药复方治疗 PMOP 临床疗效确

基金项目: 国家自然科学基金 (81860864); 国家中医药管理局中医临床研究基地业务建设科研专项 (JDZX2015080); 甘肃省省属科研院所基础条件建设专项 (1505TTC020); 兰州市人才创新创业项目 (2015-RC-23); 兰州市科技计划项目 (2016-3-102)

* 通信作者: 李建国, Email: 1021705179@qq.com

切。本文就中医对 PMOP 的认识及中药复方治疗 PMOP 的临床疗效及其药理的研究进行综述,为今后中药治疗 PMOP 临床用药及中药复方的进一步研发提供参考。

1 中医对 PMOP 的认识

中医根据临床症状将 PMOP 归为“骨痿”“骨枯”等范畴。《素问·痿论篇》云“肾主身之骨髓……肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”。肾主骨生髓,肾精足,骨髓化生有源,精亏则髓减,出现腰膝酸软等骨痿症状。由此,肾精亏耗为发病关键,骨枯髓空为主要病机。现代研究发现^[4],丘脑-垂体-性腺轴调控雌激素分泌,与 PMOP 的发病密切相关,同时中医肾脑相关理论表明肾、骨、脑存在密切关系。《临证指南医案·痿·邹滋九按》曰“夫痿证之旨,……盖肝主筋,肝伤则四肢不为人用,而筋骨拘挛”,指出肝与 PMOP 的发病关系密切。由于女性一生数次经、孕、产、乳等伤血,易导致肝阴血亏虚,肝血不足无以化肾精,进而导致骨枯髓空,病发 PMOP。现代医学研究表明^[5],卵巢衰竭,雌激素分泌水平下降为 PMOP 发病的重要原因。《医宗必读·痿》曰“阳虚则血气少,不能润养宗筋,故弛纵,宗筋弛纵则带脉不能收引,故足痿不用”。脾胃为后天之本,充养着肾精,与骨骼健旺关系密切;脾胃亏虚则肾精不足,进而精亏骨枯病发 PMOP。现代医学认为^[6],脾脏的功能与消化、造血、免疫及体液调节等多个系统有关,能够影响钙、磷等矿物元素及营养物质在体内的吸收,由此表明脾胃功能与 PMOP 的发病关系密切。《灵枢·本藏篇》曰“血和则经脉流行,营复阴阳,筋骨劲强,关节清利矣”,指出气血充盈与骨骼健旺有密切的关系。绝经期妇女“多虚多瘀”,气虚血瘀,阻碍新血的生成,不足以充养肾精,易致气血不畅,筋脉失养,均易于病发骨痿。由此可见,中医认为 PMOP 的发病与肝、脾、肾及血瘀关系密切。同时现代研究表明^[7],肠道菌群紊乱与骨代谢失常及 PMOP 的发病关系密切,并且肠道上皮细胞及肠道益生菌为作用靶点治疗 PMOP 疗效显著。

2 经典复方防治 PMOP 的研究

2.1 左归丸

经典方剂左归丸出自《景岳全书·新方八阵》,具有滋阴补肾,填精生髓的功效。宋献文等^[8]应用加味左归丸治疗 PMOP,结果发现患者骨密度(bone

mineral density, BMD)、血清 25(OH)D₃ 上升,进而有效治疗 PMOP。张宝荣等^[9]临床研究发现,左归丸能够显著增加 PMOP 患者体内 25(OH)D₃ 及雌激素水平,同时降低 β-胶原降解产物(β-CTX)含量,增加患者的 BMD,改善患者的临床症状。谢宝华等^[10]研究发现,左归丸明显地增加了患者的 BMD,同时能够改善 TH2 偏移显著的升高,TH1 偏移显著降低,同时研究发现 TH1 与 BMD 呈正相关,与 TH2 呈负相关,由此证实左归丸能够有效地逆转雌激素降低引发的 TH1 偏移,从而有效防治 PMOP。

2.2 六味地黄丸

六味地黄丸为钱已所创,《医方考》记载“此方非但治肝肾不足,实三阴并治之剂……大开大和,三阴并治,润补方之正鹄也”。红梅^[11]研究发现,六味地黄丸能够显著改善 PMOP 患者的临床症状,提高患者的生活质量。周君权^[12]研究发现,六味地黄丸能够提高 PMOP 患者的 BMD 及血浆雌二醇(E₂)水平,得出六味地黄丸治疗 PMOP 效果显著。现代医学研究发现^[13],六味地黄丸能够上调 MAP3K10 和 TNF1 及下调 XPO1 基因能够降低免疫应答,同时下调 XRN1 基因及 ZNF 家族基因能够改善对雌激素的抑制作用,进而促进骨组织的形成而发挥抗 PMOP 的作用。陈娟等^[14]研究发现,六味地黄丸能够通过调控 JAK/STAT 通路中 IRF1 基因来干预 PMOP 患者的免疫功能,进而发挥治疗 PMOP 的作用。

2.3 独活寄生汤

独活寄生汤出自《备急千金要方》,具有益肝肾、补气血、止痹痛之功效。汤立军等^[15]研究发现,独活寄生汤能够增加 PMOP 患者的 BMD 及改善其临床症状。王少锋等^[16]对 100 例 PMOP 患者分别采用独活寄生汤(治疗组)及唑来膦酸(对照组)连续治疗 1 年,结果发现,治疗组 BMD 及 E₂ 水平显著高于对照组,同时骨钙素(bone gamma-carboxyglutamic-acid-containing proteins, BGP)水平低于对照组,由此可见独活寄生汤能够调节激素水平,改善患者的骨代谢。杨阳等^[17]临床运用独活寄生汤治疗肝肾阴虚型 PMOP 患者,结果发现独活寄生汤能够增加患者 BMD 及 BGP,降低 CTX。由此可见独活寄生汤能够有效改善患者的 BMD 及调节骨代谢,进而治疗 PMOP。现代研究发现^[18-19],独活寄生汤能够提高 PMOP 患者的血清 25(OH)D 水平,同时 BMD、BGP、E₂ 均有明显的提高,由此可见

独活寄生汤能够有效改善骨代谢,促进骨形成,降低骨吸收,进而有效地发挥治疗 PMOP 的作用。

3 中成药治疗 PMOP 的研究

3.1 仙灵骨葆

仙灵骨葆具有滋补肝肾、活血通络、强筋壮骨的功效。用于肝肾不足,瘀血阻络所致 OP 等。宋小梅等^[20]对 62 例 PMOP 患者随机分为治疗组(31 例)及对照组(31 例)进行研究,结果显示治疗组 BMD、血清钙、磷等均有显著升高,得出仙灵骨葆胶囊治疗 PMOP 的效果良好。陈鑫等^[21]临床研究发现,仙灵骨葆胶囊可能通过下调 RANKL 及上调血清护骨素来发挥治疗 PMOP 的作用。同时研究发现^[22],仙灵骨葆胶囊在临床取得良好效果的同时,在长期疗效及经济成本上具有显著的成本效果,同时与常规治疗药物相比,安全性更高。但有相关文献报道^[23],在临床引用中存在超范围的使用,同时缺乏长期的临床观察及作用机制的分析。

3.2 金天格胶囊

金天格胶囊在临床中常用于腰背疼痛、腰膝酸软等症状的患者。临床研究发现^[24],金天格胶囊能够增加患者的 BMD,有效改善患者的临床症状,治疗效果明显,安全性高。黄广平等^[25]对 172 例 PMOP 患者随机分为治疗组及对照组,连续治疗 12 周后发现,治疗组中医证候总治愈率及 BMD 显著高于对照组,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的活性显著低于对照组,由此得出金天格胶囊临床治疗效果良好,且安全性高。徐荣敏等^[26]研究发现,金天格胶囊能够显著增加患者的 BMD、BGP,同时降低抗酒石酸酸性磷酸酶,能够有效调节骨代谢指标,进而改善骨代谢,有效治疗 PMOP。

3.3 青蛾丸

青蛾丸主要用于治疗腰痛。卞庆来等^[27]对门诊 48 例 PMOP 患者随机分为治疗组(24 例)及对照组(24 例),结果发现治疗组腰背疼痛及酸软症状显著缓解,中医症状及中医证候积分降低,同时患者的血清 β -CTX 水平显著下降,由此表明青蛾丸能够有效地治疗 PMOP。临床研究发现^[28],青蛾丸能够通过增加患者的血清 β -catenin 及 CEACAM1 的表达水平,来有效地维持患者的 BMD,进而有效地治疗 PMOP。余海等^[29]临床研究表明,青蛾丸能够通过降低患者 S-CTX 及骨桥蛋白水平,有效抑制骨的吸收,进而有效地维持骨代谢平衡,发挥治疗 PMOP 的作用。周广文等^[30]研究发现,青蛾丸通过调控患

者血清 MCPmRNA 水平及 MGP 的表达,降低血清 I 型前胶原氨基端前肽、CTX 等水平,进而发挥治疗 PMOP 的作用。

4 中医自拟方治疗 PMOP 的研究

目前临床对 PMOP 的分型尚不确定,但治疗大多以“补肾、健脾、柔肝、活血”为原则,常见的治法有补肾健脾法、补肾活血法、补益肝肾法等。卢朝霞等^[31]临床应用补肾健脾汤对 50 例 PMOP 患者随机分组治疗,结果发现补肾健脾汤能够通过降低患者血清 TNF- α 及 IL-6 的表达水平,进而有效发挥治疗 PMOP 的作用。刘鸿雁等^[32]研究表明,健脾补肾活血方能够显著降低患者的血清 β -Crosslaps 及 I 型前胶原氨基端前肽的表达水平,增加患者的 BMD,有效防治 PMOP。唐保明等^[33]临床应用肾调冲方对 124 例 PMOP 患者随机分为治疗组(62 例)和对照组(62 例),治疗 6 个月后发现,肝肾同补法能够通过降低 ALP 和 BGP 的水平,升高钙及 E_2 的水平来有效地增加患者的 BMD。同时,治疗组患者的临床症状得到显著改善,由此得出肾调冲方能够通过提高雌激素,抑制破骨因子和骨吸收,促进骨形成,进而发挥治疗 PMOP 的作用。

5 展望

近年来中医在治疗 PMOP 的发病机理及临床效果研究方面做了大量研究,在中医辨证与现代医学的指导下研究中药复方多系统、多靶点的治疗效果,取得了一定的进展。同时,有关 PMOP 的发病机理现代研究认为,PMOP 的发病与雌激素水平分泌下降及丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱密切相关,中医则认为 PMOP 的发病主要与“肾虚、脾胃虚弱”等脏腑相关,临床上以“补肾健脾柔肝,活血化瘀”为主的治疗原则,临床研究表明此治疗原则指导下的治疗效果明显,为中药复方治疗 PMOP 提供了广阔的应用前景。但复方治疗 PMOP 机制尚不能完全阐释,发挥作用的有效成分不明确,对于其诊断及治疗尚无统一的标准,实验数据可重复性较差。同时,大量的临床研究缺乏长期的随访,难以确定其安全性及长期疗效等阻碍复方在临床上的广泛应用。

由此可见,在以后的研究中,应当加强基础实验及临床研究的结合,强化复方的配伍及量效研究,应用现代医学生物芯片及蛋白质组学等新技术探讨其作用机理、作用靶点及不良反应,探讨复方治疗易感基因,同时加强多地联合研究,形成大样本、多中心

的研究模式,长期随访其疗效及安全性。佐证复方治疗 PMOP 的有效性,为中药复方治疗 PMOP 提供了新的治疗思路,让中药复方治疗 PMOP 为世界医学所接受,发挥中医药治疗 PMOP 的独特优势,为中药复方开拓广阔的应用前景。

【参 考 文 献】

- [1] 李建国,谢兴文,李鼎鹏,等.中药淫羊藿治疗骨质疏松症的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(3):389-393.
- [2] 刘敏燕,李春霖.老年骨质疏松症的防治策略及进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2013,12(5):397-400.
- [3] 谷铭勇,曹学成,苏君,等.中药筋骨方对老年骨质疏松症患者血清抗酒石酸酸性磷酸酶的影响[J].长春中医药大学学报,2015,31(2):372-374.
- [4] 招文华,任辉,沈秋杨,等.基于肾脑相关理论探讨海马-HPOA对绝经后骨质疏松症的调控作用[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(2):264-269.
- [5] 孙伟明,刘爽.雌激素影响绝经后骨质疏松分子机制研究进展[J].中国老年学杂志,2017,37(2):500-502.
- [6] 赵巍,唐晶,刘悦,等.基于现代文献揭示“脾主运化、统血”等脾脏象理论科学内涵[J].中华中医药学刊,2014,32(6):1270-1275.
- [7] 贾小玥,郑黎薇,袁泉,等.肠道菌群:绝经后骨质疏松防治新靶点[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(3):392-401.
- [8] 宋献文,计佩芳,郭颂铭.加味左归丸治疗肾阴虚型绝经后骨质疏松症的临床研究[J].上海中医药杂志,2016,50(5):55-57.
- [9] 张宝荣,谭颖颖.左归丸加味对绝经后骨质疏松症患者骨转换标志物和骨密度的影响[J].陕西中医药大学学报,2017,40(4):48-50.
- [10] 谢宝华,鞠红梅,王丽,等.左归丸逆转 TH1/TH2 亚群偏移减轻雌激素缺乏骨丢失[J].济宁医学院学报,2013,36(6):174-178.
- [11] 红梅.肝肾阴虚证绝经后骨质疏松症应用六味地黄丸加味治疗临床3组对照研究[J].双足与保健,2017,26(8):168-170.
- [12] 周君权.六味地黄汤加味治疗绝经后骨质疏松症临床研究[J].新中医,2015,47(4):133-135.
- [13] 卢严方,林贯川,刘倩倩,等.六味地黄丸对绝经期肾阴虚骨质疏松症的基因表达调控数据分析[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(3):350-356.
- [14] 陈娟,谢丽华,李生强,等.JAK/STAT 通路介导的六味地黄丸对绝经后骨质疏松症肾阴虚证的免疫调节作用[J].中华中医药杂志,2017,32(4):1747-1750.
- [15] 汤立军,张小琴.独活寄生汤对肝肾亏虚型绝经后骨质疏松症患者骨密度的影响及疗效观察[J].中国社区医师,2017,33(25):97-98.
- [16] 王少锋,戴浩军.独活寄生汤辅助治疗绝经后骨质疏松症疗效分析[J].贵州医药,2017,41(1):65-66.
- [17] 杨阳,张允富,李旭.独活寄生汤加减对绝经后骨质疏松症患者(肝肾阴虚)骨密度及骨代谢指标的影响[J].中国医学创新,2017,14(33):61-64.
- [18] 吴晨,姜凤依,李欣,等.独活寄生汤联合钙尔奇对绝经后骨质疏松症患者骨代谢标志物的影响[J].中医药信息,2017,34(1):77-80.
- [19] 张鹏贵,杜耿.独活寄生汤联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松肝肾亏虚证70例[J].河南中医,2017,37(8):1446-1448.
- [20] 宋小梅.仙灵骨葆胶囊治疗绝经期骨质疏松症临床研究[J].河南中医,2017,37(4):686-688.
- [21] 陈鑫,朱雄白,林文军,等.仙灵骨葆胶囊治疗绝经后骨质疏松的疗效及其机制研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(10):827-829,854.
- [22] 杜倩,王哲,运乃茹,等.仙灵骨葆胶囊安全性系统评价[J].中国药业,2017,26(19):37-43.
- [23] 章铁立,廖星,刘福梅,等.仙灵骨葆胶囊上市后用药安全性系统评价[J].中国中药杂志,2017,42(15):2845-2856.
- [24] 刘泽有,杨金玲,王在红,等.金天格胶囊联合利塞膦酸钠治疗绝经后骨质疏松的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(1):139-142.
- [25] 黄广平,陈民,刘向前,等.金天格胶囊治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[J].中药材,2017,40(4):970-972.
- [26] 徐荣敏,陈国军,洪明飞,等.金天格胶囊联合雌激素治疗对绝经后骨质疏松患者骨密度和骨代谢的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(9):1940-1943.
- [27] 卞庆来,邹小娟,沈霖.青娥丸治疗绝经后骨质疏松症肾虚血瘀证的疗效观察[J].中华中医药杂志,2018,33(1):308-312.
- [28] 马陈,沈霖,杨艳萍,等.青娥丸对绝经后骨质疏松症患者血清癌胚抗原相关细胞黏附分子1、 β -链蛋白水平及骨密度的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2017,25(2):15-18.
- [29] 余海,徐晓娟,沈霖,等.青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨转换标志物及骨桥蛋白的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2016,24(1):21-23.
- [30] 周广文,向楠,沈霖,等.加味青娥丸对绝经后骨质疏松症患者的骨密度、骨代谢标志物及血清 MGP 水平的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2016,24(3):4-8,13.
- [31] 卢朝霞,王欣,周少怀.补肾健脾汤对绝经后骨质疏松症患者细胞因子及骨密度水平的影响[J].陕西中医,2017,38(4):438-439.
- [32] 刘鸿雁,李剑,翟羽,等.健脾补肾活血方治疗女性绝经后骨质疏松效果及对血清 I 型胶原原氨基末端前肽、 β -胶原特殊序列水平的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(2):431-432.
- [33] 唐保明.补肾调冲方治疗绝经后骨质疏松症62例[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(6):191-194.

(收稿日期:2018-03-17;修回日期:2018-06-12)