

龙牡壮骨颗粒强筋壮骨作用综述

郭小娟 王 玲 赵 刚 裴学军 肖 飞

(湖北省中药现代化工程技术研究中心,武汉,430052)

摘要 本文主要对龙牡壮骨颗粒强筋壮骨的基础理论、药理药效研究以及临床应用情况进行综述,明确其作用机制和临床疗效。同时对其安全性方面进行全面综述。

关键词 龙牡壮骨颗粒;强筋壮骨;佝偻病;骨质疏松

The Review on Effect of Longmu Zhuanggu Granule——Strengthening Tendons and Bones

Guo Xiaojuan, Wang Ling, Zhao Gang, Pei Xuejun, Xiao Fei

(Engineering center of Hubei province for modernization of TCM Technology, Wuhan 430052, China)

Abstract This article mainly summarizes the basic theory, the pharmacological efficacy and clinical application of Longmu Zhuanggu granule in strengthening tendons and bones to clear the mechanism and clinical effect of Longmu Zhuanggu granule. Besides, the aspects about its safety are summarized.

Key Words Longmu Zhuanggu granule; Tendons and bones strengthening; Rickets; Osteoporosis

中图分类号:R272 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.058

龙牡壮骨颗粒由黄芪、党参、山麦冬、醋龟甲、炒白术、山药、醋南五味子、龙骨、煅牡蛎、茯苓、大枣、甘草、乳酸钙、炒鸡内金、维生素 D₂、葡萄糖酸钙组成,该方具有强筋壮骨、健脾和胃的作用,可用于治疗和预防小儿佝偻病、软骨病,儿童反复呼吸道感染,原发性骨质疏松、功能性消化不良、小儿汗症、夜惊、发育不良等^[1]。本文主要针对龙牡壮骨颗粒在强筋壮骨方面的作用机制、临床应用及安全性方面进行论述。

1 理论依据

《灵枢·经脉篇》中云:“人始生,先成精,精成而脑髓生,骨为干,脉为营,筋为刚,肉为墙,皮肤坚而毛发长,谷入于胃,脉道以通,血气乃行。”阐述了人体胚胎的形成过程中先天之精形成和后天气血生化的重要作用。气、血、精是构成人体和维持人体生命活动的基本物质,而这些基本物质的生成和代谢,又依赖于脏腑生理功能的正常。故《理虚元鉴·治虚有三本》记载:“治虚有三本,肺脾肾是也。肺为五脏之天,脾为百骸之母,肾为性命之根”。中医学认为,肾为先天之本,藏精,主骨,生髓,主生长发育。小儿若肾精不足,则可致发育迟缓、筋骨萎软。龙牡壮骨颗粒方中含有龟甲、牡蛎、龙骨、麦冬、五味子等药味,通过补肾壮骨经典名方“龙骨汤”加减而来,可达补肾壮骨、填精益髓、培元固本之功。

2 基础研究情况

2.1 龙牡壮骨颗粒对骨生长的影响 成骨细胞是骨形成的主要功能细胞,负责骨基质的合成、分泌和矿化。小鼠颅顶前成骨细胞(MC3T3-E1),具有 ALP 活性、I 型胶原合成和基质钙化等成骨细胞的生物学特性,常作为骨代谢研究的细胞模型。

周红等^[1]以 MC3T3-E1 小鼠成骨细胞株作为药物筛选的体外模型,采用终浓度分别为 1、5、10、25、50 $\mu\text{g/mL}$ 的龙牡壮骨颗粒溶液进行干预,检测细胞增殖率及不同浓度药物对细胞钙化的影响,并考察了不同浓度药物及不同作用时间后的碱性磷酸酶(ALP)的活性。结果显示,与对照组比较,培养 24 h 后,50 $\mu\text{g/mL}$ 的龙牡壮骨颗粒溶液可显著促进细胞增殖的作用,培养 48 h 后,龙牡壮骨颗粒溶液在 5 ~ 50 $\mu\text{g/mL}$ 范围内增殖作用显著,培养 72 h 后,50 $\mu\text{g/mL}$ 的龙牡壮骨颗粒溶液仍能显著增强细胞增殖。并且,ALP 的活性也得到相应的增强。茜素红染色结果显示,不同浓度的龙牡壮骨颗粒组均可见橘黄色至橘红色的颗粒结节,其中,10、50 $\mu\text{g/mL}$ 药物效果最为显著,Von Kossa 染色结果显示:10、25、50 $\mu\text{g/mL}$ 龙牡壮骨颗粒作用后可见黑色的矿化结节。因此,可见龙牡壮骨颗粒对成骨细胞的增殖、分化及钙化均具有一定的促进作用。

蒋鹏,熊富良等^[2-3]研究结果显示,龙牡壮骨颗

基金项目:国家卫计委中药儿童用药示范项目(2015)

作者简介:郭小娟(1989.08—),湖北,工程师,研究方向:新药开发与临床研究

通信作者:肖飞(1977.11—),湖北,高级工程师,研究方向:新药开发与临床研究

粒对大鼠的骨干重、骨灰重、骨密度均有明显的升高作用,提示龙牡壮骨颗粒能增加佝偻病大鼠的骨干重、骨密度、骨钙含量,维持大鼠的骨健康。此外,在对骨钙化影响中,模型组出现少量或微量褐色小点,钙化不明显,而龙牡壮骨颗粒组则出现较多褐色黑点,表明龙牡壮骨颗粒能显著促进骨的钙化^[4]。

2.2 龙牡壮骨颗粒对血清钙等物质的影响 25-羟基维生素 D₃ 是由无生物活性的维生素 D₃ 在 25-羟化酶催化作用下形成的一种具有一定生物活性的化合物,在 1 α -羟化酶的催化下生成活性更高的 1,25-(OH)₂-VitD₃,各种形式的维生素 D₃ 与维生素 D 结合蛋白结合,形成结合型维生素 D。此化合物是反应维生素 D 在体内吸收的最佳指标,有研究表明^[2-7],龙牡壮骨颗粒可明显促进维生素 D 的吸收,而维生素 D 可以进一步促进小肠对钙、磷的吸收,升高血钙、血磷,达到对因治疗佝偻病及原发性骨质疏松的目的。

此外,ALP 一般存在于成骨细胞的细胞膜上,是骨形成的生化指标,TRAP 是由破骨细胞释放,反应骨吸收的特征酶,两者分别负责新骨的形成和旧骨的吸收代谢。研究表明^[5,8],龙牡壮骨颗粒可显著抑制 ALP 和 TRAP 的释放,维持血中两者的相对平衡,能有效抑制佝偻病和骨质疏松大鼠体中异常的骨转换和代谢。

2.3 龙牡壮骨颗粒对小肠钙跨膜转运相关蛋白表达的影响 CAT1 为钙转运蛋白,VDR 为维生素 D 受体,两者表达的上调可以促进小肠对钙和维生素 D 的吸收和转运,缓解缺钙和缺维生素 D 的症状^[2],达到强筋壮骨的作用。

刘秀兰等^[5]的研究结果表明,相对于空白组,佝偻病大鼠模型组的 CAT1、VDR 表达均下调,治疗结束后,龙牡壮骨颗粒试验组相对于模型组,CAT1、VDR 表达均显著上调,与模型组比较差异有统计学意义,提示龙牡壮骨颗粒通过促进小肠对钙和维生素 D 的吸收和转运,缓解佝偻病、骨质疏松症缺钙和维生素 D 的症状。

2.4 龙牡壮骨颗粒对免疫系统的影响 熊富良等^[3]论述了龙牡壮骨颗粒对佝偻病大鼠脾脏指数的影响,模型组大鼠相比于正常组,脾脏指数明显下降,治疗 75 d 后,龙牡壮骨颗粒组对脾脏指数的提高具有显著临床意义,而脾脏是机体最大的免疫器官,表明该品种可显著改善由于佝偻病所致的小儿抵抗力下降。

袁泉等^[9]研究了龙牡壮骨颗粒及咀嚼片对脾虚

型小鼠免疫功能的影响,试验分为龙牡壮骨咀嚼片高、中、低剂量组、颗粒组、黄芪煎液组及脾虚模型对照组,连续给药 15 d,检测小鼠的胸腺指数、溶血素、淋转情况,结果表明,用药各组的胸腺重量均显著升高,与模型组比较有统计学意义;用药各组溶血素均显著升高,与模型组比较有统计学意义;用药各组的淋转率均显著升高,与模型组比较有统计学意义,证明龙牡壮骨颗粒及咀嚼片均具有提高免疫力的作用。

3 临床应用情况

3.1 龙牡壮骨颗粒对小儿佝偻病的治疗作用 桂林市第三人民医院陈燕华^[10]对 2008—2010 年来院并使用龙牡壮骨颗粒进行佝偻病治疗的 90 例病例进行观察,选择 4 个月~2 岁在该院门诊就诊的患者 90 例,将其随机分成 2 组,2 组的基线比较差异无统计学意义,治疗组 48 例给予龙牡壮骨颗粒,对照组 42 例给予葡萄糖酸钙和维生素 AD 口服液,30 d 为 1 个疗程,治疗 2 个疗程后,治疗组的总有效率为 95.83%,对照组总有效率为 78.57%,2 组比较差异有统计学意义,表明龙牡壮骨颗粒治疗婴幼儿佝偻病疗效确切。

张辉等^[11]选取了 60 例病例,均为该院就诊患者,随机分为 2 组,治疗组、对照组各 30 例,治疗组给予龙牡壮骨颗粒,对照组给予三精葡萄糖酸钙口服液和维生素 AD 胶囊,治疗 2 个月,试验组的总有效率为 93.3%,显著高于对照组 73.33% 的有效率,差异有统计学意义,其中骨碱性磷酸酶活性 < 200 的,治疗组有 27 例,占 90%,对照组 20 例,占 66.67%,具有统计学意义;林雅芬等^[12]选取了 58 例儿童保健院门诊病例,随机分为 2 组治疗组和对照组,治疗组 30 例,对照组 28 例,治疗组给予龙牡壮骨颗粒,对照组常规的维生素 D 加钙剂治疗,疗程 1 个月,治疗结束后治疗组和对照组的总有效率都在 95% 以上,差异无统计学意义,而治疗组在增加食欲、改善睡眠方面优于对照组。

张雪荣等^[13]对龙牡壮骨颗粒治疗维生素 D 缺乏性佝偻病的有效性和安全性进行研究,其选取 2013 年 5 月至 2014 年 11 月在湖北省中医院就诊的门诊患者 50 例,给予龙牡壮骨颗粒进行治疗,疗程 8 周,期间禁止使用含钙、维生素 D 的药物、保健品及同类中药。治疗结束后,疾病疗效的显效率 30%,总有效率 88%,中医症候的显效率 20%,总有效率 88%。研究结果表明,龙牡壮骨颗粒治疗维生素 D 缺乏性佝偻病疗效确切,总有效率均在 88%,且在

枕秃、夜惊、面色、汗症、肌肉、毛发、精神症状方面改善明显。

3.2 龙牡壮骨颗粒对骨质疏松症的治疗作用 戴亦晖等^[14]对龙牡壮骨颗粒治疗原发性骨质疏松症的有效性进行了研究,其选取 158 例来自沈阳军区大连疗养院付家庄疗养区的原发性骨质疏松患者,口服给予龙牡壮骨颗粒进行治疗,4 粒/次,3 次/d,疗程 6 个月。治疗结束后,144 名患者的疼痛症状明显减轻,骨密度值显著升高,由治疗前的(0.58 ± 0.10) 提高到 (0.72 ± 0.12), 治疗总有效率达 91.10%, 与治疗前比较差异有统计学意义。

4 安全性

4.1 龙牡壮骨颗粒及其药材重金属研究 有文献报道,杨颀等^[15]采用原子吸收分光光度法测定了龙牡壮骨颗粒及其中药材中汞、铅、镉、砷等重金属的含量,结果显示,所抽检的 20 批龙牡壮骨颗粒中重金属含量均符合药典及食品增补剂标准,可见其质量较高,安全性较好。

4.2 龙牡壮骨颗粒对性激素的影响 龙牡壮骨颗粒在发挥临床疗效的同时,是否引起性激素水平的改变,也是临床医生关注的重点,由尹国骁、向明等^[16]就此方面进行了研究,结果表明,龙牡壮骨颗粒等效剂量组与空白组比较,差异无统计学意义,高剂量组可降低雄性小鼠的雌二醇水平,而对雌性小鼠的激素水平无影响;等效剂量的龙牡壮骨颗粒可显著增加雄性小鼠的骨湿重、骨干重、骨密度和骨量,与雄性空白组对照差异有显著意义,高剂量雄性小鼠骨干重、骨密度高于空白小鼠,差异有统计学意义。从以上结果可以看出,治疗剂量的龙牡壮骨颗粒可显著改善雄性小鼠骨质,且与小鼠性激素水平无关,为龙牡壮骨颗粒在小儿人群中的安全用药提供了科学依据。

4.3 临床安全性 多篇临床应用文献对用药前后儿童的主要体征如体温、脉搏、呼吸、血压等进行观察,对主要的安全性指标如尿常规、便常规、心电图、肝肾功能等进行了检查,未发现任何不良反应^[10-11,17]。

5 总结

龙牡壮骨颗粒方中黄芪健脾补气、升阳固表止汗,党参、炒白术、山药、茯苓、大枣益气健脾、补血益气共为君药,炒鸡内金消食健脾,为臣药,龙骨、牡蛎安神镇惊、敛汗固精,五味子敛肺滋肾,生津收汗,龟甲滋阴潜阳,益肾强骨,共为佐药,辅以麦冬、甘草以

养胃阴,调和脾胃。全方合用,脾肾双补,共奏健脾益气,补肾益精,固表止汗,强壮筋骨之功。与中医治疗上述疾病的机制相同。从现代药理研究机制出发,从同一疾病的多个相关靶点对龙牡壮骨颗粒的强筋骨作用进行了多方面的研究,经试验证实,龙牡壮骨颗粒通过上调或抑制相关信号通路中的受体、激素、细胞增殖等作用,达到治疗疾病的目的。此外,多家医疗机构的临床试验研究也证实了龙牡壮骨颗粒在治疗小儿佝偻病、原发性骨质疏松方面的疗效,有效率多在 90% 以上。

参考文献

- [1]周红,向明,李亚洲,等.龙牡壮骨颗粒对小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 增殖、分化及矿化的影响[J].中药药理与临床,2014,30(2):118-121.
- [2]蒋鹏,沈凯,刘汴生,等.“龙牡壮骨咀嚼片”对“阳虚”症大鼠骨代谢的实验研究[J].中国药师,2005,8(12):985-987.
- [3]熊富良,黄志军,刘惟菀,等.龙骨与牡蛎防治佝偻病的应用研究[J].中国医学研究与临床,2003,1(12):11-12.
- [4]熊富良,黄志军,肖飞,等.龙牡壮骨颗粒及其组分对佝偻病大鼠的作用研究[J].中国医学研究与临床,2003,1(2):57-59.
- [5]刘秀兰,向明,李亚洲,等.龙牡壮骨颗粒治疗大鼠佝偻病药效学及其机制[J].中国医院药学杂志,2014,34(22):1893-1897.
- [6]唐玲,冯宝民,史丽颖,等.山茶属植物的抗骨质疏松作用[J].中药材,2008,31(10):1540-1544.
- [7]田其学,杨莹.肾骨胶囊治疗大鼠骨质疏松症的药效学研究[J].湖南中医杂志,2006,22(6):80-81.
- [8]温富春,赵海,丁涛,等.抗骨疏胶囊防治骨质疏松的药效学研究[J].中国中医药科技,2006,13(3):209.
- [9]袁泉.龙牡壮骨咀嚼片对小鼠免疫功能的影响[C].济南:第七届全国中药和天然药物学术研讨会,2003:78-80.
- [10]陈燕华.龙牡壮骨颗粒治疗婴幼儿佝偻病的临床观察[J].亚太传统医药,2012,8(6):78-79.
- [11]张辉.龙牡壮骨颗粒治疗早期佝偻病 30 例[J].中国药业,2014,23(2):81-82.
- [12]林雅芬.龙牡壮骨颗粒治疗早期佝偻病疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2003,13(3):31.
- [13]张雪荣,陈格格,陈庆梅,等.龙牡壮骨颗粒治疗维生素 D 缺乏性佝偻病的临床研究[J].世界中医药,2016,11(8):1454-1456.
- [14]戴亦晖,陈瑶.龙牡壮骨颗粒治疗原发性骨质疏松症的临床观察[J].中国疗养医学,2012,21(2):152-153.
- [15]杨颀,熊桓,郑言博.龙牡壮骨颗粒以及其中药材中重金属污染的统计分析[J].数理医药学杂志,2015,28(12):1799-1801.
- [16]尹国骁,向明,李亚洲,等.龙牡壮骨颗粒对小鼠性激素水平的影响[J].中国药师,2014,17(3):410-414.
- [17]王丽君.龙牡壮骨颗粒治疗小儿厌食症(脾胃虚弱证)临床观察[D].武汉:湖北中医药大学,2016:1-41.