

中医药治疗骨质疏松症的研究进展

袁明阳¹ 王建伟²

(1 南京中医药大学, 南京, 210046; 2 无锡市中医医院中医骨伤科, 无锡, 214071)

摘要 中医药防治骨质疏松症机理的研究已成为近年来研究的一个热点, 我们通过检索近几年国内外中医药治疗骨质疏松症的相关文献, 来探讨中医药治疗骨质疏松症的作用机制。通过中医理论与现代医学研究方法的结合, 表明中医药通过补肾益髓、健脾益胃、疏肝解郁、活血化瘀等治法可影响骨细胞增殖与凋亡, 调控相关信号通路, 调节体内激素水平, 改善骨结构从而达到治疗骨质疏松症的目的, 为中医药防治骨质疏松症提供了依据。

关键词 骨质疏松症; 中医药; 病因病机; 作用机制

Research Progress of Chinese Medicine in Treatment of Osteoporosis

Yuan Mingyang¹, Wang Jianwei²

(1 Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2 Orthopedics and Traumatology of Traditional Chinese Medicine Department of Wuxi Hospital of Chinese medicine, Wuxi 214100, China)

Abstract The research on the mechanism of preventing and treating osteoporosis has become a widely discussed topic in recent years. We searched relevant literatures in recent years at home and abroad in term of Chinese medicine in the treatment of osteoporosis, so as to explore the mechanism of Chinese medicine for the treatment of osteoporosis. Combining the theory of Chinese medicine and modern medicine research methods, we founded that the methods of promoting kidney and tonifying bone, invigorating the spleen and stomach, coursing liver qi and resolving depression, activating blood and removing blood stasis based on Chinese medicine can influence bone cell proliferation and apoptosis, regulate signal pathway and body hormone levels, improve bone structure so as to achieve the purpose of treating osteoporosis, which provided evidence for the Chinese medicine in the prevention and treatment of osteoporosis.

Key Words Osteoporosis; Chinese Medicine; Etiology and pathogenesis; Mechanism of function

中图分类号: R2-03 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.06.049

骨质疏松 (Osteoporosis, OP) 是一种由于某些原因在骨骼中单位体积内的骨量减少, 从而导致骨结构发生变化的代谢性疾病。WHO 建议根据骨密度 (Bone Mineral Density, BMD) 或骨矿含量 (Bone Mineral Content, BMC) 对骨质疏松症进行分级诊断, 骨质疏松症为 BMD 或 BMC 比正常成人平均值降低 2.5 个标准差以上^[1-2]。OP 在中医学中属“骨痿”“骨枯”“骨痹”等范畴。中医药防治骨质疏松症机理的研究已有相关报导, 我们检索了近年来相关文献并进行综合分析, 为中医药防治骨质疏松提供依据。

1 中医对骨质疏松的病因病机认识及治法

中医认为骨质疏松症的发生主要与肾虚、脾虚、气血亏虚和肝血亏虚有关。其中肝与肾之间联系紧密, 肝藏血、肾藏精, 肝主筋、肾主骨、筋骨相连。肝

血不足, 筋失所养, 肢体屈伸不利, 肾精亏虚, 髓枯筋燥, 痿废不起, 而发骨骨痿, 即骨质疏松症^[3]。除了肝脾肾亏虚、气血两虚、血瘀等病因外, 五味失常、运动不足、六淫及年龄增加等因素也是诱发骨质疏松的重要原因^[4]。中医目前常采用补肾益髓、健脾益胃、疏肝解郁、活血化瘀等方法治疗骨质疏松症。

1.1 补肾益髓法 肾为先天之本, 主藏精, 主骨生髓, 调节水液代谢, 调节呼吸功能, 调节一身之阴阳, 故肾虚可以导致髓虚而骨发生病变。因此, 通过补肾生髓进而达到防治骨质疏松的目的。

“青娥丸”为补肾壮骨名方, 具有补肾、强筋、健骨之功效。梁旭燕、牛煜等^[5-6]应用青娥丸加减治疗骨质疏松症, 发现患者经治疗, 3 个月后患者骨密度明显增加, 腰膝疼痛、酸软等症状显著缓解。“六味地黄丸”是治肾阴虚症经典方。李媚等^[7]通过对近

基金项目: 江苏省无锡市医院管理中心科技项目 (编号: YGZXZ1517)

作者简介: 袁明阳 (1989. 10—), 男, 南京中医药大学 2013 级第一临床医学院中医骨伤科学专业在读硕士研究生, 研究方向: 脊柱病临床研究, E-mail: 317449295@qq.com

通信作者: 王建伟 (1963. 12—), 男, 博士生导师, 主任中医师、教授, 无锡市中医医院院长助理, 骨伤科主任兼关节骨科主任, 研究方向: 脊柱病临床研究, E-mail: jhzntfy@163.com

10 年来 667 例关于六味地黄丸治疗骨质疏松症临床报道的病例中总结得出,六味地黄丸可显著改善由骨质疏松引起的腰膝酸软、骨骼疼痛等症状,效率可达 85.4%。“左归丸”为“阳中求阴”的代表方,具有滋补肝肾、填精补髓之功。研究表明,左归丸可明显改善骨质疏松患者腰膝酸软无力等临床症状,可增加骨密度^[8]。

1.2 健脾益胃 脾为后天之本,肾精依赖脾精的滋养得以补充。脾虚则失运化,水谷之精微不能四布,四肢、脏腑、百骸则无充养,引起气血亏虚和肾虚^[9]。脾胃虚弱时,不仅胃肠对钙、磷等微量元素和蛋白质等各种营养物质的吸收降低,而且药物的吸收利用也会受到影响,因此,应用健脾益胃法在进一步增强胃肠对营养物质的利用度的同时还可以保证药物的充分吸收,使药物的功效得到发挥,提高临床疗效。归脾汤为健脾良方,具健脾养心之功,崔昕^[10]用归脾汤治疗骨质疏松症 112 例,患者经归脾汤治疗后骨盐含量明显增加,腰膝疼痛等症状得以缓解,归脾汤治疗骨质疏松效果明显。

1.3 疏肝解郁 肝藏血主筋,肾藏精主骨,肝肾同下焦,精血互化。肝主疏泄,肝气郁结,则气机不畅,就会影响血和津液的生成及运行,进而影响对筋骨的营养。另外气郁而化火,易灼伤肝阴而致肝阴不足,肝阴血亏虚,无以生精养骨,终致骨痿。因此可运用疏肝解郁之法调顺气机,促进血及津液的运行使筋骨得到濡养来治疗骨质疏松。一贯煎,具有滋阴疏肝之功效,主治肝气郁滞证有疏肝解郁之效。卢正等^[11],用一贯煎加味治疗更年期骨质疏松患者 80 例,结果一贯煎加味治疗后 E2、BMD 水平明显升高,表明一贯煎加味能明显改善更年期骨质疏松症状,其作用机制可能是升高血 E2 水平,从而达到改善骨质疏松的目的。

1.4 活血化瘀 血瘀是引起骨质疏松症的原因之一,气血亏虚可致血行不畅血流静止而成瘀,瘀血不仅对骨络失去了濡养作用,而且瘀积体内,严重影响气血的正常运行,使脏腑功能障碍,阻碍骨组织新血化生,导致骨组织功能活动失常,骨髓失养,最终导致骨质疏松症。因此予以活血化瘀之法,加速体内气血运转,营养骨髓改善骨质疏松。邹培等^[12]通过观察兔胫骨中段骨延长模型的组织学变化,发现服用由丹参、土鳖虫、红花等活血化瘀中药组成的长骨液的实验组动物毛细血管形成时间、数量及骨生成细胞的数量、出现的时间及部位都明显强于对照组,表明活血化瘀中药可促进和改善局部的血液循环,

增加生骨细胞的活性,从而促进骨组织的修复、骨生成细胞数量的增加和功能的活跃。

2 现代医学对中药治疗骨质疏松症的研究

中医药治疗骨质疏松症现代研究表明,OP 发病主要是由环境和遗传等多因素所致的骨吸收和骨形成失衡,即由破骨细胞和成骨细胞介导、多种细胞因子和信号分子共同参与的骨吸收与形成紊乱。随着现代医学方法的运用使得中医药治疗骨质疏松症摆脱了以往只能从临床症状作为观察指标的局限性,研究深入到细胞分子水平,使得中医药治疗骨质疏松的机制探讨更深入和全面。

2.1 可促使成骨细胞的增殖分化,增强成骨活动 成骨细胞是参与骨代谢的重要细胞,它与破骨细胞共同维持着骨代谢重建的平衡。骨溶解多于骨形成,在骨的重建过程中无法完全修复破坏的骨质,使其骨量不断减少、骨质量下降导致骨质疏松症的发生。因此,治疗骨质疏松的关键是扭转骨溶解多于骨形成的趋势,重塑骨代谢之间的平衡。研究证实中药淫羊藿可促进成骨细胞的增殖,能刺激成骨细胞增殖、增加成骨细胞数量和增强成骨细胞增殖能力从而改善骨质疏松^[13]。药理学研究^[14]发现健骨颗粒含药血清能恢复骨代谢平衡,促进体外培养成骨细胞的增殖,提高骨密度和增强骨生物力学性能。余兴华等^[15]用骨疏康颗粒含药血清对体外培养大鼠成骨细胞进行培养,发现骨疏康含药血清能明显加速成骨细胞周期,促进成骨细胞增殖。

2.2 能抑制破骨细胞的活性,使破骨活动减弱 李晶等^[16],通过观察 50 只 Wistar 去势大鼠骨组织形态学的变化,结果去势大鼠经过不同浓度的山茱萸总苷治疗后,各组的骨小梁面积和活性成骨细胞表面均有增高,活性破骨表面下降,表明山茱萸总苷可降低活性破骨细胞表达。

2.3 既抑制破骨细胞活性的同时,还促进成骨细胞的增殖 菟丝子可提高成骨细胞内碱性磷酸酶的活性,可以促进体外成骨细胞增殖和诱导体外培养破骨细胞凋亡,从而防治原发性骨质疏松症^[17]。实验研究表明二仙汤可以抑制破骨细胞活性,刺激成骨细胞生长,抑制高转换型骨代谢^[18]。另有研究表明^[19],骨松宝胶囊可促进成骨细胞的增殖与分化,抑制破骨细胞的吸收,缩短骨吸收周期,提高骨重建,从而防治骨质疏松。

2.4 可调节细胞因子分泌 细胞因子(Cytokine, CK)是免疫原、丝裂原或其他刺激剂诱导多种细胞产生的低分子量可溶性蛋白质,通过与细胞表面相

应的细胞因子受体结合而发挥生物学作用,具有调节固有免疫和适应性免疫、血细胞生成、细胞生长以及损伤组织修复等多种功能。研究表明^[20-21]蛇床子素可抑制成骨-破骨细胞共育体系中中成骨细胞 IL-6(白细胞素—6)mRNA 的表达;密骨片可刺激成骨细胞转化生长因子 $\beta 1$ (Transforming Growth Factor- β , TGF- β) 的分泌和合成,刺激调控相关通路,从而促进骨形成和抑制骨吸收。

2.5 能调节信号通路传导 骨质疏松相关信号通路的研究主要涉及 RANKL/RANK/OPG 信号通路、Wnt 信号通路、PTH 信号通路、NF- κ B 信号通路、PPAR- γ 信号通路,MAPK 信号通路等。中药可通过调节相关通路,有效促进骨代谢治疗骨质疏松。许兵等^[22],通过对 SD 大鼠行双侧卵巢切除术后予补肾活血颗粒灌胃,论证了激活经典 Wnt/13-catenin 信号通路是补肾活血颗粒防治骨质疏松症的可能作用机制。药理学研究^[23-24]表明,左归丸可改善去势大鼠的骨组织形态,其机理与通过调节成骨细胞 OPG, RANKL 的表达而抑制破骨细胞的形成和分化有关。张颖等^[25]通过实验表明千年健可通过促进成骨细胞及骨髓基质细胞 OPG 蛋白(OPG 对破骨细胞的生成则具有抑制作用),促进其凋亡及 mRNA 的表达来发挥治疗作用;另有研究证实^[26]中药复方二至丸对绝经后大鼠模型下颌骨的骨质疏松具有防治作用,其作用机制与 Wnt/LRP5/ β -catenin 经典信号通路有关。

2.6 具有类雌激素样作用 雌激素水平减少一直被认为是绝经后妇女骨质疏松症发生的重要原因,许多补肾中药都有类性激素样作用,发挥着抗骨质疏松作用。研究证实淫羊藿可以增加幼龄大鼠子宫重量,可升高血清中雌激素水平。丹参可减缓雌激素水平降低,抑制骨高转换;葛根素具有弱雌激素样活性^[27-29]。

3 讨论

中医药在治疗骨质疏松上尤其独特的优势:首先,骨质疏松症是一种多基因、多因素的全身代谢性疾病,其病理机制复杂,因此骨质疏松的治疗不能局限于某一方面,循证求因,整体防治才能取得好的效果。中医理论的特点是整体观念与辨证论治,再者,中药成分具有多样性,中药作用具有多靶性,使得中药在治疗骨质疏松方面有一定优势。其次,中药不良反应较少。另外,我国中草药资源丰富,价格低廉,患者逐渐认可,市场潜力巨大。另外随着现代医学的一些先进手段在中医药防治骨质疏松的基础研

究中的广泛应用,使得中医药治疗骨质疏松作用机制的探讨越来越科学化,为临床指导和规范用药提供了理论依据。

同时,我们也要正确认识中医药治疗骨质疏松需要解决的问题:1)目前临床研究大多数缺乏严格的临床对照,在对实验结果描述时常使用一些骨痛减轻、体征消失等定性语言描述疗效,缺乏客观量化的指标;2)目前对于中药及中药复方有效成分的研究还不全面,且由于中药生长自然环境和条件的不可控性,使得有效成分不完全一致,影响了中药的临床效果的稳定性。3)中医讲究辨证论治,需要根据病情的不同阶段及时调整用药,患者依从性和医生个人水平也会都影响治疗的效果。4)近年来,关于中药不良反应的报道日益增多,长期服用的毒性和不良反应需要进一步研究。

参考文献

- [1]刘忠厚.骨矿与临床[M].北京:中国科学技术出版社,2006.
- [2]Fitzpatrick LA. Arq Estrogen therapy for postmenopausal osteoporosis. Bras Endocrinol Metabol,2006,50(4):705-719.
- [3]彭丽红,马改霞.骨质疏松症的中医药治疗研究进展[J].西北药学杂志,2013,28(1):98-101.
- [4]郭海波,王丽丽,马如凤,等.骨质疏松的中医病因病机分析及其中医药治疗的前景探讨[J].世界科学技术-中医药现代化,2015,17(4):768-772.
- [5]梁旭燕,韩凤兰.青娥丸加减治疗绝经后骨质疏松症 30 例[J].中国煤炭工业医学杂志,2006,9(10):1101-1101.
- [6]牛煜.青娥丸治疗绝经后骨质疏松症疗效观察[J].深圳中西医结合杂志,2012,22(2):101-103.
- [7]李娟,袁婷婷.中药方剂防治骨质疏松症的研究概况[J].中国实验方剂学杂志,2014(6):233-238.
- [8]朱鹏.左归丸加味治疗绝经后骨质疏松症 47 例[J].实用中医药杂志,2006,22(10):620-621.
- [9]杨芳.骨质疏松症与中医脾虚证的关系探讨[J].山东中医药大学学报,2009,33(5):368-371.
- [10]崔昕.加味归脾汤对骨质疏松症的疗效[J].国外医学中医中药分册,1996,18(3):41-42.
- [11]卢正,刘凯顺.一贯煎加味治疗更年期骨质疏松症临床疗效观察[J].四川中医,2013,31(6):119-120.
- [12]ZHOU Pei,LI Junhui,ZHOU Zhongying,et al. Histological observation of bone growth fluid for improvement of osteogenesis in bone lengthening area Chinese Journal of Clinical Rehabilitation,2005,9(46):60-61.
- [13]宋士军,李建平,等.淫羊藿对成骨细胞增殖分化的影响[J].中国骨质疏松杂志,1999,5(2):70-71.
- [14]史传道,樊晓晨,邓海东.抗疏健骨颗粒对骨质疏松模型大鼠骨密度和骨生物力学的影响[J].河南中医,2012,32(7):831-833.
- [15]余兴华.骨疏康颗粒含药血清对成骨细胞增殖及细胞周期的影响[J].北京中医药,2010,29(12):953-955.

(下接第 1125 页)

- [6]李津,冯前进,宋强.复方葛根胶囊对 2 型糖尿病模型大鼠胰岛素受体表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2014,29(3):862-864.
- [7]王晓敏,谢斌,周志愉,等.丹栀逍遥散对糖尿病抑郁大鼠胰岛素受体和胰岛素底物-1mRNA 表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2011,31(7):1181-1183.
- [8]郑咏秋,葛争艳,金龙,等.降糖消脂片对 KK-Ay 糖尿病肥胖小鼠胰岛素受体及底物表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(3):175-179.
- [9]程海波,尚文斌,司晓晨.胰敏胶囊对 3 种胰岛素抵抗大鼠模型红细胞膜胰岛素受体的影响[J]. 中国医药学报,2004,19(5):282-285.
- [10]陈红宾,於兰,马丽焱.维吾尔族药糖尿病片的降血糖作用研究[J]. 北京针灸骨伤学院学报,1995,1(2):20-22.
- [11]陈红宾,江京俐,郭屹,等.血脂康的降血糖作用研究[J]. 北京针灸骨伤学院学报,1996,2(3):3-4.
- [12]谢梅林,朱路佳,陆群,等.消渴平降血糖作用研究[J]. 中成药,1996,18(10):28-30.
- [13]Kim JO, Kim KS, Lee GD, et al. Antihyperglycemic and antioxidative effects of new herbal formula in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. J Med Food, 2009, 12(4):728-735.
- [14]韩雪山,杨旭芳,包海花.黄连解毒汤对链脉佐菌素所致大鼠心肌损伤的保护作用研究[J]. 中国林副特产,2004,2(2):38-39.
- [15]戴卫波,王贤儿,梅全喜.黄连解毒汤抗感染作用的研究进展[J]. 2014,1(4):276-279.
- [16]苏爱锋,郭仲恒,卢景芬.降糖通脉宁对实验性糖尿病大鼠心室肌及肾组织 SOD 活性及 LPO 含量的影响[J]. 北京中医药大学学报,1995,18(2):30-31.
- [17]杨宏莉,张宏馨,李兰会,等.本草消渴丹对实验性糖尿病大鼠糖代谢酶活性的影响[J]. 时珍国医国药,2009,20(7):1615-1616.
- [18]孙延娜,柳春,冯晓帆,等.血竭乳剂对四氧嘧啶造模糖尿病小鼠己糖激酶及苹果酸脱氢酶活性的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2007,9(3):89-90.
- [19]付书婕,黄兴振,黄增琼,等.山麦胶囊的降血糖作用研究[J]. 中国药房,2013,24(39):3652-3655.
- [20]Tushar K. Bera, Debasis De, Kausik Chatterjee, et al. Effect of Diashis, a polyherbal formulation, in streptozotocin-induced diabetic male albino rats [J]. International Journal of Ayurveda Research, 2010, 1(1):18-24.
- [21]张耀文,郑欢,徐文光,等.护肾复方对 2 型糖尿病大鼠肾脏保护作用研究[J]. 湖北中医药大学学报,2014,16(4):8-13.
- [22]卢焕俊,金元哲,许青松.千金文武汤对糖尿病肾病大鼠血糖和肾功能的影响[J]. 山东医药,2014,54(33):17-19.
- [23]陈翠兰,张兴坤,车树强.糖肾康胶囊对糖尿病肾病Ⅲ期尿微量白蛋白的影响[J]. 天津中医药,2014,31(10):596-598.
- [24]符强,何立群,曹和欣.糖肾宁对糖尿病肾病大鼠脂质代谢及氧自由基的影响[J]. 上海中医药大学学报,2005,19(3):52-54.
- [25]孙峰俐,曹和欣,何立群.糖肾宁对糖尿病肾病大鼠肾组织 AGEs 与 ROS 的影响[J]. 上海中医药大学学报,2014,28(5):57-59.
- [26]魏芹,黄延芹,罗丹,等.补肾活血法中药(糖络通)防治糖返又病大鼠早期视网膜病变的实验研究[J]. 中医临床研究,2014,6(23):1-4.
- [27]罗向霞,张定华,史晓伟,等.糖网康对非增殖期糖尿病视网膜功能保护作用的实验研究[J]. 西部中医药,2014,27(8):11-14.
- [28]刘全生,裴喜萍.降低糖尿病并发症的中医药研究思路[J]. 中医药研究,1999,15(4):8-9.
- [29]潘洪平.葛根、牛磺酸及其复方制剂降血糖作用的研究进展[J]. 中成药,2002,24(3):221-224.

(2015-06-26 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 1121 页)

- [16]李晶,武峻艳,王慧明,等.山茱萸总苷对趋势大鼠骨组织形态学影响的实验研究[J]. 上海中医药杂志,2010,44(1):69-72.
- [17]刘悦,李晖,蔡曼玲.蛇床子、菟丝子及其复方对体外培养成骨细胞和破骨细胞的影响及血清药理学研究[J]. 中国药理通讯,2004,21(3):14-17.
- [18]熊昌盛,吴峰,何凤春,等.加味二仙汤颗粒剂防治去势大鼠骨质疏松症的实验研究[J]. 赣南医学院学报,2008,28(6):815-817.
- [19]张贵林,刘思源,任光友,等.骨松宝胶囊对维甲酸骨质疏松大鼠骨形态学和生化指标的影响[J]. 中药新药与临床药理,2004,15(4):250-252.
- [20]周赛男.蛇床子素对 OB-OC 共育体系中 OB 活性及 IL-6mRNA、Cbfal mRNA 的表达的影响[D]. 广州:暨南大学,2008.
- [21]夏远军,沈霖,谢晶,等.补肾中药密骨片对成骨细胞生长因子转化生长因子 $\beta 1$ mRNA 表达的影响[J]. 中国临床康复,2006,10(11):177-179.
- [22]许兵,季日旭,金红婷,等.补肾活血颗粒对去势大鼠骨组织 Wnt/p-Catenin 通路的影响研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(11):3400-3405.
- [23]刘梅洁,潘静华,李艳,等.左归丸对糖皮质激素所致骨质疏松大鼠血清中 BGP、IGF-1 含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(16):133-135.
- [24]LIU M J, Li Y, PAN J H, et al. Effects of Zuogui Pill on Wnt signaling transduction in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. J Traditional Chinese Medicine, 2011, 31(2):98-100.
- [25]张颖,刘梅洁,汪文莱,等.杜仲、千年健对去卵巢大鼠骨质疏松症的治疗作用及其机理探讨[J]. 中国中医基础学杂志,2011,17(9):960-962.
- [26]孙为,晏奇,施斌,等.二至丸对绝经后骨质疏松症大鼠下颌骨微结构及 Wnt 经典信号通路的影响[J]. 中国口腔种植学杂志,2013,7(2):104-105.
- [27]王大伟,邓秀兰,牛建昭,等.淫羊藿及淫羊藿苷在小鼠体内雌激素样作用的实验研究[J]. 北京中医药大学学报,2009,32(3):164-166.
- [28]周延萌,刘玉波,高允生.丹参酮对维甲酸致小鼠骨质疏松的防治作用[J]. 中国中药杂志,2010,35(21):2923-2926.
- [29]张伟,汤旭磊,田泉.葛根素雌激素样作用的实验研究[J]. 中国妇幼保健,2005,20(17):2243-2245.

(2016-01-13 收稿 责任编辑:张文婷)