六味地黄丸对肾阴虚型骨质疏松老年患者骨钙素及骨密度的影响

吴瑞锋　马胜利　于　乐
（陕西省铜川矿务局中心医院骨外科，铜川，727000）

摘要　目的：观察六味地黄丸对肾阴虚型骨质疏松老年患者的疗效及其对骨钙素、骨密度的影响。方法：选取我院 2012 年 1 月至 2014 年 1 月收治的 70 例肾阴虚型骨质疏松老年患者纳入研究，随机分为对照组和观察组，其中对照组每周口服 1 次阿仑膦酸钠，70 mg/次，观察组在对照组治疗方案基础上加用六味地黄丸，1 丸/次，2 次/d。2 组均以 28 d 为 1 个疗程，连续使用 6 个疗程，检测治疗前后患者骨钙素、骨密度水平的变化情况。并用生活质量量表（36-items Short form Health Survey Scale，SF-36）评估患者治疗后的生活质量。结果：1）观察组 SF-36 量表中 8 个维度评分均明显提高，与治疗前及对照组治疗后比较，差异均有统计学意义（$P<0.01$）。2）2 组治疗后第 1-4 腰椎（L_1-L_4）和股骨颈、总髋部的骨密度与治疗前相比均具统计学意义（$P<0.05$），其中观察组治疗后骨密度远高于对照组（$P<0.05$）；对照组与观察组在治疗后的 t 值均显著高于治疗前（$P<0.05$），且观察组显著高于对照组（$P<0.05$）；3）2 组治疗后外周血清骨钙素的浓度均有上调，与治疗前比较差异有统计学意义（$P<0.05$），其中观察组上调的趋势较对照组明显，差异有统计学意义（$P<0.05$）。结论：六味地黄丸可能通过骨密度及骨钙素的合成来改善肾阴虚型骨质疏松患者的生活质量。

关键词　骨质疏松；肾阴虚型；六味地黄丸；骨钙素；骨密度

The Impact of Six-Ingredient Rehmannia Pill on Osteocalcin and Bone Mineral Density in Patients with Kidney Yin Deficiency Type Senile Osteoporosis

Wu Ruifeng, Ma Shengli, Yu Le
(*Orthopedic Surgery Department*, *Mining Bureau Central Hospital of Tongchuan*, *Tongchuan* 727000, *China*)

Abstract　**Objective**: To observe the curative effect of Six-Ingredient Rehmannia Pill on the patients with kidney yin deficiency type senile osteoporosis and its influence on osteocalcin and bone mineral density. **Methods**: A total of 70 cases of the patients with kidney yin deficiency type senile osteoporosis in our hospital were randomly divided into the control group and the observation group, the control group had oral alendronate once a week, 70 mg each time, the observation group had Six-Ingredient Rehmannia Pill on the basis treatment of the control group, 1 pill at a time, twice a day. Both of the two groups had 28 days′ treatment, continuous six courses of treatment, osteocalcin and bone mineral density changes were detected before and after treatment. And quality of life scale (36-items short form health survey scale, SF-36) was adopted to evaluate the quality of live on the patients after treatment. **Results**: 1) Eight dimensions of SF-36 scale scores in the observation group were significantly improved, compared with before treatment and the control group after the treatment, the differences were with significant statistical significance ($P<0.01$). 2) BMD of lumbar spine(L1-L4), the femoral neck, and total hip of the two groups after treatment were statistical different compared with before treatment ($P<0.05$), bone mineral density of the observation group were much higher than the control group after treatment ($P<0.05$); T value in the control group and the observation group after treatment were significantly higher than before treatment ($P<0.05$), and the observation group were significantly higher than control group ($P<0.05$); 3) The peripheral blood concentration of osteocalcin raised significantly in the two groups after treatment, ($P<0.05$), the results in the observation group was significantly better than the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Six-Ingredient Rehmannia Pill can improve quality of life in the patients with kidney yin deficiency type osteoporosis, by the synthesis of bone mineral density and osteocalcin.

Key Words　Osteoporosis, Kidney yin deficiency type, Six-Ingredient Rehmannia Pill, Osteocalcin; Bone mineral density
中图分类号：R274.9　　**文献标识码**：A　　**doi**：10.3969/j.issn.1673－7202.2016.10.028

随着人口的老龄化，骨质疏松症（Osteoporosis，OP）发病率不断增加，根据临床流行病学调查可知，美国约有 1 400～2 500 万人患有骨质疏松症，因骨质疏松骨折者超过 800 万[1]。每年用于骨质疏松症费用高达 100 亿美元，无论对社会还是患者家庭都是一种沉重负担。在我国骨质疏松亦已然成为危害

基金项目：陕西省科技计划项目（编号：2014K11-01-01-18）

公共健康的严重问题之一[2]。OP 在中医学中属“骨痿”“骨枯”“骨痹”等范畴,通过对文献的大量学习[3-4],我们可知肾阴虚型是 OP 中发生率最高的证型,于是我们采用具有滋阴补肾的六味地黄丸对肾阴虚型 OP 患者进行治疗,并尝试探讨该药对患者骨密度及骨钙素的影响,具体情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2012 年 1 月至 2014 年 1 月 OP 患者 70 例,其中男 42 例,女 28 例。所有入组患者均符合以下诊断标准[5]:1)使用骨密度测量腰椎、股骨颈、总髋部,任何一处骨矿密度(BMD)T≤ -2.5;2)近 90 d 内未服用影响骨代谢的药物;3)排除甲状腺、心脑肾等重大脏器疾病;4)排除原发性或转移性骨肿瘤、结缔组织疾病。本研究方案经过医院伦理学委员会审查批准。70 例患者随机分成对照组和观察组,各 35 例,2 组性别、年龄、病程等一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料的比较

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)
		男(%)	女(%)		
对照组	35	15(42.86)	20(57.14)	77.77 ± 3.31	2.4 ± 1.09
观察组	35	18(51.43)	17(48.57)	76.58 ± 3.42	2.3 ± 1.12
P			0.83	0.54	0.61
χ^2/t			3.29	4.13	3.98

1.2 治疗方法 对照组:口服阿仑膦酸钠(惠氏-百宫制药有限公司生产,商品名:福善美,国药准字 J20130085,规格 70 mg/片),1 次/周,70 mg/次。观察组:在对照组治疗方案基础上加用六味地黄丸[荣昌制药(淄博)有限公司,国药准字 Z37021054],1 丸/次,2 次/d。2 组均以 28 d 为 1 个疗程,连续使用 6 个疗程。

1.3 检测方法及观察指标

1.3.1 生活质量评定 采用 WHO 生活质量量表(36-items Short form Health Survey Scale,SF-36)评估患者生活质量,此调查问卷共涉及躯体健康和精神健康方面 36 个条目,是目前公认的最为常用的生命质量标准化测量工具[6],该量表细分为 8 个维度,均以百分制评分,分别为:躯体功能、躯体角色、躯体疼痛、总体健康、精力、社会功能、情绪角色、心理健康,各项计分采用累加法,并记录其原始积分,根据公式:标准分 =(原始积分-该项最低分值)×100/(该项最高分值-该项最低分值),转化为标准积分(百分制),经标准化转换后,上述各项的最终得分均在 0 ~100 分以内,平均得分为综合评分,评分与生活质量呈正相关关系。

1.3.2 骨密度检测 采用日本阿洛卡骨密度仪 ALOKA 对 2 组患者治疗前后第 1-4 腰椎(L_1-L_4)和股骨颈、总髋部的骨密度(BMD)[7],该仪器精密误差 < 0.85%,利用自身配置软件用数字化处理方式对所检测数值进行分析处理,数据参考中国人、欧美人数据库,不含耦合剂。通常用 T-Score(t 值)表示,即 t 值 ≥ -1.0 为正常,-2.5 < T 值 < -1.0 为骨量减少,t 值 ≤ -2.5 为骨质疏松[8]。

1.3.3 骨钙素(BGP)的表达情况 干预成骨细胞 48 h 后,将收集的细胞在 4 ℃条件下进行 3 000 × g 离心 5 min 后用高压枪头吸取离心后的上清液,使用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,利用抗原、抗体的特异性反应与酶对底物的高效催化作用相结合原理进行相关因子浓度的检测,具体步骤如下:用 0.05 M PH 9.6 碳酸盐包被缓冲液将抗体稀释至蛋白质含量为 1 ~10 μg/mL。在每个聚苯乙烯板的反应孔中加 0.1 mL,4 ℃过夜。次日,弃去孔内溶液,用洗涤缓冲液洗 3 次,3 min/次。加一定稀释的待检样品 0.1 mL 于上述已包被之反应孔中,置 37 ℃孵育 1 h。然后洗涤。同时做空白孔,阴性对照孔及阳性对照孔。随后在各反应孔中加入新鲜稀释的酶标抗体(经滴定后的稀释度)0.1 mL。37 ℃孵育 0.5 ~1 h,洗涤。再于各反应孔中加入临时配制的 TMB 底物溶液 0.1 mL,37 ℃ 10 ~30 min。于各反应孔中加入 2 M 硫酸 0.05 mL。试剂盒由广州达安基因股份有限公司提供,显色后采用 492 nm 波长,TMB 反应产物检测需要 450 nm 波长。检测时一定要首先进行空白孔系统调零,用测定标本孔的吸收值与一组阴性标本测定孔平均值的比值(P/N)表示。以空白对照孔调零后测各孔 OD 值,若大于规定的阴性对照 OD 值的 2.1 倍,即为阳性。操作过程全部按照试剂盒说明书进行检测。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 分析软件进行统计学处理,计量资料以(均数 ± 标准差)表示,组间比较当方差齐时采用方差分析或 t 检验,不齐采用秩和检验;组内用配对 t 检验进行组间分析。计数资料采用非参数卡方等检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 六味地黄丸对阴虚型骨质疏松患者生活质量的影响 观察组 SF-36 量表中 8 个维度评分均明显提高,与治疗前及对照组治疗后比较,差异均有显著

表 2　2 组治疗前后对生活质量量表 SF-36 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别		躯体功能	躯体角色	躯体疼痛	总体健康	精力	社会功能	情绪角色	心理健康
观察组	治疗前	17.25 ±6.69	10.47 ±4.27	15.47 ±5.32	14.28 ±4.72	13.73 ±6.77	9.41 ±4.21	10.71 ±6.39	21.25 ±8.34
	治疗后	29.36 ±5.12 *#	17.27 ±5.76 *#	23.33 ±4.23 *#	22.35 ±4.52 *#	29.21 ±5.31 *#	17.35 ±5.33 *#	19.53 ±6.46 *#	29.44 ±9.01 *#
对照组	治疗前	16.42 ±5.79	11.15 ±4.31	16.33 ±4.03	14.68 ±6.12	12.98 ±7.97	8.49 ±6.52	11.43 ±6.22	20.11 ±7.94
	治疗后	22.44 ±5.89 *	14.44 ±5.81 *	19.62 ±5.01 *	19.51 ±4.92 *	23.26 ±6.11 *	13.85 ±5.45 *	15.28 ±4.86 *	21.64 ±8.90 *
F		5.29	6.18	4.35	7.25	6.19	4.29	4.55	6.19
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：与治疗前比较，* $P<0.05$；与对照组比较，# $P<0.05$。

性统计学意义（$P<0.01$）。见表 2。

2.2　2 组患者治疗前后骨密度的变化　2 组患者经过 6 个疗程的治疗后股骨颈（Neck）、总髋部和腰椎（L2～L4）的骨密度（BMD）均有一定程度的升高，治疗后观察组各部位的 BMD 上调趋势较对照组明显，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。见表 3。

表 3　2 组患者治疗前后骨密度变化($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
L_1-L_4（g/cm³）	0.66 ±0.08	0.73 ±0.12 *	0.65 ±0.12	0.84 ±0.16 *#
股骨颈（g/cm³）	0.53 ±0.16	0.79 ±0.13 *	0.53 ±0.15	0.87 ±0.12 *
总髋部（g/cm³）	0.54 ±0.09	0.81 ±0.18 *	0.56 ±0.18	0.91 ±0.21 *#
t	3.44	1.28	2.19	3.44

注：* 表示与治疗前比较 $P<0.05$，# 表示与对照组比较 $P<0.05$。

2.3　六味地黄丸对 2 组患者 BGP 表达的影响　采用 Elisa 法检测 2 组患者治疗前后外周血清骨钙素的表达，2 组治疗后外周血清骨钙素的浓度均有上调，与治疗前比较差异具有统计学意义（$P<0.05$），其中观察组上调的趋势较对照组明显，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见图 1。

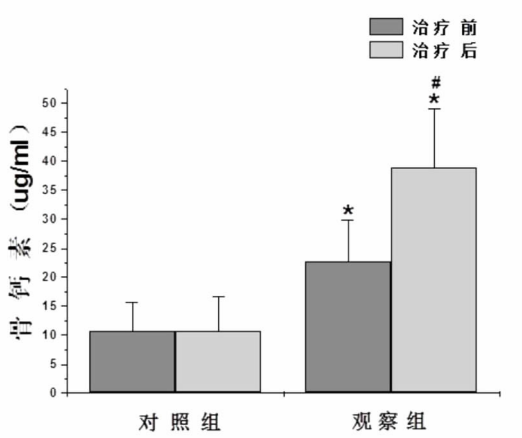

图 1　各组治疗前后外周血清中骨钙素表达的比较

3　讨论

OP 是目前临床上的一种常见病、多发病，常发于 50 岁以后和绝经期前后的老年人，骨质疏松可导致不同程度的疼痛，甚至会引起骨骼畸形而导致患者丧失部分功能。目前关于骨质疏松治疗方案的研究方兴未艾，药物种类亦是百花齐放，阿仑膦酸钠属于第 3 代磷酸盐烃骨吸收抑制剂，主要沉积在骨吸收部位的破骨细胞内，抑制其产生破骨细胞活化因子，使活性破骨细胞的数量减少。由于破骨细胞活性受到抑制，使骨转换降低，骨重建点的数量减少，并在重建点骨的形成大于骨的吸收，阻止骨质溶解，使骨密度增加，抑制骨的吸收和钙化。有相关临床研究表明，阿仑膦酸钠治疗 OP 3 个月即可明显提高全身各部位的骨密度，治疗 1 年以上即可显著降低腰椎骨折危险性。本研究结果显示经过为期 6 个疗程阿仑膦酸钠的口服，对照组患者生活质量有明显改善。美国医学结局研究组和波士顿健康研究研制开发的 SF-36 量表，已经证实该量表的信效度和可行性[11]，现已成为国际上应用最广泛的一种生活质量量表，共分 36 个条目，全面概括了生理、心理及社会等方面的内容。有文献表明[9]骨质疏松患者的生活质量与病情严重程度、疼痛程度呈正相关。本研究结果显示：观察组 SF-36 量表中 8 个维度评分均明显提高，与治疗前及对照组治疗后比较，差异均有显著性统计学意义（$P<0.01$），六味地黄丸治疗能够提高骨质疏松患者的生活质量。

中医学并无骨质疏松的病名，《黄帝内经》始有“骨痿”“骨枯”“骨痹”的记载，书中对其病因病机及临床表现均进行归纳总结。《素问·宣明五气论》云：“五藏所主……肾主骨”。“肾脉微滑为骨痿，坐不能起，起则目无所见”。古人认为肾为先天之本，主骨生髓，主生长及生殖，机体骨的生长有赖于髓的充盈及滋养，而肾气足才可充盈骨髓，才可促进骨生长，因此骨病与肾关系密切。老年人群因年老体弱，肾气亏虚，髓海不足，骨衰不坚而出现骨质疏松，因此在“肾主骨”中医理论的指导下我们认为补肾是治疗老年性骨质疏松的靶向。肾阴乃机体一身阴液只基础，具有滋润、濡养全身脏腑组织、骨骼的作用，一旦肾阴不足则机体失养，精血不足，肾阳无制而相火妄动。我们通过查阅大量文献得知肾阴虚型是骨质疏松的主要证型，治疗肾阴虚型骨质疏松对临床具有重要意义。六味地黄丸始载于《小儿

药证直诀》,是滋养肾阴的经典方,目前仍被广泛运用于临床,由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓组成,方中熟地黄为滋阴补肾,填精益髓,壮水之主以为君。山茱萸之色赤入心,味酸入肝者,从左以纳于肾补养肝肾,并能涩精,取"肝肾同源"之意;山药山药之色白入肺,味甘入脾者,从右以纳于肾,可补益脾阴,亦能固肾,共为臣药。三药配合,肾肝脾三阴并补,是为"三补",但熟地黄用量是山茱萸肉与山药之和,故仍以补肾为主。泽泻利湿而泄肾浊,并能减熟地黄之滋腻;茯苓淡渗脾湿,并助山药之健运,与泽泻共泄肾浊,助真阴得复其位;牡丹皮清泄虚热,并制山茱萸之温涩。三药称为"三泄",均为佐药。六位合用,三补三泻,其中补药用量重于"泻药",是以补为主;肝、脾、肾三阴并补,以补肾阴为主,这是本方的配伍特点[10-15]。本研究利用具有滋养肾阴作用的六味地黄丸进行治疗干预,结果显示观察组在改善生活质量方面明显优于对照组,这说明六味地黄丸治疗老年性骨质疏松症具有理想疗效。

近年来不少学者基于中医理论体系,以现代科学检测手段为媒介,从不同视角探讨中医药促进骨病的机制[16-18]。在本研究我们对 2 组治疗前后骨密度进行测定,结果显示 2 组患者骨密度均有不同程度的提高,骨密度是骨质量的一个重要标志,反映骨质疏松程度,预测骨折危险性的重要依据,因此我们认为干预手段增加了骨质疏松患者的骨量,减少了骨折风险。并且我们发现来那个组患者治疗后外周血清 BGP 水平均有上调,BGP 是一种由成骨细胞合成和分泌的非胶原蛋白,其在调控软骨矿化发挥重要作用,研究中我们还发现六味地黄丸可增加患者外周血 BGP 浓度上调的趋势,这说明了六味地黄丸提高了成骨细胞的矿化能力,促使胶原钙化,从而达到增加骨量的目的。

总之,我们认为六味地黄丸对肾阴虚型骨质疏松有理想治疗效果,其可明显改善患者的生活质量,其治疗机制可能与提高了成骨细胞的矿化能力,促使胶原钙化,从而增加骨量有关。

参考文献

[1]谢雁鸣,宇文亚,董福慧,等. 原发性骨质疏松症中医临床实践指南(摘录)[J]. 中华中医药杂志,2012,27(7):1886-1890.

[2]席世珍. "运动、饮食"模式对原发性骨质疏松症的护理体会[J]. 按摩与康复医学(中旬刊),2012,3(2):139-139.

[3]李裕明,邓波. 甲状旁腺激素在骨质疏松症治疗中的作用[J]. 临床内科杂志,2009,26(3):152-154.

[4]杨文领,朱宁,郑丹侠,等. 维持性血液透析患者骨质疏松的患病情况及危险因素[J]. 中国骨质疏松杂志,2008,14(11):808-813.

[5]车革方. 骨肽联合降钙素治疗原发性骨质疏松症[J]. 中国实用医药,2014,9(2):154-155.

[6]王庆甫,黄沪. 膝关节骨性关节炎的 X 线影像学分析[J]. 中国骨伤,2000,13(6):348-349.

[7]睦承志. 骨碎补总黄酮对老年性骨质疏松症成骨作用影响的临床与实验研究[D]. 福州:福建中医学院,2008.

[8]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 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-17.

[9]陶怡,沈涛,马晖. 熟地黄及其不同配伍药对治疗糖尿病大鼠骨质疏松的药效比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(8):249-251.

[10]Newnham EA, Harwood KE, Page AC. Evaluating the clinical significance of responses by psychiatric inpatients to the mental health subscales of the SF-36[J]. J Affect Disord, 2007, 98(1-2):91-7.

[11]黄姵慈,马勇. 中医治疗原发性骨质疏松症组方配伍规律探析[J]. 世界中西医结合杂志,2012,7(11):926-928.

[12]李前龙,冯鑫. 六味地黄汤治疗老年性骨质疏松症 38 例[J]. 长春中医药大学学报,2009,25(3):372-373.

[13]周萍. 魏群. 六味地黄丸治疗老年男性骨质疏松疗效观察[J]. 陕西中医,2014,35(10):1327-1328.

[14]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.

[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.

[16]徐建平,郭文荣. 骨折愈合影响因素及中医药治疗的研究进展[J]. 生物骨科材料与临床研究,2010,7(6):35-37.

[17]王力,郑甦,杨凤云,等. 壮筋续骨汤对大鼠成骨细胞 ALP 比活性、BGP 含量和 Cbf l 基因表达影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2008,16(12):24-26.

[18]王力,郑甦,杨凤云,等. 壮筋续骨汤促进大鼠胫骨骨折愈合:RT-PCR 法检测核心结合子 α1 基因表达的验证[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(20):3678-3681.

(2016 - 06 - 16 收稿 责任编辑:王明)