

骨松健骨方对绝经后骨质疏松症(肝肾阴虚证)患者骨密度及骨代谢指标的影响

范鑫梅¹ 陆成龙² 孔西建¹

(1 河南省洛阳正骨医院, 洛阳, 471002; 2 湖南中医药大学, 长沙, 410208)

摘要 目的:研究骨松健骨方对绝经后骨质疏松症(肝肾阴虚证)患者骨密度及骨代谢指标的影响。方法:收集河南省洛阳正骨医院骨质疏松科门诊2013年9月至2014年9月参与临床观察的试验病例60例,采用随机、平行对照研究方法,治疗组30例,服用骨松健骨方;对照组30例,服用左归丸。观察治疗后2组病例骨密度及骨代谢指标BALP、 β -CTX的改善情况。结果:治疗前后比较,骨松健骨方可有效抑制骨吸收($P < 0.05$);防止骨密度下降,总有效率为89.29%。治疗组与对照组比较,骨松健骨方疗效优于左归丸($P < 0.05$)。结论:骨松健骨方可有效抑制骨吸收、防止骨密度下降。

关键词 骨松健骨方;绝经后骨质疏松症;骨密度;骨代谢指标

Effects of Gusong Jiangu Decoction on Bone Mineral Density and Bone Metabolism Markers in Postmenopausal Osteoporosis of Liver-Kinney Yin Deficiency Type

Fan Xinmei¹, Lu Chenglong², Kong Xijian¹

(1 Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province, Luoyang 471002, China; 2 Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Gusong Jiangu Decoction on the bone mineral density and bone metabolism markers for patients with postmenopausal osteoporosis of liver and kidney yin deficiency syndrome. **Methods:** A total of 60 patients who participated in the clinical observation in osteoporosis department in Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province were collected during 2013 September to 2014 September divided into two groups with 30 patients in each group. Patients in experiment group were treated with Gusong Jiangu Decoction, while patients in the control group contained took Zuoguiwan Capsule. T bone mineral density and bone metabolism markers, including BALP and β -CTX, were investigated after the treatment. **Results:** Gusong Jiangu Decoction inhibited the bone absorption efficiently ($P < 0.05$) and prevented the decrease of bone mineral density. The total effective rate was 89.29%. Compared the control group, the effects of Gusong Jiangu Decoction was better than that of the Zuoguiwan capsule for postmenopausal osteoporosis of the liver-kidney yin deficiency type ($P < 0.05$). **Conclusion:** Gusong Jiangu Decoction may inhibit the bone absorption and prevent the decrease of bone mineral density.

Key Words Gusong Jiangu Decoction; Postmenopausal osteoporosis; Bone mineral density; Bone metabolism marker

中图分类号:R274.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.022

绝经后骨质疏松症(Postmenopausal Osteoporosis, PMOP, 原发性骨质疏松症I型)是指绝经后妇女因卵巢功能衰退,雌激素水平下降而引起的以单位体积内骨量减少、骨组织显微结构退化、骨强度降低等为特征的全身性代谢性骨病^[1]。据统计,目前骨质疏松症的发病率紧随癌症、心血管病和糖尿病,位居世界第四^[1]。随着老龄化社会的到来,这种与年龄增长有关的疾病仍将大幅度上升,将是医务工作者面临的巨大挑战^[2]。研究表明绝经后妇女原发性骨质疏松症的发病率较高,临床中医证型分布规律以肝肾阴虚型最为多见^[3]。正常情况下骨形成和骨

吸收2个过程耦连协同进行,骨质疏松时,骨吸收大于骨形成量,导致骨量下降。中药在骨质疏松症的治疗上有其独特优势,辨证施治和综合治疗手段的运用能有效地改善患者的临床症状;学者研究发现补肾中药有效成分有促进骨形成,抑制骨吸收的作用^[4-6]。

我院在继承和运用平乐正骨学术思想的基础上,结合现代中医学研究成果,对本病整体辨证,辨病与辨证相结合,针对肝肾阴虚证患者,以滋肾填精、活血通络为治法,拟定骨松健骨方进行治疗。本文就骨松健骨方在临床中对骨代谢、骨密度的疗效

进行总结,结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集河南省洛阳正骨医院骨质疏松科门诊2013年9月至2014年9月参与临床观察的试验病例60例,采用随机、平行对照研究方法,分为治疗组30例,服用骨松健骨方。对照组30例,服用左归丸。试验期间共计脱落病例3例,治疗组2例,对照组1例。2组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考WHO标准及中国老年学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组制定的《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)》(中国骨质疏松杂志,2000年第6卷第1期,1~3页)制定如下诊断标准:1)骨密度检测:以双能量X线吸收法(DEXA)为手段。 $\geq -1SD$:正常; $-1SD \sim -2SD$:骨量减少; $\leq -2SD$ 以上:骨质疏松症; $\leq -2SD$ 以上:伴有一处或多处骨折,为严重骨质疏松症; $\leq -3SD$ 以上:无骨折,也可诊断为严重骨质疏松症。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]制定的肝肾阴虚证证候如下。1)主症:腰脊疼痛,下肢酸软或肌肉疼痛;2)次症:头晕目眩,步履艰难,不能持重,口燥咽干,五心烦热,耳鸣,盗汗颧红;3)舌脉:舌质红或淡或绛,或有裂纹,苔少或黄,脉细数。凡具备主症1项,兼次症2项以上,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 年龄 ≤ 65 岁的女性,自然绝经2年以上;符合原发性骨质疏松症西医诊断标准者;符合中医肝肾阴虚证证候诊断标准;骨折病史3年以上,且未再发生骨折;自愿参试,签署知情同意书,并能接受试验药物。

1.4 排除标准 不符合上述西医诊断及中医辨证标准;年龄在65岁以上绝经后女性;合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者(肝功能ALT为正常值上限1.5倍以上;肾功能Cr > 133 mmol/L);合并新鲜骨折及严重多处骨折患者;过敏体质或对组成本药物已知成份过敏者;近3个月内采用激素替代治疗(HRT)和使用降钙素、双磷酸盐等防止骨质疏松症的药物;近1个月内参加过其他临床试验者。

1.5 治疗方法 为方便患者服用,我们将骨松健骨方制成丸剂,均由河南省洛阳正骨医院制剂室制备,规格:6 g/袋,10袋/盒。治疗组:骨松健骨丸,6 g/

次,2次/d,口服;疗程均为12周。对照组:左归丸,9 g/次,2次/d,口服;疗程为12周。左归丸河南省宛西制药股份有限公司生产,国药准字Z41020696。规格:0.5 g/粒,40粒/盒。观察周期为12周。

1.6 观察指标 骨密度:采用双能X线骨密度测定仪(美国HOLIGIC公司,型号Delphi A,S/N45254),测定正位腰椎L1-L4的BMD值、 t 值。用药前(0周)、用药后(12周)各观测1次。骨代谢指标:骨形成指标:骨特异性碱性磷酸酶(Bone Alkaline Phosphatase, BALP);骨吸收指标:血清I型胶原交联C端肽(Serum Cross-linked Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX);用药前(0周)、用药后(12周)各观测1次。检测试剂采用英国IDS公司生产的BALP和 β -CTX试剂盒,均为酶联免疫(ELISA)检测法, BALP批内差 $< 10\%$ 、批间差 $< 10\%$, β -CTX批内差 $< 6\%$ 、批间差 $< 10\%$ 。BALP参考范围:绝经妇女3.8~22.6 $\mu\text{g/L}$; β -CTX参考范围:绝经妇女0.142~1.351 ng/mL。

1.7 疗效评定标准 对治疗前后骨密度BMD值、 t 值、骨形成指标、骨吸收指标进行组内、组间比较;对骨密度变化率进行组间比较。骨密度变化率= $[(\text{治疗后骨密度}-\text{治疗前骨密度}) \div \text{治疗前骨密度}] \times 100\%$ 。显效:骨密度变化率大于等于骨密度最小显著变化值;有效:骨密度变化率在正负骨密度最小显著变化值之间;无效:骨密度变化率小于负骨密度最小显著变化值。

1.8 统计学方法 统计治疗前后疗效观察指标,采用SPSS 17.0软件分析,计量资料用均数加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内及组间计量资料比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。骨密度变化率分析计算2组有效率差值的95%单侧可信区间。

2 结果

2.1 骨密度、骨代谢指标变化分析 治疗前治疗组、对照组的腰椎BMD值、 t 值、BALP、 β -CTX比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗组、对照组治疗12周后, β -CTX水平均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中治疗组 β -CTX下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组、对照组治疗前后腰椎BMD值、 t 值无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示骨松健骨方有效抑制骨吸收的作用,且较左归丸作用明显。见表1。

表1 治疗前后腰椎BMD值、t值、BALP、 β -CTX的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	BMD值		t值		BALP		β -CTX	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组(28例)	0.693 ± 0.133	0.697 ± 0.138	-3.013 ± 1.047	-2.922 ± 1.065	28.567 ± 10.073	26.106 ± 10.174	1.011 ± 0.561	0.656 ± 0.428*
对照组(29例)	0.706 ± 0.215	0.711 ± 0.269	-3.069 ± 0.984	-2.936 ± 0.969	26.588 ± 9.426	25.360 ± 7.992	0.997 ± 0.414	0.935 ± 0.467

注:与治疗前比较,* $P=0.0007$, $t=3.5217$;与对照组比较, $P=0.0088$, $t=2.6895$ 。

2.2 骨密度变化率分析 治疗组显效率为12.29%,总有效率89.29%,对照组显效率为10.34%,总有效率65.51%,组间比较疗效差异有统计学意义($P<0.05$)。说明骨松健骨方防止骨密度下降疗效较明显。见表2。

表2 2组治疗后骨密度变化率的比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	28	4(12.29%)	21(75%)	3(10.71%)	44(89.29%)*
对照组	29	3(10.34%)	16(55.17%)	10(34.48%)	11(65.51%)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

现代医学认为,雌激素水平降低是PMOP发病的首要原因^[8]。雌激素可以直接作用于成骨细胞上的雌激素受体,改善骨代谢状态,调节成骨和破骨细胞的活性;同时雌激素亦可抑制甲状旁腺介导的骨吸收,加快1,25(OH)₂D₃在肾脏的合成,增加肾小管、小肠对钙的重吸收,刺激成骨细胞,加速骨形成;当雌激素水平降低时,雌激素受体的作用将减弱,成骨细胞与破骨细胞活性均可增加,骨重建速率加快,随着成骨细胞的凋亡,致骨形成和骨吸收失衡^[9]。研究表明,调节成骨和破骨动态平衡的信号系统较繁杂,常需多种细胞因子协同参与调节^[10]。骨质疏松症是一种多基因病,与遗传、环境和生活方式密切相关^[11-12],任何作用于成骨细胞、破骨细胞或骨基质的物质成分均可对骨质疏松症有一定治疗作用。因此,我院对本病辨证施治,针对绝经后女性临床常见证型肝肾阴虚证,拟定骨松健骨方进行治疗,经近1年临床观察,证实骨松健骨方可有效抑制骨吸收,防止骨密度下降,从而降低脆性骨折发生率。

骨强度主要由骨密度和骨质量决定,骨质量包括骨转换、骨矿化程度和微骨折等,其中骨转换是骨强度的决定因素,能影响形成骨质量的各种影响因素;而骨转换过程则是通过骨代谢标志物反映出来,间接反应成骨细胞和破骨细胞活性。骨代谢标志物是骨组织本身的分解与合成的产物,简称骨标志物。其中BALP是骨形成标志物, β -CTX是骨吸收标志物。骨代谢标志物可动态监测患者用药后骨形成、骨吸收状态的变化情况,有助于判断患者骨转换率、

评价疗效。

本文统计数据显示骨松健骨方可有效抑制骨吸收,在一定程度上降低骨转换;但对骨形成的作用并不显著,考虑可能与绝经后女性雌激素水平下降较快,以及骨吸收与骨形成间的偶联有关。在改善骨密度方面,虽然BMD值、t值经统计分析无明显变化,但骨密度变化率经统计分析,80%以上病例无明显下降,12.29%骨密度明显升高,提示本方能防止骨密度下降,在升高骨密度方面也具有一定疗效,今后需扩大样本量、延长治疗周期,进一步研究其在提高骨密度方面的作用。本文通过观察骨代谢标志物及骨密度的变化,证实骨松健骨方可有效改善PMOP患者的骨强度。可有效降低骨吸收,防止骨密度下降。对于绝经后骨质疏松症(肝肾阴虚证)患者骨松建骨方较左归丸疗效更显著。

方中主要药物淫羊藿、熟地黄、山茱萸等的抗骨质疏松活性均已被现代药理实验证实,如Peng等^[13]研究发现淫羊藿黄酮可促进骨髓基质细胞向成骨细胞分化,抑制其向脂肪细胞分化,显著提高去卵巢大鼠的骨密度。盛莉等^[14]研究发现熟地黄水煎液可抑制骨吸收,延缓去卵巢大鼠骨量丢失。崔维利等^[15]发现山茱萸水提液能显著提高小鼠的骨钙、骨磷含量,抑制骨吸收,提高小鼠骨密度,具有类雌激素样作用。在骨松健骨方组方过程中,以补肾药为基础,针对肝肾阴虚证施治,配合补肝、活血中药,达到治疗效果。左归丸是已被批准上市的滋肾补阴的有效药物,可改善患者临床症状、提高骨密度^[16],具有增加去卵巢大鼠模型股骨颈骨密度的作用^[17]。该药主要用于治疗真阴不足证,本文中肝肾阴虚证与真阴不足证较接近,而骨松健骨方对PMOP患者针对性更强,因此疗效优于左归丸。

参考文献

- [1]刘忠厚.骨质疏松学[M].北京:科学出版社,1998:529.
- [2]Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2007, 357(9):905-916.
- [3]徐祖健,汪付,尹思源,等.绝经后妇女原发性骨质疏松症辨证分型与症候特征的探讨[J].中医正骨,2008,20(11):1-2.
- [4]郭靠山,李蒙,李瑞玉.补肾中药对成骨细胞作用研究进展[J].现代中西医结合杂志,2012,21(4):448-450.

[5]沈霖,杜靖远,曾晖,等.补肾方对成骨细胞生长因子 TGF-β1mRNA 表达的影响[J].中医正骨,2010,13(5):3-5.

[6]高璐,郑洪新,陈谊敬,等.补肾中药成分配伍调控 RUNX2、OSX 对大鼠 BMSCs 成骨分化的影响[J].世界中西医结合杂志,2014,9(4):425-429.

[7]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:356-360.

[8]王文华,董春英,陈文君,等.绝经后妇女骨质疏松治疗方法的探讨[J].河北医学,2009,15(9):1006-1233.

[9]Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss[J]. Radiol Clin North Am,2010,48(3):483-505.

[10]邹世恩,张绍芬.雌激素对成骨细胞和破骨细胞凋亡的调节机制[J].现代妇产科进展,2006,15(7):201-202.

[11]Zupan J, Mencei-Bedrac S, Jurkovic-Mlakar S, et al. Gene-gene interactions in RANK/RANKL/OPG system influence bone mineral density in postmenopausal women[J]. Molecular Biology,2010,118(1):102-106.

[12]Perez-Sayans M, Somoza-Martin, Barros-Anqueira F, et al. RANK/RANKL/ OPG role in distraction osteogenesis[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,2010,109(6):679-686.

[13]Peng S, Zhang g, He Y, et al. Epimedium-derived flavonoids promote osteoblastogenesis and suppress adipogenesis in bone marrow stromal cells while exerting an anabolic effect on osteoporotic bone [J]. Bone,2009,45(3):534-544.

[14]盛莉,邢国胜,王毅,等.熟地对去卵巢大鼠骨代谢指标及骨密度的影响[J].中国骨质疏松杂志,2006,12(5):496-498.

[15]崔维利,陈涛.山茱萸水提液防治骨质疏松的药效学研究[J].时珍国医国药,2007,18(5):1123-1124.

[16]俞庆三,王青.左归丸联合骨肽注射液治疗绝经后骨质疏松症[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(10):302-303.

[17]吕海波,任艳玲,王莹,等.左归丸防治去卵巢大鼠骨质疏松症的实验研究[J].中国骨质疏松杂志,2010,16(11):847-850.

(2016-02-18 收稿 责任编辑:王明)

“国风养心杯”有奖征文通知

为了更好的交流养心氏片临床使用经验,为临床医生提供一个交流学术平台,《世界中医药》编辑委员会与上海医药集团青岛国风药业股份有限公司决定自2016年5月1日起,共同举办“国风养心杯”有奖征文活动,征文具体要求如下:

征文内容:1. 养心氏片临床疗效观察:

例如:养心氏片在改善稳定性冠心病及 PCI 术后心功能不全体征及症状,心律失常、糖尿病等相关并发症,围绝经期综合征,躯体症状障碍等临床疗效观察。

2. 同类产品对比应用的研究总结。

征文要求:1. 论文具有创新性和科学性,论点鲜明、论证充分、逻辑严谨、结果真实可靠,5000 字以内为宜,未公开发表及未在全国性会议上交流过。

2. 论文请按“题目、姓名、作者单位、邮编、摘要、关键词(以上中英文),正文、参考文献”的顺序排列。如多名作者,请在姓名右上角标明第一作者、第二作者及第三作者的数字序号,每篇论文作者一般不超过 5 人。

3. 论文摘要为 300~400 字,包括“研究目的、方法、结果、结论”四部分简要内容。

4. 论文后可附参考文献,书写格式如:

①(书)作者姓名、书名、出版社名、出版年月、

页码;

②(期刊)作者姓名、文章名、期刊名、年份、卷(期)、页码。

5. 论文标题下请注明作者姓名、职称、工作单位、联系方式、邮箱及邮编。参选者请保留底稿。

稿件评审:本次活动的所有征文均由《世界中医药》杂志编辑部组织专家进行审阅并评选出优秀论文,获奖者均可获得一定的奖励。获奖文章将在 2016-2017 年《世界中医药》杂志正式发表,刊发前将专函通知获奖论文的第一作者,如有其他发表需求请电函。上海医药集团青岛国风药业股份有限公司将保留上述活动的解释权利,并拥有对来稿的处理权和各种媒体的使用权。

投稿方式:所有论文请以 Microsoft Word 电子文件形式,发至 growfulmkt@163.com,并注明“养心氏片有奖征文”字样;或致电:0532-86058972,18660222858,联系人:刘先生。

截至时间:2017 年 12 月 31 日(以电子邮箱收到日期为准);所有征文恕不退稿,请自留底稿。

凡参加本项活动的第一作者均可获得上海医药集团青岛国风药业股份有限公司赠送的精美纪念品。

欢迎广大临床医生踊跃参加本项活动!