

补肾调冲方治疗绝经后骨质疏松症 62 例

唐保明

(青海大学附属医院, 西宁 810001)

[摘要] **目的:**探讨补肾调冲方治疗绝经后骨质疏松症(PMOP)的临床疗效及对性激素和血清白细胞介素 1(IL-1), IL-6 水平的影响。**方法:**将 124 例 PMOP 随机按数字表法分为对照组和观察组各 62 例。对照组口服阿仑膦酸钠片, 10 mg·d⁻¹; 和碳酸钙 D3 咀嚼片, 0.6 g·d⁻¹。观察组在对照组治疗的基础上内服补肾调冲方, 1 剂/d, 常规水煎分 2 次服用。两组疗程均为 6 个月。进行治疗前后腰背部疼痛评分, 测量治疗前后腰椎 L₂₋₄ 的骨密度, 检测治疗前后血清钙(Ca), 血清磷(P), 碱性磷酸酶(ALP), 骨钙素(BGP), 雌二醇(E₂), 促卵泡刺激素(FSH), 促黄体生成素(LH), IL-1 和 IL-6 水平。**结果:**骨质疏松症观察组总有效率为 91.9%, 对照组为 77.4%, 观察组优于对照组($P < 0.05$); 观察组腰背部疼痛 VAS 评分低于对照组($P < 0.01$); 观察组腰椎 L₂₋₄ 的骨密度高于对照组($P < 0.01$); 治疗后观察组 BGP 和 ALP 水平低于对照组, Ca 水平平均高于对照组($P < 0.01$); 治疗后两组 E₂ 水平明显升高, 治疗后观察组 E₂ 水平高于对照组($P < 0.01$); 治疗后两组 FSH 水平均比治疗前下降($P < 0.01$); 治疗后观察组 IL-1 和 IL-6 水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**补肾调冲方能提高 PMOP 患者骨密度, 减轻疼痛等症状, 综合疗效优于单纯西医治疗, 其作用机制可能与升高雌激素水平, 抑制破骨因子, 促进骨形成, 抑制骨吸收有关。

[关键词] 绝经后骨质疏松症; 补肾调冲方; 性激素; 白细胞介素 1; 白细胞介素 6

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)06-0191-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015060191

Effect of Bushen Tiaochong Decoction in Treating 62 Patients with Osteoporosis After Menopause

TANG Bao-ming (Qinghai University Affiliated Hospital, Xi'ning 810001, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the curative efficacy of Bushen Tiaochong decoction in treating postmenopausal osteoporosis (PMOP) and to investigate its influence on interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6). **Method:** One hundred and twenty-four patients with PMOP were randomly divided into the control group (62 cases) and the observation group (62 cases) by a random number table. Patients in the control group took 10 mg alendronate sodium tablets and 0.6 g calcium carbonate D₃ chewable tablets orally. Based on the treatment of the control group, patients in the observation group added 1 dose Bushen Tiaochong decoction in twice daily. All patients in both two groups received 6 months of treatment. Before and after treatment, score of pain of lower back was graded by visual analogue scales (VAS), bone mineral density of lumbar L₂₋₄ and levels of serous calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), bone gla protein (BGP), estrogen₂ (E₂), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6) were detected. **Result:** The total effective rate of osteoporosis in the observation group was 91.9%, which is superior to 77.4% in the control group ($P < 0.05$). VAS of pain of lower back in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.01$). After treatment, bone mineral density of lumbar L₂₋₄ was higher ($P < 0.01$), levels of BGP and ALP were lower, and level of Ca was higher than those in the control group ($P < 0.01$). E₂ level in both groups increased obviously and the result in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.01$). Levels of FSH decreased in both groups ($P < 0.01$). Levels of IL-1 and IL-6 in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Bushen Tiaochong decoction could improve bone mineral density and relieve pain symptoms of patients with PMOP. The comprehensive curative effect was superior to Western medicine treatment alone, and its mechanism of action may be related to improving the level of estrogenic hormone, inhibiting osteoclast-activating factor, promoting osteogenesis and inhibiting bone resorption.

[收稿日期] 20141105(226)

[通讯作者] 唐保明, 住院医师, 医学硕士, 从事骨科临床工作, Tel:18697126038, E-mail:18697126038@163.com

[Key words] postmenopause osteoporosis; Bushen Tiaochong decoction; sex hormones; interleukin 1; interleukin 6

骨质疏松症是一种以骨量低下,骨微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。绝经后骨质疏松症(PMOP)即I型,是常见的原发性骨质疏松症,为高转换型骨质疏松,一般发生在妇女绝经后5~10年,主要与绝经后雌激素的缺乏有关。骨质疏松症的严重后果是发生脆性骨折,而对骨质疏松症及骨质疏松性骨折的治疗和护理,需要投入巨大的人力和物力,费用高昂,造成沉重的家庭、社会和经济负担^[1-2]。激素替代治疗(HRT)是绝经后妇女防治PMOP的标准疗法,但HRT会导致乳腺癌的危险性增加、子宫内膜癌的危险性增大及其他副反应,因而限制了其临床应用^[3]。

中医学者对PMOP的病因病机、治疗方法等进行了广泛的探索,认为其病变在骨,其本在肾,发病机制主要在肾精亏虚,还与脾胃虚弱、肝血不足、瘀血阻滞密切相关^[4]。临床研究显示中医药能从整体上调节原发性骨质疏松症,具有预防和治疗双重作用。荟萃分析(Meta分析)显示中医药治疗绝经后骨质疏松症有较好疗效,对升高骨密度有一定的作用,且副反应少^[5]。中医药防治原发性骨质疏松症正成为目前研究热点。笔者对自拟经验方补肾调冲方联合阿仑膦酸钠片治疗PMOP进行了临床观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共纳入2012年7月—2014年4月青海大学附属医院骨科门诊PMOP患者124例,采用随机按数字表法分为对照组和观察组各62例。对照组中女性年龄57~70岁,平均(62.4±3.7)岁;绝经3~10年,平均(6.1±4.2)年;病程10~30个月,平均(10.5±5.7)个月;平均身高(161.5±1.8)cm;平均体重(58.3±5.2)kg。观察组中女性年龄59~70岁,平均(62.8±3.2)岁;绝经2~11年,平均(6.3±4.5)年;病程10~34个月,平均(11.2±4.8)个月;平均身高(161.8±2.0)cm;平均体重(59.1±5.5)kg。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照“原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)”^[1];中医肾虚血瘀证辨证参照《中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则》进行。

1.3 纳入标准 ①符合西医诊断标准且中医辨证

为肾虚血瘀证;②年龄55~70岁;③自然绝经2年以上的汉族妇女;④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①合并甲状腺功能亢进、糖尿病、慢性肾病等可影响骨代谢疾病者;②近3个月内接受过抗骨质疏松治疗,如:性激素补充疗法(HRT);③合并心、脑血管、肝、肾、造血系统等严重疾病者及精神病、肿瘤病患者;④已经合并骨折者;⑤有子宫异常的出血而原因不明者。

1.5 治疗方法 对照组采用阿仑膦酸钠片(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20061303),10mg/次,每日晨起进食前空腹用200mL温开水送服,用药后至少30min方可进食;碳酸钙D3咀嚼片(惠氏制药有限公司,国药准字H10950030),0.6g·d⁻¹。观察组在对照组治疗的基础上加服补肾调冲方,基本方:淫羊藿10g,仙茅10g,补骨脂10g,熟地黄20g,鹿角胶10g,墨旱莲20g,枸杞子20g,桑寄生15g,杜仲15g,续断15g,牡蛎30g,川牛膝15g,丹参15g,骨碎补10g,红花6g。1剂/d,常规水煎煮,分2次服用。两组疗程均为6个月。

1.6 疗效观察 治疗前、治疗后分别采集静脉血5mL,3000r·min⁻¹离心15min后分离血清,于-20℃低温冰箱保存备用。①腰背部疼痛采用视觉模拟评分法(VAS)法进行评价,治疗前后各评价1次。②激素水平检测雌二醇(E₂),促卵泡刺激素(FSH),促黄体生成素(LH),采用放免法测定,治疗前后各检测1次。③骨代谢生化指标测定包括血清钙(Ca),血清磷(P),碱性磷酸酶(ALP),骨钙素(BGP),治疗前后各检测1次。④骨密度测定采用双能X射线骨密度测量仪测量腰椎L₂₋₄的骨密度,治疗前后各检测1次。⑤炎症因子采用白细胞介素1(IL-1)和IL-6水平,试剂盒由上海南科生物科技公司提供,批号20140421。

1.7 疗效标准 参照《中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则》 显效:疼痛完全消失,骨密度检查显示骨质密度增加;有效:疼痛明显缓解,或骨密度检查未见骨质密度下降;无效:和治疗前比较,各方面均无改善。

1.8 统计学方法 采用SPSS 16.0统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组骨质疏松症临床疗效比较 经 6 个月的治疗,观察组骨质疏松症总有效率(显效+有效)为 91.9%,对照组为 77.4%,观察组优于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组骨质疏松症临床疗效比较

Table 1 Comparison of osteoporosis effects in two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	18	30	14	77.4
观察	25	32	5	91.9 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后腰椎 L₂₋₄ 的骨密度及疼痛 VAS 评分比较 治疗后两组腰椎 L₂₋₄ 的骨密度较治疗前有所增加,与对照组比较,观察组增加更为明显($P < 0.01$);治疗后两组腰背部疼痛 VAS 评分比治疗前下降,治疗后观察组 VAS 评分低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 3 治疗前后两组骨代谢生化指标比较($\bar{x} \pm s, n = 62$)

Table 3 Comparison of biochemical indicator in bone metabolism in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 62$)

组别	时间	BGP/ng·L ⁻¹	Ca/mmol·L ⁻¹	P/mmol·L ⁻¹	ALP/U·L ⁻¹
对照	治疗前	9.25 ± 2.04	2.31 ± 0.19	1.29 ± 0.14	137.8 ± 20.4
	治疗后	5.72 ± 1.25 ¹⁾	2.59 ± 0.22 ¹⁾	1.31 ± 0.15	105.5 ± 13.5 ¹⁾
观察	治疗前	9.18 ± 2.10	2.28 ± 0.17	1.30 ± 0.15	141.4 ± 18.2
	治疗后	4.19 ± 0.95 ^{1,2)}	2.75 ± 0.20 ^{1,2)}	1.33 ± 0.16	91.9 ± 12.6 ^{1,2)}

2.4 两组治疗前后血清 E₂, FSH, LH 水平比较 治疗后两组 E₂ 水平明显升高,观察组升高更为明显($P < 0.01$);治疗后两组 FSH 水平比治疗前下降($P < 0.01$),但治疗后组间差异无统计学意义;两组治疗前后 LH 水平变化不明显,见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 E₂, FSH, LH 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 62$)

Table 4 Comparison of before after treatment serum E₂, FSH, LH for two groups($\bar{x} \pm s, n = 62$)

组别	时间	E ₂ /pmol·L ⁻¹	FSH/U·L ⁻¹	LH/U·L ⁻¹
治疗	治疗前	46.7 ± 12.3	57.4 ± 15.3	20.4 ± 8.5
	治疗后	62.4 ± 17.1 ¹⁾	42.2 ± 12.6 ¹⁾	18.7 ± 7.2
对照	治疗前	43.9 ± 13.2	55.7 ± 16.2	21.2 ± 7.9
	治疗后	71.4 ± 18.6 ^{1,2)}	38.4 ± 14.1 ¹⁾	17.3 ± 7.5

2.5 两组治疗前后血清 IL-1 和 IL-6 水平比较 治疗后两组血清 IL-1 和 IL-6 水平均较治疗前下降,治疗后观察组 IL-1 和 IL-6 水平低于对照组($P < 0.01$),差异有统计学意义,见表 5。

表 2 两组治疗前后腰椎 L₂₋₄ 的骨密度及疼痛 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 62$)

Table 2 Comparison of lumbar spine bone mineral density in L₂₋₄ pain and VAS score in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 62$)

组别	时间	腰椎 L ₂₋₄ 的骨密度 /g·cm ⁻³	疼痛 VAS 评分 /分
对照	治疗前	0.736 ± 0.067	5.64 ± 1.49
	治疗后	0.792 ± 0.073 ¹⁾	2.83 ± 0.75 ¹⁾
观察	治疗前	0.727 ± 0.071	5.75 ± 1.61
	治疗后	0.865 ± 0.082 ^{1,2)}	1.77 ± 0.53 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3~5 同)。

2.3 治疗前后两组骨代谢生化指标比较 两组治疗后 BGP 和 ALP 水平均比治疗前下降,治疗后观察组 BGP 和 ALP 水平均低于对照组($P < 0.01$);治疗后两组 Ca 水平都有升高,观察组升高更为明显($P < 0.01$);两组治疗前后血 P 变化不明显,见表 3。

表 5 两组治疗前后 IL-1 和 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 62$)

Table 5 Comparison of IL-1 and IL-6 for two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 62$)

组别	组别	IL-1	IL-6
治疗	治疗前	55.3 ± 12.6	248.1 ± 42.4
	治疗后	46.7 ± 10.2 ¹⁾	177.6 ± 35.2 ¹⁾
对照	治疗前	56.4 ± 13.5	262.5 ± 47.3
	治疗后	37.9 ± 11.8 ^{1,2)}	135.9 ± 30.7 ^{1,2)}

3 讨论

现代医学认为绝经后卵巢功能下降的导致雌激素缺乏是 PMOP 发生的首要因素,雌激素的减少致使其调节骨代谢的能力减弱,骨破坏增加,成骨活动和形成骨物质减少而导致骨质疏松的发生^[6]。同时雌激素通过刺激多种细胞分泌细胞因子来影响成骨细胞和破骨细胞的作用,其中 IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, M-CSF 等可直接作用于破骨细胞,引起相应的生物学效应。IL-1 能抑制胶原的表达和骨钙素的分泌,还能抑制成骨细胞的迁移,IL-6 直接作用于破骨

细胞促进其增殖、分化、刺激骨吸收,还可以刺激其他细胞分泌,增加其他因子的作用。体内雌激素水平的下降,可导致 IL-1 和 IL-6 等因子水平升高,导致骨吸收活动加快^[7]。

根据 PMOP 疼痛、易发骨折、驼背等症状,本病属于“骨极”、“骨痿”、“腰痛”、“骨痹”、“骨枯”等范畴^[8]。肾为封藏之本,精之处也,其华在发,其充在骨。“肾不生,则髓不能满。”骨的生长、发育、修复必须依赖肾脏精气的滋养和推动,肾精充足则骨的生化有源,骨骼得到髓的充分滋养,才能强劲坚固,反之肾精虚少,骨髓空虚,骨骼失常,脆弱无力则骨质疏松^[9]。可见病位在骨,其本在肾,其发病机制主在肾精亏虚。妇女七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,肾精逐渐衰少,骨髓化源不足,不能营养骨骼而致骨髓空虚;天癸由于不能得到肾气的滋养而由少渐至衰竭,冲任二脉也随之而衰少,精血日趋不足,肾的阴阳平衡失调,脏腑经络功能^[8]。研究表明肾虚可导致神经内分泌系统,特别是下丘脑-垂体性腺(甲状腺、肾上腺)3个靶腺轴的功能紊乱,影响骨的代谢与合成,导致 PMOP 的发生^[10]。现代研究显示绝经后妇女由于雌激素水平下降而导致血液流变学出现高、浓、黏、聚等状态,患者“血瘀”临床表现综合评分、甲襞微循环、血液流变学中血管内皮细胞功能、血小板活化功能等分子生物均高于健康患者^[11],可见血瘀是 PMOP 的重要病理表现。

补肾调冲方中以淫羊藿、仙茅温肾阳、补肾精;补骨脂温肾助阳,熟地黄、鹿角胶、墨旱莲、枸杞子滋阴补血、益精填髓;桑寄生、杜仲、续断补肝肾、强筋骨;川牛膝、丹参、红花活血化瘀;牡蛎敛阴潜阳;骨碎补补肾强骨。全方共奏温肾、滋肾精、调冲任、化散血之功。药理研究显示淫羊藿主要活性成分淫羊藿苷,具有雌激素样作用,属植物雌激素,能防止骨量丢失和提高骨结构性能,治疗 PMOP 疗效确切。仙茅苯甲酸酯类酚苷能改善去卵巢大鼠的抗氧化状态而防止骨丢失^[12];补骨脂水煎剂可改善去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢指标和血清细胞因子水平^[13]。丹参水提物对糖皮质激素造成大鼠骨质疏松的预防作用,续断的含药血清具有刺激骨基质蛋白(碱性磷酸酶和骨钙素)生成和分泌的作用,并具有刺激成骨细胞增殖的作用^[14]。

本研究结果显示,补肾调冲方能减轻腰背部疼痛,增加腰椎 L₂₋₄ 的骨密度,提高 Ca 水平,降低 BGP 和 ALP 水平,其综合疗效优于单纯的西医治疗。治

疗后观察组 E₂ 水平高于对照组,IL-1 和 IL-6 水平低于对照组,提示了补肾调冲方升高了雌激素水平,抑制了 IL-1 和 IL-6 等破骨因子,促进骨形成,抑制骨吸收,从而减轻疼痛等症状,起到延缓和防治 PMOP 的作用。

[参考文献]

- [1] 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):2-18.
- [2] 叶山东.原发性骨质疏松症的流行病学[J].安徽医学,2009,30(11):1261-1262.
- [3] 莫立斌,尹利军,许建文.原发性骨质疏松症及疏松性骨折西医防治进展[J].广西中医学院学报,2012,15(2):95-98.
- [4] 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):1886-1889.
- [5] 黄旭春,王小云,张春玲.中医药治疗绝经后骨质疏松症的 Meta 分析[J].中国卫生统计,2008,25(3):307-308.
- [6] 蔡科,范占江.中老年女性原发性骨质疏松症危险因素[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(9):1133-1137.
- [7] 杨明园,李超,李明.细胞因子与绝经后骨质疏松症关系的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(6):698-705.
- [8] 范琳燕,陈劲云.绝经后骨质疏松症与肾主骨的内涵探微[J].湖南中医杂志,2011,27(6):95-96.
- [9] 黄建华,陈金春,黄建武,等.二仙养骨汤合福善美对绝经后骨质疏松症骨钙素、降钙素及骨密度水平的影响[J].中医正骨,2008,20(3):4-6.
- [10] 龚张斌,姚建平,金国琴.补肾方药对老年大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质所属组织结构形态变化的影响[J].辽宁中医杂志,2006,33(1):103-104.
- [11] 睦承志,刘志坤,陈少玫,等.绝经后骨质疏松症血瘀病机的微观分子生物学论证[J].中医研究,2005,18(4):19-23.
- [12] 刘雷,郭元晖,辛海量.仙茅苯甲酸酯类酚苷对去卵巢骨质疏松大鼠的作用[J].中西医结合学报,2012,10(12):1419-1426.
- [13] 蔡玉霞,张剑宇.补骨脂水煎剂对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(2):268-271.
- [14] 毕月玲,李晶,李平.单味中药治疗骨质疏松的研究进展[J].天津中医药,2009,26(6):524-526.

[责任编辑 何希荣]