

二仙补肾汤联合温针治疗绝经后骨质疏松症肾阳虚证的临床观察

刘洋^{1*}, 王成伟²

(1. 海口市人民医院, 海口 570208; 2. 四川大学华西医院, 成都 610041)

[摘要] **目的:**探讨二仙补肾汤联合温针治疗绝经后骨质疏松症(PMOP)肾阳虚证的疗效以及对血清过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α (PGC-1 α),类固醇受体辅助激活因子3(SRC-3),雌激素受体相关受体 α (ERR α)和骨桥蛋白(OPN)水平的影响。**方法:**本研究收集符合条件患者共124例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各62例。对照组口服阿仑膦酸钠片,70 mg/次,1次/周;碳酸钙D₃片,1片/d。治疗组在对照组基础上给予二仙补肾汤联合温针治疗;二仙补肾汤1剂/d,常规水煎2次,分早晚口服;温针疗法1次/3 d。两组疗程均为6个月。比较两组中医(TCM)症状评分、腰椎正位(L2-4)和右股骨颈骨密度(BMD),检测两组血清 PGC-1 α , SRC-3, ERR α 和 OPN 水平。**结果:**治疗组治疗后各中医症状指标积分均显著低于对照组($P < 0.01$);治疗组临床总有效率为 91.94%, 对照组为 77.42%, 治疗组明显高于对照组($P < 0.05$);治疗组治疗后腰椎正位(L2-4)和右股骨颈 BMD 水平均显著高于对照组($P < 0.01$);治疗后治疗组血清 PGC-1 α 和 SRC-3 水平均显著高于对照组($P < 0.01$),而 ERR α 和 OPN 水平显著低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在西医常规治疗基础上,二仙补肾汤联合温针治疗 PMOP 肾阳虚证可明显改善临床症状,提高腰椎正位(L2-4)和右股骨颈 BMD 水平,提高临床疗效,上调血清 PGC-1 α 和 SRC-3 水平,抑制 ERR α 和 OPN 表达可能在上述疗效中发挥重要作用。

[关键词] 二仙补肾汤; 温针; 绝经后骨质疏松症; 肾阳虚证

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0162-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016090162

Clinical Effect of Erxian Bushen Decoction Combined with Warm Acupuncture in Treating Post-menopause Osteoporosis with Syndrome of Kidney-Yang Deficiency

LIU Yang^{1*}, WANG Cheng-wei²

(1. Haikou Municipal People's Hospital, Haikou 570208 China;

2. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate efficacy of Erxian Bushen decoction combined with warm acupuncture in treating post-menopause osteoporosis (PMOP) with syndrome of kidney-Yang deficiency and its influences on levels of serum peroxidase body growth activated receptor γ synergy stimulating factor 1- α (PGC-1 α), steroid receptor auxiliary activation factor 3 (SRC-3), estrogen-related receptor α (ERR α), and osteopontin (OPN) levels. **Method:** One hundred and twenty-four eligible cases were randomly divided into control group and treatment group (62 cases of each group) by random number table. Patients of control group were treated with alendronate sodium tablets (70 mg/time and 1 time/week) and calcium carbonate D₃ tablets (*qd*). Based on the treatment of control group, patients in treatment group were also treated with Erxian Bushen decoction (1 dose/d and *bid*) combined with warm acupuncture (1 time/3 d). The treatment course was 6 months for both groups. Traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, bone mineral density (BMD) of right femoral neck and anteroposterior position of lumbar spine (L2-4) were compared between two groups. Levels of PGC-1 α , SRC-3,

[收稿日期] 20151010(014)

[基金项目] 海南省卫生厅普通课题项目(琼卫科教[2014]51号)

[通讯作者] *刘洋,主治医师,从事中西医结合临床工作, Tel:13876987476, E-mail:1405741554@qq.com

ERR α , and OPN in serum were detected in two groups. **Result:** The TCM symptom scores in treatment group were lower than those of control group after treatment ($P < 0.01$). Clinical total effective rate was 91.94% in treatment group, significantly higher than 77.42% in control group ($P < 0.05$). BMD levels of right femoral neck and L2-4 in treatment group were significantly higher than those of control group after treatment ($P < 0.01$). Levels of PGC-1 α and SRC-3 in serum of treatment group were significantly higher than those of control group after treatment, while ERR α and OPN levels were significantly lower, with statistical differences ($P < 0.01$).

Conclusion: On the basis of western medicine routine treatment, Erxian Bushen decoction combined with warm acupuncture in treating PMOP with syndrome of kidney-Yang deficiency could obviously improve clinical symptoms, increase BMD levels of right femoral neck and L2-4, and improve clinical efficacy, which may be related with increasing the levels of PGC-1 α and SRC-3 in serum and inhibiting levels of ERR α and OPN.

[**Key words**] Erxian Bushen decoction; warm acupuncture; post-menopause osteoporosis; syndrome of kidney-Yang deficiency

绝经后骨质疏松症(PMOP)为原发性骨质疏松症常见类型,女性绝经后伴随卵巢功能衰退,雌激素含量显著下降,引起骨量大量丢失,从而导致骨强度降低、骨微结构破坏等产生,诱导骨质疏松发生。调查显示,中国范围内骨质疏松患者已近7 000万人,其中PMOP约高达80%,伴随人口老龄化日趋,骨质疏松症的发病率正逐年升高^[1]。临床治疗PMOP常采用激素替代疗法,取得一定积极治疗效果,但长期应用雌激素存在致癌及其他副作用等潜在危险^[2]。

近年中医药通过辨证施治,联合常规西药治疗PMOP可提高患者的骨密度(BMD)水平,改善症状和生活质量^[3]。在本研究中,参照POMP患者肾阳虚证具体病机,在常规西药治疗基础上运用二仙补肾汤联合温针治疗,疗效显著。二仙补肾汤由《景岳全书》卷五十一古方右归丸加味而成,具有补肾壮阳、散寒健骨之功效;在中医学辨证前提下,采用温针疗法治疗PMOP已被证实疗效确切^[4]。本研究用二仙补肾汤联合温针对POMP进行干预治疗,旨在观察该疗法的治疗效果,并对其相关作用机制进行初步探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组研究收集符合条件病例共106例,均为海南省海口市人民医院2013年5月—2014年12月收治的绝经后骨质疏松症患者;参照随机数字表法分为治疗组和对照组,各62例。治疗组年龄50~58岁,平均(55.86 \pm 6.92)岁;病程11个月~2.5年,平均(17.88 \pm 2.25)月;绝经3~9年,平均(5.21 \pm 0.68)年;平均体重(56.72 \pm 6.15)kg。对照组年龄51~59岁,平均(56.15 \pm 6.77)岁;病程1~3年,平均(18.69 \pm 2.33)月;绝经

4~9年,平均(5.10 \pm 0.63)年;平均体重(57.16 \pm 6.68)kg。两组患者在年龄、病程、绝经时间以及体重一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 PMOP诊断标准 参照文献[5]标准制定;①全身疼痛,以腰背部疼痛明显,呈逐渐加重,轻微外伤可引起骨折;②脊柱常伴有后突畸形;③BMD>均值(M)-2 \times 标准差(SD)。

1.2.2 肾阳虚证诊断标准 根据《中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分》^[6]标准进行;证候:腰背冷痛,酸软乏力,甚则驼背弯腰,活动受限,畏寒喜暖,尤以下肢为甚,小便频多,或大便久泄不止,或浮肿,腰以下为甚,按之凹陷不起,舌淡苔白,脉沉细。

1.3 纳入标准 ①符合上述中西医诊断标准者;②绝经后妇女;③年龄50~60岁;④绝经时间 \geq 2年;⑤近期末采用中药治疗者;⑥所有患者知情,且签署协议书。

1.4 排除标准 ①合并合并有心脑血管、肝、肾等系统严重疾病者;②继发性骨质疏松症者;③合并骨折或肿瘤者;④伴有甲状腺功能亢进、慢性肾病以及糖尿病等影响骨代谢疾病者;⑤长期口服激素治疗者。

1.5 治疗方法 对照组口服阿仑膦酸钠片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20080069),早餐前30 min空腹,70 mg/次,1次/周;碳酸钙D₃片(惠氏制药有限公司,国药准字H10950029),1片/d。

治疗组在对照组基础上给予二仙补肾汤联合温针治疗;二仙补肾汤组成:仙茅15 g,仙灵脾15 g,熟地黄12 g,山药12 g,山茱萸10 g,枸杞10 g,鹿角胶

10 g,菟丝子 10 g,杜仲 12 g,当归 9 g,肉桂 6 g,制附子 6 g;1 剂/d,常规水煎 2 次分早晚口服。温针疗法,取穴:肾俞、大杼、大椎、悬钟;具体方法:穴位常规消毒,进针得气后,将针刺入穴位约 15 mm;将 20 mm 艾段燃烧后插入针柄,艾段燃烧端与皮肤距离以患者有温热感为宜;1 次/3 d,1 段/次。两组患者疗程均为 6 个月。

1.6 观察指标 ①两组 BMD 测定,检测部位包括腰椎正位(L2-4)和右股骨颈,采用 Lunar 双能 X 线骨密度仪(美国 GE 公司)分别于治疗前后测定,均重复检测 3 次,取均值。②两组中医(TCM)症状评分参照《中药新药临床研究指导原则》中骨质疏松症状分级量化,评价指标包括腰背冷痛、酸软、乏力、下肢疼痛、活动受限 5 个方面,按症状分级记分为无(0 分)、轻度(1 分)、中度(2 分)和重度(4 分)。③两组血清过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α (PGC-1 α),类固醇受体辅助激活因子 3(SRC-3),雌激素受体相关受体 α (ERR α)和骨桥蛋白(OPN)水平检测,常规抽取所有患者外周血,分离获得血清,采取酶联免疫吸附(ELISA)法于治疗前后

测定,PGC-1 α 试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,批号 CSB-E11761h),SRC-3 试剂盒(上海浩然生物技术有限公司,货号 5507-1),ERR α 试剂盒(南京赛泓瑞生物科技有限公司,批号 E93960Hu),OPN 试剂盒(上海羽朵生物科技有限公司,批号 YD11211)。

1.7 疗效评判标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定标准;显效:疼痛完全消失,BMD 检查显示 BMD 变化率 $> 2\%$;有效:疼痛明显缓解,或 BMD 检查未显示骨质密度下降;无效:疼痛无明显缓解,BMD 变化率 $\leq 2\%$ 。

总有效率 = 显效率 + 有效率

1.8 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件包进行数据分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用 t 检验,计数资料以 χ^2 检验处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医症状积分比较 治疗后两组患者腰背冷痛等中医症状积分比治疗前均显著降低($P < 0.01$);治疗组治疗后各中医症状指标积分均显著低于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组患者中医症状积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 62$)

组别	时间	腰背冷痛	酸软	乏力	下肢疼痛	活动受限
对照	治疗前	3.04 \pm 0.32	2.99 \pm 0.31	2.96 \pm 0.32	3.03 \pm 0.31	2.90 \pm 0.32
	治疗后	1.51 \pm 0.17 ¹⁾	1.49 \pm 0.16 ¹⁾	1.45 \pm 0.17 ¹⁾	1.43 \pm 0.16 ¹⁾	1.39 \pm 0.15 ¹⁾
治疗	治疗前	3.08 \pm 0.33	3.02 \pm 0.33	2.98 \pm 0.31	2.99 \pm 0.32	2.88 \pm 0.30
	治疗后	0.71 \pm 0.10 ^{1,2)}	0.68 \pm 0.09 ^{1,2)}	0.66 \pm 0.08 ^{1,2)}	0.62 \pm 0.07 ^{1,2)}	0.58 \pm 0.06 ^{1,2)}

注: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 3~4 同)。

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组的临床总有效率为 91.94%,对照组为 77.42%,治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 ($\bar{x} \pm s, n = 62$)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	19	29	14	77.42
治疗	29	28	5	91.94 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者 BMD 水平比较 治疗后两组患者腰椎正位(L2-4)和右股骨颈的 BMD 水平比治疗前均显著升高($P < 0.01$);治疗后治疗组腰椎正位(L2-4)和右股骨颈 BMD 水平均显著高于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组患者 BMD 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 62$)

组别	时间	腰椎正位(L2-4)	右股骨颈
对照	治疗前	0.687 \pm 0.087	0.622 \pm 0.079
	治疗后	0.719 \pm 0.090 ¹⁾	0.650 \pm 0.076 ¹⁾
治疗	治疗前	0.691 \pm 0.088	0.619 \pm 0.082
	治疗后	0.752 \pm 0.092 ^{1,2)}	0.667 \pm 0.085 ^{1,2)}

2.4 两组患者血清 PGC-1 α , SRC-3, ERR α 和 OPN 水平比较 治疗后两组血清 PGC-1 α 和 SRC-3 水平比治疗前显著升高($P < 0.01$),而 ERR α 和 OPN 水平显著降低($P < 0.01$);治疗组治疗后血清 PGC-1 α 和 SRC-3 水平均显著高于对照组($P < 0.01$),而 ERR α 和 OPN 水平显著低于对照组($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 两组患者血清 PGC-1 α , SRC-3, ERR α 和 OPN 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 62$)

Table 4 Comparison of PGC-1 α , SRC-3, ERR α , and OPN levels in serum between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 62$)

组别	时间	PGC-1 α / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	SRC-3/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	ERR α / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	OPN/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	0.19 \pm 0.03	0.20 \pm 0.03	0.44 \pm 0.05	130.22 \pm 14.69
	治疗后	0.25 \pm 0.03 ¹⁾	0.26 \pm 0.03 ¹⁾	0.31 \pm 0.04 ¹⁾	117.27 \pm 12.88 ¹⁾
治疗	治疗前	0.19 \pm 0.02	0.21 \pm 0.03	0.46 \pm 0.05	129.91 \pm 14.52
	治疗后	0.30 \pm 0.03 ^{1,2)}	0.31 \pm 0.04 ^{1,2)}	0.22 \pm 0.04 ^{1,2)}	95.34 \pm 9.82 ^{1,2)}

3 讨论

依据 PMOP 的临床症状,中医学将其归为“腰痛”、“骨痹”、“骨枯”等病范畴;一般认为“肾主骨生髓”,骨的生长、发育、强壮以及衰弱均于肾精的盛衰密切相关。《素问·脉要精微论》记载:“腰者,肾之府,转摇不能,肾将惫矣。”《内经》曰:“女子七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”故肾虚为本病的基本病机;其中肾阳虚是该病常见证型^[7],肾阳为诸阳之本,《素问·生气通天论》云:“阳气者,若天与日,失其所则折寿而不彰;阳气者,精则养神,柔则养筋。”现代研究表明,肾阳虚与骨密度的降低密切相关^[8]。肾阳虚型 POMP 除了腰背疼痛、骨折等骨质疏松症共同症状外,常伴有畏寒肢冷、小便清长等寒湿表象;因此,临床治疗以温阳补肾、散寒除湿为主。

二仙补肾汤由《景岳全书》卷五十一治疗肾阳不足古方右归丸加味化裁而成,方中仙茅、仙灵脾均性味辛、温,归肝、肾经,可壮肾阳、坚筋骨、祛寒湿;附子、肉桂、鹿角胶培补肾中之元阳、温里祛寒,协助仙茅、仙灵脾补肾壮阳、祛寒除湿;熟地黄、山萸肉、枸杞子、山药滋阴益肾,养肝补脾,填精补髓,取“阴中求阳”之义;菟丝子、杜仲补肝肾,健腰膝;当归养血和血,与补肾之品相配,以补养精血;诸药合用,阴阳兼顾,仍以温肾阳为主,辅以散寒,阴中求阳,使元阳得以归元。

针灸作为中医学重要组成部分,对 POMP 的疗效已得到证实;本研究应用温针法取穴肾俞、大杼、大椎、悬钟穴,收效明显;其中大杼为骨会,悬钟为髓会,肾俞为肾之俞穴,三穴相伍可温肾健骨、通经止痛;大椎为手足三阳及督脉之会,可益气壮阳;通过温针刺刺激,发挥针刺和艾灸的双重作用,补肾壮阳功效明显。故通过二仙补肾汤联合温针治疗的协同补肾壮阳等功效,对 POMP 起到更好的治疗效果。

本组结果显示,加用二仙补肾汤联合温针治疗组总有效率明显高于对照组。PMOP 患者以 BMD 降低为主要病理特征,检测该病患者 BMD 水平是评

价药物等干预疗效的直接有效证据,结合临床常规检测方法,本研究测定了治疗前后患者腰椎正位(L2-4)和右股骨颈的 BMD 水平,结果提示加用二仙补肾汤联合温针治疗可明显提高腰椎正位(L2-4)和右股骨颈的 BMD 水平,优于单纯西药治疗。中医临床治疗疾病强调辨证施治,在疗效分析中观察治疗前后患者证候改善情况对评价中医药疗效具有重要临床价值;本研究结果显示,加用二仙补肾汤联合温针治疗较单纯西药干预可明显改善腰背冷痛等症状;因此,本研究从中医证候和西医检测两方面均证实,加用二仙补肾汤联合温针治疗肾阳虚型 PMOP 疗效确切。

OPN 作为一种细胞因子和趋化因子,由骨细胞、成骨细胞及破骨细胞分泌,在骨基质的矿化和吸收过程中起到重要作用。研究发现,骨桥蛋白能够刺激成骨细胞的增殖及钙化,对破骨细胞与骨基质的黏附起促进作用,同时提高破骨细胞的溶骨活性,是骨质疏松发生的重要标志物^[9]。本次结果显示,二仙补肾汤联合温针治疗可明显降低患者血清 OPN 水平,优于对照组。故本研究发现,二仙补肾汤联合温针治疗 PMOP 在抑制溶骨等相关过程中发挥重要作用。

ERR α 为核受体超家族中成员,参与骨代谢、能量代谢的调节;以往研究证实,ERR α 可抑制成骨细胞分化,剔除动物 ERR α 基因能够增加骨密度^[10]。人类 PGC-1 α 基因通过调节 ERR α 在骨代谢中发挥正向调节作用^[11-12]。SRC-3 是雌激素受体 α 重要的辅助激活因子,两者特异性结合可明显促进人成骨样细胞的增殖、分化^[13],已被证实对绝经后妇女的骨量维持起到正向调节作用^[14]。研究证实,POMP 患者骨组织中 PGC-1 α 和 SRC-3 水平较正常情况下明显减少^[15]。本次结果显示:两组治疗后组血清 PGC-1 α 和 SRC-3 水平比治疗前明显升高,而 ERR α 水平明显降低;加用二仙补肾汤联合温针治疗可进一步上调血清 PGC-1 α 和 SRC-3 水平,同时降低 ERR α 水平,优于对照组。

综上所述,在西药治疗基础上给予二仙补肾汤联合温针治疗 POMP 肾阳虚证可明显降低中医症状积分,增加腰椎正位(L2-4)和右股骨颈的 BMD 水平,提高临床疗效,上调患者血清 PGC-1 α 和 SRC-3 水平及抑制 ERR α 表达可能在上述治疗中起到重要作用。

[参考文献]

[1] 吴海洋,索欢,王平. 绝经后骨质疏松症的临床中药治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(2):241-244.

[2] 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.

[3] 魏戌,李建鹏,谢雁鸣. 绝经后骨质疏松症的中医常用治法及四味中药的研究进展[J]. 环球中医药,2011,4(6):481-485.

[4] 蔡国伟,李静,徐晓娟,等. 温针治疗绝经后骨质疏松疼痛患者临床研究[J]. 中国针灸,2014,34(1):25-27.

[5] 中国老年学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)[J]. 中国骨质疏松杂志,2000,6(1):1-3.

[6] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分[S]. 北京:中国中医药出版社,2008:242-245.

[7] 杜晓丽,郑德三,吕红玲. 绝经后女性骨质疏松症的影响因素及中医证型分布规律初探[J]. 世界中医药,2014,9(6):761-763.

[8] 支英杰,谢雁鸣,白文静. 绝经后骨质疏松症中医

证候与骨密度相关关系趋势探讨[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2011,13(6):960-963.

[9] Spreafico A, Frediani B, Francucci C M, et al. Role of apoptosis in osteoporosis induced by glucocorticoids[J]. J Endocrinol Invest,2008,31(7S):22-27.

[10] Gallet M, Vanacker J M. ERR receptors as potential targets in osteoporosis[J]. Trends Endocrinol Metab,2010,21(10):637-641.

[11] Wang H, Wang J. Estrogen-related receptor alpha interacts cooperatively with peroxisome proliferator-activated receptor gamma-coactivator-1 alpha to regulate osteocalcin gene expression[J]. Cell Biol Int,2013,37(11):1259-1265.

[12] 邓伟民,魏秋实,谭新,等. 补肾健脾化痰方对去势大鼠股骨骨髓 ERR α 和 PGC-1 α mRNA 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(10):1143-1147,1158.

[13] Wang Y, Li L Z, Zhang Y L, et al. LC, a novel estrone-rhein hybrid compound, promotes proliferation and differentiation and protects against cell death in human osteoblastic MG-63 cells[J]. Mol Cell Endocrinol,2011,344(1/2):59-68.

[14] Kurt O, Yilmaz A H, Uyar M, et al. Evaluation of ER α and VDR gene polymorphisms in relation to bone mineral density in Turkish postmenopausal women[J]. Mol Biol Rep,2012,39(6):6723-3670.

[15] 邓伟民,魏秋实,郭桢,等. 绝经后骨质疏松症患者骨组织中 SRC-3 和 PGC-1 α 的表达及意义[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(6):674-678.

[责任编辑 张丰丰]