

· 药物研究 ·

补肾方药对绝经后妇女卵巢功能
和骨密度的影响

安胜军 李桃 李恩

摘要 本文根据 WHO 的骨质疏松诊断标准,利用双能 X 射线骨密度仪,对 250 例绝经后妇女做骨密度检查,筛选出临床诊断为原发性骨质疏松症和骨量减少的妇女 131 例,在筛选过程中,确定肝肾功能正常,排除风湿病、肾病、甲旁亢、甲亢、胃癌及胃炎、卵巢摘除等继发性骨质疏松的妇女,采用随机双盲对照实验,分成 3 组:补肾中药组、依普拉封组、对照组,目的是观察补肾中药对原发性骨质疏松症和骨量减少的效果和作用机制,并与治疗骨质疏松的西药依普拉封做对照。方法是采用放射免疫分析的方法,观察被确定为原发性骨质疏松症和骨量减少的妇女治疗前后血清中卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)的变化,同时观察治疗前后的骨密度(BMD)的变化。结果发现:补肾中药能明显提高雌激素的水平和增加骨密度,与西药相比无任何毒副反应,而依普拉封则有不同程度的副反应(如:反酸等胃部不适、潮热等),说明补肾中药是通过整体调节,提高体内的雌激素水平,提高骨密度,其疗效优于西药治疗和雌激素替代治疗的效果。

关键词 补肾方药 骨量减少 卵巢功能 骨密度

Effect of kidney-tonifying herbs on ovary function and bone mass in postmenopausal women

An Shengjun, Li Tao, Li En

Department of Traditional Chinese Medicine Combined with Western Medicine

Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract According to the criteria of WHO, 131 out of 250 postmenopausal women were diagnosed as having primary osteoporosis by checking the bone mass with dual energy X-ray densitometer. All selected women had normal function of liver and kidney and no other diseases such as rheumatism, kidney disease, hyperparathyroidism, hyperthyroidism, cancer of stomach, and gastritis. On the basis of double blindness, the patients were divided into three groups: kidney-tonifying herbs group, ipriflavone group and control group. The purpose was to observe the therapeutic effect and mechanism of kidney-tonifying herbs on primary osteoporosis. Before and after the treatment, the levels of FSH, LH, and E_2 in serum were determined by the method of RIA and bone mineral density (BMD) was measured. The results showed that kidney-tonifying herbs increased the levels of E_2 and bone mass, and had no side effects, compared with ipriflavone. This result suggests that kidney-tonifying herbs increases the bone

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学中西医结合基础理论研究室(安胜军、李恩);河北医科大学第三医院河北省骨科研究所(李桃)

作者简介:安胜军,男,1991年毕业于河北中医学院中医系。1995年考入河北医科大学中西医结合基础理论研究室攻读硕士学位,1997年转为博士研究生至今。主要从事绝经后骨质疏松发病机制、基因诊断、基因辨证和补肾中药防治的研究。1997年、1999年获香港孙佐民奖学金,1998年获中国大学生跨世纪发展基金,建昊奖学金优秀奖。

mass and the level of E_2 by whole body regulation and is superior to ipriflavone.

Key words Kidney-tonifying herbs Osteopenia Ovary function Bone mineral density

绝经所致的雌激素 17β -雌二醇(E_2)缺乏可加速骨丢失,因此妇女绝经后骨质大量丢失,这是绝经后妇女骨折发生率急剧增加的主要原因^[1]。作为抑制骨量减少的对策,西方国家推行终生雌激素替代疗法,但由于雌激素的补充,对妇科肿瘤的发生有潜在的危险性,令许多患者难以耐受^[2]。所以我们根据肾主骨、主生殖的理论,研制开发了补肾中药复方——抗骨松颗粒剂,已取得了满意的疗效^[3]。由于其疗效肯定,无毒副作用,为进一步阐释其对绝经后妇女骨质疏松的治疗效果和作用机制,我们观察其对卵巢功能和骨密度的影响,将其与世界上公认的从植物中提取的异黄酮类药物依普拉封进行比较研究,观察二者的临床疗效和治疗评价。

1 材料和方法

1.1 病例选择及分组

根据 WHO 的骨质疏松诊断标准,利用双能 X-线骨密度仪,对 250 例绝经后妇女做骨密度检查,筛选出临床诊断为原发性骨质疏松症和骨量减少的妇女 131 例,在筛选过程中,确定肝肾功能正常,排除风湿病、肾病、甲旁亢、甲亢、胃癌及胃炎、卵巢摘除等继发性骨质疏松的妇女,取腰椎 2~4(L_{2-4})和髌骨 BMD 低于同性别健康年轻人骨峰值 1.0SD 以下者,摄侧位胸、腰椎 X 光片(分别以 T_8 和 L_3 为中心)无椎体骨折者,为入选对象。采用随机双盲对照实验,分成 3 组:补肾中药组、依普拉封组、对照组。

1.2 给药方案

剂量:抗骨松颗粒剂(河北邯郸制药厂生产),每次 12g,每日 2 次;依普拉封片(正大青春宝药业有限公司生产),每次 200mg,每日 3 次,疗程 9 个月;给药途径:口服。依普拉封组和对照组所有受试者均同时每日服用钙尔奇 D 1 片(每片含元素钙 600mg 和维生素 D 125U,批

号:7107,苏州立达制药厂生产)。

1.3 观察指标

空腹采静脉血,离心取血清于 -30°C 保存,一次解冻,同步放射免疫测定用药前后不同时期血清中卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2),同时观察用药前后不同时期腰椎 2~4、股骨颈、Ward's 区和大转子四个部位骨密度(BMD)的变化。

1.4 仪器

放射免疫试剂盒由中国医学科学院放射医学研究所提供, γ 计数器由中国科技大学科技实业总公司研制提供,型号 GC-911,双能 X-线骨密度仪由美国 Lunar 公司生产,型号:DPX-L,质控腰椎体膜的变异系数为 0.9%,人体腰椎测定变异系数为 1.3%。

1.5 诊断及疗效评定

根据 WHO 的骨质疏松症骨量测定诊断标准测定的骨量减少和骨质疏松症作为观察对象,腰椎 2~4(L_{2-4})和髌部 BMD 在同性别健康年轻人均值(YAM)减 1 个标准差(s)以下。 L_{2-4} 和股骨 BMD 在 YAM 减 $1s \sim 2.5s$ 之间为骨量减少,低于 $2.5s$ 以下为骨质疏松;BMD 上升 $> 2.0\%$ 为显效,BMD 上升 $> 1.0\%$ 为有效,BMD 上升或下降 $\leq 1.0\%$ 为无改变。BMD 变化百分率的表示方法:(治疗后-治疗前)/治疗前 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学处理

数据以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后诸参数的改变用自身配对 t 检验,两组间比较用 t 检验。

2 结果

2.1 各组患者基本情况分析和可比性分析

三组患者基本情况构成无显著差异($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

2.2 三组受试者实验前后 BMD 变化的比较

实验后对照组、依普拉封组和抗骨松颗粒腰椎、股骨颈、Wards 区和大转子 BMD 变化均无显著性差异($P>0.05$),见(表 2)。

2.3 三组受试者实验前后 BMD 变化率的比较

实验后 BMD 增加改变百分率依普拉封组 Ward's 区高于对照组,大转子低于对照组($P<0.05$);抗骨松颗粒组股骨颈、Wards 区和大转子均高于对照组($P<0.05$)(表 3)。

2.4 受试期间新骨折发生情况

三组受试者在试验期间均未见到确切的新骨折发生。

2.5 骨代谢生化指标的变化

三组受试者各项骨代谢生化指标试验前后血 Ca、血 P 检验结果均在正常范围,无显著性差异,ALP 对照组无变化,依普拉封组和抗骨松颗粒组均升高($P<0.05$),尿 Ca/Cr 均降低($P<0.05$)(表 4)。

2.6 三组受试者实验前后卵巢激素水平的变化

对照组和依普拉封组实验前后 FSH、LH、 E_2 无显著性变化($P>0.05$),抗骨松颗粒组实验后 FSH、LH、 E_2 较实验前明显升高($P<0.05$),见表 5。

表 1 三组患者基本情况比较

指标	对照组(40)	依普拉封组(40)	抗骨松颗粒组(31)
年龄(岁)	59.8±5.1	60.2±5.2	58.9±5.4
绝经年龄(岁)	47.8±4.3	48.0±3.8	47.8±4.1
绝经年限(岁)	12.9±10.8	12.8±6.5	12.5±8.6
身高(cm)	156.3±4.8	155.9±4.6	156.0±5.2
体重(kg)	63.6±14.5	61.2±8.9	62.8±10.3
体重指数(BMI)	21.5±3.5	26.6±3.3	24.3±3.6
腰椎 BMD	0.916±0.128	0.946±0.132	0.938±0.108
股骨颈 BMD	0.702±0.097	0.723±0.083	0.713±0.082
Ward's 区 BMD	0.559±0.108	0.590±0.093	0.569±0.076
大转子 BMD	0.617±0.091	0.652±0.109	0.645±0.059

表 2 三组受试者试验前后 BMD 变化的比较

部位	对照组(40)		依普拉封组(40)		抗骨松颗粒组(31)	
	实验前	实验后	实验前	实验后	实验前	实验后
腰 椎	0.916±0.128	0.914±0.130	0.946±0.132	0.949±0.119	0.938±0.108	0.946±0.112
股骨颈	0.702±0.097	0.706±0.096	0.723±0.083	0.727±0.085	0.713±0.082	0.720±0.074
Ward's	0.559±0.108	0.568±0.104	0.590±0.093	0.600±0.096	0.569±0.076	0.573±0.081
大转子	0.617±0.091	0.623±0.091	0.652±0.109	0.660±0.101	0.645±0.059	0.654±0.064

表 3 三组受试者 BMD 变化率的比较

部位	对照组(40)	依普拉封组(40)	抗骨松颗粒组(31)
腰椎	0.420±4.438	0.933±2.980	1.411±6.213*
股骨颈	0.461±4.876	0.850±7.857	1.521±8.201*
Ward's	1.266±6.143	2.299±8.244*	2.187±7.628*
大转子	1.331±3.965	1.046±4.940*	2.216±8.695*

表 4 三组受试者试验前后骨代谢生化指标变化的比较

项目	对照组(40)		依普拉封组(40)		抗骨松颗粒组(31)	
	实验前	实验后	实验前	实验后	实验前	实验后
血 Ca	2.43±0.14	2.44±0.15	2.47±0.16	2.50±0.17	2.39±0.16	2.41±0.18
血 P	1.22±0.18	1.24±0.86	1.19±0.14	1.17±0.19	1.21±0.24	1.23±0.21
血 ALP	72.49±12.37	71.54±13.34	57.04±12.25	69.10±11.01*	66.41±12.56	79.25±11.89*
尿 Ca/Cr	0.34±0.08	0.33±0.07	0.33±0.11	0.22±0.11*	0.31±0.12	0.20±0.11*

表 5 三组受试者试验前后卵巢激素水平的变化的比较

项目	对照组(40)		依普拉封组(40)		抗骨松颗粒组(31)	
	实验前	实验后	实验前	实验后	实验前	实验后
FSH	41.25±10.06	43.04±11.25	39.21±10.64	41.99±12.36	40.69±10.63	52.61±16.38*
LH	13.64±3.09	14.91±3.96	14.06±4.01	15.61±4.31	13.94±3.06	21.69±6.13*
E ₂	20.65±6.12	21.54±5.62	19.38±4.36	20.37±4.61	21.06±5.38	32.54±10.31*

3 讨论

3.1 依普拉封(Ipriflavone, Ipr)是异黄酮类化合物的衍生物,异黄酮类化合物是植物雌激素中最主要的一种,植物雌激素是非甾体、具弱雌激素样生物活性的、有的能与雌激素受体结合的一种物质^[4]。在较高级或较低级植物中均能合成,广泛存在于动物或人类摄入的各种植物中。有的已作为药物,用于临床。它有广泛的生物效应,如防癌、降血脂、抗动脉粥样硬化和改善妇女更年期综合征等^[4]。由于异黄酮与17 β 雌二醇有相似的结构,在实验研究中,皆证明它是一种弱雌激素,能与内源性雌激素受体结合发挥雌激素效应,在内源性雌激素水平较低时,它表现为雌激素促效剂(estrogenic agonist)作用;在竞争结合试验中,它对雌激素受体的表现平衡解离常数比雌二醇和乙烯雌醇高100~10000倍,因此其雌激素生物效应仅为雌二醇和乙烯雌醇的 1×10^{-3} ~ 10^{-5} 倍,所以体内雌激素水平较高时,它占有雌激素受体表现出抗雌激素(estrogenic antagonist)作用。异黄酮的这种双向生物调节作用受到人们的关注,对低雌激素水平者,它表现为促效作用,可用于治

疗更年期综合征,骨质疏松症等;对高雌激素水平者,它表现为抗雌激素作用,有望于防止乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌和直肠癌等^[6]。但异黄酮是一类化合物的总称,存在于植物蛋白之中,这一类化合物中究竟那一个单体发挥作用,目前尚不清楚,或者说单体本身就不具备上述作用,只有这一类化合物才具有该作用。这正是目前的中药复方研究所面临和急需解决的问题。所以本实验将抗骨松中药复方颗粒剂与从植物中提取的依普拉封(Ipriflavone Ipr)对照研究,比较中药复方与单体对绝经后骨质疏松患者骨密度和骨代谢的影响。

3.2 研究结果表明:抗骨松颗粒剂和依普拉封都能提高患者的骨密度,但临床效果前者优于后者,治疗前后骨密度的变化率前者高于后者。抗骨松颗粒剂中药复方是通过滋阴补肾、强筋健骨,整体调节,达到治疗骨质疏松的目的,体现了中药复方多位点相关集合作用,并且该复方具有拟雌激素样作用。Ipr是异黄酮类化合物的衍生物,早在70~80年代动物实验和临床研究中证实它能增加骨中总钙量,且未发现对主要系统的危害性,在意大利、匈牙利、日本等国开始采用Ipr治疗骨质疏松症,具有抑制骨

吸收和促进骨形成的作用,本身无雌激素样作用;抗骨松颗粒复方中含有异黄酮类化合物成分,其中包括依普拉封和类雌激素成分,而且二者具有协同作用,更能有效地提高骨密度,说明复方的临床疗效优于单体。单独应用依普拉封不影响血浆降钙素水平,依普拉封与雌激素合用,血浆中降钙素的水平,大大高于单独应用雌激素的水平^[7],我们的实验也证明了这一点。

3.3 绝经是卵巢功能降低过程的最终阶段,即围绝经期(绝经前)雌激素已经分泌不足,意味着骨代谢发生了变化,针对这一点,我们对标志卵巢功能变化的指标卵泡生成素(FSH)、黄体生成素(LH)和雌二醇(E_2)进行观察,卵巢约从35岁左右,它的重量开始减轻,形状变小,卵母细胞(oocyte)和卵泡减少,因此,引起雌激素以及抑制素(inhibin由卵巢颗粒细胞分泌的,对FSH有抑制作用)逐渐降低,结果导致FSH上升,这是临床检查中围绝经期最初的变化^[8],由于FSH的过度分泌,诱导卵泡形成,卵泡期缩短,进一步导致月经周期缩短,这就是围绝经期最初的临床变化,40~50岁是卵巢功能降低最快的时期,从绝经前5年FSH、LH开始上升,一方面维持 E_2 水平。另一方面在绝经前6个月显著降低,并维持稳定^[9]。我们的实验是抽取绝经1年以上的女性作为观察对象的,依普拉封组FSH、LH、 E_2 在治疗前后均无显著性变化,说明植物提取物依普拉封对卵巢功能无影响,而中药复方抗骨松颗粒组FSH、LH、 E_2 在治疗后较治疗前显著性升高、具有提高卵巢功能的作用,并且这种作用是通过调节下丘脑-垂体-卵巢功能轴实现的。

3.4 两组比较碱性磷酸酶(ALP)均升高,尿Ca/Cr均降低,均具有促进骨形成、抑制骨吸收的作用,高转换型骨吸收被抑制,降低了骨丢失。

3.5 因为绝经后女性骨丢失率平均每年为3%左右,国内外的研究已成共识,考虑本研究

用药时间较长,对治疗组和对照组所有受试者均同时每日服用钙尔奇D 1片,钙尔奇D的主要成分是元素钙和维生素D,维生素D本身并无生物活性,它在肝脏经羟化生成25-(OH)- D_3 ,再在肾脏羟化生成1,25-(OH) $_2$ - D_3 ,发挥其生理作用,主要促进肠道对钙的吸收和肾脏对钙的重吸收,该制剂由于人种的不同,临床疗效差别很大,但在我国基本普遍应用,个体间的差异也很大,VitD对防治骨质疏松是有临床效果的。国外报道:1 α VitD单独治疗的效果BMD平均每年减少率为0.99%,而空白组则为2.68%,说明1 α VitD能明显抑制骨量的丢失^[10],与依普拉封合用二者有协同作用,增加BMD,不影响观察效果。

参 考 文 献

- 1 Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *New Engl J Med*, 1986, 314: 1676-1686.
- 2 Lufkin EG, Carpenter PC, Ory SJ, et al. Estrogen replacement therapy: current recommendations. *Mayo Clin Proc*, 1988, 63: 453-460.
- 3 李恩,陶静华,刘和娣,等.补肾方药治疗骨质疏松的实验研究与临床观察. *中国骨质疏松杂志*, 1996, 2(4): 65-68.
- 4 刘根桃. 异黄酮植物雌激素研究概况. 南京农业大学博士学位论文, 1996, 20-26.
- 5 苗慧. 异黄酮化合物的药理作用. *国外医学药理学分册*, 1989, 19: 355.
- 6 郑高利. 大豆异黄酮的药理作用(I, II). *中国现代应用药理*, 1998, 15(1,2): 4, 9.
- 7 Melis GB, Paeletti AM, Bartolini R, et al. Ipriflavone and low doses of loss in postmenopausal women with low bone mass. *Amsterdam World Congress on Osteoporosis*, 1996.
- 8 Wentz AC. Management of the menopause. *Novak's Textbook of Gynecology*, Williams & Wilkins, 1988, 397-402.
- 9 Rannevik G. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas*, 1995, 21: 103-113.
- 10 後山尚久, 池田篤, 折野一郎, 等. 閉経周辺期の妇人骨密度の疫学的調査および骨密度減少に対するイプリフラボン・1 α ビタミンD 連続并用による効果とその骨代謝への影響. *Japan Osteoporosis*, 1996, 4(4): 109-114.