

左归丸治疗绝经后骨质疏松症研究概况

郑鲤榕 黄惠娟

中图分类号: R271.19 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)06-0576-04

摘要: 左归丸出自《景岳全书·新方八阵》,为滋养骨骼的补肾名方,可以延缓骨量丢失提高骨密度,对于骨质疏松症尤其独特的治疗疗效。近年来对其作用及机制进行了多方位的实验研究,现将近 10 年中左归丸治疗骨质疏松方面研究结果简要综述如下。

关键词: 左归丸; 绝经后骨质疏松症; 药效; 临床疗效

The research of Zuogui pill for the treatment of osteoporosis ZHENG Lirong, HUANG Huijuan.

Department of Gynecology and Obstetrics, The General Hospital of Fuzhou Military, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: HUANG Huijuan, Email: 626252178@qq.com

Abstract: Zuogui pill comes from Jingyue encyclopedia and is a popular prescription nourishing the kidney. It can postpone the loss rate of the bone mass and improve bone mineral density. The efficacy of Zuogui pill for the treatment of osteoporosis is unique. Recently, experiments to research the function and mechanism of Zuogui are comprehensive. This paper reviews the research results of the Zuogui pill for the treatment of osteoporosis.

Key words: Zuogui pill; Postmenopausal osteoporosis; Efficacy; Clinical efficacy

左归丸出自《景岳全书·新方八阵》,为“阳中求阴”的代表方,由熟地、山药、枸杞、山茱萸、川牛膝、菟丝子、鹿角胶、龟版胶 8 味药组成,具有滋补肾阴,填精补髓之功。张景岳谓其“治真阴肾水不足”,“凡精髓内亏,津液枯涸等证宜此方主之”。本方可用治真阴肾水不足,不能滋养营卫之虚热往来,自汗盗汗,遗淋不禁,眼花耳聋,口干舌干,腰酸腿软等精髓内亏、津液枯涸等症。在临床上应用较为广泛,特别在骨质疏松症方面。骨质疏松属中医“骨痿”范畴,肾主骨藏精,早在《黄帝内经》中对“肾主骨生髓”,骨的强弱与肾中精气盛衰的关系密切,肾中精气充盛则骨髓生化有源,骨才能得到骨髓的滋养而强健。肾的精气虚衰,可以导致骨密度下降,引起骨质疏松症。临床上多表现为腰腿痛,行走困难,乏力,夜尿多。目前用于治疗骨质疏松的药物主要有膦酸盐类、激素类,均有不同程度的副作用,而左归丸有补肾滋养骨骼的作用,延缓骨量丢失提高骨密度,长期使用无显著不良反应。近年来

对其作用及机制进行了多方位的实验研究,现将左归丸治疗骨质疏松方面研究综述如下。

1 临床研究

近年来,左归丸通过不同组方或者联合用药被广泛应用于骨质疏松杂志治疗,取得良好效果。腰背痛是骨质疏松症中出现最早也是主要的临床表现,孙湘^[1]应用加味左归丸治疗骨质疏松症腰背痛患者 3 个月,发现无论是临床疗效还是骨密度,均显著优于活性钙治疗组。

绝经后骨质疏松的病因诸多,其中之一是由于雌激素水平下降,减少了肾内 1- α 羟化酶活性,使体内维生素 D 减少,从而降低了肠钙吸收。张秋万^[2]以左归丸加减治疗绝经后骨质疏松症患者 20 例,将加减左归丸做成丸剂(由院内制剂室按比例制成丸剂)口服,对照组服用由枸橼酸钙、葡萄糖酸钙组成的钙剂。随访 1~3 个月,治疗组患者临床症状缓解改善率达 93%,而对照组仅为 45%,随访期间患者肝、肾功能无异常改变,说明左归丸长期服用是安全的。

原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症,退化性骨质疏松症,特发性骨质疏松症,主要体现于骨

作者单位: 350001 福州,南京军区福州总医院妇产科(郑鲤榕·黄惠娟);福建中医药大学(郑鲤榕)

通讯作者: 黄惠娟, Email: 626252178@qq.com

量的减少,可通过检测骨密度得到最精准的诊断。赵氏等^[3]收集 60 例原发性骨质疏松症的患者,随机分为两组。其中治疗组(加味左归丸组)45 例,对照组(骨松葆胶囊组)15 例。观察两组临床症状改善情况、骨密度值(腰 2-4、股骨颈)两个方面情况。治疗组改善临床症状总有效率 90%,骨松葆组总有效率 75%,治疗组经治疗后几个部位骨密度值较治疗前差异均有统计学意义,对照组则仅股骨颈处改变有统计学意义($P < 0.05$)。因此使用加味左归丸后发现其能明显改善原发性骨质疏松症患者骨密度值,对于肾阴虚型骨质疏松症有明显作用。

2 基础研究

2.1 药效研究

诸多动物试验表明左归丸对去势大鼠所致骨质疏松具有明显的治疗作用。鞠氏等^[4]切除大鼠卵巢制备骨质疏松模型,于大鼠去势后 3 个月开始灌服左归丸水煎剂 0.735g/100g 体重,每天 1 次,每 6 d 休息 1 d,共 2 个月。采用骨组织形态计量学方法测定胫骨。结果显示左归丸能使卵巢切除后大鼠显著降低的骨小梁体积百分比升高,使显著地增高骨小梁吸收表面百分比、骨小梁形成表面百分比、活性生成表面百分比、骨小梁矿化率、骨小梁骨生成率、皮质内表面形态计量类骨质平均宽度及骨皮质矿化率各值降低。

邹氏等^[5]以卵巢切除所致的骨质疏松大鼠为动物模型,采用骨组织形态计量学方法测定胫骨骨小梁组织形态和皮质内表面形态的多项指标,结果造模后大鼠的胫骨骨小梁体积百分比显著降低,骨小梁吸收表面百分比以及骨小梁形成表面百分比、骨小梁矿化率、骨小梁骨生成率、类骨质平均宽度和骨皮质矿化率均显著增高,这表明卵巢切除造成的是一种骨吸收大于骨形成的高转换型骨质疏松症模型;给大鼠灌服左归丸后,能使上述指标发生逆转,说明左归丸能降低骨的高转换。

不同剂量左归丸对去势所致绝经后骨质疏松大鼠均有一定的防治作用。吕氏等^[6]将去卵巢大鼠分别灌服不同剂量左归丸后,与模型空白组比较,左归丸各剂量组均能不同程度地改善骨小梁变化,增加 BMD,降低血清 BGP 及 TRAP,统计学显示有显著性差异($P < 0.01$),各用药组之间比较无显著性差异($P > 0.05$)。

卢建华等^[7]通过灌服去势大鼠补肾方(左归丸、右归丸)和阳性对照组(倍美力)后腰椎形态计

量学指标明显改善($P < 0.05$),差异无统计学意义($P > 0.05$),说明补肾方能够抑制骨吸收,减少骨量的丢失,对去卵巢大鼠骨质疏松症具有一定的治疗作用。

2.2 机理研究

2.2.1 左归丸对血清中雌激素及雌激素靶器官的调节作用

左归丸对于血清中雌激素及其靶器官雌激素受体具有类似刺激素样的调节作用,但又不会引起雌激素水平的升高。陆氏等^[8]将雌性育龄期大鼠分为正常组(20 只)、假手术组(17 只)和去势组(40 只)。去势组将去势成功的大鼠分为模型组(8 只)、倍美力组(11 只)、左归丸高剂量组(左高组,6 只)、左归丸低剂量组(左低组,9 只),药物连续灌胃 11w 后,测定血清雌二醇(E_2),取子宫、阴道组织作病理切片,结果发现,去势大鼠灌服左归丸高剂量后,阴道皱襞数量和阴道固有层血管数量增加,而子宫重量、子宫病理切片各项观察指标及血清 E_2 差异无统计学意义,说明左归丸可通过改善阴道血液供应来延缓去势大鼠阴道衰老,而对雌激素的靶器官子宫无明显影响。而去势大鼠给予外源性雌激素倍美力后,全身 E_2 水平明显升高,引起了雌激素效应器官子宫和阴道各指标的明显变化。因此可以认为,左归丸作用于去势大鼠的机理并非药物本身的类雌激素样作用,其作用也不是通过直接升高血中 E_2 来实现的。本研究也提示了左归丸可在一定程度上改善去势大鼠的阴道血液供应,改善后去势大鼠阴道血液供应与低雌激素状态下的正常大鼠和假手术大鼠相当。因此左归丸可用于激素依赖性肿瘤人工绝经综合征。

2.2.2 左归丸对增加血钙调节激素及骨代谢指标的影响

骨量减少可导致血钙含量减少,并明显导致骨代谢指标异常。鞠氏等^[9]还观察到大鼠切除卵巢后,血清中骨钙素(BGP)含量明显增加而降钙素(CT)含量明显降低,左归丸能使血清 CT 含量增加、BGP 含量降低,但对 E_2 含量无显著影响。

2.2.3 左归丸对体外培养的成骨细胞和破骨细胞的影响

成骨细胞增殖速度明显慢于破骨细胞,导致骨量减少,而左归丸有利于成骨细胞与破骨细胞二者的动态平衡的形成。赵氏等^[10]通过观察左归丸含药血清对体外培养成骨细胞的影响,发现各组左归丸含药血清能明显促进成骨细胞增殖,与药物浓度

呈剂量依赖性,这一结果说明,左归丸能促进成骨细胞增殖是其能够治疗骨质疏松症的机理之一。

赵氏等^[11]通过进一步观察左归丸含药血清对破骨细胞(OC)骨吸收功能的影响,以及成骨细胞(OB)对其的介导作用,发现在去势状态下,左归丸含药血清不仅对 OC 有直接的抑制作用,且可通过 OB 间接对 OC 产生抑制作用,这可能是其治疗骨质疏松症的作用机理。

OC 是成骨细胞合成和分泌的一种激素样多肽,是反映骨更新状态和骨形成的一种特异性指标。其主要生理功能是保持骨的正常矿化和抑制由于异常的羟磷灰石结晶沉积所致的生长软骨矿化加速。刘氏等^[12]采用体外培养成骨细胞的方法,观察发现与正常血清相比,左归丸含药血清能使成骨细胞分泌骨钙素的量显著增多,说明左归丸对成骨细胞的骨形成有促进作用。

鞠大宏等^[13]以卵巢切除所致的骨质疏松大鼠为模型,灌服左归丸后,采用骨组织形态计量学方法测量胫骨骨小梁体积百分比 TBv% 显著增高,骨小梁吸收表面百分比 TRS% 和骨小梁形成表面百分比 TFS% 显著降低。大鼠切除卵巢后 E₂ 含量大幅度降低,而 IL-1 和 IL-6 活性显著增高。说明左归丸对 E₂ 含量无显著性影响,但对 IL-1 和 IL-6 活性有明显的抑制作用。他们^[14]还发现体外分离、培养成骨细胞,发现 OVX 血清组成骨细胞 IL-1、IL-6 和 COX22 的表达明显强于正常血清组,而 OVX 含药血清组的表达较 OVX 血清组明显减弱,与正常血清组比较,则无显著性差异。说明左归丸含药血清可通过抑制成骨细胞 IL-1、IL-6 和 PGE2 的分泌,从而抑制破骨细胞的活性,进而达到防止骨量丢失的作用。

2.2.4 左归丸对 IL-1、IL-6 和 RANKL 的影响

IL-1 与 IL-6 可抑制骨吸收,而 RANKL 分泌受到抑制有利于降低破骨细胞活性。鞠大宏等^[15]将大鼠随机分为 5 组,即空白对照组、假手术组、模型组、雌激素组和补肾组。摘除大鼠双侧卵巢 3 个月后,灌胃给予左归丸,共给药 3 个月。采用骨组织形态计量学的方法对大鼠胫骨不脱钙骨切片进行形态计量,采用免疫组化和原位杂交的方法分别检测骨髓基质细胞 IL-1 和成骨细胞 IL-6 蛋白和 mRNA 的表达。结果:与模型组比较,补肾组大鼠胫骨 TBV% 显著增高,TRS% 以及 TFS%、MAR、OSW 和 mAR 均明显降低;同时,其骨髓基质细胞 IL-1 和成骨细胞 IL-6 蛋白和 mRNA 的表达皆显著降低。结论:滋

阴补肾法能使骨髓基质细胞 IL-1 和成骨细胞 IL-6 表达降低,是其能够治疗骨质疏松症的机理之一。

邹军等^[16]采用免疫组化的方法观察发现相比单纯服用左归丸或单纯运动的方案,运动配合左归丸可使去卵巢大鼠体内雌激素分泌增加,进而抑制骨质疏松偶联信号因子 IL-1 β 、IL-6、COX-2 分泌,间接地抑制骨吸收,调节骨吸收与骨形成的动态平衡,达到治疗绝经后骨质疏松症的目的。

鞠氏等^[17]发现能促进成骨细胞分泌骨钙素(OC),并且直接抑制细胞核因子- κ B 受体活化因子配基(RANKL)的分泌,促进成骨细胞分泌骨保护素(OPG)并使之与 RANKL 的结合增多,进而使破骨细胞活性降低。

3 结语

左归丸是滋阴补肾,填精益髓的名方,中医认为肾主骨,故左归丸可辨证用于肝肾阴虚型骨质疏松治疗。现代通过大量的实验研究证明,左归丸的补肾精作用能够改善疏松的骨质、延缓骨钙流失以治疗骨质疏松症,为中医“肾主骨”理论提供了有利的实验依据。现代对左归丸治疗骨质疏松症的实验研究取得了较为深入的进展,从微观上探讨了本方对该类疾病的治疗机理,为左归丸的临床应用提供了科学的实验依据。但是,这些成果还需要更进一步深层次地系统研究。

【参 考 文 献】

[1] 孙湘. 加味左归丸治疗骨质疏松症腰背痛临床疗效观察. 中国中医骨伤科杂志,2002,10(5):36-37.

[2] 张秋万. 左归丸加减治疗绝经后骨质疏松症 20 例. 中国民间疗法,2007,15(12):29-30.

[3] 赵尧春,刘立云,王璘琳. 加味左归丸治疗原发性骨质疏松症(肾阴虚型)的临床疗效观察. 中国医药指南,2010,8(28):60-61.

[4] 鞠大宏,张春英,王安民,等. 左归丸对去卵巢所致大鼠骨质疏松症的治疗作用. 中国中医基础医学杂志,2001,7(3):771.

[5] 邹军,吕爽,屠嘉衡,等. 有氧运动配合左归丸对去卵巢所致大鼠骨质疏松的影响. 中国中医基础医学杂志,2009,15(4):272-274.

[6] 吕海渡,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. 中国骨质疏松杂志,2010,16(10):847-850.

[7] 卢建华,王维佳,陈明涛,等. 补肾方对去卵巢大鼠腰椎骨形态计量学的影响. 中医正骨,2011,23(5).

[8] 陆华,胡翔,王静. 左归丸对去势雌性大鼠子宫和阴道的影响. 中医杂志,2009,50(6):544-545.

【参 考 文 献】

[1] 马依彤,刘成,马翔,等. 新疆地区维吾尔族与汉族冠心病患者经冠状动脉介入治疗术后Ⅱ级预防现状分析. 重庆医学, 2008,37(23):2561.

[2] 路庆丽,谢自敬,张宏武,等. 我国维吾尔族成人代谢综合征腰围适宜切点研究. 中国糖尿病杂志,2008,16(2):79-82.

[3] 朱红霞,朱筠,张明琛,等. 维吾尔族和汉族 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的代谢特征及相关危险因素探讨. 中国全科医学,2009,12(7A):1164-1167.

[4] 王欢,蔡睿,刘新华,等. 上海、东京成年人超重、肥胖状况的比较研究. 中国体育科技,2009,45(1):129-132.

[5] Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998,22:1164-1171.

[6] Duncan E, Schofield G, Duncan S, et al. Ethnicity and body fatness in New Zealanders. N Z Med J, 2004,117:U913.

[7] Conway JM, Yanovski SZ, Avila NA, et al. Visceral adipose tissue

differences in black and white women. Am J Clin Nutr, 1995,61: 765-771.

[8] 中华医学会糖尿病分会关于代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病分会关于代谢综合征的建议. 中华糖尿病杂志, 2004,12:156-161.

[9] 严孙杰,冯霖,沈喜妹,等. 健康成人成分差异对不同年龄段人群骨密度的影响. 福建医科大学学报,2009,43(4):301-330.

[10] Cris AS, Brian D, Duscha MS. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity. Arch Intern Med, 2004,164:31-39.

[11] 张丽,李新岩,樊勇,等. 新疆维吾尔族、汉族 2 型糖尿病住院患者颈动脉粥样硬化及危险因素的对比研究. Chin J Prev Contr Chron Non-commun Dis, 2006,14(6):419.

[12] 王薇彬,李云,谢自敬,等. 乌鲁木齐市维吾尔族居民 1002 人糖、脂代谢紊乱与胰岛素抵抗的关系. 中国临床康复,2004, 8(33):7418.

(收稿日期:2012-02-17)

(上接第 578 页)

[9] 鞠大宏,吴萍,贾红伟,等. 左归丸对卵巢切除所致骨质疏松大鼠骨钙素和降钙素含量的影响. 中国中医药信息杂志, 2003,10(1):16-17.

[10] 赵宏艳,刘红,刘梅洁,等. 左归丸含药血清对成骨细胞增殖功能的影响. 中国中医基础医学杂志,2005,11(11):835-836.

[11] 赵宏艳,鞠大宏,刘梅洁,等. 左归丸含药血清对破骨细胞骨吸收功能的影响以及成骨细胞对其的介导作用. 中国中医基础医学杂志,2006,12(9):662-664.

[12] 刘梅洁,吕国红,邹军,等. 左归丸含药血清对成骨细胞分泌骨钙素的影响. 中国中医基础医学杂志,2007,13(8):581-582.

[13] 鞠大宏,吕爱平,张春英. 左归丸对卵巢切除所致骨质疏松大鼠 IL-1 和 IL-6 活性的影响. 中医杂志,2002,43(10):777-

779.

[14] 鞠大宏,赵宏艳,刘梅洁. 左归丸含药血清对成骨细胞 IL21 、 IL26 和 COX22 表达的影响. 中国实验动物学报,2006,14(2):96-99.

[15] 鞠大宏,张丽坤,赵红艳. 滋阴补肾法对卵巢切除所致骨质疏松大鼠骨髓基质细胞 IL-1 和成骨细胞 IL-6 表达的影响. 中国中医基础医学杂志,2005,11(7):495-498.

[16] 邹军,董苗森,张丽,等. 运动配合左归丸对去卵巢大鼠骨质疏松的偶联信号 IL-1、IL-6 及 COX-2 传递的影响. 中国骨质疏松杂志,2010,16(6):407-411.

[17] 鞠大宏,刘梅洁,赵宏艳,等. 左归丸含药血清对成骨细胞 OPG、RANKI mRNA 表达的影响. 北京中医药大学学报, 2008,31(5):312-315.

(收稿日期 2011-11-23, 修回日期:2012-03-12)