

· 综述 ·

二仙汤及加减方治疗骨质疏松症的研究进展

陈世洲 毛国庆*

南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018)12-1644-04

摘要: 骨质疏松症因骨量减少,易于发生骨折而成为影响我国居民健康的一种重要因素。中医药方法诸如二仙汤等治疗骨质疏松症以其副作用小,标本兼顾的特点愈发成为临床的一种治疗趋势。笔者通过整理关于二仙汤及加减方的实验与临床研究,介绍二仙汤及加减方治疗骨质疏松症的显著疗效,并对研究的可取与相对不足之处作出讨论,希望未来医务工作者们对相关实验与临床的研究能够更加深入。同时,提出联合治疗等方式,以期二仙汤及加减方为代表的中医药方法能够在临床上更加广泛的运用于骨质疏松症的治疗。

关键词: 骨质疏松症;二仙汤;中医药;研究进展

Research progress of Erxian Decoction and its addition and subtraction prescription for the treatment of osteoporosis

CHEN Shizhou, MAO Guoqing*

Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine Hospital, Nanjing 210029, China

* Corresponding author: MAO Guoqing, Email: 2480230446@qq.com

Abstract: Osteoporosis, characterized by bone loss and increase fracture risk, is an important factor that affects the health of Chinese people. Traditional Chinese medicine such as Erxian Decoction has become a trend of clinical treatment because it has less side effects and addresses both the symptoms and the root cause. By reviewing experimental and clinical studies of Erxian Decoction and its addition and subtraction prescription, the author introduces the curative effect of Erxian Decoction and its addition and subtraction prescription in the treatment of osteoporosis, and discusses the strength and relative shortcomings of the research, hoping that future medical workers will be more thorough in the related experimental and clinical research. At the same time, the method of combined treatment has been putting forward, so that traditional Chinese medicine, represented by Erxian Decoction and its addition and subtraction, can be used in the treatment of osteoporosis in clinical settings more widely.

Key words: osteoporosis; Erxian decoction; chinese medicine; research progress

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以低骨量、易于发生骨折为特征的常见骨病^[1]。骨质疏松症多见于绝经后女性和老年男性,骨折是最严重的后果。相关研究表明^[2],骨质疏松性骨折是老年患者致死的主要原因之一,其骨折好发部位为椎体、髌部、骨盆及前臂远端等,以椎体骨折最为常见。

二仙汤是上海中医药大学张伯讷教授在五十年代创制,由仙茅、仙灵脾、巴戟天、当归、黄柏、知母六味药物组成^[3]。方中仙茅、仙灵脾、巴戟天温肾填精;当归养血调经、补益润燥;知母、黄柏滋阴降火;全方以温阳药与滋阴泻火药并用,补中有泻,共奏温

肾阳、补肾精、泻肾火、调冲任之功^[4]。药理研究发现^[5],二仙汤能延缓下丘脑-垂体-性腺轴的衰老,增加去卵巢骨质疏松大鼠股骨的骨密度。

1 二仙汤防治骨质疏松症的实验研究进展

二仙汤具有温肾阳,补肾精,泻肾火,调冲任的功效,对于骨质疏松可起到有效防治作用^[6]。刘波等^[7]将实验 SD 大鼠分为 6 组,给药 90 天后考察各组骨密度、骨生物力学、血清碱性磷酸酶(ALP)等数值的变化。结果发现二仙汤组中去卵巢大鼠骨密度和第五腰椎压缩载荷力明显提高,并且血清 ALP 和 SOD 活性增加。认为二仙汤具有促进成骨细胞增殖分化,抑制破骨细胞的功能,并能够明显改善去卵巢大鼠骨质疏松症,其可能的机制之一便是抗氧

基金项目:江苏省中医传统运动康复技术方案(K2017ykf08)

* 通信作者:毛国庆,Email:2480230446@qq.com

化应激。刘志文等^[8]将雌性 SD 大鼠按体重随机分为 4 组,连续给药 90 天后检测股骨骨密度。结果显示二仙汤组的去卵巢大鼠股骨骨密度明显提高。认为二仙汤能防治骨质疏松症,相关差异蛋白质可能是其作用靶点。李旭斌等^[9]将 50 只 SD 雌性大鼠随机分为 5 组,连续给药 12 周。第 6 周及第 12 周分别测量相关数值,并取股骨测量骨密度 (bone mineral density, BMD) 并行股骨形态学分析。发现二仙汤是通过维持骨再建过程中骨代谢平衡,提高骨密度,促进骨形成,抑制骨吸收,从而起到抗骨质疏松的疗效和骨保护作用。周兴茂等^[10]采用改良 Allen's 法制作 SCI (脊髓损伤) 模型,给予相应药物治疗,发现二仙汤能改善 SCI 大鼠后肢运动、调整肝脏、睾丸系数。认为二仙汤对脊髓损伤后骨质疏松有一定的治疗作用。同样是基于改良 Allen's 法制作的 SCI (脊髓损伤) 模型,吴俊哲等^[11]关注于大鼠神经肽 P 物质阳性的表达与否,发现与废用性骨质疏松不同,脊髓损伤后会引引起神经肽 P 物质的增加及骨质疏松症的发生,而二仙汤可降低大鼠 P 物质阳性表达,对 SCI 后骨质疏松有一定防治作用。

2 二仙汤及加减方治疗骨质疏松症的临床研究进展

高灿^[12]将 78 例原发性骨质疏松患者随机分为 2 组,对照组患者常规使用激素治疗,观察组患者使用二仙汤治疗。结果二仙汤组患者骨密度增加值明显高于对照组。认为二仙汤可以显著增加骨密度,对原发性骨质疏松症的治疗有运用价值。陈光等^[13]选取 64 例女性绝经后骨量减少患者,随机分为 2 组各 32 例,分别采用二仙汤加减口服与碳酸钙 D₃ 口服治疗,1 年后观察 2 组临床证候疗效、骨密度 T 值等变化。结果治疗组愈显率 93.75%,对照组愈显率 65.63%,认为二仙汤加减对于绝经后女性骨量减少的治疗有效,同时可增加骨密度,降低骨质疏松症的发病率。齐鹏坤等^[14]选取 60 例绝经后骨质疏松症患者,所有患者均以碳酸钙 D₃ (600 mg/d) 作为基础药,分为治疗组和对照组,治疗组加服龟鹿二仙汤。结果发现龟鹿二仙汤组腰椎、股骨颈的骨密度明显增加,患处疼痛明显减轻;在性激素检测中发现龟鹿二仙汤组的雌二醇 (E₂)、睾酮 (TESTO) 较治疗前有明显提高。认为龟鹿二仙汤能够提高绝经后骨质疏松症的腰椎、股骨颈的骨密度,还能缓解疼痛,其作用机制可能与雌二醇、睾酮的提升有关联。蒋辉等^[15]将 70 例绝经后骨质疏松症患者随机分

组,对照组给予常规抗骨质疏松治疗,治疗组在此基础上服用加味二仙汤。结果治疗组和对照组总有效率分别为 88.6% 和 77.1%,可见加味二仙汤联合常规抗骨质疏松治疗对绝经后骨质疏松症患者的临床疗效较好。徐秀玲等^[16]为观察加味二仙汤治疗绝经后骨质疏松症患者的临床疗效,选取 80 例绝经后骨质疏松症患者随机分组对应治疗 3 个月。结果治疗组总有效率 (87.50%) 显著高于对照组 (67.50%),加味二仙汤治疗绝经后骨质疏松症疗效显著。刘宇宁^[17]将 138 例绝经后骨质疏松症患者随机分为治疗组和对照组,并予相应的药物治疗 12 周。结果发现治疗组的腰椎、股骨颈骨密度值有明显提高。刘慧^[18]回顾性研究了 70 例原发性骨质疏松症患者的临床资料,将这些患者随机分为 2 组各 35 例,对照组使用常规的西医治疗方法,观察组使用二仙汤治疗。结果观察组的总有效率 (97.1%) 明显高于对照组的总有效率 (80.0%),认为使用二仙汤治疗原发性骨质疏松症治疗效果显著,二仙汤值得在临床上推广使用。

3 小结与讨论

近年来,骨质疏松逐渐成为影响我国居民健康的一种重要因素,其多见于绝经后女性与老年男性,骨折往往是其最大危害。中医药防治骨质疏松症以其副作用小,标本兼顾等特点愈发成为一种治疗趋势^[19],而以二仙汤为代表的中医药方剂是治疗骨质疏松症的主要手段之一。二仙汤具有温补肾阳,充填肾精的作用,与骨质疏松症中“肾主骨”的理念吻合^[20],现代实验及临床对于二仙汤治疗骨质疏松症的作用有较多的研究,也取得了较大的进展。实验研究方面,研究者多以大鼠建立模型,通过对 BMD、骨生物力学、血清碱性磷酸酶 (ALP) 以及抗酒石酸性磷酸酶 (ACP) 等一系列数据的测定与比较,最终得出二仙汤对于骨质疏松症的防治具有良好疗效的结论。在临床研究方面,医务工作者们常取一定数量的骨质疏松症患者进行分组治疗,并观察两组患者的恢复情况,通过测定骨密度增加值等进行综合比较,也都认为二仙汤及加减方对于骨质疏松症具有良好的治疗作用,临床可以推广使用。

在二仙汤及加减方治疗骨质疏松症的实验与临床研究方面,研究者们常采用对照分组的方法,并分别对骨密度等重要数值及患者恢复情况进行系统的记录与对比,取得了较大的进展,但仍然存在一些问题:首先便是对骨质疏松症诊断的问题。骨质疏

松症缺乏统一的诊断评估标准,美国 FDA 关于预防和治疗骨质疏松症临床指导原则指出,II 期临床研究应进行 12 个月、双盲法等对照研究,除了骨密度的测定,还应观察血清生化指标如血清维生素 D、钙的平衡等^[21];其次是相关研究数日较少、样本量不足的问题,其中许多都缺少多中心、大样本的对照研究;最后,有些实验及临床的研究周期较短,有些研究则需要更加精准的操作,从而避免结果的差异性。同时,许多临床研究往往更偏向于绝经后女性骨质疏松症患者^[22],忽视了要证明二仙汤及其加减方有确切的防治骨质疏松作用,不应只把注意力放在绝经后女性身上,而是应该更多的立足于根本,多将不同类型的骨质疏松症患者进行归类分组,争取做出中心点丰富、样本量较大的,并且具有普遍性、前瞻性的相关研究^[23]。

4 展望

中医药治疗骨质疏松症相对于化学药品副作用较小,费用也相对低廉,而治疗上主要从补肾出发,并兼顾其他脏腑。二仙汤及加减方治疗骨质疏松症已有一定的实验及临床研究基础,相关研究^[24]表明二仙汤对骨质疏松症有确切疗效。但是有些研究仍有不足之处,需要广大医务工作者们多做出一些样本量大、中心点丰富的研究并进行系统整理,以期获得更加准确的数据。二仙汤能够温补肾阳、滋阴降火,全方温而不燥,寒而不滞,研究发现其可有效提高腰椎与股骨骨密度值,对于骨质疏松症患者之腰背痛、下肢痿弱疼痛等具有良好的治疗作用,临床上常以原方加减运用^[25]。很多骨折患者住院期间检查常发现骨密度值较低,笔者认为在骨折患者术后亦可对症运用二仙汤及加减方以促进骨折的愈合。除了直接运用二仙汤原方加减治疗,临床上可同时结合物理疗法或是与其他方剂联合运用对骨质疏松症患者进行综合治疗,这也不失为未来研究与治疗的一种方向。笔者相信随着科学研究技术以及现代化临床诊疗手段的丰富,以二仙汤及加减方为代表的中医药方法治疗骨质疏松症的研究定能够更加深入,同时也可以临床上更多的推广使用,为骨质疏松症的防治做出更大的贡献。

【参 考 文 献】

[1] 颜春鲁,李盛华,郭爱军,等. 藤黄健骨胶囊对去卵巢骨质疏松大鼠骨密度和骨代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018,24(1):5-9,19.

- [2] E. S. Siris, R. Adler, J. Bilezikian, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25 (5):1439-1443.
- [3] 李娟,袁婷婷,何勇静,等. 中药方剂防治骨质疏松症的研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(6):233-238.
- [4] 李刚,王健伟. 补肾中药治疗骨质疏松症的研究[J]. 长春中医药大学学报,2011,27(2):213-215.
- [5] 卞华,徐玲玲,马明华,等. 二仙汤对去卵巢大鼠骨质疏松的作用[J]. 第二军医大学学报,2007,28(3):277-280.
- [6] 杨琳,马红. 二仙汤妇科临床运用及实验研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(10):94-97.
- [7] 刘波,陈明,李姗姗,等. 二仙汤对去卵巢大鼠骨质疏松的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(2):129-132.
- [8] 刘志文,刘波,吴琪,等. 二仙汤对去卵巢骨质疏松大鼠股骨蛋白质组的影响[J]. 中国中药杂志,2017,42(13):2558-2563.
- [9] 李旭斌,王桂敏. 二仙汤对去势后大鼠骨质疏松的影响研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(15):2960-2963.
- [10] 周兴茂,吴俊哲,王伟群,等. 二仙汤治疗脊髓损伤后骨质疏松的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(2):223-227.
- [11] 吴俊哲,王伟群,周兴茂,等. 二仙汤对脊髓损伤后骨质疏松大鼠神经肽 P 物质的影响[J]. 中药材,2015,38(6):1254-1257.
- [12] 高灿. 二仙汤治疗原发性骨质疏松的临床观察[J]. 海峡药,2012,24(7):103-104.
- [13] 陈光,钱振福,石爱华. 二仙汤加减治疗绝经后女性骨量减少 32 例临床观察[J]. 河北中医,2015,37(6):818-820.
- [14] 齐鹏坤,于冬冬,韩煜. 龟鹿二仙汤治疗绝经后骨质疏松症临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2018(4):1-3.
- [15] 蒋辉,乐曦,刘东灵,等. 加味二仙汤治疗绝经后骨质疏松症 35 例疗效观察[J]. 中国药房,2014,25(27):2569-2571.
- [16] 徐秀玲,马炯,孙津津. 加味二仙汤治疗绝经后骨质疏松症的疗效观察及其对患者 E₂、ALP 水平的影响[J]. 中国中医药科技,2016,23(1):68-74.
- [17] 刘宇宁. 加味二仙汤治疗绝经后骨质疏松症的疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(8):886-899.
- [18] 刘慧. 用二仙汤治疗原发性骨质疏松症的临床效果观察[J]. 当代医药论丛,2014,12(7):44-45.
- [19] 刘永胜. 加味二仙汤治疗绝经后骨质疏松症 49 例[J]. 光明中医,2011,26(4):698-699.
- [20] 叶内霖,李盛华,李淑玲,等. 二仙汤联合依降钙素治疗绝经期妇女骨质疏松症临床研究[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(6):23-26.
- [21] 张杰. 美国 FDA 关于预防或治疗绝经后骨质疏松症药物临床指导原则(译文)[J]. 中国临床药理学杂志,2000,16(1):73-78.
- [22] Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: A revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis [J]. *Endocr Rev*, 2010,31(3):266-300.

- 1041-1044.
- [25] Camporez JG, Petersen MC, Abudukadier A, et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(8):2212-2217.
- [26] Ryan AS, Li G, Blumenthal JB, et al. Aerobic exercise + weight loss decreases skeletal muscle myostatin expression and improves insulin sensitivity in older adults[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(7):1350-1356.
- [27] Elkasrawy MN, Hamrick MW. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure[J]. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*, 2010, 10(1):56-63.
- [28] Le W, Yao J. The effect of myostatin (GDF-8) on proliferation and tenocyte differentiation of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *J Hand Surg Asian Pac Vol*, 2017, 22(2):200-207.
- [29] Chen XX, Yang T. Roles of leptin in bone metabolism and bone diseases[J]. *J Bone Miner Metab*, 2015, 33(5):474-485.
- [30] 郝焜, 陈亮, 阿祥人, 等. 老年藏族男性血清脂肪细胞因子 Chemerin 与骨代谢生化指标及不同海拔的关系[J]. *中国老年学*, 2016, 36(20):5106-5107.
- [31] Muruganandan S, Govindarajan R, McMullen NM, et al. Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) is a novel wnt target gene that regulates mesenchymal stem cell differentiation[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(3):711-724.
- (收稿日期: 2018-03-12; 修回日期: 2018-06-25)

(上接第 1646 页)

- [23] 闵文, 黄桂成, 华永庆, 等. 补肾通络方治疗去势大鼠骨质疏松的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(17):189-192.
- [24] Xue L, Wang Y, Liu L, et al. A HNMR-based metabonomics study of postmenopausal osteoporosis and intervention effects of Er-Xian decoction in ovariectomized rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(11):7635-7651.
- [25] Zhao X L, Feng Y X, Peng Y. Prevention and treatment of osteoporosis with Chinese herbal medicines[J]. *Chinese Herbal Medicines*, 2012, 4(4):265-270.
- (收稿日期: 2018-04-22; 修回日期: 2018-05-21)