

· 综述 ·

淫羊藿及其复方制剂治疗糖皮质激素性骨质疏松症的研究进展

万亚宁¹ 李双蕾^{2*} 蒋云霞² 陈文辉² 贾慧敏¹ 车日文¹

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023

中图分类号: R255.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 05-0713-04

摘要: 淫羊藿具有补肾壮阳、祛风除湿和强筋健骨的功效, 主治腰酸腿痛、四肢拘挛、筋骨痿软等症。古人常用淫羊藿医治骨痿、骨痹、腰痛等疾病。现代医学也常将淫羊藿作为治疗各种类型骨质疏松症的中药之一。糖皮质激素常被用于治疗各种炎症、风湿及免疫相关疾病, 随着临床应用的普遍应用, 其副作用也日益凸显, 其中最严重的副作用之一就是会导致骨质疏松, 即糖皮质激素性骨质疏松症。糖皮质激素性骨质疏松症是最常见的继发性骨质疏松症之一, 仅居于老年性骨质疏松症和绝经后骨质疏松症之后, 位于第三位。近年来对淫羊藿治疗骨质疏松症方面的研究日渐增多, 大量医学研究表明淫羊藿在糖皮质激素性骨质疏松症的医治方面具有广阔的发展空间。本文通过查阅国内外相关文献, 对目前淫羊藿治疗糖皮质激素性骨质疏松症作一文献综述, 旨在为临床研究及实验研究奠定理论基础。

关键词: 骨质疏松; 糖皮质激素; 骨痹; 淫羊藿; 中医药

Advances in epimedium and its compound for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis

WAN Yaning¹, LI Shuanglei^{2*}, JIANG Yunxia², CHEN Wenhui², JIA Huimin¹, CHE Riwen¹

1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001

2. The first Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

* Corresponding author: LI Shuanglei, Email: Lslei66@126.com

Abstract: Epimedium herb has the functions of nourishing kidney and strengthening Yang, removing wind and dampness, strengthening muscle and strengthening bone. Epimedium herb is mainly used for the treatment of pain in the leg, spasm of limbs, physique impotent and so on. In ancient times, epimedium was commonly used to treat diseases such as impotence of bone, stuffiness of bone and backache. Epimedium is often used in modern medicine as one of the traditional Chinese medicines for the treatment of various types of osteoporosis. Glucocorticoid is commonly used to treat various inflammation, rheumatism and immune-related diseases. With the widespread application of glucocorticoid, its side effects are increasingly prominent. One of the most serious side effects is osteoporosis, namely glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP). Glucocorticoid-induced osteoporosis is one of the most common secondary osteoporosis, after senile osteoporosis and postmenopausal osteoporosis, it ranks the third. In recent years, more and more studies have been done on the effects of epimedium in the treatment of osteoporosis, a large number of medical studies have shown that epimedium has great potential in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. In this paper, by referring to relevant literature in domestic and abroad, we reviewed the treatment effect of epimedium in GIOP, aiming at laying the theoretical foundation for clinical research and experiment study.

Key words: osteoporosis; glucocorticoid; osteoarthritis; epimedium; traditional Chinese medicine

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81503403); 广西科技攻关计划课题(桂科攻14124004-1-26); 广西名老中医民族医传承工作室建设项目(桂卫中[2014]9号文件); 广西中医药大学青年基金项目(2016QN018)

* 通信作者: 李双蕾, Email: Lslei66@126.com

淫羊藿为淫羊藿属植物, 最早记录来源于《神农本草经》, 性温味苦, 归肝肾经。淫羊藿主要功效为补肾壮阳、祛风除湿、强筋健骨, 主治腰酸腿痛、四肢拘挛、筋骨痿软等症。中医将糖皮质激素性骨质疏松症(glucocorticoid osteoporosis, GIOP) 归属为“骨痹”“骨痿”“腰痛”等范畴, 在古代草本文献中, 有诸

多应用淫羊藿治疗骨痿、骨痹等病症的记载。近几年来,淫羊藿在治疗 GIOP 方面的应用也逐渐引起了许多专家和研究者的兴趣,本文综述了淫羊藿及淫羊藿复方制剂在治疗 GIOP 的古代文献记载、现代实验研究及临床研究等进展,对淫羊藿及其复方配伍在治疗 GIOP 方面的应用进行了简单概括,以期为淫羊藿的基础研究或临床研究奠定基础。

1 糖皮质激素性骨质疏松症病因病机概述

中医将 GIOP 归属为“骨痹”“骨痿”“腰痛”等范畴,中医基础理论提出肾主骨生髓,脾主肌肉四肢,肝主筋,骨痹的发生与肝脾肾三脏密切相关。传统中医学认为糖皮质激素(glucocorticoid, GC)为“药邪”,属纯阳、辛热之物,长期服用易耗伤阴液,阴亏无以滋阳,阴损及阳,则阴阳失衡,肾精化生不足,影响骨髓化生,易致骨痹。《素问·痿论》提出“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”,此热为虚热而非实热,《难经》云:“五损损于骨,骨痿不能起于床……损其肾者,益其精”。因此,药邪伤肾,肾精亏虚是 GIOP 发生的根本病机。长期服用 GC 易损伤脾胃,脾胃运化失司,气血生化乏源,则肌肉四肢失于濡养,且肾为先天之本,脾胃为后天之本,脾胃亏虚,先天失于滋养,肾精不足,骨失所养,易致骨痹,脾胃亏虚是 GIOP 发生的关键病机;肝主疏泄,主藏血,肝失调达则脾失健运,气血生化不足则肝血不足,肝主筋,肾主骨,肝主藏血,肾主藏精,肝与肾的关系又可称为“筋骨同病”“精血同源”。《临证指南医案》曾提出:“肝伤则四肢不为人用”,肝血不足易致肾精不足,则筋骨失养,易致骨痹,肝郁血虚是 GIOP 发生的重要病机^[1-2]。由此可见,肝、脾、肾脏腑功能失调是骨痹发生的重要病机,药邪入侵,肝脾肾受损,尤以肾为主,三脏亏虚,易发骨痹,故骨痹多从虚论治。

2 淫羊藿在治疗骨痿、骨痹等方面的古代文献研究

《神农本草经》将淫羊藿列为中品,味辛、寒,“主阳痿,绝伤茎中痛,利小便,益气力,强志”。表明淫羊藿具有补肾壮阳、强筋健骨的功效。《本草经集注》有云:“西川北部有淫羊,一日百遍合,盖食藿所致,故名淫羊藿”,这是现代淫羊藿名称的来源。西汉《名医别录》记载:“无毒,主坚筋骨,消瘰,赤痢,下部有疮,洗出虫,丈夫久服,令人无子”。《本草乘雅半偈》曰:“助长厥阴之用,坚固淫业者

也。但不可久服,以有余于用,不足于体,令人无子故也”。《本草备要》中记载:“补命门,益精气,坚筋骨,利小便,治绝阳不兴,绝阴不产,冷风劳气,四肢不仁”。《日华子本草》也有类似记载:“治一切冷风劳气,补腰膝,强心力,丈夫绝阳不起,女人绝阴无子,筋骨挛急,四肢不任,老人昏眊,中年健忘”。从以上记载可以看出古代医家在治疗肾气不足、腰膝酸软、四肢痿软等症时常用淫羊藿。

3 淫羊藿及其复方制剂治疗 GIOP 的实验和临床研究

3.1 实验研究

淫羊藿及其复方制剂可以通过显著改善骨代谢指标、有效纠正骨代谢异常、上调/降低相关通路/调节因子表达、调节体内激素水平等发挥其治疗 GIOP 的作用。

3.1.1 淫羊藿单味中药治疗 GIOP 的实验研究:淫羊藿的主要有效成分为淫羊藿苷,被指出可以通过促进成骨细胞分化和抑制破骨细胞骨吸收来预防骨量丢失^[3]。研究表明^[4]淫羊藿苷可以抑制 GC 导致的骨细胞凋亡,使骨量增加,对 GC 引起的骨质疏松(osteoporosis, OP)具有良好的保护作用。骨形态发生蛋白 7(bone morphogenetic protein 7, BMP7)是骨形成过程中至关重要的调节因子之一,能够诱导成骨细胞分化,促进骨重建,具有防治 OP 的作用^[5]。有研究^[6]表明 GC 可以使骨组织中 BMP7 的表达下降而诱发 OP。周乐等^[7]通过研究发现淫羊藿能够使骨组织中 BMP-7 的表达上调,通过对骨组织中 BMP7 mRNA 和 BMP7 表达的上调作用发挥其预防 GC 所致骨损害的作用。

3.1.2 淫羊藿配伍药对治疗 GIOP 的实验研究:药对是指两味药相配伍使用,可以取得更佳的治疗效果,体现了中医的相须、相使的配伍原则。研究表明^[8]治疗骨质疏松症较常用的中药有淫羊藿、熟地黄、骨碎补等,药对有淫羊藿-骨碎补、淫羊藿-女贞子等^[9]。刘仁慧等^[10]在实验中发现外源性 GC 过多摄入可以抑制大鼠肾上腺皮质功能,使内源性血清皮质醇(cortisol, COR)水平下降,且能抑制成骨细胞活性,淫羊藿-女贞子配伍使用可以使激素的抑制作用得到一定程度的减弱。在此基础上,康学等^[11]进一步研究淫羊藿-女贞子配伍对 GIOP 大鼠激素水平和骨密度的影响,发现骨密度与内源性 COR、睾酮(testosterone, T)、雌二醇(estradiol, E₂)呈正相关。GIOP 的发生与内源性激素水平密切相关,激素

可以通过抑制体内性激素水平而导致 GIOP 的发生。淫羊藿-女贞子配伍可以缓解 GIOP 大鼠 COR 的抑制,使 T、E₂水平升高,骨密度升高,可能通过对体内激素水平的影响而发挥其治疗 GIOP 的机制。已有研究证实^[12],淫羊藿主要发挥性激素样作用来达到治疗 OP 的作用。 β 转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)是骨重建过程中最重要的信号因子之一,TGF- β 1 亚型是其中重要一员。BMPs 相关蛋白(Smads)是 TGF- β 家族成员细胞内信号传导的重要因子。TGF- β 1 可以活化 Smad2/3 蛋白,在 OP 中,TGF- β / Smads 通路是 TGF- β 信号转导主要通路之一,在骨重建中有着重要作用。杨燕等^[13]以 TGF- β 1/ Smads 通路为切入点进行研究,认为淫羊藿-女贞子可以使 TGF- β 1/ Smads 通路中 TGF- β 、p-Smad2 /3 及 Smad4 蛋白表达上调,Smad7 蛋白表达下调,增强成骨细胞功能,减少骨量丢失而防治 GIOP。成骨细胞在骨吸收和骨重建过程中发挥重要的作用,成骨细胞活性下降是发生 GIOP 的重要原因之一。淫羊藿苷对成骨细胞的增殖和分化具有促进作用^[3]。柚皮苷是骨碎补的主要成分,可以明显促进成骨细胞的成熟分化^[14],贾英民等^[15]发现淫羊藿苷+柚皮苷组成骨细胞增殖能力较淫羊藿苷组成骨细胞增殖能力强,且成骨细胞碱性磷酸酶活性明显增加,其机制可能与提高 Smad4 mRNA 表达水平有关系。

3.1.3 淫羊藿复方制剂治疗 GIOP 的实验研究:中药复方由 3 种或 3 种以上药物配伍而成,临床上常采用淫羊藿与补肾、活血、健脾等中药组成复方治疗 GIOP。张国哲等^[16]认为 GIOP 往往具有脂类代谢异常,发病机制之一可能与脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(adipocyte fatty-acid binding protein, A-FABP)升高和血清高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低有关。采用含有淫羊藿的中药组方,以补肾填精益髓为治法,实验发现补肾组大鼠骨密度和血清 HDL-C 含量均明显增加,A-FABP 表达显著降低,含有淫羊藿成分的补肾中药可以通过降低 A-FABP 的表达和调节脂类代谢防治 GIOP。骨组织成骨细胞特异基因(Osterix)是成骨细胞分化、成熟和骨形成不可或缺的一种转录因子。核心结合因子 2(runt related transcription factor 2, Runx2)蛋白属于 Runx 家族的一员,是调控骨形成转录和表达的重要转录因子。Osterix 被认为是 Runx2 的下游靶点,其转录受 Runx2 调控^[17]。王剑^[18-19]等发现 GIOP 大鼠模型的骨组织 Osterix

mRNA 及蛋白表达水平降低、肾组织 Runx2 mRNA 及蛋白表达升高,认为这可能是 GIOP 的发病机制之一。王剑以补肾填精、益髓壮骨为法,采用含淫羊藿的补肾中药复方,通过实验发现,对比健脾、活血中药复方,含有淫羊藿的补肾中药可明显上调骨组织 Osterix mRNA 及蛋白表达,下调肾组织 Runx2 mRNA 及蛋白表达,从而对 GIOP 具有明显的治疗作用。

3.2 临床研究

较多临床研究表明,含有淫羊藿的中药对治疗 GIOP 患者取得了良好的临床疗效。护骨胶囊(由淫羊藿、制何首乌、熟地黄等多味中药根据“君、臣、佐、使”的配伍加工而成)显著提高了 51 例 GIOP 患者的骨密度水平^[20]。吴剑静等^[21]通过观察 50 例 GIOP 患者,在使用 GC 治疗的同时分别予两组口服仙灵骨葆胶囊和钙尔奇 D+骨化三醇口服,结果显示仙灵骨葆胶囊较钙尔奇 D+骨化三醇取得的临床效果较明显,在中医证候方面效果更佳,不良反应较小。史建强等^[22]通过对 66 例采用激素治疗而导致骨质疏松的系统性红斑狼疮患者的临床观察,发现补骨胶囊(含淫羊藿等)能显著降低 GC 所造成的 OP 的影响,降低血钙、甲状旁腺激素水平,增加骨密度。杨亚珊等^[23]将 80 例 GIOP 患者随机分成 2 组,对照组仅采用阿法骨化醇软胶囊联合碳酸钙 D3 片,试验组在此基础上加服骨疏康胶囊(含淫羊藿等),通过研究发现骨疏康胶囊在改善 GIOP 患者的骨代谢水平、增加骨密度方面具有重要意义。

4 结语

GIOP 是最常见的继发性骨质疏松症之一,仅居于老年性骨质疏松症和绝经后骨质疏松症之后,位于第三位。一项针对我国目前使用 GC 治疗风湿病的患者调查研究^[24]显示,90% 的患者存在骨量减少或骨质疏松,其中骨质疏松的发生率为 41.4%。随着人们生活水平提高,GIOP 也越来越受到重视,除钙剂、双膦酸盐等常规抗骨质疏松西药,中药防治 GIOP 也逐渐得到重视。淫羊藿在我国古代就作为治疗骨痿、骨痹的药物而在临床上广泛应用。现代研究表明,淫羊藿可以显著改善骨代谢指标,有效纠正骨代谢异常。临床上含有淫羊藿的中药复方能显著改善 GIOP 患者的临床症状。由于中药复方成分的复杂性,使之作用机理研究尚不明确,药物对骨骼及其内部各个互相关系统功能的影响、对血液循环的影响,以及身体各组织对药物的敏感性和药物

的专一性等问题仍有待进一步探究;中药复方药物如何合理配伍应用仍需深入探讨。

目前关于淫羊藿治疗 GIOP 的研究多以实验研究为主,虽然中药治疗糖皮质激素性骨质疏松症的临床研究论文日益增多,但目前相关临床研究水平离规范要求的标准尚存在一定的差距,评判标准不统一,主观性强,究其原因,主要是临床试验未能严格遵从随机、对照、盲法的原则来进行设计。同时,单味中药及其有效成分的研究与中医“辨证施治”理论相悖,研究意义值得商榷。应按循证医学的要求和方法研究中药治疗 GIOP 的疗效,开展进行多中心、前瞻性、随机研究试验的临床研究,进一步验证中医药治疗 GIOP 的临床疗效,阐明中药治疗 GIOP 的药理机制,探讨中药对改善糖皮质激素性骨质疏松症患者的骨质量、降低骨质疏松性骨折风险的干预作用,最终开发出安全有效的中药新药。

【参 考 文 献】

- [1] 宋光明,张莉.基于治未病理论探讨从肝脾肾防治糖皮质激素性骨质疏松症[J].内蒙古中医药,2018,37(1):107-108.
- [2] 崔健超,杨志东,江晓兵,等.糖皮质激素性骨质疏松症的中医证型分布特点[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(2):217-220,250.
- [3] Hsieh TP, Sheu SY, Sun JS, et al. Icaritin isolated from *Epimedium pubescens* regulates osteoblasts anabolism through BMP-2, SMAD4, and Cbfa1 expression [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(6):414-423.
- [4] Feng R, Feng L, Yuan Z, et al. Icaritin protects against glucocorticoid-induced osteoporosis in vitro and prevents glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis in vivo [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(1):189-197.
- [5] 沈奕,李晓森,王伟力.骨形态发生蛋白7在骨科的应用[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(26):4864-4867.
- [6] 徐晓东,邓洋洋,郑洪新.糖皮质激素诱导肾虚骨质疏松症大鼠骨组织中 BMP6/BMP7 mRNA 及蛋白表达的影响[J].中华中医药学刊,2014,32(3):472-474.
- [7] 周乐,吴铁,崔焯.淫羊藿调节 BMP-7 预防糖皮质激素致大鼠骨损害的研究[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(3):234-237,241.
- [8] 伊伟恩,刘德果,李姿蓉,等.骨质疏松症中医用药规律的古代文献研究[J].湖南中医杂志,2017,33(2):116-118.
- [9] 杨燕,年宏蕾,刘仁慧,等.淫羊藿女贞子对糖皮质激素性骨质疏松大鼠糖皮质激素受体作用的影响[J].中国医药导报,2016,13(14):4-7.
- [10] 刘仁慧,杨婧,王培,等.淫羊藿女贞子对激素干预撤停阶段大鼠哮喘模型 HPA 轴及骨代谢的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(5):137-139.
- [11] 康学,周琦,李焱,等.淫羊藿-女贞子对 GIOP 大鼠骨密度和激素水平的相关性分析[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(23):250-253.
- [12] 贾晓斌,兰雪莲,陈彦,等.淫羊藿黄酮类成分抗骨质疏松作用及其机制研究进展[J].中国药房,2010,21(3):269.
- [13] 杨燕,年宏蕾,刘仁慧,等.淫羊藿-女贞子配伍对糖皮质激素性骨质疏松大鼠 TGF- β 1/Smads 通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(9):99-104.
- [14] 翟远坤,牛银波,潘亚磊,等.柚皮苷对体外培养乳鼠颅骨成骨细胞增殖和分化成熟的影响[J].中国中药杂志,2013,38(1):105-111.
- [15] 贾英民,李瑞玉,武密山,等.补肾中药成分配伍对成骨细胞成骨活性及 Smad4 mRNA 表达的影响[J].中国组织工程研究,2015,19(33):5289-5294.
- [16] 张国哲,郑洪新,朱辉,等.补肾中药对糖皮质激素性骨质疏松大鼠脂类代谢异常的调节作用[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(6):53-56.
- [17] 程英雄,罗毅文,王斌,等.补肾活血汤水提物调控 Cbfa1/RUNX2 基因沉默骨髓间充质干细胞 SP7/Osterix 及碱性磷酸酶的表达[J].中国组织工程研究,2018(13):1987-1992.
- [18] 王剑,郑洪新,张锦萍,等.补肾、健脾、活血中药复方对糖皮质激素性骨质疏松症大鼠肾组织 Runx2 mRNA 及蛋白表达影响的比较研究[J].成都中医药大学学报,2011,34(4):54-58.
- [19] 王剑,郑洪新,宗志宏,等.补肾、健脾、活血中药对糖皮质激素性骨质疏松症大鼠骨组织 Osterix mRNA 及蛋白表达的影响[J].中华中医药杂志,2011,26(4):801-805.
- [20] 孙平,王金枝,刘丰,等.中药复方护骨胶囊治疗糖皮质激素性骨质疏松症[J].实用医学杂志,2016,32(24):4122-4124.
- [21] 吴剑静,温利平,吴云刚,等.仙灵骨葆胶囊治疗糖皮质激素性骨质疏松症的临床疗效观察[J].中国骨伤,2009,22(3):193-195.
- [22] 史建强,陈丽娟,许宗严,等.补骨胶囊对 SLE 患者激素治疗后骨质疏松的作用及细胞因子表达的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2010,24(2):169-171.
- [23] 杨亚珊,罗云霞,竺红.骨疏康胶囊治疗糖皮质激素性骨质疏松症的临床研究[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(6):795-799.
- [24] 张学武,姚海红,梅铁芳,等.全国多中心使用糖皮质激素风湿病患者骨质疏松调查[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2017,11(3):277-284.

(收稿日期:2018-05-27;修回日期:2018-07-03)