

· 中医中药 ·

益肾密骨方对肾虚型骨质疏松症患者骨形成的影响

袁凤来 叶俊星 李霞*

无锡市中西医结合医院骨科, 江苏 无锡 214041

中图分类号: R452 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 08-1163-04

摘要: 目的 研究益肾密骨方对骨质疏松症(肾虚型)患者骨形成的影响。方法 将我院 60 例肾虚型骨质疏松症患者,分为试验组(30 例,应用益肾密骨方加减法治疗)与对照组(30 例,应用钙尔奇 D 片),观察时间为 1 年。观察两组及组间用药前后腰椎骨密度(bone mineral density, BMD)、骨形成指标骨钙素(BGP)、I 型前胶原氨基端前肽(PINP)变化。结果 用药后试验组腰椎 BMD、血清 BGP 与 PINP 水平明显升高,与用药前比较差异有统计学意义($P < 0.01$);与对照组相比,试验组血清 BGP 与 PINP 水平明显高于对照组($P < 0.01$)。结论 益肾密骨方具有明显的补肾强骨作用,其机制可能是促进骨形成。

关键词: 骨质疏松症;益肾密骨方;肾虚型

Effect of invigorating kidney and sealing bone recipe on bone formation in patients with kidney deficiency osteoporosis

YUAN Fenglai, YE Junxing, LI Xia*

Department of Orthopedics, Wuxi Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wuxi 214041, China

* Corresponding author; LI Xia, Email: lixia.ahmu.cn@163.com

Abstract: **Objective** To explore the effect of invigorating kidney and sealing bone recipe on bone formation in patients with kidney deficiency osteoporosis. **Methods** Sixty kidney deficiency osteoporosis patients in our hospital were divided into treatment group (30 cases) who received invigorating kidney and sealing bone recipe, and control group (30 cases) who received calcium carbonate. Bone mineral density (BMD) of the lumbar spine was measured at the end of 1-year treatment. The changes of bone formation index osteocalcin (BGP) and procollagen I aminoterminal propeptide (PINP) were observed before and after the treatment. **Results** BMD and the serum contents of BGP and PINP in the experimental group increased significantly after drug administration ($P < 0.01$). Compared with those in the control group, the content of serum BGP and PINP increased significantly in the experiment group ($P < 0.01$). **Conclusion** The traditional Chinese medicine invigorating kidney and sealing bone recipe has distinctive effect on strengthening bone and tonifying the kidney, and its mechanism may be to promote bone formation.

Key words: osteoporosis; invigorating kidney and sealing bone recipe; kidney deficiency

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是易发生骨折的一种全身性骨骼疾病,其特征为骨量减少、骨组织破坏,骨脆性增加^[1]。在 OP 治疗方面,西医主要以钙剂、活性维生素 D、双膦酸盐等药物治疗,有一定疗效,但由于不良反应发生率高且价格昂贵、患者依从性差,效果不理想^[2]。因此,寻找具有高效安全的防治 OP 药物,对改善 OP 患者的生活质量具有重要意义。中医药具有整体调理、不良反应发生率低等特点,具有一定的优势。

中医主要根据“肾主骨生髓”理论,将骨质疏松

症的病因病机归于肾虚,以补肾为治疗原则^[3]。笔者前期研究发现具有充骨填髓之效的益肾密骨方加减对肾虚型 OP 患者有治疗作用。本文旨在探讨益肾密骨方加减对肾虚型 OP 患者成骨细胞活动的标志物骨钙素(BGP)、I 型前胶原氨基端前肽(PINP)的影响。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 5 月至 2016 年 11 月期间在无锡市中西医结合医院骨质疏松专病门诊就诊及骨科住院的患者 60 例,经中医辨证分型为肾虚型骨质疏松症,且患者自愿配合本研究。其中男性 18 例,女

* 通信作者: 李霞, email: lixia.ahmu.cn@163.com

性42例,年龄68~86岁,平均(78.5±4.7)岁。中医以国家中医药管理局颁布的新版中医病证诊断及疗效为依据:A.腰背酸痛;B.膝关节酸软;C.耳聋耳鸣;D.发脱齿摇;E.性欲低下;F.尿频尿急;G.畏寒恶风;H.自汗、盗汗;I.舌淡苔白,脉细无力。患者均符合以上A、B、C、D、E标准,并具备F、G、H、I诸症之二。西医以《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)》为诊断标准^[4]。

研究纳入病例需符合下列标准:A.经双能X线骨密度仪进行腰椎骨密度(BMD)测量,T值小于-2.5被确诊为骨质疏松症;B.腰背酸痛,全身骨骼疼痛,四肢酸软乏力,轻微外力作用下可致骨折;C.排除因继发原因导致的OP;D.无明显的心、肝、肾等重要脏器疾病;E.近6个月内未应用影响骨转化方面的药物。

1.2 方法

1.2.1 分组方法:根据半随机对照试验,按照患者就诊时的门诊号或者住院号末尾数排序,单数尾数分到试验组,双数尾数分到对照组,通过健康教育等措施能提高治疗的依从性。

1.2.2 治疗方法:试验组给予服用益肾密骨方(主要成分为熟地24g,知母、鸡血藤、枸杞子、杜仲、川

断、当归、肉苁蓉、生白芍、川牛膝各15g,巴戟天、鹿角霜各10g,五加皮、仙灵脾各8g),由无锡市中西医结合医院制剂室统一煎制提供。每日1剂,温服。对照组给予口服钙尔奇D片(600mg/片),每日1次,每次1片。两组均连续服用1年。

1.2.3 血清BGP、PINP的测定:采用化学发光方法分别测定治疗前、后(1年)成骨细胞活动及血清BGP和PINP的水平。

1.3 统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,试验组与对照组之间比较,采用两独立样本 t 检验;组内治疗前后的比较,采用两相关样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线比较

试验组和对照组的年龄、身高、体重三方面经统计学处理,差异无统计学意义($P > 0.05$),两组在用药前腰椎BMD以及血清BGP、PINP测量结果经统计学处理,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表1)。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

组别	年龄/岁	身高/cm	体重/kg	骨密度/(g/cm ²)	BGP	PINP
试验组	78.53±3.78	152.93±5.37	49.18±6.88	0.64±0.03	8.03±1.37	13.51±1.88
对照组	79.01±6.13	153.68±4.87	48.76±7.97	0.65±0.04	9.31±2.26	14.24±7.08
t 值	1.698	1.673	1.435	0.484	0.367	0.627
P 值	0.141	0.169	0.178	0.631	0.543	0.210

2.2 血清BGP、PINP及腰椎BMD治疗前后比较

用药1年后,试验组血清BGP和PINP及腰椎BMD较治疗前明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$,图1A、1B、1C)。对照组用药1年后,血清BGP和PINP较治疗前升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$,图1A、1B);腰椎BMD未见显著升高,与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,图1C)。

2.3 两组血清BGP和PINP治疗后组间比较

治疗1年后,试验组血清BGP和PINP较对照组明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$,图2)。

3 讨论

3.1 “肾虚”是OP的根本

OP表现为骨量减少、骨微观组织退化、骨脆性增加,容易发生骨折。中医将OP归属于“肾虚”“骨

痿”等范畴,认为肾为先天之本,主骨生髓^[5]。骨的生长、发育强劲与衰弱均与肾精密切相关。肾精的来源,一是依赖先天禀赋;二是通过后天气血充养。因此中医认为OP与“肾虚”等有密切关系。研究发现,OP的发生与肾虚衰老症状的发生具有一致性,89.92%的OP患者具有肾虚表现,因此,从“肾虚”论治OP已成为医家共识。现代医学认为肾虚型OP属于Ⅱ型OP即老年性OP,该病多发生于老年人群(65岁以上),其与绝经后OP的高转换不同,骨形成不足为其骨代谢主要特点^[6]。本课题组根据肾虚是形成OP的病因病机,组成了益肾密骨方,采用滋补肝肾、填精补髓、益气养血为治法。密骨方阴阳兼顾,温而不燥,气血双补,方中紫河车、肉苁蓉、补骨脂、鹿角胶补肾壮腰;当归养血滋阴;龟板胶、山茱萸填补肾阴;牛膝补肝肾强筋骨。各个方药

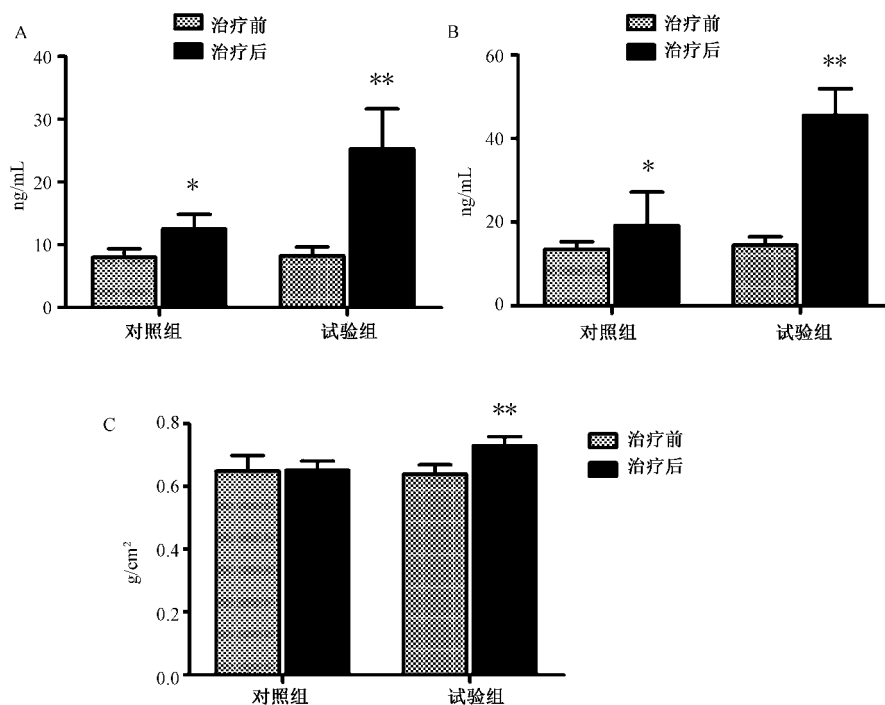


图1 血清 BGP、PINP 及腰椎 BMD 治疗前后的比较 (A: BGP 变化水平; B: PINP 变化水平; C: BMD 治疗前后变化水平。与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

Fig.1 Comparison of serum osteoblast markers BGP, PINP, and BMD before and after treatment

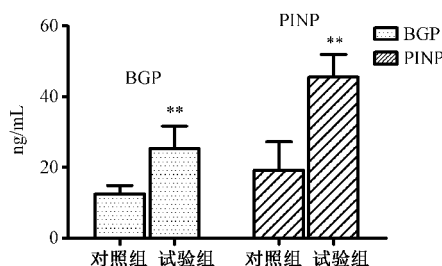


图2 两组血清 BGP 和 PINP 治疗后的组间比较 (与对照组比较, ** $P < 0.01$)

Fig.2 Comparison of serum osteoblast markers BGP and PINP between the two groups after treatment

合用,补肾、填精髓,以发挥充骨填髓之效^[7]。在本研究中用于治疗肾虚型 OP,可明显改善肾虚症状,以达到治疗 OP 的作用。

3.2 肾虚型 OP 与 BGP 和 PINP 的关系

BGP 和 PINP 是当前国际上较公认的敏感性相对较好的反映成骨细胞骨形成的指标。在肾虚型 OP 患者研究中发现,OP 组血清 BGP 和 PINP 水平较骨量正常组低。BGP 是骨组织中含丰富的蛋白,由成骨细胞合成,占骨蛋白的 1%~2%,占非胶原蛋白的 15%~20%,它反映成骨细胞骨形成作用。PINP 是 I 型前胶原所分解的产物,血清 PINP 水平提示 I 型胶原的合成速率,其升高提示骨形成升高,药物治疗 PINP 增加超过 40%就表明合成治疗是成

功的^[8]。老年性 OP 成骨细胞功能衰退,胶原合成能力降低,成骨能力低下。已有研究证实,应用补肾虚的中药之后,骨形成加快,从而延缓了 OP 的进程。本研究结果证实,益肾密骨方加减达 1 年可升高肾虚型 OP 患者血清 BGP 和 PINP 水平,说明益肾密骨方的作用机制可能主要是通过促进骨形成,从而提高 BMD,发挥治疗肾虚型 OP 的重要作用。然而本研究主要应用在肾虚型 OP 患者,未能将性别考虑进去,因此在今后的研究工作中进一步深入了解益肾密骨方作用因性别差异的抗 OP 作用机理。

(下转第 1171 页)

- Osteoclastogenesis in Bone Marrow-Derived Macrophages and Down-Regulate Sirt3 in Sirt1 Null Cells[J]. PLoS One, 2015, 10 (7): e0134391.
- [29] Orstrup MJ, Harslof T, Kjaer TN, et al. Resveratrol increases bone mineral density and bone alkaline phosphatase in obese men; a randomized placebo-controlled trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (12): 4720-4729.
- [30] 徐琛莹, 李微微, 秦溶, 等. 雌激素受体 β 通过调节 AMPK/mTORC1 轴的作用诱导结肠癌细胞自噬[J]. 诊断学理论与实践, 2013, 3: 279-283.
- [31] Yang TY, Yen CC, Lee KI, et al. Molybdenum induces pancreatic beta-cell dysfunction and apoptosis via interdependent of JNK and AMPK activation-regulated mitochondria-dependent and ER stress-triggered pathways[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 294: 54-64.
- [32] Brown KA, McInnes KJ, Takagi K, et al. LKB1 expression is inhibited by estradiol-17 β in MCF-7 cells [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2011, 127 (3-5): 439-443.
- [33] Tulipano G, Faggi L, Cacciamali A, et al. Interplay between the intracellular energy sensor AMP-activated protein kinase (AMPK) and the estrogen receptor activities in regulating rat pituitary tumor cell (GH3) growth in vitro[J]. Pituitary, 2014, 17 (3): 203-209.
- [34] Daurio NA, Tuttle SW, Worth AJ, et al. AMPK Activation and Metabolic Reprogramming by Tamoxifen through Estrogen Receptor-Independent Mechanisms Suggests New Uses for This Therapeutic Modality in Cancer Treatment [J]. Cancer Res, 2016, 76 (11): 3295-3306.
- [35] Liao ZY, Chen JL, Xiao MH, et al. The effect of exercise, resveratrol or their combination on Sarcopenia in aged rats via regulation of AMPK/Sirt1 pathway[J]. Exp Gerontol, 2017, 98: 177-183.
- [36] Dong HW, Zhang LF, Bao SL. AMPK regulates energy metabolism through the SIRT1 signaling pathway to improve myocardial hypertrophy[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22 (9): 2757-2766.
- [37] Fulco M, Cen Y, Zhao P, et al. Glucose restriction inhibits skeletal myoblast differentiation by activating SIRT1 through AMPK-mediated regulation of Nampt[J]. Dev Cell, 2008, 14 (5): 661-673.
- [38] She C, Zhu LQ, Zhen YF, et al. Activation of AMPK protects against hydrogen peroxide-induced osteoblast apoptosis through autophagy induction and NADPH maintenance: new implications for osteonecrosis treatment? [J]. Cell Signal, 2014, 26 (1): 1-8.

(收稿日期: 2018-07-03;修回日期: 2018-10-16)

(上接第 1165 页)

综上所述,益肾密骨方加减具有明显的补肾强骨作用,且具有不良反应发生率低等特点,可作为临床治疗肾虚型 OP 的有效方药,值得临床推广应用。

【参 考 文 献】

- [1] 邓昶,周明旺,付志斌,等. 骨质疏松症的中医病因病机及其治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23 (8): 1105-1111.
- [2] Yuan FL, Wu QY, Miao ZN, et al. Osteoclast-derived extracellular vesicles: novel regulators of osteoclastogenesis and osteoclast-osteoblasts communication in bone remodeling [J]. Front Physiol, 2018, 9: 628.
- [3] 王伟, 万雷, 柴爽, 等. 骨质疏松症的中医病因病机和分期治疗[J]. 中医正骨, 2018, 30(2): 29-30.
- [4] 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): 4-6.
- [5] 陈红霞, 李双蕾, 陈文辉. “骨肉不相亲”与骨质疏松症关系的探讨[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(6): 781-785.
- [6] 李跃华, 董元龙. 老年人骨质疏松患病率与肾虚证型关系的调查[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(6): 366-367.
- [7] 袁凤来, 叶俊星, 王昊珏, 等. 益肾密骨方对肾虚型骨质疏松症患者骨转换指标 β -CTX 的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4 (91): 17825-17827.
- [8] 谢作棒, 沈皆亮, 郝杰, 等. 骨代谢生化指标对预测绝经后骨质疏松性椎体骨折的临床意义[J]. 创伤外科杂志, 2018, 20(5): 346-349.

(收稿日期: 2018-06-28;修回日期: 2018-08-01)