

右归丸及加减方治疗骨质疏松症的研究进展*

郭宏刚¹ 李宁^{1**} 谢兴文^{3,4} 顾玉彪² 施彦龙¹ 钱敏¹ 柳博¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730030; 2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050;

3. 西北民族大学附属医院, 甘肃 兰州 730030; 4. 甘肃省第二人民医院, 甘肃 兰州 730030)

摘要:骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种代谢性骨疾病,临床表现以低骨量,骨微观结构破坏,骨的脆性增加,并且易发生骨折为主要特点的病症。本病常见于中老年及绝经后的妇女。中药治疗骨质疏松症具有副作用少,疗效好,经济实用等优点。经方右归丸具有温肾壮阳,填精益髓的功效,对OP有显著的治疗作用。通过整理右归丸及加减方的实验及临床研究,介绍右归丸及加减方治疗骨质疏松的显著疗效。旨在为右归丸及加减方更广泛的用于治疗OP提供一定的理论与依据。

关键词:骨质疏松症;右归丸;研究进展

中图分类号:R289 **文献标识码:**A **文章编号:**2096-1340(2022)01-0137-04

DOI:10.13424/j.cnki.jstcm.2022.01.030

近年来,随着中国老龄化进程的迅速发展,OP的发病率逐年增加。有数据显示,我国成年人OP患病率约为7%,50岁以上的妇女发病率为50.1%,预计2020—2050年这个阶段我国患有OP和骨量减少的人数将会达到2.87亿和5.33亿人次^[1]。现阶段OP的治疗主要以骨吸收抑制剂、骨形成促进剂和骨代谢调节药物为主,西药在治疗OP方面取得可观疗效的同时存在一定的副作用,如这些药物增加了心血管疾病、泌尿系统以及消化系统疾病的发生率,而且此类药物高昂的费用无疑增加了患者的经济负担。

右归丸出自明代医家张景岳的《景岳全书》,原方由熟地黄、附子、肉桂、山药、山茱萸、菟丝子、鹿角胶、枸杞子、当归、盐杜仲10味中药构成,临床广泛用于肾阳不足,命门火衰为主的各种病症^[2]。本文综述了右归丸近年来治疗OP的研究进展。

1 右归丸及加减方防治OP的实验研究

1.1 诱导BMSCs向成骨细胞分化 骨髓间充质干细胞源自骨组织,在某些条件诱导下可分化为不同的细胞,如成骨细胞(osteoblast, OB)、软骨细胞、肌细胞等^[3]。有研究表明^[4],OP患者BMSCs

的分化存在不平衡,具体表现为向OB分化能力减弱,向成脂分化能力增强,偏于成脂方向分化,导致骨髓中脂肪组织堆积,骨的形成降低,这是OP形成的主要原因之一。周芳馨等^[5]研究发现通过调控转化生长因子 β 、骨形态发生蛋白-7、骨钙素的蛋白水平,右归丸含药血清促进了BMSCs向OB的增殖分化,使OB增多,骨组织含量增加并有效控制OP。杨峰等^[6]通过细胞实验研究发现右归丸可干预BMSCs成脂过程中PPAR γ 和CEBP α 基因的表达,抑制BMSCs向脂肪形成方向的增殖和分化,防止骨髓脂肪化,从而达到预防和治疗OP的目的。张玉卓等^[7]研究发现右归丸可在一定程度促进大鼠BMSCs的增殖和成骨分化,这是通过上调BMP2和Runx2的蛋白表达来实现的,且右归丸还可抑制破骨细胞(osteoclast, OC)的形成和成脂分化。徐岩等^[8]通过研究证实,右归丸含药血清可使细胞内碱性磷酸酶ALP的活性提高,并加快钙化结节的形成,它还可减少脂滴形成,使细胞中甘油三酯的含量降低,由此可见右归丸含药血清对BMSCs的分化调控中具有两重性,一方面促进BMSCs的向OB分化,另一方面抑制BMSCs的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860864,81460735/H2710);兰州市科技局社会发展项目(2016-3-102);甘肃省属科研院所基础条件建设专项(18JR2TA016)

** 通讯作者:李宁,主任医师。E-mail:535682960@qq.com

成脂分化,从而改善骨转化,达到防治 OP 的目的。

1.2 促进成骨细胞的形成 OB 是骨骼形成过程中重要的功能性细胞,参与骨基质的合成,分泌和矿化。秦梦等^[9]对大鼠灌胃制备右归丸含药血清,观察右归丸对体外培养的 OB 骨硬化蛋白(Sclerostin)及 β 连环蛋白(β -catenin)表达的影响,结果证实右归丸含药血清对 OB 具有显著的促增殖作用,还可增加 β -catenin 蛋白的表达,有效促进成骨,防治 OP 的发生。章建华等^[10]使用从 OP 肾阳虚获得的右归丸含药血清干预 OB,发现右归丸含药血清可显著促进 OB 增殖,该过程被认为是激活 OB ERK1/2、Wnt/ β -catenin 信号通路相关因子 β -catenin、ERK1、ERK2 mRNA 及蛋白表达来实现的。李玲慧等^[11]将成年大鼠分为三组,连续灌胃 3 d 制备含药血清,以含药血清干预 OB,结果显示右归丸组 OB 的增殖率明显提高,右归丸可显著增加 OB 中 I 型胶原蛋白的表达量,并能促进 OB 增殖及分化,右归丸可有效的防治 OP。

1.3 对钙、磷代谢的影响 骨的无机质主要成分为羟基磷灰石结晶,它是一种由钙和磷形成的中性盐,骨骼中矿物含量与骨骼的强度有关,矿物含量增多,骨骼强度也随变强,Ca 和 P 维持着骨骼的强度,Ca 和 P 丢失严重,不可避免地会导致骨骼微结构的变化,骨骼脆性的增加,并最终发展为 OP。有报道称钙的摄入量会增加骨密度,而磷摄入量的增加与钙摄入量的减少会导致 OP 的发生^[12]。李健鹏等^[13]研究发现右归丸能显著改善去卵巢模型大鼠血清中 Ca、P 代谢,增加血清中 Ca、P 水平及 BGP 含量,促进骨矿化,抑制骨密度下降及抗酒石酸酸性磷酸酶的含量,同时认为,可能是通过对 Ca、P 代谢及 BGP、TRAP 的调节而升高了去卵巢 OP 模型大鼠的骨密度和骨强度来发挥防治 OP 的目的。

1.4 对骨质疏松相关基因及通路的影响 Runx2 是 OB 分化和骨骼发育的重要转录因子,它能促进 OB 的早期分化、软骨细胞成熟、OC 的分化等,在骨骼形成发育的过程中起着重要作用^[14]。COL1 是骨结构形成过程中最基本的基质蛋白质,也是 RUNX2 下游的一个成骨基因。张添昊等^[15]研究发现连续用右归丸 12 w 后去卵巢大鼠股骨骨髓 Runx2、COL1 基因与蛋白的表达显著提高,骨的形

成加快,由此证明右归丸可起到预防 OP 的作用。姜坤等^[16]通过动物实验证实,对去卵巢的 OP 模型大鼠应用右归丸 12 w 后,大鼠股骨中蛋白激酶 A (Protein kinase A, PKA) 和 CREB (环磷酸腺苷效应元件结合蛋白) 蛋白表达水平均明显上调,表明右归丸可提高大鼠股骨中 PKA 和 CREB 蛋白水平,通过 PKA/CREB 信号通路调节骨细胞基因,提高骨密度,起到治疗 OP 的目的。孙月娇等^[17]通过研究证实,右归丸含药血清能有效的促进 BMSCs 向 OB 分化,同时证实右归丸含药血清是通过转化生长因子 β 1 调节 Smad2/3 信号通路这一过程来促进 BMSCs 向 OB 方向分化,加速骨形成,从而达到防治 OP 的目的。

2 右归丸及加减方治疗 OP 的临床研究

代亮等^[18]将 60 例老年 OP 患者随机分为试验组(右归丸组)和对照组(西药组)每组各 30 例,连续治疗 30 d 后,对比治疗前后 VAS 评分、骨密度值及不良反应,结果显示右归丸治疗 OP 效果与西药相当,且无明显不良反应,右归丸在临床上可代替西药来治疗 OP。顾全^[19]在临床中对 60 名肝肾亏虚型 OP 的患者随机分为治疗组(右归丸加减方)和对照组(珍牡肾骨胶囊)各 30 例,治疗 2 m 后观察两组治疗肝肾亏虚型 OP 的临床疗效,结果显示治疗组总有效率(73.33%)高于对照组(56.66%),右归丸加减方治疗肝肾亏虚型 OP 效果明显。梁启明等^[20]将 60 例肾虚型 OP 患者分为治疗组 30 例(右归丸加减方)和对照组 30 例(骨化三醇胶丸),治疗 3 个月后观察两组治疗前、后的临床症状积分变化与骨密度,发现右归丸加减方治疗肾虚型 OP 疗效显著,并且能增加 OP 患者骨矿含量。华刚等^[21]在临床上观察右归丸加减方治疗 OP 的患者的疗效,结果总有效率高达 98.78%,得出右归丸加减方在 OP 的治疗方面具有确切的疗效,值得广泛应用。

3 右归丸联合其他抗骨质疏松症药物治疗 OP 的临床研究

曹俊青等^[22]运用右归丸联合阿仑膦酸钠组对治疗组 32 例患者连续治疗 1 y,与对照组 32 例(单纯阿仑膦酸钠组)比较,治疗组能明显改善腰背部的疼痛及骨密度,且在缓解疲劳和治疗疗效方面优于单纯对照组,由此得出右归丸通过增加骨密

度来防治肾阳虚型妇女绝经后骨质疏松症 (PMOP)。熊自强^[23]运用右归丸联合西药对观察组 83 例患者连续治疗 3 个月,与对照组 83 例(单纯西药)比较,右归丸联合西药可提高临床疗效,改善骨代谢,减少脆性骨折发生的可能性,相比单纯的西药治疗原发性 OP 而言右归丸联合西药更具有优势。

4 右归丸方解及方中单味药对 OP 的治疗作用

本方由熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子、鹿角胶、杜仲、肉桂、菟丝子、当归、制附子 10 味中草药组成,方中重用辛甘大热的附子、肉桂以补肾阳,甘温的鹿角胶以补养肝肾三药共用为君,甘温的熟地黄滋补肾阴、填精益髓,酸涩的山茱萸补益肝肾、收敛固涩,甘平的枸杞子、山药以滋养肾之阴是为臣,甘温菟丝子、杜仲以补肝肾、强筋骨,再配以甘温的当归以补肝肾精血共为佐药,纵观臣药势必于“阴中求阳”之义,全方重在温肾阳为主,兼固调阴阳、安肝脾肾三脏。盛莉等^[24]进行动物实验发现,熟地水煎液能够调节 ALP、BGP、尿脱氧吡啶啉、Ca、P 等生化指标,抑制骨吸收,减少骨量的丢失,来改善 OP。贾朝娟等^[25]发现山药水煎剂能促进 OB、骨髓基质细胞(MSC)骨保护素(OPG)蛋白表达,而抑制细胞核因子- κ B 受体活化因子配基(RANKL)的表达从而达到抑制骨吸收的目的,表明山药水煎剂能有效防治 PMOP。李绍烁等^[26]表示山茱萸总甙通过调节使骨组织瞬时性受体电位通道(TRP)家族中 TRPV6、TRPV5 基因表达率提高,导致骨形成中成骨活性增强,骨代谢向成骨方向进展,骨密度增加,起到防治 OP 的作用。刘舵等^[27]研究发现枸杞子乙酸乙酯提取物组可增加大鼠的股骨骨小梁厚度、骨小梁数目,使得骨密度和骨体积比增加,并且发现骨小梁间隔及骨表面积比降低,证实枸杞子乙酸乙酯提取物具有抗 OP 的作用。郭晓东^[28]研究发现菟丝子黄酮能显著提高大鼠骨质量指数、骨密度及血清 Ca、ALP 水平,降低股骨中 Bax 蛋白表达水平而提高 Bcl-2、OPG 蛋白表达水平,由此推断菟丝子黄酮可能是通过抑制 OB 的凋亡,发挥骨保护作用来防治 OP。赵亮等^[29]将 60 只雄性 SD 大鼠随机分为六组,连续给药 12 w 后检测大鼠血清 ALP、血清骨钙素、TRACP 等生化指标和骨密度,发现盐炙杜仲能够调控血

清骨代谢水平,抑制骨吸收,增加骨密度,促进 OB 分化,加速骨形成,从而防治 OP。郑树^[30]将 60 只 Wistar 雌性大鼠随机分为 5 组,药物干预 70 d 后检测腰椎骨密度(BMC)、骨矿物含量(BMG)及 BGP、ALP 等生化指标,结果显示当归多糖干预组大鼠的 BGP、ALP 的含量降低,BMG、BMC 明显的上升,同时发现当归多糖组可增粗骨小梁、缩小骨髓腔及增多骨纵纹,使骨强度增加达到抗 OP 的疗效。王平等^[31]通过细胞实验研究发现鹿角多肽可明显增加大鼠 BMSCs 的 ALP 值,促进 BMSCs 的增殖及向 OB 分化,加快骨形成来有效地预防 OP。郝文秀等^[32]为观察桂皮醛液(CA)对 OB 增殖、ALP 活性及 BMP-2 mRNA 表达的影响,用不同浓度 CA 作用于小鼠颅顶前骨细胞亚克隆 14,结果显示低浓度 CA 可提高 OB 的 ALP 活性,促进成骨和 BMP-2 mRNA 表达,其机制可能是通过上调 BMP-2 基因表达。

5 展望

综上所述,右归丸在 OP 的临床治疗应用广泛,大量的临床研究和实验研究表明右归丸在治疗 OP 方面疗效显著,但右归丸的研究多以细胞、动物实验为主,缺乏多中心、大样本的临床对照研究,右归丸治疗 OP 机制尚不能完全阐释,发挥作用的有效成分不明确,难以明确具体的作用靶点,实验数据可重复性较差。因此在今后的临床研究中应开展大样本随机双盲对照实验,争取做出中心点丰富、样本量较大的,并且具有创新性、前瞻性的相关研究。应用基因组学、蛋白组学等新技术加强基础研究和实验研究,进一步探索右归丸对 OP 多靶点机制的研究思路和方法,为右归丸治疗 OP 及临床推广提供有力依据。

参考文献

- [1] 李方福,董碧蓉.骨质疏松症的规范性治疗策略[J].现代临床医学,2015,41(6):451-455.
- [2] 李凤霞,张玉国,李岩,等.右归丸药理学现代研究进展[J].中医药学报,2017,45(3):108-112.
- [3] 王幸媛,冯培培,韩舒宁,等.骨髓间充质干细胞的诱导分化机制及其在消化道组织再生中的作用[J].生命的化学,2019,39(3):527-533.
- [4] Fan QM, Tang TT, Zhang XL, et al. The role of CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP)- α in osteogenesis of C3H10T1/2 cells induced by BMP-2[J]. Journal of Cellu-

- lar and Molecular Medicine, 2009, 13(8b): 2489-2505.
- [5] 周芳馨, 陈东阳, 杨芳, 等. 右归丸对大鼠骨髓间充质干细胞中 TGF- β 、BMP-7、BGP 表达影响实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(12): 23-26.
 - [6] 杨锋, 潘乐, 马秋涛, 等. 右归丸对骨髓间充质干细胞成脂分化相关基因甲基化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(24): 6979-6981.
 - [7] 张玉卓, 任辉, 江晓兵, 等. 左归丸与右归丸对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1997-2001.
 - [8] 徐岩, 宋因, 任艳玲. 左、右归丸对大鼠骨髓间充质干细胞成骨及成脂诱导的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(8): 946-948.
 - [9] 秦梦, 陈元川, 郭海玲, 等. 左归丸、右归丸对成骨细胞骨硬化蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2262-2266.
 - [10] 章建华, 邢婧, 范连霞, 等. 骨质疏松肾阳虚、肾阴虚证型下右归丸含药血清对大鼠成骨细胞 ERK1/2、Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 3018-3022.
 - [11] 李玲慧, 丁道芳, 杜国庆, 等. 左、右归丸对大鼠成骨细胞增殖及 I 型胶原蛋白表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2013, 21(10): 1-3.
 - [12] Zhao L, Li MY, Sun H. Effects of dietary calcium to available phosphorus ratios on bone metabolism and osteoclast activity of the OPG/RANK/RANKL signalling pathway in piglets[J]. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 2019, 103(4): 1224-1232.
 - [13] 李健鹏, 颜春鲁, 安方玉, 等. 右归丸对去势骨质疏松大鼠钙磷代谢和骨代谢的影响[J]. 中医研究, 2017, 30(10): 64-67.
 - [14] 李娜, 代晓霞. Runx2 在骨形成中的作用及调控[J]. 国外医学(医学地理分册), 2018, 39(4): 353-356.
 - [15] 张添昊, 任艳玲, 艾思羽, 等. 左归丸与右归丸对去卵巢大鼠股骨骨髓 RUNX2、COL1 基因与蛋白表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(5): 1090-1092.
 - [16] 姜坤, 周强, 孙鑫, 等. 右归丸对骨质疏松症模型大鼠骨组织中 PKA 和 CREB 蛋白表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2239-2241.
 - [17] 孙月娇, 宋因, 何文智, 等. 左、右归丸对大鼠骨髓间充质干细胞成骨诱导中转化生长因子 β 1 及 Smad2/3 的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(10): 1496-1501.
 - [18] 代亮, 莫元森, 胡永春. 右归丸治疗老年性骨质疏松疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(5): 534-535.
 - [19] 顾全. 右归丸加减方治疗肝肾亏虚型骨质疏松症的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
 - [20] 梁启明, 许小志, 潘国铨, 等. 右归丸加减治疗肾虚型骨质疏松症的临床研究[J]. 中国医药指南, 2011, 9(33): 5-7.
 - [21] 华刚, 管爱芬, 张敏. 右归丸加减治疗骨质疏松症 82 例[J]. 四川中医, 2008, 26(4): 105.
 - [22] 曹俊青, 郑剑南, 张麟. 右归丸联合阿仑膦酸钠口服治疗绝经后骨质疏松症肾阳虚证的临床研究[J]. 中医正骨, 2018, 30(5): 20-23.
 - [23] 熊自强. 右归丸联合常规西药治疗原发性骨质疏松症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(19): 2096-2098.
 - [24] 盛莉, 邢国胜, 王毅, 等. 熟地对去卵巢大鼠骨代谢生化指标及骨密度的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(5): 496-498.
 - [25] 贾朝娟, 鞠大宏, 刘梅洁, 等. 山药对卵巢切除大鼠骨质疏松症的治疗作用及其机理探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(4): 268-271.
 - [26] 李绍烁, 赵京涛, 何昌强, 等. 山茱萸总甙干预骨质疏松模型大鼠骨代谢: TRPV6、TRPV5 通路的变化[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(11): 1749-1754.
 - [27] 刘舵, 杨永利, 雷婷, 等. 枸杞子乙酸乙酯提取物急性毒性及对切除卵巢大鼠骨质疏松的防治作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 396-401.
 - [28] 郭晓东. 菟丝子黄酮对大鼠激素型骨质疏松症防护作用及机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(23): 2525-2528.
 - [29] 赵亮, 陈志明. 盐炙杜仲对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢生化指标的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 587-588.
 - [30] 郑树. 不同加工法影响当归多糖提取及当归多糖对去势大鼠骨质疏松作用研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2015.
 - [31] 王平, 张会敏, 李刚. 鹿角多肽对骨髓间充质干细胞的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5644-5647.
 - [32] 郝文秀, 张云涛, 张雅杰. 桂皮醛对成骨细胞成骨功能及 BMP-2 mRNA 表达的影响[J]. 上海口腔医学, 2016, 25(3): 271-274.

(收稿日期: 2020-05-08 编辑: 宋 蓓)