

左归丸加味对绝经后 骨质疏松妇女血清 E₂、IL-6 和 IGF-1 水平的影响^{*}

张宝荣¹ 谭颖颖^{2**}

(1. 朔州市人民医院, 山西 朔州 036000; 2. 陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046)

摘 要: **目的** 观察左归丸加味对绝经后骨质疏松症患者的骨密度和血清雌二醇(E₂)、白介素-6(IL-6)和胰岛素样生长因子 1(IGF-1)水平变化的影响。**方法** 56 例绝经后骨质疏松患者随机分为治疗组和对照组。两组均口服钙尔奇 D 片, 对照组使用阿仑磷酸钠维 D3 片治疗, 治疗组给予左归丸加味水煎剂, 疗程均为 3 个月。观察骨密度和血清雌二醇(E₂)、白介素-6(IL-6)和胰岛素样生长因子 1(IGF-1)水平变化。**结果** 治疗组总有效率为 92.85%, 优于对照组的 53.57% ($P<0.01$)。治疗组在治疗前后血清 E₂、IL-6 和 IGF-1 含量比较有统计学差异 ($P<0.01$), 对照组治疗前后 E₂、IL-6 和 IGF-1 含量变化无统计学差异 ($P>0.05$); 两组治疗后比较有显著差异 ($P<0.01$)。**结论** 左归丸加味可以通过抑制 IL-6 分泌并上调 E₂ 和 IGF-1 水平, 改善肾阴虚绝经期妇女的骨质疏松症状。

关键词: 绝经后骨质疏松症; 左归丸加味; 雌二醇; 白介素-6; 胰岛素样生长因子 1

中图分类号: R 271.11+6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-168X(2015)04-0055-03

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2015.04.020

绝经后骨质疏松症是由于绝经后雌激素迅速减少导致的以骨量减少和骨组织显微结构退行性改变为特征, 骨脆性增加、易发骨折的一种全身性代谢性骨病^[1], 属中医学“骨痿”范畴。肾藏精主骨, 骨的强弱与肾中精气盛衰的关系密切。妇女绝经后, 天癸衰竭, 肾精衰少, 精髓不足, 骨失所养, 是绝经后骨质疏松症形成的根本。目前治疗药物主要有钙剂加雌激素替代疗法、双磷酸盐类、降钙素等, 但其总的治疗效果一直不尽人意。左归丸出自《景岳全书》, 具有滋补肝肾, 填精益髓作用^[2]。本研究观察了左归丸加味对绝经后骨质疏松症患者的骨密度和血清雌二醇(E₂)、白介素-6(IL-6)和胰岛素样生长因子 1(IGF-1)水平变化的影响, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2008 年 10 月~2012 年 5 月我院就诊的 56 例绝经后骨质疏松患者。随

机分为治疗组和对照组, 各 28 例。治疗组年龄 46~69(56.4±7.2)岁; 病程 1~12 年, 平均(4.3±3.2)年; 绝经时间 2~10 年, 平均(4.8±4.1)年。对照组年龄 47~69(55.4±6.5)岁; 病程 2~11 年, 平均(5.3±3.7)年; 绝经时间 2~11 年, 平均(4.8±3.2)年。两组患者的年龄、绝经时间、病程间无统计学差异 ($P>0.05$)。

1.2 诊断及纳入标准 参照《中药新药临床研究指导原则》骨质疏松的诊断标准^[3]: ①全身疼痛, 多以腰背部疼痛为明显, 逐渐加重, 轻微外伤可致骨折; ②脊柱常有后突畸形; ③骨密度 T 值 ≤ -2.50 SD。④证属肾阴虚型患者; ⑤年龄 45~70 岁; ⑥绝经时间超过 1 年者。

1.3 排除标准 ①患有甲状旁腺功能亢进、肾性维生素 D 缺乏性佝偻病、骨软化症; ②有严重心脏、内分泌、消化、神经系统疾病或活动性骨关节病以及其他需要治疗的慢性疾病。③入组前 6 个

^{*} 基金项目: 陕西省教育厅科学研究计划项目(2013JK0819; 2013JK0763)

^{**} 通讯作者: 谭颖颖(1976-), 女, 副教授、博士。研究方向: 中医药治疗风湿病。

月内使用过以下药物之一:二磷酸盐、降钙素、肾上腺皮质激素;雄激素、异黄酮、对骨代谢有影响的中药;④入组前 3 个月内使用雌激素、孕激素的妇女。

1.4 治疗方法 两组均口服钙尔奇 D 片(惠氏制药有限公司生产,批号为 H10950029)600 mg,1 天 2 次,连续 3 月;均进行适量规律的功能锻炼。对照组:阿仑膦酸钠维 D3 片(杭州默沙东制药有限公司生产,批号为 J20090035),口服,1 片/周,疗程 3 个月。治疗组:左归丸加味:熟地 20 g,山药 20 g,枸杞子 10 g,山茱萸 15 g,牛膝 15 g,菟丝子 20 g,龟板 20 g,鹿角胶 15 g,桃仁 15 g,红花 10 g,每日 1 剂,水煎至 400 mL,早晚各服 200 mL,疗程 3 个月。

1.5 观察指标

1.5.1 骨密度测定 采用 XR-46 型双能 x 线骨密度仪(美国 NORLAND 公司生产)测定各组患者的腰椎 L2-4 骨密度,并依据文献诊断标准^[3],骨密度骨峰值均值(T 值)<-2.5SD 为骨质疏松症,-2.5SD<T<-1SD 为骨量减少,T>-1SD 为正常。

1.5.2 疗效标准 参照文献方法^[4]:①显效:疼痛基本消失,骨密度检查显示骨质密度增加≥0.05 g/cm²;②有效:疼痛明显缓解,骨密度检查未见骨质密度下降或增加<0.05 g/cm²;③无效:和治疗前比较,症状和体征各方面均无改善。

1.5.3 血清 E₂、IL-6 和 IGF-1 含量检测 各组患者取空腹静脉血 10 mL,静置 2 小时后,3000 转/分离心,分离血清,置-20 ℃保存备用。检测血清中 E₂、IL-6、IGF-1 含量。电化学发光法检测 E₂ 含量变化,由罗氏 E170 电化学免疫分析系统进行检测。ELISA 法检测 IL-6 和 IGF-1 含量。ELISA 试剂盒购自武汉博士德生物工程公司,按照试剂盒说明书方法操作。

表 3 治疗前后两组患者血清 E₂、IL-6 和 IGF-1 含量变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	E ₂ (pg/ml)	IL-6(pg/ml)	IGF-1(ng/ml)
对照组	28	治疗前	29.4±6.5	120.5±43.2	182.7±75.2
	28	治疗后	27.4±7.6	131.5±54.7	173.6±64.9
治疗组	28	治疗前	28.3±7.2	127.3±39.6	187.4±69.6
	28	治疗后	41.7±8.9 ^{**}	82.1±37.6 ^{**}	263.9±72.4 ^{**}

*与治疗前比较 P<0.01;#与对照组比较 P<0.01。

1.6 统计学分析 实验数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,使用 sigmastat 3.0 软件处理。P<0.05 作为差异有显著性。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗组的有效率为 92.85%,对照组有效率为 53.57%,两组比较差异有统计学意义(P<0.01)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 (n)

组别	n	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗组	28	14	12	2	92.85
对照组	28	4	11	13	53.57 [*]

*与对照组比较 P<0.01。

2.2 治疗前后患者骨密度变化 绝经后骨质疏松患者给予左归丸加味和对照治疗后,与治疗前比较,骨密度(BMD)和 T 值均显著增加(P<0.01);而治疗后的骨密度(BMD)和 T 值治疗组与对照组间比较,有显著统计学差异(P<0.01)。见表 2。

表 2 治疗前后两组患者骨密度变化情况 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	BMD(g/cm ²)	T 值
对照组	28	治疗前	0.53±0.07	-4.11±1.03
	28	治疗后	0.59±0.08 [*]	-3.01±0.92 [*]
治疗组	28	治疗前	0.51±0.06	-4.08±0.99
	28	治疗后	0.69±0.09 ^{**}	-2.27±1.34 ^{**}

*与治疗前比较 P<0.01;#与对照组比较 P<0.01。

2.3 治疗前后患者血清 E₂、IL-6 和 IGF-1 含量变化 治疗组在治疗前后血清 E₂、IL-6 和 IGF-1 含量比较有统计学差异(P<0.01);对照组治疗前后 E₂、IL-6 和 IGF-1 含量变化无统计学差异(P>0.05);两组治疗后比较有显著差异(P<0.01)。见表 3。

3 讨论

左归丸是滋补肾阴的代表方剂,由明代张景岳所创。方中熟地为君,以滋肾填精,大补真阴。用山药补脾阴、固肾精;山茱萸固密肝肾之精气;鹿角胶温补肾阳,龟板胶滋补肾阴,两胶合用,共奏益精填髓之效皆为臣药。枸杞补益肝肾之精血;菟丝子温补肝肾,填精益髓,配川牛膝,可以强腰膝,健筋骨,同为佐药。诸药合用可达到育阴涵阳之功效。在临床上广泛应用于肾阴不足、精髓亏虚之证^[2]。本研究使用左归丸加味治疗绝经后骨质疏松,结果表明治疗3个月后,92.85%的患者的症状可以有效缓解,表明该方可改善绝经后骨质疏松的临床症状。对绝经后骨质疏松患者血清中 E_2 、IL-6和IGF-1水平检测,发现左归丸加味治疗可以降低血清中IL-6水平,而升高 E_2 和IGF-1的含量。表明左归丸加味可能通过降低体内IL-6并升高 E_2 和IGF-1,抑制破骨活性,促进成骨,从而缓解骨质疏松患者临床症状。

骨质疏松属中医“骨痿”范畴,肾藏精主骨生髓,骨的强弱与肾中精气盛衰密切相关。肾精由先后天之精气构成,藏于肾中,是妇女各种生理活动的本源。肾精充足,则骨髓充盈,骨骼充实强健。随着年龄增长,妇女绝经后肾中精气逐渐虚衰,则容易出现腰腿痛,行走困难,腰膝酸软、乏力、视物模糊、脱发等症状。目前用于治疗骨质疏松的药物主要有磷酸盐类、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^[1]。大量实验研究也表明左归丸能调节骨代谢紊乱,抑制骨丢失,促进骨形成,增加骨矿含量,逆转去卵巢后大鼠高骨转换状态^[5]。

绝经后骨质疏松症是指绝经期妇女出现的骨量迅速丢失、骨质脆性增加、骨细微结构破坏以及骨折危险增加为特征的一种骨骼系统疾病。目前公认的绝经后骨质疏松症形成的原因是由于女性绝经早期卵巢功能衰退所导致的雌激素水平的下

降引起。本研究中发现左归丸加味可以上调绝经妇女的雌激素水平,这可能是其改善骨质疏松骨密度的主要机制。绝经后骨质疏松症的形成也受多种细胞活性因子的影响。已有的研究发现基质成骨细胞前体细胞和破骨细胞上有大量雌激素受体表达,而雌激素可以直接作用于骨细胞和骨髓细胞,并可通过这些细胞局部分泌活性细胞因子影响骨代谢的过程。而细胞因子IL-6和IGF-1在骨质疏松的形成过程中发挥重要作用。其中,雌激素水平下降可形成IL-6的分泌增加,IL-6可作为骨吸收刺激因子,刺激骨吸收,使骨吸收超过骨形成,降低骨密度,形成骨质疏松症。而IGF-1是具有调节成骨细胞增殖和功能的活性因子,也可介导雌激素对骨代谢的调节^[1]。本研究发现,绝经后骨质疏松妇女的血清IL-6及IGF-1水平与对照组均有显著差异,而左归丸加味治疗后可以纠正异常的细胞因子表达。表明左归丸加味可以通过抑制IL-6分泌并上调雌激素和IGF-1水平,改善肾阴虚绝经期妇女的骨质疏松症状。

参考文献

- [1] Santen RJ, Kagan R, Altomare CJ, Komm B, Mirkin S, Taylor HS. Current and evolving approaches to individualizing estrogen receptor - based therapy for menopausal women [J]. J Clin Endocrinol Metab. 2014, 99(3): 733-47.
- [2] 郑鲤榕, 黄惠娟. 左归丸治疗绝经后骨质疏松症研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(6): 576-580.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 3辑[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1997: 151.
- [4] 中国老年学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 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): 1.
- [5] 鞠大宏, 吴萍, 贾红伟. 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[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(1): 16-18.

(收稿日期: 2014-10-14 编辑: 文颖娟)