

补肾健骨胶囊对绝经后 骨质疏松患者骨代谢相关指标的影响*

武敏, 艾文婷, 李小凤, 王养维 (陕西省人民医院, 西安 710068)

摘要:目的 观察补肾健骨胶囊对绝经后骨质疏松炎症因子和骨代谢指标的影响。方法 106例绝经后骨质疏松症患者随机分为两组, 试验组服用补肾健骨胶囊, 对照组服用钙尔奇D, 6个月后检测血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白介素-6(IL-6), 骨碱性磷酸酶(BLAP), 骨钙蛋白(BGP), 骨保护素(OPG), 血浆抗酒石酸盐酸性磷酸酶(TRAP)和骨密度水平。结果 用药前试验组和对照组年龄, 骨代谢指标和炎症因子水平间差异无统计学意义($P < 0.05$)。与用药前比较, 试验组用药后血清IL-6和TNF- α 水平显著下降, 差异具有统计学意义($P < 0.01$), 而对照组用药后变化不明显($P < 0.05$); 与对照组用药后比较, 试验组用药后IL-6和TNF- α 值降低, 差异有统计学意义($P > 0.05$)。试验组和对照组用药后BLAP, BGP, OPG和骨密度检测值较用药前升高, TRAP水平降低, 差异均有统计学意义($P > 0.05$); 较对照组用药后, 试验组OPG水平升高明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 余骨代谢指标和骨密度两组间差异不明显($P > 0.05$)。结论 补肾健骨胶囊可改善绝经后骨质疏松患者骨代谢异常, 在抑制炎症因子发生和提升OPG水平方面作用优于传统钙剂。

关键词:骨质疏松; 绝经期; 补肾健骨胶囊; 骨代谢; 炎症因子

中图分类号: R591.1; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)05-073-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.05.022

Change of Bone Metabolism in Postmenopausal Osteoporosis Patients Treated with Bushenjiangu Capsule

WU min, AI Wen-ting, LI Xiao-feng, WANG Yang-wei

(Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Objective To investigate the effective of Bushenjiangu Capsule on bone metabolism and inflammatory cytokines in postmenopausal osteoporosis (PMOP). **Methods** 106 PMOP patients was randomly divided into two groups, the experimental group taken Bushenjiangu Capsule, and control group taken Caltrate. **Results** There was no difference in year, bone metabolism and inflammatory cytokines. Inflammatory cytokines of the experimental group had a significant decrease after treatment ($P < 0.01$). In two group after treatment, the level of BLAP, BGP, OPG and BMD were increased ($P > 0.05$), TRAP was fallen ($P < 0.05$). The OPG level of experimental group was higher than the control group after treated ($P > 0.05$). **Conclusion** Bushenjiangu Capsule can improve bone metabolic abnormalities in patients with postmenopausal osteoporosis.

Keywords: osteoporosis; menopause; bushenjiangu capsule; bone metabolism; inflammatory factor

骨质疏松症是一种以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征, 致使全身骨质脆性增加并发骨折的代谢性骨病。绝经期骨质疏松症(PMOP)属于原发性骨质疏松症的一种, 由于雌激素撤退, 骨吸收大于骨形成, 骨量流失加速, 最终导致骨质疏松甚至并发骨折。目前, 我国50岁以上骨质疏松症女性患者高达5410万, 发病率随年龄增加呈上升趋势。绝经后骨质疏松症及并发症的治疗给患者和社会带来沉重的经济负担^[1]。PMOP的中医治疗以补肾填精, 养血柔肝, 健脾活血为主。本文应用补肾健骨胶囊治疗PMOP, 单独使用钙剂为对照, 观察补肾健骨胶囊对炎症因子和骨代谢指标的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究选取2012~2013年在我

院内分泌科就诊的骨质疏松患者106例, 均为绝经后或双侧卵巢切除后女性, 平均年龄 56.6 ± 37.12 岁。入选标准: 骨密度(BMD)测量值 \leq 同年龄人群平均值2.5个标准差, 并排除其他因素引起的继发性骨质疏松症(如甲状腺因素、药物因素、肿瘤等)。遵循自愿原则, 与每位受试者进行沟通后签署知情同意书, 受试者被随机平均分配到试验组和对照组中。病例分组: 试验组: 补肾健骨胶囊(武汉健民药业股份有限公司), 4粒/次, 一日三次; 对照组: 钙尔奇D片(惠氏制药有限公司), 600mg/次, 每日一次, 睡前服用, 疗程为6个月。

1.2 仪器与试剂 ELISA法检测血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、骨碱性磷酸酶(BLAP)、骨钙蛋白(BGP)、骨保护素(OPG)、血浆抗酒石酸盐酸性磷酸酶(TRAP)水平。IL-6,

* 基金项目: 陕西省社发攻关项目(NO. 2006K14-G1)。

作者简介: 武敏(1978-), 女, 硕士, 主治医师, 专业: 内分泌疾病。

TNF- α 和 OPG 试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供;TRAP,BGP 和 BLAP 试剂盒购自上海经科化学科技有限公司,检测仪器美国 Thermo 公司全自动酶标免疫分析仪;骨密度检测采用美国 Lunar 公司生产的双能 X 线骨密度仪。

1.3 方法 受试者分别在用药前和用药 6 个月后采集晨起空腹静脉血,低温离心取上层血清, -80℃超低温冰箱冻存。采用 ELISA 法检测 TNF- α ,IL-6,BLAP,BGP 和 OPG。所有步骤均按照试剂盒提供的操作说明进行,检测过程由高年资技师负责,确保检测的质量。应用双能 X 线骨密度仪由专人测量左侧股骨颈骨密度,仪器变异系数 1%。

1.4 统计学分析 所有的统计数据采用 SPSS18.0 软件处理分析,检测数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内各指标比较采用配对 t 检验,组间指标比较采用 t 检验, $P>0.05$ 为差异无统计

学显著性意义, $P<0.05$ 为差异有统计学显著性意义, $P<0.01$ 为差异有统计学极显著性意义。

2 结果

2.1 受试者临床资料比较 106 例患者随机分为试验组和对照组,试验组和对照组的平均年龄为 56.1 ± 7.01 岁和 56.7 ± 6.92 岁,差异无统计学意义($P<0.05$);试验组和对照组用药前 TNF- α ,IL-6,BLAP,BGP,OPG 和骨密度水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组用药前后炎症因子比较结果 见表 1。与用药前比较,试验组用药后血清 IL-6,TNF- α 水平均显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$),而对照组用药后 IL-6,TNF- α 水平变化差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组用药后比较,试验组用药后血清 IL-6,TNF- α 水平降低(t 值为 2.207 和 2.315),差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组用药前后骨代谢指标比较结果 见表

表 1 两组用药前后血清炎症因子水平($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

项目	试验组($n=53$)			对照组($n=53$)		
	用药前	用药后	t	用药前	用药后	t
IL-6	372.11 \pm 80.04	315.09 \pm 69.38** $\#$	2.824	398.87 \pm 72.08	369.83 \pm 60.29	1.882
TNF- α	269.37 \pm 47.56	175.42 \pm 54.66** $\#$	2.911	277.41 \pm 50.63	258.87 \pm 49.32	2.019

注:组内用药后与用药前比:* $P<0.05$,** $P<0.01$;试验组与对照组用药后比较: $\#P<0.05$ 。

2. 与用药前比较,试验组和对照组用药后 BLAP,BGP,OPG 水平均不同程度升高,而 TRAP 水平下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);试验组用药后 OPG 水平升高幅度 $>$ 对照组用药后($t=$

2.104),差异具有统计学意义($P<0.05$),而用药后 BLAP,BGP,TRAP 水平两组间差异无统计学意义(t 值分别为 0.842,1.302,0.621; P 均 >0.05)。

表 2 两组用药前后血清骨代谢指标($\bar{x}\pm s$)

项目	试验组($n=53$)			对照组($n=53$)		
	用药前	用药后	t	用药前	用药后	t
BLAP(μ g/ml)	11.33 \pm 2.87	14.77 \pm 3.48*	2.274	11.08 \pm 2.17	14.29 \pm 4.16*	2.312
BGP(ng/ml)	14.13 \pm 2.01	18.29 \pm 2.17*	2.413	13.91 \pm 3.17	18.05 \pm 3.12*	2.114
OPG(pg/ml)	2.14 \pm 1.08	4.12 \pm 0.57** $\#$	3.301	2.07 \pm 1.14	3.65 \pm 1.02*	2.423
TRAP(u/L)	8.79 \pm 1.53	6.42 \pm 1.21*	2.502	9.11 \pm 2.13	7.52 \pm 0.99*	2.467

注:组内用药后与用药前比:* $P<0.05$,** $P<0.01$;试验组与对照组用药后比较: $\#P<0.05$ 。

2.4 两组用药前后骨密度比较结果 对照组用药前和用药后骨密度测量结果为 0.63 ± 0.08 g/cm² 和 0.84 ± 0.06 g/cm²,差异具有统计学意义($t=2.488$, $P<0.05$);试验组用药前和用药后测量值为 $0.610.07$ g/cm² 和 0.88 ± 0.05 g/cm²,差异具有统计学意义($t=2.627$, $P<0.05$);用药后试验组和对照组骨密度值差异无统计学意义($t=0.703$, $P>0.05$)。

3 讨论 PMOP 属于高转换型骨质疏松症,雌激素的缺乏使得骨吸收大于骨形成,从而加速骨质丢失。中医认为 PMOP 的病机是肾虚精亏,骨骼失养,治疗上多以补肝肾、活血化瘀为主^[2]。补肾健骨胶囊含山茱萸、当归、山药、熟地黄、茯苓等药材,

具有补肝肾、强筋壮骨的功效,用于治疗原发性骨质疏松症。有学者观察到补肾健骨胶囊治疗绝经后骨质疏松引起的腰腿疼痛效果优于钙剂^[3]。

炎症因子通过影响成骨细胞、破骨细胞,打破骨转换平衡,最终参与骨质疏松症的发生发展。PMOP 患者体内以 TNF- α 和 IL-6 为代表的多种炎症因子水平异常增高,在相关的动物实验中也得到确证。有研究发现 TNF- α 升高可增加破骨细胞和外周血中的前破骨细胞,增加骨吸收,从而导致骨质疏松^[4]。雌激素减少可通过复合机制诱导 T 细胞分泌更多的 TNF- α ,通过激活 RANKL 系统活化破骨细胞,导致骨吸收^[5]。IL-6 可提高成骨细胞 RANKL 的表达水平,调节 RANK/RANKL/

OPG 信号通路,发挥对破骨细胞骨吸收的影响^[6]。

骨保护素(OPG)属于肿瘤坏死因子超家族成员,是骨吸收标志物之一,可与 RANK 竞争性结合 RANKL,从而抑制 RANK/RANKL 信号通路激活的破骨细胞成熟和功能,通过减少骨吸收发挥抗骨质疏松的作用^[7]。有研究表明 OPG 与骨密度和骨转换指标密切相关,可用于早期预测 PMOP 的发生,以预防骨质疏松性骨折^[8]。

本研究通过 PMOP 患者治疗后血清炎症因子和骨代谢指标水平分析发现,补肾健骨胶囊治疗半年后,患者骨密度升高,血清中 BLAP, OPG 和 BGP 代表骨生成指标明显高于治疗前,而代表骨吸收指标的 TRAP 水平明显下降,证明该药可发挥与西药钙剂相当抗骨质疏松作用。特别值得关注的是,与传统钙剂相比,补肾健骨胶囊可降低体内炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平,同时显著提升血清 OPG 水平,更好地调节骨吸收和骨生成平衡,提示可能为补肾健骨胶囊防治绝经后骨质疏松的又一机制。

骨质疏松症被称为“无声杀手”,是目前世界上绝经后妇女、中老年人中发病率、死亡率及保健费用消耗较大的疾病之一。补肾健骨胶囊具有补肾强筋生髓的功效,且能够抑制炎症因子的释放,发挥促进骨生成、减少骨吸收、调节骨代谢平衡、增加骨密度的作用,显示出中药抗击 PMOP 的独特优势。

参考文献:

[1] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书[J]. 中华健康管理学杂志, 2009, 3(3): 148-154.
Editorial Board of Osteoporosis Prevention and Treatment (China White Paper). China Health Promotion Foundation White Paper on Osteoporosis[J]. Chinese Journal of Health Management, 2009, 3(3): 148-154.

(上接 72 页) 2015, 24(9): 1013-1016.

Sun J, Zhao YH, Zhou J. Basic theory the therapy CBF-AML with dasatinib and the advance in clinical study[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2015, 24(9): 1013-1016.

[11] 王 杨, 于 淼. 石蒜碱诱导人白血病 K562 细胞凋亡的研究[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2015, 31(2): 135-139, 169.
Wang Y, Yu M. Study on lycorine-induced apoptosis of human K562 cells[J]. Journal of Harbin University of Commerce (Natural Science Edition), 2015, 31(2): 135-139, 169.

[12] 丁亦含, 樊晓东, 吴晶晶, 等. Survivin 抑制剂 YM155 对 K562 细胞凋亡和自噬的影响[J]. 中国实验血液

[2] 马 伟, 牟慧琴, 马占洋. 绝经后骨质疏松症中医病因病机研究概况[J]. 中医杂志, 2012, 53(13): 1152-1154.
Ma W, Mo HQ, Ma ZY. [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 53(13): 1152-1154.

[3] 丁桂芝, 张忠兰, 周 勇, 等. 补肾健骨胶囊治疗绝经后骨质疏松症疗效分析[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(7): 392-394.
Ding GZ, Zhang ZL, Zhou Y, et al. Clinical study on effect of bushen jianggu capsule on postmenopausal osteoporosis[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 1995, 15(7): 392-394.

[4] Kotake S, Nanke Y. Effect of TNF- α on osteoblastogenesis from mesenchymal stem cells[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2014, 1840(3): 1209-1213.

[5] Briolaya A, Lencelb P, Bessueillea L, et al. Autocrine stimulation of osteoblast activity by Wnt5a in response to TNF- α in human mesenchymal stem cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2013, 430(3): 1072-1077.

[6] 钱兴泉, 刘宇恒, 王 琴, 等. 炎症因子对骨质疏松症发病影响的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(7): 645-646.
Qian XG, Liu YH, Wang Q, et al. Inflammatory factors and pathogenesis of osteoporosis (review) [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2013, 19(7): 645-646.

[7] 张萌萌. 中国老年学学会骨质疏松委员会骨代谢生化指标临床应用专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(11): 1263-1269.
Zhang MM. Expert consensus of clinical application of the bone metabolic and biochemical markers, by osteoporosis committee in Chinese gerontological society [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, 20(11): 1263-1269.

[8] 丁 仁, 尹 宏, 钱卫庆, 等. 骨保护素在预测和治疗绝经后骨质疏松症中的应用[J]. 国际骨科杂志, 2011, 32(1): 24-26.
Ding R, Yin H, Qian WQ, et al. [J]. Int J Orthop, 2011, 32(1): 24-26.

收稿日期: 2015-06-19

修回日期: 2015-07-01

学杂志, 2015, 23(2): 375-380.

Ding YH, Fan XD, Wu JJ, et al. Effect of YM155 on apoptosis and autophagy of K562 cells[J]. Journal of Experimental Hematology, 2015, 23(2): 375-380.

[13] 邱 林, 王晓丹, 于波海, 等. 新型酪氨酸激酶抑制剂 HHGV 678 对 Bcr-Ab 野生型细胞株和伊马替尼耐药细胞株抑制作用的体外研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(5): 1039-1043.
Qiu L, Wang XD, Yu BH, et al. Effect of a novel tyrosine kinase inhibitor HHGV678 on growth inhibition of Bcr-Ab wild type and IM-resistant cell lines in vitro[J]. Journal of Experimental Hematology, 2008, 16(5): 1039-1043.

收稿日期: 2015-08-02

修回日期: 2015-08-06