

# 二仙汤治疗肝肾不足型绝经后骨质疏松症的临床研究

严坚强<sup>1</sup> 吴俊哲<sup>1</sup> 苏培基<sup>1</sup> 桑莉莉<sup>1△</sup> 池伟东<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:通过二仙汤对绝经后骨质疏松症进行临床治疗,客观评价二仙汤对多种细胞因子的作用及临床应用效果。方法:将肝肾不足型的绝经后骨质疏松症患者 60 例,随机分成治疗组(服用二仙汤)和对照组(每日口服 60 mg 雷洛昔芬)各 30 例,治疗周期 6 个月。记录治疗前后骨密度、疼痛视觉模拟评分(VAS)、白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等细胞因子情况。结果:在 VAS 评分和骨密度的改善上,两组患者治疗前和治疗结束后差异有统计学意义( $P<0.01$ );IL-1,IL-6 和 TNF- $\alpha$  的比较汇总,两组患者治疗前和治疗后的骨密度分布差异有统计学意义( $P<0.01$ ),但在治疗 6 个月后,二仙汤组较对照组改善明显。结论:二仙汤对肝肾不足型绝经后骨质疏松症疼痛、骨密度均有一定的改善效果,同时能够降低 IL-1,IL-6 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子指标,在 IL-6 指标改善方面使用雷洛昔芬效果更明显。

**[关键词]** 绝经后骨质疏松症;二仙汤;细胞因子

**[中图分类号]** R274.39 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2020)10-0017-03

## Clinical Study on Erxian Decoction in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Deficiency of Liver and Kidney

YAN Jianqiang<sup>1</sup> WU Junzhe<sup>1</sup> SU Peiji<sup>1</sup> SANG Lili<sup>1△</sup> CHI Weidong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine,Zhongshan 528400,Guangdong China.

**Abstract Objective:** To evaluate the effect of Erxian decoction on multiple cytokines and clinical application through the clinical treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods:** 60 postmenopausal osteoporosis patients with liver and kidney deficiency were randomly divided into treatment group (Erxian decoction) and control group (raloxifene 60 mg once a day), continuous administration for 6 months. There were 30 cases in each group, and the treatment period was 6 months. Before and after treatment, bone mineral density, visual analog score (VAS), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and other cytokines were recorded. **Results:** In the improvement of VAS score and BMD, there was significant difference between the two groups before and after treatment ( $P<0.01$ ). In the comparison and summary of IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$ , there was significant difference in BMD distribution between the two groups before and after treatment ( $P<0.01$ ). But after 6 months of treatment, Erxian decoction group were improved significantly compared with the control group. **Conclusion:** Erxian decoction can improve the pain and bone mineral density of postmenopausal osteoporosis with deficiency of liver and kidney, and reduce the cytokines such as IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$ . In the improvement of IL-6, raloxifene is more effective.

**Keywords:** postmenopausal osteoporosis;Erxian decoction;cytokines

骨质疏松症(Osteoporosis,OP)是一种以骨量低

于正常值、骨质量不佳、骨强度下降为特征,导致骨脆性增加、甚至容易发生全身骨折的骨骼疾病<sup>[1]</sup>,绝经后骨质疏松症(Postmenopausal Osteoporosis,PMOP)是原发性骨质疏松症主要类型<sup>[2]</sup>。二仙汤由仙茅、淫羊藿、黄柏、巴戟天、当归和知母组成,实验室研究表明二仙汤具有雌激素样作用。本研究通过观察二仙汤治疗 PMOP 的临床疗效,观察患者细胞因子的变化,探

基金项目:中山市医学科研项目(2017A020115)

苏培基全国名老中医药专家传承工作室

2018 年全国名老中医药专家传承工作室建设项目

<sup>1</sup> 广东中山市中医院(广东 中山,528400)

<sup>△</sup>通信作者 E-mail:18819322148@163.com

究二仙汤治疗 PMOP 的临床疗效和其治疗机理、临床应用的可行性,为结合中医中药治疗 PMOP 患者提供临床治疗思路。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

2016 年 10 月至 2018 年 4 月于中山市中医院确诊为 PMOP 肝肾不足型住院治疗患者,采用 Doll’s 临床随机表法分为治疗组 and 对照组各 30 例。本研究获得中山市中医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

符合以下条件:1)符合骨质疏松症诊断标准<sup>[1]</sup>的绝经后女性;2)55~75 岁,绝经 3~5 年以上;3)双能 X 线检测腰椎骨密度,T 值均≤-2.5;4)无骨折病史;5)根据《中医病证诊断疗效标准》辨证属肝肾不足型<sup>[3]</sup>。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)所有患者在接受治疗前都签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)不同时符合中、西医原发性骨质疏松症诊断标准者;2)患有糖尿病、甲状旁腺功能亢进症、类风湿性关节炎、长期应用激素等原因引起的继发性骨质疏松症者;3)晚期畸形、残疾、丧失劳动力者;4)合并肝、肾、造血系统、内分泌系统或深静脉血栓形成、明确肺栓塞的患者等严重原发性疾病者;5)患有精神病或阿尔茨海默病者;6)年龄超过 75 岁者;7)就诊前 6 个月内曾接受骨质疏松症药物治疗者;8)既往行胸腰椎骨水泥椎体成形术(PVP)等影响骨密度检测者。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法

1.5.1.1 治疗组 服用二仙汤,组方如下:仙茅 15 g,

淫羊藿 15 g,当归 10 g,黄柏 10 g,知母 10 g,巴戟天 10 g。服法:上方加水 800 mL,煎至 150 mL,温服,1 次/d,疗程为 6 个月。

1.5.1.2 对照组 每日口服 60 mg 雷洛昔芬(美国礼来公司,批号为 98341104,规格为 60 mg/片,1 次/d,连续服用 6 个月。

1.5.2 疗效评定方法 治疗前及治疗 1,3,6 个月后,患者的腰椎骨密度、VAS 评分、IL-1,IL-6,TNF-α 等细胞因子指标情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计和分析,对符合正态分布的资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用重复测量方差分析,独立样本 *t* 检验,所有检验结果  $P < 0.05$  差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组各 30 例患者,绝经女性,年龄(62.47±5.17)岁,身高(156.10±10.09)cm,体质量(44.53±5.80)kg。主证:胸腰背疼痛,酸软少力。次证:不能持重,目眩,舌质偏红或淡。脉象:脉涩。骨密度显示<M-2SD。

2.2 两组患者 VAS 评分

两组患者以 VAS 评分作为因变量,观测时点作为时间因素行重复测量方差分析。Mauchly 球形假设检验显示,观测时点数据不符合球形假设检验( $P < 0.05$ ),组内效应采用 Greenhouse-Geisser 校正得出  $F = 1.806, P = 0.030$ ,差异有统计学意义。以边际均值及其 95%和 99%可信区间进行检验,治疗前 VAS 评分差异无统计学意义。组内对比:两组治疗后各时间点与治疗前比较,VAS 评分差异均有统计学意义,具体结果见表 1。组间对比:各时间点两组患者 VAS 评分差异无统计学意义。

表 1 两组患者 VAS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
二仙汤组	30	4.53±1.06	4.13±0.96 <sup>1)</sup>	2.47±0.76 <sup>1)</sup>	2.07±0.68 <sup>1)</sup>
雷洛昔芬组	30	4.73±1.03	3.76±0.99 <sup>1)</sup>	2.37±0.66 <sup>1)</sup>	2.03±0.61 <sup>1)</sup>

注:1)与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者腰椎骨密度比较

两组患者以骨密度作为因变量,观测时点作为时间因素行重复测量方差分析。Mauchly 球形假设检验显示,观测时点数据不符合球形假设检验( $P < 0.05$ ),组内效应采用 Greenhouse-Geisser 校正得出  $F =$

4.980, $P = 0.009$ ,差异有统计学意义。以边际均值及其 95%和 99%可信区间进行检验,组内对比:两组治疗 3 个月后、6 个月后与治疗前骨密度比较,差异均有统计学意义,具体结果见表 2。组间对比:各时间点两组患者骨密度差异无统计学意义。

表 2 两组患者腰椎骨密度比较( $\bar{x} \pm s, g/cm^2$ )

组别	例数	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
二仙汤组	30	0.75±0.07	0.77±0.07 <sup>1)</sup>	0.78±0.06 <sup>1)</sup>	0.79±0.07 <sup>1)</sup>
雷洛昔芬组	30	0.77±0.10	0.79±0.09 <sup>1)</sup>	0.79±0.09 <sup>1)</sup>	0.81±0.08 <sup>1)</sup>

注:1)与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后 IL-1,IL-6 及 TNF-α 比较

两组患者治疗前 IL-1,IL-6 及 TNF-α 比较,差异无统计学意义;治疗 6 个月后,两组患者 IL-1,IL-6 及

TNF-α 与治疗前相比差异有统计学意义;两组间比较,治疗 6 个月后,IL-6 两组差异有统计学意义,其余各项目两组间对比差异无统计学意义,见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 IL-1,IL-6 及 TNF-α 比较(̄x±s)

组别	例数	IL-1/(μg·L <sup>-1</sup> )		IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )		TNF-α/(ng·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
二仙汤组	30	2.29±0.62	0.77±0.30 <sup>1)</sup>	127.47±27.70	90.25±16.77 <sup>1)2)</sup>	10.17±2.24	5.52±1.21 <sup>1)</sup>
雷洛昔芬组	30	2.56±0.65	0.45±0.22 <sup>1)</sup>	131.52±22.30	77.68±10.74 <sup>1)</sup>	11.09±2.40	5.51±1.18 <sup>1)</sup>

注:1)与同组治疗前比较,P<0.05;2)与雷洛昔芬组比较,P<0.05。

2.5 不良事件

两组患者治疗期间未出现静脉血栓、发热、感染等不良事件。

3 讨论

PMOP 是老年女性的多发病<sup>[4]</sup>,主要发病机制是人体衰老器官功能减退,机体骨重建失衡。由于男性峰值骨量高于女性,出现骨丢失的年龄迟于女性,而且雄激素水平的下降是“渐进式”,而非“断崖式”,故老年男性骨丢失的量与速度都低于老年女性,老年男性骨质疏松的程度轻于女性<sup>[5]</sup>。女性围绝经期和绝经后 10 年内,骨代谢处于高转换状态。在雌激素缺乏的情况下,骨髓基质细胞和成骨细胞会大量产生细胞因子,即 IL-1,IL-6 和 TNF-α 等细胞因子,这些细胞因子相互作用形成网络,刺激破骨细胞增殖与分化、激活成熟破骨细胞并抑制其凋亡,使骨吸收大大增加。因此雌激素替代疗法曾是减轻病症的首选方法,既可以减少骨转换,又可以降低破骨细胞数量、抑制其活性,长期以来雌激素一直被视为保护绝经后妇女的标准制剂。成骨细胞培养基中,由成骨细胞所产生的 IL-1,IL-6 和 TNF-α 等能诱导单核破骨细胞前体分化为具有吸收功能的多核破骨细胞。成骨细胞培养基中加入雌激素,则能抑制 IL-1,IL-6 和 TNF-α 的分泌,进而使成骨细胞因子所诱导的破骨细胞的分化成熟过程减慢,破骨细胞数量减少,在临床上能抑制这些细胞因子的分泌的方法是治疗 PMOP 的主要手段之一。中医药在防治 OP 的研究中有着较为杰出的贡献,如中医认为 OP 多与“肾”紧密相关,肾主骨,肾精充实才得以濡养骨骼,以致骨骼坚固有力,若肾气不足、肾精不充,则致骨病<sup>[6]</sup>。在中医药复方上研究中,如二仙汤加减<sup>[7]</sup>、仙胶合剂<sup>[8]</sup>、杜仲补肾健骨颗粒<sup>[9]</sup>和用复方淫羊藿口服液<sup>[10]</sup>等均能够明显改善患者疼痛等症状,提高骨代谢指标。而多种单味药的研究,如川续断<sup>[11]</sup>、淫羊藿<sup>[12]</sup>、骨碎补<sup>[13]</sup>也证明了其对骨代谢影响确切,可调节人体骨代谢相关细胞因子,如 IL-1,IL-6 和 TNF-α 及信号通路,从而促进骨密度提升和改善患者疼痛等症状<sup>[14]</sup>。二仙汤是张伯讷教授 1980 年代创制的著名方剂,全方由仙茅、淫羊藿、黄柏、巴戟天、当归和知母

组成,主要用于治疗更年期综合征和延缓衰老,在 OP 的防治方面也显示了较好的效果。

现代实验研究证实,二仙汤能够具有雌激素样作用,可显著提高成骨细胞骨钙素、骨形成蛋白-2 的表达。拆方研究中,淫羊藿、仙茅、知母、黄柏的组合增强成骨细胞碱性磷酸酶活性的作用较为明显<sup>[15]</sup>。加减方的研究中,有研究认为<sup>[16]</sup> 龟鹿二仙汤缓解 OP 患者的症状、提高骨密度,其作用原理可能与雌二醇、睾酮的升高有关。其中单味药组成中对淫羊藿的研究比较深入,如淫羊藿苷通过刺激骨髓间充质干细胞的成骨分化而促进骨形成,同时抑制破骨细胞的成骨分化和骨吸收活性。此外,淫羊藿苷已被证实能促进成骨细胞的成骨分化和成熟方面比其他黄酮类化合物更加有效<sup>[17]</sup>。但是总体上对二仙汤的药理作用从整体、细胞和分子水平的研究不够深入,对其在靶器官上的作用靶点及其途径也欠缺深入分析和探讨。

结合本研究结果,笔者认为二仙汤和雷洛昔芬对 PMOP 患者均能够减少疼痛症状,提高骨密度,抑制 IL-1,IL-6 和 TNF-α 的分泌。但雷洛昔芬组抑制 IL-6 分泌的效果较二仙汤组明显,且能比较明显地提高骨密度的均值,降低 IL-1,IL-6 和 TNF-α 整体水平。导致这种差异可能归因于雷洛昔芬在降低骨转化方面比二仙汤有更大的功效,从而促进腰椎骨密度的改善。通过本研究,笔者认为二仙汤对肝肾不足型 PMOP 患者的短期疗效是比较满意的,可在临床治疗绝经后骨质疏松症的治疗方案中,结合二仙汤进行方药加减,辨证治疗。

参考文献

[1] 张智海,刘忠厚,李娜,等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(9):1007-1010.

[2] 马远征,王以朋,刘强,等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中国骨质疏松杂志,2018,24(12):1541-1567.

[3] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:356-360.

- wording of the patient global visual analogue scale (PG-VAS) affects rheumatoid arthritis patients' scoring and the overall disease activity score (DAS28): a cross-sectional study[J]. Musculoskeletal Care, 2013, 11(4): 229-237.
- [10] 黎春华, 郭燕梅, 陈蔚, 等. 中文版 Lequesne 指数在膝关节关节炎评价中的评价者间信度[J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(6): 554-555.
- [11] SHEN Z D, YU H M, WANG J T, et al. Modified Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index Scale used in patients with knee osteoarthritis[J]. Chinese Medical Journal, 2019, 99(7): 537-541.
- [12] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 膝关节炎中西医结合诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(45): 3653.
- [13] 梅轶芳. 中国骨关节炎流行病学研究现状及规范[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(8): 663-665.
- [14] GOH S L, PERSSON M S M, STOCKS J, et al. Relative efficacy of different exercises for pain, function, performance and quality of life in knee and hip osteoarthritis: systematic review and network meta-analysis [J]. Sports Medicine, 2019, 49(5): 743-761.
- [15] 刘军, 黄和涛, 潘建科, 等. 膝关节炎中西医结合阶梯诊疗的发展现状及展望[J]. 广东医学, 2019, 40(9): 1189-1192.
- [16] 向珊, 张继荣. 温针灸阳陵泉联合等速肌力训练治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(6): 655-657.
- [17] 杨世泽, 杨永菊, 胡晓丽, 等. 针灸“从筋论治”治疗膝骨性关节炎[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(9): 199-201.
- [18] 陈晓琴, 骆勇, 王璐. 温阳灸结合针刺治疗阳虚寒凝型膝关节骨性关节炎的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(1): 145-147.
- [19] 邹波. 壮骨片治疗肝肾亏虚型膝关节骨性关节炎的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(10): 35-38.
- [20] 古金华, 吴娅琳, 赵平. 黑骨藤追风活络胶囊治疗风寒湿痹型膝关节炎 40 例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(2): 75-76.
- [21] 高茹梦, 张立雯, 缪晓东, 等. 乳香-没药药对中萜类成分的提取工艺优化研究[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(3): 332-337.
- [22] 谢运飞, 李云霞, 谢红军. 附子脂溶性生物碱与白芍总苷配伍治疗风寒湿痹证模型大鼠的增效作用研究[J]. 中国药房, 2019, 30(20): 2772-2777.

(收稿日期: 2020-04-06)

(上接第 19 页)

- [4] 曹亚飞, 刘红敏, 刘庆思. 骨质疏松症的中医证型与治疗原则探讨[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2002, 8(4): 367.
- [5] 黄晋, 李建国, 谢兴文, 等. 中药复方治疗绝经后骨质疏松症的临床研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(2): 277-280.
- [6] 王伟群, 吴俊哲, 池伟东, 等. 结合“治未病”思想探讨骨质疏松症[J]. 光明中医, 2018, 33(3): 297-299.
- [7] 顾向晨, 韩世盛, 徐震宇, 等. 二丁二仙汤预防去势雌性大鼠泌尿道感染的作用与机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(4): 338-377.
- [8] 卢军, 陈燕芬, 方米泥, 等. 仙胶合剂对肝肾阴虚型卵巢早衰患者骨代谢的影响[J]. 河南中医, 2018, 38(6): 941-944.
- [9] 苑成发, 闫秀中, 房经武, 等. 杜仲补肾健骨颗粒联合温针灸治疗肾虚精亏型骨质疏松症临床研究[J]. 河南中医, 2017, 37(11): 1981-1986.
- [10] 涂艳, 熊莉娜, 柳湘洁, 等. 复方淫羊藿口服液治疗原发性骨质疏松症临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(10): 1981-1984.
- [11] 李家, 林晓晨, 王雅冰, 等. 续断皂苷 VI 对小鼠骨髓基质干细胞成骨分化的影响[J]. 口腔颌面修复学杂志, 2017, 18(1): 28-32.
- [12] 何玉琼, 赵璐, 沈焱, 等. 淫羊藿苷对铁超载模型小鼠骨代谢的影响[J]. 药学报, 2018, 53(7): 1100-1107.
- [13] 廖悦华, 梁琼, 王卓, 等. 中药骨碎补对去睾丸骨质疏松症动物模型的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(4): 277-280.
- [14] 李杨, 关雪峰. 中药对骨质疏松症骨代谢影响研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(5): 1-4.
- [15] 刘波, 王莹, 谢珍, 等. 二仙汤及其拆方含药血清对成骨细胞分化的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(1): 22-27.
- [16] 蒋辉, 乐曦, 刘东灵, 等. 加味二仙汤治疗绝经后骨质疏松症 35 例疗效观察[J]. 中国药房, 2014, 25(27): 2569-2571.
- [17] ZHAO B J, WANG J, SONG J, et al. Beneficial effects of a flavonoid fraction of herba epimedii on bone metabolism in ovariectomized rats[J]. Planta Medica, 2016, 82(4): 322-329.

(收稿日期: 2020-03-06)