

• 临床研究 •

强骨饮对骨质疏松症老年女性患者血清炎症细胞因子、骨保护素、核因子 κ B 受体活化因子配体及骨密度的影响

崔龙慷¹ 刘全² 李振² 李学飞² 沈高波² 方源² 吴连国^{1△}

[摘要] **目的:**观察口服中药强骨饮对骨质疏松症老年女性患者血清炎症细胞因子、骨保护素(OPG)、核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)及骨密度(BMD)的影响。**方法:**将符合要求的 60 例老年女性骨质疏松症患者随机分为观察组和对照组,对照组予以口服阿仑膦酸钠维 D3 片治疗,观察组予以口服中药强骨饮治疗,两组同时给予相同剂量阿法骨化醇软胶囊和碳酸钙 D3 片,两组均连续用药 6 个月。比较两组治疗前后中医证候积分、骨密度(BMD),于治疗前、治疗 3 个月后和治疗 6 个月后测定两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、骨保护素(OPG)和核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)水平,治疗结束后比较两组临床疗效,记录两组安全性指标及不良反应。**结果:**治疗后两组中医证候积分显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);观察组总有效率为 93.33%,显著高于对照组 70.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗前血清 TNF- α , IL-6, M-CSF, OPG 及 RANKL 相比,差异无明显统计学意义($P > 0.05$);治疗 3 个月后血清炎症细胞因子和 RANKL 水平均下降,血清 OPG 水平均上升,与治疗前水平对比差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组血清炎症细胞因子和 RANKL 水平低于对照组,OPG 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 6 个月后血清炎症细胞因子和 RANKL 水平继续下降,血清 OPG 水平继续上升,与治疗前及治疗后 3 个月水平对比差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组血清炎症细胞因子和 RANKL 水平仍低于对照组,OPG 水平仍高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组患者 BMD 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,两组患者的 BMD 均较治疗前增高($P < 0.05$),且观察组 BMD 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**强骨饮能够有效降低骨质疏松症老年女性患者血清炎症细胞因子 TNF- α , IL-6 和 M-CSF 水平,且能够提升血清 OPG 水平并降低血清 RANKL 水平,强骨饮可以通过影响炎症细胞因子和 OPG/RANKL/RANK 系统干预骨代谢,提高骨量,从而发挥抗骨质疏松的作用。

[关键词] 强骨饮;老年女性;骨质疏松症;炎症细胞因子;骨保护素;核因子 κ B 受体活化因子配体;骨密度

[中图分类号] R274.39 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2021)03-0030-06

Effect of Qiangguayin on Inflammatory Cytokines and OPG and RANKL and Bone Mineral Density in Serum in Senile Female Patients with Osteoporosis

CUI Longkang¹ LIU Quan² LI Zhen² LI Xuefei² SHEN Gaobo² FANG Yuan² WU Lianguo^{1△}

¹ The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310005, China;

² Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China.

基金项目:浙江省中医药科技计划重点研究项目(2019ZZ012)

国家中医临床研究基地支撑学科建设项目

(中西医结合骨关节病防治学-2020-JDXK-ZC01)

浙江省“十三五”中医药重点专科建设项目

(外科-运动创伤科)(浙卫办中医[2019]1号)

¹ 浙江中医药大学附属第二医院(杭州,310005)

² 浙江中医药大学

△通信作者 E-mail:mdwu8535@126.com

Abstract Objective: To observe the influence of Qiangguayin on serum inflammatory cytokines and osteoprotegerin (OPG) and nuclear factor- κ B receptor activator ligand (RANKL) and bone mineral density (BMD) in elderly female patients with osteoporosis. **Methods:** 60 elderly female patients with osteoporosis were randomly divided into observation group and control group. Both groups were given the same dose of α calcidol soft capsules and calcium carbonate D3 tablets at the

same time. The control group was treated with alendronate sodium vitamin D3 tablets while the observation group was treated with Qiangguyin. Both groups were treated for 6 months. traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score and bone mineral density were compared between the two groups before and after treatment. The serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), OPG and RANKL were measured before treatment, 3 months after treatment and 6 months after treatment. After treatment, the clinical efficacy of the two groups was compared, and the safety indexes and adverse reactions of the two groups were recorded. **Results:** After treatment, the score of TCM symptoms in the two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the score in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 93.33%, which was significantly higher than that of the control group 70.00% ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum TNF- α , IL-6, M-CSF, OPG and RANKL between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After 3 months of treatment, the levels of serum inflammatory cytokines and RANKL decreased, while the levels of serum OPG increased, which were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). The levels of serum inflammatory cytokines and RANKL in the observation group were lower than those in the control group, while the level of OPG in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After 6 months treatment, the levels of serum inflammatory cytokines and RANKL continued to decrease, while the levels of serum OPG continued to rise, which were significantly higher than those before treatment and 3 months after treatment ($P < 0.05$). The levels of serum inflammatory cytokines and RANKL in the observation group were still lower than those in the control group, and the level of OPG in the observation group was still higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in BMD between the two groups before treatment ($P > 0.05$). 6 months after treatment, the BMD of the two groups was higher than that before treatment, and the BMD of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qiangguyin can effectively reduce the levels of serum inflammatory cytokines TNF- α , IL-6 and M-CSF in elderly female patients with osteoporosis, and can increase the level of serum OPG and decrease the level of serum RANKL. Qiangguyin can interfere with bone metabolism and increase bone mass by affecting inflammatory cytokines and OPG/RANKL/RANK system, so as to play a role in anti-osteoporosis.

Keywords: Qiangguyin; senile female; osteoporosis; inflammatory cytokines; osteoprotegerin; receptor activator of nuclear factor- κ B Ligand; bone mineral density

老年女性骨质疏松症是女性由于年龄变化引起的骨量减低、骨微结构改变及脆性增加为特点的原发性骨代谢疾病^[1],一般发生在 70 岁之后,且随着年龄的增长其发病率逐渐增加^[2]。当前已证实 OPG/RANKL/RANK 信号系统是骨重建的重要途径,是骨代谢进程的重要枢纽^[3]。RANKL 和 RANK 结合并刺激破骨细胞(Osteoclasts, OC)分化并使 OC 活性增加从而促进骨吸收,而 OPG 可与 RANK 竞争结合 RANKL 从而抑制 OC 的形成和活性,起到抑制骨吸收的作用^[4]。同时有研究证实炎症细胞因子与骨质疏松症的发生紧密相连,且不同浓度炎症细胞因子,可直接间接或通过 OPG/RANKL/RANK 系统对 OC 进行调节^[5]。本次研究通过对老年女性骨质疏松症患者进行强骨饮联合骨健康补充剂口服,探究中药强骨饮对老年女性骨质疏松症患者血清炎症细胞因子、OPG, RANKL 及骨密度的影响,以期寻求对老年女性骨质疏松症更优的治疗方案和手段。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

本研究选择 2019 年 1 月至 2019 年 6 月浙江中医药大学附属第二医院骨伤科门诊及骨质疏松诊疗中心 60 例老年女性骨质疏松症患者作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 30 例。本研

究经过医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考 2017 年《原发性骨质疏松症诊疗指南》^[6]中推荐的骨质疏松症诊断标准,经双能 X 线骨密度测量仪(DXA)测定腰椎正位及髋部股骨近端骨密度(BMD),骨密度值与青年成人平均值相比 $BMD \leq -2.5SD$ 为骨质疏松。

1.2.2 中医诊断标准 参考 2015 年中国老年学学会骨质疏松委员会发布《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识》^[7]中肾阳虚证、脾肾阳虚证、肾虚血瘀证诊断标准。

1.3 纳入标准

1)符合西医诊断标准;2)符合中医肾阳虚证、脾肾阳虚证、肾虚血瘀证诊断标准;3)年龄 ≥ 65 岁;4)自愿配合临床研究者;5)同意参与本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)合并肝肾功能异常、血液系统疾病等基础疾病者;2)合并甲状腺功能亢进、骨恶性肿瘤、垂体前叶功能减退症、库欣综合征、风湿免疫性疾病、多发性骨髓瘤等影响骨代谢及炎症因子的疾病;3)近 6 个月内使用双膦酸盐、维生素 K2、降钙素、雌激素抗癫痫药物、芳香化酶抑制剂、抗病毒药物等可能影响骨代谢的药物;4)精神状态异常不能够配合治疗者。

1.5 剔除和退出标准

1)受试者不配合分组治疗,未按规定方案服药;2)受试者未按随访要求完成定期随访,无法配合完成资料收集;3)出现病情恶化或发生严重不良反应者;4)受试者发生某些并发症,不适宜继续参与研究者;5)受试者自动提出退出临床研究者。

1.6 方法

1.6.1 治疗方法 对照组采用阿仑膦酸钠维 D3 片联合阿法骨化醇软胶囊和碳酸钙 D3 片治疗。阿仑膦酸钠 D3 片(福美加片,每片含阿仑膦酸钠 70 mg、维生素 D3 2 800 国际单位,杭州默沙东制药公司,国药准字 J201400244),口服,1 次/周,1 片/次。阿法骨化醇软胶囊(每粒含阿法骨化醇 0.25 μg,昆明贝克诺顿制药有限公司,国药准字 J20080075),2 次/d,1 粒/次。碳酸钙 D3 片(每片含钙 600 mg,维生素 D3 125 国际单位,惠氏制药有限公司,国药准字 H10950029),1 次/d,1 片/次,共用药 6 个月。

观察组采用强骨饮联合碳酸钙 D3 片和阿法骨化醇软胶囊口服治疗。强骨饮药物组成:鹿角霜 20 g,忍冬藤 25 g,鸡血藤 25 g,秦艽 15 g,防风 15 g,蜂房 20 g,肉桂 10 g,川芎 20 g,黄芪 30 g,骨碎补 20 g,杜仲 15 g,续断 30 g。根据证型不同酌情增加药物,肾阳虚证加补骨脂、肉苁蓉,脾肾阳虚证加益智仁、干姜,肾虚血瘀证加当归、赤芍。所有中药饮片由浙江中医药大学附属第二医院中药房提供,每日 1 剂,煎煮两次,分早、晚两次服用药液 150 mL。阿法骨化醇及碳酸钙 D3 用法用量同对照组,共用药 6 个月。

1.6.2 疗效评定方法 1)中医证候积分:参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]及《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识》^[7],将纳入研究的各证型主证分为 0~3 级,依次按 0,2,4,6 分统计;次证也分为 0~3 级,依次按 0,1,2,3 分统计;各主、次证的计分之和为该证型总分,分值越高,代表症状越严重。中医证候积分采用尼莫地平法计算,即[(治疗前积分-治疗后积分)/治

疗前积分]×100%。2)临床疗效:疗效评定标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[9],并结合中医证候积分进行评估。临床控制:疼痛、活动障碍等症状完全消失,BMD 显著增加,中医证候积分减少≥95%。显效:疼痛、活动障碍等症状基本消失,BMD 显著增加,积分减少≥70%且≤94%。有效:疼痛、活动障碍有所改善,BMD 有所增加,积分减少≥30%且≤69%。无效:疼痛、活动障碍无改善,积分减少<30%。总有效率=[(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

1.6.3 观察指标 1)血清 TNF-α, IL-6, M-CSF, OPG 和 RANKL 水平:分别在受试前、治疗后 3 个月及 6 个月对受试者采集晨起空腹安静状态下静脉血,离心后收集上层血清留置备检。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)方法检测血清 TNF-α, IL-6, M-CSF, OPG 和 RANKL 水平,试剂盒采用美国 R&D ELISA 试剂盒,严格按照使用说明书操作。

2)骨密度:使用双能 X 线骨密度仪扫描(法国 Medilink 公司)测定两组患者治疗前与治疗 6 个月 L_{1~4}、股骨粗隆及 Ward 三角区的骨密度。

3)安全指标:研究开展期间,每 1 月监测受试者血电解质变化,每 3 个月监测患者肝肾功能变化。对两组患者在治疗过程中出现的不良反应、持续及消失时间、临床症状进行详细记录,并及时对症处理。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计软件对收集到的两组各个类型的数据进行分析,用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料;两组间比较应用 *t* 检验分析,多组间比较应用单因素方差分析。非等级计数资料应用卡方检验分析比较,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

两组间年龄、性别分布、身高、体质量及体质量指数等一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	体质量指数/(kg·m ⁻²)
观察组	74.93±2.80	158.03±5.52	57.47±4.80	23.03±1.83
对照组	75.20±2.93	157.83±4.50	57.27±4.11	22.97±0.92
<i>t</i> /χ ²	0.360	0.154	0.173	0.160
<i>P</i>	0.720	0.888	0.863	0.873

2.2 中医证候积分

治疗前两组中医证候积分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗结束后两组患者中医证候积分显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 临床疗效

治疗后观察组总有效率(93.33%)显著高于对照组(70.00%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 炎症细胞因子变化

时间因素和分组因素存在交互效应。两组患者的血清 TNF-α, IL-6, M-CSF 水平总体比较,差异有统计

表 2 两组患者中医证候积分比较(±s)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	30	21.89±5.71	13.41±3.28	8.746	0.021
观察组	30	22.17±5.63	9.54±3.11	11.374	<0.01
<i>t</i>		0.841	5.182		
<i>P</i>		0.712	0.011		

表 3 治疗后临床疗效比较(例)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	30	4	14	10	2	93.33
对照组	30	1	9	11	9	70.00
χ^2						5.455
<i>P</i>						0.020

学意义,即存在分组效应。治疗前后不同周期间血清 TNF-α,IL-6,M-CSF 水平的差异有统计学意义,即存在时间效应。两组间治疗前血清 TNF-α,IL-6,M-CSF 水平对比,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

表 4 两组患者治疗前后 TNF-α 水平对比(±s,pg/mL)

组别	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	合计	<i>F</i>	<i>P</i>
观察组	216.31±25.087	177.93±18.41*	159.68±17.20*#	184.64±31.22	59.506	<0.01
对照组	219.01±23.64	194.25±20.85*	174.69±19.61*#	195.98±27.96	32.214	<0.01
合计	217.66±24.20	186.09±21.16	167.19±19.79	190.31±30.09	82.118 ²⁾	<0.01 ²⁾
<i>t</i>	0.746	2.935	2.403	2.568 ¹⁾		
<i>P</i>	0.459	0.005	0.005	0.011 ¹⁾		

注: * 与治疗前对比,*P*<0.05; # 与治疗 3 个月对比,*P*<0.05。1)主效应的 *t* 和 *P*;2)交互效应的 *F* 和 *P*。

表 5 两组患者治疗前后 IL-6 水平对比(±s,pg/mL)

组别	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	合计	<i>F</i>	<i>P</i>
观察组	16.08±2.18	12.96±1.46*	11.42±1.42*#	13.49±2.59	57.098	<0.01
对照组	16.17±2.05	14.23±1.57*	12.59±2.23*#	14.33±2.44	24.841	<0.01
合计	16.13±2.10	13.60±1.63	12.00±1.95	13.91±2.55	71.642 ²⁾	<0.01 ²⁾
<i>t</i>	0.618	3.245	2.427	2.251 ¹⁾		
<i>P</i>	0.867	0.002	0.018	0.026 ¹⁾		

注: * 与治疗前对比,*P*<0.05; # 与治疗 3 个月对比,*P*<0.05。1)主效应的 *t* 和 *P*;2)交互效应的 *F* 和 *P*。

表 6 两组患者治疗前后 M-CSF 水平对比(±s,pg/mL)

组别	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	合计	<i>F</i>	<i>P</i>
观察组	437.75±38.26	353.08±36.68*	320.22±32.70*#	370.35±61.18	85.323	<0.01
对照组	434.40±35.19	388.09±26.44*	350.26±21.67*#	390.92±44.52	66.412	<0.01
合计	436.08±36.48	370.58±36.28	335.24±31.40	380.63±54.34	129.692 ²⁾	<0.01 ²⁾
<i>t</i>	0.353	4.241	4.194	2.579 ¹⁾		
<i>P</i>	0.726	0.001	0.001	0.011 ¹⁾		

注: * 与治疗前对比,*P*<0.05; # 与治疗 3 个月对比,*P*<0.05。1)主效应的 *t* 和 *P*;2)交互效应的 *F* 和 *P*。

2.5 OPG 及 RANKL 水平

时间因素和分组因素存在交互效应。两组患者的血清 OPG,RANKL 水平总体比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),即存在分组效应。治疗前后不同周期间血清 OPG,RANKL 水平的差异有统计学意义(*P*<0.05),即存在时间效应。两组间治疗前血清 OPG,RANKL 水平对比,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。两组患者治疗后 3 个月血清 OPG 水平上升,治疗后 6 个月血清 OPG 水平继续上升,两组各治疗周期血清

两组患者治疗后 3 个月血清 TNF-α,IL-6,M-CSF 水平下降,与治疗前水平分别对比差异均有统计学意义(*P*<0.05);治疗后 6 个月两组血清 TNF-α,IL-6,M-CSF 水平继续下降,与治疗前及治疗后 3 个月水平对比差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗各周期间各炎症细胞因子水平对比,差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗后 3 个月及 6 个月,观察组血清 TNF-α,IL-6,M-CSF 水平均低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 4-6。

OPG 水平存在差异,差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗后 3 个月及 6 个月,观察组血清 OPG 水平均高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。两组患者治疗后 3 个月血清 RANKL 水平下降,治疗后 6 个月两组血清 RANKL 水平继续下降,两组各治疗周期血清 RANKL 水平存在差异,差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗后 3 个月及治疗后 6 个月,观察组血清 RANKL 低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 7-8。

表 7 两组患者治疗前后 OPG 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	合计	F	P
观察组	192.08±12.22	213.55±12.37*	230.25±12.30*#	211.96±19.87	72.589	<0.01
对照组	193.31±15.39	204.75±14.58*	216.38±12.4*#	204.81±16.92	19.780	<0.01
合计	192.70±13.79	209.15±14.12	223.30±14.13	208.38±18.75	71.685 ²⁾	<0.01 ²⁾
t	0.341	2.519	4.348	2.601 ¹⁾		
P	0.734	0.015	0.001	0.010 ¹⁾		

注: * 与治疗前对比, $P < 0.05$; # 与治疗 3 个月对比, $P < 0.05$ 。1) 主效应的 t 和 P ; 2) 交互效应的 F 和 P 。

表 8 两组患者治疗前后 RANKL 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	合计	F	P
观察组	101.91±6.00	90.74±3.76*	85.80±3.80*#	92.82±8.183	95.016	<0.01
对照组	101.70±4.14	95.58±3.34*	90.63±3.44*#	95.97±5.82	68.971	<0.01
合计	101.81±5.11	93.16±4.29	88.22±4.34	94.39±7.25	134.470 ²⁾	<0.01 ²⁾
t	0.159	5.273	5.160	2.979 ¹⁾		
P	0.874	0.001	0.001	0.003 ¹⁾		

注: * 与治疗前对比, $P < 0.05$; # 与治疗 3 个月对比, $P < 0.05$ 。1) 主效应的 t 和 P ; 2) 交互效应的 F 和 P 。

2.6 骨密度

治疗前两组患者 L_{1-4} 、股骨粗隆及 Ward 三角区骨密度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 6 个月, 两组患者的 L_{1-4} 、股骨粗隆及 Ward 三角区骨

密度均较治疗前增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组骨密度均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 9。

2.7 不良反应发生情况

表 9 两组患者治疗前后骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$, g/cm²)

组别	时间	例数	L_{1-4}	股骨粗隆	Ward 三角区
观察组	治疗前	30	0.58±0.08	0.56±0.07	0.43±0.05
	治疗后	30	0.93±0.17*#	0.88±0.14*#	0.77±0.13*#
对照组	治疗前	30	0.59±0.09	0.55±0.05	0.42±0.06
	治疗后	30	0.72±0.11*	0.63±0.12	0.59±0.08*

所有 60 例患者均顺利完成随访, 无电解质紊乱及肝肾功能异常等事件发生。观察组出现 1 例腹胀便秘患者, 对照组出现 1 例恶心呕吐患者, 调整服药时间及饮食后症状自行缓解。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

老年女性是骨质疏松的高危发病人群, 据 2018 年国家卫生健康委员会发布的首个中国骨质疏松症流行病学调查显示, 我国 65 岁以上人群骨质疏松症患病率达 32.0%, 其中女性高达 51.6%^[10]。老年女性骨质疏松症的诱发因素复杂, 除自身骨组织退变外, 营养状况差、合并基础疾病多等也是其常见诱因。有研究^[11]发现随着年龄的增高, 体内氧化-还原平衡可能会被打破, 机体此时会处于氧化应激状态, 可刺激炎症因子的产生和释放, 最终作用于成骨细胞和破骨细胞, 骨修复和骨破坏之间的平衡被破坏进而导致了骨质疏松症的发生和进展。

炎症细胞因子是骨丢失的重要介质^[12-13], TNF- α 可以刺激 OC 的产生, 还可以刺激基质金属蛋白酶的合成, 从而降解有机骨质; IL-6 和 M-SCF 在骨质疏松的发生过程中, 可以调节 OC 前体细胞的分化^[14]。而炎症细胞因子升高调节 OC 活性与 OPG/RANKL/

RANK 系统存在紧密联系^[15-16]。研究发现^[17-18]在对健康大鼠进行骨质疏松造模后, 大鼠的血清炎症细胞因子逐渐增加, 且细胞因子水平与骨吸收指数呈现相关性。而积极的抑制骨吸收治疗, 则能够抑制血清炎症细胞因子水平。尹晓红等^[19]研究发现不同骨量人群的炎症细胞因子存在显著差异, 通过检测血清各类细胞因子水平, 可对老年女性骨质疏松症的高危人群进行筛查。《骨代谢生化指标临床应用专家共识 (2019)》^[20]也将炎症细胞因子列入骨代谢的重要生化免疫指标, 目前正在骨质疏松症的诊断及疗效评价中发挥重要的作用。

老年女性骨质疏松症属中医学医籍中记载的“骨痿”范畴, “肾藏精”“肾主骨”, 肾精亏虚、骨失滋养是本病发生的基本病机^[7]。该方重用的黄芪与鹿角霜均入肾经, 咸甘并用, 共为君药, 以达益气补肾、增髓生骨之功; 川芎、忍冬藤、秦艽、露蜂房、肉桂、续断、杜仲及骨碎补共为臣药, 其中川芎、忍冬藤、鸡血藤秦艽、露蜂房取其温经通络, 补气行血, 以达“瘀血去, 新血生”的目的; 肉桂补火助阳, 温经通脉, 温肾阳以助骨生长; 续断、杜仲及骨碎补具有补肾壮骨的功效; 防风为通内达外之佐使, 使全方补益而不滞, 温经通络而不过。全方君臣诸佐使相得益彰, 通达阴阳, 共奏益气补肾, 温经

通络之效。根据证型不同酌情增加药物,肾虚证加补骨脂、肉苁蓉,脾肾阳虚证加益智仁、干姜,肾虚血瘀证加当归、赤芍。前期研究发现口服强骨饮联合基础骨健康补充剂能够有效增加绝经后骨质疏松患者骨密度,降低骨转换标志物水平^[21]。对于合并骨性关节炎的骨质疏松患者予以强骨饮干预后,患者临床症状和体征改善,且关节滑液炎症细胞因子明显下降,骨密度明显提高^[22]。

在本次研究中,随着治疗周期的延伸,两组患者的血清 TNF- α 、IL-6、M-CSF 水平逐渐下降,且差异有统计学意义,表明积极的抗骨质疏松治疗能够有效影响炎症细胞因子,且观察组降低炎症细胞因子水平作用强于对照组。在不同干预下,两组患者血清 OPG 和 RANKL 水平也发生变化,随着治疗周期延长,OPG 水平逐渐上升,RANKL 水平逐渐下降,且观察组对 OPG/RANKL/RANK 系统的影响作用强于对照组。治疗后,观察组骨密度显著高于对照组,这说明强骨饮能够通过影响炎症细胞因子和 OPG/RANKL/RANK 系统干预骨代谢,增加骨量,从而发挥抗骨质疏松的作用。

综上所述,炎症细胞因子和 OPG、RANKL 在老年女性骨质疏松症的发生发展中发挥重要机制,给予中药强骨饮联合补充骨健康保护剂,能够有效降低炎症细胞因子水平,干预 OPG/RANKL/RANK 系统,增加骨量,从而影响骨代谢并抑制骨吸收,最终达到抗骨质疏松的目的。由于本研究样本量较少,随访时间较短,且高龄人群机体情况复杂,未来还需要更加细致精确的临床随机对照研究来进一步探讨强骨饮的临床疗效。

参考文献

- [1] HUANG C,ZHANG G F,HAN J,et al. Mechanism of age-related changes of bone marrow mesenchymal stem cells in senile osteoporosis[J]. J Biol Regul Homeost Agents,2016,30(2):565-569.
- [2] ABOBULUI M,BERGHEA F,VLAD V,et al. Socio-economical factors that influence the perception of quality of life in patients with osteoporosis[J]. J Med Life,2015,8(8):109-114.
- [3] 向益,郑峰,王显. 基于 OPG/RANKL/RANK 通路探讨单味中药治疗骨质疏松的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志,2019,27(2):86-88.
- [4] AMIN N,BOCCARDI V,TAGHIZADEH M,et al. Probiotics and bone disorders; the role of RANKL/RANK/OPG pathway[J]. Aging Clin Exp Res,2019,31(5):1-9.
- [5] 郑青,梁宁. 老年性骨质疏松患者血清细胞因子水平与 OPG/RANKL/RANK 轴的相关性[J]. 中国老年学杂志,2012,32(17):39-41.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-443.

- [7] 葛继荣,郑洪新,万小明,等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(9):1023-1028.
- [8] 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.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994.
- [10] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 骨质疏松症中西医结合诊疗指南[J]. 中华医学杂志,2019,99(45):3524-3533.
- [11] 王筋,林启旺,白玉玲,等. 氧化应激和骨代谢水平与老年原发性骨质疏松症间的相互关系[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(2):192-195.
- [12] BRINCAT S D,BORG M,CAMILLERI G,et al. The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis[J]. Minerva Ginecol,2014,66(4):391-407.
- [13] 周丹丹,张梓瑞,李强,等. 密骨方对去卵巢大鼠骨折免疫炎症因子的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2017,25(6):6-9.
- [14] WANG T T,YU X J,HE C. Pro-inflammatory cytokines; cellular and molecular drug targets for glucocorticoid-induced-osteoporosis via osteocyte[J]. Current Drug Targets,2019,20(1):1-15.
- [15] ZHENG Z G,ZHANG X,ZHOU Y P,et al. Anhydroicaritin, a SREBPs inhibitor, inhibits RANKL-induced osteoclastic differentiation and improves diabetic osteoporosis in STZ-induced mice[J]. Eur J Pharmacol,2017,809:156-162.
- [16] 陈瀚宇,徐颖鹏,李鼎鹏,等. RANK/RANKL/OPG 系统在骨性关节炎与骨质疏松相关性中的作用机制[J]. 中国中医骨伤科杂志,2019,27(1):86-88.
- [17] EMINOV E,HORTU I,AKMAN L,et al. Exenatide preserves trabecular bone microarchitecture in experimental ovariectomized rat model[J]. Arch Gynecol Obstet,2018,297(6):1587-1593.
- [18] 郑建章,汤发强,尹晓明. 鲑鱼降钙素影响骨质疏松患者血清胰岛素样生长因子、白介素 6 和肿瘤坏死因子 α 的临床观察[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(10):1230-1232.
- [19] 尹晓红,张西波. 血清细胞因子在老年骨质疏松患者中的变化及临床意义[J]. 中国矫形外科杂志,2015,23(9):862-864.
- [20] 张萌萌,张秀珍,邓伟民,等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2019)[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(10):1357-1372.
- [21] 赵凡,刘全,吴连国. 口服强骨饮联合碳酸钙 D3 片治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J]. 中医正骨,2019,31(4):32-36.
- [22] 吴连国,刘康,王定,等. 强骨饮治疗骨关节炎合并骨质疏松患者的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2011,19(12):10-13.