

# 补肾方药治疗骨质疏松的研究进展

钟建春<sup>1</sup> 谢兴文<sup>2△</sup> 李鼎鹏<sup>2</sup> 徐世红<sup>3</sup> 李宁<sup>1</sup> 苏海霞<sup>1</sup>

〔关键词〕 骨质疏松;肾虚;补肾方;机制;综述

〔中图分类号〕 R274.39 〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕1005-0205(2021)03-0085-04

骨质疏松(Osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨显微结构退化、骨小梁结构破坏为主的全身骨骼疾病<sup>[1]</sup>。患者除腰背疼痛、身长缩短等常见症状外多有视听功能减低、记忆力下降、性欲减退等肾虚的表现<sup>[2]</sup>。有调查显示骨质疏松的发病人群中肾虚患者最多见,历代医家从补肾入手防治骨质疏松均取得了满意的效果<sup>[3-5]</sup>。

## 1 补肾方治疗骨质疏松的理论研究概况

历代古籍无“骨质疏松”这一病名,可根据骨质疏松的发生特点及病因病机将其归于“骨痹”“骨痿”等范畴。

### 1.1 充肾精而强骨髓

中医理论认为肾精为人体肾脏所藏之精,以先天之精与后天之精充养化合而成。其作为肾脏的重要物质可化髓充骨,肾精足则骨骼强壮<sup>[6-7]</sup>。肾藏精主骨生髓,不足则髓减骨痿,骨髓失养导致骨质脆性增加而引起骨质疏松,这是骨质疏松的主要病机。中医理论对肾与骨的关系认识,充分说明了骨的生理病理变化受肾所支配,肾之精气的强盛与否决定着骨的强弱。研究表明<sup>[8]</sup>肾精不足患者的性腺轴功能降低,从而导致骨的代谢失衡、骨密度(BMD)减低而发生原发性骨质疏松,该观点与中医理论所讲的“肾气衰、天癸竭”导致

肾虚骨枯的肝肾不足证提法高度相似,同时肾与骨均来自中胚层也充分证明了肾虚则骨枯的相关性<sup>[9-10]</sup>。现代研究发现肾脏分泌的激素对于骨代谢有重要意义,肾脏通过分泌促红细胞生成素、糖皮质激素以及体内多种激素的相互作用,继而影响人全身骨骼生长发育,阐述了“肾主骨”这一理论,肾主骨其实质是通过肾中精气天癸的性激素样作用调节钙、磷代谢来实现<sup>[11-13]</sup>。

### 1.2 提高雌激素水平

补肾方药可作用于性腺轴和骨组织等多个组织和器官多环节、多途径、多靶点来对骨代谢进行调节影响骨稳态,从而达到防治骨质疏松的目的。主要通过提高体内雌激素水平,调节骨吸收和骨的形成,增加骨细胞活性、调节体内微量元素的平衡而达到防治绝经后骨质疏松的目的,同时补肾方药治疗骨质疏松减少了常规雌激素治疗可能造成的不良反应<sup>[14-15]</sup>。也可通过调控肾脏中 $1\alpha$ 羟化酶对维生素D的羟化活性及对钙磷的代谢、调解激素水平、促进成骨细胞(OB)的分化;促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)的增殖和分化、促进骨的形成等方面改善骨质疏松<sup>[16-18]</sup>。肖亚平等<sup>[19]</sup>通过整理和分析了近10 a来与补肾方药治疗骨质疏松的相关通路后得出:这些信号通路包括起促进成骨细胞的骨形成作用的BMP-Smads, MAPK, Wnt/ $\beta$ -catenin, PI3K/AKT和可以抑制破骨细胞(OC)的骨吸收作用的OPG/RANKL/RANK及MAPK。

### 1.3 影响骨细胞

补肾方药补肾精而强骨髓,促进成骨细胞的增殖分化从而促进骨的形成<sup>[20-21]</sup>。有研究者认为在骨质疏松的发展过程中,成骨细胞和破骨细胞的稳态变化中存在着一定的阴阳关系,成骨细胞促进骨生成为“阴”,破骨细胞影响骨吸收为“阳”且二者互根、互用、生克制化相互影响<sup>[22]</sup>。补肾阳可促进骨形成与抑制骨吸收、改善骨髓间充质干细胞、促进性激素和细胞因子分泌、

基金项目:国家自然科学基金(地区)(81860864)

甘肃省青年科技基金计划(20JR5RA129)

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)

国家中医药管理局中医临床研究基地业务建设专项(JDZX2015080)

甘肃省省级引导科技创新发展专项资金项目

甘肃省卫健委十三五重点专科培育项目

<sup>1</sup> 甘肃中医药大学中医临床学院(兰州,730101)

<sup>2</sup> 西北民族大学附属医院

<sup>3</sup> 甘肃省中医药研究院

<sup>△</sup>通信作者 E-mail:18153951028@163.com

调节钙磷代谢等方面发挥抑制破骨细胞活性而减缓骨吸收;补肾阴主要促进破骨细胞形成来改善骨代谢失衡为主,通过刺激维生素 D 和甲状旁腺激素分泌,提高骨髓间充质干细胞向成骨细胞转化的速率,主要通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进骨形成。但是亦有研究者认为在骨形成过程中,根据“阴成形、阳化气”理论成骨细胞促进骨形成属阳,而破骨细胞促进骨吸收属阴,这亦符合阴阳的相对性理论<sup>[23-25]</sup>。因此,对于补肾阴、肾阳对骨质疏松的作用机制目前尚未有明确认识,有待进一步研究。

综上所述,肾精不足是骨质疏松发病的主要病机,补肾方药治疗骨质疏松的理论可从肾主骨生髓、成骨细胞和破骨细胞的阴阳属性、促进骨形成、提高雌激素水平等方面阐释。补肾方药可作用于性腺轴和骨组织等多个组织和器官多环节、多途径、多靶点来对骨代谢进行调节影响骨稳态,从而达到防治骨质疏松的目的。

## 2 中医补肾方药治疗骨质疏松的基础研究概况

### 2.1 改善骨质量、提高骨强度

近年来中医补肾方药治疗骨质疏松的基础研究成果颇丰,为此类方药在临床应用中提供了新思路及明确的作用机制。补肾方药主要是通过促进骨髓基质细胞的增殖和增加了碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)等的分泌及提高转化生长因子 $\beta$ 1 的表达,从而使 I 型胶原的分泌增加来促进骨的生成<sup>[26-28]</sup>。王翔等<sup>[29]</sup>建立肾虚血瘀型骨质疏松动物模型,应用对照研究的方法观察实验组中医补肾药物对骨丢失大鼠的骨密度、骨代谢、骨生物力学和骨结构治疗前后的变化,结果发现补肾方药在改善骨结构的恶化、对抗骨生物力学的减退以及提高因雌激素降低导致的大鼠骨量减少等方面有很好效果,同时还可通过改善骨内 I 型胶原的排布来改善骨的基质结构,从而改善骨质量、提高骨强度。

### 2.2 降低炎症因子含量

有学者在通过研究补肾方对绝经后骨质疏松模型大鼠的治疗及其机制,发现补肾方药可通过增加大鼠体内雌激素(E2)、胰岛素样生长因子-1(TGF- $\beta$ 1)的含量和降低白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的方法改善骨小梁排列,抑制骨的破坏吸收,促进骨的形成,改善股骨力学性能起到治疗骨质疏松的作用<sup>[30-31]</sup>。

### 2.3 调控基因表达

研究者通过建立去卵巢骨质疏松小鼠模型,于 1 周、2 周、3 周 3 个时间点给予补肾方药及相应药物灌喂后处死、取材,然后进行影像学观察和病理组织学染色,测定各组大鼠 E2、骨密度及骨矿含量,结果显示实验组大鼠的骨密度、骨矿含量、E2 水平显著升高,从而

推断出此类方药能对骨质疏松起到防治作用,其机制可能与增加  $\beta$ -catenin 及 Runx2 的表达相关<sup>[32-33]</sup>。尚德阳等<sup>[34]</sup>采用补肾中药干预肾虚血瘀型骨质疏松模型大鼠,结果显示补肾中药可不同程度地上调骨、肾组织及下调下丘脑组织中 Smurf1/Smurf2 的基因表达水平,从而认为肾虚型骨质疏松的发生,与骨、肾、下丘脑组织中该基因表达异常有关。Yang 等<sup>[35]</sup>对造模成骨的糖皮质激素诱导的骨质疏松症大鼠分组后观察组采用传统补肾方二至丸进行实验干预,8 周后观测各组骨密度、骨生物力学性能、ALPD 等,结果显示实验组明显优于对照组,可能是通过 PI3K-Akt, mTOR, HIF-1 等提高骨成形而减少骨吸收。

## 3 中医补肾方药治疗骨质疏松的临床研究概况

中医补肾方药在治疗骨质疏松方面表现出的独特优势已引起了大量医学研究者的重视。中医补肾方药多以淫羊藿、肉苁蓉、巴戟天等补肾阳和熟地黄、女贞子、何首乌等补肾阴药物为主,临床应用补肾方药治疗骨质疏松时,结合腰膝酸软、肢冷畏寒、水肿等的肾阳虚;烦热盗汗、头晕耳鸣的肾阴虚症状及舌象脉象基础上辨证施治。

Zheng 等<sup>[36]</sup>通过整理临床治疗骨质疏松的 103 份方剂,建立中药数据库分析其内在规律得出补肾是临床治疗骨质疏松症的主要方法。尚洁等<sup>[37]</sup>通过对补肾类中成药治疗老年性骨质疏松症的随机对照试验系统评价分析得出补肾类中成药联合西医常规在治疗老年性优于单纯西医常规治疗。何建新等<sup>[38]</sup>将本病患者 60 例随机分组后,研究组给予补肾方药,然后观察治疗前后两组骨形成蛋白变化,得出治疗组总有效率为 93.3%,且其骨形成蛋白明显高于对照组。苏志伟等<sup>[39]</sup>通过观察补肾方药治疗骨质疏松而推测其作用机理可能是通过修复骨损伤、促进骨形成、维持和升高骨密度、改善骨微结构、增强骨生物力学;调节成骨细胞和破骨细胞的平衡;上调骨髓中 Smad5 蛋白(骨形态发生蛋白)基因表达水平、提高 BGP 的含量等方面达到治疗作用。章联欢等<sup>[40]</sup>通过观察 120 例亚临床甲减伴本病患者在随机分组后研究组在对照组基础上加服补肾方药。结果显示研究组在改善患者体征及症状,降低血清 TSH 等含量、促进骨形成、抑制骨吸收、提高骨密度等方面效果明显。Ge 等<sup>[41]</sup>观察六味地黄丸治疗 205 例绝经后骨质疏松症时发现补肾方六味地黄丸治疗骨质疏松可能是介导 CLCF1 基因表达的上调和 JAK/STAT 信号通路的激活。多项临床研究证实,补肾方药联合治疗骨质疏松在改善骨密度、改善骨痛、缓解症状、调节骨代谢等方面明显优于单纯使用西医治疗<sup>[42-46]</sup>。

临床治疗骨质疏松时在常规西医治疗基础上,配

合中医补肾方药或单独使用中医补肾方药,均可取得显著疗效且副作用较小,充分体现出中医补肾方药的疗效和优越性。然而临床中所选取方大多为各自经验方、自拟方,用药繁杂,难以统一。因此,补肾方药治疗骨质疏松仍有待进一步探索、规范与统一。

综上所述,补肾方药在抑制骨吸收、促进骨形成、提高骨的生物力学性能等方面有较大优势。近年来,关于补肾方药的研究不断增多,但存在缺乏新的理念、临床转化率低、在补肾阴和补肾阳两方面未有明确的区别等不足。笔者认为中医补肾方药防治骨质疏松可分期辨证论治,依“阴成型,阳化气”理论合成骨细胞和破骨细胞的不同阴阳属性,不同阶段从方药加减配伍来侧重补肾阴、肾阳,从而做到精准应用补肾法治骨质疏松,这将是未来中医药治疗骨质疏松研究的重点。

# 参考文献

- [1] ZHANG Z H,LIU H Z. Expert consensus on the diagnosis of osteoporosis in chinese population[J]. Chinese Journal of Osteoporosis,2014,20(9):1007-1010.
- [2] COSMAN F. Combination therapy for osteoporosis:a re-appraisal[J]. Bonekey Rep,2014,3:518.
- [3] 卢建华,王维佳,储小兵,等. 补肾方对去卵巢大鼠 I 型胶原代谢的影响[J]. 中华中医药杂志,2010,25(7):1109-1111.
- [4] 刘维嘉,麦敏军,刘永坤. 中医药治疗原发性骨质疏松症的研究近况[J]. 中国骨质疏松杂志,2009,15(5):374.
- [5] 赖满香,廖利平,谭玮璐,等. “肾精-骨质疏松骨髓间充质干细胞”理论探讨[J]. 中医杂志,2018,59(2):100-104.
- [6] 刘存斌. 骨质疏松症中医研究进展[J]. 中医临床研究,2011,3(7):16-17.
- [7] 明溪,虞坚尔,李刚,等. 基于中医“肾精”学说与间充质干细胞的内在相关性探讨补肾药在哮喘治疗中的作用机理[J]. 中医杂志,2016,57(16):1358-1362.
- [8] 吴鑫宇,李冀. 骨质疏松症的中医临床方药研究进展[J]. 中医药学报,2013,41(4):128-130.
- [9] ZHOU J J,WEI S L. Research process of osteoporosis treated by traditional chinese medicine [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2014,16(7):246-248.
- [10] 柳源,刁永帅,冯奇,等. “肾主骨”理论的研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(7):1558-1561.
- [11] 廖军. 从内分泌学解释中医的“肾主骨”[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(3):350-352.
- [12] 时冠军. 现代医学研究对中医肾主骨理论的诠释[J]. 新中医,2009,41(12):111-112.
- [13] 周鹏,张艳军,贾媛. 骨的内分泌作用与中医肾主骨理论再探[J]. 中华中医药学刊,2011,29(1):70-72.
- [14] 黄杰文,李颖,黄宏兴,等. 补肾方对去卵巢大鼠血清 TRACP5b 和 BGP 影响的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂

- 志,2011,17(6):474-476.
- [15] 朱翠红,金军. 补肾方治疗中老年下肢骨折后骨量减少的临床观察[J]. 北京中医药,2017,36(8):747-748.
- [16] 笪巍伟,唐德志,赵永见,等. 探“先天、后天”理论在促进去卵巢小鼠骨质疏松性骨折愈合中的作用[J]. 中华中医药杂志,2017,32(6):2647-2651.
- [17] 宋囡,何文智,王智民,等. 骨髓间充质干细胞在骨向分化的作用及中医药研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(1):95-99.
- [18] 李建国,谢兴文,徐世红,等. 经方左归丸治疗绝经后骨质疏松的研究概述[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(5):706-709.
- [19] 肖亚平,曾杰,焦琳娜,等. 补肾中药对骨质疏松症的治疗及其信号通路调节作用的研究进展[J]. 中国中药杂志,2018,43(1):21-30.
- [20] 李岩,李跃华,郭红灵,等. 原发性骨质疏松症中医证候与骨折相关性分析[J]. 中医学报,2014,29(10):1436-1437.
- [21] 李鼎鹏,谢兴文,宋敏,等. 近五年中西医结合治疗原发性骨质疏松症的临床研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(3):301-304.
- [22] 赵东峰,邢秋娟,王晶,等. 骨稳态中成骨细胞与破骨细胞的阴阳属性[J]. 上海中医药杂志,2015,49(4):5-10.
- [23] 夏天爽,薛黎明,张巧艳,等. 补肾阳与补肾阴中药抗骨质疏松作用的研究进展[J]. 药学实践杂志,2019,37(2):109-114.
- [24] 袁丽丽,刘梅洁,陶黎,等. “成骨-破骨”细胞阴阳理论阐释及意义[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(6):733-734.
- [25] 秦梦,陈元川,郭海玲,等. 补肾阳中药对成骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2013,21(5):9-11.
- [26] 宋红梅,吴斌,魏迎辰,等. 温阳补肾方对兔激素性股骨头坏死血清 OPG、RANK、RANKL 的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2013,21(12):1-3.
- [27] HUANG X H,LIANG R H,SU L,et al. Mechanism of Bushen Jianpi decoction in preventing and treating osteoporosis caused by aromatase inhibitors in breast cancer treatment[J]. Cancer Biomarkers; Section A of Disease Markers,2017,18(2):183-190.
- [28] ZHANG Y Q,LIU M M,LI H S,et al. Traditional Chinese medicine Bushen-Jianpi-Huoxue decoction prevents diabetic osteoporosis in rats via Wnt and nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathways[J]. International Journal of Rheumatic Diseases,2017,20(8):941-948.
- [29] 王翔,郭海玲,赵咏芳,等. 补肾方改善骨基质结构提高骨强度的机理研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(7):771-777.
- [30] 韦大文,尚立芝,李沛,等. 补肾方治疗去势雌鼠骨质疏松及其机制的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(10):125-127.
- [31] 赵勇,何冀川,张万强,等. 活血补肾方对去卵巢大鼠骨密

度及骨力学性能的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(4): 31-32.

[32] 笪巍伟, 赵永见, 兰儒贤, 等. 健脾补肾方增加  $\beta$ -catenin、Runx2 表达而促进骨质疏松性骨折愈合的疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(6): 719-726.

[33] 谢先龙, 刘菊, 陈辉. 温阳补肾方对去卵巢大鼠骨质疏松的影响[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(5): 497-498.

[34] 尚德阳, 邓洋洋, 孙鑫, 等. 补肾中药对肾虚骨质疏松症大鼠骨、肾、下丘脑组织中 Smurf1/Smurf2 的 mRNA 表达影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3629-3633.

[35] YANG Y, NIAN H L, TANG X F, et al. Effects of the combined herba epimedii and fructus ligustri lucidi on bone turnover and TGF- $\beta$ 1/smads pathway in GIOP rats [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2017, 201: 91-99.

[36] ZHENG Z R, TANG S H. Comparative analysis on composition principles of traditional Chinese medicine prescriptions for osteoporosis and osteoarthritis[J]. Journal of Chinese Traditional Medicine, 2014, 39 (16): 3172-3175.

[37] 尚洁, 谢雁鸣, 廖星, 等. 补肾类中成药治疗老年性骨质疏松症的随机对照试验系统评价[J]. 中医杂志, 2017, 58 (10): 845-849.

[38] 何建新, 王郁敏, 高植明. 补肾方治疗创伤骨折后骨质疏松症的临床观察[J]. 中医临床研究, 2011, 3(16): 83-84.

[39] 苏志伟, 郑志永, 金军. 补肾方治疗骨质疏松症临床观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(Suppl): 22-24.

[40] 章联欢, 赵萍, 章宁杰, 等. 健脾补肾方对脾肾阳虚型亚临床甲减伴骨质疏松患者的临床疗效[J]. 中华全科医学, 2019, 17(2): 288-324.

[41] GE J R, XIE L H, CHEN J, et al. Liuwei Dihuang pill treats postmenopausal osteoporosis with Shen (Kidney) Yin deficiency via janus kinase/signal transducer and activator of transcription signal pathway by up-regulating cardiotrophin-like cytokine factor 1 expression [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2018, 24 (6): 415-422.

[42] 王振东, 曹旭阳, 关智媛, 等. 补肾方对老年骨质疏松性椎体骨折 PKP 术后疼痛的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(31): 3433-3436.

[43] 高致云. 中药对治疗创伤骨折后骨质疏松症的临床疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(1): 182-187.

[44] 郭媛媛, 陈建平. 健脾补肾方结合体外热电场治疗原发性骨质疏松症的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26 (16): 3630-3631.

[45] 王国栋, 王学超. 补肾法治疗原发性骨质疏松症的临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(9): 30-31.

[46] 赵志强, 阎晓霞. 中药补肾法改善原发性骨质疏松症临床症状的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(3): 373-375.

(收稿日期: 2020-09-06)

广告目录

1. 广东省医药进出口公司珠海公司	2. 陕西盘龙药业集团股份有限公司
同息通 ..... 封三	盘龙七片 ..... 封四