

中药龟丝补骨片对绝经后早期妇女骨转换指标和骨密度的影响

阎德文 肖建德 孙月玲 岳红 吴清平 刘景芳 王月菊

【摘要】 目的 从中医“肾虚”理论出发,观察中药龟丝补骨片对绝经后早期妇女骨转换指标和骨密度的影响。**方法** 将63例40岁以上的自然绝经1年以上但不超过5年的健康妇女,先完成中医肾虚证症状量表调查,并采用DEXA测量BMD,根据骨密度值T-score低于-2.0为标准分为绝经后骨质疏松组(OP)和非骨质疏松组(NO),依就诊次序按1:2比率序贯进入尼尔雌醇组(n)和龟丝补骨片组(g)。单盲观察尼尔雌醇和龟丝补骨片的治疗作用6个月。成功随访率达93.65%。治疗前和后第3、6个月分别检测骨转换标志物血清BGP和尿Dpd/Cr,治疗结束时复查BMD。**结果** 采用龟丝补骨片治疗后,第6个月无论NO组还是OP组,血清BGP水平均显著升高;尿Dpd/Cr比值更早、更显著地降低,在OP组治疗第3、6个月时降低分别有显著和极显著性意义,OP-g组尿 Ca^{2+}/Cr 排出明显下降。干预治疗第6个月,龟丝补骨片和尼尔雌醇都有增加骨量的作用,各组BMD都有不同程度的升高;且发现对治疗的反应性似乎骨质疏松者比非骨质疏松者好,腰椎较股骨好,其中椎体部分最好,股骨颈最差。**结论** 龟丝补骨片具有保护绝经早期妇女的骨丢失作用,我们认为,这一保护作用主要与抑制骨吸收、促进骨形成有关。

【关键词】 龟丝补骨片; 绝经后骨质疏松症; 性激素; 钙调节激素

Changes in biochemical markers of bone turnover and bone mass density in early postmenopausal women before and after treatment with GuiSiBu Tablet YAN Dewen, XIAO Jiande, Sun Yueling, et al. Dept. of Endocrinology, Shenzhen Second People Hospital, Shenzhen, 518029, China

【Abstract】 Objective To study the effectiveness of GuiSiBu tablet(Tab.GSB), a traditional Chinese herb preparation, on biochemical markers of bone turnover and bone mass density(BMD) in early postmenopausal women.**Methods** Sixty-three early postmenopausal women aged 40-55 years were selected to participate in bone mass detection by DEXA, and completed a questionnaire of SHEN-XUN scale(QSXS), and divided randomly into 4 groups according to the T-Score < 2.0 SD; non-osteoporosis treated with nylestriol(NO-n), non-osteoporosis treated with Tab.GSB(NO-g), osteoporosis treated with nylestriol(OP-n), osteoporosis treated with Tab.GSB(OP-g). Serum levels of bone Gla protein(BGP) and urinary excretion of deoxypyridinoline(Dpd) were measured before and after 3, 6 months of medication, respectively, and lumbar spinal and femoral BMD were examined again after 6 months treatment.**Results** Tab.GSB significantly decreased urinary Dpd/Cr in NO-g and OP-g groups ($P < 0.05, 0.01$, respectively), and increased markedly serum BGP level ($P < 0.05$) after 6 months of treatment. Otherwise, Tab.GSB significantly increased the BMD at LatL2-4 of spinal ($P < 0.05-0.005$) and at Total of femur ($P < 0.05$), and had a tendency to increase the BMD at other sites or only increased markedly in group OP-g.**Conclusion** Tab. GSB could prevent bone loss by decreasing bone turnover in early postmenopausal osteoporotic women.

【Key words】 GuiSiBu tablet; Postmenopausal osteoporosis; Bone turnover; BGP; Deoxypyridinoline

绝经后骨质疏松症(Postmenopausal osteoporosis, PMOP)是最常见的原发性骨质疏松症,对其防治在

妇女围绝经期就应开始。现代医学首选雌-孕激素替代疗法(HRT),但常因其增加子宫内膜癌和乳腺肿瘤的危险以及文化背景的差异,临床应用受到一

定限制。祖国医学认为,PMOP乃肾虚所致^[1];因此以补肾为主的中药是目前防治PMOP的研究方向。我们曾研究发现^[2],龟丝补骨片具有类似雌激素样作用,能改善绝经早期妇女的肾虚证,且具有促进钙代谢、调整钙调节激素的作用;笔者拟在前期研究的基础上观察龟丝补骨片对绝经后早期妇女骨量的保持作用和对骨转换指标的影响。

材料和方法

1. 对象与分组

所有对象为40岁以上的自然绝经妇女,平素月经正常。本研究所谓绝经是指月经自然停止超过1年但不超过5年。首先进行主要生活方式问卷调查和常规临床检查,同时符合以下入选条件:①无妇科及乳房肿瘤;②排除继发性骨质疏松症,如严重肝肾疾病、甲状腺和甲状旁腺疾病、月经不调、卵巢切除术后、高泌乳素血症、肾上腺疾病、风湿性疾病和糖尿病等;③进入本研究前1年及研究期间未使用其它影响骨代谢的药物,如糖皮质激素、肝素、氟化物、甲状腺激素、抗惊厥药、利尿剂或雌激素治疗;④知情同意参加本研究。

根据T-Score低于-2.0为标准诊断骨质疏松症,分为绝经后骨质疏松症组(OP)和非骨质疏松症组(NO),病例依就诊次序按1:2比率序贯进入尼尔雌醇组(n)和龟丝补骨片组(g)。4组一般临床特征见表1,主要项目各组间具有可比性。

表1 一般临床特征

项目	NO-n	NO-g	OP-n	OP-g
例数	9	18	12	24
年龄(岁)	47.6±5.5	49.1±6.7	50.3±7.0	49.8±7.5
身高(cm)	156.5±6.5	157.0±5.5	156.0±7.0	158.0±7.5
体重(kg)	58.5±4.5	57.0±6.5	59.5±7.5	60.0±8.0
BMI(kg/m ²)	24.4±2.6	23.6±3.2	24.8±3.5	24.1±3.9
绝经年龄(岁)	48.0±7.5	49.5±8.0	49.0±7.0	49.0±8.5
分布肾阴虚(例)	5	11	7	12
肾气虚(例)	4	6	5	10
脾肾阳虚(例)	0	1	0	2

2. 治疗方法与随访

符合入选条件者63例,先完成中医肾虚证症状量化表调查^[2]、骨密度及相关生化指标的检测,然后单盲观察尼尔雌醇和龟丝补骨片的治疗作用6个月。其中尼尔雌醇2mg,每周1次;龟丝补骨片4片,每日3次;同时均每天口服钙尔奇D600mg,并要求每天至少有30min的步行运动。治疗期间每月复诊1次,了解其服药情况及毒副作用;在治疗后第3

和6个月再分别检测骨转换指标,第6个月复测骨密度。其中,肾阴虚证35例、肾气虚证25例;脾肾阳虚证仅3例,1例在NO-g组、2例在OP-g组,各组分布见表1。OP-n组有2例分别在第1月和第3月因感乳痛和阴道出血而停药,其中1例失访;NO-n组有1例在第2月因乳痛停药失访,NO-g组亦有1例失访,原因不明。成功随访率达93.65%。

3. 检测指标与方法

(1)标本留取:经3d素食后过夜禁食12h,晨起空腹取血,分离血清;弃晨首次尿液,于8时留取空腹尿样10ml,-20℃冻藏保存。

(2)骨转换指标测定:血清骨钙素(BGP)[RIA](药盒购自天津协和医药科技公司);钙(Ca²⁺)、磷(PO³⁻)和碱性磷酸酶(ALP)[生化法]。尿钙(Ca²⁺)、肌酐(Cr)[生化法],和尿脱氧吡啶啉(Dpd)[化学发光法](药盒购自德国拜耳公司),分别计算尿Ca²⁺/Cr和尿Dpd/Cr比值。

(3)骨密度:采用双能X线吸收法(DEXA, Hologic2000型);测量部位:腰椎正(APL_{2,4})、侧位(LatL_{2,4})和左股骨颈(Neck)、股骨近端(Total)以及Ward's三角(Ward's);扫描方式:扇形扫描;仪器精度CV<0.45%。

4. 统计学处理:数据采用均数±标准差表示,治疗前后分别进行t检验。

结 果

1. 骨转换指标的变化

龟丝补骨片治疗后第6个月,无论NO组还是OP组,血清BGP水平均显著升高,同治疗前相比差异有显著性意义;尿Dpd/Cr比值呈显著降低,OP组在治疗第3、6个月时同治疗前相比差异有显著和极显著性意义,而仅在OP组尼尔雌醇治疗后第6个月尿Dpd/Cr比值降低差异有显著性意义。同尼尔雌醇组相似,龟丝补骨片组治疗后血清钙水平有上升趋势、ALP水平和尿Ca²⁺/Cr排出有下降趋势,其中仅龟丝补骨片组在治疗第6个月时与治疗前相比差异具有显著意义;而血清磷无显著变化。

2. 骨密度的变化

干预治疗后,龟丝补骨片和尼尔雌醇都有增加骨量的作用,各组BMD都有不同程度的升高;且发现对治疗的反应性似乎骨质疏松者比非骨质疏松者好,腰椎较股骨好,其中椎体部分最好,股骨颈最差(表3)。

表2 治疗前后骨转换指标的变化

组别	随访数	BGP(ng/ml)	Ca ²⁺ (mmol/L)	PO ³⁻ (mmol/L)	ALP(IU/L)	Dpd/Cr(nM/mM)	Ca ²⁺ /Cr(mM/mM)
NO-n	0(9)	6.65 ± 2.38	2.23 ± 0.06	1.09 ± 0.09	75.6 ± 25.1	8.66 ± 3.64	0.61 ± 0.26
	3(8)	7.04 ± 2.13	2.27 ± 0.03	1.10 ± 0.07	70.9 ± 21.7	7.27 ± 3.96	0.59 ± 0.19
	6(8)	6.87 ± 2.64	2.26 ± 0.07	1.11 ± 0.09	69.5 ± 24.6	6.12 ± 3.05	0.55 ± 0.23
NO-g	0(18)	6.76 ± 1.98	2.22 ± 0.07	1.08 ± 0.05	79.2 ± 25.8	9.02 ± 3.69	0.59 ± 0.23
	3(17)	7.67 ± 2.49	2.26 ± 0.05	1.11 ± 0.06	71.6 ± 27.1	8.56 ± 3.87	0.51 ± 0.27
	6(17)	8.42 ± 2.09*	2.29 ± 0.04*	1.09 ± 0.08	59.3 ± 29.4*	5.93 ± 4.13*	0.49 ± 0.19
OP-n	0(12)	7.32 ± 2.13	2.24 ± 0.05	1.10 ± 0.07	73.5 ± 26.7	15.25 ± 4.19	0.66 ± 0.28
	3(11)	7.56 ± 2.71	2.26 ± 0.05	1.08 ± 0.08	70.8 ± 25.9	12.16 ± 4.47	0.62 ± 0.25
	6(10)	8.06 ± 2.84	2.27 ± 0.07	1.09 ± 0.06	71.6 ± 23.3	10.97 ± 3.98*	0.58 ± 0.29
OP-g	0(24)	7.73 ± 2.89	2.23 ± 0.08	1.11 ± 0.04	78.9 ± 27.9	15.64 ± 4.37	0.67 ± 0.29
	3(24)	8.95 ± 3.04	2.27 ± 0.07	1.09 ± 0.07	71.6 ± 28.1	12.75 ± 4.54*	0.59 ± 0.27
	6(24)	9.59 ± 3.11*	2.29 ± 0.09*	1.12 ± 0.07	60.9 ± 29.6*	11.47 ± 5.38 ^b	0.51 ± 0.25*

注:同治疗前比较* $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$;括号中数字为病例数(下同)

表3 治疗前后腰椎和股骨近端骨密度的变化

组别	随访数	APL ₂₋₄	LatL ₂₋₄	Neck	Total	Ward's
NO-n	0(9)	0.908 ± 0.087	0.812 ± 0.100	0.832 ± 0.101	1.017 ± 0.105	0.647 ± 0.108
	6(8)	0.911 ± 0.101	0.898 ± 0.098	0.859 ± 0.101	0.998 ± 0.103	0.677 ± 0.110
NO-g	0(18)	0.899 ± 0.101	0.816 ± 0.102	0.845 ± 0.098	0.999 ± 0.101	0.653 ± 0.105
	6(17)	0.912 ± 0.107	0.901 ± 0.099*	0.861 ± 0.102	1.069 ± 0.097*	0.701 ± 0.124
OP-n	0(12)	0.753 ± 0.096	0.652 ± 0.101	0.664 ± 0.105	0.717 ± 0.111	0.512 ± 0.104
	6(10)	0.848 ± 0.110*	0.743 ± 0.098*	0.696 ± 0.099	0.729 ± 0.098	0.601 ± 0.133
OP-g	0(24)	0.747 ± 0.109	0.645 ± 0.105	0.667 ± 0.104	0.715 ± 0.107	0.505 ± 0.110
	6(24)	0.839 ± 0.114 ^b	0.753 ± 0.121 ^c	0.698 ± 0.101	0.788 ± 0.105*	0.596 ± 0.138*

注:同治疗前比较* $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$; ^c $P < 0.005$

讨 论

脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline, Dpd)是骨Ⅰ型胶原的重要组成部分,只有当骨溶解吸收时才被释放出来,而骨钙素(bone Gla protein, BGP)乃成骨细胞合成并分泌入血,因此测定尿Dpd排出和血清BGP水平能客观、特异、灵敏地反映骨转换率,前者用于评价破骨细胞活性、反映骨吸收,后者评价成骨细胞活性、反映骨形成^[3-5]。通过骨转换生化标志物的检测可以判断药物的疗效,疗效常在3~6个月内表现出来,且骨吸收指标的改变先于骨形成指标^[6]。

PMOP首选雌-孕激素替代疗法(HRT),主要抑制骨吸收,保护骨矿免遭丢失。本资料亦证实了这一点。中医认为“肾主骨”,骨的重建与修复有赖于肾之精气的滋养与推动;PMOP与肾虚有关,“肾乃水脏,水不胜火,骨枯髓虚、足不任身,发为骨痿”(《素问痿论》)。我们曾研究证实^[2]绝经早期以肾气虚或兼肾阴虚多见;并发现存在骨质疏松症者肾气虚证严重,血清E₂水平明显降低;本资料显示,骨转换率明显增高。采用龟丝补骨片治疗后,第6个月无论NO组还是OP组,血清BGP水平均显著升高,

提示龟丝补骨片对成骨细胞的有益作用;动物实验研究亦显示,补肾方药存在直接作用于成骨细胞的成分,调节成骨细胞增殖与分化^[7]。同时,尿Dpd/Cr比值更早、更显著地降低,在OP组治疗第3、6个月时降低分别有显著和极显著性意义,且比尼尔雌醇更明显。说明龟丝补骨片同尼尔雌醇主要作用于破骨吸收,抑制骨吸收。

动物实验研究显示^[8],补肾方剂具有显著延缓去势大鼠骨量丢失的作用,而健脾方剂则基本上无此作用;龟丝补骨片具有防止类固醇性骨质疏松大鼠的骨丢失作用^[9]。本研究亦显示龟丝补骨片具有类似的防止绝经早期妇女骨丢失的临床效果。干预治疗后,龟丝补骨片至少具有尼尔雌醇同等的增加骨量的作用;且发现对治疗的反应性似乎骨质疏松者比非骨质疏松者好,腰椎较股骨好,其中椎体部分最好,股骨颈最差。其长期作用有待进一步研究。

我们认为,龟丝补骨片对绝经早期妇女的骨保护作用,主要与抑制骨吸收、促进骨形成有关;也是其具有类似雌激素样作用,促进钙代谢、调整钙调节激素,改善肾虚证等综合作用的结果。因此是一具有开发前景的防治绝经后骨质疏松症的中药。

(下转第339页)

利维爱组有3例肝区不适患者,查肝功能有2例正常,1例转氨酶增高,停药后肝区不适消失,两周后复查转氨酶正常,可见肝损伤呈可逆性;2例皮肤瘙痒者,其中1例还出现皮疹,停药后消失;3例阴道出血者,其中2例为服药一个月后少量出血,未停药,未再出血;1例呈周期性出血(1次/月)量似生育期月经量,行B超检查,提示子宫内膜 < 5 mm,诊刮送病检提示为增生期子宫内膜,未停药,到目前为止未发现明显恶化倾向。补肾中药组有3例出现便秘,2例通过调整饮食结构,增加运动后好转,有1例需服缓泻剂后好转。

通过两组的对照研究发现,直接应用性激素治疗组在防治绝经后骨质疏松方面效果更显著,但补肾中药组在改善症状方面疗效也显著且副作用小,并兼有维持骨量的作用。对应用性激素替代治疗有

禁忌或顾虑及不能耐受性激素替代治疗副作用的人,是一种有效的治疗途径。

参 考 文 献

- 1 Lindsay R. Osteoporosis and its relationship to estrogen. *Contemp Obstet Gynecol*, 1984, 63: 201-202.
- 2 De Visser J. Endocrinological studies with (7 α , 17 β -hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20Yn-3-one [(OrgOD14)] . *Arzneim Forsch*, 1984, 34: 1010-1011.
- 3 Kjcovic PM. Placebo controlled, cross-over study of effects of Org OD14 in menopausal women. *Reproduction*, 1982, 6: 81-82.
- 4 李永春,王树歧,刘汝琛,等. 肾主骨. 见:李永春,主编. 中医大词典. 北京:人民卫生出版社出版,1984. 185-186.
- 5 林畅荣. 绝经后和老年性骨质疏松症的治疗进展. *中华老年医学杂志*, 1992, 11: 317-318.
- 6 张万钟. 绝经后骨质疏松症的诊断. *实用妇产科杂志*, 1995, 11: 236-237.

(收稿日期:2004-03-25)

(上接第364页)

参 考 文 献

- 1 王文健. 肾主骨理论与中西医结合治疗骨质疏松症的研究. *中国骨质疏松杂志*, 1998, 4: 42-44.
- 2 肖建德,阎德文,刘景芳,等. 中药龟丝补骨片对绝经后早期妇女性激素和钙调节激素的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8: 258-262.
- 3 Uebelhart D, Gineyts E, Chapuy MC, et al. Urinary excretion of pyridinium cross-links: a new marks of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Miner*, 1990, 21: 310.
- 4 Brown JP. Serum bone Gla protein: a specific marker for bone formation in

postmenopausal osteoporosis. *Lancet*, 1984, 19: 1091.

- 5 蔡桂英,葛雪琳,魏玲,等. 血清骨钙素水平的观察. *中国骨质疏松杂志*, 1999, 5(2): 29-32.
- 6 Garnero P, Shih WJ, Gineyts E. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79: 1693-1700.
- 7 李芳芳,李恩,宋士军,等. 补肾方剂及不同分离组份对成骨细胞增殖分化的影响. *中国骨质疏松杂志*, 1998, 4(3): 71-73.
- 8 李芳芳,李恩,佟晓旭,等. 补肾、健脾和活血化瘀方药对去卵巢大鼠骨质疏松的比较性研究. *中国骨质疏松杂志*, 1998, 4: 5-9.
- 9 肖建德,肖强兵,阎德文,等. 中药龟丝补骨片防治大鼠类固醇性骨质疏松的实验研究. *中国骨质疏松杂志*, 2001, 7: 343-345.

(收稿日期:2003-10-12)

(上接第392页)

- cium channels are involved in the proliferative effect of bisphosphonates on osteoblastic cells *in vitro*. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 2050-2056.
- 16 Gomez-garca L, Esbrit P, Carreno L, et al. Alendronate interacts with the inhibitory effect of on parathyroid hormone-related protein expression in human osteoblastic cell. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 78-87.
 - 17 Sanna S, Virtanen H, Kalervo V, et al. Alendronate inhibits invasion of PC-3 prostate cancer cells by affecting the mevalonate pathway. *J Cancer Res*, 2002, 62: 2708-2714.
 - 18 Schmitz AP, Govek EE, Bottner B, et al. rho GTPases: signaling, migration and invasion. *Exp Cell Res*, 2000, 261: 1-12.

- 19 Fromiguet O, Laurence L, Body JJ. Bisphosphonates induce breast cancer cell death *in vitro*. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 2211-2221.
- 20 Bellahcene A, Bonjean K, Fedarko NS, et al. Bone sialoprotein mediates human endothelial cell attachment and migration and promotes angiogenesis. *Circ Res*, 2000, 86: 885-891.
- 21 Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302: 1055-1061.
- 22 Daniele S, Bruno V, Giordano D, et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2003, 9: 2893-2897.

(收稿日期:2004-01-06)