

补骨脂汤对老年性骨质疏松症患者骨密度、血清 IL-6、TNF、IGF-Ⅱ 的影响

刘小雨¹ 王行宽² 曾 英² 肖 瑾² 伍贤平³

摘要 目的:观察以补益肝肾立法的补骨脂汤及以补肾阳立法的骨松宝对老年性骨质疏松症患者(SOP)的骨密度(BMD)、细胞因子(TNF、IGF-Ⅱ、IL-6)的影响。方法:采用双能X线骨密度仪及放射免疫技术分别检测50例SOP腰椎侧位、股骨 Ward's 区 BMD、血清 IL-6、TNF、IGF-Ⅱ,并与50例骨松宝组患者检测结果进行对照。结果:显示以上3种细胞因子都参与了 SOP 的病理进程,补骨脂汤的增加骨形成的作用优于骨松宝,两者均能降低 IL-6 及 TNF 的病理性增高,适度地提高 IGF-Ⅱ 值。结论:提示以补肝肾立法的补骨脂汤对 IL-6、TNF、IGF-Ⅱ 的良性化作用是其影响骨代谢,治疗 SOP 的可能机制之一。

主题词 骨质疏松/中医药疗法 @ 补骨脂汤 骨密度/药物作用

老年性骨质疏松患者(SOP)与细胞因子的关系已引起重视。肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素6(IL-6)、胰岛素样生长因子(IGF)等是近年来逐渐被认识的几种具有激素作用的活性物质,在体液和骨髓微环境中通过自分泌或旁分泌及细胞粘附效应影响骨代谢过程。本研究对100例老年人在服用补骨脂汤及骨松宝治疗前后的血清 IL-6、TNF、IGF-Ⅱ、BMD 进行测定,并通过分析补骨脂汤对以上指标的影响初步探讨补骨脂汤的相关疗效机理。

1 临床资料

1.1 一般资料:自1997年11月~1998年11月间运用补骨脂汤治疗 SOP 患者50例,并设骨松宝对照研究50例,分组采用随机数字表法。患者来自湖南中医学院第一附属医院、湖南医科大学第二附属医院、湖南省军区干休所等单位。治疗组男27例,女23例,年龄为 74.13 ± 4.22 岁,病程为 5.55 ± 4.37 年,病情轻、中、重者分别为4、15、31例;对照组男24例,女26例,年龄为 74.25 ± 4.27 年,病程 5.87 ± 4.93 年,病情轻、中、重者分别为5、16、29例。两组一般情况经统计学处理无显著意义($P > 0.05$),具可比性。

基金项目:湖南省教委基金资助课题(96129)

1 青岛市人民医院中医科,山东省青岛市德县路17号(266001)

2 湖南中医学院第一附属医院内科

3 湖南医科大学第二附属医院骨密度室

收稿日期:2001-04-24;修回日期:2001-06-15

1.2 中医辨证标准:参考《中药新药治疗骨质疏松症临床研究指导原则》^[1]、《中医诊断学》^[2],选择肝肾不足证患者为观察对象,具备以下必备症、主症3项、次症2项,即可诊断。主症:腰脊疼痛、四肢骨痛、酸软无力、目眩、舌质暗淡或偏红、脉虚弦或细涩。其中腰脊疼痛或四肢骨痛为必备症。次症:不能持重、肢体麻木、形寒肢冷。

1.3 西医诊断标准:(1)年龄 >70 岁。(2)全身无力,多以腰脊疼痛为明显,逐渐加重,轻微外伤可致骨折。(3)脊椎有后突畸形;(4)X线表现:骨质普遍稀疏,以脊椎、骨盆、股骨上端明显。脊柱改变最为特殊,椎体可出现鱼尾样双凹形,椎间隙增宽,有 Schmorl 结节,胸椎成楔形变,受累椎体多发、散在。(5)BMD 检测出阳性征象(骨量低于同性别骨峰值的2.5个标准差):双能X线吸收法(DEXA)。

1.4 纳入病例标准:(1)符合本病中西医双重诊断标准。(2)观察前6个月内未使用针对上述观察病症为主要适应症的中西药物及其他治疗方法。

2 治疗及观察方法

2.1 用药方法:治疗组:口服补骨脂汤,由补骨脂(微炒)20g,续断15g,淫羊藿10g,何首乌20g,杜仲15g,女贞子20g等7味中药组成,每日1剂,浓缩煎汁300ml,分两次温服。由湖南中医学院第一附属医院中药制剂室提供。对照组:口服骨松宝颗粒冲剂,由淫羊藿、生地黄、牡蛎等9味中药组成。每次10g,每日3次,开水冲服。贵州富华药业有限公司生产,黔卫药准字(1996)第100078号。两组均以3个月为1个疗程,连续服药,每种药在观察前后需按统一要求详细填写临床观察表,1个疗程结束后作疗效判定。观察过程中,受试者不得服用其它以上述观察的病症为主要适应症的中西药物及其它疗法。服药期间停止服用影响骨代谢及同类的其他药物。

2.2 观察指标:BMD 检测部位:腰椎(L₁~L₄)侧位、股骨 Ward's 三角区。仪器:Hologic QDR4500 型扇形束双能X线骨密度仪(DEXA)。放射免疫指标:患者禁食12h以上,于次日清晨7时取静脉血3ml,2h内分离血清;置-70℃冷藏,集中测定。IL-6、TNF、IGF 试剂盒均购自北京东亚免疫技术研究所。采用放射免

附表 两组治疗前后 BMD、血清 IL-6、TNF、IGF-Ⅰ 含量变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		IL-6(pg/ml)	TNF(ng/ml)	IGF-Ⅰ (ng/ml)	腰椎侧位 BMD(g/m ²)	Ward's 三角 BMD(g/m ²)
治疗组	50	疗前	123.21±33.92	1.332±0.50	0.301±0.10	0.545±0.073	0.439±0.082
		疗后	103.80±31.34**	1.081±0.38**	0.362±0.12**	0.624±0.064**	0.494±0.075**
		差值	-19.41±7.95	-0.251±0.19 Δ	0.061±0.03 Δ	0.079±0.028 $\Delta\Delta$	0.055±0.025 Δ
对照组	50	疗前	116.89±34.31	1.249±0.46	0.296±0.08	0.573±0.068	0.434±0.077
		疗后	100.30±33.23*	1.084±0.41	0.345±0.10**	0.625±0.066**	0.478±0.068**
		差值	-16.59±8.31	-0.165±0.15	0.049±0.02	0.052±0.026	0.044±0.024

与本组疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组差值比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

疫法。IL-6 的批内及批间 CV<7.0%,灵敏度<50pg/ml,以上用平衡法测定;TNF 批内及批间变异系数分别<5%、8%,灵敏度最小检出值<0.3ng/ml,以上用液相竞争法测定;IGF-Ⅰ 批内及批间 CV<10%、15%,灵敏度<0.1ng/ml,以上用非平衡法测定。按试剂盒说明书由专人操作。

2.3 统计学方法:方差齐用 t 检验,方差不齐用 t' 检验;采用 Excel97 软件进行分析。

3 结果

两组治疗前后 BMD、血清 IL-6、TNF、IGF-Ⅰ 含量变化比较:附表示,补骨脂汤和骨松宝都能显著提高腰椎侧位及股骨 Ward's 三角的 BMD,自身治疗前后相比均有非常显著意义($P<0.01$);两组间对比,治疗组两个部位 BMD 的升高值优于对照组,有非常显著意义($P<0.05$)。治疗组血清 IL-6、TNF 用药后的含量明显低于用药前,IGF-Ⅰ 含量用药后明显提高,IL-6、TNF、IGF-Ⅰ 自身前后比较,差异均有非常显著意义($P<0.01$),对照组 IL-6、IGF-Ⅰ 用药后与用药前比较,IL-6 降低而 IGF-Ⅰ 提高,差异有显著意义($P<0.05$)及非常显著意义($P<0.01$);TNF 在用药后有下降趋势,但与用药前比较差异尚无显著意义($P>0.05$)。治疗组与对照组相比,TNF 及 IGF-Ⅰ 治疗前后含量差异有显著意义($P<0.05$),IL-6 治疗组的降低大于对照组,但差异尚无显著意义($P>0.05$)。

4 讨论

中轴骨脊柱、股骨颈是骨质疏松最先受累和并发骨折的部位,以腰椎侧位和股骨的 Ward's 三角区作为 BMD 的主要参数进行测定,基本上能反应松质骨骨量丢失的真实情况。松质骨的 BMD 比皮质骨的敏感性高,其转换率比皮质骨高 8 倍。因而测定松质骨的含量更能反映骨代谢的短期变化。有研究表明,腰椎和股骨近端部位的 BMD 在绝经后 10~15 年呈现骨量快速丢失表现,70 岁以后部分松质骨开始出现轻微快速丢失过程^[3],而后骨量丢失趋于缓慢。本组老年患者正处于这种骨质快速丢失后的较为平稳的阶段,这时

有可能是药物对骨形成影响较大的时期。通过观察,我们认为,补骨脂汤的优势就是能使骨形成活跃,在很好的对抗骨吸收的基础上又较快的促进骨质的新生。

局部因子与全身激素相互作用对骨代谢的调节,是骨发挥生理作用的基础,此作用也构成了骨细胞与骨髓细胞之间的复杂关系。因骨髓不仅产生血细胞及成骨细胞(OB)和破骨细胞(OC)的前体细胞,也产生作用于骨细胞的局部因子。此原理和中医肾主骨生髓、髓生精血、生骨养骨的关系颇为相似。SOP 患者随着性激素的减少,促进骨吸收的细胞因子产生过剩,使骨吸收大于骨形成而发病。

造骨微环境中 IL-6,主要由骨髓干细胞、OB、OC 产生^[4],通过 OC 上的 IL-6 受体,作用于 OC 形成的早期阶段,直接刺激骨吸收。IL-6 水平随年龄的增长而提高^[5],与 BMD、性激素成负相关。当骨髓微环境受到雌激素缺乏等信号的刺激时,IL-6 与其它骨吸收因子及受体协同,具有促进骨吸收作用,抗 IL-6 抗体则能防止骨陷窝的形成^[6,7]。目前公认的雌激素防治绝经后骨质疏松症的作用机制也是抑制 IL-6 的产生^[8],而雄激素亦可通过骨髓干细胞上的雄激素受体,抑制 IL-6 启动因子的转录,从而抑制 IL-6 的分泌^[9]。本研究结果表明,SOP 患者的血清 IL-6 水平普遍高于正常值,而治疗后其值明显下降($P<0.01$),其治疗的可能机制是直接调节全身激素的分泌,抑制 IL-6 的产生,增加 IL-6 抗体的数目,从而使骨吸收减少。

TNF 既可由骨原细胞产生,也能通过 IL-6、GM-CSF 等的诱导产生,反过来,又可诱导骨原细胞产生 IL-6,协同促进 OC 的形成与激活。但短时间使用低浓度 TNF 能够刺激细胞合成 DNA、PGE2 和骨基质的主要成分 I 型胶原纤维^[10]。随着增龄,骨骼系统、内分泌系统的功能退化,雌雄激素减少,致使末梢血单核细胞 IL-6、TNF 等细胞因子产生过量,经雌激素和降钙素治疗后方可恢复^[11]。因此 TNF 表达的合适与否对骨代谢很重要。我们的研究结果显示,SOP 患者 TNF 水平较正常升高,而经补骨脂汤治疗后显著

下降($P < 0.01$),可以推测:补骨脂汤对 TNF 的作用与其增加雌激素及降钙素的分泌有关。

IGF 是骨形成的强有力的刺激因子。IGF-Ⅱ 储备在骨基质中,适量分泌可以促进骨原细胞的增殖而加强骨形成,在骨吸收和骨形成的偶联过程中起关键作用。OC 活性增强,在进行骨吸收的同时,通过自分泌或旁分泌的方式释放出储存于骨的 IGF-Ⅱ,作用于前 OB 或成熟的 OB,使之活性增强,同时开始相应骨吸收部位的修复,以生成新骨,从而维持骨代谢的稳态^[12]。另外,IGF 和局部各种激素(包括生长激素)之间可相互调节。本研究结果证实,IGF-Ⅱ 含量经补骨脂汤治疗后可显著提高($P < 0.01$),这有可能是本药增加骨形成的主要机制。

总之,本研究显示以上 3 种细胞因子都参与了 SOP 的病理进程。补骨脂汤的作用优于骨松宝,能适度地降低 IL-6 及 TNF 的病理性增高,适度地提高 IGF-Ⅱ 值,提示补骨脂汤对 IL-6、TNF、IGF-Ⅱ 的良性化作用是其影响骨代谢、治疗 SOP 的可能机制之一。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗骨质疏松症临床研究指导原则. 第三辑,1997:149-150.
- 2 朱文锋. 中医诊断学. 上海:上海科学技术出版社,1985.
- 3 Liu Zhonghou, Duan YB, Ma HB, et al. Bone mineral density in normal Chinese men and patients with hip fracture. In: proceedings of the international symposium on osteoporosis and metabolic bone disease. Beijing: International Academic Publishers, 1993:248.
- 4 LÖwik CW, Van der pluijm G, Bloys H, et al. Parathyroid hormone (PTH) and PTH like protein (PLP) stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 162(3): 1546-1552.
- 5 Kania DM, Binkley N, Checovich M, et al. Elevated plasma levels of interleukin-6 in postmenopausal women do not correlate with bone density. J Am Geriatr Soc, 1995, 43(3): 236-239.
- 6 Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. Science, 1992, 257(5066): 88-91.
- 7 Kurihara N, Bertolini D, Suda T, et al. IL-6 stimulates osteoclast-like multinucleated cell formation in long term human marrow cultures by inducing IL-1 release. J Immunol, 1990, 144: 4226.
- 8 Manolagas SC, Bellido T, Jilka RL. New insights into the cellular, biochemical, and molecular basis of postmenopausal and senile osteoporosis: roles of IL-6 and gp 130. Int J Immunopharmacol, 1995, 17(2): 109-116.
- 9 Bellido T, Girasole G, Jilka RL, et al. Demonstration of androgen receptors in bone marrow stromal cells and their role in the regulation of transcription from the human interleukin-6 (IL-6) gene promoter. J Bone Miner Res, 1993, 8: suppl. 1.
- 10 Canalis E. Effects tumor necrosis factor on bone formation in vitro. Endocrinology, 1987, 121(5): 1596-1604.
- 11 森本熏夫. 骨质疏松症与细胞因子. 日本医学介绍, 1996, 17(2): 55-57.
- 12 刘承才. 细胞因子与骨和软骨的修复. 中华骨科杂志, 1998, 18(4): 243-245.

“颈复康颗粒”、“腰痛宁胶囊”临床研究与应用学术征文通知

山庄牌“颈复康颗粒”、“腰痛宁胶囊”系承德中药集团有限责任公司生产的中药名牌产品,是治疗颈椎病、腰腿痛的良药,投放市场以来,因其疗效好、价格低,深受患者信赖。该药系国家基本药物,国家中药保护品种,同时被国家基本医疗保险药品目录收录。为了总结多年来的临床应用经验,更好地指导临床用药,中医杂志社与承德中药集团有限责任公司联合举办此次征文活动,现将有关事项通知如下。

1. 征文内容: (1)“颈复康颗粒”在治疗颈椎病、肩周炎等病症的应用经验、体会与分析;“腰痛宁胶囊”在治疗腰椎间盘突出症、腰椎增生症、坐骨神经痛、腰肌劳损、腰肌纤维炎、慢性风湿性关节炎、类风湿性关节炎等病症的经验、体会与分析。(2)“颈复康颗粒”、“腰痛宁胶囊”临床中用量、用法的研究与经验总结;(3)“颈复康颗粒”、“腰痛宁胶囊”扩大应用范围的研究与探讨。

2. 征文要求: (1)来稿应未公开发表,字数在 4000 字以内,请加盖单位公章,不退稿;(2)请采用法定计量单位;(3)文题下只署作者姓名,其单位、地址、邮编和电话写在文章末尾。欢迎使用计算机软盘和电子邮件投稿(请用 Word 文件格式)。

3. 奖励办法: 由全国中医界知名专家、教授组成评审委员会,评选出一等奖 4 名(每名奖励 2000 元)、二等奖 10 名(每名奖励 1000 元)、三等奖 30 名(每名奖励 500 元)。获奖者将由主办单位颁发论文证书和奖金,获奖论文达到刊用标准者将在《中医杂志》上发表,其它获奖论文将在《中医杂志》2002 年增刊发表,并赠送样刊 1 册。此次征文活动不收任何费用。评选结果将在《中医杂志》、《健康报》上予以公布。

承德中药集团有限责任公司将邀请获奖论文作者免费到河北省承德市参观承德中药集团和游览避暑山庄及外八庙。

投稿作者均可参加由中华中医药学会和中医杂志社联合主办的“全国中医与中西医结合治疗常见病临床研讨会”。

来稿请于 2002 年 4 月 30 日前寄至北京东直门内北新仓 18 号中医杂志社,18 号编辑收,邮政编码: 100700,电话: (010)64035632,传真: (010)86472013, E-mail: jtcm@163.com。