



经方青娥丸防治绝经后骨质疏松症 的基础及临床研究进展*

李晶^{1,2}, 李建国³, 谢兴文⁴, 黄晋²

1 甘肃省中医药研究院, 甘肃 兰州 730050; 2 甘肃省中医院; 3 甘肃中医药大学; 4 甘肃省第二人民医院

[摘要] 整理经方青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的相关文献, 分析该药在细胞水平、动物实验及临床应用方面防治绝经后骨质疏松症的作用机制及疗效, 同时分析研究过程中的不足, 旨在为今后进行基础研究及临床应用提供参考。

[关键词] 绝经后骨质疏松; 青娥丸; 临床; 进展

[中图分类号] R816.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2021)04-0158-03

Basic and Clinical Research Progress of Classical Prescription *Qing'e* Pills in Preventing and Treating Postmenopausal Osteoporosis

LI Jing^{1,2}, LI Jianguo³, XIE Xingwen⁴, HUANG Jin²

1 Gansu Provincial Academy of Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

2 Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine; 3 Gansu University of Chinese Medicine;

4 Second Provincial People's Hospital of Gansu

Abstract Through collecting the related papers on classical prescription *Qing'e* pills in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP), its mechanism and clinical effects were analyzed from the cellular level, animal experiment and clinical application, meanwhile the weakness was analyzed in research progress, in order to provide the reference for deep basic study and clinical application.

Keywords postmenopausal osteoporosis; *Qing'e* pills; clinical; progress

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是中老年女性常见病,是雌激素水平缺乏导致骨吸收大于骨形成的高转化型全身代谢性骨病^[1]。目前我国50岁人群PMOP的发病率高达14.2%,有相关统计指出到2050年将高达50%~70%^[2]。祖国医学认为肾精亏虚、脾不运化、肝气郁结等与PMOP的发病关系密切。青娥丸以其补肾壮骨的功效临床常用以治疗腰痛。笔者检索近几年经方青娥丸治疗PMOP的研究文献,发现其治疗PMOP临床效果明确,同时现代药理研究亦表明该方在临床中具有良好的疗效^[3]。

1 青娥丸药效学分析

青娥丸首载于《太平惠民和剂局方》,《中华人民共和国药典》记载其由杜仲(盐炙)、补骨脂(盐炙)、核桃仁(炒后捣烂)、大蒜(蒸熟粉碎成细粉)4味药组成,为临床常用的补肾壮骨名方,具有补肾健骨的功效^[4-5]。现代药理学研究发现其能够通过调节钙、磷平衡,促进骨形成及抑制骨吸收,维持稳定的骨代谢及调节雌激素代谢而发挥防治

PMOP的作用^[6]。孙冠芸等^[7]研究表明,经方青娥丸主要通过结合雌激素 β -受体发挥雌激素样作用,增加雌激素分泌并增加子宫质量。刘玲等^[8]对青娥丸中部分化学成分进行药代动力学与抗骨质疏松作用相关性的研究,应用超高效液相色谱-串联质谱法(UHPLC-MS)测定药物浓度并绘制药-时曲线;采用MTT法对成骨细胞增殖率测定及绘制时-效曲线,两者比较发现具有较好的相关性,且盐炙品相关性更高。王恒等^[9]采用高效液相色谱法对青娥丸中12种化学成分含量变化进行测定,发现每种化学成分分离度均良好。于文玫等^[10]对青娥丸君药杜仲中5种黄酮类成分进行含量测定,发现含量差异较小,得出青娥丸质量稳定。马改霞等^[11]指出,应用超声提取比较加热回流提取效果更佳,同时指出LC-MS/MS法能够快速、准确地测定青娥丸中药效成分的含量,能够有效地控制药物质量。

2 青娥丸对骨代谢的调节机制

随着雌激素水平下降,成骨细胞活性减弱,破

骨细胞活性增强,骨吸收增加而发生PMOP,此过程受多种因子的调控^[12],同时研究表明雌激素能够作用于骨髓间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞及骨细胞上雌激素受体而发挥促进成骨的作用^[13-14]。翁泽斌等^[15]研究发现,不同炮制方法组成的青娥丸均能够显著提高人成骨细胞活性,促进其增殖、分化与矿化,能够有效防治PMOP,且盐炙品青娥丸效果最佳。熊志立等^[16]应用不同青娥丸的提取液对成骨样细胞UMR106的增殖分化研究发现,青娥丸中乙醇提取在 4.8×10^{-3} mg/mL及 4.8×10^{-4} mg/mL浓度时显示出最强的活性,能够显著促进细胞增殖及分化,改善异常的骨代谢,促进骨的形成,延缓PMOP的发病。杨荣平等^[17]研究发现,青娥丸不同部位提取物均能通过提高成骨细胞内碱性磷酸酶活性及抑制破骨细胞抗酒石酸性磷酸酶活性来有效促进骨形成。王度等^[18]等探讨发现青娥丸含药血清可通过激活MMP3-OPN-P53信号通路来有效抑制破骨细胞活性,抑制骨量流失并维持正常的骨代谢,发挥防治PMOP的作用。

3 青娥丸对去势大鼠骨代谢的调节机制

冯潇雨^[19]对双侧卵巢切除大鼠应用青娥丸治疗,发现其能够显著增加骨密度并改善骨小梁结构,延缓PMOP的发病。王晓燕等^[20-21]等对去卵巢大鼠进行研究发现,青娥丸能增加骨髓灌注参数、血小板-内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule-1),血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等血管内皮标志物,提高骨髓灌注来调节骨代谢、改善骨微结构。颜翠萍等^[22]用不同炮制品配伍青娥丸给大鼠灌胃12周,评价对子宫的刺激作用,大鼠骨小梁的微结构改变及对大鼠骨密度的影响,发现青娥丸配伍生品及盐炙品均能有效防治骨质疏松,盐炙品配伍效果更加明显。王金蕴等^[23]对去卵巢大鼠模型研究发现,青娥丸能够显著的增加大鼠体内的血清雌二醇(estradiol, E_2)水平高,降低基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的合成及抗酒石酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRACP)分泌,有效延缓骨吸收速率。

4 青娥丸防治PMOP的作用机制

陈娟等^[24]研究发现,青娥丸能够明显增加PMOP患者降钙素、碱性磷酸酶、骨钙素及骨密度水平,并降低抗酒石酸性磷酸酶水平,从而发挥治疗PMOP的作用。马陈等^[25]研究发现,青娥丸能够显著提高患者血清 β -catenin蛋白和癌胚抗原

相关细胞黏附分子1(carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1, CEACAM1)水平,从而有效增加及维持患者的骨密度水平。余海等^[26]研究指出,青娥丸能够通过骨降低吸收标志物血清I型胶原交联C-末端肽(serum C-terminal telopeptide of type I collagen, S-CTX)及骨桥蛋白水平有效发挥骨吸收作用来延缓PMOP的发生及发展。赵光等^[27]用青娥丸治疗PMOP 24周后发现,患者骨密度(bone mineral density, BMD)、骨钙素(osteocalcin)、骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BAP)明显升高。沈霖等^[28]研究表明,青娥丸可通过提高患者 β -链蛋白(β -catenin)表达及抑制重组DKK1蛋白水平来增加BMD,进而有效发挥防治PMOP的作用。刘景科等^[29]研究发现,青娥丸可能通过调高促生长因子(insulin-like growth factors-1, IGF-1)及降低白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平发挥治疗PMOP的作用。马阵^[30]研究绝经后女性血清发现,青娥丸能够增加骨小梁数、骨小梁厚度、骨体积分数、骨表面与骨体积比及骨小梁的结构,同时 β -catenin表达亦显著增加,效果与 E_2 相仿。周广文^[31]等以加味青娥丸治疗PMOP患者,发现患者血清基质GLA蛋白(matrix gla protein, MGP)水平及MGPmRNA表达升高,同时血清I型前胶原N-端前肽(N-terminal propeptide of type I procollagen, PINP)、血清I型胶原羧基端肽(serum carboxy-terminal peptide of procollagen type I, ICTP)等骨代谢指标降低。夏雪等^[32]等研究发现,经方青娥丸能够增加BMD水平,效果优于钙尔奇D片。

5 讨论

治疗PMOP需要长时间的药物治疗,研究表明青娥丸能够有效增加患者的BMD,改善患者的骨结构,维持有效的骨代谢水平,同时能够明显缓解腰膝酸软、腰背疼痛等临床症状。目前临床研究中疗效观察指标及试验时间尚不够规范;为能按照随机、双盲等严格的科研设计方法,研究结果重复性较差,同时对药物安全性研究资料较少,对组方中药材来源、活性成分及含量研究尚不十分明确。望在今后的研究中充分利用现代医学中免疫、分子生物学中蛋白质组学、基因组学及网络药理学等技术,明确青娥丸在细胞、分子、蛋白及基因方面的作用靶点、活性成分及相关通路,为今后青娥丸的临床用药及进一步研发提供科学依据。

参考文献

- [1] YEAP S S, HEW F L, CHAN S P. Management of postmenopausal osteoporosis [J]. Malays FamPhysician, 2013, 8(2):36-40.
- [2] ZHAO X L, FENG Y X, PENG Y. Prevention and treatment of osteoporosis with Chinese herbal medicines [J]. Chin Herb Med, 2012, 4(4):265-270.
- [3] MARTINEZ-MORILLO M, GRADOS D, HORGADO S. Premenopausal osteoporosis: how to treat [J]. Reumatol Clin, 2012, 8(2):93.
- [4] 李萍, 沈霖, 杨艳萍, 等. 青娥丸治疗绝经后骨质疏松症(肾虚血瘀证)的临床研究 [J]. 中西医结合研究, 2014, 6(6):281-285.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部 [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:1024-1025.
- [6] XIONG Z L, GUO X J, MENG F H, et al. Osteoblastic proliferative activity of extracts of Qing'e pill and its disassembled formulae [J]. Pharma Biol, 2003, 41(6):434.
- [7] 孙冠芸, 王星琴, 薛冰洁, 等. 复方青娥丸不同萃取部位雌激素样作用研究 [J]. 重庆中草药研究, 2011(2):37-40.
- [8] 刘玲, 翁泽斌, 王恒, 等. 青娥丸方有效成分药动学-药效学相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23):4436-4441.
- [9] 王恒, 李伟东, 高倩倩, 等. 不同炮制品配伍的青娥丸中12种指标成分含量变化研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(5):684-688.
- [10] 于文致. 高效液相色谱法同时测定青娥丸中5种黄酮类成分的含量 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(6):808-810.
- [11] 马改霞, 贾艳, 郭鹏飞, 等. 青娥丸中三种药效成分的LC-MS/MS法测定 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(4):382-385.
- [12] SILVA FERNANDE L, ROSARIO M P, MARTINEZ LOP S A, et al. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review [J]. Reumatologia Clinica, 2013, 9(1):42.
- [13] MANO H, YUASA T, KAMEDA T, et al. Mammalian mature osteoclast as estrogen target cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 223(3):637.
- [14] NELSON E R, WARDELL S E, MCDONNELL D P. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: Implications for the treatment and prevention of osteoporosis [J]. Bone, 2013, 53(1):42-50.
- [15] 翁泽斌, 颜翠萍, 张志杰, 等. 不同炮制品入药的青娥丸含药血清对人成骨细胞增殖、分化及矿化的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6):165-168.
- [16] 熊志立, 郭兴杰, 许勇, 等. 青娥丸提取物对成骨样细胞 UMR106 增殖分化作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 2002, 18(4):3-5.
- [17] 杨荣平, 邓改改, 罗友成, 等. 青娥丸不同萃取部位对成骨细胞增殖分化及破骨细胞活性的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11):2588-2590.
- [18] 王度, 戴焱, 范彦博. 不同浓度青娥丸含药血清对体外诱导破骨细胞MMP30PN通路蛋白表达及其凋亡机制的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(24):2173-2178.
- [19] 冯潇雨. 多效生长因子、青娥丸加减对去卵巢骨质疏松大鼠治疗疗效的研究 [D]. 济南:山东大学, 2015.
- [20] 王晓燕, 常时新, 李冠武, 等. 经方青娥丸对去势大鼠骨质疏松作用机制的实验研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2):197-202.
- [21] 王晓燕, 常时新, 李冠武, 等. 青娥丸对去卵巢大鼠骨质疏松骨微循环的作用机制研究 [J]. 环球中医药, 2017, 10(7):802-807.
- [22] 颜翠萍, 翁泽斌, 吴育, 等. 青娥丸盐炙品与生品抗去卵巢诱导的骨质疏松效应的比较研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(5):438-442.
- [23] 王金蕴, 林煜, 吴银生, 等. 青娥方对骨质疏松模型大鼠骨组织MMP-9及血清TRACP的影响 [J]. 福建中医药大学学报, 2014, 24(3):11-14.
- [24] 陈娟, 金山, 张喜平, 等. 青娥丸联合钙剂对乳腺腺内分泌治疗后骨质疏松患者骨代谢的影响 [J]. 安徽医药, 2017, 21(12):2284-2287.
- [25] 马陈, 沈霖, 杨艳萍, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者血清癌胚抗原相关细胞黏附分子1、 β -链蛋白水平及骨密度的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(2):15-18.
- [26] 余海, 徐晓娟, 沈霖, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、骨转换标志物及骨桥蛋白的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(1):21-23.
- [27] 赵光, 沈霖, 杨艳萍. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者骨密度、血清MMP-2水平及骨代谢指标的影响 [J]. 中西医结合研究, 2012, 4(3):113-117.
- [28] 沈霖, 马陈, 帅波, 等. 青娥丸对绝经后骨质疏松症患者 β -catenin 和 DKK-1 表达水平的影响 [J]. 中西医结合研究, 2016, 8(6):281-284.
- [29] 刘景科, 沈霖, 杨艳萍, 等. 青娥方对绝经后骨质疏松伴有骨痛患者血清 IGF-1、IL-6 以及 TNF- α 水平的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2014, 22(4):12-13.
- [30] 马陈. 绝经后骨质疏松与 Wnt/ β -catenin-CEACAM1 信号通路的相关性研究及古方青娥丸的治疗作用 [D]. 武汉:华中科技大学, 2017.
- [31] 周广文, 向楠, 沈霖, 等. 加味青娥丸对绝经后骨质疏松症患者的骨密度、骨代谢标志物及血清MGP水平的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(3):4-8, 13.
- [32] 夏雪, 马陈, 沈霖, 等. 古方青娥丸治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效观察 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(7):20-22.

收稿日期:2020-08-03

*基金项目:国家自然科学基金(地区)(81860864); 国家中医药管理局中医临床研究基地业务建设专项(JDZX2015080); 甘肃省中医药管理局项目(GZK-2019-19); 甘肃省第三批全省五级中医师承教育项目; 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; 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)。

作者简介:李晶(1983—),男,硕士学位,副主任医师。研究方向:骨与关节疾病的中西医结合防治。