

六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症的研究进展

姜朝阳¹, 谢兴文², 徐世红³, 李鼎鹏³, 柳博¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 西北民族大学附属医院, 甘肃 兰州 730030;
3. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要 绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是女性绝经后雌激素分泌不足引起的代谢性骨病。目前治疗 PMOP 主要以双膦酸盐、降钙素、雌激素等药物为主,但其使用周期和风险尚存在争议。六味地黄丸被广泛应用于治疗 PMOP,临床效果显著,但作用机制尚未明确。本文从六味地黄丸治疗 PMOP 的中医理论依据、作用机制和临床疗效 3 个方面,对六味地黄丸治疗 PMOP 的研究进展进行了综述。

关键词 骨质疏松, 绝经后; 六味地黄丸; 综述

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是女性绝经后雌激素分泌不足引起的代谢性骨病^[1]。临床表现为全身骨痛,易发生骨质疏松性骨折,严重影响患者的正常生活。有研究预测,2050 年我国骨质疏松性骨折患病人数将达 599 万例,相应的医疗支出高达 1745 亿元^[2]。目前治疗 PMOP 主要以双膦酸盐、降钙素、雌激素等药物为主,但其使用周期和风险尚存在争议^[3]。中医学理论认为,先天不足、后天失养是 PMOP 的基本病机,其临床证候以肾阴虚为主。六味地黄丸能补肝脾肾三阴,以滋补肾之阴精为主,改善绝经后的阴虚症状,具有治疗 PMOP 的作用,但其作用机制尚未明确。学者们从六味地黄丸治疗 PMOP 的作用机制和临床疗效等方面进行了大量研究,本文对这些研究进展综述如下。

1 六味地黄丸治疗 PMOP 的中医理论依据

PMOP 属中医学“骨枯”“骨极”“骨痿”范畴,基本病机为先天不足、后天失养。中医学认为“肾藏精,主骨,生髓”“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也,其华在发,其充在骨”,说明肾在骨的生长发育和维持骨的微观结构中具有重要作用^[4]。《素问·上古天真论》曰“女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”因此,将 PMOP 的发病机制归于肾阴虚,治疗以调补肾阴为主^[5-7]。

六味地黄丸是宋代钱乙将《金匱要略》中肾气丸减去桂枝、附子而创,最早见于《小儿药证直诀》。六味地黄丸中,熟地黄填精益髓,滋补阴精,为君药;山萸肉补肝肾、山药补脾肾,为臣药;熟地黄滋阴,佐以泽泻利湿泄浊;山萸肉温涩,佐牡丹皮清泻相火;茯苓健脾渗湿,助山药健运^[8]。君臣相伍,补肾涩精的同时补脾以助后天生化有源,肝脾肾三阴并补;泻浊利于生精,降火利于养阴。六药合用,体现“三补三泻”之用药思想,共奏填精滋阴补肾之效。

2 六味地黄丸治疗 PMOP 的作用机制

2.1 六味地黄丸单味药治疗 PMOP 的作用机制

绝经后骨质疏松患者骨吸收与骨形成失衡,造成骨强度下降。六味地黄丸中的多种有效成分已被证实能够调节骨组织中相关因子的变化。地黄梓醇是地黄中的有效成分,Zhu 等^[9]在去除卵巢的大鼠模型中评估其对骨形成的影响,结果表明地黄梓醇可显著提高碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性,促进钙沉积,减少骨丢失。核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor - κB ligand, RANKL)能够诱导破骨细胞的生成,促进骨吸收^[10]。Meng 等^[10]的研究表明,地黄梓醇能够提高同源性磷酸酶-张力蛋白的活性,抑制 RANKL,使破骨细胞的生成以及骨吸收过程受到抑制,减少骨丢失。黄佳纯等^[11]的研究表明,一定浓度的山茱萸新苷 I 能促进成骨细胞的增殖,可在分子层面上上调成骨细胞 Wnt2、 β -连环素(β -catenin)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、骨形态生成蛋白基因的 mRNA 表达以及 Wnt2、 β -catenin 基因的蛋白表达,进而在 Wnt/ β -

catenin 信号通路中发挥调节作用。Lee 等^[12]从茯苓菌核中获得了 7 种具有生物活性的化合物,其中 3 种二萜类化合物能够促进小鼠的间充质干细胞向成骨细胞分化。梁博程等^[13]利用中药系统药理学方法分析了六味地黄丸中 6 味中药的有效成分以及作用靶点,结果表明 6 味中药的有效成分能够作用于机体的多个靶点,多系统协作正向调节雌激素分泌、成骨细胞分化,负向调节破骨细胞分化。随着中药网络药理学的发展,针对单味中药作用机制的研究将有助于六味地黄丸作用机制的阐明。

2.2 六味地黄丸复方治疗 PMOP 的作用机制 目前对六味地黄丸治疗 PMOP 作用机制的研究已深入到分子水平,并取得了一定的研究成果。李玉星^[14]研究了六味地黄丸以及 3 个“补泻”药对对 PMOP 大鼠成骨细胞中 OPG、RANKL 表达的影响,结果显示六味地黄丸以及山萸肉-牡丹皮药对能够上调 OPG 的表达、下调 RANKL 的表达,通过 OPG/RANKL/RANK 信号通路抑制破骨细胞的分化成熟,降低骨吸收。陈娟等^[15]对比分析了六味地黄丸治疗前后 PMOP 肾阴虚证患者 JAK/STAT 信号通路中相关基因的表达水平,发现 IRF1 基因表达水平显著提高,而 IRF1 基因与免疫调节和骨代谢密切相关,提示 IRF1 可能是六味地黄丸治疗 PMOP 肾阴虚证的重要基因。Xia 等^[16]的研究发现,采用六味地黄丸治疗的 PMOP 大鼠,血清中 ALP、骨钙素蛋白的水平降低,股骨骨密度增加,且 Wnt/ β -catenin 信号通路相关基因 Lrp-5、 β -catenin、Runx2、Osx 的表达上调,表明六味地黄丸治疗 PMOP 与 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控有关。

随着相关实验数据不断积累,利用生物信息学方法进行数据挖掘与分析成为研究中药复方作用机制的主要方法。宫蕊^[17]从高通量基因表达数据库(gene expression omnibus, GEO)筛选获得正常受试者组、PMOP 组以及六味地黄丸干预 PMOP 组的基因表达数据,并利用生物信息学方法进行差异分析,获得 58 个差异表达基因,43 个基因在 PMOP 组中上调而在六味地黄丸干预 PMOP 组中下调,15 个基因在 PMOP 组中下调而在六味地黄丸干预 PMOP 组中上调;通过与中医药分子机制生物学信息数据库中六味地黄丸 6 味药的潜在靶基因进行对比分析,认为 ATF2、FBXW7、RDX 基因为六味地黄丸治疗 PMOP 的靶基因。卢严方等^[18]通过挖掘 GEO 中六味地黄丸

治疗 PMOP 的相关数据,发现在六味地黄丸治疗 PMOP 的过程中, TNF1、MAP3K10 基因的表达显著上调, NF 家族基因和 XRN1、XPO1、NUP54 等基因的表达显著下调;上调 TNF1 基因的表达可促进雌激素与破骨细胞雌激素受体结合,提高雌激素的生物利用度,进而减缓骨吸收,延缓 PMOP 的进程。

蛋白质组成机体的微观结构,反映机体的生物学特征,疾病的发生与蛋白表达水平的改变密切联系^[19]。郭洁梅等^[20]对比分析了正常大鼠、肾阴虚证大鼠以及六味地黄丸干预肾阴虚证大鼠的股骨髁骨松质总蛋白,结果显示肾阴虚证大鼠相较正常大鼠有 22 个差异蛋白,其中 9 个表达上调、13 个表达下调,而六味地黄丸干预后,10 个蛋白出现反向调整,表明六味地黄丸治疗肾阴虚证与这些蛋白的调控有关,并从基因层面明确了肾主骨的实质。

3 六味地黄丸治疗 PMOP 的临床疗效

临床上,六味地黄丸联合西药治疗 PMOP 效果较单纯西药治疗具有一定的优势。方虹等^[21]对比分析了经皮雌二醇联合六味地黄丸与替勃龙片治疗 PMOP 的临床疗效,结果显示经皮雌二醇联合六味地黄丸在提高骨钙素水平、增加骨密度、降低疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分等方面更具优势。王玺等^[22]以单用鲑鱼降钙素为对照组,研究六味地黄丸联合鲑鱼降钙素改善绝经后骨质疏松性疼痛症状的临床效果,结果显示联合治疗组的疼痛数字评分、疼痛 VAS 评分、Oswestry 功能障碍指数、日本骨科协会腰部功能评分以及血清胰岛素样生长因子-1、肿瘤坏死因子- α 等相关指标改善效果较对照组更加显著,且能显著改善绝经后骨质疏松性疼痛症状。王久清等^[23]对比分析阿仑膦酸钠片联合六味地黄丸与单用阿仑膦酸钠片治疗 PMOP 的临床疗效,结果显示联合用药在提高骨密度、改善骨代谢指标方面优于单用阿仑膦酸钠片,但存在治疗周期长的缺点。

雌激素对于骨量的维持发挥着重要作用。卵巢摘除、过早闭经或雌激素水平低下的女性发生骨质疏松症的概率远高于雌激素分泌正常或绝经晚的女性^[24]。六味地黄丸通过调节下丘脑-垂体-卵巢内分泌系统,改善卵巢功能,提高雌激素水平,间接治疗 PMOP^[25]。牡丹等^[26]对比分析了六味地黄丸联合激素类药物与单用激素类药物治疗卵巢早衰的临床效

果,结果表明联合用药治疗有效率更高,能够显著降低卵泡刺激素水平,提高雌二醇水平,改善卵巢功能。

4 小 结

六味地黄丸治疗 PMOP 的临床疗效已得到广泛认可,但作用机制尚未明确。众多学者针对六味地黄丸单味药和复方治疗 PMOP 的作用机制进行了大量的实验研究,并从分子水平阐明了部分作用机制;与单纯西药治疗相比,六味地黄丸联合西药治疗 PMOP 具有一定的优势,能够显著改善激素水平、骨代谢指标,提高骨密度。但仍有一些问题需要重视:①六味地黄丸治疗 PMOP 的主要有效成分仍未明确;②尚未形成中医药治疗 PMOP 的统一方案,且缺乏大样本的临床试验证据。因此,未来在进行实验研究的同时应利用生物信息学、中药系统药理学方法进一步分析六味地黄丸的有效成分与作用靶点,阐明其作用机制;同时加强中医药治疗 PMOP 的多中心临床研究及循证医学分析,为完善和形成统一的中医药 PMOP 治疗方案及规范奠定基础。

参考文献

- [1] GOSSIEL F, PAGGIOSI M A, NAYLOR K E, et al. The effect of bisphosphonates on bone turnover and bone balance in postmenopausal women with osteoporosis: the T-score bone marker approach in the TRIO study[J]. Bone, 2020, 131: 115158.
- [2] SI L, WINZENBERG T M, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China; 2010 – 2050[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(7): 1929 – 1937.
- [3] HURTADO – NAVARRO I, GARCÍA – SEMPÉR E A, RODRÍGUEZ – BERNAL C, et al. Impact of drug safety warnings and cost – sharing policies on osteoporosis drug utilization in Spain: a major reduction but with the persistence of over and underuse. Data from the ESOSVAL cohort from 2009 to 2015[J]. Front pharmacol, 2019, 10: 768.
- [4] 刘魏, 童培建, 肖鲁伟, 等. 益骨汤口服联合太极拳锻炼治疗老年性骨质疏松症肾阳虚证[J]. 中医正骨, 2018, 30(11): 6 – 12.
- [5] 王伟, 万雷, 柴爽, 等. 骨质疏松症的中医病因病机和分期治疗[J]. 中医正骨, 2018, 30(2): 29 – 30.
- [6] 陈娟, 谢丽华, 李生强, 等. 绝经后骨质疏松症肾阴虚证关联基因 CLCF1 mRNA 的表达研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(6): 618 – 622.
- [7] 邓昶, 周明旺, 付志斌, 等. 骨质疏松症的中医病因病机及其治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8): 1105 – 1111.
- [8] 王颖颖, 郭凯波. 六味地黄丸(汤)拆方研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(4): 349 – 352.
- [9] ZHU Y, WANG Y M, JIA Y C, et al. Catalpol promotes the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via the Wnt/ β – catenin pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 37.
- [10] MENG J, ZHANG W, WANG C, et al. Catalpol suppresses osteoclastogenesis and attenuates osteoclast – derived bone resorption by modulating PTEN activity[J]. Biochem pharmacol, 2020, 171: 113715.
- [11] 黄佳纯, 林燕平, 陈桐莹, 等. 山茱萸新苷 I 对成骨细胞的增殖及成骨分化的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(1): 1 – 5.
- [12] LEE S, CHOI E, YANG S M, et al. Bioactive compounds from sclerotia extract of *Poria cocos* that control adipocyte and osteoblast differentiation[J]. Bioorg Chem, 2018, 81: 27 – 34.
- [13] 梁博程, 史晓林, 许超, 等. 基于中药系统药理学方法研究六味地黄丸治疗骨质疏松症的药效成分、作用靶点及作用特点[J]. 中医正骨, 2019, 31(4): 1 – 7.
- [14] 李玉星. 基于 OPG 和 RANKL 探讨六味地黄汤及其“补泻”药对干预绝经后骨质疏松模型大鼠的作用及其机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
- [15] 陈娟, 谢丽华, 李生强, 等. JAK/STAT 通路介导的六味地黄丸对绝经后骨质疏松症肾阴虚证的免疫调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1747 – 1750.
- [16] XIA B J, XU B, SUN Y, et al. The effects of Liuwei Dihuang on canonical Wnt/ β – catenin signaling pathway in osteoporosis[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(1): 133 – 141.
- [17] 宫蕊. 六味地黄丸干预绝经后骨质疏松与骨质疏松相关疾病基因表达生物信息学分析研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [18] 卢严方, 林贯川, 刘倩倩, 等. 六味地黄丸对绝经期肾阴虚骨质疏松症的基因表达调控数据分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(3): 350 – 356.
- [19] 宋明, 陈家旭, 刘玥芸, 等. 论蛋白质组学与中医证候研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 4804 – 4807.
- [20] 郭洁梅, 黄露露, 赖兴泉. 六味地黄丸对肾阴虚证大鼠股骨髁间质骨差异蛋白质表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 81 – 85.
- [21] 方虹, 鲁林, 陈炜. 经皮雌二醇联合六味地黄丸治疗绝经期妇女骨质疏松症临床研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(5): 28 – 31.