

本文引用:黄刚,罗海恩,苏新平,谭旭仪,何灿宇,李小东,张道伟. 止痛健骨方对原发性骨质疏松症患者骨密度及OPG、RANKL的影响及疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(12):1544-1547.

## 止痛健骨方对原发性骨质疏松症患者骨密度及OPG、RANKL的影响及疗效观察

黄刚<sup>1</sup>,罗海恩<sup>1\*</sup>,苏新平<sup>1</sup>,谭旭仪<sup>1</sup>,何灿宇<sup>1</sup>,李小东<sup>1</sup>,张道伟<sup>2</sup>

(1.湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙410006;2.湖南中医药大学,湖南长沙410208)

**〔摘要〕**目的 观察止痛健骨方对原发性骨质疏松症(osteoprotegerin, OP)患者骨密度(bone mineral density, BMD)及骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)、核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)的影响及疗效,探讨其治疗OP的作用机制。**方法** 将原发性OP患者70例按入组顺序随机分为对照组和治疗组,各35例。两组均给予依降钙素、钙尔奇D等基础治疗,治疗组加服止痛健骨方煎剂,分别于治疗前、治疗8周后评价两组患者临床疗效,观察比较两组患者BMD、疼痛视觉模拟评分(visual analogue score, VAS)及血清OPG、RANKL的表达。**结果** 治疗8周后,治疗组在改善症状方面明显优于对照组( $P<0.05$ ),BMD、血清OPG高于治疗前及对照组( $P<0.05$ ),VAS评分、血清RANKL低于治疗前及对照组( $P<0.05$ )。**结论** 止痛健骨方可有效提高OP患者OPG表达、降低RANKL表达,以达到增加患者BMD及改善症状的作用,这可能是其治疗原发性OP的作用机制之一。

**〔关键词〕** 原发性骨质疏松症;止痛健骨方;骨密度;骨保护蛋白;核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体

**〔中图分类号〕** R255.6

**〔文献标志码〕** B

**〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.12.020

### Observation on Effects and Efficacy of Zhitong Jiangu Decoction on Bone Mineral Density, OPG and RANKL in Patients with Primary Osteoporosis

HUANG Gang<sup>1</sup>, LUO Haien<sup>1\*</sup>, SU Xinping<sup>1</sup>, TAN Xuyi<sup>1</sup>, HE Canyu<sup>1</sup>, LI Xiaodong<sup>1</sup>, ZHANG Daowei<sup>2</sup>

(1. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**〔Abstract〕 Objective** To observe effects and efficacy of Zhitong Jiangu Decoction on bone mineral density (BMD), osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) in patients with primary osteoporosis (OP), and to explore its mechanism of action in treating OP. **Methods** A total of 70 patients with primary OP were randomly assigned into a control group and a treatment group according to the order of enrollment, with 35 patients in each group. Both groups were given basic treatment with Elcatonin and Caltrate D, and the treatment group was also given Zhitong Jiangu Decoction. Clinical efficacy in the 2 groups was evaluated before the treatment and after 8 weeks of the treatment, and BMD, visual analogue scores (VAS) and expressions of serum OPG and RANKL in the 2 groups were observed and compared. **Results** After 8 weeks of the treatment, the treatment group was significantly better than the control group in improving symptoms ( $P<0.05$ ), the BMD and the serum OPG were higher than those before the treatment and those in the control group ( $P<0.05$ ), and the VAS score and the serum RANKL were lower than those before the treatment and those in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Zhitong Jiangu Decoction can effectively increase the OPG expression and decrease the RANKL expression in OP patients, so as to increase BMD and improve symptoms in the

**〔收稿日期〕** 2020-02-21

**〔基金项目〕** 湖南省中医药管理局重点课题(201908)。

**〔作者简介〕** 黄刚,男,硕士,医师,研究方向:中医药防治脊柱骨关节炎等疾病研究。

**〔通讯作者〕** \*罗海恩,男,副主任医师, E-mail:850995414@qq.com。

patients. This may be one of its mechanisms of action in treating primary OP.

[**Keywords**] primary osteoporosis; Zhitong JianGu Decoction; bone mineral density; osteoprotegerin; receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand

随着我国人口的老齡化进程,相关老年退行性疾病发病呈逐渐上升趋势,同时,因骨质疏松导致的病理性骨折等并发症逐年增加,严重影响患者的日常生活,带来严重的社会负担<sup>[1-2]</sup>。近年来本院采用止痛健骨方治疗骨质疏松引起的骨痛取得了较好的临床疗效,本文旨在观察止痛健骨方对原发性骨质疏松症(osteoporosis, OP)患者骨密度(bone mineral density, BMD)及骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)、核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand, RANKL)的影响,以探讨其作用机制,现总结报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择标准

1.1.1 西医诊断标准 根据 2015 年《中国骨质疏松性骨折诊疗指南(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则)》<sup>[3]</sup>制定。(1)临床表现:骨痛和/或脆性骨折史;(2)BMD:降低超过 2.5 个标准差为骨质疏松(T 值 $\leq$ -2.5);(3)影像学提示有骨质疏松;(4)应除外继发性骨质疏松或其他骨骼疾病。

1.1.2 中医辨证标准 参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[4]</sup>《中医骨病学》<sup>[5]</sup>及《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup>中痰瘀互结证的标准制定,主要表现:颈腰背骨节疼痛,呈刺痛或胀痛,或合并骨折,腰背酸软疼痛,常易抽筋、多汗,面色晦暗,舌紫黯或有瘀斑,苔腻,脉弦涩或弦滑。

1.1.3 纳入标准 (1)符合西医诊断标准及中医辨证标准;(2)年龄 50~80 岁;(3)无合并严重的心脑血管疾病,未出现骨质疏松、骨折等相关并发症;(4)患者知情同意,入组前及治疗期间无服用其他类似药物者。

1.1.4 排除标准 (1)合并严重心脑血管、肝、肾或造血系统严重疾病、精神病及骨肿瘤等恶性疾病;(2)未签署知情同意书者;(3)长期服用激素或含影响骨代谢的药物;(4)对治疗药物过敏者。

### 1.2 一般资料

选取 2018 年 10 月至 2019 年 10 月在湖南省中医药研究院附属医院骨伤科就诊的原发性 OP 患

者,共 70 例,按就诊时间随机分为两组,各 35 例。对照组:男 11 例,女 24 例,年龄 52~75(60.27 $\pm$ 5.46)岁,病程 1~7(3.29 $\pm$ 0.54)年;治疗组:男 13 例,女 22 例,年龄 51~76(61.39 $\pm$ 5.36)岁,病程 1~7(3.58 $\pm$ 0.61)年。两组患者一般资料差异无统计学意义( $P>$ 0.05),具有可比性。

### 1.3 治疗方法

两组患者入组后均予西医常规基础治疗:依降钙素注射液(山东绿叶制药有限公司,规格:10 单位/只),20 单位,肌注,每周 2 次;钙尔奇 D(惠氏制药有限公司,规格:600 mg/片),1 片/次,口服,1 次/d,连续治疗 4 周。治疗组在此基础上加服止痛健骨方,方药组成:当归 12 g,白芥子(炒)12 g,丹参 10.5 g,猪牙皂 1.5 g,鹿角霜 7.5 g,鳖甲 7.5 g,黄芪 9 g,乳香(醋制)7.5 g,没药(醋制)7.5 g,独活 3 g,千年健 9 g,陆英 9 g。水煎服,每日 1 剂,分 2 次温服,连续服用 8 周。

### 1.4 观察指标

1.4.1 疼痛视觉模拟评分(visual analogue score, VAS)标准 分为 0~10 分:0 分为无痛;1~3 分为轻度疼痛;4~6 分为中度疼痛,影响患者睡眠;7~9 分为重度疼痛;10 分为剧痛。评分越高,表示疼痛感越强烈。

1.4.2 BMD 检测 两组患者治疗前后采用骨密度测量仪(美国 Hologic 公司,型号:Delphi A)检测患者腰椎正位(L2~4)BMD。

1.4.3 OPG、RANKL 水平检测 两组患者治疗前后于清晨空腹抽取静脉血 5 mL,离心取血清,采用 ELISA 法检测 OPG、RANKL 水平,试剂盒购自美国 R&D 公司,规格:96T。

### 1.5 疗效标准

参照国家中医药管理局《中医病症诊断疗效标准》<sup>[4]</sup>制定。显效:临床症状、体征明显改善,疼痛分级下降 2 级;有效:临床症状、体征部分改善,疼痛分级下降 1 级;无效:不能达到上述有效标准或者加重,疼痛分级无下降或上升。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件对所有数据进行统计分析,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用  $t$  检验;计数资料采

用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者VAS评分比较

两组患者治疗前VAS评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组患者VAS评分均较治疗前降低( $P<0.05$ ),且治疗组低于对照组( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组患者治疗前后VAS评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	35	7.63±1.25	3.27±0.62*
治疗组	35	7.56±1.48	2.14±0.33*
t值		1.086	5.267
P值		0.235	0.008

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

### 2.2 两组患者BMD比较

两组患者治疗前BMD比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者BMD较治疗前升高( $P<0.05$ ),且治疗组高于对照组( $P<0.05$ ),见表2。

表2 两组患者治疗前后BMD比较( $\bar{x}\pm s$ ,g/cm<sup>2</sup>)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	35	0.681±0.014	0.722±0.020*
治疗组	35	0.689±0.015	0.745±0.034*
t值		-0.627	-3.498
P值		0.401	0.001

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者OPG比较

两组患者治疗前OPG比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。治疗后两组患者OPG均较治疗前升高( $P<0.05$ ),且治疗组高于对照组( $P<0.05$ ),见表3。

表3 两组患者治疗前后OPG比较( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	35	1.32±0.24	1.73±0.28*
治疗组	35	1.37±0.26	2.10±0.32*
t值		-0.512	-4.541
P值		0.539	0.000

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

### 2.4 两组患者RANKL比较

两组患者治疗前RANKL比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。治疗后两组患者RANKL

均较治疗前下降( $P<0.05$ ),且治疗组低于对照组( $P<0.05$ )。见表4。

表4 两组患者治疗前后RANKL比较( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	35	39.24±3.71	28.67±3.06*
治疗组	35	38.38±3.64	22.60±3.87*
t值		0.742	3.954
P值		0.365	0.000

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

### 2.5 两组患者疗效比较

治疗组总有效率为94.3%,对照组为82.9%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表5。

表5 两组患者疗效比较(例)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	35	4	25	6	82.9
治疗组	35	9	24	2	94.3
$\chi^2$ 值					3.654
P值					0.001

## 3 讨论

OP是以单位体积内骨量减少,导致骨强度下降,从而增加骨折危险性为特征的骨骼系统疾病。随着我国人口结构老龄化的加剧,其发病率呈逐年上升的趋势。其中,原发性OP常见于绝经后妇女和老年人,主要包括I型绝经后骨质疏松症和II型老年性骨质疏松症,是老年人常见的全身性骨病<sup>[7-9]</sup>。随着对本病的研究深入,发现OPG、RANKL在原发性骨质疏松症中处于异常表达,并由此可阐明骨质疏松的发病机制,受到相关学者广泛关注<sup>[10-11]</sup>。OPG是破骨细胞抑制因子,能够抑制破骨细胞的形成和活性,RANKL是OPG配基,由成骨细胞及其前体表达并与破骨细胞表面RANK结合,发挥促进破骨细胞的生成、分化及成熟的作用,同时还具有抑制破骨细胞凋亡的作用。因此,OPG能在骨组织中和RANK竞争性结合,起到阻止破骨细胞的生成和活化的作用<sup>[12-13]</sup>。基于OPG、RANKL表达可有效明确骨质疏松症的发病机制,评估药物的临床疗效。

骨质疏松症属于中医学“骨痿”“骨痹”等范畴,表现为周身骨痛、腰背酸软疼痛,常易抽筋、多汗、下肢痿软无力、不能持重的一类病位在“骨”的疾病。《素问·六节脏象论》曰:“肾者……精之处也……其

充在骨”,说明骨之强弱与肾气的盛衰密切相关。该病的病因病机离不开“痰”“瘀”。《临证指南医案》就曾记载“痹者,闭而不通之所谓,正气为邪所阻,脏腑经络不能畅达,痰湿浊血,流注凝涩而得之”,董西园在《医级杂病》直接提出“痹非三气,患在痰瘀”。人至中老年,气血渐亏,肾气渐虚,一方面肾虚元气不足,无力推动血行,致气虚血瘀,或脾肾阳虚,不能温养血脉,致血寒而凝;另一方面,肾阳虚损,脾土失于温煦,运化水湿无力,久之湿聚为痰,故痰瘀停滞于骨络,阻碍气的升降出入,气血运行失于通畅,骨髓失养,进而出现腰背疼痛,肢体失养等,即“骨痹”。止痛健骨方系本院朱克俭教授的经验方,经多年临床和实验研究证实该方治疗骨关节疾病疗效显著<sup>[14-15]</sup>,课题组考虑 OP“痰瘀互结”的病因病机,予以止痛健骨方以活血通络止痛、强筋健骨。方中当归活血祛瘀、通络止痛,白芥子豁痰通经、消肿止痛,为君药;丹参加强当归活血通络止痛功效,猪牙皂加强白芥子祛痰通经之功,鹿角霜补肝肾、强筋骨,兼顾其本虚,三者为臣药;鳖甲、黄芪、乳香、没药、独活、千年健、陆英或补肝肾而强筋骨,或活血通络而止痛,皆能佐助改善患者症状,故以为佐药。诸药合用,共奏活血祛瘀、通络止痛、强筋健骨之效。前期研究发现止痛健骨方能降低骨关节炎软骨 TNF- $\alpha$ 、MMP-1 表达,增加非钙化软骨厚度,延缓软骨退变<sup>[16-18]</sup>。本研究结果表明,治疗后治疗组 BMD、血清 OPG 较治疗前升高,血清 RANKL 下降( $P<0.05$ ),且各项指标改善均优于对照组( $P<0.05$ )。提示止痛健骨方可有效提高原发性 OP 患者 OPG 表达,降低 RANKL 表达,达到增加患者 BMD 的作用,这可能是其治疗原发性 OP 的作用机制之一。

## 参考文献

- [1] 葛继荣,郑洪新,万小明,等.中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(9):1023-1028.
- [2] 陶天遵,邱贵兴,朱汉民,等.原发性骨质疏松症的治疗与预防[J].中

华骨与关节外科杂志,2015,8(5):377-384.

- [3] 邱贵兴,裴福兴,胡侦明,等.中国骨质疏松性骨折诊疗指南(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则)[J].中华骨与关节外科杂志,2015,8(5):371-374.
- [4] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:48-49.
- [5] 张 俐.中医骨病学[M].北京:人民卫生出版社,2012:61.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[J].北京:中国医药科技出版社,2002:357.
- [7] 李延红,龚福太,石耀武,等.原发性骨质疏松症中西医结合治疗现状及研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(5):690-694.
- [8] HENDRICKX G, BOUDIN E, VAN H W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis[J]. Nature Reviews Rheumatol, 2015, 11(8): 462-474.
- [9] SOEN S. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision[J]. Clinical Calcium, 2014, 24(3): 323-329.
- [10] 黎彦龙,何 明,陈秉雄,等.OPG-RANKL-RANK 信号系统是调节破骨细胞及骨质疏松症的重要途径[J].中国组织工程研究,2015,19(24):3894-3898.
- [11] 李应福,李 宁,谢兴文.OPG/RANK/RANKL 信号轴与原发性骨质疏松关系的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(1):115-119.
- [12] 刘继中,纪宗玲,陈苏民.OPG/RANKL/RANK 系统与骨破坏性疾病[J].生物工程学报,2003(6):655-660.
- [13] 李子怡,李玉坤.OPG/RANK/RANKL 信号通路在骨质疏松症中的研究进展和应用[J].中华老年骨科与康复电子杂志,2017,3(2):124-128.
- [14] 张 堃,仇湘中,朱克俭.止痛健骨方治疗骨性关节炎 60 例临床研究[J].时珍国医国药,2019,30(2):383-385.
- [15] 李小东,苏新平,谭旭仪,等.止痛健骨方治疗痰瘀互结型膝关节滑膜炎临床观察[J].湖南中医药大学学报,2018,38(8):905-912.
- [16] 苏新平,朱克俭,旭 仪.止痛健骨方对兔膝关节炎模型滑膜及软骨修复的影响[J].湖南中医药大学学报,2016,36(4):11-14.
- [17] 苏新平,朱克俭,谭旭仪,等.止痛健骨方对膝骨关节炎兔软骨 TNF- $\alpha$  的影响及 TNF- $\alpha$  与软骨评分的相关性分析[J].中医药导报,2017,23(14):23-26,30.
- [18] 苏新平,朱克俭,谭旭仪,等.止痛健骨方对兔膝关节炎软骨 MMP-1 的影响及与 MRI 分级的相关性分析[J].时珍国医国药,2017,28(4):812-815.

(本文编辑 马 薇)