

左归丸治疗骨质疏松的研究发展

焦一鸣¹, 施俊²

(1. 湖北中医药大学针灸骨伤学院, 湖北 武汉 430000; 2. 十堰市中医医院骨伤科, 湖北 十堰 442000)

摘要: 左归丸是治疗肝肾阴虚, 真阴不足的经典方剂, 常用来治疗骨质疏松, 本文旨在从中西方对骨质疏松的认识起源, 到历代医家的理论思路, 结合现代药理学研究, 来探究左归丸治疗骨质疏松问题的研究进展。从而为临床工作提供一些思路。

关键词: 左归丸; 骨质疏松; 药理研究

中图分类号: R274.9

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.064.007

本文引用格式: 焦一鸣, 施俊. 左归丸治疗骨质疏松的研究发展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(064): 39-43, 49.

Research and Development of Zuogui Pills in the Treatment of Osteoporosis

JIAO Yi-ming¹, SHI Jun²

(1. College of Acupuncture and Orthopaedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei 430000; 2. Department of Orthopaedics and Traumatology, Shiyan City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shiyan Hubei 442000)

ABSTRACT: Zuogui Pill is a classic prescription for the treatment of liver and kidney yin deficiency, true Yin deficiency, commonly used to treat osteoporosis. This paper aims to explore the research progress of Zuogui pill in the treatment of osteoporosis from the origin of Chinese and Western understanding of osteoporosis, to the theoretical ideas of successive generations of doctors, combined with modern pharmacological research, so as to provide some ideas for clinical work.

KEY WORDS: Zuogui pill; osteoporosis; pharmacological research

0 引言

骨质疏松症 (osteoporosis) 是一种常见于中老年患者, 尤其是女性患者的慢性骨代谢疾病, 是以骨量减少、骨质变薄、骨微结构破坏为特征的一类疾病。左归丸则是中医经典方剂, 具有滋阴补肾、填精益髓的功效, 常用于治疗腰膝酸软、牙齿松动的真阴不足证, 本文旨在通过回溯中西方对骨质疏松的认识和治疗思路, 结合现代药理学研究, 来探讨左归丸对骨质疏松的治疗作用, 为临床提供参考。

骨质疏松症是一种以骨量减少和骨微结构破坏所导致的脆性增加, 从而使骨折更容易发生的全身性骨骼疾病^[1]。很多人对骨质疏松的认识不足, 将其视为人体正常衰老过程, 目前我国50岁以上人群骨质疏松患病率19.2%, 50岁以上女性患病率达32.1%, 而65岁以上女

性骨质疏松患病率更是达到了51.6%^[2]。预计2050年中国骨质疏松症或骨密度低患者将上升至5.333亿^[3]。常见老年慢性病种里, 骨质疏松危害性排在前列。

1 骨质疏松发展历程

骨质疏松, 在古代医籍中, 关于骨脆症的记载很少, 主要是以“骨脆”“骨痛”“腰膝痛”等术语描述相关症状, 一般归为“骨痿”“骨空”范畴。对于骨质疏松, 中医界普遍认为肝肾亏虚是此病的根本病因^[4], 而外邪乘虚而入, 痹阻经络, 损伤筋骨, 则是其主要致病因素。肾与骨质疏松症具有密不可分的关系。《黄帝内经》云: “精之处也, 其充在骨。”这说明, 早在骨质疏松症的概念刚刚被提出时, 中医界就已经认识到如果精气

亏损，那么必将损伤骨质。《灵枢·经脉》明确指出：“脏之真，惟肾为根。气绝，则骨枯。……发无泽者，骨先死。”明确提出了肾气虚则骨质疏松，肾气绝则骨枯，再一次强调了肾在人体中的重要地位。在后面也对肾与骨之间的关系进行了说明，肾藏精，精化髓，髓充于骨，故曰“肾主骨”。只有肾精充足，骨骼得以得到足够的滋养，故而肾气盛衰是骨之荣枯的根本。到了明清时期，明代医学家李时中在其著作《医学入门》中指出：“脾虚不能化清浊，不能营养骨髓，故骨脆，脾气虚弱者当以补脾为主”，提出了“补脾固肾，滋阴补血”的治疗原则。清代医学家吴鞠通在其著作《伤寒论直解》中提出了“以肾为本，以脾为末”的治疗思路，再次强调肾虚是骨质疏松发病的关键因素。左归丸作为补肾壮骨的经方，其功效为滋阴补肾，填精益髓，在长期的临床实践中得到了充足的检验。

西方对骨质疏松的认识，要追溯到1925年，美国医生Fuller Albright和Colin MacLeod首次提出了骨质疏松症的概念，并提出了其主要病因——性腺功能减退。1950年代，钙质在骨质代谢中的重要作用被发现，20世纪60年代，人们开始使用X线吸收法测定骨密度，这为骨质疏松的诊断和评估提供了重要依据。到了70年代，随着骨生长激素的发现，骨代谢的调节机制也受到了关注。到了世纪之交，骨形态发生蛋白（BMP）在骨发育和再生中的作用被发现，在动物模型中，缺乏BMP信号可以导致骨量减少和骨质疏松。

2 中西医治疗骨质疏松思路

西医目前认为，性激素缺乏是骨质疏松发生的重要因素，性激素可以促进成骨细胞增殖和分化，同时抑制成骨细胞和成软骨细胞的凋亡，从而促进骨形成和维持骨密度。此外，性激素还可以通过抑制破骨细胞的分化和活化以

及促进破骨细胞凋亡来实现抑制骨吸收。同时调节骨代谢相关分子的表达和多种信号通路的活性来影响骨骼的生长和代谢。乳酸酸中毒（lactic acidosis）也被认为是重要因素，细胞代谢失衡会产生大量的乳酸，此时，骨骼会分解碳酸钙或磷酸钙，使血液的钙离子增加，以抵消过多的酸性物质，维持正常的酸碱平衡，由于血清游离钙增加，肾小球滤过的钙离子也会增加，同时，酸中毒可抑制肾小管钙的吸收，两方面作用，使钙流失大大增加。随着酸中毒时间继续延长。乳酸会进一步诱导骨吸收细胞（osteoclast）的增殖和活性化，从而加速骨吸收过程，进一步加剧骨质疏松病情。针对这几点。临床上主要的治疗骨质疏松药物，是骨吸收药物（雌激素类）和骨生成的药物（氟制剂类），思路以调节人体激素水平，和保持骨代谢平衡为主。

但中医不同于西医目前思路，主要依照中医的标本兼治思想，在治标，坚骨强腰膝的同时，也治本，补肾气。通过中药对机体全身性的调节作用，发挥出类激素作用，调节下丘脑-垂体轴的正负反馈，使人体代谢恢复正常，将因为激素影响而出现紊乱的身体机能变为原样，同时也促进钙的吸收和利用。总之，不同于西医的单一某个点的思路，中医药防治骨质疏松症更像是对人体整体的一次调节，这就是中医思想中的整体思想，一副中药可以作用于人体多个环节，从而纠正人体的失衡状态，使之恢复平衡，在西医角度就是纠正代谢失衡状态，达到稳态。治疗效果上则体现在，中药即能抑制骨吸收，又能促进骨生成。详细地说，具体作用如下：类性激素样作用。治疗组，可发现模型动物和患者血中 E_2 浓度上升，而目前研究证实 E_2 可降低骨吸收。雌激素一直被公认与骨质疏松存在密切关系，近年来的刘强^[5]与龚艳琳等^[6]研究指出，成骨细胞样骨肉瘤细胞上，存在受体，可与雌激素特异性结合，这说明成骨细胞可直接作为雌激素的目标器官调

控,故而雌性激素水平下降,就常常出现骨量下降、骨小梁变薄等。这也解释了绝经后妇女更易得骨质疏松症的原因,绝经后人体的雌性激素下降,肾内羟化酶活性降低,降钙素不断减少,以及甲状腺素不断增加,甲状腺激素可以增强破骨细胞活性,干扰维生素D的合成,使蛋白质分解代谢增加,引起钙、磷代谢紊乱,从而影响骨的生产和骨量。同时临床研究也发现中药对成骨细胞增殖分化也具有直接促进作用,使成骨活动增强,使破骨活动减弱,一增一减,骨骼中的有机成分大大增加。不仅如此,中药方剂还可以增加肠道对体内钙的吸收,纠正负钙平衡,钙对骨骼的生长过程,起着至关重要的作用,如果说骨胶原等有机成分是钢筋的话,那么钙就是水泥,钙制剂可以维持皮质骨骨量,使其丢失相对减少,又可以维护体内水电解质平衡,稳定的微环境则为骨的良好生长提供场所。

3 左归丸治疗骨质疏松的中医理论

一气周流理论,为清代医学大家黄元御在著作《四圣心源》中提出,其核心思想为“气行则血行,血行则气行”,人体的五脏六腑,气血经络,乃至升降聚散都为一体。气和血是相互依存、相互促进、相互转化的关系。因此,气和血的运行畅通与否对人体健康至关重要。左归丸的主要成分当归、白芍、川芎等都具有活血化瘀的功效,能够促进气血畅通,调节气血运行。而骨质疏松的病理过程中,血液循环不畅,局部血液滞留,容易形成血瘀,从而影响骨骼的正常生长和更新。因此,利用活血化瘀中药促进局部的血液循环,改善骨骼的供氧和养分供应,从而改善骨骼健康是一种行之有效的治疗思路。不仅如此,左归丸还含有枸杞子、红枣等补益血气的成分,能够促进气血的转化,使人体的气和血的运行保持相对平衡。根据一气周流观点,气血是维持骨骼健康

的重要物质,气血的平衡则关系人体内环境的稳定,左归丸通过补气养血,促进气血畅通,提高骨骼的养分供给,达到预防骨质疏松的效果。

4 左归丸单一味药的相关研究

左归丸其组成,熟地黄、山药、枸杞、山茱萸、鹿角胶、龟板胶、菟丝子、川牛膝,是在方剂左归饮基础上,去甘草和茯苓,意为此方着意于峻补,故而不宜淡渗,再加上牛膝、鹿角胶、龟板胶、菟丝子,因此滋补比左归饮更强,所以为防药性过猛,将汤剂变为丸剂,来缓和药性。本方熟地黄为君药,归入肝、肾两经,滋阴补肾,填精益髓;臣药,龟板胶,性甘咸而寒,归肝肾心经,滋阴潜阳;鹿角胶,性甘咸微温归肝肾两经,温补肾阳,龟鹿为血肉有情之品,合则峻补精髓,共奏阴中求阳,阳中求阴;菟丝子可聚存肾精,藏肝养血,强壮筋骨;枸杞子,补肾益精,养肝明目;佐药怀牛膝,强腰膝,山茱萸,养肝滋肾,涩精敛汗;山药,补脾养阴,涩精固肾。现代药理研究中,武密山等^[7]研究发现地黄活性成分梓醇,可以提高成骨细胞株MC3T3-E1增殖和分化能力;余翔等^[8]探讨了龟板对促进BMSCs增殖的和成骨分化以及矿化的作用,同时观察到let-7f可靶向调控Wnt/ β -catenin通路,从而抗激素性骨质疏松;姜涛^[9-10]与朗小琴等^[11]研究牛膝中的牛膝甾体,发现其能促进MC3T3-E1细胞的成骨分化,牛膝中的多糖成分也能提高骨密度和骨抗压能力,更早一点的研究中,任心慈^[12]与于大永等^[13]也表明,怀牛膝中含有的三萜皂苷类成分可以提高(ALP)、(BGP)在血清中的含量,从而抑制破骨细胞作用。HUANG FQ等^[14]发现山茱萸可通过钙代谢和活性氧地调节等抗骨质疏松,张云彬等^[15]研究发现,山茱萸能够改善大鼠激素水平及BMD,促进骨的形成及抑制骨

的吸收等改善骨组织的形态,从而提高骨的质量。山茱萸水提取液能够抑制骨钙吸收,增加钙含量提高BMD,从而有效地改善PMOP。贾朝娟等^[16]研究发现山药能够通过有效地促进对切除卵巢所致OP大鼠的成骨细胞、骨髓基质细胞和骨保护的表达及抑制细胞核因子受体活化因子配基的表达有效地治疗PMOP。刘舵等^[17]临床研究发现,枸杞子乙酸乙酯能够显著提高去卵巢大鼠的BMD、骨小梁厚度及骨小梁数量等,同时发现骨表面积比及骨小梁间隔均有所减小,证实枸杞子乙酸乙酯提取能够有效地防治PMOP,任小军等^[18]研究枸杞多糖发现,枸杞多糖可以上调血清中NOS和TGF- β 1,来调控骨质转化。骨转换失衡是骨质疏松的主要发病机制,其主要表现为破骨大于成骨,继而骨胶原蛋白的分解大于合成,骨骼有机质减少,钙等无机矿物质流失增加,骨量减少到一定程度便可称为骨质疏松。上述药物分别从增加有机物的合成和减少无机矿物质的流失两方面,治疗骨质疏松。类似的实验还有许多,这些药物大多都得到了对其疗效的肯定,而这也是现代医学对于古人智慧的一种肯定。

5 左归丸经方治疗骨质疏松的相关研究

中医与西医不同,讲究药物之间的配伍应用,君臣佐使,使药物间相须,相使,相畏,从而减轻药物的毒性、发挥药物的最大功效,如果说左归丸药材的研究证明了对于药物选择的正确,那么经方被实验研究所证实,则证明了左归丸中医思想理论的正确性。左归丸为“阳中求阴”的代表方,其方出自《景岳全书》,取材于“善补阴者,必于阳中求阴则阴得阳升而泉源不竭”这一思想,左归丸的特点纯补无泻,其主治真阴不足,与六味地黄丸相比,其患者的阴精不足程度较重,常常用于治疗出现肾阴不足、盗汗遗精、口燥舌干、头晕目眩、腰膝酸软、等症状的患者。陈东阳等^[19]

实验发现左归丸通过G蛋白偶联受体GPR 48信号通路来促进细胞的成骨和抑制破骨细胞的骨吸收来抗OP。刘飞祥等^[20]的研究证实,左归丸可通过调控Orexhi及其受体,提高骨小梁数量,降低骨小梁分离度,从而改善骨密度,骨强度。左归丸治疗绝经后骨质疏松的成果尤为突出,雌二醇是人体主要雌激素,具有与雌激素受体结合,从而提升成骨细胞活性来促进骨形成,抑制骨吸收的作用,左归丸可逆转雌激素缺乏引起的Th17/Treg偏斜,有效预防雌激素缺乏所导致的骨量流失^[21]。其有效成分可将成骨细胞中骨保护素。李凝旭等^[22]研究表明左归丸等,具有类激素作用,可调节下丘脑-垂体轴对骨质疏松进行防治,同时,还可以有效减缓雌激素的衰退,使用了左归丸的治疗组相较于对照组,BMD水平更高,FSH、FSH/LH水平更低,这说明了,在围绝经期,使用左归丸可以有效减缓雌激素的衰退,进一步减少骨密度的丢失,从而降低骨质疏松的发病几率。骨髓间充质干细胞(BMSCs)具有多向分化潜能,在一定诱导条件下可向软骨、骨、肌肉等多种细胞进行定向分化。体外实验证实,BMSCs能够形成钙化组织,并证明钙化组织中存在羟基磷灰石结构。颜春鲁等^[23]通过研究证实,加味左归丸含药血清能有效促进BMSCs向成骨细胞转化,同时促进骨质的再生进而改善骨组织质量,由此证明加味左归丸能够促进BMSCs的增殖分化和骨的形成,改善骨的质量,进而有效地防治PMOP黄进等^[24]通过细胞实验研究发现,左归丸水提液能够显著增强BMSCs碱性磷酸酶(ALP)的活性,促进BMSCs的增殖及向成骨细胞分化,同时还能抑制BMSCs向脂肪细胞的转化,由此认为左归丸通过抑制成脂促进成骨来增进骨形成的速率,由此表明左归丸水提液能够显著抑制骨破坏,促进骨形成并有效地预防PMOP的发病。郑小花等^[25]动物实验证实左归丸能够显著改善骨组织骨小梁密度及增加骨小梁的面积,从而有

效地减轻大鼠去卵巢后引起的骨量流失,有效的防治去卵巢后引起的骨质疏松。张宁等^[26]将180例阴虚型SOP分为两组分别给药碳酸钙D3和左归丸结果显示左归丸组患者疼痛感明显减弱骨密度增加有效率明显高于对照组。欧阳峰松等^[27]在临床实验中对50例肝肾阴虚型老年性骨质疏松患者进行了左归丸加减治疗,有效率达92%,这个有效率毫无疑问不是一句安慰剂效应就可以掩盖的,其疗效无疑经过了临床的考验。

中医有着几千年的文化传承和积累,同时也有着与西医不同的思考体系,相比较于西医的千人一方,中医则更倾向于根据个人具体情况,开出不同的方子,也就是千人千方。例如同样治疗骨质疏松,骨疏康是补肾益气,活血壮骨,强骨胶囊是补肾强骨止痛,左归丸则是滋阴补肾,强腰坚骨。根据患者的具体情况,开出最适合患者当前疾病的方子,也是中医一个重要优势。

参考文献

- [1] 刘晓岚.骨质疏松症的防治[J].大健康,2021,000(017): P.1-2.
- [2] 董健.骨质疏松——预防比治疗意义更重大[J].健康指南:中老年,2020(10):5.
- [3] 李声国.防治骨质疏松症需要科际间联合应对[C]//2009年“健康骨骼”厦门论坛暨第十四届全国骨质疏松年会和第十届全国钙剂年会.2009.
- [4] 黄昊强,李宇卫.骨质疏松症的中医治疗[J].世界最新医学信息文摘,2020.
- [5] 刘强. OPG-RANKL-RANK信号通路——绝经后骨质疏松症的重要作用机制[J].中华骨科杂志,2021,41(10):7.
- [6] 龚艳琳.左归丸联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症临床观察[J].实用中医药杂志,2020,36(9):2.
- [7] 武密山,赵素芝,李恩,等.地黄活性成分梓醇对小鼠成骨细胞MC3T3-E1增殖、分化和矿化的影响[J].中国药理学通报,2010,26(4):5.
- [8] 余翔,任辉,张玉卓,等.龟板通过let-7f-5p靶向TNFR2调控Wnt/ β -catenin通路抗激素性骨质疏松症的研究[C]//第十四届中国实验动物科学年会,2018.
- [9] 姜涛,凌翠敏,黄永青,等.牛膝甾酮对小鼠MC3T3-E1细胞成骨分化和增殖的影响[J].中国中西医结合杂志,2020,40(9):6.
- [10] 姜涛,邵敏,陈庆真,等.牛膝甾酮干预SD乳鼠成骨细胞的增殖与分化[J].中国组织工程研究,2020,24(23):7.
- [11] 郎小琴,高越,周叶,等.牛膝多糖对老年骨质疏松大鼠模型骨代谢及生物力学特征的影响[J].中华全科医学,2019,17(4):5.
- [12] 任心慈,徐先祥,许杜娟,等.牛膝总皂苷对维甲酸致骨质疏松大鼠骨代谢的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(4):3.
- [13] 于大永,吕晓超,史丽颖,等.牛膝中三萜皂苷抑制破骨细胞分化作用的研究[J].中国中医骨伤科杂志,2011,19(3):3.
- [14] Huang F, Guo H, Wei Y, et al. In Silico Network Analysis of Ingredients of Cornus officinalis in Osteoporosis[J]. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2021, 27: e929219.
- [15] 张云彬,陈随清.山茱萸保健品预防和改善绝经后骨质疏松的研究现状[J].中国老年学杂志,2016,36(021): 5465-5466,5467.
- [16] 贾朝娟,刘红,潘静华,等.山药对卵巢切除大鼠骨质疏松症的治疗作用及其机理探讨[J].中国中医基础医学杂志,2009(4):4.
- [17] 刘舵,杨永利,雷婷,等.枸杞子乙酸乙酯提取物急性毒性及对切除卵巢大鼠骨质疏松的防治作用[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(4):6.
- [18] 任小军,苏春红,陈永刚,等.枸杞多糖对骨质疏松症大鼠血清中TGF- β 1和NOS含量的影响[J].甘肃医药,2020,39(3):3.
- [19] 陈东阳,林庶茹,尚德阳.左归丸含药血清对骨髓间充质干细胞GPR48、BSP表达影响的实验研究[J].辽宁中医杂志,2017,44(1):3.
- [20] 刘飞翔.左归丸调控Orexin及其受体对骨代谢影响的分子机制研究[D].南京中医药大学,2019.
- [21] Lai N, Zhang Z, Wang B, et al. Regulatory effect of Traditional Chinese Medicinal Formula Zuo-Gui-Wan on the Th17/Treg paradigm in mice with bone loss induced by estrogen deficiency[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, 166(26): 228-239.

(下转第49页)

- leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids[J]. *Endocrinology*,2008,149(9):4519–4526.
- [36] Grootaert C, Van de Wiele T, Van Roosbroeck I, et al. Bacterial monocultures, propionate, butyrate and H₂O₂ modulate the expression, secretion and structure of the fasting-induced adipose factor in gut epithelial cell lines[J]. *Environ Microbiol*,2011, 13(7):1778–1789.
- [37] den Besten G, Lange K, Havinga R, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2013, 305(12):G900–G910.
- [38] den Besten G, Bleeker A, Gerding A, et al. Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR γ -Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation[J]. *Diabetes*,2015,64(7):2398–2408.
- [39] Beauvieux M C, Roumes H, Robert N, et al. Butyrate ingestion improves hepatic glycogen storage in the re-fed rat[J]. *BMC Physiol*,2008, 8:19.
- [40] Zhou J, Martin R J, Raggio A M, et al. The importance of GLP-1 and PYY in resistant starch's effect on body fat in mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015,59(5):1000–1003.
- [41] Ohira H, Fujioka Y, Katagiri C, et al. Butyrate attenuates inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages[J]. *J Atheroscler Thromb*,2013,20(5):425–442.
- [42] Roelofs H, Priebe M G, Vonk R J. The interaction of short-chain fatty acids with adipose tissue: relevance for prevention of type 2 diabetes[J]. *Benef Microbes*,2010,1(4):433–437.
- [43] Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, et al. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans[J]. *Nutr Diabetes*,2014,4(6):e121.
- [44] 沈怡琳,陈爽爽,韦柳彤,等.肠道菌群和糖尿病的关系[J].*中国微生态学杂志*,2017,29(03):357–362.

(上接第 43 页)

- [22] 李凝旭,黄莺,涂艳,等.绝经后女性骨密度与雌激素水平、免疫细胞因子和骨代谢指标的相关性研究[J].*中国免疫学杂志*,2017,33(08):1201–1204.
- [23] 颜春鲁,李盛华,周明旺,等.加味左归丸诱导骨髓间充质干细胞骨向分化的实验研究[J].*中国骨质疏松杂志*,2014,20(10):1154–1158.
- [24] 黄进,徐志伟,詹菲,等.左归丸对衰老大鼠骨髓间充质干细胞成骨和成脂分化的影响[J].*中药新药与临床药理*,2015,26(1):4.
- [25] 郑小花,黄惠娟.左归丸联合橄榄油对大鼠去势后骨组织和骨密度的影响[J].*东南国防医药*,2014(1):10–13.
- [26] 张宁,王大伟,郑晨颖等.左归丸联合碳酸钙D3片治疗肾阴虚型老年性骨质疏松的疗效观察[J].*中华中医药杂志*,2021,36(04):2411–2414.
- [27] 欧阳峰松.左归丸加减治疗肝肾阴虚型老年性骨质疏松症50例临床观察[J].*中医药导报*,2015,21(20):2.