

滋肾方治疗绝经后骨质疏松症 25 例临床研究

赵刚¹ 蔡定芳¹ 董淑范² 范钰³

摘要 目的:观察滋肾方治疗绝经后骨质疏松症(PMOP)的疗效,并探讨其作用机制。方法:选取 45 例 PMOP 患者,随机分为两组,观察组口服滋肾方及常规西药处理,对照组常规西药处理。治疗前后进行症状评分,各测雌激素 1 次,在治疗初中末期分别测定腰椎骨密度(BMD)。结果:治疗 8 个月后,治疗组临床总有效率 96%,明显优于对照组(50%)($P<0.05$);雌二醇水平及 BMD 明显增加($P<0.05$)。结论:滋肾方具有改善临床症状、增加雌激素水平和 BMD 作用。其作用机制与调节紊乱的神经内分泌免疫网络有关。

主题词 中药 绝经后 骨质疏松症 骨密度 雌激素 神经内分泌免疫网络

绝经后骨质疏松症(PMOP)是原发性骨质疏松症的一种类型(I型),主要是由于体内雌激素减少,使成骨作用降低,破骨作用增强,骨矿含量减少所导致的一种退行性病变,是绝经后妇女骨折发生率急剧增加的主要原因。中医中药延缓骨老化有明显优势,在中医理论指导下,温补肾阳治疗原发性骨质疏松症(OP)取得一定临床疗效。我们在抗衰老的实验研究中发现,滋肾方对实验性骨质疏松大鼠具有增加体重、提高骨密度(BMD)的作用,部分指标改善情况优于温肾方。现将该方应用于临床治疗,观察其临床疗效。

1 临床资料

根据随机数字表随机分两组,观察组 25 例,对照组 20 例。45 例患者来源于辽宁中医学院附属医院风湿病门诊。患者年龄 48~65 岁,平均 60.3 ± 4.5 岁,自然绝经 1 年以上(2~24 年),平均 12.5 ± 5.3 年,平均体重 54 ± 17.8 kg。病例纳入标准(参照国际标准):具有腰背疼痛、骨痛、腰膝酸软症状,BMD 小于本地区妇女峰值 BMD 2SD,经内科及妇科检查,化验血、尿、便常规,肝肾功能,血糖血脂,类风湿因子,抗“O”,血沉,抗核抗体和腰椎骶髂关节摄像,以排除心、肺、肝、肾、消化系统疾病、妇科疾病及结缔组织疾病。治疗期间禁服雌激素和芬必得等药物。本次试验观察组和对照组所选病例年龄、绝经年限及体重情况无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 治疗方法:滋肾方药物制备由辽宁中医学院附属医院制剂科完成,其中熟地黄、山茱萸、山药、茯苓、枸杞子、龟甲胶、生龙骨粉、生牡蛎粉按 1:1:2:1:1:1:1:3:3 比例称取,前 5 味药加 10 倍体积水煎煮 3 次,每次 2 小时,合并煎液滤过;生龙骨、牡蛎加 10 倍体积水,煎煮 4 次,每次 2 小时,合并煎液滤过;将所有煎液合并,龟甲胶烊化后加入,浓缩为 100% 溶液,高温灭菌,封装待用。观察组用滋肾方加钙尔奇 D 和密钙息治疗,滋肾方 25ml,每日服 2 次;钙尔奇 D (每片含钙 600mg,维生素 D125U,批号 9406,东北制药厂生产)1.2g,每日 2 次口服;密钙息(每瓶 50IU/ml,瑞士诺华生产,注册号 19970239)50IU,每周肌肉注射 2 次。对照组用钙尔奇 D 和密钙息(用法及用量同前)。共观察 8 个月。

2.2 观察指标

2.2.1 临床疗效评定:0 分:无疼痛;1 分:偶尔疼痛;2 分:时轻时重,反复发作,不影响生活工作;3 分:持续严重疼痛,影响生活和工作。疗效判断:显效:降 2 分;有效:降 1 分;无效:降 0 分。

2.2.2 血浆雌二醇:清晨空腹取血,送放免室检测。

2.2.3 腰椎 BMD 测定:采用 XR36 型 DEXA 双能 X 线骨密度仪(美国 NORLAND 公司生产),由辽宁省人民医院老年科协助完成。骨密度仪探头放置于第 2~4 腰椎上方,设置方框为 0.5×0.5 ,像素为 5mm/s,移动探头定位三点后,即可测出 BMD,结果由计算机输出。

2.3 统计学方法:计数资料用 $\bar{x} \pm s$,雌激素及 BMD 变化采用 t 检验,疗效比较采用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 治疗后两组治疗症状改善情况比较:治疗后,根据症状积分变化情况,观察组 25 例中显效 15 例,有效 9 例,无效 1 例,总有效率为 96%。对照组 20 例中显效 3 例,有效 7 例,无效 10 例,总有效率为 50%。观察组疗效优于对照组,差异有显著性($P<0.05$)。

3.2 两组治疗前后雌激素水平比较:两组治疗前雌激素浓度分别是 39.36 ± 11.32 ng/L 和 30.68 ± 6.54 ng/L,差异无显著性($P>0.05$);治疗 8 个月后,观察组雌激素浓度是 52.42 ± 16.05 ng/L,与本组治疗前

1 复旦大学附属华山医院中西医结合研究所,上海市乌鲁木齐路 12 号(200040)

2 辽宁中医学院附属医院风湿科

3 复旦大学附属华山医院消化科

收稿日期:2001-09-17;修回日期:2001-11-05

附表 两组腰椎 BMD 比较(g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗第 4 个月	治疗第 8 个月
观察组	25	0.753 ± 0.112	0.887 ± 0.0897*	0.988 ± 0.0941△
对照组	20	0.747 ± 0.0876	0.839 ± 0.0916*	0.852 ± 0.102

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与本组治疗第 4 个月比较, △ $P < 0.05$

比较明显增加($P < 0.05$), 而对照组浓度仅为 29.21 ± 13.86 ng/L, 与治疗前基本相同。

3.3 两组腰椎 BMD 比较: 附表表示, 治疗前观察组和对照组 BMD 差异无显著性($P > 0.05$); 治疗第 4 个月, 两组 BMD 均较治疗前提高($P < 0.05$), 出现同步增加趋势; 治疗 8 个月后, 观察组 BMD 仍继续增加, 与治疗第 4 个月比较差异有显著性($P < 0.05$), 并高于对照组($P < 0.05$); 而对照组从治疗第 4 个月开始, BMD 则呈现平台趋势, 到第 8 个月后, 没有观察到有统计学意义的增加趋势。

4 讨论

PMOP 是临床多发病, 常见病。现代医学研究表明, 其发病机制与神经内分泌免疫(NEI)网络密切相关。近几十年来, 国内外学者不断探索 OP 发病机制, 主要有如下几个方面: 如性激素减少, 甲状旁腺功能亢进, 生长激素减少; 细胞因子在 OP 发病中有举足轻重的作用; 更为有趣的是有人在左旋谷氨酸单钠损毁大鼠下丘脑弓状核的实验中, 发现了大鼠出现 OP 现象^[1], 而老年人脑内 NMDA 受体活性恰恰是增强的, 提示了兴奋性氨基酸在 OP 发病中占有重要地位; 似乎下丘脑—垂体—肾上腺(HPA)轴终端物质糖皮质激素在原发性 OP 发病机制中的地位不被学者所重视, 可检索到的文献寥寥无几, 其实有人已经作了这方面大样本流行病学前瞻性研究, 证明了老年皮质醇水平的升高与 OP 发病具有相关性^[2]。以上所阐述的与 OP 发病相关的物质均属于 NEI 网络物质, 由此推论, OP 发病机制与 NEI 网络密切相关。神经内分泌免疫网络作为人体内稳态调节的整合系统对机体生长发育以及衰老过程具有重要调节作用, 这种调节作用是各个靶腺轴的基础物质(神经递质、神经肽、激素、细胞因子及其相应受体)相互影响及制约的综合效应, 任何一个靶腺轴中一种物质或几种物质功能异常, 都将对其他靶腺轴产生影响, 导致整个 NEI 网络系统功能的紊乱, 使人体内环境失稳态, 即阴阳失调。如 de Kloet^[3]对 NEI 网络物质甾体激素核受体超家族生理效应的相互关系的阴阳属性进行归纳, 阐明了 NEI 网络各轴系统对立统一和相互作用的关系。就 PMOP 而言, 绝经后妇女卵巢轴功能急剧下降, 雌激素水平低下, 必定

影响 HPA 轴, 表现出 HPA 轴亢进。因为雌激素通过雌激素受体基因组机制可以上调海马糖皮质激素受体(GR)^[3], 进而通过 GABA 神经元调节途径抑制亢奋的 HPA 轴; 如果雌激素缺乏, 这种抑制作用则被解除, 表现为 HPA 轴亢进或应激态所呈现的异常亢进状态, 因此绝经期妇女多表现烦躁失眠, 虚热口渴等肾阴虚症状。实验研究已证实, 切除卵巢大鼠 HPA 轴后各种激素水平均偏高, 补充雌激素后 HPA 轴又趋于生理水平^[4]。

总之, 增龄性 NEI 网络功能紊乱是 PMOP 重要发病机制所在, 选用对 NEI 网络有多靶向调节作用的药物是延缓绝经后妇女骨矿含量丢失的必要措施。根据中西医相关理论, 我们认为, PMOP 本质是肾阴虚, 滋补肾阴是治疗原发性 OP 的根本方法。国内一些流行病学调查证实肾虚者骨矿低于同龄健康人^[5], 因此, 采用补肾法治疗原发性 OP, 是无可非议的; 然而大部分学者多过分强调温补肾阳以达到抗 OP 作用, 长期使用此类药物往往达不到预期疗效。本次临床研究观察到滋肾方具有明显的调节卵巢轴功能, 提示了滋肾方具有对 NEI 网络的多靶点调节作用, 具有增加 BMD 作用, 并随着时间推移呈上升趋势, 在观察期结束后仍没有进入平台期(远期疗效好)。而常规西药在第 4 个月已经进入平台期, 与我们前期实验结果类似, 再次验证了滋补肾阴法对 OP 具有持久的调节作用, 提示滋肾方治疗 PMOP 在其远期疗效方面有非常大的潜力和挑战性。在临床症状改善方面, 显效率、有效率及总有效率明显高于单纯西药组, 这与雌激素和 BMD 变化趋势是一致的。鉴于此, 有必要进行更长周期的临床试验, 探讨其确切疗效。

参考文献

- 1 刘浩语, 刘锡仪. 新生大鼠注射谷氨酸单钠后导致骨质疏松. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(4): 10—12.
- 2 Raff H, Raff JL, Duthie EH, et al. Elevated salivary cortisol in the evening in healthy elderly men and women: correlation with bone mineral density. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1999, 54(9): M479—483.
- 3 de Kloet ER, Meijer OC, Vreugdenhil E, et al. The Yin and Yang of nuclear receptors: symposium on nuclear receptors in brain, Oegstgeest, The Netherlands, 13—14 April 2000. Trends Endocrinol Metab, 2000, 11(6): 245—248.
- 4 Ferrini M, Piroli G, Frontera M, et al. Estrogens normalize the hypothalamic—pituitary—adrenal axis response to stress and increase glucocorticoid receptor immuno—reactivity in hippocampus of aging male rats. Neuroendocrinology, 1999, 69(2): 129—137.
- 5 王文健. 肾主骨理论与中西医结合治疗 OP 的研究. 中国骨质疏松杂志, 1998, 4(4): 42—44.