

综 述

中医药防治骨质疏松症研究近况

危剑安* 黄震珍* 孙利民* 苏小游* 周 伟*

主题词 骨质疏松/预防和控制

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是指全身骨量减少,骨微观结构退化,继而引起骨强度下降和骨折风险增加为特征的代谢性疾病。本病多发生于绝经后妇女和老年人,60岁以上老年人OP发病率约为59.8%,OP并发骨折的发病率约为9.6%,目前国内外对其研究已不断深入,但尚缺乏理想的治疗方法。以中医理论为指导对本病辨证施治,整体调整,取得了显著疗效,在实验研究方面也取得了进展。

1 中医学对本病的命名

根据骨质疏松症临床上所表现出来的全身或腰背疼痛,易发生骨折、驼背等特征,按其临床的症状,与中医学的“痿证”、“骨枯”、“骨极”、“虚劳”、“骨痿”之论述颇为相似。定性、定位较准确的是“骨痿”。

2 病因病机

2.1 肾为先天之本,肾藏精,主骨生髓。肾虚髓亏为骨质疏松症发生的根本原因。《医精经义》曰:“肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者肾之所合也;髓者,肾精所生,精足则髓足,髓在骨内,髓足者则骨强。”说明骨之强劲与否是肾中精气盛衰的重要标志。肾中精气充盈,则骨髓生化有源,骨才能得到骨髓的滋养,才能强健有力。老年人由于年老体衰,加之“天癸”绝,肾精虚少,骨髓化源不足,不能营养骨骼而致骨髓空虚,导致骨质疏松症发生。近年来,国内学者所做的骨矿含量随着年龄呈阶段性变化规律与《素问·上古天真论》所载肾中精气盛衰的变化规律有一致性。现代医学研究表明,肾小管上皮细胞线粒体内1 α -羟化酶和24羟化酶对肾的生长发育及代谢过程有极重要的作用,它主要影响维生素D的生成。一旦肾虚髓亏,通过以上机制的失调和异常引起骨形成和骨吸收失衡而致骨质疏松。肾脏有排磷保钙的生理功能,肾小管通过加强对钙的重吸收,并从尿内排出大量磷盐,保持血浆内钙磷的平衡,从而保持骨髓的生长发育、骨骼生长的需要。肾脏的这种调节钙磷代谢功能可视为“肾主骨”的具体表现^[1]。

2.2 脾主运化,升清,而布散精微,为后天之本。脾虚也是OP发生的重要原因。脾胃为气机升降之枢纽,其交通上下,溉濡四旁,从而维持气、血、精、液的相互转化,若脾胃功能失调,气化失司,枢机滞塞,血不化精,则骨髓因精不能灌溉,血虚不能营养,气虚不能充运,无以生髓养骨,而致OP的发生。现代医学

认为,维生素D与OP的发生有密切联系,而维生素D主要来源之一是小肠的吸收,转化为1,25(OH)₂D₃(是唯一促进钙吸收的激素)。当血浆1,25(OH)₂D₃水平降低时或肠道对1,25(OH)₂D₃敏感性减弱时,肠道Ca⁺⁺吸收将会下降,而肠道Ca⁺⁺吸收不良是OP的重要发病原因之一^[2]。近年来,有不少学者已充分认识到脾胃的重要作用^[3,4],但这方面研究尚少,有待进一步研究证实。

2.3 气滞血瘀,瘀血阻骨,是OP发生的一个重要因素。肾虚髓亏是原发性骨质疏松症形成的重要因素,同时瘀血阻骨也是其中不可忽视的病理环节。血是构成人体和维持机体生命活动的基本物质。如果气滞血瘀,瘀滞阻络,则必然导致疾病的发生。因此,血瘀与骨质疏松的关系日益受到重视^[5]。

3 骨质疏松症的中医临床研究

原发性骨质疏松症临床证候多变,以脾肾内虚为基本证候,临床医家重视辨证论治,但分型论治者少,且无统一标准。目前临床以补肾健脾为法研制固定方剂治疗原发性骨质疏松症的报道较多。

3.1 分型论治:肾虚肝弱,素禀不足型:方用骨疏康1号(肉桂、巴戟天、鹿角胶、山茱萸、杜仲、当归、枸杞子、续断、煅狗骨、熟地黄、怀山药)^[6]。肾虚血瘀型:方用益肾逐瘀汤(黄芪、熟地黄、山药、杜仲、狗脊、全蝎、三七等)^[7]。气滞血瘀型:方用骨疏康2号(党参、炒白术、当归、防风、藿香、茯苓、独活、木香、川芎)^[6]。脾肾亏虚型:方用补肾益精方(女贞子、菟丝子、枸杞子、山药、补骨脂、黄芪、茯苓、牛膝)^[8]。肝肾阴虚型:滋补肝肾方(生地黄、知母、白芍、桂枝、秦艽、鳖甲、麦冬、当归、丹参、骨碎补、补骨脂、土鳖虫、炙蜂房)^[9]。

3.2 固定方剂:林玉芬以益肾骨康丸治疗骨质疏松症48例^[10];丁桂芝等^[11]采用随机法观察补肾健骨胶囊(熟地黄、淫羊藿、泽泻、山茱萸等)和钙剂治疗绝经后骨质疏松症各17例;谢雁鸣等^[12]采用补骨生髓胶囊(补骨脂12g,三七3g,人参6g等,每粒0.3g)治疗骨质疏松症;邓伟民等^[13]将绝经后骨质疏松症患者随机分为2组,分别应用补肾中药(生地黄、淫羊藿、鹿角胶、龟甲胶、巴戟天、骨碎补等)治疗43例,同时应用密钙息治疗对照组34例。危剑安等^[14]随机单盲安慰剂对照观察肾虚骨痛胶囊治疗绝经期骨质疏松症和老年性骨质疏松症。

4 单味药物防治骨质疏松症的研究

近年来,全国各地实验研究发现较好的抗骨质疏松作用的单味药物有淫羊藿、骨碎补、蛇床子、丹参、黄芪、刺五加、大黄、杜仲、续断等。

4.1 淫羊藿:淫羊藿为补肾壮阳要药,在治疗骨质疏松症的中药复方中占有很大比例,秦腊梅等^[15]对治疗骨质疏松症用药进行研究,发现淫羊藿可促进成骨细胞的增殖,高浓度(500mg/

* 中国中医研究院广安门医院,北京市宣武区北线阁5号(100053)

收稿日期:2002-10-31;修回日期:2003-04-14

L)较低浓度(5mg/L)促进增殖作用有上升趋势^[15]。

4.2 黄芪:本药为补气要药。《日华子本草》谓其“助气,壮筋骨”。有实验显示黄芪水提液在低浓度(5mg/L)即显示促进成骨细胞的增殖作用^[15]。

4.3 续断:续断可补肝肾,强筋骨,续断伤,中医多用于治疗骨折。现代研究表明,续断可以促进成骨细胞的增殖,所以也应用于骨质疏松的治疗。郭昭庆等^[16]观察了续断的不同浓度乙醇提取物对成骨细胞的影响,在不同浓度的续断乙醇提取物中,所含三萜皂甙的结构和成分不同,发现浓度高的乙醇提取物对成骨细胞增殖的促进作用显著。

4.4 杜仲:《神农本草经》谓杜仲“主腰脊痛,补中,益精气,坚筋骨”。药理实验发现其有类激素作用,能增强大鼠骨质强度。

4.5 大黄:为攻下药,秦腊梅等^[15]进行了大黄对成骨细胞增殖影响的体外研究,发现大黄在 100mg/L 浓度时有促进成骨细胞增殖的作用,而在高浓度 1000mg/L 时有抑制成骨细胞增殖的作用。

4.6 骨碎补:马克昌^[17]利用醋酸可的松皮下注射造成大鼠骨质疏松模型,观察了骨碎补煎剂对模型的作用,结果显示实验组的皮质骨和松质骨以及单位体积骨中的脱骨本质、钙磷和羟脯氨酸含量明显高于对照组,但低于空白组,说明骨碎补能明显抑制皮质激素引起的骨丢失。

4.7 丹参:李隆敏等^[18]也观察到丹参酮有明显的抑制骨吸引、降低骨转换率、延缓或阻断绝经后快速骨丢失的作用。

4.8 刺五加:为祛风湿强筋骨药。刘忠厚等^[19]以悬吊大鼠为研究对象,发现在膳食磷含量正常时,刺五加可明显减轻模拟失重大鼠骨丢失,使股骨质量少丢失 39%,骨矿绝对含量少丢失 29%。在高磷摄入时,刺五加不能改善骨丢失,且有抑制生长和加重肾脏损伤的副作用。

4.9 李朝阳等研究显示,蛇床子素与尼尔雌醇均能明显抑制去卵巢诱发大鼠骨质转换,防止骨丢失。虽然蛇床子素的作用略低于尼尔雌醇,但它既有维持骨代谢,又有补肾壮阳等作用,表明该药有可能成为替代雌激素治疗骨质疏松症的药物^[19]。

5 复方的研究

近年来,对复方治疗骨质疏松症的实验研究也作了大量的工作。

5.1 以补肾阳为主的复方研究有廖进民^[20]利用等量的蛇床子、箭叶淫羊藿提取物制成的仙珍骨宝,观察其对泼尼松所致大鼠骨质疏松模型的影响;姚青芬等^[21]从骨密度、组织形态、骨质厚度等方面观察了仙灵真宝(淫羊藿、骨碎补、枸杞子、杜仲等)对维甲酸所致大鼠骨质疏松症的影响。

5.2 以补肾阴为主的复方研究中,王洪复等^[22]观察了富钙补肾中药(何首乌、紫河车、珍珠等)对卵巢摘除大白鼠的骨质疏松症的影响;郑洪新等^[23]用补肾方密骨片(鹿角胶、熟地黄、人参等)观察了该方对卵巢切除复制的肾虚骨质疏松大鼠模型的作用机理。

5.3 以肾阴阳双补的复方研究有陶有略等^[24]的补肾中药复方黔岭藿合剂(黔岭藿、刺五加、杜仲、黄芪、丹参等)对去势大鼠骨质疏松模型的作用;李澎涛等^[25]观察了益髓胶囊(丹参、淫羊

藿、杜仲、黄芪、没药等)对老年大鼠骨质形态及相关机能的影响;史炜镔等^[26]运用骨计量学观察了骨松 2 号(黄精、淫羊藿、杜仲等)对切除卵巢兔诱导骨质疏松模型的影响。

5.4 以脾肾同补的复方研究中,罗为民等^[27]将新西兰兔去卵巢制成绝经后骨质疏松模型,观察了健脾补肾法对模型的影响;李浩刚等^[28]用地塞米松造成大鼠骨质疏松模型,观察了骨密 1 号(黄芪、巴戟天、肉苁蓉、鹿角胶、紫河车粉),骨密 2 号(黄精、龟甲、何首乌、玉竹等)对模型鼠的影响;李芳芳等^[29]将补肾中药拆为阴阳双补的 A 药,滋补肾阴的 B 药及补阳 C 药,治疗地塞米松引起的骨质疏松大鼠,并设立正常组及病理模型组,结果 A 药效果最好,并认为阴阳双补的原则在临床治疗骨质疏松症是适宜的。

5.5 以气血双补的复方研究有张新民等^[30]以老年大鼠为实验对象用龙牡壮骨冲剂、健骨冲剂和密骨片作防治原发性骨质疏松症的对比研究,结果 3 种补肾健骨方对不同的对象有不同的疗效,只有通过临床辨证求本,随症加减,方能取得较好的临床效果。

6 中药治疗骨质疏松症的作用机理

6.1 促性激素作用:几乎所有研究都表明中药主要是补肾中药能提升和维持机体性激素水平。刘和娣等^[31]用淫羊藿、仙茅、菟丝子等组成的补肾方药对不同年龄的女性治疗 3 个月,发现补肾中药能纠正绝经后妇女激素失衡状态,雌二醇水平显著回升,对绝经 5 年内的影响最大,同时使甲状旁腺激素下降,降钙素增加。

6.2 促进肠钙吸收:目前临床上已经观察到在使用补肾中药后骨质疏松症患者血钙水平上升。有些学者对此进行了探讨。

6.3 抑制破骨细胞增殖,诱导破骨细胞凋亡:杜靖远等^[32]通过观察对体外分离培养的破骨细胞的作用,发现其能够明显减少在骨片上形成的骨陷的数目,并呈量效关系,而且还能够诱导破骨细胞的凋亡。

6.4 促进成骨细胞增殖和分化,促进 I 型胶原的合成:梁克玉等^[33]发现补肾中药可促进 I 型胶原 mRNA 的表达,而 I 型胶原是成骨过程中重要的基质成分。

6.5 降低骨转换率:绝经后骨质疏松症以高转换率为特点,骨丢失加速。有学者通过原位杂交观察与成骨细胞和破骨细胞有关的基因,发现有些中药能通过降低相关基因表达使骨转换率下降。

6.6 调节微量元素平衡:微量元素是机体很多具有生物生化功能酶的组成部分,在骨组织代谢中起重要作用,微量元素也可以通过多重环节对骨代谢产生影响。毛平等^[34]实验证实补肾中药能调节体内微循环的微量元素平衡。

7 存在的问题与展望

骨质疏松症近 10 年来在临床和实验研究方面作了大量工作,有了较大的进步。但目前的研究仍然存在一些不足之处。(1)骨质疏松模型的选择,目前大多数研究者以去势和灌吸药物(糖皮质激素、维甲酸、羟基脲)造模,这些模型从不同侧面揭示了骨质疏松症的本质。中医认为“骨痿”的发生是复杂的多因素的结果,并与地域环境及自身等方面相关,而单一的藥物或

去势所制造的模型与实际的病理生理的变化难以相符。而中医强调辨证论治,因此在动物模型的研制中,就应做到病证结合,只有选择符合中医病证的模型,方是进行中药治疗研究的前提。(2)对中药复方的研究较多,但成果零乱重复,建议加强协作,从更广更深更高水平上集中研究。(3)对单味药的研究较少,应加大研究力度,研究出防治骨质疏松的有效成分,有效单体。(4)目前骨质疏松症实验观察指标,多以骨静力学、动力学参数、抗弯力等指标为主,针对反映细胞水平的骨代谢的研究较少,应加强从细胞水平的实验研究。(5)对治疗方法的研究,目前的临床和实验研究多以“肾主骨”的理论从补肾壮骨的角度较多,虽然对脾肾双补、气血同补和肝肾同治的方法有一定研究报道,但仍然欠缺。中医认为“骨痿”的发生发展与肝肾脾气血的关系密切。今后应加强此方面的研究。(6)临床研究病例偏少,缺乏随机双盲对照,缺乏统一的辨证分型标准和疗效评定标准,缺乏长期治疗观察报道。临床研究要取得新的突破,必须规范化标准化,今后应在这方面加强工作。

参考文献

- 1 刘日光,赵瑜,沈冯君,等.两种不同补肾方法治疗去卵巢大鼠骨质疏松症的对比研究.中国中医骨伤科杂志,2003,1(1):12-15.
- 2 刘忠厚主编.骨质疏松症学.北京:科学技术出版社,1993:234-235,295-297.
- 3 张贵有.老年性骨质疏松症中医证治探讨.浙江中医学院学报,1996,20(1):8-9.
- 4 王文健.肾主骨理论与中西医结合杂志治疗骨质疏松症的研究.中国骨质疏松杂志,1998,4(1):44.
- 5 朱晓峰,张荣华.血瘀与原发骨质疏松的关系.中医药研究,2002,18(5):10-11.
- 6 许书亮,张永保.骨质疏松症的辨证分型与治疗.中国中医骨伤科杂志,1995,3(1):30-32.
- 7 罗国良.绝经后骨折与骨质疏松症102例中医治疗.中国骨伤,1996,9(2):33-34.
- 8 谢可永,赵光复,吴诚德.补肾益精法治疗骨质疏松症的临床观察.中医杂志,1986,27(6):40-41.
- 9 刘传真.中药治疗老年类风湿关节炎所致骨质疏松症的临床研究.中国骨伤,1993,6(1):17-20.
- 10 林玉芬.益肾骨康丸治疗绝经后骨质疏松症48例.福建中医药,2002,3(3):16-17.
- 11 丁桂芝,张忠兰,周勇,等.补肾健骨胶囊治疗绝经后骨质疏松症疗效分析.中国中西医结合杂志,1995,15(7):392-394.
- 12 谢雁鸣,张方直,周文泉,等.补肾生髓胶囊治疗肾阳虚证原发性骨质疏松症的临床研究.中国中西医结合杂志,1997,17(9):526-530.
- 13 邓伟民,贺扬淑,冯永佳.补肾中药治疗绝经后骨质疏松症疗效分析.中国骨质疏松杂志,1997,3(1):64-67.
- 14 危剑安,陈训华,李承军,等.肾虚骨痛胶囊对绝经后妇女骨密度的影响.中医杂志,1995,36(9):548-550.
- 15 秦腊梅,肖永华,周丽珍,等.4味中药对体外培养成骨样细胞增殖的影响——对通补强骨方中主要组成药物的研究.中国实验方剂学杂志,2002,8(2):18-21.
- 16 郭昭庆,党耕町,王志国,等.氟化钠及续断组方对成骨细胞增殖的影响.中华骨科杂志,1998,18(2):84-87.
- 17 马克昌,高子范,张灵菊,等.骨碎补抗骨质疏松的实验研究.中国中医骨伤科,1993,(2):8-11.
- 18 李隆敏,周樱,邵幸暑,等.丹参酮防治绝经后骨质疏松症.中国骨质疏松杂志,1996,(1):78.
- 19 李朝阳,吴铁,李青南,等.蛇床子素对去卵巢大鼠近侧胫骨代谢影响的定量研究.药理学学报,1996,(5):327-332.
- 20 廖进民,李青南,吴铁,等.仙珍骨宝防治激素所致大鼠骨质疏松的实验研究.中成药,1996,(7):33-35.
- 21 姚青芬,陈慕莲.仙灵真宝治疗骨质疏松大鼠的实验研究.中国骨质疏松杂志,1995,(2):170-172.
- 22 王洪复,陈慕莲,金慰芳,等.富钙补肾中药对卵巢摘除大鼠骨质疏松的防治作用.上海医科大学学报,1998,(1):43-46.
- 23 郑洪新,崔家鹏,刘景峰,等.肾虚骨质疏松症病理机制及补肾方药对其防治作用的实验研究.中国医药学报,1998,(4):22-25.
- 24 陶有略,方亮,叶大付,等.黔岭囊合剂对大鼠卵巢切除诱发实验性骨质疏松症的影响.中国中医骨伤科,1996,(6):9-12.
- 25 李澎涛,王新月,王鑫国,等.益髓胶囊对老年大鼠骨质形态学及其相关机制的影响.中医杂志,1997,38(4):237-239.
- 26 史炜镔,杜宁,符诗聪,等.中药对去势兔骨代谢影响的骨计量学研究.中国中医骨伤科,1996,(4):8-12.
- 27 罗为民,符诗聪,杜宁,等.健脾补肾法防治绝经后骨质疏松症的计量学研究.中国中医骨伤科,1995,(2):1-4.
- 28 李浩钢,吴军豪.脾肾同补防治骨质疏松的实验研究.上海中医药杂志,1998,(9):45-47.
- 29 李芳芳,李恩,陈永春,等.补肾方剂防治骨质疏松作用的拆方研究.中国骨质疏松杂志,1998,4(2):60-61.
- 30 张新民,沈自尹,王文健,等.补肾法对雌性老年大鼠骨质疏松作用的探讨.中医杂志,1998,39(6):366-368.
- 31 刘和娣,李恩,崔灵光,等.补肾方药对不同年龄女性多指标及骨密度的影响.中国中西医结合杂志,1997,17(11):671-672.
- 32 杜靖远,沈霖,杨家玉,等.补肾密骨液对大鼠卵巢切除诱导的实验性骨质疏松症的影响.中华骨科杂志,1996,16(7):462-464.
- 33 梁金玉,魏玉玲,郭邦富,等.中药增骨I、II、III号序贯法治疗绝经后骨质疏松症——附120例临床观察.中医正骨,1999,11(1):9-10.
- 34 毛平,陆光伟,周志锦,等.六味地黄丸对“阳虚”动物模型各个脏器组织元素含量的影响.中国中药杂志,1993,18(11):690-692.

(上接第356页)

痰;定喘为经外奇穴,治喘奇效;募穴气会膻中清肺化痰,宽胸利膈;天突利咽以调肺气。胸背募膻配穴,阴病治阳,阳病治阴而达阴平阳秘。敷贴后皮肤刺激轻、无明显不良反应,表明其安全性更高,依从性更好,更符合现代临床治疗需。

参考文献

- 1 褚东宁,楼金吐,贾桂变,等.伏贴膏治疗支气管哮喘205例临床观察.浙江中西医结合杂志,2001,11(8):506-507.

- 2 毛林燕,褚东宁,沈国兴,等.咳喘巴布膏药材提取工艺的研究.中国药业,2003,12(8):206-207.
- 3 中华人民共和国卫生部药政司.中药新药治疗哮喘的临床研究指导原则.中国医药学报,1988,8(6):6-10.
- 4 沈自尹,王文健整理.中医辨证论治参考标准.中西医结合杂志,1986,6(10):598.
- 5 中华医学会呼吸病学分会.支气管哮喘防治指南.中华结核和呼吸杂志,1997,20(5):261-267.
- 6 全国儿科哮喘防治协作组.儿童哮喘防治常规(试行).中国实用儿科杂志,1999,14(8):503-505.
- 7 李明华主编.哮喘病学.北京:人民卫生出版社,1998:258-259.