

综 述

中医药对绝经后骨质疏松症的现代研究进展

支英杰* 谢雁鸣*

[关键词] 绝经后骨质疏松;研究进展;中医药

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis PMOP) 与老年性骨质疏松症, 同属于原发性骨质疏松症, 又分别称 I 型骨质疏松症和 II 型骨质疏松症。其特征是全身性的骨量减少, 骨组织微结构破坏, 以致骨质疏松性骨折后的死亡率、致残率及医疗费用的增加, 已为世界所公认。本文就近几年来, 中医药对 PMOP 的现代研究进展综述如下。

1 中医药对 PMOP 的基础研究

中药治疗 PMOP 的治疗特点是着重于整体的调节, 主要通过调动机体内在因子, 作用于 PMOP 发病的多个环节, 最终达到抑制骨吸收和增加骨形成的功效。疗效机制^[1]是多组分、多环节、全方位、多靶点的调整作用。大量的基础研究证实, 中药治疗 PMOP 是有效而可行的, 现代药理学研究已经证明^[2]中药可以作用于机体骨代谢的多个环节。

1.1 调节人体的钙、磷代谢, 改善肠道对钙的吸收、纠正负钙平衡及激素失衡

中药可以通过调节机体内环境微量元素平衡等作用抑制骨吸收, 使骨结构力学特性得以加强, 从而起到对血中钙调节激素及骨代谢指标的影响。刘剑刚等^[3]观察骨碎补总黄酮不同剂量下对动物骨密度的作用及对血钙、血磷水平的影响。并得出骨碎补总黄酮具有增加动物骨密度作用, 提高血钙含量, 促进骨的形成, 对化学刺激引起的疼痛和对热传导刺激引起的疼痛反应有显著抑制作用的结论。

1.2 调节下丘脑-垂体-卵巢轴的功能^[4], 提高或维持绝经后妇女体内性激素水平或发挥类激素样作用

中药调节血清中雌激素及靶器官上雌激素受体的作用, 主要体现在提高 CT₂雌二醇 (E_2)、1,25-(OH)₂D₃, 并对生长激素 (GH)、卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 亦有相应提高的调节作用。王新祥等^[5]采用了未经任何提取的葛根, 观察其对去卵巢骨质疏松模型小鼠的骨密度和骨组织构造的作用。骨密度检测表明, 低剂量葛根显著抑制了雌激素缺乏所致股骨骨密度的下降, 中剂量葛根完全抑制了这种下降, 葛根高剂量组与正常组相比, 显著增加了骨密度, 其作用强度与 E_2 相当。

1.3 增加成骨细胞增殖分化活性, 抑制破骨细胞增殖分化活动, 防治异常骨丢失

谢雁鸣等^[6]对骨碎补总黄酮、淫羊藿总黄酮及菟丝子总黄酮对成骨细胞体外培养影响进行了比较研究。结果 3 种中药总黄酮对成骨细胞活性都有促进作用, 其中骨碎补总黄酮最为广泛, 淫羊藿总黄酮次之, 菟丝子总黄酮最差。肖柳斌^[7]等研究中药丹参水提液能有效提高骨的重量和骨质的含量, 减少骨髓腔中脂肪的含量, 升高碱性磷酸酶和高密度脂蛋白含量, 且丹参组有明显的护肝及对抗骨丢失作用, 其作用与秋水仙碱相当。

此外, 中药还可以通过激活小肠 1 α 羟化酶的活性, 促进维生素 D 转变为活性维生素 D₃ 等。目前, 中药在治疗 PMOP 方面取得了较大进步, 其他单味中药, 诸如黄芪、牛膝、鹿茸、杜仲、蛇床子等亦有相应的研究报道。中药的作用机制与西药不同, 它是通过机体全身调节, 使机体的激素水平从失衡状态恢复正常而维持机体钙、磷及骨代谢, 从而纠正微量元素的失衡。单味中药在防治 PMOP 虽有一定的发展空间, 但在单味中药实验研究中仍有许多^[8]诸如中药质量标准化参差不齐, 研究重复性有待提高; 对单味中药的研究尚不够深入, 缺乏协作和更深入的研究; 实验条件和水平参差不齐, 实验研究的可比性差; 动物模型尚无统一标准; 实验研究中所选观察指标较单一; 研究方法较单一, 缺乏对器官、细胞学或分子水平的深入研究。

2 中医药对 PMOP 的临床研究

谢雁鸣等^[9]对中医药治疗绝经后骨质疏松的疗效及安全性进行了系统评价。在电子检索了 MEDLINE (1966~2003 年)、EMBASE (1974~2003 年)、Cochrane Library 2003 年第 4 期的 Controlled Trials Register, Current Controlled Trials, The National Research Register 中国生物医学文献数据库 (1978~2003 年) 和中文科技期刊全文数据库 (1977~2003 年)、中文学术期刊全文数据库 (1994~2003 年), 并手工检索相关领域杂志。检索截止至 2003 年 11 月。所有检索均不受语种限制。纳入以绝经后妇女为研究对象, 比较中医药与其他疗法疗效的随机或半随机对照试验, 评价纳入研究的质量, 并用 RevMan 4.2 软件进行 Meta 分析。共纳入 33 个研究, 包括 2337 例患者和 27 种中药。部分中药或中西医结合治疗对提高患者骨密度、 E_2 、血清钙可能有一定疗效。中药治疗未发现明显的副作用。但中医药治疗 PMOP 的疗效证据仍十分有限, 尚需更多高质量研究以增加证据的强度。

2.1 中药单体及中成药加减化裁

有研究表明^[10], 补肾中药可使 E_2 向雌醇转化增强, 使内源性 E_2 浓度升高, 调节下丘脑-垂体-性腺轴, 改善内分泌功能, 调整内环境; 可使酸性黏多糖类物质增加, 骨机质增多, 分解减少, 提高骨骼抵抗外力冲击的能力, 并能提高骨中矿物质含量及血清骨钙素, 增加骨内无机元素含量, 抑制 IL-6、TNF- α 等骨吸收因子, 减少破骨细胞性骨吸收。部分补肾中药本身具有性激素样作用, 可调节下丘脑-垂体-性腺轴功能。李俊华^[11]等选取绝经后女性骨质疏松患者 40 例, 测定血清标本中 IL-4、IL-6、IL-10、雌激素的含量。结果显示用药前与用药 30 天后患者血清中 IL-4、IL-6、IL-10 含量有差别。并得出葛根素可以在一定程度上可作为绝经后女性骨质疏松的治疗药物的结论。阳波等^[12]将 58 例 PMOP 患者随机分为基础治疗组、激素组 and 黄芪组。所有患者给予钙尔奇 D 片剂口服, 每天 1 片, 激素组加服雌激素治疗, 黄芪组加服黄芪煎液。治疗后 3 个月和 6 个月评定显示黄芪组治疗后腰椎和股骨骨密度显著增高, 肾虚症状评分显著降低, 血清钙、血磷显著升高, 血骨钙素及碱性磷酸

酶水平显著上升。得出结论:黄芪治疗可以有效阻止绝经后骨质疏松患者骨量丢失,改善肾虚症状,可能是通过促进骨形成、减少骨质破坏而达到骨量增加。

左归丸为张景岳所创之方,具有滋阴补肾的功效。左归丸从“精不足者,补之以味”的原则组方,不仅补肾阴,而且填精血、益骨髓。方中熟地黄、山茱萸补肝益肾阴,龟甲胶、鹿角胶补精血、调阴阳,菟丝子、枸杞子滋补肝肾,山药健脾和胃,牛膝强壮筋骨,续断、杜仲、狗脊补肝肾、强筋骨、通血脉、续伤折,黄芪、白术、白芍补脾益胃,砂仁理气醒脾、防诸药滞脾胃碍胃,生甘草调和诸药。诸药合用,共奏滋肾填阴,温阳补脾益肾之功。朱鹏^[13]运用左归丸加味治疗 PMOP 47例,结果显示,补脾益肾药能增加网状内皮系统的功能,提高机体的免疫力,提高动物性腺对促进性腺激素的反应性。

2.2 辨证施治

中医药治疗骨质疏松症主要以补肾壮骨、补肾健脾、活血化瘀 3 个理论来指导用药,并从整体方面进行调节。谢雁鸣^[14]等 520 例原发性骨质疏松症患者根据临床流行病学调查和调查问卷的方法,采用描述性统计、聚类分析和决策树等数据挖掘技术对横断面调查数据进行分析,认为原发性骨质疏松症主要证候因素为阴虚、阳虚、气虚、气滞、湿浊和血瘀,常见证候为肾阳虚证、肾精不足证、肾气虚证、肾阴阳两虚证、脾肾阳虚证、肾阴虚证和肝肾阴虚证。

2.3 院内或自制中药制剂

许多医生从临床实践中总结出来的自制中药制剂在防治 PMOP 方面也取得了一定的进展。诸如,补肾健脾汤、补肾健骨汤、补肾活血汤、二仙养骨方等等,虽然名字各异,但都是从肾、脾论治,在临床中也取得了较好的疗效。文朝等^[15]观察中药壮骨胶囊治疗 PMOP 的临床疗效。方法:将 60 例患者随机分为两组。治疗组(30 例)用壮骨胶囊治疗,对照组(30 例)用强骨胶囊治疗,疗程均为 3 个月。结果治疗组主要症状有明显改善,肾虚积分均有明显下降;实验室检查血清骨钙素显著上升,尿吡啶酚显著下降。得出壮骨胶囊具有促进骨形成和抑制骨吸收的作用,对防治骨质疏松症有较好疗效的结论。

3 PMOP 的证候学相关研究

3.1 PMOP 的中医症状学研究

PMOP 患者最常见的症状是全身性骨痛,究其原因是骨内压增高。病理改变由于单个骨小梁的骨折(显微镜下可见),并不可避免地伴有血窦损伤,导致骨内的瘀血,由于容积增加而使骨内压升高,使患者感觉到疼痛。但由于这种疼痛早期不很明显,多数患者可以忍受,而且现在相关研究也表明,骨痛并不是 PMOP 唯一的症状。马荣连等^[16]在评价推拿对脾肾两虚型 PMOP 的骨密度(骨密度)及衰老症状的影响时,将多项衰老症状作为观察疗效指征,症状有腰膝酸软,畏寒肢冷,疲倦乏力,五心烦热,头晕健忘,失眠多梦,耳鸣耳聋,气短,心悸,自汗盗汗,纳差,便溏,尿余沥,夜尿频,性功能减退,脱发,白发,齿脱齿摇。

3.2 PMOP 的中医辨证分型诊断标准

PMOP 是一种多因素多环节所导致的全身代谢性骨病,但目前尚缺乏 PMOP 有针对性、公认的辨证分型标准,从 1 个分型到 7 个分型,标准不一。由于 PMOP 虚证与瘀证居多,也有人参照 1986 年全国中西医结合虚证与老年病研究专业委员会修订的《中医虚证辨证参考标准》^[17]及 1986 年第二届全国活血化瘀研究学术会议修订的《血瘀证诊断标准》^[18]进行辨证分型。

根据 PMOP“多虚多瘀”的特点,目前归纳比较多的是四型辨证为肾精亏损型、脾胃虚弱型、肝血亏虚型、瘀血阻络型。夏东胜等^[19]对 101 例 PMOP 患者的中医证候进行科学的统计与分析,采用中医基本证候独立诊断的方法,将纳入病例进行中医辨证,应用数理统计方法进行资料处理,结果提示,PMOP 的中医临床表现以肾虚及脾虚症状多见。也有学者^[20]在对 2068 例 PMOP 患者进行骨密度测定后,发现肾虚证患者骨密度明显降低,临床调查也发现,所有 PMOP 患者都有程度不同的肾虚髓亏证存在。有研究对 91 例 PMOP 患者根据中医辨证分型的标准进行辨证分型,发现绝经后女性骨质疏松症中医证型以肝肾阴虚型最多,依次为肾阴虚型、肾阳虚型、脾肾阳虚型、脾胃虚弱型。同时认为绝经后女性骨质疏松症主要症状为腰膝酸软或疼痛。

3.3 PMOP 不同证型与客观指标的相关性研究

3.3.1 内皮素(ET)可作为气滞血瘀证的微观检测指标 内皮素是近年来发现的血管活性肽和低分子具有细胞信使样作用的生物活性物质。血管内皮细胞均可合成,自分泌、旁分泌和循环内分泌的形式,发挥其广泛的生物学效应。李中万等^[21]将 130 例 PMOP 患者中,根据中医辨证分型的原则分为肾阳虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、气滞血瘀 4 种不同证型。应用酶联免疫法测定患者 E₂、ET 并分析 PMOP 患者 ET-1、骨密度、E₂ 在不同证型间的关系。结果发现,ET-1、骨密度、E₂ 在气滞血瘀组与肾阳虚衰组中均存在着显著的差异;气滞血瘀组 ET-1 与其余 3 组比较明显增高,且均具有显著差异。ET 可作为区别气滞血瘀型 PMOP 与其他 3 型的客观物质指标,因此在进行对 PMOP 辨证分型过程中,可把 ET-1 作为气滞血瘀证的微观的检测指标。

3.3.2 一氧化氮(NO)与不同证型的关系 NO 对骨有重要的双向调节作用。近几年,NO 在组织细胞、机体衰老及骨质疏松发展过程中作为信息分子的生理作用逐渐被研究者所重视。NO 参与骨质疏松的病理生理过程,动物实验及细胞离体培养实验表明骨质内 NO 含量降低,骨吸收增强,骨丢失增加。骨质内 NO 含量升高,骨吸收抑制,骨量增加^[22]。许多研究还表明破骨细胞及破骨细胞前体、成骨细胞均能表达一氧化氮合成酶(NOS),NOS 的激活受 Ca²⁺和钙调蛋白或细胞因子和内毒素诱导。NO 在骨组织中除参与细胞内的信息传递外,在细胞间的信息传递中亦发挥着重要的调控作用,从而对骨重建过程进行调控。李中万等^[23]将 130 例 PMOP 患者根据中医辨证分型的原则分为肾阳虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、气滞血瘀 4 种不同证型。应用硝酸还原酶法测量 NO 的含量,结果显示 NO、骨密度、E₂ 在气滞血瘀组与肾阳虚衰组中均存在着显著的差异。

3.3.3 性激素水平与不同肾虚证型的内在联系 叶日乔等^[24]选择 88 例肾虚证患者为研究对象,其中肾气虚组 37 例,肾阴虚组 29 例,肾阳虚组 22 例,另设对照组 30 例,同步检测骨密度、血清睾酮(T)和雌二醇(E₂),计算 T/E₂ 并进行统计学分析。结果 PMOP 患者骨密度随肾气虚、肾阴虚、肾阳虚依次下降,其中肾阳虚组较对照组和肾气虚组显著下降(P<0.01);结果表明 PMOP 患者骨密度随肾气虚、肾阴虚、肾阳虚依次下降,不同肾虚证型组骨密度变化均为 T_{roth}>Neck>Ward PMOP 患者性激素 T 水平的变化按肾气虚、肾阴虚、肾阳虚逐渐升高,而 E₂、E₂/T 则逐渐降低;骨密度和性激素水平反应了肾虚程度,即依肾气虚、肾阴虚、肾阳虚逐渐加重;骨密度测定值和性激素水平的变化可作为 PMOP 不同肾虚证型的客观评价指标,并为 PMOP 患者不同肾虚证型的治疗效果的观察提供参考依据。

3.3.4 血液流变学相关指标与血瘀型 PMOP 之间的联系 睦承志等^[25]从血液流变学和微循环等方面证实“血瘀”是 PMOP 的主要病机之一。对 60 例 PMOP 患者进行“血瘀”临床表现综合评分,并进行甲襞微循环、血液流变学等检测,与 30 例健康妇女进行对照研究。结果显示,PMOP 患者的“血瘀”临床表现综合评分、甲襞微循环评分、血液流变学的 11 项指标均较健康妇女高,有显著性差异 ($P < 0.01$)。说明 PMOP 患者,存在着“血瘀”的客观性病理变化,另一方面也印证了“血瘀”是引起 PMOP 的主要病机之一。王阶^[26]等证明了客观指标对血瘀证贡献度的排列为内皮素 $>$ 血红蛋白 $>$ 纤溶酶原激活物 $>$ 一氧化氮。

3.3.5 骨保护素、核因子 κ B 受体活化因子配体在 PMOP 不同中医证型间变化的内在关系 黄宏兴等^[27]根据中医辨证分型的原则将 108 例 PMOP 患者分为肾阳虚组、肝肾阴虚组、脾肾阳虚组、气滞血瘀组,组间在年龄分布、绝经年限及体质指数有可比性 ($P > 0.05$)。采用双能 X 射线骨密度仪测量第 2~4 腰椎椎体侧位的骨密度。采用 ELISA 法测定患者雌激素、骨保护素、核因子 κ B 受体活化因子配体的水平,应用方差分析方法分析 PMOP 患者骨保护素、核因子 κ B 受体活化因子配体、骨密度和雌激素在不同证型间的关系。结果骨保护素、核因子 κ B 受体活化因子配体、核因子 κ B 受体活化因子平衡关系的破坏与 PMOP 的发生发展有关,肾阳虚损,瘀血阻滞”病机转变可能是 PMOP 病理演变的一个重要环节。血清骨保护素、核因子 κ B 受体活化因子配体水平有可能作为区别 PMOP 气滞血瘀型与其他 3 型的客观检测指标。

4 小结

骨质疏松症的最大危害在于骨折,骨质疏松性骨折后的死亡率、残废率及医疗费用的增加,已为世界所公认。骨质疏松症的发生是由骨量正常 骨量减少 骨质疏松,其中骨量减少阶段是由骨量正常向骨质疏松症发展的中间阶段,即非线性区,它存在着可逆和不可逆两种趋势。因此,要预防骨质疏松症,就要充分意识到骨量减少的危害性,在骨量减少阶段积极地采取相应的措施,给机体不断引入负熵,延缓骨量的继续减少或使骨量有所改善,从而预防骨质疏松症。虽然中医药在研究条件方面仍需完善,但大量基础研究和临床研究已证明,中药对骨质疏松症的防治作用是行之有效的,尚未发现明显的副作用,具有一定的推广意义,但尚需更多高质量研究增加疗效证据的强度。

参考文献

- [1]段水竹. 中医药防治绝经后骨质疏松症的实验研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 12(6): 643-645.
- [2]尹君, 李根林, 杜志谦. 补肾方药治疗骨质疏松症的研究进展 [J]. 中医正骨, 2009, 21(4): 20-22.
- [3]刘剑刚, 谢雁鸣, 赵晋宁, 等. 骨碎补总黄酮胶囊对实验性骨质疏松症和镇痛作用的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(5): 31-34.
- [4]阮曰甘, 阮氏心顺. 中医治疗绝经后骨质疏松症的现状概述 [J]. 中医药导报, 2007, 13(1): 81-83.
- [5]王新祥, 张允岭, 吴坚, 等. 葛根对骨质疏松模型小鼠骨密度和骨组织构造的作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(5): 349-354.
- [6]谢雁鸣, 秦林林, 于向东, 等. 骨碎补、淫羊藿、菟丝子总黄酮对成骨细胞体外培养影响的比较研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(7): 22-24.
- [7]肖柳斌, 刘国雄, 王晖. 丹参水提液对抗大鼠泼尼松性骨质

疏松的作用研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(1): 94-96.

- [8]李远志. 单味中药防治原发性骨质疏松症的实验研究综述 [J]. 内蒙古中医药, 2009, (3): 94-95.
- [9]谢雁鸣, 朱芸茵, 吴泰相. 中医药治疗绝经后骨质疏松的疗效及安全性系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(1): 29-41, 75.
- [10]纪峰, 李沛. 针灸在绝经后骨质疏松症中的临床应用与思考 [J]. 中国民间疗法, 2005, 13(6): 64-65.
- [11]李俊华, 潘子毅. 葛根素对绝经后骨质疏松症患者血清 IL-4、IL-6、IL-10 和雌激素水平的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2007, 15(5): 29-30.
- [12]阳波, 杨静. 黄芪对绝经后骨质疏松症患者影响的临床研究 [J]. 四川医学, 2007, 28(3): 291-293.
- [13]朱鹏. 左归丸加味治疗绝经后骨质疏松症 47 例 [J]. 实用中医药杂志, 2006, 22(10): 620-621.
- [14]谢雁鸣, 朱芸茵, 葛继荣, 等. 基于临床流行病学调查的原发性骨质疏松症中医基本证候研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(2): 38-44.
- [15]文朝, 王新, 方楚权, 等. 壮骨胶囊治疗绝经后骨质疏松症的临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(8): 15-16.
- [16]马荣连, 吴云川, 徐小梅. 推拿对脾肾两虚型绝经后骨质疏松症妇女骨密度及衰老症状的影响 [J]. 实用老年医学, 2009, 23(1): 39-41.
- [17]全国中西医结合虚证与老年病研究专业委员会. 中医虚证辨证参考标准 [J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10): 598.
- [18]中国中西医结合研究会活血化瘀研究专业委员会. 血瘀证诊断标准 [J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(3): 129.
- [19]夏东胜, 郭志强. 101 例绝经后骨质疏松患者的中医证候分析 [J]. 北京中医, 2001, (2): 11-13.
- [20]谢林, 郭振球, 姚共和. 绝经后骨质疏松症中医辨证分析 [J]. 中国医药学报, 1999, 14(3): 35-40.
- [21]李中万, 庄洪, 李钊, 等. ET、NO 与绝经后骨质疏松症中医证型关系的临床初探 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2005, 13(1): 5-8.
- [22]张华, 冯新送, 庄洪. 一氧化氮与绝经后骨质疏松症关系的临床研究 [J]. 中医正骨, 2004, 16(10): 7-9.
- [23]李中万, 庄洪, 李钊, 等. ET、NO 与绝经后骨质疏松症中医证型关系的临床初探 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2005, 13(1): 5-8.
- [24]叶日乔, 刘道兵, 贾经汉, 等. 绝经后骨质疏松症患者骨密度及性激素水平与肾虚证得关系 [J]. 中医正骨, 2005, 17(2): 3-6.
- [25]睦承志, 周军, 刘志坤. 绝经后骨质疏松症血瘀病机的客观初步论证 [J]. 中医研究, 2005, 18(1): 30-33.
- [26]王阶, 李建生, 等. 血瘀证量化诊断及病证结合研究 [J]. 中西医结合学报, 2003, 1(1): 21-23.
- [27]黄宏兴, 万雷, 邓伟民, 等. 骨保护素、核因子 κ B 受体活化因子配体与绝经后骨质疏松症中医证型变化的关系 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(10): 1960-1962.

基金项目: 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目 (Z02102)

* 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 (100700)

通讯作者: 谢雁鸣, yj_zh@126.com, (010)64014411 转 3307