

中西医结合防治骨质疏松症的基础与临床研究进展

丁桂芝 刘忠厚 周 勇

摘要 骨质疏松症是一种常见的老年性疾病。据预测,1997年中国骨质疏松患者约为83.9百万人;2010年约为114百万人;2025年约为151.3百万人。采用骨矿仪和中医辨证相结合,方法进行的调查发现,骨质疏松症的发病与肾虚症密切相关。肾虚症患者因肾精亏损,导致骨髓和血化源不足,致骨失髓血充养,出现骨骼脆弱无力,易骨折等症。防治研究多从补肾方面进行。

基础实验研究显示:多种补肾方药对骨质疏松模型大鼠均有明显的治疗作用,可使骨质疏松大鼠的骨量、骨密度、骨组织形态计量学、骨生物力学、骨矿物质与微量元素,软骨和骨胶原生长代谢等方面发生变化,与模型组比较明显提高,治疗后各种生化指标与激素和某些与骨生长有关因子的数值亦有明显改变。

补肾中药临床使用效果和实验研究相似,其独具特色的显著优势就是对临床软弱无力,腰膝酸痛等症改善迅速,明显。许多患者在骨指标无明显改善时,临床症状已经消失,与对照组比较差异有显著性。

目前认为中医药防治骨质疏松症的作用机理,既不同于目前临床上常用的抑制骨吸收的药物(雌激素类),也不同于促进骨生成的药物(成骨剂类),而是标本同治,通过对机体全身性的调节作用,从而达到纠正机体激素失衡和钙平衡作用的功效。即抑制骨吸收,又促进骨生成。其作用可能是通过:①类性激素样作用;②升高体内 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平;③直接促进成骨细胞增殖;④对破骨细胞有明显的抑制作用;⑤可增加肠粘膜对 Ca^{2+} 的吸收利用;⑥调节体内内环境微量元素的平衡,促进骨生成;⑦改善骨基质的分子结构,使骨机构力学特性得以加强等方面而加以实现的。

1 骨质疏松症概况

骨质疏松症是一种随着增龄出现的常见老年性疾病,随着世界人口老龄化的来临,骨质疏松症以及由其而引起的骨折发病率迅速增加。据我国部分省市统计,60岁以上老年人骨质疏松症发病率约为59.87%^[1]。每年骨质疏松症而并发骨折的发病率约为9.6%^[2],并有逐年升高的趋势。根据中国国家统计局1994年10月公布的人口抽样调查数据以及中国国家统计局人口与人口就业统计司公布的中国60岁以上老人以3.2%年的速度增长,中国老年学会骨质疏松学会预测1997年中国骨质疏松症患者人数约为83.9%百万人(发生率占全国总人

口数6.6%下同);2010年约为114百万人(占3.2%);2025年约为151.3百万人(占9.9%)。每年因骨质疏松症而并发骨折的人数也将以两位数的增长率而居高不下,将成为未来医疗和社会的重大问题。

2 中西医结合治疗骨质疏松症的理论基础

骨质疏松症是一种以骨量减少和骨组织显微结构受损,继而引起骨骼脆性增加和骨折危险性增高的系统性骨骼疾病^[3]。其临床主要表现为骨骼疼痛,龟背出现,骨折发生。发病机理目前尚未完全确定,但西医认为与雌激素缺乏,衰老,营养不良性疾病,体力活动减少,阳光照射不足及不良嗜好有关。治疗多采用雌激素、VitD、钙剂、降钙素、氟制剂等,虽有一定疗效,但也存在着副作用较多,价高,不适合中国国情等情况。虽然祖国医学中以往并没有“骨质疏松症”的名称,但在历代出版的中医文献中却有许

作者单位:430022 武汉同济医科大学附属协和医院(丁桂芝 周勇,目前在英国 London Landis 大学进行访问研究);北京市中日友好医院(刘忠厚)

多对骨质疏松症类似疾病症状的描述。认为衰老的发生与“肾虚”有关。如黄帝内经中就有“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也;……其充在骨”。“肾生骨髓”,“肾之合骨也”的记载。对男女衰老的发生认为是“天癸竭,精少,肾脏衰”的结果。以致病人出现牙齿脱落,个子变矮,驼背等一系列类似骨质疏松症的临床表现。最近出版的高等中医院校教材中则有了骨质疏松症的正式记载^[4],认为“肾主藏精,其充在量,肾阴不足则骨无以充,故骨骼疼痛酸楚,而甚者可见骨折”。近年来,许多学者利用骨矿仪结合中医辨证对健康人群和肾虚证患者进行调查研究后,进一步证实了祖国医学中关于肾藏精、主骨及人体壮盛衰老与肾有关理论的正确性和科学性^[5]。发现随着年龄的增长,肾虚证的发生率逐渐升高,人体骨骼中骨矿含量却逐渐减少,肾的盛衰与骨矿含量密切相关^[6]。老年人骨折的发病率随肾虚证发病率的升高而呈上升趋势。研究结果显示,骨质疏松症的发病原因与肾虚证密切相关,肾虚证患者因肾精亏损,导致骨髓和血化源不足,致骨失髓血充养,出现骨骼脆弱无力,易骨折等症^[7]。研究亦证实,中医的脏腑名称虽与西医的脏器名称相同,但其概念并不一致,中医某一脏腑可以包含数个西医脏器的功能,而西医某一脏器的功能,又可能分散在中医的好几个脏腑之中,这是因为中医的脏腑,不单纯是一个解剖学单位,更重要的是一个生理病理学的概念,中医的肾包括了西医的泌尿生理系统,以及部分内分泌,神经系统的功能,作为一组功能单位,肾虚证是以下丘脑—垂体—多个靶腺系统功能紊乱,全身生理机能减退为特征的一种机体反应状态^[7]。

3 中医药治疗骨质疏松症的基础研究进展

目前用来治疗骨质疏松症的中医药组方,多从补肾着手,常用有 1. 滋肾填髓, 2. 补肾壮骨, 3. 温补肾阳, 4. 阴阳双补法等。也有少数组方根据“肚主筋,肝肾同源”。“脾主四肢,主运化”等中医理论采用补肝法或补脾法等进行治疗。

国内目前已能采用多种方法,如去势、维甲酸、肾上腺皮质激素等制做骨质疏松症模型动物,各种相关检测指标测定方法日趋成熟。模型动物可满意显示出临床绝经后或老年性骨质疏松症所具有的骨矿密度下降,骨质疏松脱钙等征象及病理学变化。

中医药防治骨质疏松症近年来研究的一个突出特点,是应用现代医学研究中的各种先进实验方法,验证多种传统方剂或新配方的功效及其作用机理进行探讨。刘氏等人^[8,9]观察了补肾方药对地塞米松诱发的骨质疏松症大鼠体内雌激素(E_2)和 $1,25(OH)_2D_3$ 水平的影响,并采用分子生物学基因重组和杂交技术对骨质疏松症大鼠肠道钙结合蛋白 D_9K 基因及其信息核糖核酸(mRNA)水平及使用补肾中药治疗后的变化进行了研究。其结果显示:骨质疏松症大鼠 E_2 和 $1,25(OH)_2D_3$ 水平较低,通过补肾方药治疗后, E_2 和 $1,25(OH)_2D_3$ 水平得到回升,骨质疏松明显改善。其机理可能是通过纠正地塞米松对 $CaBP-D9K$ 基因转录的抑制作用,增加肠道 $CaBP-D9K$ mRNA 水平,进而增加 $CaBP-D9K$ 的含量,而促进肠道钙的吸收。补肾中药并具有抑制环加氧酶的作用,从而抑制(或减少)前列腺素(PGE_2)的合成。采用淫羊藿、杜仲、胡桃肉为主药制成的补肾剂对体外培养的成骨细胞的增殖有明显的促进作用^[10],中药 BK 浸膏也能明显促进成骨细胞的分化^[11]。对从新生兔四肢长骨中分离的破骨细胞体内培养发现,黔岭藿对破骨细胞有直接的抑制作用^[12]。我们自己的研究亦发现,使用补肾方剂治疗可以阻断或治疗卵巢切除和维甲酸造成的大鼠骨质丢失,各项骨检测指标明显好于模型组,差异有显著性。部分骨指标如骨小总体积、骨小梁百分比、平均骨小梁宽度、酸性粘多糖面积均值、百分比均值明显高于使用雌激素、可乐定(TRIDIN)作为对照组治疗的大鼠,差异有显著性^[13,14]。治疗后大鼠骨载荷、骨挠度、骨强度、变形位能、弹性模量等生物力学指标明显好于模型组^[15]。在观察补肾方剂对骨肉瘤细胞(SaOS₂)细胞系和人颅骨细胞(HBC125)细胞

系增殖、分化影响的实验研究中发现,使用补肾方剂后细胞内 H_2 渗入 DNA 量上升,特异性碱性磷酸酶(ALP)含量高于对照组,有明显促进成骨细胞增殖与分裂的作用。在对去势大鼠骨胶原变化的研究中发现,骨质疏松症大鼠中 0.5N 乙酸可溶出胶原大大高于正常骨质,染色切片实验发现,中药治疗去势骨质疏松症大鼠的骨胶原发生了与使用雌激素治疗大鼠完全不同的变化,中药治疗后骨小梁胶原纤维有序性明显恢复,纤维长度加长,纤维分布方向性增强^[16]。

4 中医药治疗骨质疏松症的临床研究进展

中医药防治与骨质疏松症相类似临床症状的骨痿、骨痹症已有千余年的历史,临床应用广泛,但有目的的将其用于防治骨质疏松症的对照性研究方面,却仍是几年的事。从报道的各组对照研究显示,中医药治疗独具特色的一个显著特点就是对临床软弱无力、腰腿疼痛、腰膝酸软等骨质疏松症症状改善明显,迅速,许多患者在骨指标尚无明显改善前,临床症状已经缓解或消失^[17]。中医药治疗与西医药治疗的不同之处见附表。

附表 中医药与西医药治疗的不同之处

	西医药	中医药
药物组成	单味化有效成份或叠加组成	单味或多种植物药组方
治疗原则	强调治“病”,因病下药	强调治“病人”辨证施治,综合调理、着重改善着眼局部(如是否能增加骨量)
副作用	副作用明显	无明显毒副作用
远期疗效	某些药物如氟化物、双磷酸盐、雌激素类)长期应用仍有争议	长期应用无明显后顾之忧,但仍需对各种不同组方的制剂进行长期观察

5 中西医结合防治骨质疏松症作用机理研究进展

目前认为中医药治疗骨质疏松症的机理即不同于临床上常用的抑制骨吸收药物(雌激素类),也不同于促进骨生成的药物(氟制剂类),

而是标本同治,通过对机体全身性的调节作用,使患者下丘脑—垂体—多个靶腺轴,以及植物神经系统和免疫功能的紊乱恢复。简而言之,中医药防治骨质疏松症是一种对机体整体的调整过程,作用于多个环节,从而达到纠正机体激素失衡和负钙平衡作用的功效。治疗效果上显示其即能抑制骨吸收,又促进骨生成。其作用可能是通过以下机制实现的:

5.1 类性激素样作用。服用某补肾方剂治疗后,可发现模型动物和患者血中 E_2 浓度上升。有些药物服用后,虽无 E_2 上升趋势,但患者临床症状改善及各项骨代谢生化指标变化类似于使用雌激素治疗组^[18]。这种使用的发生可能是通过兴奋垂体—肾上腺轴或性腺轴的功能实现的,也可能与补肾方剂可以增加或提高性腺上雌激素受体数量及敏感性有关^[19]。

5.2 升高体内 $1,25(OH)_2D_3$ 水平。中药治疗后,可使模型动物或患者血中 $1,25(OH)_2D_3$ 水平回升,这种作用的发生可能是直接或间接的提高肾脏 1α 羟化酶的活性,使 $1,25(OH)_2D_3$ 分泌增加。

5.3 中药对成骨细胞增殖分化具有直接促进作用,使成骨活动增强。

5.4 中药对破骨细胞增殖分化具有直接抑制作用,使破骨活动减弱。

5.5 增加肠道对 Ca^{++} 的吸收利用。补肾中药可增加肠道内 CaBP-D9KmRNA 水平,进而增加 CaBP-D9K 的含量,从而改善肠道对钙的吸收,纠正体内负钙平衡状态。

5.6 调节体内环境微量元素的平衡促进骨生成。实验研究已发现许多中药中含有丰富的各种微量元素,这些元素又是机体大部分具有各种生物功能和生化功能酶的组成部分,某些传统补肾方剂^[20]可能是通过调节机体内环境微量元素的平衡,发挥滋阴补肾作用。

5.7 中药可改变(善)骨质疏松症模型动物骨基质的分子结构,使骨的机械力学性得以加强。

6 问题与展望

6.1 实验研究观察项目不统一,实验使用的多

为小动物(大、小、兔)虽说近年来由于开发新药的要求,已有统一的趋势,但限于各地实验条件和水平,实验研究可比性、重复性较差。

6.2 临床治疗上尚缺乏统一的辨证分型诊断标准和疗效评定标准。缺少双盲对照,多为治疗前后自身对照或任选健康对照组。缺少长期治疗(一年以上)观察的报道。

6.3 对单味药研究尚不够广泛、深入,部分复方制剂也欠精简。

6.4 缺少与其他疗法结合应用(如中医药+针灸、中医药+体疗、中医药+西药)方面的研究。

参 考 文 献

- 1 谢可永. 上海市区老年人骨质疏松症的发病率. 老年学杂志, 1983, 6(3): 28.
- 2 朱汉民. 老年人骨折的流行病学及其对生命质量的影响. 中华老年医学杂志, 1993, 12(3): 165.
- 3 丁桂芝. 骨质疏松症防治进展. 临床内科杂志, 1995, 12(6): 17.
- 4 蒋位庄, 王和鸣主编. 中医骨科学. 第1版, 人民卫生出版社, 1990.
- 5 丁桂芝, 李榕. 从骨矿含量变化规律看肾主骨理论的科学性. 湖北中医杂志, 1991, 15(2): 27.
- 6 赵玉堂, 刘凯军, 李金花, 等. 骨矿含量与肾虚、肾主骨关系的研究. 中国骨质疏松杂志, 1996, 2(3): 19.
- 7 孙孝洪主编. 中医治疗学原理. 第1版, 四川科学技术出版社, 1990.
- 8 刘和梯, 李恩, 余晓旭. 补肾方药对地塞米松诱发的骨质疏松大鼠体内雌激素和 1,25 羟维生素 D₃ 的影响. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(9): 544.
- 9 李恩, 陶静华, 刘和梯, 等. 补肾方药治疗骨质疏松的实验研究. 中国骨质疏松杂志, 1995, 2(4): 65.
- 10 杜靖远, 胡光亮, 夏志道, 等. 补肾密骨液对体外培养新十人鼠颌骨成骨细胞增殖的影响. 骨质疏松研究与防治, 第2卷: 194.
- 11 李洪祥, 郑承东, 郑志仁, 等. 中药 BK 浸膏抗去势大鼠骨质疏松研究. 中国骨质疏松杂志, 1996, 2(4): 73.
- 12 陈坤, 于世凤, 史凤芹. 黔岭馨对体外培养的破骨细胞作用的研究. 中国骨质疏松杂志, 1996, 2(3): 55.
- 13 丁桂芝, 周勇, 李榕, 等. 补肾健骨胶囊防治维甲酸造成的大鼠骨质疏松症的研究. 同济医科大学学报, 1995, 24(4): 285.
- 14 丁桂芝, 周勇, 李榕, 等. 补肾方剂对去势大鼠骨代谢影响的实验研究. 中国骨质疏松杂志, 1996, 2(1): 25.
- 15 丁桂芝, 曾天舒, 周勇, 等. 补肾中药对去势大鼠骨生物力学影响的研究. 中国中医骨伤科, 1995, 3(1): 1.
- 16 蔡国平, 史景熙, 李玉华, 等. 中药治疗对骨质疏松大鼠骨胶原的影响. 骨质疏松研究与防治, 2: 216.
- 17 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): 332.
- 18 李降敏, 周樱, 邵幸署, 等. 丹参酮防治绝经后骨质疏松症. 中国骨质疏松杂志, 1996, 2(1): 76.
- 19 黄艳红, 叶雪倩. 补肾中药片对中国绝经期妇女骨质疏松代谢的影响. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(9): 522.
- 20 毛平, 陆光伟, 周志锦, 等. 六味地黄汤对阴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.

(上接第 74 页)

- 4 Ranney RR. Immunologic mechanisms of pathogenesis in periodontal diseases. J Periodontol Res, 1991, 26(3): 143.
- 5 Fuller K. Osteoclast resorption stimulating activity is associated with the osteoblast cell surface and/or the extracellular matrix. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 181(1): 67.
- 6 Robey PG. Cell mediated calcification in vitro. In: Bonfield E, ed. Calcification in biological systems. Boca Raton: CRC Press, 1992, 108-127.
- 7 Nguyen L. Interleukin 1 β stimulates bone resorption and inhibits bone formation in vivo. Lymphokine-cytokine Res, 1991, 10: 15.
- 8 Roodman GD. Role of Cytokines in the regulation of bone resorption. Calcif Tissue Int, 1993, 53(suppl): 94.
- 9 Herschel H. Stimulation of neonatal mouse calvarial bone resorption by the glucocorticoids hydrocortisone and dexamethasone. J Bone Mineral Res, 1996, 11(10): 1119.
- 10 Jonathan R. PTH: A future role in the management of osteoporosis? J Bone Mineral Res, 1996, 11(4): 440.
- 11 Nancy E. Bone-selective analogs of human PTH(1-34) increase bone formation in an ovariectomized rat model. J Bone Mineral Res, 1996, 11(5): 614.
- 12 Brigitte ES. A new role for the chondrocyte in fracture repair; endochondral ossification includes direct bone formation by former chondrocytes. J Bone Mineral Res, 1996, 11(6): 737.
- 13 Songtao S. The role of type I collagen in the regulation of the osteoblast phenotype. J Bone Mineral Res, 1996, 11(8): 1139-1145.
- 14 Hiroshi K. High extracellular calcium stimulates osteoclast-like cell formation and bone-resorbing activity in the presence of osteoblastic cells. J Bone Mineral Res, 1996, 11(7): 912.