

中医药治疗骨质疏松症研究近况

程栋 龙攀 周海艇 龙荫生(审校)

骨质疏松症是一种涉及到多学科的疾病,特别是进入21世纪,人类寿命的延长和人口的老齡化日趋严峻,由骨质疏松引起的骨折的发生率也明显增加,伴随骨折而出现的合并症,伤残率和病死率均上升,对中老年人的生存造成极大的威胁。因此,已引起世界卫生组织及各国医学界的重视。

关于骨质疏松的危险因素,目前国内外学者较为一致的共识与以下几条危险因素有关:①年龄性别:一般认为女性出现骨质疏松要比男性早10年,有人比较过尺桡骨骨折,45岁组男女比为1:1,而到60岁以后,男女比则为1:10;②遗传因素与体质:一般认为骨量黑人>白人>黄人;③体格:肥胖者的骨量>体瘦者,这与脂肪在激素的转换中起到重要的调节作用有关系;④闭经:主要因为雌激素水平与骨量之间有着密切关系;⑤营养状态:营养已被认为是诱发骨质疏松的关键要素之一,一般认为是由于钙的含量少于正常的需要量,即所谓的“钙饥饿”;二是肠道吸收不良;⑥运动不足:研究证明,老年人的运动是预防和维持骨量的重要保证;⑦日光:日光中的紫外线是促进皮肤合成维生素D的重要途径;⑧不良嗜好:特别是吸烟与酗酒都可以导致骨量减少;⑨药物的不良反应:如长期服用激素及甲状腺制剂,抗癌剂,罂粟碱等都可使骨量减少。所以现代医学对骨质疏松症的认识及防治多建立在针对上述危险因素的基础上,故多采用一些针对性的化学合成药物来进行治疗,第一类以促进骨形成的药物,如维生素D、氟化物、雄激素及合成代谢激素及甲状旁腺素;第二类以抑制骨吸收的药物,如雌激素、降钙素、异丙氧黄酮(依朴拉芬 ipriflavone)、二磷酸盐及磷酸钙;第三类为序贯疗法又称ADFR,即骨的重建,包括了骨吸收与骨形成这两个过程的顺序进行,是一种新的疗法,目前尚未普遍应用。仅替代疗法以对女性绝经后骨质疏松,目前在大中城市应用比较普遍,而且也收到了一定的效果。这些药物都可为化

学合成药物,有一定的毒副作用,而且在临床的分阶段应用,患者往往不能掌握和坚持,依从性较差,使治疗使用大为降低。

一、中医中药的开发、研究与应用

中药对骨质疏松症的治疗已显示明显的效果。骨质疏松症是现代医学的名词。1885年Prommer首先对骨质疏松症进行叙述,1940年Albright等又进一步作了介绍,并认为骨质疏松症是因基质减少,继而成骨细胞活性降低所致。1980年世界卫生组织建议骨密度与骨体积相比,若平均低于二个标准差以上可诊断为骨质疏松症。可是祖国医学对该病早在2000多年前的医学经典著作《素问》中就对男女在生长、发育的不同年龄骨的变化已描述得相当清楚。中医认为:肾为先天之本,肾主骨生髓,骨的生长、发育、强劲、衰弱都与肾精的盛衰有密切关系;肾精充足则“齿更发长”,骨髓生化有源骨骼得以滋养而强健有力,反之肾精亏损,则骨髓生长乏源,骨骼失养,骨矿含量下降,骨密度下降,则会产生“骨枯”、“骨极”、“骨痿”。而脾为后天之本,主百骸,先天之精依赖于后天脾胃运化水谷之精微的不断吸收,充养才能发育健壮,如脾胃虚弱,运化吸收乏力,后天之精无以充养,势必精亏髓空,而百骸痿废,也就是说中医认为“肾亏脾虚”是“骨枯”、“骨痿”发生的基本病因。因为中医中药对骨质疏松症的辨证施治也注意到从“肾阴虚”“肾阳虚”的双向调节与平衡的关系入手。国内学者对骨质疏松症的防治方面,许多有识之士已经把目光转向对中药及其复方组成的发掘与研究上,与众多的实验和临床研究中,已经证实中药对补肾健脑抗衰老、补肾壮阳中药:如淫羊藿、蛇床子、菟丝子的药理研究都肯定了其双向调节作用,即对破骨细胞的直接的抑制作用,同时又可促进成骨细胞的生长,使骨钙化形成增加,特别是近年研究认为,骨基质由两类蛋白质构成,一类为骨胶原蛋白,主要是I型胶原,是重要的结构蛋白质;另一类为非胶原蛋白,包括细胞粘附蛋白(骨钙蛋白、骨桥蛋白、骨粘连蛋白等)、生长因子、蛋白酶等。其中,

与骨矿化密切相关的有骨钙素(又称骨钙蛋白)和骨联蛋白(又叫骨矿化结合素)两者均位于骨胶原纤维上,既参与骨吸收,又参与骨形成^[1]。因此在骨形成的研究中,以I型,II型胶原及碱性磷酸酶的基因表达最为重要。特别最近报道补肾壮骨结合活血化瘀中药丹参的分子作用机理,从实验结果可以看到此类药物有类似细胞分化刺激的诱导作用,可能与促进TGFBI的基因表达有关。TGFBI对骨重建过程具有重要的启动作用,它加速了间充质细胞的定向分化与增殖^[2]。这与现代医学对骨重建过程中,骨吸收与骨形成的骨代谢的两个基本过程,决定了骨转换的方向认识是一致的。而且这一过程又贯穿了人的一生。所以如何抑制骨吸收的过程,同时又加强骨形成的过程,这就产生了1979年Frost首先发表的所谓“序贯疗法”,这也是“序贯疗法”的基础。

1973年Partitt研究骨重建是一个程序性过程,即活化(Activation A),吸收(Resorption, R)及骨形成(Formation F)3个过程,即ARF过程,1979年Frost根据这一基础发表了序贯疗法,即骨活化剂(Activation A),骨吸收抑制剂(Depression, D),停药(Free, F)及重复上述3个阶段(Repeat, R)即SDFR序贯疗法。该疗法在激活期常可导致骨丢失及增加骨小梁穿孔的机会,有时会导致骨折和显微骨折,所以这种疗法既麻烦又复杂,尚未被医生和病人普遍接受。国内学者徐栋梁等为克服ADFR疗法的缺点,设计出了DASRR程序疗法,既先抑制患者的骨吸收(D),再激化成骨细胞活性(A),而后增加成骨阶段(Strengthening, S),第四步停药(F),让患者再次发动骨吸收过程(Resorption, R)然后重复进行上述过程。该疗法4~5个月为一疗程,2个疗程后骨密度均上升,其中腰椎骨增加4.26%($P < 0.05$),85%骨痛缓解。而中医中药对预防与治疗骨质疏松症,其基本原理也是使肾阴阳平衡,在辨证施治的基础上,运用中药活血补气配合补肾壮阳或滋阴补肾复合方剂中使抑制破骨细胞与促进成骨细胞生长,使钙化骨形成增加的效应,贯穿在药物治疗的整个过程,即从始至终,注意到人体阴阳的盛衰和平衡中,通过中药的实验研究都充分证实到这一点。因此中医中药对于治疗,防治骨质疏松症的前景非常广阔。而且在治疗过程中简便易行。

我们从近5年100篇有关中医中药治疗骨质疏松症的实验与临床资料中使用过的组方中,单味中药重复使用率超过50%的有16种中药,如:淫羊藿、菟丝子、泽泻、仙茅、杜仲、蛇床子、何首乌、怀牛夕、

熟地、鹿角胶、龟板胶、女贞子、肉苁蓉、补骨脂、巴戟天、黄芪,其中涉及《本草》传统中药52种(除去地方草药志的本地草药)。这16种中药的总的功效为补肾壮阳或补肾滋阴之品;从现代药理学研究已经证实其具有双向调控作用,起到了中医认为的“阴平阳秘,精神乃治”的作用。根据中医学的整体观念“肾主骨生髓”的理论,国内中西医结合学者对这些补肾益精类的中药复方研究已证实了如下的作用机理。

(1)具有神经-内分泌-免疫网络介导的整体调节机理。国内学者应用受体放射性配基结合分析法,放射性免疫分析法观察了补肾益精方的作用,结果提示可以通过神经-内分泌-免疫网络对机体的整体的调节及免疫应答对神经-内分泌轴的反馈调节,发现骨代谢的调控与内分泌激素-钙磷调节激素以及性激素的参与密切相关,其中内分泌系统又以神经内分泌轴的功能形式存在,同时骨组织中启动骨重建的始发细胞-破骨细胞亦起源于免疫细胞系统-核巨噬细胞系统,而且细胞因子在神经内分泌免疫网络中承担的信号传递分子的角色已经成为人们的共识,其中包括了具有骨吸收刺激作用的IL-1, TNF等以及具有骨吸收拮抗剂作用的TGF- β 等^[3]。

(2)补肾中药有影响垂体促性腺功能的作用。补肾中药可促进性腺激素的分泌,从而使卵巢、子宫重量增加,形态可发生改变,提高雌激素水平,通过对补肾中药研究证实其主要是通过调节下丘脑-垂体-卵巢轴系统的功能,使卵巢功能恢复正常状态,另外补肾中药本身的类雌激素样作用,其对卵巢功能的调节不是单一的,而是多方面的,多位点的集合作用^[4]。

(3)补肾壮阳中药的作用与其本身具有促进蛋白合成和增强下丘脑-垂体-性腺轴及肾上腺皮质轴,胸腺轴等内分泌系统的功能有关。文献曾报道补肾壮阳中药淫羊藿对蛋白合成与核酸代谢有显著促进作用。其可能通过促进骨组织蛋白质的合成及促进成骨细胞的生长等作用,从而对抗肾上腺皮质激素使骨组织蛋白分解加速,骨基质合成减少的作用,而有效的防止骨质疏松的发生^[5]。

(4)日本冈山大学与筑波生物医学研究所在研究中发现多种植物中含有防治骨质疏松的有效成份(其中最主要是鞣酸),能调节骨骼的“成”-“解”的平衡。并经过筛选和临床试验,认为椿树叶中所含的“复合鞣酸”效果最好,另外茶叶、柿叶中也含有鞣酸,认为可作为防治骨质疏松的日常饮料^[6]。通过对近几年来中医中药对骨质疏松的防治研究已经证

实中药对骨质疏松症的治疗显现出广阔的前景,它具有许多双向调节作用,克服了许多化学合成药物的毒副作用,便于患者长期服用。

二、中医对骨质疏松症的病机认识及治则

中医学中并无骨质疏松症这一病名,现代医学1885年 Prommer 首先提出该病至今才110多年,但中医于2000年前《素问·痿论》曰:“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿。”另外还有许多经典著作中对其病因病机的认识有“骨极”、“骨枯”、“骨痹”极为相似,这些均与衰老和绝经有密切的关系,据朱氏1990年调查统计在60岁以上的人群中,男性的发病率为60.72%,女性为90.47%,中医对衰老的认识是比较深刻的。而在20世纪50年代国内著名的“肾”研究学者沈氏,已从内分泌和免疫方面及动物实验方面取得了公认的成果,从中医“肾”本质的研究发现肾阳虚证具有下丘脑-垂体-及其靶腺轴上的功能紊乱,中医传统一向着重于证效关系,来判别辨证的正确性,也就是以“药”验“证”。历代对衰老的看法以《素问·上古天真论》中用女七男八为基数递进的生长、发育、衰老曲线具有代表性。提出了衰老的内因是“肾”起主导作用,因为“肾为先天之本”,故历代方书所载延年益寿的方药以补肾者为多。而随着科技现代化手段及基因医学的出现,从近年大量文献报道“骨质疏松症”与肾、脾、肝及血瘀关系密切,现分述如下。

(1)肾与骨质疏松症:肾为先天之本,性命之根,骨藏精,主骨生髓。肾虚是骨质疏松发生的根本原因。《素问·宣明五气论》:“五藏所主,肾主骨。”《素问·五藏生成篇》:“肾之合骨也”《素问·阴阳应象大论》:“肾生骨髓”,《素问·平人气象论》:“肾藏骨髓之气也。”肾藏精,精生髓,髓藏于骨中,滋养骨骼。因此,肾精充足,则骨髓生化有源,骨骼得到髓的滋养而坚固有力;若肾精虚少,骨髓的生长之源不足,不能濡养骨骼,便会出现骨骼脆弱乏力,引发骨质疏松。近几年来,国内外学者研究发现骨矿含量(BMD)随年龄的变化规律与中医女七男八的肾中精气盛衰的变化有着惊人的一致性,这充分证明了中医学记载有关“肾藏精,主骨生髓”的结论是正确和科学的^[7]。根据现代医学对肾的研究表明肾虚的实质是下丘脑-垂体-性腺轴功能发生了紊乱,性激素水平下降,进而可引起成骨功能下降,使单位体积内骨组织含量减少,发生骨质改变。近代许多学者从临床研究和动物实验已经证明,单味中药或复方对补肾可抑制或纠正下丘脑-垂体-性轴功能减退或紊

乱的发生,减缓衰老的发生过程。

(2)脾与骨质疏松症:中医认为:脾主四肢,为后天之本,气血生化之源,《素问·生气通天论》曰:“是故谨和五味,则骨正筋柔;气血以流,腠理以密,如是谷气以精;”《灵枢·决气篇》曰:“谷气入满,淖泽注于骨”。从中医观看“骨痿”与脾胃的关系也是很重要的,特别是近些年在补肾的基础上已经重视脾的运用,国内学者^[8]通过动物实验,采用骨组织形态计量学的方法探讨了健脾养胃法的机理与效果,发现维生素D与肠道钙离子的吸收有较密切关系,如果钙离子吸收转化不良,是发生骨质疏松的重要原因之一,因此在临床通过健脾养胃,可能是通过促进小肠对维生素D的吸收和活化,即1,25-(OH)₂-D₃的生成加速钙离子的吸收转化。从而起到强筋健骨的作用。

(3)血瘀与骨质疏松症:人体的气和血周流于全身,往而复始,是脏腑经络等到一切组织器官的生理活动的物质基础,如果气滞血瘀,瘀血阻络,则必然导致疾病的发生,中医亦有“久病必瘀”之说,我们在临床上也可以观察到人体长期制动或卧床的病人,骨骼都有不同程度的“废用性脱钙”而发生骨质疏松。故在中医骨伤科中对骨折病人的治疗,强调了“动”“静”结合的疗法,并在60年代初取得了可喜的疗效。近年有学者统计了中医药在防治骨质疏松症的方药。其中所用活血化瘀药有44味次。占15.71%^[9]。根据中医“以方药测证”的理论可见,血瘀症也是骨质疏松症发病的一个不可忽视的因素。随人的衰老,肾气渐虚,肾虚元气不足无力推动血行,可致气虚血瘀;肾阳不足又可致血寒而凝;肾阳不足,肝阳上亢,又可致血稠而瘀,特别是近几年高新科技的发展,这些都与血管内皮细胞功能改变有关。现代医学认为:血瘀使机体微循环障碍,改变血细胞周围环境,不利于细胞进行物质转递,导致细胞功能改变而使骨的发育,生成发生紊乱而发生骨质疏松症^[10]。

三、骨质疏松症的分型与治疗

由上述骨质疏松症的病因病机以及临床实验研究和动物实验可以将其辨证分为肾阳虚型、肾阴虚型、脾肾阳虚型和气滞血瘀型。

(1)肾阳虚型:通过实验研究及临床研究表明,肾阳虚型患者或雄性“阳虚”动物模型,骨质疏松发生明显增加,国内研究“肾”本质学说沈氏^[11],发现肾阳虚具有下丘-垂体-及其靶腺轴上不同环节,不同程度的功能紊乱,也就是神经内分泌系统中隐潜

性变化,并可推论其主要发病环节在下丘脑(或更高中枢)。将肾阳虚证的甲状腺,性腺轴上改变和生理性肾虚证的正常老人进行比较是很相似。中医传统一向看重于证效关系来判别辨证的正确性,也就是以药验“证”。从实验证实温补肾阳中药都能改善老人的神经内分泌和免疫功能,改善这种失调或脆弱的平衡。肾阳虚病人临床上多以各种机能低下,减退为主证,在治疗上多以温补肾阳为主右归丸(熟地、山药、山茱萸、枸杞、鹿角胶、菟丝子、杜仲、当归、肉桂、制附子)主治肾阳不足,命门火衰。方中肉桂、制附子加血肉有情的鹿角胶,均属补肾阳,填精髓之类。

(2)肾阴虚:多见头目眩晕,腰酸腿软,遗精滑泄,自汗盗汗,口燥咽干。尤其是现代生活节奏的加快,使人体“生物钟”产生紊乱,极易产生“阳常有余,阴常不足”的症状。典型常为腰酸背痛,时发骨痛,喜揉喜按,五心烦热,失眠多梦,形体消瘦。在治疗上常用滋阴补肾:多以知柏地黄丸、左归丸为主(熟地、山药、枸杞、山茱萸、牛膝、菟丝子、鹿胶、龟板)方中以熟地滋补肾阴,山茱萸涩精敛汗,龟鹿二胶为血肉有情之品,鹿胶偏补阳,龟胶偏于滋阴,故两胶合力沟通任督二脉,益精填髓,强筋壮骨。

(3)气滞血瘀型:年老体衰、脏腑功能低下,气血运行不利、肝肾精血空虚日久、气虚疏泄无力、脉络凝滞、气机不调、血脉淤滞、骨失血养。症见周身骨节疼痛,日轻夜重,腰背酸痛,活动不利,或四肢关节变形,面色晦滞。多用活血化瘀兼补气血之方,如桃红四物汤,活络丹(当归、黄芪、桃仁、红花、阿胶、赤芍、丹参、乳香、没药等)方义以黄芪、当归气血双补,桃仁、红花活血祛瘀,阿胶补血,乳没行气止痛,诸药合用,可使瘀去络通是专治跌打损伤、瘀血肿痛有效方剂之一。

目前从中医中药的实验研究已证实对防治衰老和骨质疏松取得了很大的成绩^[12]。肯定了中药复方和单味中药淫羊藿、黄芪、大黄、蛇床子、刺五加等都在防治骨质疏松症方面起到了抑制破骨细胞,使

骨吸收减少,从而有效的防止骨质疏松的发生。总之对骨质疏松症的治疗“补钙”是现象,即“标”。吸收是关键即“本”。另外,如何能有效调整骨骼本身的成骨与破骨细胞的平衡也是关键。

随着我国社会进入老龄化社会,老年人的健康生活质量是人类的幸福,是家庭的幸福,而骨质疏松症是老年人的最危险的潜在致病因素。据有关资料统计显示我国60岁以上老年人骨质疏松的发病率为59.87%,由于骨质疏松而导致骨折的约占9.6%,所以骨质疏松症已不单纯是一个医学上的问题,而是成为一个严重的社会问题,所以加快使用高新技术以中医理论为基础及中药新技术的开发,相信不久的将来,一定会开发出具有中国特色的防治骨质疏松的理想药物,造福社会,造福人类。

参 考 文 献

- 1 李安荣,周婴,周晓林. 骨质疏松症. 合肥:安徽科技出版社, 1998. 1-2.
- 2 史炜镔,符诗聪,杜宁,等. 丹参有效部位对骨折愈合过程中胶原基因表达的影响. 中国中西医结合杂志, 2000, 20: 269-271.
- 3 张戈,马骏,张倩,等. 补肾益精方延缓老年雄性大鼠骨与脑衰老的实验研究. 中国中西医结合杂志, 2000, 20: 43.
- 4 安胜军,李恩,赵京山. 补肾药方对地塞米松所致实验性骨质疏松大鼠卵巢功能的影响. 中国中西医结合杂志, 2000, 20: 46.
- 5 高素强,傅得兴,张红梅. 淫羊藿及其复方防治骨质疏松症的研究进展. 中国中药杂志, 1999, 24: 249-251.
- 6 李安荣,周婴,周晓林. 骨质疏松症. 合肥:安徽科技出版社, 1998. 187-188.
- 7 丁桂芝. 从骨矿含量变化规律看肾主骨理论的科学性. 中医杂志, 1991, 13(2): 27.
- 8 罗为民. 健脾补肾法防治绝经后骨质疏松症的计量学研究. 中医骨伤科学报道, 1995, 3(2): 1.
- 9 张荣华. 中医防治退行性骨质疏松症用药分析. 中医药学报, 1997, 4: 30.
- 10 冯新送. 白介素6与骨质疏松及其调节. 中医正骨, 2001, 13(3): 55.
- 11 沈自尹. 肾的研究(续集). 上海:上海科技出版社, 1990. 3: 269.
- 12 刘彦卿. 中医药防治骨质疏松症的实验研究进展. 中医正骨, 2001, 13(5): 55.