

建立防治骨质疏松症的中草药研发国际标准的倡议

秦岭 石印玉 “倡议”工作组全体人员

【摘要】 骨质疏松成为全球关注的健康问题以来,有关西药的研究有很大的发展,与此相关,世界卫生组织 1998 年发表了指导性文件《骨质疏松症临床前评估及临床试验指导原则》。在中国则有许多中药复方防治骨质疏松症的研究,在各种专业杂志上近 20 年发表了近千篇论文,部分中药复方制剂已进入市场或正在进行临床前评估。然而,在世界卫生组织的指导原则中尚未考虑到中药的特点和地位,而中药的研究方法也还与上述指导原则有一些差距。世界卫生组织对传统医学正十分关注,2000 年在香港召开的咨询会上通过了《传统医学研究与评价方法学的总的指导原则》。因此,我们倡议建立《传统中医药防治骨质疏松症及其相关脆性骨折的临床前评估和临床实验的指导原则》(以下简称《TCM-OP 指导原则》),形成既符合国际通用原则,能获得世界卫生组织认可又体现中医药特点,能得到中国卫生行政领导与中国医药界同行支持的评估规范,为传统医药在更广泛更深入的程度上被接受做有益的探索。

A proposal for establishing general guide lines for R&D of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of osteoporosis. QIU Ling*, SHI Yinyu.* Department of Orthopedics and Traumatology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

【Abstract】 Since osteoporosis became a global health problem, great achievements have been made in research and development of Western anti-osteoporosis drugs. Further improvement is being made since. World Health Organization (WHO) published an important document, *Guidelines for Preclinical evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis*, in 1998. In China, many herbal medicines in composite formulation have been tested for prevention and treatment of osteoporosis. More than thousand study reports were published in many academic journals in the past 20 years. Up to now, part of these herbal preparations are available on the market or under clinical evaluations. As the WHO Guidelines do not deal with the characteristics and the values of traditional Chinese medicinal herbs in prevention and treatment of osteoporosis, there is no standard available on the methodologies for evaluating traditional Chinese medicine. On the other hand, WHO did pay attention to traditional medicine and endorsed *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine* at a WHO consultation meeting held in Hong Kong in 2000. In conjunction with this, we made an initiation for establishing *General Guidelines for R&D of Traditional Chinese Medicine and its Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Prevention and Treatment of Osteoporosis and Fragility Fractures* (abbreviated as “TCM-OP Document”), which not only meets the International Standard but also displays the characteristics of traditional Chinese medicine. This “TCM-OP Document” will receive WHO’s recognition and may serve as an evaluation standard to be endorsed by Chinese Ministry of Health and Chinese medical profession so as to contribute to wide acceptance of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of osteoporosis.”

倡议建立《TCM-OP 指导原则》的背景

作者单位:香港中文大学矫形外科及创伤学系肌肉骨骼实验室(秦岭);上海中医药大学附属曙光医院骨伤科(石印玉)

秦岭 E-mail: lingqin@cuhk.edu.hk

全世界传统药物的使用越来越广泛。据世界卫生组织的网页及其出版的文件^[1]称,目前传统医学已完全融入了亚洲国家,如中国、日本、南朝鲜、北朝鲜和越南等国的医疗卫生体系。在西方国家,如法国和德国也有越来越多的患者依赖于替代疗法来缓

解症状或预防疾病。传统疗法在全球市场的总金额每年高达 600 亿美元,并有继续增长的趋势。在日本,草药市场销售额超过中国的 18 亿美元,每年可达到 24 亿美元,72% 的注册西医师在临床工作中会使用草药。

世界卫生组织指定 2000 ~ 2010 年为“骨与关节 10 年”,说明包括骨质疏松症在内的骨与关节疾病已成为全球关注的健康问题。流行病学研究提示骨质疏松症的发生率存在着人群和种族的差异。研究显示日本妇女绝经症状、骨质疏松以及相关的脆性骨折的发生率较低^[2],这与日常饮食中植物雌激素含量高有关,而这些植物雌激素亦被发现存在于许多草药中^[3,4]。我们已经验证中药淫羊藿的主要成份之一是这类植物雌激素(金雀异黄素和大豆黄素)^[5-8]。以淫羊藿为主要成份的中药复方已在亚洲国家,如中国和日本等地被开发应用于防治骨质疏松症及相关症状^[5-10]。相关研发工作都在不同程度上采用了现代科学方法来验证这些复方治疗骨质疏松症以及相关疾病的作用,并且探讨了这些复方如何作用于靶器官、靶组织和靶细胞,即可能的作用途径和机制。

中药复方制剂在传统医学中体现出多靶点效能。以淫羊藿为主要成份的制剂应用生化标志物和激素水平解释了其抑制骨吸收和促进骨形成的作用机制。此外,这些制剂还可能改善机体稳定性,如提高肌肉功能和视力,从而有助于预防或降低由于老年人摔倒而引起的脆性骨折,还可能有助于改善骨性关节炎的症状及延缓老年性痴呆的发生^[11-13]。“骨与关节 10 年”计划中的一个重要目标是,促进具有理想和合理“花费/疗效比”的防治肌肉骨骼系统疾病的方法和措施的开发^[14]。可见中药复方是非常理想的候选者之一。

中药复方防治骨质疏松症的文章很多,从中文数据库(CMCC 和 CBMDisc)查询统计,1990 ~ 2001 年在 36 种期刊上共计发表了 93 篇论文,在 Medline 检索中发表的相关论文极为有限,尤其在如《骨矿研究杂志》(Journal of Bone and Mineral Research)等影响因子高的杂志上更是未见中药制剂有助于防治骨质疏松症方面的文章^[5]。这可能是从事这方面研究的人员不善于用英文书写相关科学论文,使这些国际性杂志的编委们目前对中医药方面的研究了解甚少,不能为我们提供建设性的评语和意见以鼓励和促进这些研究的发展;另一方面,由于目前没有关于实验设计与评价技术的指导原则或者标准作参照,研究

设计各异,很难直接客观地量化比较这些草药制剂的作用。从临床文献方面检索到的发表于 1990 ~ 2001 年的 18 种期刊上的 33 篇文章,都显示他们在防治骨质疏松症的正性作用,但都是小样本和短周期(一般不超过 12 个月)的临床试验,且都没有将作为重要评估指标的骨折发生率作为终点评价指标^[5]。因此,提出《TCM-OP 原则》是十分必要的。

建立《TCM-OP 指导原则》必须遵循的依据

《TCM-OP 指导原则》要达到世界卫生组织和中国政府的正式支持和认可的水平,使之真正成为一个纲领性文件而执行,必须在已经提出的有关文件规定的框架内,符合相关的法律法规。据我们了解的资料,应遵循的文件包括 5 个:《传统医学研究与评价方法学的总的指导原则》^[15]、《植物药安全性和有效性评估研究指导原则》^[16]、《骨质疏松症临床前评估及临床试验指导原则》^[17]、《中药新药研究的技术要求》^[18]、《中药新药临床研究指导原则》^[19]。

同时,在具体研究工作的开展过程中应符合 4 “G”,即 GAP(Good Agriculture Practice:良好的种植规范)、GMP(Good Manufacture Practice:良好的药物生产规范)、GLP(Good Laboratory Practice:良好的实验室操作规范)和 GCP(Good Clinical Practice:良好的临床实验规范)的要求。藉此,这样的原则才符合规范,能得到政府相关部门的认可,为广大的科研工作者、医务工作者、制药和销售企业、主管医疗卫生机构提供一份在相关产品研发过程中权威性的参考文件。依此所研究的中药制剂才有可能走向世界。

世界卫生组织在香港召开的“2000 年世界卫生组织咨询会”上通过了《传统医学研究与评价方法学的总的指导原则》,但并没有涉及专门的针对于骨质疏松及其并发症如脆性骨折等防治的条款。而 1998 年世界卫生组织发表的《骨质疏松症临床前评估及临床试验指导原则》中也没有考虑到中医药在防治骨质疏松症及其相关骨折中的特殊性和地位。事实上,在东方大量的临床实践已证实中医药在防治骨质疏松中有其独特的地位。展望防治骨质疏松症的草药制剂研发的未来,我们认为目前亟待需要建立一个充分了解东西方医学相关学科的联合专家小组,参照世界卫生组织发表的上述两个文件,为骨质疏松症中医药防治方法制定相应的研发标准,暂时可命名为《传统中医药防治骨质疏松症及其相关脆性骨折的临床前评估和临床实验的指导原则》(General Guidelines for R&D of Traditional Chinese Medicine

and its Preclinical Evaluation and Clinical trails in Prevention and Treatment of Osteoporosis and Fragility Fractures), 即《TCM-OP 指导原则》。

《TCM-OP 指导原则》应包括的主要内容

一、总则

中药制剂的研究应体现中医药学系统的基本特征,即整体观。在评估所研发的防治骨质疏松症和脆性骨折的中药制剂时,亦要考虑有关中医药的理论和概念,包括骨质疏松症和脆性骨折以外的临床效果。制剂的质量控制标准是影响制剂最终效果的关键,必须有客观量化的指标。药物代谢动力学是评估制剂效果的重要内容,若由复方制剂衍化为单纯活性成份则应包括药代动力学的评估。而作为复方,由于其组成的复杂性和多样性,目前尚难作药代动力学评估。有效性和安全性,无论是临床前研究,还是临床试验都是必须有充分的证据显示制剂是有效而安全的。临床试验应符合管理规范,作为防治骨质疏松症的制剂应以脆性骨折发生率作为评价疗效的终点指标。

二、细则

1. 世界卫生组织发表的《传统医学研究与评估的方法学总的指导原则》中可以应用于防治骨质疏松症的传统中医药研发的相关参考条款^[15]

为了促进目前防治骨质疏松症以及相关并发症如脆性骨折的中医药制剂和产品的应用和研发,我们应该考虑采纳世界卫生组织发表的《传统医学研究与评价方法学的总的指导原则》中的一些指导细则,其中包括:根据已经发表和未发表的有关安全性和有效性的资料,对目前已在使用的中草药产品的进行相关评估;总结中草药功效评定中的要点,从而进一步建立和完善科学评估现有的或正被研发的或改良的中草药产品的方法学;总结复方的理论和实践依据;临床前研究:包括药学研究、动物试验、药物代谢动力学、毒性研究等;药学研究:包括原药材的产地、品质、所含组成成份的界定和制剂最佳工艺的研究和质控标准;改善中医药中草药制剂和产品研发的科研质量以及有效性或实用性;提供合理的评估方法以促进中草药产品的注册与管理体的发展。然而,如在草药产品中添加含有确切化学结构的活性成分,如包括化学合成物和(或)从草药中分离的成分,则不能被作为草药产品。当治疗效用的活性成分一旦被确认,那么这些产品的制备就应标准化,即对该活性成分定量。另外,如果不可能确认

活性成分,那么整个草药产品就可以被看作是单一的活性成分。

在此着重考虑的有安全性和有效性的研究和评估新药复方或制剂研发思路这两个方面。

(1)安全性和有效性的研究和评估

新研发的或使用历史短的或从未被研究过的中草药制剂和产品,应当遵循世界卫生组织“植物药安全性和有效性评估研究指导原则”,进行安全性(副作用)和有效性的研究和评估^[16]。而就传统使用并具有良好的记载的中草药制剂和产品,评估和研究其安全性和有效性时应遵循以下程序:

①文献综述:来自史书或相关参考书籍、文献综述、系统性调研资料和数据库检索以及对所有这些资料数据的深入和科学分析。文献检索应当扩展到搜集紧密相关的植物种系以了解和排除潜在植物化学毒性。体外生化或细胞测试水平所反映的安全性资料可以被看作是潜在毒性的指标(并不是绝对的标志),而来自动物实验的资料对药物毒性更具有指导意义,可以作为可靠的安全性指标。

②中医中药学系统理论和概念:整体观是中医药学系统的一个基本特征,所以在科学评估所研发的防治骨质疏松症和脆性骨折的草药制剂和产品时,亦应考虑有关中医药的理论和概念。

③安全性和有效性文献分析综述:安全性,进行新的药理或毒理学研究时应考虑文献报道和记载过的涉及单味或复方中药以及与它们密切相关的物种、草药制剂和产品成分的副作用。没有副作用记载的中药并不能提供绝对的安全保障,但也不一定要进行全方位的安全检测;有效性,复方中每一种草药的存在都有其存在的理由,即可能有其治疗的科学的原理,有效性可以表现在以下 3 个方面:确定所含组成成分(并不一定等同于活性成分),一种草药的某一个天然成分可以用来确保这种植物制剂的特征和质量,但它不一定决定这种植物的生物活性或疗效。此外,属于 GAP 和 GMP 规范的药材分种系、产地和炮制或现代化生产工艺亦是影响有效性要考虑的重要因素;生物活性,是指服用某草药制剂或产品可导致动物的机能或动物某一部分组织或器官发生变化,例如植物雌激素被认为是防治骨质疏松症草药制剂或产品的一种主要活性成分。我们已经验证了中药淫羊藿(*Epimedium leptorhizum*)的主要有效部位之一是雌激素类成分异黄酮(金雀异黄酮和大豆黄酮)^[5-8]。由于不同种类药物的异黄酮浓度不同^[20],所以据此为标准的药物质量控制是一项可行的方

法;疗效,指能够改善骨质疏松症和脆性骨折患者症状的干预结果。最近一项研究比较了“基于机理的常规(西)医药新药研发”和“基于疗效的中医药新药研发”二种不同的研究方法,认为后者可以避免这种情况的发生,即基础研究显示了某种成分的有效生物活性,而临床上则被证实无任何疗效。采用后者来开发新药有可能节省宝贵的时间和大量科研资源^[21]。

④临床试验:临床试验的范围和设计应当依据传统药物的使用规范和记载,或者按照与临床药物常规试验相似的一般原则,即测试不同剂量的方法来进行。有关这方面的细则可参照 2000 年世界卫生组织发表的《传统医学研究与评价方法学的总的指导原则》中有关“良好的临床实验规范”的附件^[15]。

⑤其他问题和考虑:伦理规范,有关细则可参见 2000 年世界卫生组织发表的《传统医学研究与评价方法学的总的指导原则》中有关“涉及人体生物医药研究国际伦理规范”^[15];教育和培训,学习和培训的内容可根据国内外相关权威文件,应当重点强调 GAP、GMP、GLP 和 GCP 4 个规范。

(2) 新药复方或制剂研发思路

将来的中草药复方新药或制剂研发工作可以遵循世界卫生组织“传统医药研究指导原则”,包括:

①中医药研发过程中所作的调整必须以中医治法经典理论和中药传统制剂方法为基础,从而保持这些产品传统的功效。

②如果认为有必要显著调整传统药方或炮制方法,例如在研发中对功效明确的经典复方中的组成成分作较大改变时,则需通过科学验证,依据可信的结果来证实改方后的功效。

③药方的重组:重新组方的制剂中有的已具有传统使用史,有的虽然不属于传统药方但却得到了科学实验结果和证据的支持,有的可能具备上述两种特征:表现出既有传统使用的经验又有科学证据的支持的功效。如果科研结果与药物传统使用功效发生冲突,那么药物使用功效必须充分考虑现有的科学证据,体现重组后的药方功效的本质。此外还需考虑用于骨质疏松防治的中草药还会出现不仅只含草药成份,有的还会增添一些矿物质和动物成分以优化疗效的传统用药情况。

2. 世界卫生组织《骨质疏松症临床前评估及临床试验指导原则》中可以适用于中草药制剂防治骨质疏松症的研发的相关参考条款。

据报道,迄今为止已有 40 多种草药或它们的制剂,在不同程度上采用现代科学技术方法进行了研发和临床前研究,通过探寻它们可能的作用途径例如确定或推测作用的靶细胞或组织或器官,以证实这些药物或复方治疗骨质疏松症以及相关疾病的有效性。然而由于没有公认的评价标准可循,大多数研究的结果并无可比性。世界卫生组织曾于 1998 年颁行了《骨质疏松症临床前评估及临床试验指导原则》。该指导原则可以作为评价中药或复方治疗骨质疏松症以及相关疾病有效性的参考文件或评价标准。

相对于能明确升高或至少维持骨矿密度的西药来说,中草药制剂在提高骨矿密度方面尚无优势。以骨矿密度为疗效评比差异之大的另外原因之一是由于服用二磷酸盐,如福善美时需同时补钙才能达到更理想疗效,而服用中草药制剂时则无这样的要求。然而在以脆性骨折作为终点评估疗效时,除骨骼因素(低骨矿密度和骨质疏松症)外还存在下面所详述的重要的非骨骼危险因素。中草药复方、制剂或产品在传统医学中体现出多靶点效能,有可能有改善机体稳定性的作用,如提高眼的视力和肌肉功能等非骨骼因素,从而有助于预防或降低由于老年性摔倒而引起的脆性骨折^[12,13]。这也意味着有关中草药复方、制剂或产品在整个骨质疏松症防治策略中的有效性。虽然《骨质疏松症临床前评估及临床试验指导原则》中的相关终点评定指标主要是基于常规医学领域里西药研发机制的^[17],但仍可以作为中草药制剂或产品防治骨质疏松症的研究和临床试验疗效评价的基础。目前我们暂时仍可提倡中医药研发中基于药效研究的方法流程路线^[21]。

(1) 临床前研究

临床前研究应该包括体外试验、药效学研究以及任何一个新药所要求的最基本的安全性和毒性试验。

①体外试验:骨吸收指标和骨形成指标应该作为主要评价内容。在过去的研究中,这些指标已经应用于评价中药提取物^[22,23]。

②动物实验:动物模型,包括动物种属(特别推荐的动物模型—成年去势大鼠模型、其它的大鼠模型和小鼠模型;非啮齿类模型)、实验技术、终点评价指标、统计学方法、伦理考虑等;研究设计,涉及干预的起始时间、剂量以及预防或治疗周期等;终点评价指标,骨量与骨矿密度、骨组织形态计量学与微细结构的定量、骨的生物力学测试、骨代谢的生化指标、

骨折愈合。

③药物代谢动力学:药物代谢动力学专家亦是专家委员会中重要成员,他们的加盟有助于骨质疏松中草药研发的药代动力学的评估^[24]。

④毒性研究:包括急性毒性测试和长期毒性测试^[17]。在中医药防治骨质疏松的研究中,如果复方中每一味草药的毒性研究都有过翔实的文献记录,那么就没有必要将复方中的所有草药再进行测试,但仍有必要进行复方本身的毒性研究。

许多抑制骨吸收或者促进骨形成的药物通常首先基于合适的动物模型基础而开展临床前研究工作。这些基于动物模型的临床前研究结果往往与药物对于人体的作用(如骨量、骨重建)类似,药物对动物模型骨强度的影响与药物在临床试验中骨折发生率的记录之间也都具有相当的一致性^[17,25]。

(2)骨质疏松临床验证^[17,26]

①临床症状的缓解。

②骨质疏松临床评估技术:密度仪,包括双能 X 线吸收仪、定量 CT/外周骨定量 CT 以及其他技术;这些技术的局限性;骨矿密度测量的部位;骨转换的生化标志物。

③骨折评价:防治骨质疏松症的中医药制剂和产品的终点指标可以进一步延伸到其预防脆性骨折的作用,即骨折可作为入选标准或终点指标。

④生活质量:可作为防治骨质疏松症的中医药研究中非常重要的部分。

⑤临床试验设计的基本原理:包括研究的人群、药物制备、研究设计、研究周期、样本尺寸、测量频率等。

⑥临床试验质量控制规范:人体研究应该遵循世界卫生组织公布的良好临床试验规范^[27]。由于目前没有用规范的临床试验开展中医药制剂和产品的剂量差异研究,这对于中医药制剂和产品走向国际和相应的注册将是一个障碍。

⑦在严重的骨质疏松症或者已经确诊的骨质疏松症患者中进行三期临床试验:研究设计、干预周期、测量部位等。

评估的终点指标,骨矿密度的变化,可表现为骨量增加、预防骨量丢失或者减少骨量丢失率、骨折发生率的减少。如果双盲研究不能实行,那么骨折可以作为一个非常合适的终点。然而,在试验对象(如病人)分组时必须努力保证分组过程中完全的随机和盲法,其它的测量包括:骨质疏松骨骼外风险的减少,如要在评价药物干预的过程中严格记录摔倒频

率和次数以及由摔倒导致的创伤等;用症状作为终点评估,既然复方的草药组成中含有类抗炎和抗炎作用的成分,因此应考虑他们潜在的缓解疼痛以及其它骨质疏松症状的作用;对于某些干预而言,神经肌肉功能的评价可以作为一个非常合适的非骨骼评估的终点指标。例如,我们最近用动物模型评价了中医药制剂干预在维持身体姿势平衡机能的Ⅱ型肌退变的作用^[12,13]。

安全性和临床药理学:众所周知,具有 3000 年应用历史的治疗妇科和骨科疾病的中药毒性通常没有或者较低。到目前为止,我们最近开展的应用各种淫羊藿制剂治疗雌激素缺乏导致的骨量丢失的研究中也没有明显的副作用,它们的化学成分也符合香港政府关于食品中重金属元素和毒性元素含量的标准^[5]。

⑧对低骨量和正常骨量的患者进行三期临床研究:由于脆性骨折通常在年轻的人群中的发生率比较低,因此骨丢失率可以作为中年主要的终点指标,而脆性骨折发生率可以作为次要的终点指标。

⑨四期临床研究(对于骨质疏松长期防治具有非常重要的意义):研究的类型,涉及非严格受控性试验、随访研究、病例-对照研究和随机试验等;样本大小和统计学要求。

⑩对中草药复方制剂的特殊考虑:根据在中文文献检索,已发表的文章都显示各种含有淫羊藿的复方制剂对于防治骨质疏松症的正面作用,但总体仍都是小样本和周期短(一般不超过 12 个月)的临床试验,且都没有将骨折发生率作为终点评价指标^[5]。这些研究的局限提示我们未来在研发过程中需要改进的一些内容,分析归纳如下:与大部分作用机制较清楚且已经被接受的防治骨质疏松症的西药不同,含有或不含植物雌激素的传统中药制剂在组成上存在着相当大的差异,即使同一种药如淫羊藿,如果来自不同地区,其成分差异就很大。这为直接比较这些已经发表的研究结果及疗效带来了极大困难^[20,28];须改善在实验设计、动物实验和临床试验中数据分析上存在的一些问题,包括终点评定指标的确定与统一、骨密度定量兴趣区的确定与标准化、测量技术的选择与质控、实验设计(横向设计与纵向设计)、动物或者患者年龄的确定、研究的周期以及草药制剂的剂量和安全性等。最后但却非常重要的一点是来自制药公司或者政府在资金上的支持,象西药研发那样开展必要的多中心的临床试验。

3. 预防骨质疏松症的中医药制剂和产品的研

发应以脆性骨折作为评价作用的终点指标

在评价中医药制剂防治骨质疏松症的疗效中采用降低骨折和骨折风险作为终点指标是值得提倡的科学的循证医学。这就需要开展多中心的回顾性或者前瞻性的随机对照试验研究。根据美国国家骨质疏松基金会和美国国立卫生研究院关于骨质疏松预防的观点^[29],中医药制剂或能有效的降低一些非骨骼骨折风险因素,其中包括:雌激素缺乏症(过早绝经、更年期到来前长期闭经等)。一些可以被归纳成为独立的摔倒风险因素的导致身体虚弱的疾病,如痴呆、关节炎/下肢肌力低下、步态或者平衡问题、视力损害。

4. 防治骨质疏松症及脆性骨折疗效的评级和分级建议

中医药制剂和产品防治骨质疏松症及相关的脆性骨折的作用应该基于其临床前期和临床研究结果来进行评价和评级。而进一步的临床应用可在有研究者和中医药临床实践者组成的专家小组的协助下由政府权威机构审批和推广(在此还应对照现行的国家有关中药新药的商品化中的审批制度和标准)。以下是由世界卫生组织制定的参考性指导原则,包括证据的层次、分级建议和相应的疗效^[15],见表 1~3。

表 1 有效证据的层次分类

层次	证据的类型
Ia	证据来自随机对照的临床试验的综合分析(META 分析)
Ib	证据至少来自一项控制良好的随机临床试验
Iia	证据至少来自一项非随机但控制良好的临床试验
Iib	证据至少来自一项其他设计良好的准实验研究
III	证据来自一个专家委员会的报告/建议或者各权威机构的临床经验

表 2 建议的分级

分级	建议
A (证据水平 Ia, Ib)	证据至少来自一项已发表的控制良好的随机对照的临床试验文献,它是在所发表的相关临床试验文献中具有代表的一个
B (证据水平 II a II b, III)	证据至少来自一项非随机但是控制良好的临床试验
C (证据水平 IV)	证据来自一个专家委员会的报告/建议或者各权威机构的临床经验

表 3 基于预防骨质疏松症的科学证据的功效

功效的水平	功效类型	支持功效的证据
高	防治绝经后及老年性骨质疏松症及脆性骨折	高级政府部门(如中国 FDA)
中	-促进健康 -减少骨质疏松以及脆性骨折风险 -改善骨质疏松症状	申办人必须具有所列功效的证据
普通	维持健康,包括营养支持和改善非骨质疏松症相关症状	申办人必须具有所列功效的证据

小 论

目前已经研发成功的防治骨质疏松症的中医药制剂,能够安全、有效地预防雌激素缺乏导致的骨量丢失、骨结构退变和骨强度下降。这为进一步可持续研究提供了保证,包括活性成分的识别与纯化,以及循证医学模式的临床试验的开展。本文是《防治骨质疏松及其脆性骨折的传统中医药研发的临床前评价与临床实验指导原则》的基本框架,有待相关领域专家学者和部门全面深入地增补和修订。根据世界卫生组织讨论的 2002~2005 年传统医学在健康系统的地位以及机遇和挑战^[1],我们要利用这个机会向世界卫生组织提交这份增补后的《TCM-OP 指导原则》,争取被接纳成为世界卫生组织在传统医学领域策略中的一份补充文件。

致谢 上海中医药大学张戈博士将原英文稿翻译成中文

参 考 文 献

1 WHO Online. WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005; <http://www.who.int/medicines/organization/trm/orgtrmmain.shtml>.

2 Riggs BL, Melton LJ. The world-wide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. Bone, 1995, 17:505-511.

3 Lien LL, Lien EJ. Hormone therapy and phytoestrogens. J Clin Pharm Therap, 1996, 21:101-111.

4 Ramsey LA, Ross BS, Fischer RG. Phytoestrogens and the management of menopause. Adv Nurse Practitioners, 1999, 7:26-30.

5 Qin L. Research and development of herbal formulae for prevention and treatment of osteoporosis. Hong Kong: Pro International Bone Research Workshop, 2002. 112-120.

6 Qin L, Zhang G, Hung WY, et al. Phytoestrogen-rich herbal formula for prevention of OVX induced bone loss in rats. J Bone Miner Res, 2002, 17(Suppl):s479.

7 Shi YY. Summary report on Xianlingubao capsule for treatment of osteoporosis-clinical investigations. Int J Chin Orthop, 2000, 2(2): 18-21.

8 Xu M, Dick IM, Day R, et al. Effects of a herbal extract on the bone density, strength, and markers of bone turnover of mature OVX rats. Am J Chin Med, 2003, 31 (1):87-101.

9 石印玉. 四种不同中草药预防骨质疏松的对比研究. 中国骨质疏松杂志, 1998, 4(3):68-70.

10 Hidaka S, Okamoto Y, Nakajima K, et al. Preventive effects of traditional Chinese (Kampo) medicines on experimental osteoporosis induced by ovariectomy in rats. Calcif Tissue Int, 1997, 61:239-246.

11 Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. Bone, 2003, 32:78-85.

12 Zhang G, Qin L, Hung WV, et al. Estrogen-depletion Related time-course Changes in Muscle and Bone of Thigh-An Aged Ovariectomized Rat Model. Bone, 2003, 32(Suppl 5):s201.

和骨(髌骨或胫骨)铅浓度较低。增加膳食钙摄入量可非常有效地降低铅的吸收和毒性。1995 年 Bogden 等^[13]指出,母体增加钙摄入可以减少胎儿宫内铅暴露和孕妇骨铅动员,使胎儿获得短期和长远的好处,如增加出生体重等。

2001 年岳虹霓等^[14]对 73 例血铅 $\geq 90 \mu\text{g/L}$ 孕中期妇女分成两组,服用钙尔奇 D(600 mg 钙/d)组和未服钙组,共 60 d。结果表明:①补钙组血铅平均下降 $18.92 \mu\text{g/L}$,而未补钙组却增加 $17.84 \mu\text{g/L}$ ($P < 0.01$);②补钙组胎儿脐带血铅为 $(40.06 \pm 28.06) \mu\text{g/L}$ 远低于未补钙组的 $(102.06 \pm 49.79) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$)。作者认为,妊娠期补钙能有效预防妊娠期胎儿的铅暴露影响。

参 考 文 献

- Matte TD. Reducing blood lead levels: benefits and strategies. JAMA, 1999, 281: 2340-2342.
- Barton C. Effect of calcium on the absorption and retention of lead. J Lab Clin Med, 1978, 91: 366-376.
- Mahaffey KR, Haseman JD, Goyer RA. Dose-response to lead ingestion in rats on low dietary calcium. J Lab Clin Med, 1973, 83: 92-100.
- Bogden JD. Environ Health Perspect, 1997, 105: 1284-1287.
- 沈晓明,郭迪,周建德,等. 钙对儿童铅中毒性的干预作用实验研究 and 临床验证. 中华儿童保健杂志, 1990, 1: 197-199.
- Sargent JD. Trial of calcium-phosphorus supplemented infant formula in a population at risk for environmental lead exposure. Arch Pediatr Adolesc Med, 1994, 148: 74-82.
- 黄东明,肖晓雄,张慧坚,等. 轻中度铅中毒儿童的干预治疗. 广东微量元素科学, 2001, 8(2): 56-59.
- 赵薇, Markowitz M, Clement I. 补钙对中度铅中毒儿童的治疗效果: 随机双盲临床对照研究. 中华儿科杂志, 1998, 36: 146-148.
- Center for Diseases Control. Preventing lead poisoning in young children. Atlanta: Center for Diseases Control, 1991. 1-5.
- 沈晓明,颜崇淮,敖黎明,等. 妊娠期低水平铅暴露对胎儿的影响. 中华妇产科杂志, 1997, 32: 310-311.
- Farias P, Borja-Aburto VH, Rios C, et al. Blood lead levels in pregnant women of high and low socioeconomic status in Mexico City. Environ Health Perspect, 1996, 104: 1070-1074.
- Hernandez-Avila M, Gonzalez-Cossio T, Palazuelos E, et al. Dietary and environmental determinants of blood and bone lead levels in lactating postpartum women living in Mexico City. Environ Health Perspect, 1996, 104: 1076-1082.
- Bogden JD, Kemp FW, Han S, et al. Dietary calcium and lead interact to modify maternal blood pressure, erythropoiesis, and fetal and neonatal growth in rats during pregnancy and lactation. J Nutr, 1995, 125: 990-1002.
- 岳虹霓,高玉兰,刘石,等. 妊娠期补钙对母婴钙和铅水平影响的研究. 江苏医药杂志, 2001, 27: 367-368.
- Matte TD. Reducing blood lead levels: benefits and strategies. JAMA, 1999, 281: 2340-2342.
- Barton C. Effect of calcium on the absorption and retention of lead. J Lab Clin Med, 1978, 91: 366-376.
- Mahaffey KR, Haseman JD, Goyer RA. Dose-response to lead ingestion in rats on low dietary calcium. J Lab Clin Med, 1973, 83: 92-100.
- Bogden JD. Environ Health Perspect, 1997, 105: 1284-1287.
- 沈晓明,郭迪,周建德,等. 钙对儿童铅中毒性的干预作用实验研究

(收稿日期: 2004-01-18)

(上接第 361 页)

- 张戈. 雌激素耗竭大鼠髌部“骨生物力学信号调控系统”的上游肌组织“类型识别基因”与下游骨组织材料-结构-强度的时序表达以及中药复方“骨葆”干预作用的实验研究. 上海中医药大学附属曙光医院骨伤科, 博士论文, 2003.
- 秦岭, 郑振耀. 2000-2010-骨关节十年. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(4): 90-91.
- WHO. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva, World Health Organization, 2000.
- WHO. World health organization regional office for the Western Pacific. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Manila, World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, 1993.
- WHO. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva, 1998.
- 国家药品监督管理局, 主编. 《中药新药研究的技术要求》. 北京国家药品监督管理局, 1999.
- 郑筱萸, 主编. 《中药新药临床研究指导原则》(试用). 北京中国医药科技出版社, 2002.
- 郭宝林等. 中国淫羊藿属植物总黄酮含量及资源前景. 中药材, 1993, (9): 13-14.
- Tang JL, Leung PC. An efficacy-driven approach to the research and development of traditional Chinese medicine. HK Med J, 2001, 7: 375-380.
- Jin WF. Comparative study among several Chinese herbals for proliferation of osteoblasts and mineralization-an *in vitro* model. Symposium on Prevention of Osteoporosis in Elderly. Ximan, China 2000. 17-21.
- Li H. The effect of Kampo formulae on bone resorption *in vitro* and *in vivo*. I. Active constituents of Tsu-kan-gan. Biol Pharma Bulletin, 1998, 21: 1322-1326.
- Kroll DJ. Concerns and needs for research in herbal supplement pharmacotherapy and safety. J Herbal Pharmacotherapy, 2001, 1 (2): 3-23.
- Bonjour JP, Ammann P, Rizzoli R. Importance of preclinical studies in the development of drugs for treatment of osteoporosis: a review related to the 1998 WHO guidelines. Osteoporosis Int, 1999, 9(5): 379-393.
- Kanis JA. Guidelines for clinical trials in osteoporosis. A position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Osteoporosis Int, 1991, 1: 182-188.
- WHO. WHO Technical Report Series, No. 867: The use of essential drugs. Seventh report of the WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1997.
- WHO. Quality control methods for medical plant materials. Geneva, World Health Organization, 1998.
- NIH: Online of NIH statement on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy (<http://consensus.nih.gov/cons/cons/htm>).

(收稿日期: 2004-02-24)