

原发性骨质疏松症的中西医治疗研究进展

黄力 李琳

骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是一种以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征, 导致骨骼脆性增加和易发生骨折的全身性疾病; 主要发生于老年人, 尤其是绝经后妇女。随着社会人口的老龄化, 本病发生率逐渐增加。据报道, 我国不同地区 50 岁以后的绝经妇女骨质疏松的患病率在 25.0% ~ 51.2%。本文主要就近 5 年来中西医治疗原发性骨质疏松症研究情况作一综述。

1 西医治疗

1.1 对骨质疏松症病因和发病机制的认识

目前, 基础研究已经深入到分子生物学和基因水平, 认为正常成人期骨代谢主要靠破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成之间的协调平衡, 从而形成体内骨转换的稳定状态; 任何影响破骨细胞和成骨细胞数目和功能因素, 使骨吸收过多或骨形成不足, 即可导致骨质疏松。目前较为公认的导致骨质疏松的危险因素有: 年龄、性别、女性的绝经、遗传因素、营养状态、生活方式、激素等。

1.2 治疗

现代医学对骨质疏松的治疗建立在对其病因和发病机制的认识上, 目前治疗骨质疏松的药物主要可分为 3 大类: ①抑制破骨细胞活性的药物, 主要有雌激素、降钙素、双膦酸盐、异丙氧黄酮、选择性雌激素受体调节剂等; ②促进成骨细胞生成的药物, 主要有氯化物、甲状旁腺激素、蛋白合成激素; ③促进骨化的药物, 主要有钙剂和维生素 D 及其衍生物等。

1.2.1 抑制破骨细胞活性的药物

1.2.1.1 激素替代疗法 (HRT): HRT 是治疗绝经后骨质疏松症的首选方法, 雌激素可直接抑制破骨细胞性骨吸收; 在有效抑制浓度下, 雌激素可直接造成破骨细胞凋亡, 明显降低骨折的总发生率^[1]。另外, 雌激素还通过钙调激素, 如甲状旁腺激素、降钙素、

维生素 D 等发挥对骨代谢的调节作用^[2]。雌激素还能降低绝经后妇女心血管疾病的危险性, 可能是由于使血浆脂质 HDL (高密度脂蛋白) 增加, 胆固醇和 LDL (低密度脂蛋白) 降低而发挥作用的^[3]。但是 2002 年 7 月宣告提前终止的美国国家卫生研究院开展的妇女健康初探 (WHI) 研究 (该研究包括 40 多个临床中心的 16 608 例健康绝经妇女, 随机分成 2 组, 分别为 HRT 组和安慰剂组, 平均随访了 5.2 年, 原预期研究时间为 8.5 年。) 显示: 随访至 2002 年 7 月, HRT 组与安慰剂组比较, 虽然双髋部和椎体骨折危险性降低了 1/3, 结肠癌的发生率降低了 37%, 但是乳腺癌的发生率却增加了 26%, 冠心病发生的相对危险性增加了 29%, 脑卒中危险性增加了 42%, 总体上弊大于利, 因此研究提前终止。

除可增加乳腺癌发生的危险外, 雌激素还有增加子宫内膜癌发生的危险性, 可联合应用孕激素以避免上述不良作用。目前常用制剂有倍美力、维尼安、利维爱、雌二醇贴剂等。

1.2.1.2 降钙素 (CT): CT 可抑制破骨细胞活性, 减少破骨细胞数量, 从而抑制骨吸收; 对患者有中枢性止痛, 增进活动功能, 改善钙平衡, 减慢骨量丢失的作用^[4]; 临床上常用鲑鱼降钙素 (密钙息) 和鳗鱼降钙素 (益钙宁) 2 种制剂皮下或肌肉注射。密钙息鼻喷剂现也广泛应用于临床, 被认为是具有症状的骨质疏松性骨折的最初治疗手段。另外, 降钙素对手术后骨量丢失具有重要的预防作用。CT 的副作用是部分病人出现食欲减退, 恶心呕吐等症状, 长期使用可发生“逃逸现象”, 即疗效降低甚至无效, 可能与 CT 受体数目减少及甲状旁腺激素 (PTH) 的相反作用有关; 也可能由于长期使用使体内产生中和抗体而致疗效降低^[5]。

1.2.1.3 双膦酸盐: 针对不适于 HRT 患者, 特别是骨吸收增加所致的骨质疏松, 如绝经后、废用性、激素诱发性骨质疏松, 可考虑选用此类抑制骨吸收药物。此药作用于破骨细胞或其前体, 使细胞死亡增加, 骨吸收速度降低。临床应用至今已有 3 代产品:

1 代: 羟乙磷酸钠(依麟), 有抑制骨矿化的不良反应, 主张间歇性治疗; 2 代: 帕米麟酸二钠(博宁), 适用于各种骨质疏松症, 特别是有消化道疾病的患者, 不影响骨矿化, 作用较强; 3 代: 阿伦麟酸钠, 适于治疗绝经后骨质疏松, 是目前作用最强的骨吸收抑制剂。

1.2.1.4 异丙氧黄酮(IP): IP 是一种新的非激素类防治骨质疏松症的药物, 既能抑制骨吸收, 又能促进骨形成。实验研究表明, IP 具有直接抑制破骨细胞和协同雌激素间接促进降钙素分泌的作用, 使骨密度增加^[6]。IP 对骨有雌激素样作用, 但无雌激素所固有的其他特性, 故可降低乳腺癌及子宫内膜癌发生的危险。该药主要用于绝经后妇女以及老年性骨质疏松症患者, 临床及实验研究均证实此药耐受性良好, 副作用发生率小, 多为消化系统症状, 如胃部胀满、恶心、呕吐、腹痛等; 未见严重不良反应, 是一种有前途的治疗骨质疏松的理想药物。

1.2.1.5 选择性雌激素受体调节剂(SERM): 此类药物具有雌激素受体激活和拮抗的双重作用, 对骨和心血管系统有雌激素激活剂作用, 对乳腺和子宫内膜有拮抗作用, 与雌激素相比降低了其对乳腺和子宫内膜的副作用, 可用以预防和治疗妇女绝经后骨质疏松^[3]; 尤其是对子宫内膜无刺激性和降低乳腺癌的发生率这一特点使其成为治疗绝经后骨质疏松症雌激素的替代药物。有临床试验(对 601 名绝经后妇女, 雷洛昔芬每日 30 mg、60 mg、150 mg, 随访 2 年)表明, 各剂量组均可增加骨矿密度, 且剂量越大增加越多, 子宫内膜厚度未见改变^[7]。另有资料表明在对绝经后骨质疏松症患者进行为期 40 个月的随访中^[8], 雷洛昔芬 60 mg/d 或 120 mg/d 可显著降低浸润性乳腺癌危险性 76%; 而且该药对血脂代谢也有良好影响, 绝经后妇女 60 mg/d 明显降低血清低密度脂蛋白水平; 但高密度脂蛋白和甘油三酯不受影响。该研究还显示雷洛昔芬可显著增加绝经后妇女的骨密度, 与安慰剂组对照, 60 mg/或 120 mg/d 可降低椎骨骨折危险性 30% ~ 50%。

SERM 代表药物有他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬等, 其副作用可见面部潮红、腿痛性痉挛, 严重可见静脉血栓栓塞。

1.2.2 促进成骨细胞生成的药物: ①氟化物: 已证实有刺激骨形成和增加椎体和髌部骨密度的作用, 但机制尚不明了。有研究表明, 氟化物能增加腰椎 BMD(骨密度), 但不能使椎骨骨折减少, 随其剂量增加有增加骨脆性的危险, 且胃肠副反应增加^[9]。但

近年也有降低椎体骨折发生率的报道。②甲状旁腺激素(PTH): PTH 在大量动物试验已证实有促进骨形成的作用, 小剂量 PTH 可增加成骨细胞数, 促进骨形成, 减少松质骨量的丢失, 但对破骨细胞的增加无效; 大剂量 PTH 则增强破骨细胞活性, 促进骨吸收。有关 PTH 剂量相关性及应用还待进一步研究。③蛋白合成激素: 此类激素能产生雄激素样作用和促进蛋白合成, 促进成骨细胞的产生从而增加骨量; 临床可用于病情进展的老年人, 副作用有男性化, 不宜广泛使用; 主要制剂有苯丙酸诺龙、康力龙等。

1.2.3 促进骨化的药物: ①钙剂: 钙剂和维生素 D 是防治骨质疏松症的基本药物, 常联合应用。补充适量钙剂可抑制甲状旁腺激素的过度分泌, 从而降低骨吸收及骨折发生率。钙剂按结构可分为无机钙和有机钙, 有机钙在主动吸收过程中不需要钙结合蛋白的转运, 且对胃肠无刺激性, 因此临床较常用, 如 L-苏糖酸钙、乐力氨基酸螯合钙等。然而随着年龄增加, 人体对钙的吸收率也明显下降; 1 ~ 6 岁儿童肠钙吸收率为 36% ~ 40%; 成人为 15% ~ 20%, 约半数老人其吸收率 < 15%。为获增强钙吸收、抑制甲状旁腺激素过度分泌的协同作用, 临床上常用钙剂与维生素 D 的复方制剂, 如钙尔奇 D、凯思立、司特立等。②活性维生素 D: 为目前防治骨质疏松症的一线药物, 生理剂量可促进小肠钙吸收和骨的矿化, 大大降低骨折发生率。据研究表明, 这可能与维生素 D 作用于骨骼中的胶原基质及增强骨密度有关^[10]; 但大剂量可使骨吸收明显增加, 使骨转换率增加, 易发生高血钙和高尿钙。目前常用制剂有阿尔法 D₃、骨化醇、1, 25(OH)₂D₃。

1.2.4 序贯疗法

又称 ADFR 疗法, 即激活(activation)、抑制(depress)、停药(free)、重复(repeat), 包括骨吸收与骨形成这 2 个过程的顺序进行。即在激发骨重建启动后, 及时地抑制骨吸收, 进而促进骨形成, 对骨重建各阶段使用有针对性的药物, 使骨重建始终处于正性骨平衡状态。1979 年首先由 Frost 提出, 先用 PTH 或活性维生素 D、中性磷作激活剂暂时激活破骨细胞, 在破骨细胞发生骨吸收作用之前改用 CT 或双膦酸盐抑制破骨细胞功能, 随后停药一段时间, 一个周期后再重复, 通过多个周期的治疗后, 可使骨量明显增加。此法是一种新疗法。目前尚未普遍应用, 临床报道尚不多, 但它为骨质疏松症的治疗提供了又一新的途径。

2 中医治疗

2.1 对骨质疏松症病因病机的认识

中国传统医学并无对骨质疏松症的记载,从其临床症状分析,把骨质疏松症归属于中医学的“骨痿”、“骨枯”、“骨痹”等范畴。该病与中医的肾、脾、肝等脏器密切相关。中医理论认为“肾主骨生髓”,“肾藏精,精生髓,髓养骨”,肾气足,肾精充实则骨髓化生有源,骨骼坚固,强健有力;若肾气不足,肾精亏虚,则骨髓乏源,骨骼失养,脆弱无力。中医以肾主骨理论为指导,认为肾虚为骨质疏松症的主要病因,故确立了补肾为主的治则治法。此外,人到老年机体功能的减退涉及多方面,除了肾虚之外,五脏俱衰,尤与脾关系密切;肾为先天之本,脾为后天之本,两者相互为用。肾虚阳气衰弱,则脾失温煦而运化失职;脾虚生化乏源,则五脏之精不足。所以在补肾的同时,也要注意对后天脾胃的调理。另外老年人体虚气弱,气虚无力推动血脉,使经络不通,气血不畅,往往在脾肾俱虚的同时,伴有血瘀的存在,所以活血化瘀也是治法之一。中医又有“肝主筋”、“肝肾同源”的理论,肾阴虚可导致肝阴虚,最终发展为肝肾阴虚,髓枯筋痿,引起骨质疏松。

从上述可以看出,骨质疏松以肾虚为主要病因,另与脾、肝、及血瘀关系密切。

2.2 治疗

2.2.1 关于骨质疏松的辨证分型

根据以上中医学对骨质疏松症病因病机的认识,结合近年大量临床、实验及文献研究,可将骨质疏松症分为肾虚型(包括肾阳虚、肾阴虚、和阴阳两虚)、脾肾阳虚型、肝肾阴虚型和气滞血瘀型几种类型。具体症状特点如下。①肾阳虚型主要表现为腰膝冷痛、手足麻木、肢体痿软、驼背骨折、阳萎滑泄、牙齿松动等,舌淡苔白、脉沉迟细弱;②肾阴虚型为腰膝酸软、头晕耳鸣、形体消瘦、潮热盗汗、遗精、失眠多梦、肌肉抽筋等,舌红少津、脉细数;③脾肾阳虚型常见症状有腰膝或下腹冷痛、久泻久痢或下利清谷、面浮肢肿,舌淡胖苔白滑、脉沉细;④肝肾阴虚型除肾阴虚症状外,患部可表现为痿软微热、关节僵硬等;⑤气滞血瘀型患者可表现为痿弱麻木、口唇爪甲晦暗、肌肤甲错、舌质紫暗、脉细涩,患部青紫肿痛、筋肉挛缩等。这几种类型在临床上可单独出现,也可同时兼备。治疗时应具体分析,针对分型,辨证论治;多以补肾为主法,采用温补肾阳、滋补肾阴、阴阳双补、补肾健脾、补肾益肝、活血补肾等方法治疗骨

质疏松症,收到较好的疗效。

2.2.2 临床研究

2.2.2.1 肾阳虚型:肾阳虚临床表现为各种机能低下、减退,治疗上多采用补肾壮阳、壮骨益精的方法。如赵文海等^[11]从补肾壮阳之中药鹿茸中提取有效成分鹿茸生长素,对 60 例肾阳虚型骨质疏松症患者进行临床研究,随机分成鹿茸生长素治疗组(30 例)和密钙息对照组(30 例)。结果显示:经注射用鹿茸生长素治疗后,治疗组临床症状明显改善,骨密度值较治疗前明显提高,差异有显著性($P < 0.05$);与对照组比较差异无显著性,表明该药与密钙息治疗作用相当。但密钙息价格昂贵,且有食欲减退、恶心呕吐等副作用,长期使用还可发生“逃逸现象”,故相比之下,该药有临床推广价值。研究证实该药能增加成骨细胞的数量和活性,促进骨质的沉积,从而达到治疗骨质疏松的作用。

2.2.2.2 肾阴虚型:肾阴虚型骨质疏松症多见于绝经后妇女,故多以滋补肾阴和养肝补肾法治疗。临床常用六味地黄丸和左归丸加减,如六味地黄汤加入续断、龟板、桑寄生、仙灵脾、紫河车等补肾益精填髓。

2.2.2.3 阴阳两虚型:肾阳虚和肾阴虚的临床症状同时兼见,治疗应在温补肾阳的基础上加用滋补肾阴的药物,进行阴阳双补。如王长海等^[12]应用阴阳双补兼活血化瘀中药骨松康胶囊(由淫羊藿、黄柏、仙茅、巴戟天、知母、制川乌、制草乌、当归、川穹、炙甘草等十味中药组成)治疗绝经后骨质疏松症,并与西药对照组(口服乳酸钙)进行对比。结果显示:骨松康胶囊可明显改善患者症状,与对照组相比治疗作用显著($P < 0.01$),治疗前后患者骨密度亦有明显改善($P < 0.05$)。该药不仅可起到类雌激素样作用,而且可避免激素的副作用。提示阴阳双补是治疗绝经后骨质疏松症的有效方法。李芳芳等^[13]将补肾中药拆为阴阳双补的药 A,滋补肾阴为主的药 B 和温补肾阳药 C,通过实验,结果显示 3 组用药后骨密度及骨组织形态学均有改善,且药 A 效果最好。故认为应用阴阳双补原则在临床治疗骨质疏松症是适宜的。

2.2.2.4 脾肾阳虚型:临床上骨质疏松症脾虚和肾虚常相互影响,同时存在;故治疗上采用补肾健脾法取得满意疗效。如谭清武^[14]采用补肾健脾法治疗老年性骨质疏松症 47 例,治疗组以补肾健脾法为主兼以活血,并设 55 例对照组以补肾法兼活血。结果显示:治疗组有效 42 例,有效率 89%;对照组有效

38 例,有效率 69%。治疗组疗效优于对照组,差异显著($P < 0.025$),认为老年性骨质疏松症的治疗,除补肾外,健脾也有重要意义。

2.2.2.5 肝肾阴虚型:此型患者肝肾亏虚,精血不足,故治疗当以补肝益肾、因精养血为主。如孙捷等^[15]用密骨胶囊(主要由黄芪、巴戟天、山萸肉、刀豆、地龙等药物组成,具有益肝补肾、强筋壮骨之功效)治疗老年性骨质疏松症,把按统一诊断标准纳入的 140 例患者随机分成 3 组:密骨胶囊治疗组(70 例),Vit D₃(阿法骨化醇)胶丸对照组(35 例),龙牡壮骨冲剂对照组(35 例)。服药 3 个月进行对比研究。结果表明:治疗组总有效率为 9.43%,显效率达 51.4%,疗效明显优于两个对照组。统计学处理,差异有显著意义($P < 0.01$)。另外临床症状与中医证候及性激素水平、骨代谢相关生化指标经统计学处理,均显示治疗组明显优于两对照组。提示密骨胶囊能有效缓解老年性骨质疏松症的临床症状,提高骨密度及骨矿含量,同时提高性激素水平。

2.2.2.6 气滞血瘀型:血瘀是骨质疏松病因病机的一个部分,对其病情的发展起着重要作用。骨痛是最常见最主要的临床症状,以腰背痛最为多见,疼痛持久,痛处固定不移。故补肾和活血化瘀结合是治疗骨质疏松症的重要方法。如黎喜平等^[16]采用丹仙康骨胶囊(由丹参、淫羊藿、骨碎补、川芎、当归、赤芍组成)治疗 35 例原发性骨质疏松症患者,结果显示:丹仙康骨胶囊临床显效率及总有效率分别为 43% 和 80%,其疗效明显高于对照组(骨松宝胶囊,由黔岭淫羊藿、生地黄、牡蛎等九味中药组成,以补肾阳为主),两组间差异有显著性($P < 0.01$)。经双能 X 线骨密度(DEXA)证实,该药可显著提高患者腰椎、股骨三角区、股骨粗隆部位骨密度,治疗前后比较($P < 0.01$);还可升高血钙、降低尿钙。结论提示,具活血补肾、理气活络之功效的丹仙康骨胶囊可提高骨密度,抑制骨吸收,防止骨量丢失。邵敏等^[17]通过对骨康方拆方研究结果表明,活血中药可明显加强补肾中药防治骨质疏松的作用,较单纯补肾药组可明显提高全身骨密度、骨矿含量、血清雌二醇含量。

2.2.3 中药药理研究

现代医学研究证实,中医肾的功能包含内分泌、免疫、生殖多个系统功能的总和。肾虚内分泌系统功能紊乱,尤其是下丘脑-垂体-性腺轴功能减退,性激素水平下降,因而导致骨代谢的负平衡,发生骨质疏松症。针对以上分析,可将中药补肾的作用机理

归纳如下。

2.2.3.1 性激素样作用:补肾中药可促进性腺激素的分泌,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-性腺轴的功能实现的,如淫羊藿、仙茅、菟丝子、熟地、首乌、女贞子、枸杞等可抑制下丘脑垂体系统功能的减退,改善内分泌失调状况。夏振信等^[18]应用补肾壮骨方(由熟地、女贞子、枸杞子、骨碎补、补骨脂、狗脊、煅牡蛎、龙齿等组成)治疗摘除卵巢所致雌性大鼠骨质疏松,结果显示,补肾壮骨方可明显提高血清雌二醇水平,降低卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平,大剂量组使尿钙排出量降低,血清骨钙素增加。股骨 X 光片分析表明,补肾壮骨方可提高骨密度,改善骨组织形态使骨小梁个数增多。提示补肾壮骨方可改善摘除卵巢大鼠所致的骨质疏松,其作用机理为提高雌二醇水平,具有性激素样作用。

2.2.3.2 降低骨代谢,减少骨量丢失,促进肠钙吸收:李涯松等^[19]进行实验研究,比较健脾方药(补中益气汤)、补肾方药(右归饮)及健脾补肾方药(补中益气汤合右归饮)对老龄大鼠骨质疏松的防治效果。结果表明:3 种方法均有确切疗效,用药后反映骨吸收的血清酸性磷酸酶(ACP)、尿羟脯氨酸(HOP)和反映成骨细胞活性的血清碱性磷酸酶(ALP)水平均有明显下降;说明 3 种方药在降低骨分解的同时,成骨细胞的活性并无增加。本研究结果同时表明,老龄大鼠用药后血清 Ca、P 水平均明显升高,在骨代谢降低,即骨的 Ca、P 释放减少的情况下提示 3 种方法均有增加肠道 Ca、P 吸收作用。

2.2.3.3 促进蛋白合成,增强成骨细胞活性: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,可能是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^[20]。唐海涛等^[21]通过体外成骨细胞培养,认为以淫羊藿、熟地、黄芪、丹参等组成的补肾活血制剂骨疏康有直接刺激成骨细胞增殖及加强其活性的作用。

2.2.3.4 调节机体内环境微量元素的平衡,促使矿物质在骨中沉积:许多中药含有丰富的微量元素,而微量元素在骨组织的代谢中起十分重要的作用。毛碧峰^[22]对补骨汤的实验研究表明,补骨汤对于肾虚性绝经后骨质疏松症有良好的防治作用;通过对其组方和药理分析,其中煅自然铜、山楂中含有的微量元素是骨形成必需的,尤其是铜元素,它是骨胶原形

成过程中必需的辅助因子,它的缺乏会导致骨矿物质不能很好地沉着在骨基质上。

2.2.3.5 神经-内分泌-免疫网络介导的整体调节:正常骨代谢的调控与神经-内分泌-免疫网络对机体的整体调节密切相关,除了通过神经-内分泌轴的形式调节以外,细胞因子的信号传递作用也不容忽视。有研究表明,骨微环境中潜在的转化生长因子—— $TGF-\beta_1$ 激活对于骨重建过程有重要的调节作用。 $TGF-\beta_1$ 主要在成骨细胞内表达,且应用补肾方(杜仲、补骨脂、淫羊藿、干地黄、淮牛膝等)的中药组,其成骨细胞内 $TGF-\beta_1$ 表达明显增强,提示补肾方治疗骨质疏松症的机理可能与调节 $TGF-\beta_1$ 的合成与分泌有关^[23]。另有文献报道温补肾阳方(主要由鹿角胶、淫羊藿等组成)和滋补肾阴方(按左归丸配方)皆能使卵巢切除所致骨质疏松大鼠白细胞介素-1(IL-1)和白细胞介素-6(IL-6)的活性显著降低,(而大量的体内实验均已证明了 IL-1 和 IL-6 是强有力的骨吸收刺激因子,大鼠切除卵巢后 IL-1 和 IL-6 活性均明显增高)从而发挥预防骨质疏松症的作用^[24]。

总之,通过对补肾中药的药理研究分析,我们可以看出中医药防治骨质疏松症其突出特点,在于它从多个靶点和多个环节入手,对机体具有整体调节作用。表现在改善患者内分泌系统主要是下丘脑-垂体-性腺轴功能的紊乱,增加肠道 Ca、P 吸收和调节机体内环境微量元素的平衡,以及对免疫系统和植物神经系统的调整等。目前对于骨质疏松症这样一个病因复杂、全身性的、系统性的疾病,单纯西医的局部治疗显然有限,中医整体治疗的优势尤显突出。

2.2.4 关于骨质疏松症动物模型研究

近年来,中医药研究中采用较多的动物模型有:①大鼠去势模型,即切除大鼠卵巢或睾丸所致;②糖皮质激素性骨质疏松模型;③维甲酸灌胃急性骨质疏松造模;④废用性骨质疏松模型(常用的方法有肢体固定、悬挂及坐骨神经切断)等。其中,糖皮质激素模型对研究人类糖皮质激素引起的继发性及男性骨质疏松有重要意义;维甲酸模型其组织形态学与雌激素缺乏引起的骨质疏松极为相似,从理论上揭示了骨质疏松现象;废用性骨质疏松模型对临床上研究长期卧床及骨折固定等引起的骨质疏松有重要意义。而与人类原发性骨质疏松症最为相符的是大鼠去势模型,这种造模方法因素单一,重复性好,与临床骨质疏松症的发生发展有很好的相关性,因而目前复制绝经后及老年性骨质疏松的最佳手段。

此外还有营养性骨质疏松模型,通过给动物饲喂钙、磷、维生素 D 等缺乏的饮食,可使骨密度下降,血钙磷浓度上升,尿钙增加。该模型对研究因营养缺陷引起的骨质疏松有积极意义。转基因骨质疏松模型更能揭示骨质疏松发病中遗传因素的作用,但这方面的研究报道很少,有待进一步探索。

3 中西医结合治疗

目前,国内对中西医结合治疗原发性骨质疏松症的文献报道不多,但中西医结合的治疗方法可使传统医学和现代医学优势互补,取得更佳的疗效,是一条值得我们探索的途径。

3.1 中医辨证与西医辨病相结合

根据中医辨证思路,骨质疏松以肾虚为主要病因,另可出现脾肾阳虚、肝肾阴虚和气滞血瘀几种类型,故多数学者在应用西药的同时,加用补肾为主或兼具健脾、益肝、活血的中药,如淫羊藿、牛膝、杜仲、补骨脂、肉苁蓉、熟地黄、泽泻、茯苓、当归、川芎等效果显著,或配合传统中药复方六味地黄丸等也可取得较满意疗效。

如陈发胜等^[25]将 64 例绝经后骨质疏松症的患者随机分成 2 组,其中对照组用钙尔奇 D、阿尔法 D_3 治疗,治疗组在此基础上加用自拟方固肾汤(由淫羊藿、黄精、枸杞子、紫河车、熟地黄、威灵仙组成)治疗。结果显示:治疗组血清雌二醇及骨密度治疗后较原来有显著提高($P < 0.05$);两组治疗后比较,治疗组较对照组升高($P < 0.05$),差异有显著性意义。认为配合补肾养髓生骨类中药较单纯补充钙剂,维生素 D 更能较快地起到改善骨质疏松的作用。这为我们今后的治疗提供了一条新思路。顾军等^[26]把 200 例原发性骨质疏松症患者随机分成西药组和中西药治疗组各 100 例。西药组应用如降钙素、双膦酸盐类、活性维生素 D、钙尔奇 D 等组合配伍;中西药治疗组在西药组基础上加以中药益肾健脾、强筋壮骨,自拟方:熟地、山茱萸、山药、丹皮、泽泻、茯苓、白术、牛膝、杜仲、补骨脂、肉苁蓉、当归、川芎等加减。结果显示:200 例患者治疗后症状均有明显改善,但中西药治疗组患者临床症状的缓解时间明显较西药组快,且治疗期间病人反映食欲增加,服药后的胃肠道副作用也较西药组小,说明中西药在本病治疗中具有良好的协同作用。陈玉兰等^[27]采用补肾方药六味地黄丸和骨吸收抑制剂尼尔雌醇为主药的中西医结合方法,对 98 例绝经后骨质疏松症患者进行治疗,3 个疗程后,患者骨痛症状和骨密度

(BMD)均有显著改善,BMD 比治疗前增加 18.60%,差异有显著性($P < 0.01$);与对照组(只用尼尔雌醇和安宫黄体酮)相比差异有显著性($P < 0.01$)。提示采用中西医结合方法治疗本病,较单纯激素替代疗法可取得较满意疗效。

3.2 现代医学理论与传统中医药相结合

有临床报道^[28],按照骨重建理论及 Frost 的 ADFR 程序设计应用中药增骨汤 I、II、III 号序贯疗法治疗绝经后骨质疏松症患者 60 例,并与验方组增骨汤(60 例)进行临床对比观察,随访时间平均 3.8 年,发现两组治疗均有显著效果($P < 0.05$)。而在改善症状与体征,反映骨吸收及骨形成的血生化指标(血 ALP、尿钙/肌酐比值、尿羟脯氨酸/肌酐比值)以及骨密度方面,序贯组比验方组疗效更好($P < 0.05$)。序贯组按 ADFR 程序给药,即增骨 I 号服 10 d,增骨 II 号服 10 d,增骨 III 号服 10 d,30 d 为 1 个疗程;然后重复,一般需 3~6 个疗程。增骨 I 号由血竭、天麻、藤子、乳香、没药、玄胡等药物组成;增骨 II 号由仙灵脾、仙茅、熟地、泽泻等药物组成;增骨 III 号由续断、龙骨、牡蛎、骨碎补、赤芍等药物组成。验方组常规日一剂服药,连续 1~2 个疗程(3 个月为 1 个疗程),验方增骨汤由仙灵脾、熟地、山茱萸、血竭等药物组成。

中药序贯疗法按照骨重建各阶段的需要,有目的、有针对性地选择用药,设想用增骨 I 号激发骨重建启动后,及时地应用有抑制骨吸收作用的增骨 II 号,接着应用有促进骨形成作用的增骨 III 号,使骨重建始终处于正性骨平衡状态,增加了骨量,并防止出现高骨转换及低骨转换而引起的骨量丢失,因而临床取得较好效果。该法是把补肾中药与 ADFR 程序结合起来,亦即把传统与现代医学理论有机的结合起来,是指导合理用药的一种方法,在临床上值得进一步探索。

4 评价与展望

综上所述,中西医治疗原发性骨质疏松症在临床观察和实验研究方面已取得许多重要成果。在西医公认有效的治疗方法基础上,发挥中医药治疗的优势,不但能使骨质修复,提高骨量,且作用全面,缓解症状快,能够调节神经、内分泌、免疫等多系统功能,降低单纯使用西药的副作用和不良反应。因此,今后应加强中西医结合治疗骨质疏松症的临床和基础研究,以期取得更大的进展。

在目前的研究中也存在着一些不足,如中医对

原发性骨质疏松症的诊断标准及疗效评价标准不统一,使实验结果缺乏可比性和可重复性;许多中药的作用机理及安全性尚不甚明了,有待于进一步论证;关于骨质疏松的辨证分型临床上也缺乏统一标准等,这些问题都有待于我们进一步研究探讨。

【参 考 文 献】

- [1] 郭洪敏,杜靖远.细胞凋亡与骨质疏松.国外医学老年医学分册,1999,20:49-52.
- [2] 郑强,范清宇.雌激素与绝经后骨质疏松.国外医学老年医学分册,1998,19:132-135.
- [3] Osteoporosis. November 2000: Updated following publication of the update to the Royal College of Physicians guideline on osteoporosis. 2000.
- [4] 刘沛生,张思雄,主编.实用临床老年病学.北京:中国医药科技出版社,2001,553-555.
- [5] 喻永新,冯新送,刘庆思,等.骨质疏松的防治研究近况.中国中医骨伤科杂志,2001,9(2):60-63.
- [6] 李卫平,张艳,明亮,等.糖皮质激素诱导大鼠骨质疏松模型及依扑拉芬对其作用的影响.中国药理学通报,1999,15:474-476.
- [7] 李明,熊方武.骨质疏松症治疗药物:雷洛昔芬.国外医学-合成药生物药制剂册,1999,20:87-88.
- [8] Clemett D, Spencer CM. Raloxifene: a review of its use in postmenopausal osteoporosis. Drugs, 2000, 60: 379-411.
- [9] Hognauer D, Welch V, Shea B, et al. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. The Cochrane Library, Issue 2, Oxford: Update software, 2001.
- [10] Liu GP, Kang B, Zeng H. Study of the curative effect of alendronate in osteoporosis of middle age and senile patients. J Am Chin Traum, 2001, 3: 7.
- [11] 赵文海,黄丹奇,郝东明,等.注射用鹿茸生长素对肾阳虚型骨质疏松症的临床研究.中国中医骨伤科杂志,2003,11(2):20-22.
- [12] 王长海,王文,李军昌,等.中药骨松康治疗绝经后骨质疏松症临床疗效观察.中国骨质疏松杂志,2003,9:165-166.
- [13] 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.
- [14] 谭清武.补肾健脾法治疗老年性骨质疏松症 47 例.湖北中医杂志,2000,22(11):25.
- [15] 孙捷,诸葛天瑜,王西迅,等.密骨胶囊在治疗老年性骨质疏松症疗效观察.中国中医骨伤科杂志,2003,11(6):37-40.
- [16] 黎喜平,沈冯君,陈久毅,等.丹仙康骨胶囊对原发性骨质疏松症的临床观察.中国中医骨伤科杂志,2003,11(4):34-37.
- [17] 邵敏,黄宏兴,庄洪,等.骨康防治骨质疏松拆方的初步研究.中国中医骨伤科杂志,2000,8(2):7-11.
- [18] 夏振信,李秋华,陈友香,等.补肾壮骨方抗骨质疏松的实验研究.中国中医骨伤科杂志,2002,10(6):20-23.
- [19] 李涯松,童培建,马红珍,等.健脾、补肾方药对老龄大鼠骨质疏松防治作用的实验研究.中国骨质疏松杂志,2003,9:167-170.
- [20] 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.

(下转第 129 页)

锍盐及锌螯合物、组织蛋白酶 K、内皮整合素受体阻断剂、神经肽、骨保护素、破骨细胞质子泵抑制剂、前列腺素抑制剂、甲状旁腺激素类、生长激素类、胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 等蛋白质类药物。

对骨质疏松病因的研究正在不断深入, 如果对引起骨质疏松基因研究取得突破, 对骨质疏松的预测、预防和治疗可望增添有力措施。

【参 考 文 献】

- [1] 罗军, 林加滨, 牛福康. 骨质疏松症患者之友. 人民军医出版社, 1999. 112.
- [2] 褚秋艳, 张石革. 钙制剂和钙调节剂. 中国药房, 1998, 9(2): 86.

- [3] 陈灏珠, 主编. 实用内科学. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 768.
- [4] 杨茵, 王健. 治疗骨质疏松药物的应用现状分析. 西北药学杂志, 2003, 18: 133.
- [5] 程志强. 原发性骨质疏松的药物治疗. 国外医学内分泌学分册, 1998, 18(2): 68.
- [6] 卢少兰, 廖日房, 李国成, 等. 骨质疏松药物的治疗进展. 广东药学, 2003, 13(2): 56.
- [7] 赵伟业, 董碧蓉, 欧雪梅, 等. 骨质疏松药物治疗的新进展及循证证据. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9: 80.
- [8] 黄守坚. 预防和治疗骨质疏松的药物. 新医学, 2003, 34: 453.
- [9] 陆声, 常山. 骨质疏松药物治疗的新进展. 中国矫形外科杂志, 2001, 8: 912.
- [10] 梁竹, 黄元, 邹弘颖. 抗骨质疏松药物应用现状及进展. 药学实践杂志, 2000, 18(2): 73.