

● 文献综述 ●

绝经后骨质疏松症研究进展

张丽梅

(成都中医药大学硕研 2000 级 成都 610075)

关键词:绝经后骨质疏松症;中医病机;病理学;中医药疗法;药物疗法;中西医结合疗法;综述

中图分类号:R 681

文献标识码:A

文章编号:1671-4040(2003)02-0059-02

随着全球人类年龄趋向老化,以及对绝经后妇女生理、病理改变的关注,人们对绝经后骨质疏松症(PMOP)越来越引起重视,因此就诊的此类病人增多,在临床上发现 PMOP 的发病率比同年龄男性高达 6 倍^[1]。我国的老龄人数量居世界之首,其原发性骨质疏松症患者约为美国的 2 倍,加之亚洲人体型较小、膳食中钙含量低等附加因素的影响,其有效防治就显得尤为重要^[2]。原发性骨质疏松症中最常见的是 PMOP。

PMOP 是由于雌激素的缺乏而致骨吸收,特别是小梁骨的骨吸收加速造成的。其临床表现主要有骨痛、驼背和骨折^[3]。古代中医并无对骨质疏松症的记载,从其临床表现分析,当属中医学的“骨痿”、“骨枯”、“腰痛”等范畴。近年来对本病的研究治疗均取得一定的进展,现综述如下。

1 病因病机

1.1 传统医学 中医学认为肾藏精,精生髓,精足则髓足,髓在骨内,髓足则骨强。根据妇女“二七、三七……七七”生长发育衰老变化的规律,当女子七七之年,肾虚天癸竭,肾精不足,髓虚骨枯,可致骨骼疼痛,脆弱无力,甚至骨折。此为 PMOP 的病理改变。故女子七七之年肾虚天癸竭为本病发生的根本原因。肾虚者有下丘脑-垂体-性腺轴功能的减退,性激素水平下降,进而引起骨功能下降,使单位体积中骨量减少,而发生骨质疏松^[4]。为探讨 PMOP 程度轻重与肾虚证型的关系,夏尔胜等^[5],在统一诊断及辨证标准前提下,对 87 例 PMOP 肾虚证患者进行证候分型,统计其骨质疏松积分均值及标准差。结果:骨质疏松程度以肾阴阳俱虚及肾阳虚患者为重。本病发展过程中,肾虚证型可能存在一定转化,其最终结果必然是导致肾阳虚,甚至肾阴阳俱虚。吴永威等^[6]认为本病因肾中精气亏虚,又可导致精不化气而致血虚,故该病患者除有肾中精气亏虚症状外,多兼有气血不足之症。林建萍等^[7]认为本病发生主要因“肾气虚”所致,但与脾虚密切相关,因肾为先天之本,脾为后天之本,两者相互滋养,相互为用。脾主肌肉、实四肢,若脾失健运,则“四肢不得禀水谷气,气日以衰,脉道不利,筋骨肌肉皆无气以生,故不用焉。”(《素问·太阴阳明论》)。赵景湘^[8],认为因“肝肾同源”,肾精亏虚的患者大部分都有肝血不足的临床表现,故肝肾亏虚,精血不足以充养筋骨是导致绝经妇女骨密度降低的主要原因。

1.2 现代医学

1.2.1 与绝经、年龄、体重等的关系 张清学等^[9]为分析 PMOP 的相关因素,用双能 X 线骨密度仪(DEXA)测量 78 名绝经后无骨折妇女、34 例绝经后骨折妇女、20 名围绝经期妇女和 52 名青年健康妇女的骨密度。结论:妇女在绝经后骨密度显著降低,年龄越大、绝经年限越长和孕、产次越多,其骨密度越低,而体重和体重指数越大,其骨密度越高。程国钧等^[10]对 1 400 例 20~85 岁居住在北京市城区的妇女,采用 DEXA 测量第 1~4 腰椎的骨矿含量(BMC)和骨密度(BMD)。结果:(1)BMC 和 BMD 在 30 岁以前随年龄增长而增加,30 岁达高峰,50 岁以后显著下降。(2)绝经前,BMC

和 BMD 达峰值后不随年龄增长有显著下降,绝经后 10 年内出现快速骨丢失,早绝经妇女的骨量较低($P<0.05$)。(3)无论绝经前后,BMC 和 BMD 均与身高、体重呈正相关,绝经后的作用更大。

1.2.2 与雌激素的关系 雌激素可以通过调控骨质再形成的细胞因子网络及一些体液因子,对骨微环境及破骨细胞和成骨细胞发挥精细的调节作用以维持骨量的平衡^[11]。雌激素可直接作用于人成骨细胞上的雌激素受体,改善骨代谢,减少骨丢失;同时可通过抑制甲状旁腺介导的骨吸收并加快 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 在肾的合成,增加小肠和肾小管对钙的重吸收,升高骨钙含量,刺激成骨细胞,加速骨形成^[12]。

1.2.3 与孕激素的关系 近年来研究发现,孕激素与 PMOP 的发生及发展有一定的关系。体外实验在小鼠胸腺细胞发现孕激素与糖皮质激素受体结合,产生抗糖皮质激素作用。皮质类固醇可引起骨形成下降,破骨细胞数量增加,甲状旁腺素分泌,肠道吸收钙离子下降,肾脏钙离子排出增加,从而导致骨吸收率增加^[13]。

1.2.4 与钙的关系 人体钙的 98%~99% 贮存在骨内,钙的正平衡有利于骨量的维持,钙是骨矿化所必需的,血钙增加可轻度抑制甲状旁腺亢进,故可预防异位钙化和骨化,改善骨吸收和骨形成的平衡^[3]。

2 治疗

2.1 中医治疗

中医对 PMOP 的治疗多采用补肾填精兼益肝脾的治法,以促进骨骼的充养及生长能力^[4]。吴永威等^[6]以自拟方药健骨散(杜仲、熟地黄、鹿角胶、黄芪、当归、延胡索、牛膝、丹参)治疗 PMOP 患者 76 例,经 3 个月治疗后,X 线显示腰椎骨质疏松改善程度、骨密度值提高程度均较明显,总有效率 88.2%。提示:补肾益气养血,辅以行气止痛法有良好的临床疗效。黄传兵^[14]以自拟益肾健脾方(熟地 15g、茯苓 15g、仙灵脾 12g、党参 12g、山药 12g、补骨脂 12g、杜仲 12g、牛膝 12g、枸杞 12g、制首乌 10g)治疗本病 68 例,阴虚明显者加山萸肉 12g、女贞子 12g,阳虚明显者加巴戟天 12g、肉苁蓉 10g。结果显效率 29.4%,有效率 60.2%,总有效率 89.6%。赵景湘^[8]采用补肝肾、益精血的中药固精养血汤(熟地黄、牛膝各 15g,何首乌、当归、白芍、木瓜、桑寄生各 10g,珍珠母 30g,生龙骨、生牡蛎、续断各 30g)治疗本病 78 例;对照组 60 例,用盖天力治疗。结果治疗组在提高患者骨线密度及骨面密度方面均明显优于对照组($P<0.01$)。王文君等^[15]为观察中药“更年期”对原发性骨质疏松的预防效果,并探讨其机理,将 10~12 月龄 SD 雌性大鼠 50 只随机分成 5 组:假手术组(A)、模型组(B)、中药高剂量组(C)、中药低剂量组(D)、尼尔雌醇组(E),除假手术组做假性手术外,其余各组均行双侧卵巢切除术,术后即予灌药(A、B 组生理盐水,C、D 组“更年期”,E 组尼尔雌醇),3 个月后取大鼠椎骨、胫骨作组织切片观察,并作形态计量分析。结果表明:中药及尼尔雌醇组骨小梁比模型组粗壮饱满,结构较完整。且形态计量分析显示中药及尼尔雌醇组骨小梁面积均数明显高于模型组($P<0.01$)。

2.2 西医疗治

2.2.1 性激素替代疗法(HRT) 经过几十年的探索,国外对本病的防治观点已趋向一致,雌激素仍然是其防治的一线用药,但有向小剂量雌孕激素联合应用发展的趋势。邓小戈等^[16]为观察小剂量雌孕激素联合使用防治 PMOP 的临床疗效,对 195 例 PMOP 患者,分别采用复方尼尔雌醇(123 例)和安慰剂(72 例)对比治疗。观察 2 组治疗 1 年后多种生化指标及骨密度等系数的变化。结果治疗组 1 年前后骨密度差值与对照组比较,在前臂处表现有显著性差异($P<0.05$),即治疗组骨密度较高。在其他部位骨密度虽无显著性差异($P>0.05$),但均有增加的趋势。其他观察指标如肝肾功能、乳腺红外线扫描、子宫大小及内膜 B 超、阴道脱落细胞找癌细胞、阴道流血、骨折等均无显著性差异,提示小剂雌孕激素联合使用具有疗效确切、副作用少、服用方便的优点。对于不适合口服途径应用雌激素,又需要补充雌激素以保护骨的情况下,可选用低剂量经皮 E₂ 凝胶。为探索经皮用 E₂ 凝胶在中国妇女中预防绝经早期骨丢失的用法,孙爱军等^[17]将 60 例身体健康、绝经 1~5 年的妇女,随机分为 4 组,每组 15 例,采用周期联合方法分别予含 0.75 或 1.5mg 的经皮 17-E₂ 凝胶(E₂ 凝胶)与 100mg 微粉天然黄体酮(MP)或 2 醋甲羟孕酮(MPA)口服,每日睡前应用,每月连用 25d,停药 5d。结论:每日与凝胶 E₂ 可有效缓解绝经相关症状,预防绝经早期骨丢失。雌孕激素补充治疗 3 年,可连续增加腰椎骨密度,增加并维持股骨上端骨密度。

2.2.2 钙剂及维生素 D 1994 年 NIH 推荐绝经后每天摄入钙 1 500mg,加服雌激素者每天摄入 1 000mg。补钙以食物为主,辅以钙剂。不同钙剂含元素钙量不同,应选择含量高的钙剂以减少服药量。如碳酸钙、乳酸钙、葡萄糖酸钙等含元素钙分别为 40%、13%和 9%,若补足 1 000mg 元素钙,则应分别服用 2.6g、7.7g、12g。补钙时加用适量的维生素 D 以促进肠钙的吸收^[18]。

2.2.3 双磷酸盐 适用于禁用或不愿意用雌激素的患者。直接抑制破骨细胞的形成并降低破骨细胞的活性,使骨量增加并能缓解骨的疼痛。程丛娟等^[19]应用依屈磷酸二钠片及钙剂对 61 例绝经后骨量减少妇女或已患骨质疏松症者进行观察,结果治疗 6 个月后 72.2%的病人 BMD 增高>2%,疼痛缓解时间在 9~16 周。

2.2.4 降钙素 抑制骨吸收,并有中枢镇痛作用,能缓解骨的疼痛。由于价格昂贵,主要用于骨折或骨疼痛者。目前用于临床的降钙素有鲑鱼降钙素(密钙息)和鳗鱼降钙素(益钙宁)2 种:密钙息每天肌注 1 次,1 次 50~100U;益钙宁每次肌注 10U,每周 2 次^[20]。

2.2.5 氟化物 临床应用发现,氟化物是迄今为止对椎骨骨量增加最明显的药物,但对密质骨的影响很少。单用氟化物会引起骨矿化不全,而导致骨软化,因此必须同时补钙。近年来国内引进了意大利生产的特乐定,每片含氟 5mg、钙 150mg,每日 3 片,与食物同时服用,副作用较轻,能减轻骨痛,增加骨量,减少骨折,价格较便宜^[20]。

2.3 中西医结合治疗

陈发胜等^[21]将 64 例 PMOP 辨证为肾阳虚证的患者随机分成 2 组,其中对照组用钙尔奇 D、阿法 D₃ 治疗,治疗组在此基础上自拟固肾汤(淫羊藿、黄精、枸杞子、紫河车、熟地黄各 15g,威灵仙 10g)治疗,测定 2 组治疗前后的血钙、血磷、性激素及骨密度的变化。结果:2 组治疗前后的血钙、血磷差异无显著性意义,治疗组性激素中的雌二醇及骨密度治疗后较原来显著提高($P<0.05$)。黄天本等^[22]应用激素替代(尼尔雌醇或利维爱、安宫黄体酮)、补充钙剂(盖天力)和维生素 D(阿法 D₃),抑制骨的吸收(密钙息)及中药补益肾气(六

味地黄丸或金匮肾气丸)治疗本病 20 例,结果 16 例患者四肢肌肉及腰背疼痛均于治疗 2 周~1 个月后开始缓解及消失。用药前骨密度为(0.57±0.123)g/cm,用药后为(0.612±0.108)g/cm。

3 结语

近年来对本病的研究和治疗均取得了可喜的成果。西医治疗方面,目前主要采用 HRT、钙制剂、降钙素、氟化物等,虽然疗效显著,但长期应用易引起严重并发症。中医根据“肾主骨”的理论,治疗重在补肾养髓生骨,疗效高,副作用少,但是目前中医药的研究中仍存在一些不足之处如临床观察缺乏严格设计及全国统一的疗效标准。中西医结合治疗 PMOP 则可减少雌激素等药物的用量又能达到治疗目的,为治疗 PMOP 开辟了一条安全、有效的新途径。因此寻求疗效更理想的中西医治疗药物是今后努力方向。此外应注重预防,从儿童期即开始注意合理营养,坚持户外运动,避免不良习惯如吸烟、饮酒等。

参考文献

[1]孙清. 老年妇女骨质疏松症的防治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1999, 2(2): 70

[2]Ross PD, Hey, Yates AT, et al. Body size accounts in bone density between Asian and Caucasian woman: The EPIC study group[J]. Calcif Tissue Int, 1996, 59: 339~343

[3]安珍. 绝经期骨质疏松症的早期诊断及治疗[J]. 实用妇产科杂志, 1997, 13(2): 61

[4]王玲, 仲强惟. 浅谈补肾益肝健脾治疗绝经后骨质疏松症[J]. 天津中医, 2001, 18(1): 40

[5]夏东胜, 郭盛君, 郭志强, 等. 绝经后妇女骨质疏松程度与肾虚证型的关系[J]. 新中医, 2001, 33(9): 14~15

[6]吴水威, 杨春雷. 建骨散治疗绝经后妇女骨质疏松症 76 例[J]. 中医药信息, 2002, 19(3): 60

[7]林建萍, 马建华, 冯尔宥, 等. 建骨颗粒对去卵巢大鼠骨质疏松症预防作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(5): 369~371

[8]赵景湘. 固精养血汤治疗绝经期妇女骨密度降低 78 例[J]. 陕西中医, 2001, 22(6): 336

[9]张清学, 邝建文, 王文君, 等. 绝经后妇女骨质疏松危险因素的临床分析[J]. 新医学, 2001, 32(1): 23~25

[10]程国钧, 袁艺, 刘建立. 北京市城区 1 400 例妇女腰椎骨量与年龄和绝经的关系[J]. 中华妇产科杂志, 1997, 32(9): 532~534

[11]权金星, 李茂欣. 绝经后骨质疏松的分子机理研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35(12): 754

[12]Carson DS. Menopause and Osteoporosis: the role of RRT[J]. So JAM Pharm Assoc (wash), 1996, NS 36(4): 234~242

[13]任芸, 朱美珍. 孕激素对绝经后妇女骨密度的影响[J]. 实用妇产科杂志, 1997, 13(1): 42~43

[14]黄传兵. 自拟益肾健脾方治疗老年性骨质疏松 68 例[J]. 陕西中医函授, 2001(4): 11

[15]王文君, 俞瑾, 王静. 中药“更年期春”对大鼠实验性原发性骨质疏松的预防作用观察[J]. 上海中医药杂志, 2001, 35(11): 47~48

[16]邓小戈, 廖二元, 周智广. 小剂量雌激素替代疗法治疗绝经后骨质疏松症[J]. 湖南医学, 2001, 18(4): 245~247

[17]孙爱军, 林守清, 魏扬. 经皮用雌二醇凝胶预防绝经早期骨丢失的三年探索性观察[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(6): 348~351

[18]陈聚枫. 中、老年妇女疾病与性激素替代治疗[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2002. 57

[19]程丛娟, 黄敏丽, 王洪复, 等. 应用依屈磷酸二钠片治疗骨质疏松症的疗效观察[J]. 中华妇产科杂志, 1997, 32(9): 558~559

[20]周美清, 李亚里. 现代老年妇科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1999. 104

[21]陈发胜, 魏爱生, 郎江明. 中西医结合治疗绝经后骨质疏松症 32 例疗效观察[J]. 新中医, 2001, 33(11): 42~43

[22]黄天本, 田华. 绝经期骨质疏松症的中西医结合治疗[J]. 实用中西医结合临床, 2002, 2(1): 9