

综 述

绝经后骨质疏松症中医疗效评价方法的述评

魏 戌 谢雁鸣

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京市东城区东直门内南小街16号中国中医科学院大楼431室,100700)

关键词 绝经后骨质疏松症/中医疗效评价

近年来绝经后骨质疏松症(Postmenopausal Osteoporosis, PMOP)发病率呈上升趋势,严重影响中老年人的正常工作和生活。我们主要参考了国内外2005-2010年发表的关于PMOP临床研究的文献及部分经典文献,对绝经后骨质疏松症常用的中医疗效评价指标进行总结,并介绍疗效评价的新思路与新方法。

1 PMOP 中医疗效评价方法

1.1 重要结局事件评价 WHO在1998年提出传统中医药防治骨质疏松症的中药研发必须基于两个要素,一个是指导理论,即传统中医药学理论的基本特征——整体观念,另一个则是疗效评价的终点指标,即减少脆性骨折的发生^[1]。绝经后骨质疏松症最常见且严重的并发症就是骨折,与年龄、绝经时间有一定关系,主要特征是骨组织的骨量减少,微结构退行变,骨脆性增加从而容易发生骨折^[2]。而国内文献^[3-5]多报道PMOP骨折后中医药的干预,证明中药方剂对促进患者骨愈合和增加骨密度有良好的治疗作用。在所检索到的中医药治疗绝经后骨质疏松症的文献中,极少试验以骨折发生率作为临床观察的结局指标。因此,中医疗效评价的终点结局指标应设计重要临床结局事件,重点考虑骨折的原因(跌仆、闪挫等)、部位(脊柱椎体、髌部、桡骨等)、次数以及相关影响因素(年龄、绝经年限等)。

1.2 实验室指标的疗效评价 实验室指标并不是真正的临床结局,骨密度作为替代指标,能反映骨质疏松的程度,骨密度可用来解释由治疗引起的临床结局变化的净效应,与临床结局有高度相关性,已有研究证明绝经后妇女骨质疏松性椎体骨折与腰椎骨密度密切相关^[6]。根据2008年中华中医药学会发布的《中医内科常见病诊疗指南:西医疾病部分》中以骨密度

(BMD)检测T值为指标的骨质疏松症诊断标准,骨密度 $>M-1SD$ 为骨量正常, $M-1SD \sim M-2.0SD$ 为骨量减少, $<M-2.0SD$ 为骨质疏松。

常见的骨代谢指标可分为骨形成与骨吸收指标,骨形成指标有:雌二醇(E2)、骨钙素(BGP)、降钙素(CT)^[7-8],雌二醇是卵巢分泌的类固醇激素,是主要的雌性激素,而绝经后骨质疏松症的发生主要与卵巢功能减退密切相关。BGP是骨中的一种重要的非胶原蛋白,是成骨细胞的特异产物,是骨转化活跃与否的标志。CT是主要由甲状腺c细胞合成和分泌的一种激素,对骨代谢有重要的调节作用。骨吸收指标有:血钙(Ca)、血磷(P)、血清碱性磷酸酶(ALP)^[9-10]、白介素系列指标(IL-1、IL-4、IL-6、IL-10)^[11-12]、肿瘤坏死因子(TNF- α)、胰岛素样生长因子(IGF-1)等。钙与磷以骨盐的形式沉积于骨组织,钙、磷的数值失衡常常影响成骨作用,负钙平衡是引起绝经后骨质疏松症的另一重要原因。血清ALP约40%~75%由成骨细胞产生,其活性可反映成骨细胞功能的强弱。IL-1、IL-4、IL-6、IL-10与肿瘤坏死因子是目前文献报道中与骨吸收相关度较高的细胞因子,与成骨细胞的骨形成、破骨细胞的活性有很重要的关系,而胰岛素样生长因子主要参与骨细胞生长、增殖与代谢的调节。与绝经后骨质疏松症可能有关的生化指标涉及甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL),以及血清瘦素(Leptin)、一氧化氮(NO)^[13-16]等。谢雁鸣等^[17]在2005年完成了中医药治疗绝经后骨质疏松症的疗效与安全性系统评价,比较中医药与其他疗法疗效的随机或半随机对照试验,疗效评价指标涉及到腰椎、桡骨、股骨颈、桡骨中、下1/3部位、尺骨、ward's区、大转子、髌部的骨密度,以及血清雌二醇、血清钙,但中医药治疗绝经后骨质疏松症的疗效证据仍十分有限,尚需更多高质量研究以增加证据的强度。

1.3 中医证候疗效评价 中医证候诊断与疗效评价是中医临床科研中尚存争议的问题,证候的诊断标准

与疗效评定标准并不能完全划等号。作为中医的“主症”,证候的诊断指标往往具有较高的特异度,但将其运用于疗效评价中常常具有较低的灵敏度,如“齿脱”可能是诊断肾虚的特异性指标,但并非是疗效评价的敏感性指标。在证候的临床疗效评价中,需要依靠证候改善程度来反映疗效。目前,证候研究主要参考 2002 年版的《中药新药临床研究指导原则》^[18]。PMOP 临床研究主要是肾阳虚证^[19-20],常常采用症状分级量化(轻、中、重)或者是症状赋分的方法(0 分、2 分、4 分、6 分或者 0 分、1 分、2 分、3 分)来进行程度的评定,最后通过尼莫地平法来判定疗效(临床痊愈、显效、有效、无效)。该评价方法缺点在于尚未考虑到各症状指标对于证候的贡献度,仅仅是计算症状的总分,故忽视了各指标之间的差异。近年来有诸多学者对此方法的科学性提出了质疑,并且提出用患者报告结局(Patient Report Outcome, PRO)、中医医生报告结局^[21]以及基于结局指标相关性^[22]来评价中医证候疗效。

1.4 生存质量评价 绝经后骨质疏松症的常见症状有疼痛、腰膝酸软、身材变矮、驼背等,对于中老年妇女而言,不但影响其机体功能,而且对于生活质量也有严重的影响。SF-36 量表是普适性生存质量量表,主要用于不同健康状态和疾病类型不一的一般人群,可运用到临床试验中。李沛等^[23]观察针刺组、艾灸组、口服钙尔奇 D 组治疗前后生存质量(SF-36)量表各维度分值的变化,共 4 月疗程,通过试验证明以“髓会”穴透刺为主治疗绝经后骨质疏松症能显著改善患者生存质量。邵敏^[24]在 2002 年对绝经后骨质疏松生存质量的评定方法与相关内容进行了深入的研究,包括测定对象的选择、基本项目与指标、测评方法、统计方法、评定内容、量表要求、设计步骤等方面,同时制定了健康调查表。目前报道的 PMOP 生存质量评价多为国外引进的量表,中医学量表的研制应考虑疼痛、精神、饮食、睡眠、二便、情绪等方面来反映健康状况,遵循中医理论,体现中医评价的特点。

2 PMOP 中医疗效评价新方法

2.1 中医复杂干预与临床疗效评价

2.1.1 中医复杂干预的概念 中医复杂干预是复杂的药物和非药物的集合干预,以基础性的、固定的药物干预作为核心,同时以可变的、应急的药物和非药物干预作为外延。这些干预最终都是为了改善和缓解患者的临床症状,促进患者的恢复,提高患者的生活质量,延长患者的生命^[25]。对于中医复杂干预的认识,可以理解为两个层次:一是从干预手段上来讲,多种干预手

段的集合,如中药汤剂、中成药、练功等 2 种或 2 种以上干预措施组成中医综合疗法;二是根据动态的证候变化,当出现一主要证候同时兼夹其他证候时,需要以固定的药物干预为主,同时也应考虑兼夹证候选择适合的中医干预手段。

2.1.2 中医复杂干预的临床应用 中医干预绝经后骨质疏松症历史悠久,临床上常应用药物、指导患者练功、健康教育等疗法并用或相间应用。这些治疗、预防方法各有优势,有机结合充分发挥传统中医药复杂干预治疗的独特优势,对中老年妇女骨质疏松症的预防和降低未来对治疗的医疗费用,降低患者疼痛和骨折的发病率具有重要意义。中医复杂干预是不同干预措施的贡献度组合,体现各要素的协同作用。临床患者并非仅以单一的证候出现,常常以肾阳虚为主,但兼有肾阴虚或者是血瘀证,临床治疗时常常以主症为主,给予针对兼症相应的干预措施。

2.1.3 中医复杂干预疗效评价的方法学探索 中医复杂干预的临床疗效评价涉及到许多方面的内容,支英杰等^[26]结合中医辨证论治的特点,参照国外复杂干预模型,阐述了中医复杂干预评价模型的研究步骤。总共分为理论假说、模型构建、筛选优化、探索性试验、验证、推广应用等 6 阶段,认为中医干预的复杂之处在于:其一为辨证的复杂性,其二为组方的复杂性,其三为随症加减的复杂性。

2.2 综合疗效评价方法 PMOP 的中医疗效评价主要围绕重要临床事件、实验室指标、证候疗效、生存质量来进行,但是尚不能就某一方面的疗效指标有优势或有显著意义作出绝对肯定性的评价,因此应考虑从多指标或者多维度来评价中医药治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效。

2.2.1 综合疗效评价的目的 中医药评价目标主要集中于患者整体状态的评价,中医师采用多种结局(实验室指标或者症状)代替单一结局指标来诊断和评估患者,因此综合疗效评价方法应该引入到传统中医药的疗效评价中。虽然每一个结局能够应用统计方法单独评价,但是综合考虑所有的结局是必要的,尤其是当研究者特别关注患者诸多指标综合疗效的改变时。

2.2.2 综合疗效评价的方法学探讨 由于骨转换周期缓慢,绝经后骨质疏松症一般治疗周期较长,临床疗效评价研究常常涉及到多个时点(如半年、1 年、2 年等),属于纵向数据时点。分析综合疗效的最早方法是对于不同结局建立一系列的多重比较试验,最近几年一些工作已完成^[27-30]。但许多试验要求良好的试

验设计,这在中医药临床研究中是困难的,而最重要的问题是如何在疗效评价模型中引入多结局指标。可使用一种潜变量去描述无法被观测结局的情况,多指标结局即可作为潜在的变量,引入包含潜变量的线性混合模型来处理中医药疗效评价研究中的纵向多指标结局的数据。从中医药理论和临床角度来看,潜变量的方法是有意义的。例如,特殊的症状受到无法被直接观察的相关证候所影响,症状是显变量,而证候是相联系的隐变量。在综合疗效评价中,单一指标结局是显变量,而综合疗效则是潜变量。因此,临床评价真正的指标应该是综合疗效的改变,其基础是模型中潜在变量。Catalano 和 Ryan^[31]描述了一种模型,对于成批连续的、二分类数据采用一种潜变量的方法。Sammel 和 Ryan^[32]讨论了潜变量模型,来分析多重连续性结果。此外,Roy 和 Lin 扩大了对纵向数据的研究^[33],并且通过 EM 算法讨论了无法忽略的中途退出与缺失协变量的特殊病例^[34]。

3 讨论

中医药治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效评价对于明确中药等干预措施的实际作用意义重大,测量出中医干预效果的效应指标是基本思路。在单一评价的同时,我们也应研究 PMOP 多指标综合评价,以期更全面、更客观地评价治疗效果;对于中医复杂干预治疗,如何运用统计方法对 PMOP 中医复杂干预进行评价是临床评价中值得重视与关注的问题。

参考文献

- [1] WHO. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis [Z]. Geneva, 1998.
- [2] Kanis JA, Borgstmm F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. Osteopoms Int, 2005, 16(6): 581 - 589.
- [3] 李保林, 利云峰, 谭建伟, 等. 健肾方冲剂对绝经后骨质疏松性腰椎骨折患者的骨代谢指标影响. 中医正骨, 2007, 19(9): 4 - 5.
- [4] 邸军, 张伟, 王燕, 等. 鹿瓜多肽注射液联合阿伦膦酸盐治疗绝经后骨质疏松性骨折的临床观察. 临床合理用药, 2008, 1(1): 2 - 3.
- [5] 涂平生, 邓伟强, 李美军, 等. 双骨汤治疗绝经后骨质疏松性骨折 30 例临床观察. 中国中医药科技, 2008, 15(6): 471 - 472.
- [6] 陈建庭, 钟招明. 绝经后妇女骨质疏松性椎体骨折与腰椎骨密度的关系. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(8): 551 - 552.
- [7] 黄建华, 陈金春, 黄建武, 等. 二仙养骨汤合福善美对绝经后骨质疏松症骨钙素、降钙素及骨密度水平的影响. 中医正骨, 2008, 20(9): 4 - 6.
- [8] 贺金, 王莹, 李仲平, 等. 抗骨松胶囊对绝经后骨质疏松症骨钙素的影响. 河北北方学院学报(医学版), 2008, 25(5): 61 - 62.
- [9] 柯青, 刘海全, 牛维. 补肾方药对绝经后骨质疏松症患者骨密度及血钙、血清碱性磷酸酶的影响. 中国临床康复, 2005, 9(31): 186 - 187.
- [10] 曾炎辉, 张泽玫, 林永城, 等. 绝经后骨质疏松症患者骨代谢生化指标检测及淫羊藿作用初探. 国际医药卫生导报, 2005, 11(6): 24 - 26.
- [11] 李俊华, 潘子毅. 葛根素对绝经后骨质疏松症患者血清, IL - 4、IL - 6、IL - 10 和雌激素水平的影响. 中国中医骨伤科杂志, 2007, 15(5): 28 - 29.
- [12] 周立飞, 高肖波, 刘振东. 补肾健脾汤对绝经后骨质疏松症患者血

- 胞因子、骨密度及雌激素水平的影响. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 15(3): 170 - 171.
- [13] 于栋, 武震, 张淳, 等. 绝经后骨质疏松症血瘀证与血清 IL - 1, 2, 6, TNF - α 相关性研究 [C]. 中华中医药学会中医药学术发展大会, 2005: 686 - 688.
- [14] 李燕, 陈德胜, 张云. 绝经后骨质疏松症相关生化指标的分析. 宁夏医学杂志, 2007, 29(12): 1074 - 1075.
- [15] 何勇, 刘树琴, 王长江, 等. IL - 6, TNF - α 在绝经后骨质疏松症发挥中的作用. 中国临床保健杂志, 2007, 10(1): 41 - 43.
- [16] 张华, 陈敢峰, 吴俊哲, 等. 绝经后骨质疏松症血清中 Leptin、NO、IL - 6、BGP 及 E2 的检测意义. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(2): 1 - 3.
- [17] 谢雁鸣, 朱芸茵, 吴泰湘. 中医药治疗绝经后骨质疏松症的疗效与安全性系统评价. 中国循证医学杂志, 2005, 5(1): 29 - 41.
- [18] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 356 - 360.
- [19] 阮曰甘. 龟鹿补肾胶囊治疗绝经后骨质疏松症临床研究 [D]. 广州中医药大学学位论文, 2007: 23 - 27.
- [20] 张穗坚, 方楚权, 黄乐辉, 等. 芪丹地黄方治疗绝经后骨质疏松症 58 例疗效观察. 新中医, 2008, 40(7): 54 - 55.
- [21] 刘保廷, 李洪蛟, 何丽云, 等. 证候疗效评价的研究进展. 中医杂志, 2009, 50(5): 397 - 399.
- [22] 聂慧, 王奇. 基于结局指标相关性的中医证候疗效评价. 中医杂志, 2010, 52(2): 111 - 113.
- [23] 李沛, 纪峰, 林莺, 等. “髓会”穴透刺为主对绝经后骨质疏松症患者生存质量的影响. 甘肃中医学院学报, 2010, 27(1): 45 - 47.
- [24] 邵敏. 绝经后骨质疏松症患者的生存质量评估. 中国临床康复, 2002, 6(23): 3472 - 3475.
- [25] 支英杰, 谢雁鸣, 王永炎. 适合中医临床疗效评价的新法初探—复杂干预措施的临床疗效评价方法. 中医杂志, 2008, 49(5): 395 - 397.
- [26] 支英杰, 谢雁鸣, 王永炎. 结合中医辨证论治的特点构建中医临床复杂干预评价模型. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2007, 9(6): 25 - 30.
- [27] Legler J., Lefkopoulou M., Ryan L. Efficiency and power of tests for multiple binary outcomes. Journal of the American Statistical Association, 1995, 90(430): 680 - 693.
- [28] Michael R. Kosorok, Yuanjun Shi, David L. Demets. Design and analysis of group sequential clinical trials with multiple primary Endpoints. Biometrics, 2004, 60(1): 134 - 145.
- [29] Offen WW, Chuang - Stein C, Dmitrienko A, et al. Multiple co - primary endpoints: medical and statistical solutions. Drug Information Journal, 2007, 41: 31 - 46.
- [30] Yi Liu, Jason Hsu, Stephen Ruberg. Partition testing in dose - response studies with multiple endpoints. Pharmaceutical Statistics, 2007, 6: 181 - 192.
- [31] Catalano P. J., Ryan L. M. Bivariate latent variable models for clustered discrete and continuous outcomes. Journal of the American Statistical Association, 1992, 87(419): 651 - 658.
- [32] Sammel, Ryan L. M. Latent variable models with fixed effects. Biometrics, 1996, 52(2): 650 - 663.
- [33] Roy J., Xihong L. Latent variable models for longitudinal data and multiple continuous outcomes. Biometrics, 2000, 56(4): 1047 - 1054.
- [34] Roy J., Xihong L. Analysis of multivariate longitudinal outcomes with nonignorable dropouts and missing covariates: changes in methadone treatment practices. Journal of the American Statistical Association, 2002, 97(457): 40 - 52.

(2011 - 06 - 08 收稿) ©