

特定冬季服用补肾中药对绝经后骨质疏松症患者骨吸收影响的研究

李建军¹ 蔡榕琪² 孟依临² 毕 晋² 刘宇飞¹ 赵宗良¹ 宿 芳¹ 陈艳霞¹ 张长良¹ 刘晓燕²

(1 北京市朝阳区中医医院骨伤科, 北京, 100020; 2 北京中医药大学基础医学院, 北京, 100029)

摘要 目的:探讨基于肾应冬、肾主骨理论,冬季进行中药干预治疗绝经后骨质疏松症是否存在优势。方法:选取 2015 年 7 月至 2015 年 11 月北京市朝阳区中医医院收治的绝经后骨质疏松症患者 64 例,以治疗方法不同分为中药组 32 例与对照组 32 例。2 组治疗时间均由立冬至大寒节气共 75 d,中药组使用二仙汤加减方配合常规治疗,对照组采用常规治疗。观察比较 2 组治疗前后及随后全年骨降解相关指标,即 I 型胶原交联 N-末端肽、I 型胶原交联 C-末端肽、降钙素水平变化。结果:治疗后全年随访中,中药组 CTX、NTX 上升速率低于对照组,但差异不具统计学意义($P > 0.05$);另,中药组 CT 上升速率高于对照组,且于霜降节气 2 组 CT 测定值差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:冬季择时使用补肾中药治疗绝经后骨质疏松症对于减缓骨降解具有一定效果,与对照组比较结果表明择时用药具有一定临床指导作用。

关键词 肾应冬;肾主骨;绝经后骨质疏松症

Research on Effect of Taking Chinese Herbs with Kidney Nourishment in Winter on Bone Resorption for Patients with Postmenopausal Osteoporosis

Li Jianjun¹, Cai Rongqi², Meng Yilin², Bi Jin², Liu Yufei¹, Zhao Zongliang¹, Su Fang¹,
Chen Yanxia¹, Zhang Changliang¹, Liu Xiaoyan²

(1 Orthopedics Department, Beijing Chaoyang TCM Hospital, Beijing 100020, China; 2 College of Basic Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To study the effectiveness and advantages of the intervention of Chinese herbal medicine in treating postmenopausal osteoporosis in winter based on the theory of kidney corresponding with the winter and kidney governing bone. **Methods:** A total of 64 patients with postmenopausal osteoporosis who were admitted and treated in Beijing Chaoyang TCM Hospital from July 2015 to November 2015, were divided into Chinese herbal medicine group (32 cases) and control group (32 cases). The treatment course for two groups were 75 days from Beginning of Winter (19th solar term) to Great Cold (24th solar term). Chinese herbal medicine group were treated with modified Erxian Decoction combined with conventional treatment, while the control group were receiving conventional treatment. The changes of bone degradation indexes including Type I collagen cross-linked N telopeptides, type I collagen cross-linked C-terminal telopeptide and calcitonin were observed before and after treatment, as well as in one year. **Results:** In the annual follow-up visit after treatment, the rising rates of CTX and NTX in Chinese herbal medicine were lower than that in control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The rising rate of CT in Chinese herbal medicine group was higher than that in control group, and the differences of CT level in two groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Administration of Chinese herbal medicine with kidney nourishment in winter has certain effects on relieving bone degradation. Compared with control group, results show certain guiding significance in clinical practice.

Key Words Kidney Corresponding with winter; Kidneys governing bone; Postmenopausal osteoporosis

中图分类号:R274 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.031

绝经后骨质疏松症(Postmenopausal Osteoporosis, PMOP)又称 I 型骨质疏松症,是雌激素水平降低导致骨量减少和骨微结构退变、骨骼脆性增高,从而易发生骨折的骨骼疾病^[1]。中国大陆地区人口接近 14 亿,预测原发性骨质疏松人数约为 1.1 亿,其中大于 60 岁患有绝经后骨质疏松女性人数约为 7 191

万人,该病已成为严重困扰中老年妇女的全身性骨骼疾病^[2]。

近年来中医学认为该病的发病与肾阳虚密切相关^[3],PMOP 患者通过辨证施治,采用中药联合常规西药治疗可提高骨密度水平,改善骨代谢平衡;而现有研究结果表明,二仙汤可起到抗骨质疏松作用^[4];

基金项目:北京市基层中医药学科团队基地建设项目;国家自然科学基金“肾应冬生理机制的研究—松果腺冬夏对甲状腺轴的调节”(30472113)

作者简介:李建军(1972.07—),男,医学博士,主治医师,研究方向:骨关节炎,颈椎病、骨质疏松症,E-mail:ljql5100@163.com

通信作者:刘晓燕(1975.10—),女,医学博士,教授,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医四时五脏阴阳理论以及中医“天人相应”季节气候变化对人体生理病理影响的研究,E-mail:liuxy1088@sina.com

本研究基于中医“肾应冬”与“肾主骨”理论,冬季以补肾法对于 PMOP 进行干预治疗,并于治疗后进行为期一年的随访及指标检测,旨在通过分析患者择时用药后的指标改善情况,探讨以“肾应冬”“肾主骨”中医基础理论,择时指导 PMOP 临床实践的是否存在优势,同时探求择时服药的临床指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2015 年 11 月北京市朝阳区中医医院收治的 PMOP 患者 64 例,参照随机数字表法分为中药组 and 对照组,其中中药组 32 例,对照组 32 例。中药组年龄 54 ~ 70 岁,平均年龄 (62.48 ± 4.55) 岁;平均体重 (58.73 ± 8.23) kg。对照组年龄 51 ~ 71 岁,平均年龄 (62.35 ± 5.12) 岁;平均体重 (57.36 ± 6.71) kg。2 组患者在年龄、体重一般资料比较,差异无统计学意义 ($P < 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 1) 绝经后女性,年龄 50 ~ 70 岁;2) 符合 WHO 关于骨量减少及骨质疏松诊断标准;3) 自愿作为受试对象,签署知情同意书并能接受试验药物剂型者,在研究过程中能够坚持服药和接受随访^[5]。

1.3 排除标准 治疗过程中采用了其他方法或配合了其他治疗方法退出研究的。

1.4 脱落与剔除标准 1) 试验过程中受试者依从性差,影响有效性和安全性评价者。2) 发生严重不良事件、并发症和特殊生理变化,不宜继续接受试验者。3) 试验过程中自行退出者。4) 因其他各种原因疗程未结束退出试验、失访或死亡的病例。5) 资料不全,影响有效性和安全性判断者。

1.5 治疗方法 对照组口服碳酸钙 D3 片 (惠氏制药有限公司生产,国药准字 H10950029),1 片/d;中药组在对照组基础上给予自拟二仙汤加减方进行治

疗,二仙汤为温补肾阳常用方,自拟方在原方基础上增强其补益作用,用量为 1 剂/d,由北京市朝阳区中医医院制成颗粒剂,每剂分装 2 袋,早晚各冲服 1 袋。2 组患者疗程均为 2015 年 11 月 8 日至 2016 年 1 月 20 日,即从立冬节气开始用药至大寒节气,即中医五运六气理论中论“冬主时令”,共进行中药干预 75 d。自 2016 年 1 月 21 日起至 2016 年 10 月 23 日,2 组患者均采用常规西药,即口服碳酸钙 D3 片进行治疗。

1.6 观察指标 2 组血清 NTX、CTX、CT 检测:分别于 2015 年立冬 (11 月 8 日)、2016 年大寒 (1 月 20 日)、谷雨 (4 月 19 日)、大暑 (7 月 22 日)、霜降 (10 月 23 日) 节气常规抽取所有患者空腹肘静脉血,分离获得血清,采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用独立 t 检验、非参数检验及单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例脱落情况 临床实验初期所收集 64 位患者,至中药结束共脱落及剔除 7 例,其中因服用钙片后自觉胃部不适,要求退出本项目 2 例;因未能坚持用药时间超过 2 周,实验数据剔除 1 例;中途更换联络方式后失联,未能参与治疗后采血,实验数据剔除 4 例。至 1 月 20 日有效数据:中药组 31 例,对照组 26 例。

2.2 中药组与对照组患者血清 NTX、CTX 水平比较 2 组患者血清 NTX、CTX 水平全年均呈上升趋势,各节气 2 组 NTX、CTX 测定值比较,差异无统计学意义;计算 2 组各季节血清 NTX、CTX 变化值,中药组血清 NTX、CTX 上升值各季均低于对照组,但差异无统计学意义。见表 1 ~ 4,图 1 ~ 4。

表 1 2 组患者全年血清 NTX 水平比较 (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	11.8 立冬	1.20 大寒	4.19 谷雨	7.22 大暑	10.23 霜降
中药组 ($n = 31$)	36.53 ± 16.75	38.79 ± 16.41	50.08 ± 16.95	49.82 ± 24.46	56.77 ± 19.95
对照组 ($n = 26$)	36.48 ± 15.63	37.08 ± 15.28	50.35 ± 26.59	47.75 ± 21.49	55.62 ± 22.93

表 2 2 组患者全年血清 NTX 水平变化值比较 (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	冬季	春季	夏季	秋季
中药组 ($n = 31$)	1.23 ± 15.84	11.58 ± 12.04	0.95 ± 17.32	1.41 ± 18.07
对照组 ($n = 26$)	6.69 ± 12.35	11.60 ± 26.26	1.60 ± 17.53	8.05 ± 6.55

表 3 2 组患者全年血清 CTX 水平比较 (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	11.8 立冬	1.20 大寒	4.19 谷雨	7.22 大暑	10.23 霜降
中药组 ($n = 31$)	161.08 ± 61.25	159.62 ± 66.79	214.36 ± 84.03	191.91 ± 64.68	197.21 ± 48.49
对照组 ($n = 26$)	138.39 ± 49.12	142.96 ± 61.99	199.27 ± 80.55	217.47 ± 80.46	220.62 ± 85.63

表 4 2 组患者全年血清 CTX 水平变化值比较 (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	冬季	春季	夏季	秋季
中药组 (n = 31)	-0.82 ± 59.99	42.17 ± 46.05	-20.99 ± 130.87	-2.36 ± 54.04
对照组 (n = 26)	9.62 ± 40.18	52.43 ± 76.33	27.57 ± 45.76	-0.50 ± 66.32

表 5 2 组患者全年血清 CT 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	11.8 立冬	1.20 大寒	4.19 谷雨	7.22 大暑	10.23 霜降
中药组 (n = 31)	240.50 ± 88.86	242.98 ± 62.44	324.50 ± 69.69	324.38 ± 82.91	371.39 ± 67.89 *
对照组 (n = 26)	217.31 ± 62.37	244.86 ± 93.83	289.47 ± 59.37	314.94 ± 81.81	320.69 ± 67.62

注:与对照组比较,**P* < 0.05,*P* = 0.043

表 6 2 组患者全年血清 CT 水平变化值比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	冬季	春季	夏季	秋季
中药组 (n = 31)	3.26 ± 88.06	64.97 ± 84.80	14.55 ± 51.58	53.10 ± 72.55
对照组 (n = 26)	20.76 ± 95.74	48.78 ± 44.88	14.56 ± 62.72	35.28 ± 52.05

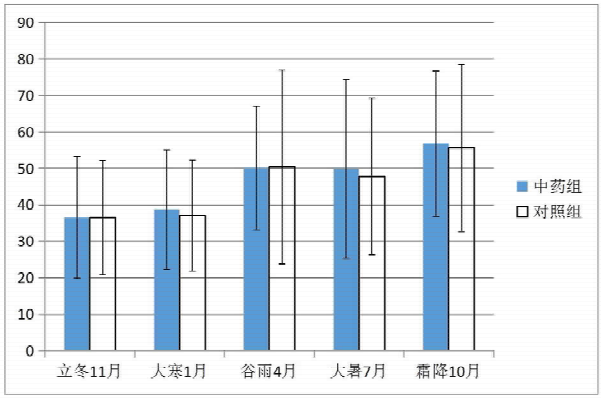


图 1 中药组与对照组患者全年血清 NTX 水平比较

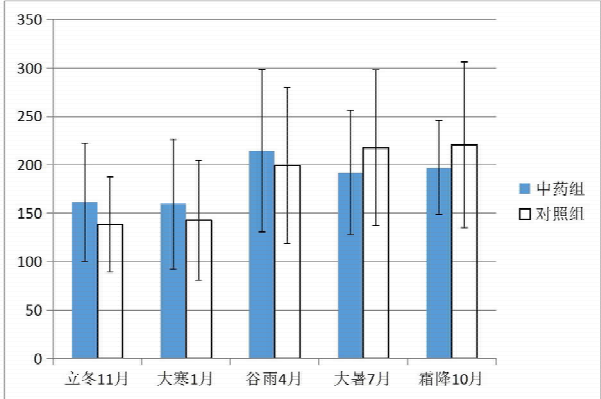


图 3 中药组与对照组患者全年血清 CTX 水平比较

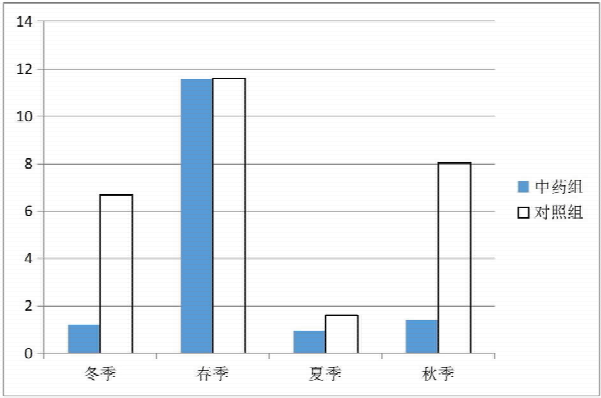


图 2 中药组与对照组患者全年血清 NTX 水平变化值比较

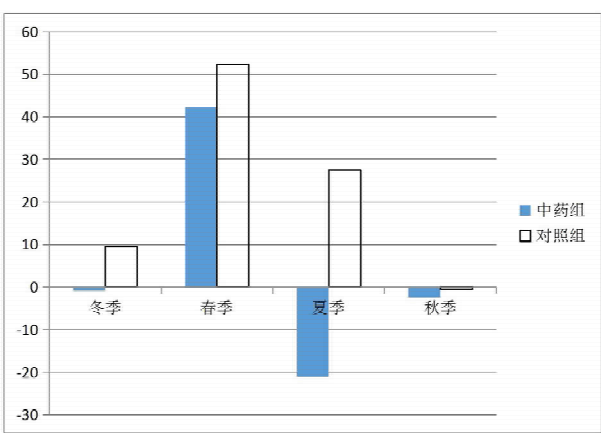


图 4 中药组与对照组患者全年血清 CTX 水平变化值比较

2.3 中药组与对照组患者血清 CT 水平比较 2 组患者血清 CT 水平全年均呈上升趋势,各节气 2 组 CT 测定值比较,于霜降节气时中药组患者 CT 显著高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);计算 2 组各季节血清 CT 变化值,可见中药组血清 CT 上升值冬季低于对照组,其他 3 季均高于对照组,但差异无统计学意义。见表 5、6,图 5、6。

3 讨论
《黄帝内经》提出“肾主骨髓”的理论,从生理上详细描述了女子骨的强弱与肾气盛衰的关系,从病理上提出了肾虚骨痿的理论^[6]。随着现代医学发展,目前对骨代谢调控的机制有了更为清晰的认识,其中包括了肾脏本身和除肾脏之外的组织器官作

用,并从骨骼组织的局部微环境和各种调节因子间细胞分子水平上揭示了其在体内复杂的调控关系。一方面,肾脏功能与骨代谢相关标志物的体内含量变化相关,如肾脏近曲小管上皮细胞线粒体内的 $\text{I}\alpha$ 羟化酶通过羟化食物中的维生素 D,影响骨代谢调节激素水平^[7],间接参与骨代谢过程;另一方面,由于中医中所指“肾”,可理解为人体生殖系统、内分泌系统和神经系统等综合功能^[8],故机体各类激素分泌与骨代谢过程密切相关亦可理解为“肾主骨”理论的一部分,如性激素中的雌激素可以促进成骨细胞活性,使骨基质形成增加,骨形成加快;糖皮质激素则可以抑制成骨细胞的增殖与分化,促进骨细胞的凋亡等。以上有关中医“肾”与骨代谢关系的论述,均表明中医“肾主骨”理论具有现代医学理论内涵以及临床指导意义。

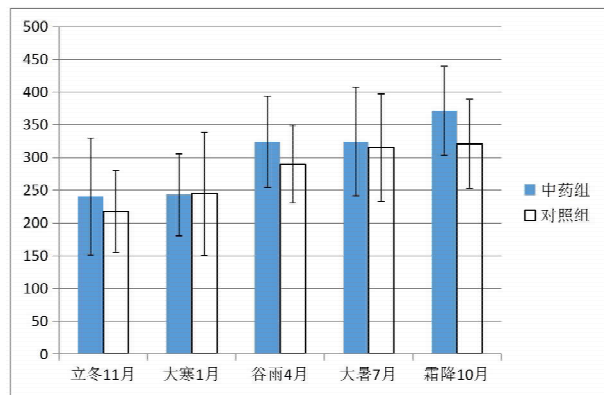


图5 中药组与对照组患者全年血清 CT 水平比较

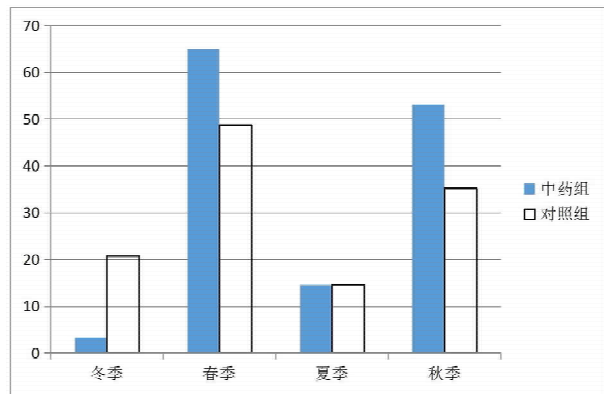


图6 中药组与对照组患者全年血清 CT 水平变化值比较

与“肾主骨生髓”相对应,骨质随年龄增长而发生的负向变化也与肾及其相关机体系统联系紧密,而骨吸收标志物的水平与骨转换速率成正比,其水平升高提示骨转换速率的加快与骨质的下降,因此本文由人体骨吸收相关指标作为切入点,试图探索补肾中药对于骨转化速率、骨吸收的抑制作用,并结合择时用药探索治疗 PMOP 新思路。

因此本实验中选择胶原降解标志物 I 型胶原羧

基末端肽、骨降解后最终稳定产物 I 型胶原氨基末端肽以及钙调节激素降钙素 3 者作为检测指标,用于量化评估 PMOP 患者骨降解情况。实验结果显示,无论患者是否服用中药,其血清 NTX 水平全年持续升高,由于目前多项研究证实血清 NTX 与骨矿物质密度(BMD)呈显著的负相关^[9],该实验结果可说明绝经后骨质疏松患者骨降解速率具有持续增加倾向;而 2 组血清 CTX 水平变化方面差异较大,未服用中药患者在冬、春、夏 3 季血清 CTX 持续上升,秋季稍有下降但程度有限,中药组在用药后以及随后夏季、秋季血清 CTX 水平均有所下降,其中冬季与夏季 2 组变化值差异最为明显,提示冬季补肾填精中药干预可有效降低患者骨吸收速率,起到维持骨密度相对稳定的作用。常规药物治疗条件下绝经后骨质疏松患者血清 CTX、NTX 水平呈全年增长的一般规律,冬季服用补肾益精中药后可有效降低冬季、秋季血清 NTX 的增长速率,同时有效降低冬季、夏季血清 CTX 的增长速率,提示服用中药有助于降低骨吸收速率,间接维持骨代谢平衡。而在钙离子调节方面,常规药物治疗条件下绝经后骨质疏松患者全年血清 CT 呈上升的一般规律,冬季服药后患者 CT 增长幅度升高,其中冬季治疗效果最为明显,提示钙离子向骨组织转化比率升高。

另外,由于本研究收集病例数较少、治疗时间较短以及病例脱落较多等原因,使各指标检测结果虽不具统计学意义,但存在可体现冬季使用补肾中药对患者进行治疗效果存在优势的相关数据趋势。本研究数据结果符合中医基本理论中“肾应冬”“肾主封藏”理论,即冬季阳气衰少,蛰伏少动,肾与之相应,则肾之阳气闭藏多而鼓动少,即肾封藏精气功能在冬季加强,而外泻精气功能在冬季减弱。而在骨代谢方面,“肾应冬”“肾主骨”“肾主封藏”可体现在使用补肾中药干预骨质疏松症患者后,患者骨降解、骨吸收相关标志物水平降低。

综上所述基于肾主骨、肾应冬理论,指定冬季使用补肾中药治疗 PMOP 对于缓解骨降解具有一定优势,同时表明择时用药具有一定临床指导作用。

参考文献

- [1]孔德策,杨铁毅.绝经后骨质疏松骨代谢标志物研究进展[J].国际骨科学杂志,2016,52(1):36-41.
- [2]张智海,刘忠厚,石少辉,等.中国大陆地区以-2.5SD 为诊断的骨质疏松症发病率文献回顾性研究[J].中国骨质疏松杂志,2015,20(1):1-7,24.
- [3]中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分[S].北京:中国中医药出版社,2008:242-245.

- [4] 年华,徐玲玲,马明华,等. 二仙汤对去卵巢大鼠骨质疏松的作用[J]. 第二军医大学学报,2007,28(3):277-280.
- [5] ROULEAU JL. Treatment of congestive heart failure: present and future[J]. Can J Cardiol,2005,21:1084-1088.
- [6] 李冠慧,黄明芳,李西海,等. 基于肾主骨生髓探讨骨髓基质干细胞与绝经后骨质疏松肾虚证的关系[J]. 中国老年学杂志,2016,36(15):3846-3848.
- [7] 黄兰婷,陈友明,郑晓艳. 慢性肾脏病甲状旁腺激素水平与骨代

- 谢指标的相关分析[J]. 医学理论与实践,2017,30(7):952-954.
- [8] 杜立英. 基于象思维及系统思维对肾藏象理论科学内涵的研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2012.
- [9] 孙艳红,韩正云,李建民. 补肾健骨汤对绝经后骨质疏松症患者骨密度及骨代谢指标的影响[J]. 河北中医药学报,2017,31(1):14-16.

(2017-06-20 收稿 责任编辑:徐颖)

第十四届世界中医药大会暨“一带一路”中医药文化周 第二轮会议通知 2017 年 10 月 * 东南亚

各位专家、各位同仁:

由世界中医药学会联合会主办的世界中医药大会是全球中医药领域规模大、参与广、层次高的学术盛会。至今已在中国、法国、加拿大、新加坡、中国澳门、澳大利亚、荷兰、英国、马来西亚、美国、俄罗斯、西班牙、新西兰成功举办了十三届。第十三届世界中医药大会期间举办“一带一路”中医药文化周系列活动,为中医药在大洋洲的发展搭建了广阔的平台。

“第十四届世界中医药大会暨‘一带一路’中医药文化周”,将于2017年10月下旬在东南亚举行。活动期间,来自世界各地的中医药专家学者、政府官员、企业家将分享他们的理论研究和临床经验、科研成果和新发明新创造,大会附设中医药服务贸易展览会。活动期间将组织多种形式的学术考察调研活动。

现就有关事宜通知如下:

一、地点:泰国、柬埔寨、尼泊尔、越南

二、主题:助力一带一路,服务民众健康

三、会议安排:10月20-24日,第十四届世界中医药大会,泰国·曼谷;

10月23-27日,“一带一路”中医药文化周柬埔寨专场,吴哥;

10月24-27日,“一带一路”中医药文化周尼泊尔专场,加德满都;

10月26-29日,“一带一路”中医药文化周越南专场,胡志明;

四、会议主要议题及征文内容:

1. 中医药基础理论研究;

2. 中医药临床实践:临床研究方法创新与进展、临床疗效评估体系研究、老中医临证经验总结、特色疗法体会及推广、中医养生保健治未病研究等;

3. 针灸推拿研究实践:针药配合临床研究、特殊针法临床经验介绍、中医针灸治疗在区域性疾病治疗中的特色与优势等;

4. 中药研究:中药方剂学、临床配伍研究、中药应用及研究等;

5. 中西医结合研究:理论创新、最新进展、实践创新、经验总结;

6. 中医手法流派的传承与发展;

7. 中医药国际化、信息化研究;

8. 中医药在世界各国的发展及立法情况,各国中医教育动态、教育制度现状及科研情况;

9. 中医药文化与非物质文化遗产保护;

10. 道地药材与濒危珍稀动植物保护;

11. 中医药服务贸易理论研究与实践及经验交流。

五、参会人员:

相关国家政府官员,各国中医药、传统医药、中西医结合、现代医药及相关领域从事医疗、教育、科研、管理、生产、贸易的专家学者和企业家,世界中联各国各地区会员。

六、会议安排:

1. 学术会议:开、闭幕式,主题演讲,分会场专题报告,现场演示工作坊,欢迎晚宴。

2. 中医药服务贸易展览会:每个展位3*3m,1张桌子,2把座椅,1个插座,基本照明,免2人参会注册费。

3. 参会者可授予中国国家级继续教育二类学分证书6分,如有需要,请提前告知大会组委会。

4. “一带一路”中医药国际交流考察:具体安排请咨询世界中联国际联络部。

七、重要日期:

2017年7月1日大会注册费优惠截止。

2017年8月31日大会论文投稿截止。

八、会议注册:

即日起接受报名,采用网上会议平台注册,网址如下:

<http://wccm2017.medmeeting.org/cn>

或微信扫描右侧会议平台二维码,点击“报名参会”即可。

九、会议咨询联系方式如下:

《世界中医药》杂志社:魏金明、徐晖、徐颖、王明

电子邮箱:sjzyyz@vip.126.com,电话:010-58650236/58650023/58239055

泰国中医师总会咨询处(仅接受泰国、新加坡、马来西亚、印度尼西亚、菲律宾、越南、缅甸、老挝、柬埔寨、文莱地区等东盟十国地区的参会专家报名):

联系人:张永发、杨秀专、贾宗亢、叶峰

电子邮箱:wccm2017@hotmail.com,电话: +66-814350636/896641681/890739192

更多会议信息,欢迎扫描右方二维码,关注世界中医药大会官方微信公众平台



世界中医药大会组委会

2017年7月12日