

文献研究

中药治疗男性骨质疏松症的临床文献研究

魏 戌¹ 谢雁鸣² 张春和³ 章轶立²(1 中国中医科学院望京医院,北京市中西医结合骨伤研究所,北京,100102; 2 中国中医科学院
中医临床基础医学研究所,北京,100700; 3 云南省中医医院,昆明,650021)

摘要 通过系统检索中国学术期刊全文数据库以及 PubMed 数据库,回顾性分析中药治疗男性骨质疏松症(Male Osteoporosis, MOP)的临床研究现状。在中药治疗 MOP 的临床研究文献中,使用的上市中成药包括仙灵骨葆胶囊、六味地黄丸、活血通脉胶囊,临床经验方包括密骨片、补肾壮骨冲剂、补肾活血胶囊、骨康胶囊。基于现有文献分析,补益肝肾、益气活血是中药治疗 MOP 的基本治则,未来临床研究应开展大样本、前瞻性、安慰剂对照的临床试验,同时应更多关注安全性与卫生经济学研究证据。

关键词 男性骨质疏松症;中药;临床研究;研究进展

Clinical Literature Study on Male Osteoporosis with Chinese MedicineWei Xu¹, Xie Yanming², Zhang Chunhe³, Zhang Yili²(1 Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 2 Institute of Basic Research in
Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3 Yunnan Hospital of Traditional
Chinese Medicine/The First Affiliated Hospital of Yunnan College of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

Abstract To retrospectively analyze the clinical present status of Chinese medicine in the treatment of male osteoporosis (MOP) through searching the relevant literatures recorded in PubMed and Chinese National Knowledge Infrastructure database. Among the clinical studies of Chinese medicine treatment for MOP, Chinese listed medicine including Xianling Gubao Capsules, Liuwei Dihuang Pills, Huoxue Tongmai Capsules were used. And clinical experiential formulas including Migu Tablets, Bushen Zhuanggu Granules, Bushen Huoxue Capsules and Gukang Capsules were also applied in the clinical practice. On the basis of the current literatures, nourishing liver and kidney, tonifying qi and activating blood were the basic therapeutic principle of MOP. Large sample, prospective, placebo-controlled clinical trial should be conducted in the future research. In addition, more attention should be paid to the evidence of safety and health economics.

Key Words Male osteoporosis; Chinese medicine; Clinical study; Research progress

中图分类号:R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.060

男性骨质疏松症(Male Osteoporosis, MOP)已经成为严峻的公共卫生问题,国外研究数据证实 50 岁以上的男性约有 1/8 将经历脆性骨折,并且一年内因髌部骨折死亡的患者男性显著多于女性,男性骨质疏松患者发生股骨骨折的几率是女性的 2 至 3 倍,但其关注程度仍然远低于女性骨质疏松症研究^[1-2]。现有文献尚未对中药治疗 MOP 进行归纳总结,因此本文主要基于文献回顾性分析,介绍中药治疗 MOP 的临床研究现状。

1 资料与方法

1.1 文献检索 为了解中药治疗 MOP 的研究现

状,我们选择中国学术期刊全文数据库(CNKI)以及 PubMed 数据库进行检索,检索时间从建库时间至 2016 年 6 月 30 日。检索词按照检索目的设定:1)疾病名:男性骨质疏松症、Male osteoporosis、Osteoporosis in men;2)干预手段:中药、Chinese medicine、Herbal medicine;3)研究设计:对照。根据检索条件,由 2 名作者独立检索与筛选文献,不一致处由作者共同讨论解决。

1.2 纳入标准 1)临床研究是评价中药治疗 MOP 的疗效,或安全性,或卫生经济学;2)临床研究必须以中药作为主要治疗手段,但不包括其他补充替代

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81373885);国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项(JDZX2015076);北京市中医药科技发展资金项目(JJ2015-57)

作者简介:魏戌(1985.01—),男,医学博士,副研究员,研究方向:骨退变与骨代谢疾病的中医防治,中医临床评价方法学研究, E-mail: weixu.007@163.com

通信作者:谢雁鸣(1959.11—),女,博士研究生导师,研究员,教授,研究方向:中医药治疗老年病的临床与基础研究、中医临床评价方法学研究, E-mail: dataming5288@163.com

疗法(针刺、艾灸、传统功能锻炼、多种中药干预);3)临床研究必须有对照干预措施,可包括空白对照、安慰剂对照、常规治疗对照;4)干预形式为中药与对照干预措施,或者是中药+对照干预措施与对照干预措施。

1.3 排除标准 1)研究类型为非随机对照试验、动物实验等;2)干预手段影响中药的疗效判断。

1.4 数据的规范与数据库的建立

1.4.1 数据库的建立 所有检索到的文献使用 NoteExpress 2.0 参考文献管理软件进行管理与筛选。

1.4.2 数据库的规范 题目数据批量导入 NoteExpress 2.0 管理库中,查找指定数据库中的重复题目,查重字段选择为“题目类型,作者,年份,标题”,确定供进一步筛选的论文。两名作者继续通过题目、摘要及论文全文进行文献筛选,最终确定纳入的文献。

1.5 统计分析 对结果主要采用描述性统计分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 共筛选论文 611 篇,其中中文 583 篇,英文 28 篇,最终纳入 12 篇论文,所有研究均为中文发表,论文发表年限从 1997 年至 2015 年。在纳入的临床研究中,治疗 MOP 中药主要分为上市中成药与临床经验方 2 大类。

2.2 上市中成药

2.2.1 仙灵骨葆胶囊 仙灵骨葆胶囊由淫羊藿、续断、丹参、知母、补骨脂、熟地黄 6 味药组成,功效为滋补肝肾,活血通络,强筋壮骨。冯孟明等纳入高龄 MOP 患者 90 例,随机分为基础观察组、观察组和对照组各 30 例。基础观察组给予钙尔奇 D(600 mg/次,1 次/d)和骨化三醇胶丸(0.25 μg/次,1 次/d)治疗,观察组在此基础上加用仙灵骨葆胶囊(1.5 g/次,3 次/d),对照组在此基础上加用阿仑膦酸钠(70 mg/次,1 次/周),疗程为 1 年。与基础观察组比较,观察组能够改善腰椎及髋部骨密度(BMD),增加血清碱性磷酸酶、血清 I 型胶原氨基端前肽(PINP)水平,降低人抗酒石酸性磷酸酶 5b(TRAP5b)、血清 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β-CTX),不良反应发生率更低,但观察组与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[3]。

2.2.2 六味地黄丸 六味地黄丸含有熟地黄、山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻 6 味药,是治疗骨质疏松症最具代表性的经典方剂,功效为滋阴补肾。周萍等将 60 例 MOP 患者随机分为对照组(钙尔奇 D 600 mg/次,1 次/d)和观察组各 30 例,观察组在对照组的基础上服用六味地黄丸,8 粒/次,3 次/d,疗

程为 1 年。疗程结束后,观察组较对照组改善腰椎和股骨颈 BMD 更显著,同时也能较好地缓解患者腰背痛症状^[4-5]。

2.2.3 活血通脉胶囊 活血通脉胶囊以水蛭为主要药物,具有破血逐瘀、活血散瘀、通经、通脉止痛的作用。张潜龙根据随机数字表法将 100 例 MOP 患者分为观察组与对照组各 50 例,对照组患者口服钙尔奇 D(600 mg/次,1 次/d)与阿法骨化醇(0.25 μg/次,1 次/d)治疗,观察组在此基础上加用活血通脉胶囊(50 mg/次,3 次/d)治疗,疗程为 3 个月,结果提示观察组患者腰椎骨密度较对照组显著增加^[6]。

2.3 临床经验方

2.3.1 密骨片 密骨片包括淫羊藿、杜仲、胡桃肉、干地黄、天花粉、怀牛膝、山茱萸、山药等中药,主要功效为滋阴补肾,是在补肾古方青娥丸基础上加减而成。谢晶等将 43 例 MOP 患者分为密骨片组(0.35 g 生药/片,1 片/次,3 次/d)23 例与阿法骨化醇组(0.25 μg/次,1 次/d),疗程为 6 个月。数据统计显示密骨片能够维持骨密度,减轻患者腰背痛症状,并且显著降低尿吡啶交联/肌酐比率(PYD/Cr)。然而,本研究未报告是否随机分组^[7]。

2.3.2 补肾壮骨冲剂 补肾壮骨冲剂以生地黄、山药、山茱萸、泽泻、茯苓、肉桂、淫羊藿、鹿角胶、龟胶、巴戟天、骨碎补、三棱、水蛭等药物组成,具有补肾壮骨、健脾益气、活血化瘀的功效。邓伟民等通过 5 年随访观察,以 155 例 MOP 患者作为研究对象,根据患者意愿将受试者分为补肾壮骨冲剂组(1 包/次,2 次/d,连服 6 个月,6 个月后服 1 次/d,1 包/次)和对症观察组,测量非优势左前臂尺、桡骨骨矿含量和骨密度,结果提示补肾壮骨冲剂组骨矿含量和骨密度改善均显著优于对症观察组,而且新发骨折率显著降低(9%与 23%),但本研究采用的是非随机对照比较^[8]。该团队开展的另一项研究证实该冲剂可明显缓解男性患者骨质疏松症疼痛,作用效果基本与降钙素相当^[9]。

谭新等将 120 例 MOP 患者随机分为补肾壮骨冲剂组、仙灵骨葆胶囊组、鲑鱼降钙素针组、阿仑膦酸钠片组,进行为期半年的治疗。研究结果显示补肾壮骨冲剂组的骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、TRAP5b 改善程度显著优于仙灵骨葆胶囊组,但骨钙素(BGP)升高程度不及仙灵骨葆胶囊组,与其他 2 组组间比较差异无统计学意义^[10]。邹立等运用随机对照研究方法,将 898 例 MOP 患者分为补肾壮骨

冲剂组 442 例、阿仑膦酸钠组 456 例,随访时间为 1 年,评价指标为疼痛程度、生命质量、PINP、 β -CTX 含量、骨密度,结果表明各组内比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间差异不明显^[11]。

2.3.3 补肾活血胶囊 补肾活血胶囊由淫羊藿、杜仲、续断、鹿角胶、山茱萸、黄芪、山药、当归、红花等药物组成,功效为补肾健脾、益气活血。张晓君等纳入老年 MOP 患者 60 例,随机分为补肾活血胶囊组 30 例(4 粒,3 次/d),对照组 30 例(钙尔奇 D 600 mg/次 + 骨化三醇 0.5 mg 治疗,1 次/d),疗程为 1 年。与对照组比较,补肾活血胶囊组显著提高 BGP、雌二醇、睾酮、胰岛素样生长因子-1 水平,降低 PYD/Cr、白介素-6 水平,明显改善其腰背疼痛、下肢疼痛、腰膝酸软、下肢痿弱、步履艰难等临床症状,治疗中无明显不良反应。张晓君等开展的另一项随机对照研究入选高龄 MOP 患者各 33 例,在钙尔奇 D 治疗(钙尔奇 D 600 mg,1 次/d)的基础上,观察组与对照组分别服用补肾活血胶囊(4 粒,3 次/d)和阿仑膦酸钠(70 mg,1 次/周)治疗,疗程为 1 年。结果证明补肾活血胶囊能稳定地改善老年 MOP 患者骨痛症状,疼痛缓解有效率与阿仑膦酸钠组相当,显效率更优,明显提高骨密度,无不良反应^[12]。

2.3.4 骨康胶囊 本研究提到的骨康胶囊为自拟方,药物组成包括熟地黄、淮山药、黄芪、骨碎补、牡蛎、当归、龙骨、枸杞子、山茱萸,主要功效为滋补肝肾,强筋壮骨。邓仁椿等将 100 例 MOP 患者随机分成观察组和对照组各 50 例,2 组同时口服钙尔奇 D (600 mg/次,1 次/d)、注射鲑鱼降钙素(50 IU/d,2 周后改为 2 次/周),观察组在此基础上口服骨康胶囊(3 粒/次,3 次/d),疗程为 3 个月。结果发现骨康胶囊联合降钙素治疗 MOP 有缓解临床症状及增加腰椎 BMD 的作用,但 1 例出现面部和掌心潮红,1 例胃肠道不适,1 周后症状改善^[13]。

3 讨论

单味中药或中药复方治疗骨质疏松症日益受到关注,既往系统评价、随机对照试验均证明中药在改善症状、提高骨密度、减轻骨折发生率方面具有一定的作用^[14-16]。现有中药治疗骨质疏松症的研究主要集中在绝经后骨质疏松症的疗效评价与机制阐释方面,但针对 MOP 的研究与总结较少^[17-21]。本文从中药治疗 MOP 治则治法、临床研究存在的问题等方面进行讨论。

3.1 补益肝肾、益气活血是中药治疗 MOP 的基本治则 MOP 的理论渊源与临证思维源于《黄帝内

经》,《素问·阴阳应象大论》曰:“肾生骨髓”,肾藏精,精生髓,髓滋养骨骼,肾虚可见骨痛、腰膝酸软、畏寒肢冷、齿摇。《素问·痿论篇》曰:“肾者水藏也,今水不胜火,则骨枯而髓减,故足不任身,发为骨痿”。“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”。中医学将该病归属于“骨痿”范畴,“肾主骨生髓”是其核心的中医理论基础,肾虚是发病的根本^[22]。《灵枢·本藏》曰:“是故血和则经脉流行,营复阴阳,筋骨劲强,关节清利矣”,在补肾法核心治疗的基础上,辅以活血化瘀已经成为 MOP 的常用治法。依据经典著作的描述,《素问·阴阳应象大论》曰:“肝主筋”,肝阴不足,筋脉失养,筋骨拘挛,则下肢抽筋、腿软;《素问·痿论》:“脾主肌肉”,脾气亏虚,水谷精气不能荣养四肢,筋骨肌肉皆无气以生,以致四肢不用、下肢困重、倦怠乏力。由此可见,肝、脾二脏与本病的症状表现密切相关。

在本研究所纳入的 7 首具有明确治疗效果的中药复方中,6 首方剂使用滋补肝肾的药物,5 首方剂使用活血化瘀药物,3 首方剂选用了健脾益气的药物。以方测证,结合中医基础理论可以认为 MOP 的病机是肾、肝、脾三脏虚损为本,血瘀为标,治疗方剂应体现“补益肝肾,益气活血”的功效。

3.2 现有的临床研究缺乏安慰剂对照 中药临床研究中,前瞻性、安慰剂对照试验是证实治疗药物绝对效应的重要设计方法。尤其在中药的系统评价研究中,由于所纳入的原始研究无安慰剂对照研究,因此无法反映药物的根本效应,更多的研究仅仅是相对效应,缺乏大样本、多中心的安慰剂对照试验^[23-25]。

尽管我们在制定纳入标准时以“对照”作为关键词之一,但本次纳入的 7 篇文献仅有空白对照和常规疗法(阳性对照)试验设计。6 篇研究选用阳性对照验证中药或者中药联合常规疗法的疗效,常用的对照药物包括钙尔奇 D、骨化三醇胶丸、阿法骨化醇、阿仑膦酸钠、鲑鱼降钙素。美国 FDA 推荐的男性骨质疏松药物包括阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦酸、特立帕肽,而美国内分泌学会还特别指出钙剂与维生素 D 仍然应作为 MOP 的基础治疗药物^[26-27]。仅有 1 篇研究选用空白对照,但该研究的设计方法有一定缺陷^[8]。在未来的临床研究中,应开展大样本、前瞻性、安慰剂对照的高质量临床试验。

3.3 安全性与卫生经济学研究证据有限 基于原始研究分析发现,所纳入的文献主要是从临床疗效评价角度分析中药治疗 MOP 的作用,仅仅有 2 篇文

献报告了中药的不良反应,其他研究并未用描述性统计方法来表达中药可能的不良事件或者不良反应。根据笔者的临床经验,由于许多治疗骨质疏松症的药物均含有补肾阳的药物,如淫羊藿、骨碎补、补骨脂、杜仲、巴戟天等,再加之服用周期较长(一般为 3~6 个月),患者常常有口干、便秘、面红等症状,因此对于这些症状的监测与记录很重要,否则会丢失一些关键的中药不良反应信息。除此之外,对于长疗程患者应定期监测肝肾功能。

卫生经济学的主要分析方法建立在成本分析的基础上,因此卫生经济学分析方法以货币金额作为费用指标。根据分析时健康结果的测量方法不同分为成本-效果分析、成本-效用分析和成本-效益分析。目前成本-效果分析在中医药研究中应用较多,其效果指标的测量包括临床生化指标、终点指标或生命延长、健康相关生命质量等。有研究显示补肾壮骨冲剂与鲑鱼降钙素注射液相比,在缓解绝经后妇女骨质疏松患者疼痛方面疗效相当,但该中药冲剂有更好的成本-效果比,能够以更少治疗成本获得更大的效益^[28]。因此在今后的研究中,应积极开展中药治疗 MOP 的卫生经济学研究工作。

参考文献

- [1] Orwig DL, Chiles N, Jones M, et al. Osteoporosis in men: update 2011 [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2011, 37(3): 401-414.
- [2] D'Amelio P, Isaia GC. Male Osteoporosis in the Elderly [J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015(3): 907689.
- [3] 冯孟明, 史成龙, 吕华, 等. 仙灵骨葆辅助治疗高龄男性骨质疏松症效果观察 [J]. *人民军医*, 2015, 58(4): 398-400.
- [4] 周萍, 魏群. 六味地黄丸治疗老年男性骨质疏松 30 例 [J]. *陕西中医*, 2014, 35(9): 1191-1192.
- [5] 周萍, 魏群. 六味地黄丸治疗老年男性骨质疏松疗效观察 [J]. *陕西中医*, 2014, 35(10): 1327-1328.
- [6] 张潜龙. 中西药结合治疗男性骨质疏松症疗效观察 [J]. *吉林医学*, 2012, 33(5): 954-955.
- [7] 谢晶, 杜靖远, 沈霖, 等. 补肾法治疗男性骨质疏松症的临床观察 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 1997, 5(4): 10-12.
- [8] 邓伟民, 崔伟历, 贺扬淑, 等. 补肾壮骨冲剂对男性骨质疏松症患者骨矿含量和骨密度的影响: 5 年观察 [J]. *中国临床康复*, 2005, 9(11): 150-151.
- [9] 邓伟民, 马建青, 崔伟历, 等. 补肾健脾化痰法治疗男性骨质疏松症疼痛的效果 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(31): 13-15.
- [10] 谭新, 黄海, 刘泽, 等. 补肾壮骨冲剂治疗老年男性骨质疏松症骨转换指标的对比分析 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2010, 18(7): 17-20.
- [11] 邹立, 黄宏兴, 叶竹, 等. 补肾壮骨冲剂与阿仑膦酸钠治疗老年男性骨质疏松症疗效比较 [J]. *华南国防医学杂志*, 2013, 27(10):

730-734.

- [12] 张晓君, 聂晶. 补肾活血胶囊治疗高龄男性骨质疏松疼痛的临床观察 [J]. *药学进展*, 2009, 33(6): 274-278.
- [13] 邓仁椿, 刘建宁, 朱俊玲, 等. 骨康胶囊联合降钙素治疗男性骨质疏松临床分析 [J]. *内蒙古中医药*, 2009, 28(4): 3-5.
- [14] Deng WM, Zhang P, Huang H, et al. Five-year follow-up study of a kidney-tonifying herbal Fufang for prevention of postmenopausal osteoporosis and fragility fractures [J]. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30(5): 517-524.
- [15] Zhu HM, Qin L, Garnero P, et al. The first multicenter and randomized clinical trial of herbal Fufang for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(4): 1317-1327.
- [16] Liu Y, Liu JP, Xia Y. Chinese herbal medicines for treating osteoporosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(3): CD005467.
- [17] 陈鑫, 朱雄白, 林文军, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗绝经后骨质疏松的疗效及其机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(10): 827-829, 854.
- [18] 范鑫梅, 陆成龙, 孔西建. 骨松健骨方对绝经后骨质疏松症(肝肾阴虚证)患者骨密度及骨代谢指标的影响 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(1): 87-89.
- [19] 王丽丽, 房经武, 王金国. 补肾生骨颗粒对肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症 BMD、E2、BALP、N-MID 的影响 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(2): 293-298.
- [20] Shuai B, Shen L, Zhu R, et al. Effect of Qing'e formula on the in vitro differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from proximal femurs of postmenopausal osteoporotic mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(1): 250.
- [21] Gui Y, Qiu X, Xu Y, et al. Bu-Shen-Ning-Xin decoction suppresses osteoclastogenesis via increasing dehydroepiandrosterone to prevent postmenopausal osteoporosis [J]. *Biosci Trends*, 2015, 9(3): 169-181.
- [22] 黄宏兴, 吴青, 李跃华, 等. 肌肉、骨骼与骨质疏松专家共识 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(10): 1221-1229, 1236.
- [23] Xiong X, Li X, Zhang Y, et al. Chinese herbal medicine for resistant hypertension: a systematic review [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(1): e005355.
- [24] Zhang W, Wang S, Zhang R, et al. Evidence of Chinese herbal medicine Duhuo Jisheng decoction for knee osteoarthritis: a systematic review of randomised clinical trials [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(1): e008973.
- [25] 张惠, 朱丹, 于秋红. 安慰剂在中药临床试验中的应用特点及存在问题 [J]. *中国药物评价*, 2015, 32(4): 237-240.
- [26] 于博文, 吴云峰, 王亮, 等. 男性骨质疏松指南 (NOF) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(4): 387-389.
- [27] Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): 1802-1822.
- [28] 邓伟民, 邵玉, 黄海, 等. 补肾壮骨冲剂、密盖息治疗绝经后骨质疏松疼痛的成本-效果分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(12): 896-899.

(2016-08-26 收稿 责任编辑: 张文婷)