

中西医治疗绝经后骨质疏松症的研究进展

易生辉¹, 招文华², 任辉³, 张鹏², 刘建国¹, 汤文¹, 江晓兵^{3*}

(1. 岳阳市中医医院, 湖南岳阳 414000;

2. 广州中医药大学, 广州 510000;

3. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510000)

[摘要] 绝经后骨质疏松症(PMOP)是女性绝经后雌激素分泌不足,导致骨量减少、骨组织微结构损坏而产生的以脆性增加为特征的全身性疾病。临床主要表现为腰背的疼痛、骨质疏松性骨折、脊柱畸形及多脏器功能障碍等。PMOP直接导致了高发病率、高死亡率及生活质量的下降。不仅经常被漏诊,而且常常不能得到及时治疗。近年来对于PMOP的发病相关因素的研究取得了显著的进展,该文以近几年的文献为基础,阐述了PMOP的3大发病机制:肠道菌群失调、氧化应激及骨髓间充质干细胞(BMMSCs)异常分化。分析PMOP的治疗现状,主要包括中医药方面的中药辨证论治、针灸治疗、练功疗法、中医外治法及西医方面的基础措施、药物干预和物理治疗等,其中西医治疗中药物干预按作用机制一般分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、其他机制类药物。笔者通过归纳中医药及西医两者在临床上治疗PMOP的具体方法及作用效果或机制,希望能够为今后制定合理的健康管理模式及药物治疗提供借鉴参考。

[关键词] 绝经后骨质疏松症; 中医药治疗; 辨证论治; 西医治疗; 研究进展

[中图分类号] R242;R22;R2-031;R681 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)05-0274-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220597

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220107.1536.003.html>

[网络出版日期] 2022-01-07 20:45

Traditional Chinese and Western Medicine in Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Review

YI Sheng-hui¹, ZHAO Wen-hua², REN Hui³, ZHANG Peng², LIU Jian-guo¹,

TANG Wen¹, JIANG Xiao-bing^{3*}

(1. Yueyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Yueyang 414000, China;

2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China;

3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China)

[Abstract] Postmenopausal osteoporosis (PMOP) is a systemic disease characterized by increased bone fragility caused by insufficient estrogen secretion in women after menopause, resulting in decreased bone mass and damage to the microstructure of bone tissues. The main clinical manifestations are low back pain, osteoporotic fractures, spinal deformities, and multiple organ dysfunction. PMOP directly leads to high morbidity, high mortality, and a decline in the quality of life. In addition to miss diagnosis, it is often not treated in time. In recent years, significant progress has been made in the research on factors related to the pathogenesis of PMOP. Based on the previous findings in recent years, this article described three major pathogenesis of PMOP, including intestinal flora imbalance, oxidative stress, and abnormal differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMMSCs), and analyzed the current status of PMOP treatment, such as syndrome

[收稿日期] 20210602(004)

[基金项目] 湖南省中医药管理局青年项目(2021190);国家自然科学基金项目(81904225,81774338)

[第一作者] 易生辉, 硕士, 主治医师, 从事中医药防治脊柱退行性疾病的临床研究, E-mail:928415253@qq.com

[通信作者] * 江晓兵, 博士生导师, 主任医师, 从事中医药治疗骨质疏松应用基础研究, E-mail:spinedrjxb@sina.com

differentiation and treatment, acupuncture and moxibustion, exercise therapy, and external treatment in traditional Chinese medicine (TCM), and basic measures, drug intervention, and physical therapy in western medicine. Among them, drug intervention in western medicine treatment is generally divided into bone resorption inhibitors, bone formation promoters, and other mechanism drugs according to the mechanism of action. This article summarized the specific methods and effects or mechanisms of TCM and western medicine in the clinical treatment of PMOP, which is expected to provide a reference for formulating reasonable health management models and drug treatments in the future.

[Keywords] postmenopausal osteoporosis; traditional Chinese medicine treatment; syndrome differentiation and treatment; western medicine treatment; research progress

绝经后骨质疏松症(PMOP)属于原发性骨质疏松症中的一类,是由于绝经后体内雌激素水平急剧下降,导致骨量减少、骨组织微结构损坏而产生的以脆性增加为特征的全身性疾病。临床主要表现为腰背的疼痛、骨质疏松性骨折、脊柱畸形及多脏器功能障碍等^[1]。骨质疏松症已成为全球老年人骨折和发病的主要原因之一,预防骨质疏松症以避免骨折对于维持老年人生活质量至关重要^[2-3]。越来越多的证据表明,PMOP患者具有骨折的高风险,因此对患者身体、心理及经济带来了沉重的负担,生活质量也受到了极大的影响,这与其高发病率、死亡率和经济负担有关。然而管理和预防骨质疏松性骨折的最佳药理治疗方案仍不清楚^[4-5]。故笔者通过近几年大量文献的研究,对PMOP的发病机制、中西医治疗的方法及作用机制等进行论述,为临床上治疗PMOP提供一定的依据。

1 PMOP的发病机制

PMOP的发病机制,一直以来是临床研究的重点,随着医疗技术的进步,对于PMOP的发病机制也有了新的认识。目前主要有3种发病机制:肠道菌群失调、氧化应激及骨髓间充质干细胞(BMMSCs)异常分化^[6]。据报道,PMOP中的骨质流失与宿主免疫密切相关,宿主免疫受肠道微生物群的影响^[7]。以雌激素为介导的免疫反应,肠道菌群能够直接或间接地起到调节作用,从而使PMOP的发生与发展受到影响,肠道菌群失调,诱发机体免疫反应,产生大量炎症因子,使破骨细胞从单核细胞中分化出来,导致骨量和骨结构的变化,使得骨量的流失^[8]。氧化应激是指有害物质侵袭机体时,体内活性氮和活性氧代谢失衡,超氧化物过多聚集,机体遭受损害。氧化应激能够使体内超氧化物激增,破骨细胞活性增加,使得骨吸收速度快于骨形成,加上成骨细胞不足、骨细胞凋亡增多,机体骨重建紊乱,促使骨密度降低及骨微结构破坏,

导致骨折风险大大增加^[9]。BMMSCs是骨髓中来源于中胚层的一种干细胞,具有自我更新及多向分化能力,可以向成骨细胞或脂肪细胞分化,与骨重建相关联。BMMSCs异常分化可使成骨细胞的数量减少、骨髓脂肪细胞的数量增多,导致成骨作用减弱。研究BMMSCs分化的分子机制是骨形成的关键步骤,是PMOP的新方向^[10]。

2 中医药治疗

中医认为PMOP此类疾病属于“本虚标实”,以“辨证施治,整体调节,防治结合”为治疗原则,临床上在治疗的时候根据其不同证候来辨证施治,遣方用药,达到改善患者骨量或减少骨量丢失,进一步降低骨折的风险,改善患者临床症状,最终提高生存质量的目的^[11]。中医药治疗方面主要包括中药治疗、针灸、练功疗法及中医外治法。

2.1 中药治疗 临床上将PMOP辨证分型为3类,即肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、肾虚血瘀证。以补肾益精、健脾益气、活血祛瘀为治法^[1]。在补肾益精的基础上,加以活血祛瘀、健脾养血。补益肾气,使得骨髓充盈,充任调和,强筋壮骨,机体状态得以调整。中医药的优势在于资源丰富、药效理想、不良反应小,这些优势也为中医药在治疗PMOP提供了广阔的市场^[12]。

2.1.1 肝肾阴虚证 对于肝肾阴虚证患者,以滋补肝肾,填精益髓为治法,方药主要以六味地黄丸、左归丸为代表。王洋等^[13]通过对六味地黄丸治疗PMOP疗效的分析发现,六味地黄丸可以使PMOP患者髋关节、腰椎、尺骨、桡骨的骨密度得到提高,尤其对骨质疏松所引起的疼痛效果非常好。于雪冰等^[14]对90例PMOP肾阴虚证患者做随机对照研究,发现服用六味地黄丸的患者骨密度和血清骨钙素水平显著升高,同时血清白细胞介素(IL)-6,IL-8水平及腰背疼痛、腰膝酸软、下肢疼痛评分均显著降低;Janus激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子

(STAT)信号通路相关基因干扰素调节因子1(IRF1),抑瘤素M(OSM)mRNA表达上调,IFNG,催乳素受体(PRLR),转录因子Yin-Yang-1(YY1)mRNA表达下调。JAK/STAT信号通路对于在骨质疏松症的发生、发展起着重要作用,其中OSM属于IL-6中的一员,能够刺激和维持骨髓造血,促进骨骼生长,而IRF1对骨代谢过程有着调控作用,因此IRF1,OSM mRNA表达显著上调表明六味地黄丸能够增强机体造血功能,促进骨骼生长,调节骨代谢,故六味地黄丸对PMOP肾阴虚患者免疫调节作用可能与基因IRF1,OSM mRNA表达上调有关。郑泽鹏^[15]对服用左归丸的肝肾阴虚患者,进行骨密度、雌二醇、血清钙、磷等指标的监测,发现患者的血清钙、磷的指标提高,骨密度、性激素水平得到了改善,患者临床症状也有所缓解,且无明显的临床不良反应。张明玥等^[16]在治疗PMOP时,探讨左归丸及其拆方的作用机制,发现去卵巢大鼠骨密度提高可能与 β_2 -肾上腺素能受体(β_2AR)介导骨保护素/核转录因子- κB 受体活化因子配体(OPG/RANKL)信号通路能够被左归丸拆方中补阳药调节有关,这也体现出“阳中求阴”得配伍特点,也是左归丸能够有效治疗PMOP的关键之一。

2.1.2 脾肾阳虚证 临床上的代表方为金匱肾气丸加减或右归丸,其治法为温补脾阳,补肾健骨。何达东等^[17]基于系统生物学理论方法探讨金匱肾气丸防治PMOP的物质基础。发现金匱肾气丸中有效成分47个,且能作用于该疾病的IL-6,雌激素受体1(ESR1)等10个靶点,构成了中药-活性成分-目标靶点的调控网络。虽然该研究在一定程度上

确定了金匱肾气丸中的有效活性成分及其作用靶点。但其有效活性成分在目标靶点中的调控机制仍不明确。张倩等^[18]通过研究金匱肾气丸防治骨质疏松的机制,发现去卵巢大鼠的骨量能够被提高,且能防治PMOP,其作用机制可能与大鼠血清中的OPG含量升高,碱性磷酸酶(ALP),IL-6下降有关。OPG由血管内皮细胞和成骨细胞分泌而成,有抑制破骨细胞前体细的分化和成熟的作用,ALP作为一种胞内酶存在于成骨细胞中的,骨形成与其活性密切相关,骨代谢旺盛,则ALP活性增强。而破骨细胞的活性与IL-6有关,IL-6升高,则破骨细胞活性被激发,加剧骨质疏松。

2.1.3 肾虚血瘀证 临床上代表方为补肾活血汤加减,为补肾活血,化瘀止痛为治法。陈培等^[19]经过系统评价补肾活血汤配合常规药物治疗PMOP,发现补肾活血汤配合常规药物治疗可通过减少骨量丢失、增加骨密度、缓解疼痛,从而有效治疗本病,并且不良反应少、安全性较高。周浩等^[20]使用补肾活血汤配合西药及督脉隔姜铺灸法,使患者骨密度增加,提高了治疗效果。分析其原因可能与方中药物骨碎补、丹参、龟甲、鹿角胶及整个方药配伍有关。骨碎补含有黄酮成分,丹参水提取物促骨基质形成,在抑制骨量减少的同时,又能促进骨骼形成,增加骨含量。鹿角胶和龟甲能调节骨代谢,全方位综合调节全身激素含量和局部细胞因子水平,抑制破骨细胞,减少骨吸收。更有研究发现补肾活血汤不仅能增加患者骨密度,还能使患者的骨转化情况得到改善^[21]。

PMOP中药治疗及作用机制见表1。

表1 PMOP中药治疗及作用机制

Table 1 Traditional Chinese medicine(TCM) treatment and mechanism of action on PMOP

| 证型 | 治法 | 代表方 | 作用机制 |
|-------|-----------|-------------|---|
| 肝肾阴虚证 | 滋补肝肾,填精益髓 | 六味地黄丸,左归丸 | JAK/STAT信号通路, β_2AR 介导OPG/RANKL信号通路 |
| 脾肾阳虚证 | 温补脾阳,补肾健骨 | 金匱肾气丸加减,右归丸 | OPG,ALP,IL-6水平 |
| 肾虚血瘀证 | 补肾活血,化瘀止痛 | 补肾活血汤加减 | 调节骨代谢、全身激素含量及局部细胞因子水平 |

2.2 针灸治疗 中医针灸主要是通多对经络和腧穴的刺激,补泻得当,调节脏腑功能,调和气血,平衡阴阳。临床上针灸治疗PMOP患者的方法有单纯针刺、电针、温针、灸法、针灸结合药物、埋线、穴位注射和耳穴贴压疗法等^[22]。其治疗的机制可归纳为调节内分泌和体液循环、上调骨代谢相关蛋白表达和细胞因子水平、改善骨结构和生物力学性能、协调相关骨细胞信号转导通路表达等^[23]。

郑雪峰等^[24]对PMOP患者进行电针干预治疗,观察治疗前后患者骨密度和骨痛评分变化,发现电针能够显著增加患者骨密度及缓解患者骨痛症状,其治疗的作用机制可能与通过调控患者OPG与糖蛋白Dickkopf-1(DKK-1)的表达,使破骨细胞的形成与成骨细胞的分化得到抑制有关。王晓彤等^[25]通过系统评价温针灸能够提高PMOP患者骨密度,其原因可能与雌激素水平的提高,抑制空腹尿钙/尿肌酐

(Ca/Cr)水平,减缓骨钙素增幅有关。针刺调控雌激素及磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)新号通路对改善PMOP骨代谢平衡起到了一定的作用,能够促进破骨细胞凋亡、抑制骨吸收、维持松质骨质量、刺激骨膜成骨细胞祖细胞的增殖和分化及雌激素与PI3K/Akt/mTOR通路之间的相互联系等^[26]。

2.3 练功疗法 练功疗法具有增加骨的机械应力、促进骨的血液循环、促进骨代谢、促进性激素分泌和增强肌肉力量的效应,能够提高机体各系统的器官功能,提高人体的肌力、灵敏度、协调性、平衡能力,防止跌倒,从而降低骨质疏松骨折发生率。练功疗法应因人而异,需循序渐进,贵在坚持,选择合适的运动项目是达到防治PMOP最佳效果的关键。运动项目主要有太极拳、五禽戏、八段锦等。太极拳作为传统健身功法,是以腰为轴的低中强度运动及以跟骨为轴的有氧运动,其舒缓灵活、开阖有度的动作,适合中老年人练习,同时其等张、等长的运动能够促使肌肉直接或间接地刺激骨骼,改善骨组织,增加骨含量^[27]。且太极拳能够改善PMOP患者的身体运动平衡能力,减少跌倒风险及骨折的可能性,提高生活质量^[28]。五禽戏是将前人锻炼经验与五种动物(虎、鹿、熊、猿、鹤)的神态、行动相结合

研究出的一种传统健身功法,能够通过具体的动作来维持骨骼健康与肌肉平衡,延缓骨量的流失,起到改善人体机能、调理脏腑的作用^[29]。八段锦作为我国的传统健身功法之一,其特点为松紧结合、柔和缓慢、动静相兼,主要在于提高PMOP患者的协调性、平衡能力,防止老年人跌倒,降低骨质疏松患者骨折发生率^[30]。临床上也进一步通过大量研究分析八段锦防治原发性骨质疏松,发现八段锦能缓解疼痛、提高患者骨密度和下肢肌力、改善骨代谢指标及平衡能力及日常生活能力^[31]。

2.4 中医外治法 中医外治法主要是针对PMOP患者腰背痛及其他部位疼痛,临床上采用一些理疗的方法如膏药穴位贴敷、中药熏洗等,药物有效成分可透过皮肤吸收入血,发挥促进骨形成及增加骨密度的作用,从而有效缓解患者腰背疼痛。临床常用的药物有肉桂、淫羊藿、杜仲等;穴位选择以神阙、命门、肾俞、脾俞、气海等穴位为主,也可选择阿是穴^[32]。郇鸣丽等^[33]采用医院自拟骨质疏松穴位贴1号方对50例PMOP肾虚血瘀证患者进行穴位贴敷,穴位即双侧脾俞、肾俞、涌泉和神阙7穴及阿是穴,结果显示47例患者骨痛的症状得到了明显改善甚至消失,骨密度也有所提高。

PMOP中医其他治疗及作用机制见表2。

表2 PMOP中医其他治疗及作用机制

Table 2 Other TCM treatments and mechanisms of PMOP

| 治疗方法 | 治法 | 治疗方式 | 机制/效果 |
|------|-------------------------|----------------|-----------------------|
| 针灸治疗 | 调节脏腑功能、调和气血、平衡阴阳 | 单纯针刺、电针、温针、灸法等 | 雌激素及PI3K/Akt/mTOR信号通路 |
| 练功疗法 | 增加骨的机械应力、促进骨的血液循环、促进骨代谢 | 太极拳、五禽戏、八段锦等 | 提高协调性、平衡能力 |
| 中医外治 | 促进骨形成及增加骨密度 | 膏药穴位贴敷、中药熏洗等 | 有效缓解腰背疼痛 |

3 西医疗疗

3.1 基础措施

3.1.1 运动及饮食疗法 随着针对PMOP患者治疗方法的增多和不断改善,运动及饮食也逐步显示出其在治疗PMOP的疗效。一项针对原发性骨质疏松症患者的营养和运动管理的专家共识推荐了运动及膳食营养疗法,其中运动包括活动类型、活动时间、活动强度方面的建议,膳食营养包括膳食模式、能量摄入、蛋白质、矿物质及维生素的补充等,为临床治疗PMOP患者提供了一定的参考意见和依据^[34]。国外一项随机单盲随机对照前瞻性试验研究,比较绝经后骨质疏松患者进行运动与不运动对生活质量的影。结果显示,运动的患者在疼痛、体力活动、社会生活、对自身健康的感知等方

面差异有统计学意义,表明骨质疏松进行锻炼的患者,其生活质量明显优于不进行锻炼的患者^[35]。在膳食模式上,乳制品等食物,特别是牛奶、纤维和富含蛋白质的食物,如肉类,跟骨密度(BMD)呈正相关。同样,水果、蔬菜及益生菌和益生菌食品也因其与BMD呈正相关而被报道,因此,除了体力活动外,适当比例的营养和饮食也被认为是改善老年骨质疏松和骨健康问题的重要工具^[36]。

3.1.2 改变不良生活方式 人体骨量的改变有着诸多影响因素,不良生活习惯,如碳酸饮料、咖啡、经常饮用茶水及高糖高脂饮食等,也会使骨质疏松症发生的概率增加,还会因生活方式及健康状况而发生改变,如吸毒、酗酒、吸烟等因素也会加剧患者骨质疏松,因此,应当鼓励PMOP患者养成良好

的生活习惯,戒烟,防止过量饮酒^[37]。

3.2 药物干预 药物干预中抗骨质疏松药物按作用机制一般分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、其他机制类药物。一般使用钙剂和维生素D作为补充。

3.2.1 骨吸收抑制剂 双磷酸盐类,双磷酸盐类药物目前已作为PMOP患者首选药物。以阿仑膦酸钠、伊班膦酸钠和唑来膦酸为代表药物。抑制破骨细胞的活性,避免破骨细胞附着,造成其凋亡,进而对骨吸收产生抑制,降低骨丢失及骨吸收率,使患者骨量逐步增加,缓解疼痛症状,降低骨折发生率^[38]。其中阿仑膦酸钠主要为口服制剂,伊班膦酸钠和唑来膦酸口服吸收的生物利用度较低,因此临床对于该药主要以静脉注射为主。阿仑膦酸钠会刺激上消化道系统黏膜组织,一般建议在清晨时间段用温水送服,服药后半小时禁食和避免卧床。如患者为食管狭窄,食管排空延迟,则不建议采用该药物治疗^[39]。唑来膦酸必须在医院完成注射,注射完成之后在医院留观30 min后,确认患者无任何不适(流感样症状、肌痛、头痛、关节痛、发热等),方可离院,另外告知患者在治疗3 d内,应多喝白开水,同时预防性的服用布洛芬,防止患者出现流感样症状^[40]。此外,双磷酸盐还有一定的肾脏毒性,主要发生于静脉注射给药方式,极少数可能出现非典型股骨骨折和下颌骨坏死^[41-43]。因此,根据双磷酸盐类药物的不良反应,在患者口服双磷酸盐5年或者静脉用唑来膦酸3年后,建议重新评估是否继续使用药^[44]。

降钙素类,降钙素是一种以抑制破骨细胞活性为主的钙调节激素^[45]。代表性药物为鲑鱼降钙素、鳗鱼降钙素。对于缓解骨痛,尤其是骨质疏松引起的骨痛是非常有效的,故新发骨折伴骨痛明显的骨质疏松患者经常使用。有研究在治疗PMOP时,将鲑鱼降钙素注射液与唑来膦酸钠注射液进行临床疗效上的对比,发现虽然二者均可减轻患者骨质疏松性骨痛的症状,但鲑鱼降钙素组临床疗效更明显。提示降钙素在缓解骨质疏松性骨痛方面有独特的优势^[46]。当降钙素作为注射剂给药时,其不良反应还包括恶心,局部炎症和面部或手部潮红等,作为鼻腔喷雾剂制剂时则会导致局部鼻腔刺激^[47]。因鼻喷剂型鲑降钙素能增加肿瘤风险的发生,故连续使用时间<3个月^[48]。

雌激素与选择性雌激素受体调节剂,PMOP患者是由于绝经后体内雌激素水平急剧下降,进而导

致破骨细胞的生成,破骨细胞的大量增殖和活性的增加会扩大骨小梁的骨吸收面积,骨量的减少,最后引起骨质疏松^[49]。雌激素替代疗法(HRT)主要针对骨质疏松合并有更年期综合征症状的患者,但因其会引起子宫内膜癌、乳腺癌等,需定期进行妇科、乳腺检查,更年期症状消失后建议停药^[50]。选择性雌激素受体调节剂属于ESR激动剂或拮抗剂,代表性药物为雷洛昔芬。对于防治PMOP,雷洛昔芬或双磷酸盐类药物已经作为一线用药取代HRT,尽管HRT仍运用于临床^[51]。药物安全方面,雷诺昔芬总体来说属于安全的,但也有国外研究表明,雷诺昔芬会导致绝经后妇女静脉栓塞疾病发生率增加^[52]。

3.2.2 骨形成促进剂 代表性药物为甲状旁腺激素及其类似物。甲状旁腺激素是由甲状旁腺分泌的对人体内对钙、磷具有重要的调节作用的多肽类激素^[53]。小剂量甲状旁腺类似物间断的使用,对于成骨细胞的活性、骨的形成起到促进作用,降低骨折发生风险^[54]。网状Meta分析中研究表明,因甲状旁腺素类似物能降低髌部及非椎体骨折的风险,故将其作为非椎体骨折首选药物^[55]。国外病例报道患者在使用特立帕肽后出现转氨酶升高,而停药后转氨酶水平逐渐恢复正常,因此在使用此药物时,定期检测血液指标是非常有必要的^[56]。因其应用于人体后药物活性逐渐衰减,最多连续用药2年,停药后可改用抑制骨吸收的药物维持治疗。

3.2.3 其他机制类药物 主要有活性维生素D及其类似物、锶盐等。

活性维生素D及其类似物,临床上主要以 α -骨化醇和骨化三醇为代表药物 α -骨化醇在全世界大多数国家已注册用于PMOP,对于糖皮质激素导致的男性骨质疏松症也有一定的疗效^[2]。国外诸多研究证明,下丘脑功能紊乱能够使得小鼠和大鼠破骨细胞增加,而使用活性维生素D能够治疗去卵巢小鼠和大鼠骨流失^[57]。对于每例矿物质及骨代谢紊乱患者,应选择合适的维生素D类似物^[58]。该药物在临床使用过程中不良反应较少,但在使用时,随着患者骨密度的升高,部分患者血钙水平也随之上升,甚至导致高尿钙及高血钙,故临床治疗期间需定期检测尿钙和血钙^[59]。

锶盐,锶盐是一种既能抑制破骨细胞又能刺激成骨细胞双重作用的抗骨质疏松药物。雷奈酸锶是一种目前正被用作治疗骨质疏松症的抗吸收药物的合成锶盐。近来不少研究表明,雷奈酸锶对骨

质疏松大鼠颅骨缺损的骨形成有促进作用,对骨的再生具有一定的引导作用^[60],在减少骨折、改善骨量和强度方面与阿仑膦酸钠具有相当的效果^[61]。更有研究将体育锻炼、雷奈酸锶或二者联合应用对去卵巢大鼠骨状况的影响,发现体育锻炼和雷奈酸锶对骨形成和吸收有积极的协同作用^[62]。雷奈酸锶常见不良反应主要发生在心血管、胃肠道及头痛不适等方面。对于严重肾功能不全者或者既往缺血性心脏病者、脑血管病史者应停止使用^[63-64]。

3.3 物理治疗 物理治疗包括低频脉冲电磁场、多波段光物理疗法(紫外线、红外线、红光治疗等)和神经肌肉电刺激等。低频脉冲磁场(PEMF)作为一种治疗PMOP的新型物理疗法,是临床上运用较多的物理治疗之一,不仅能提高骨局部钙离子浓度、增强骨局部生长因子的表达及减少绝经后骨量丢失,对骨的生长有促进作用,骨折不愈合的情况也能得到改善^[65-66]。

PMOP的西医治疗见表3。

表3 PMOP的西医治疗

Table 3 Western medicine treatment of PMOP

| 防治措施 | 分类 | 具体措施/药物 | 机制/效果 |
|---------|----------|---|------------------------|
| 基础措施 | 运动及饮食疗法 | 活动类型、时间、强度及膳食模式、能量摄入 | 通过运动膳食疗法,提高BMD |
| | 改变不良生活方式 | 改变经常饮用茶水、碳酸饮料、咖啡、高糖高脂饮食、吸毒、酗酒、吸烟等不良生活习惯 | 改变不良生活习惯,避免加剧OP |
| 药物干预 | 骨吸收抑制剂 | 双磷酸盐类药物(阿仑膦酸钠、伊班膦酸钠和唑来膦酸) | 抑制骨吸收、减少骨丢失、防治PMOP首选药物 |
| | | 降钙素类(鲑鱼降钙素、鳗鱼降钙素) | 抑制破骨细胞,适用于新发骨折伴骨痛明显的OP |
| | | 雌激素与选择性雌激素受体调节剂(雷洛昔芬) | 调节雌激素水平,适用于OP合并有更年期综合征 |
| | 骨形成促进剂 | 甲状旁腺激素及其类似物(特立帕肽) | 提高成骨细胞活性,非椎体骨折首选药物 |
| 其他机制类药物 | | 活性维生素D及其类似物(α -骨化醇、骨化三醇) | 减少骨流失、调节骨代谢 |
| | | 锶盐(雷奈酸锶) | 具有抑制破骨细胞和刺激成骨细胞双重作用 |
| 物理治疗 | 频脉冲电磁场 | | 提高钙离子浓度、减少骨丢失,促进骨生长 |
| | 多波段光物理疗法 | 紫外线、红外线、红光治疗等 | |
| | 神经肌肉电刺激 | | |

4 结论

综上所述,本文着重论述了中医药和西医各自在治疗PMOP方面药物的选择。中药辨证论治,因人因证,治疗方药不一,除了上述中药复方,临床上亦有单味中药的使用,一般选用具有益气、强筋骨、补益肾阳作用的中药,如淫羊藿、杜仲、补骨脂、黄芪、续断、骨碎补、枸杞子、巴戟天等。中医药在防治PMOP上具有独特的优势,其治疗着重于整体,可对内分泌、免疫等多个系统同时进行调节,改善患者骨质疏松。根据目前已知的PMOP发病机制及信号通路,在防治PMOP上中医和西医具有共同的作用,都能够抑制破骨细胞,刺激成骨细胞生长,防止骨流失,提高患者骨密度,因此,随着对PMOP的研究的不断深入,可以寻找中西医结合治疗共同的最佳切入点,以此来提高对PMOP的有效治疗率。

西医防治PMOP的方法主要包括基础措施、药物干预及物理治疗。基础措施主要通过运动饮食疗法和改变不良生活习惯,提高骨密度,避免加剧

骨质疏松。药物干预和物理治疗针对性强,根据作用效果或机制,选择相应的治疗药物。目前PMOP的发病机制主要为肠道菌群失调、氧化应激及BMMSCs异常分化。肠道菌群失调,诱发机体免疫反应,产生大量炎性因子,使破骨细胞从单核细胞中分化出来,导致骨量和骨结构的变化,使得骨量的流失;氧化应激能够使体内超氧化物激增,破骨细胞活性增加,使得骨吸收速度快于骨形成,加上成骨细胞不足、骨细胞凋亡增多,机体骨重建紊乱,促使骨密度降低及骨微结构破坏,导致骨折风险大大增加;BMMSCs异常分化可使成骨细胞的数量减少、骨髓脂肪细胞的数量增多,导致成骨作用减弱。虽然发病机制已经明确,但PMOP的发生与发展是多种因素共同参与的一个复杂的病理过程,机制与机制之间是否相互影响,何种机制占据主导作用,各种机制作用下与骨免疫的相互作用又是如何,这些都是值得临床思考的。笔者认为各机制内部之间关联性与骨免疫学反应机制的研究及基因层面的研究可能是未来基础与临床上的研究方向。

[参考文献]

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.
- [2] RINGE J D. Plain vitamin D or active vitamin D in the treatment of osteoporosis: where do we stand today? [J]. Arch Osteoporos, 2020, 15(1): 182.
- [3] YANG D, LIU T, JIANG G, et al. Senkyunolide H attenuates osteoclastogenesis and postmenopausal osteoporosis by regulating the NF- κ B, JNK and ERK signaling pathways [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 533(3): 510-518.
- [4] LIU S, WANG C, BAI J, et al. Involvement of circRNA_0007059 in the regulation of postmenopausal osteoporosis by promoting the microRNA-378/BMP-2 axis[J]. Cell Biol Int, 2020, 45(2): 447-455.
- [5] MIGLIORINI F, COLAROSSO G, BARONCINI A, et al. Pharmacological management of postmenopausal osteoporosis: a level I evidence based - expert opinion [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(1): 105-119.
- [6] 刘晨, 李兴勇, 姚兴璋, 等. 绝经后骨质疏松症的流行病学概况及发病机制研究进展[J]. 中医正骨, 2018, 30(3): 52-55, 58.
- [7] XU X, JIA X, MO L, et al. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Bone Res, 2017, 5: 17046.
- [8] 阮璐薇, 张鹏横, 胡柳, 等. 肠道菌群与绝经后骨质疏松症雌激素介导骨免疫失衡的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 820-823.
- [9] ISHIHARA H, KONDO T, OMAE K, et al. Sarcopenia predicts survival outcomes among patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract undergoing radical nephroureterectomy: a retrospective multi-institution study [J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(1): 136-144.
- [10] ZHANG L, XIE H, LI S. LncRNA LOXL1-AS1 controls osteogenic and adipocytic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in postmenopausal osteoporosis through regulating the miR-196a-5p/Hmga2 axis [J]. J Bone Miner Metab, 2020, 38(6): 794-805.
- [11] 于冬冬, 李泽, 李鑫, 等. 绝经后骨质疏松症中医辨证分型和治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(3): 61-63.
- [12] 张倩, 王花欣, 王媛, 等. 中药防治绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(7): 1083-1088.
- [13] 王洋, 郭万首, 程立明, 等. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症疗效的系统评价和Meta分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(5): 663-670, 688.
- [14] 于雪冰, 马建强, 汪栋, 等. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症肾阴虚证对骨钙素、骨密度及JAK/STAT信号通路的影响[J]. 中药材, 2020, 43(3): 734-737.
- [15] 郑泽鹏. 左归丸治疗绝经后骨质疏松症肝肾阴虚证临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [16] 张明玥, 谭峰, 叶素敏, 等. 左归丸拆方通过调节 β_2 -AR介导的OPG/RANKL信号通路提高去卵巢大鼠骨密度[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 49-55.
- [17] 何达东, 陈凯奇, 陈敬恒. 金匱肾气丸防治绝经后骨质疏松症的物质基础探索[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(3): 107-109.
- [18] 张倩, 杨旭, 王媛, 等. 金匱肾气丸对去势大鼠骨微结构及ALP、OPG、IL-6的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(10): 1475-1480.
- [19] 陈培, 唐成剑, 汤小康, 等. 补肾活血汤配合常规药物治疗绝经后骨质疏松症的Meta分析[J]. 中医药导报, 2021, 27(2): 128-132, 138.
- [20] 周浩, 李爱萍, 张翠枝. 补肾活血汤联合督脉隔姜铺灸法治疗绝经后骨质疏松症效果观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(9): 1118-1119.
- [21] 赵辉, 畅新燕. 补肾活血汤联合钙尔奇治疗绝经后原发性骨质疏松症临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2018, 13(6): 89-90.
- [22] 张勇, 罗婧, 陈贵全. 针灸治疗绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. 中华针灸电子杂志, 2017, 6(4): 153-155.
- [23] 陈鹏典, 宁艳, 刘显磊, 等. 针灸干预绝经后骨质疏松症的机制研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(29): 3283-3286.
- [24] 郑雪峰, 聂焱, 何庆建, 等. 电针对绝经后骨质疏松患者血清BGP、DKK-1、OPG和OPN水平的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2020, 32(5): 64-67.
- [25] 王晓彤, 林海雄, 陈梓轩, 等. 系统评价温针灸防治绝经后骨质疏松的临床疗效及对骨代谢的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(3): 479-483.
- [26] 张骋, 徐西林, 赵军, 等. 针刺调控雌激素及PI3K/AKT/mTOR通路改善绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(5): 45-49.
- [27] 李晶, 李建国, 谢兴文, 等. 传统健身功法防治绝经后骨质疏松症的临床研究进展[J]. 甘肃科技, 2020, 36(20): 126, 135-138.
- [28] FERRARA P E, SALINI S, MAGGI L, et al. Evaluation of quality of life and static balance in postmenopausal osteoporosis women after Tai Chi

- Chuan practice: an observational randomized case control study[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(2 Suppl. 1):163-169.
- [29] 朱秀英,李永平,孙小月,等. 五禽戏联合推拿对原发性痛经患者中医证候及血清TNF- α 、CD4⁺、OT、 β -EP表达的影响[J]. *新中医*, 2021, 53(2):201-205.
- [30] 高宁,彭娟娟,杨琛,等. 基于多层发展模型的八段锦改善老年人平衡功能研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2020, 28(9):659-664.
- [31] 周晶,赵焰,魏蒙. 八段锦对老年人平衡能力、跌倒风险及下肢表面肌电图的影响研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(1):124-126.
- [32] 李少华,康石发,孙坚钢,等. 穴位贴敷疗法治疗绝经后及老年性骨质疏松症腰背疼痛的研究进展[J]. *中医正骨*, 2020, 32(5):43-45.
- [33] 郇鸣丽,李少华,陈水萍,等. 中药穴位贴敷治疗绝经后骨质疏松症肾虚血瘀证的护理[J]. *中医正骨*, 2020, 32(12):66-68.
- [34] 中国营养学会骨营养与健康分会,中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症患者的营养和运动管理专家共识[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, 13(5):396-410.
- [35] KOEVSKA V, NIKOLIKJ-DIMITROVA E, MITREVSKA B, et al. Effect of exercises on quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis-randomized trial[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(7):1160-1165.
- [36] ILESANMI-OYELERE B L, KRUGER M C. Nutrient and dietary patterns in relation to the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis-a literature review[J]. *Life (Basel, Switzerland)*, 2020, 10(10):220.
- [37] QASEEM A, FORCIEA M A, MCLEAN R M, et al. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the american college of physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166 (11) : 818-839.
- [38] 邓斌,许镇文,王明森. 骨科三号方联合阿仑膦酸钠维D₃片治疗骨质疏松性髋部骨折的疗效分析[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(13):7-10.
- [39] 江涛,陈新宇. 阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的疗效[J]. *慢性病学杂志*, 2020, 21(12):1909-1911.
- [40] 阎继博,李志诚,刘欢. 阿仑膦酸钠、唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的疗效[J]. *中国药物经济学*, 2019, 14(5):126-128.
- [41] ALBERT S G, REDDY S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a Meta-analysis[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(7):841-856.
- [42] LEE S, YIN R V, HIRPARA H, et al. Increased risk for atypical fractures associated with bisphosphonate use [J]. *Fam Pract*, 2015, 32(3):276-281.
- [43] ALJOHANI S, FLIEFEL R, IHBE J, et al. What is the effect of antiresorptive drugs (ARDs) on the development of medicationrelated osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: a systematic review [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017, 45 (9) : 1493-1502.
- [44] YEAP S S, HEW F L, LEE J K, et al. The Malaysian Clinical Guidance on the management of postmenopausal osteoporosis, 2012: a summary[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(1):30-40.
- [45] CHESNUT C R, AZRIA M, SILVERMAN S, et al. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19: 479-491.
- [46] 邹艺,李笑,王倩,等. 鲑鱼降钙素注射液与唑来膦酸钠注射液治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效对比 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(8):1044-1048.
- [47] 胡俊,陈飞,杨盼盼,等. 骨质疏松症的诊疗及临床药物的研究进展[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(17): 193-195.
- [48] 马远征,王以朋,刘强,等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(1): 38-61.
- [49] FIGEAC F, ANDERSEN D C, NIPPER NIELSEN C A, et al. Antibody-based inhibition of circulating DLK1 protects from estrogen deficiency-induced bone loss in mice[J]. *Bone*, 2018, 110:312-320.
- [50] 刘云,罗晓婷,李崇,等. 雌激素治疗绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. *实用临床医学*, 2020, 21(10): 91-96.
- [51] MAXIMOV P Y, LEE T M, JORDAN V C. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2013, 8(2):135-155.
- [52] ADOMAITYTE J, FAROOQ M, QAYYUM R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A Meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(2):338-342.
- [53] 何星宏. 绝经后骨质疏松症中西医结合治疗方法的研究进展[J]. *慢性病学杂志*, 2019, 20(3):368-370.
- [54] JIANG Y, ZHAO J J, MITLAK B H, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure [J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 1932-

- 1941.
- [55] YANG X C, DENG Z H, WEN T, et al. Network meta-analysis of pharmacological agents for osteoporosis treatment and fracture prevention [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(3/4):781-795.
- [56] PAPPALARDO F, FANTINI L, CARUSO V. Elevation of transaminases associated with teriparatide treatment: a case report [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2020, doi:10.1136/ejhpharm-2020-002293.
- [57] ITO E, SATO Y, KOBAYASHI T, et al. Treatment with an active vitamin D analogue blocks hypothalamic dysfunction-induced bone loss in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 542:48-53.
- [58] YASHIRO M, OHYA M, MIMA T, et al. Active vitamin D and vitamin D analogs stimulate fibroblast growth factor 23 production in osteocyte-like cells via the vitamin D receptor [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 182:113139.
- [59] KINOSHITA M, ISHIJIMA M, KANEKO H, et al. The increase in bone mineral density by bisphosphonate with active vitamin D analog is associated with the serum calcium level within the reference interval in postmenopausal osteoporosis [J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(1):157-164.
- [60] MARDAS N, DEREKA X, STAVROPOULOS A, et al. The role of strontium ranelate and guided bone regeneration in osteoporotic and healthy conditions [J]. *J Periodontal Res*, 2020, 56(2):330-338.
- [61] SHI C, SUN B, MA C, et al. Comparable effects of strontium ranelate and alendronate treatment on fracture reduction in a mouse model of osteogenesis imperfecta [J]. *Biomed Res Int*, 2021, doi: 10.1155/2021/4243105.
- [62] AVELINE P, CESARO A, MAZOR M, et al. Cumulative Effects of Strontium Ranelate and Impact Exercise on Bone Mass in Ovariectomized Rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6):3040.
- [63] COSMAN F, CRITTENDEN D B, ADACHI J D, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(16):1532-1543.
- [64] ABRAHAMSEN B, GROVE E L, VESTERGAARD P. Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25:757-762.
- [65] IMAFUJI T, SHIRAKATA Y, SHINOHARA Y, et al. Enhanced bone formation of calvarial bone defects by low-intensity pulsed ultrasound and recombinant human bone morphogenetic protein-9: a preliminary experimental study in rats [J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(10):5917-5927.
- [66] ZHANG P, LI P, LIAO S, et al. Fracture nonunion treated with low-intensity pulsed ultrasound and monitored with ultrasonography: a feasibility study [J]. *Biomed Res Int*, 2021, doi: 10.1155/2021/8834795.

[责任编辑 王鑫]