

慢性肾脏病 3、4 期伴骨质疏松中医证型与骨代谢指标的相关性研究

——附 90 例临床资料

孟宪杰 张 侃 时洪娟 王国军 李容庆 陈桂芝

(南京中医药大学附属盐城市中医院, 江苏盐城 224001)

摘要 目的:探讨慢性肾脏病 3、4 期伴骨质疏松患者中医证型与骨代谢指标的相关性,为慢性肾脏病 3、4 期伴骨质疏松患者中医证型诊断的客观化研究提供临床依据。方法:收集慢性肾脏病 3、4 期伴骨质疏松患者 90 例,按照中医证型诊断标准分为肾阳虚证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证和气滞血瘀证,同时测定腰椎(L1-4)和股骨颈骨密度,以及测定 ALP、TRACP-5b、PINP、 β -CTX 水平,并探究慢性肾脏病 3、4 期伴骨质疏松患者骨密度及骨代谢指标在不同中医证型间的水平。结果:(1)气滞血瘀证患者甲状腺激素、PINP、 β -CTX、TRACP-5b 水平明显高于肾阳虚证组、肝肾阴虚证组及脾肾阳虚证组($P<0.01$),肾阳虚证组 PINP 水平高于肝肾阴虚证组($P<0.05$),肝肾阴虚证组 β -CTX 水平高于脾肾阳虚证组($P<0.05$);(2)气滞血瘀证组 L1-4 椎体骨密度值明显低于肾阳虚证组($P<0.05$)。结论:PINP、 β -CTX、TRACP-5b 水平可作为鉴别慢性肾脏病 3、4 期伴骨质疏松患者气滞血瘀证与其他证型的客观检测指标,推测中医证型存在客观的现代医学指标。

关键词 慢性肾脏病 骨质疏松 中医证型 骨代谢指标 骨密度

中图分类号 R692 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)08-0038-03

基金项目 盐城市医学科技发展计划项目(YK2017030);南京中医药大学附属盐城市中医院院级科研资助项目(QN201602)

目前,矿物质和骨代谢紊乱(mineral and bone disorder, MBD)作为慢性肾脏病(CKD)患者常见的临床并发症,已经成为导致CKD患者生活质量下降、骨外钙化及死亡率增加的重要原因^[1]。研究表明,对于CKD3、4期患者来说,其并发CKD-MBD的临床特征主要表现为骨质疏松(OP),包括骨痛、龟背、骨量减少、骨组织微细结构破坏以及骨脆性增加、骨折等^[2-3]。中医药防治OP具有历史悠久且疗效显著的优势。但囿于中医病因病机的复杂性,目前尚缺乏对其客观指标量化的科学研究,这在很大程度上影响了中医辨证、用药的准确性。近年来,随着中医证型诊断客观化研究的兴起,笔者认为,从CKD 3、4期伴骨质疏松的角度,探究其中医证型与骨代谢指标的相关性,可以为CKD 3、4期伴骨质疏松患者中医证型诊断的客观化研究提供临床依据,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集从2014年10月至2016年10月在南京中医药大学附属盐城市中医院肾病科住院

的患者,共90例,其中男37例,女53例;合并有高血压病62例,合并有糖尿病40例。根据中医证型诊断标准分为:①肾阳虚证22例:男10例,女12例;平均年龄(58.73 ± 6.24)岁;平均病程(3.95 ± 1.17)年;合并高血压病15例,合并糖尿病13例。②肝肾阴虚证18例:男8例,女10例;平均年龄(60.42 ± 5.46)岁;平均病程(4.34 ± 1.26)年;合并高血压病14例,合并糖尿病7例。③脾肾阳虚证27例:男10例,女17例;平均年龄(60.34 ± 5.18)岁;平均病程(4.06 ± 1.03)年;合并高血压病18例,合并糖尿病12例。④气滞血瘀证23例:男9例,女14例;平均年龄(62.58 ± 7.47)岁;平均病程(5.44 ± 1.22)年;合并高血压病15例,合并糖尿病8例。4组患者在性别、年龄、病程方面的差异均无统计学意义($P>0.05$),均具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 CKD诊断及分期标准符合2002年美国国际肾脏基金会《改善肾脏病预后的初

步行行动(Kidney Diseases Outcome Quality Initiative, K/DOQI) [4] 有关CKD的定义及分期标准。其中, CKD 3、4期是指肾小球滤过率(GFR)在15~59 mL/(min·1.73m²)。骨质疏松诊断参照2014版《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿)》 [5], T值≤-2.5可以诊断。

1.2.2 中医证候诊断标准 同时参考《中西医结合诊治骨质疏松症》 [6] 《中医虚证辨证参考标准》 [7] 及《血瘀证诊断标准》 [8] 中相关条目, 将CKD 3、4期伴骨质疏松患者进行辨证分型, 分为肾阳虚证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证和气滞血瘀证。

1.3 纳入标准 ①符合CKD 3、4期诊断标准和骨质疏松诊断标准; ②符合相应中医证型诊断标准。

1.4 排除标准 ①合并有严重器质性消化、心血管、血液、内分泌、风湿免疫、肿瘤相关性疾病、活动性骨关节病等可导致继发性骨质疏松的常见疾病; ②因资料不全或不能配合的患者。

2 研究方法

2.1 观察指标

2.1.1 一般指标 血钙、血磷以及甲状旁腺激素水平等。

2.1.2 骨密度测定 采用双能X线骨密度测量仪, 测定部位为腰椎(L1-4)和股骨颈。

2.1.3 骨代谢指标 采用酶联免疫吸附法测定血清碱性磷酸酶(ALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (TRACP-5b) 水平; 应用电化学发光免疫法测定I型胶原氨基端前肽(PINP)、β-I型胶原羧基端肽(β-CTX)。所有检测均由我院检验科完成。

2.2 统计学方法 所有数据均由SPSS 13.0统计软件完成, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用ANOVA分析, 多重比较采用LSD或SNK法, 计数资料以频数表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3 研究结果

3.1 血生化指标比较 见表1。

表1 中医证型组间血生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	钙(mmol/L)	磷(mmol/L)	甲状旁腺激素(pg/mL)
肾阳虚证	22	2.33±0.12	1.27±0.08	127.50±10.12*
肝肾阴虚证	18	2.29±0.11	1.29±0.09	126.20±10.04*
脾肾阳虚证	27	2.36±0.13	1.19±0.04	132.30±11.52*
气滞血瘀证	23	2.39±0.15	1.22±0.05	216.10±15.31

注: 与气滞血瘀证组比较, * $P < 0.01$ 。

3.2 骨密度比较 见表2。

表2 中医证型组间骨密度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	L1-4 骨密度(g/cm ²)	股骨颈骨密度(g/cm ²)
肾阳虚证	0.66±0.13	0.794±0.13
肝肾阴虚证	0.63±0.11	0.783±0.10
脾肾阳虚证	0.64±0.08	0.782±0.12
气滞血瘀证	0.57±0.07*	0.786±0.14

注: 与肾阳虚证组比较, * $P < 0.05$ 。

3.3 骨形成指标比较 见表3。

表3 中医证型组间骨形成指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	PINP (ng/mL)	ALP (U/L)
肾阳虚证	42.79±8.13**	76.43±8.17
肝肾阴虚证	35.18±5.62*	73.53±6.78
脾肾阳虚证	38.83±4.98*	74.52±8.01
气滞血瘀证	68.42±10.46	78.31±8.91

注: 与气滞血瘀证组比较, * $P < 0.01$; 与肝肾阴虚证组比较, # $P < 0.05$ 。

3.4 骨吸收指标比较 见表4。

表4 中医证型组间骨吸收指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	β-CTX (ng/mL)	TRACP-5b (mIU/mL)
肾阳虚证	0.57±0.12*	4.92±0.31
肝肾阴虚证	0.63±0.15**	4.31±0.22
脾肾阳虚证	0.49±0.11*	5.01±0.35
气滞血瘀证	0.76±0.16	6.95±0.54*

注: 与气滞血瘀证组比较, * $P < 0.01$; 与脾肾阳虚证组比较, # $P < 0.05$ 。

4 讨论

OP作为全球的公共健康问题之一, 已经成为我国中、老年人的常见病和多发病, 给社会带来沉重的负担 [9-10]。研究证实, CKD患者常伴有骨代谢紊乱, 且这类患者的骨代谢紊乱可以被骨矿化促进剂、骨吸收抑制剂以及单味中药、中药复方等所改善 [11-15]。因而, 进一步探讨CKD 3、4期伴骨质疏松患者中医证型与骨代谢指标的相关性, 对于指导中医辨证及中药的干预, 具有潜在的应用价值。然而, 迄今有关CKD 3、4期伴骨质疏松患者中医证型与骨代谢指标之间的相互关系研究还相当匮乏。故而本研究基于对CKD 3、4期伴骨质疏松患者中医证型以及中、西药物的治疗作用等方面的认识, 采用流行病学回顾性研究方法, 以期阐明CKD 3、4期伴骨质疏松患者中医证型与骨代谢指标的相互关系, 从而为CKD 3、4期伴骨质疏松患者中医证型诊断的客观化提供依据。

近年来, 生物学标记物的研究与运用越来越广

泛。目前,骨代谢标志物检测广泛地应用于OP疗效的评价,其中PINP、ALP被认为是最敏感的骨形成标志物之一,而 β -CTX、TRACP-5b是较灵敏的骨吸收标志物,是监测骨吸收的主要指标之一。因而,国际骨质疏松基金会(IOF)和《原发性骨质疏松症诊治指南(2011)》^[16]均推荐将PINP、 β -CTX作为OP骨代谢主要评判的指标。本研究发现,气滞血瘀证组患者中的PINP、 β -CTX、TRACP-5b水平明显高于其他3组患者,推测PINP、 β -CTX、TRACP-5b水平可作为CKD 3、4期伴骨质疏松患者气滞血瘀证与其他证型的客观鉴别指标。

本研究收集的23例气滞血瘀证患者中,CKD 3期有5例,CKD 4期有18例,观察结果发现该组患者的甲状旁腺激素水平明显高于其他3组,说明CKD患者临床中随着慢性肾功能不全的进展,甲状旁腺激素水平亦逐渐升高。此外研究亦发现,气滞血瘀证组患者L1-4椎体骨密度值明显低于肾阳虚证组患者,该结果可以为临床研究与治疗提供一些参考。

综上所述,结合研究结果,我们大胆推测PINP、 β -CTX、TRACP-5b水平可作为CKD 3、4期伴骨质疏松患者气滞血瘀证与其他证型的客观鉴别指标,并证实中医证型存在客观的现代医学指标。

参考文献

- [1] GUGGENBUHL P, DEUGNIER Y, BOISDET J F, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation[J]. Osteoporos Int, 2005, 16 (12) : 1809.
- [2] RICHY F, SCHACHT E, BRUYERE O, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis[J]. Kidney Int, 2009, 76 (Suppl 113) : S1.
- [3] 金明柱, 郑洪新. 骨痿与骨质疏松症[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34 (3) : 286.
- [4] LEVEY A S, CORESH J, BALK E, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease : Evaluation, Classification, and Stratification[J]. Annals of Internal Medicine, 2003, 139 (2) : 137.

- [5] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20 (9) : 1007.
- [6] 刘庆思. 中西医结合诊治骨质疏松症[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2001 : 160.
- [7] 沈自尹, 王文健. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中西医结合杂志, 1986 (10) : 598.
- [8] 第2届全国活血化瘀研究学术会议. 血瘀证诊断标准[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7 (3) : 129.
- [9] SI L, WINZENBERG T M, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China : 2010-2050[J]. Osteoporos Int, 2015, 26 (7) : 1929.
- [10] 中国老年学学会骨质疏松委员会中医药与骨病学科组. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21 (9) : 1023.
- [11] 孔祥标, 李铭雄, 吴天然. 首乌益肾骨康丸对骨质疏松性骨折患者骨代谢标志物的影响[J]. 中医临床研究, 2016, 8 (2) : 23.
- [12] 张鑫, 肖鲁伟, 童培建. 补肾活血汤防治绝经后骨质疏松症的实验研究[J]. 中医正骨, 2010, 22 (2) : 3.
- [13] 付萍, 杨铭, 王清, 等. 骨质宁胶囊对维甲酸所致骨质疏松大鼠骨骼力学的影响[J]. 中国中医药科技, 2009, 16 (5) : 397.
- [14] 凌昆, 赵诣, 郭素华. 巴戟天药物血清对成骨细胞生物学特性的影响[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (6) : 846.
- [15] 冯淑华, 陈虹, 刘薇. 8味中药提取物对MC3T3-E1细胞增殖及碱性磷酸酶活性的影响[J]. 中成药, 2010, 32 (4) : 661.
- [16] 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治指南(2011)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4 (1) : 2.

第一作者: 孟宪杰(1987—), 男, 医学硕士, 主治医师, 从事中西医结合肾脏病并发症研究。
mengxianjie1314@163.com

收稿日期: 2018-02-26

编辑: 傅如海

奋力开创新时代中医药振兴发展的新局面