

壯骨一號對停經後婦女骨代謝 指標之研究

The effect of CK-1 on bone biochemical markers in postmenopausal women

張恆鴻

中國醫藥學院中醫研究所

摘要

停經後婦女是骨質缺乏、骨質疏鬆症的高危險群，婦女在停經後，骨頭的代謝率會變快，因而加速骨質快速流失。傳統中醫理論認為「腎主骨」，年老腎衰與骨質之衰減應有密切關係，但此等相關性從未經過臨床之測量，近年來雖有報告顯示補腎方藥對骨質有所幫助，但尚無對骨代謝變化有客觀之評估。

本項研究以DEXA (dualenergy x-ray absorptiometry)篩選骨密度低於正常人2.5個標準差之停經後婦女，並進行中醫辨症，同時與骨密度正常之停經後婦女，比較腎虛証與骨質疏鬆症之相關性；並將所有患者分別予以補腎藥壯骨一號或雌激素治療，於治療後於每3個月測定其血中成骨細胞指標及尿液中破骨細胞指標之活性，觀察中西藥物對骨代謝指標之影響，以評估療效。

結果顯示：停經後婦女屬腎虛體質者，與是否容易罹患骨質疏鬆症具有相關的趨勢，但未達統計上的顯著差異；中藥壯骨一號對停經後婦女的破骨細胞指標(DPD)具有抑制的作用，對成骨細胞指標(BAP)則無明顯影響。

關鍵詞：壯骨一號、成骨細胞指標、破骨細胞指標。

ABSTRACT

Postmenopausal women are a high risk group of osteopenia and osteoporosis, because their bone turn-over rates become rapidly and that is associated with increased bone loss. According to the traditional theory of Chinese Medicine: "The kidney govern the bone", so that there should be close relationship between with kidney-vacuity syndrome and bone decay. However the association has never been declared in clinical complete measurements. Although recent reports have revealed Chinese kidney-supplement drug is some helpful to bone mineral mass, they have not yet objective evaluation of bone metabolism.

Postmenopausal women with normal bone mineral density (BMD) and with lower than 2.5 SD of normal BMD by DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) were enrolled in this study. They were classified by Chinese Medicine Syndrome Criteria and the association between Kidney-vacuity syndrome and osteoporosis were studied. We had treated all above patients by either CK-1 or estrogen and estimated the activities of serum bone formation marker and urinary bone resorption marker every 3 months after starting treatment. We had observed the effect of both drug on bone metabolism and evaluated their effect.

The result showed that there was no significant difference between kidney-vacuity group and non-kidney-vacuity group in their rate of osteoporosis. The CK-1 of chinese medicine had suppression effect on urinary bone resorption marker (deoxypyridinoline).

Key words: CK-1, bone formation marker, bone resorption marker

壹、前言

骨質缺乏 (osteopenia)、骨質疏鬆症(osteoporosis)是老年人常見的健康問題，由於我國已於民國八十二年底正式邁入聯合國定義的

高齡化社會，人口結構老化，將使骨質缺乏、骨質疏鬆症及相關骨折等併發症刻增，造成醫療資源一大消耗。而許多研究指出停經後婦女為骨質疏鬆症的高危險群，故停經後婦女的骨骼保健成為防治工作之重點。

骨質缺乏、骨質疏鬆症在目前的現代醫學中，並無特別強而有效的治療方法，而以臨床症狀表現，在中醫古籍裏約可歸類於「骨萎」、「虛勞」、「腰痛」範圍。傳統醫學認為，「腎主骨」《素問·平人氣象論》「腎生骨髓」《素問·五運行大論》「足少陰氣絕，則骨枯，…，骨不濡則肉不能著也，髮無澤者骨先死。」《靈樞·經脈篇》，從根本上認識到了腎氣虛損是引起骨質減少的主要病機。

目前，停經後婦女給予雌激素（estrogen）的治療，可以明顯減少停經後婦女骨質流失，但其致癌的可能性仍屬隱憂。長期使用雌激素可使乳癌的發生率增加5%-20%，膽石症的發生率則增加二倍，同時下肢靜脈血栓的比率也增加。故對曾經患過乳癌、膽石症、或下肢靜脈血栓的患者，臨床上不宜使用雌激素治療，而此患者目前尚無適當的藥物可以使用。此外，停經後婦女使用雌激素後導致子宮不正常出血，也使一般婦女繼續使用的意願降低。另一方面，中醫傳統療法在社會上仍被廣泛使用，雖有報告顯示：補腎方藥對骨質疏鬆症有所幫助，但其療效如何，尚乏客觀的評估。本研究擬透過臨床補腎中藥壯骨一號對停經後婦女骨骼代謝的影響，來評估中醫補腎法對骨骼變化的療效。

貳、材料與方法

一、患者的篩選

患者來源為中國醫藥學院附設醫院中醫內科門診及彰化基督教醫院風濕科門診。

納入本研究之研究對象資格：患者為停經半年以上或血清中FSH $> 30 \mu\text{g/dl}$ 的婦女，年齡在40歲至65歲之間，且不具有下列任一情況者：

(一) 飲酒史

- (二) 心臟衰竭
- (三) 結締組織疾病：如骨形成不良
- (四) 內分泌疾病：包括甲狀腺機能亢進或低下、原發性副甲狀腺亢進、庫欣氏症候群、糖尿病、肢端肥大症、先天性卵巢發育不全、異常之早發性腺不全。
- (五) 胃腸肝膽疾病：如胃切除手術、吸收不良症候群、慢性阻塞性黃疸、原發性膽道肝硬化、嚴重營養不良。
- (六) 癌症
- (七) 長期臥床休息
- (八) 藥物使用史：肝素、環孢子素、抗癲癇藥物、利尿劑、皮質激素。
- (九) 骨髓性疾病：如多發性骨髓瘤、系統性肥胖細胞增生。

二、研究步驟：

所有研究對象均在中國醫藥學院中醫內科及彰化基督教醫院風濕科門診追蹤診療，並詳填中醫辨証問卷及進行對藥物副作用之觀察記錄。

凡主訴骨頭疼痛，即皆接受腰椎骨骨密度檢查，再依據骨密度檢查結果，判定有無骨質疏鬆症。凡骨密度檢查，低於最低閾值2.5個標準差以上，即確診為骨質疏鬆症。

所有患者，又隨其意願，分別接受中、西藥治療。接受壯骨一號治療者，列為中藥治療組，接受雌激素治療者，列為西藥治療組，兩組皆服用鈣片每日600mg，以排除鈣攝取不足之因素。

所有患者，在治療前、治療後一年皆進行骨質密度雙能量x光吸收法檢查，治療前及治療後每三個月做血清中bone alkaline-phosphatase及尿液deoxypyridinoline排泄量的測定。

三、治療流程：

西藥治療組：依據目前醫學界公認之治療標準，給予患者每日0.625mg的conjugated equine Estrogen(premarin)劑量。並合併服用鈣片每日600mg，持續一年。

中藥治療組：患者均給予補腎藥壯骨一號(CK-1)濃縮粉劑，每日口服三次，每次4公克，合併鈣片每日600mg，持續一年。

四、中藥之製備：

本研究中所使用之中藥採用壯骨一號濃縮粉劑，為傳統補腎方劑左歸丸加味：【熟地、山藥、杜仲、菟絲子、山茱萸、枸杞子、鹿角膠、龜板、牛膝】，係委託GMP藥廠代為製備。

五、骨質症鬆症之診斷—骨質密度之測定：

儀器採用DPX-L(Lunar)所生產的雙能量X光吸收測定儀，依中國人的骨質密度的標準，對已停經一年或FSH>30mg/dl且年齡小於65歲的婦女，於服用藥物前及用藥一年後分別測定一次。

六、骨質疏鬆症患者之生化指標測定：

由於骨密度測定僅能代表眼前的骨質含量，因此仍需要骨代謝指標來評估骨骼流失率。在本研究中，採用小便中deoxypyridinoline的排泄量當作破骨細胞活性的指標，血液中bone Alk-ptase作為成骨細胞活性指標。所有患者，皆在治療前及治療後每三個月檢驗血清中bone Alk-ptase及尿液deoxypyridinoline的排泄量。

七、統計分析

本項研究採用pearson Chi-square test來檢定骨質疏鬆症與腎虛證諸型有無相關；另外，應用配對T-test檢定中西藥物治療前後骨代謝指標的變化。

參、結果

一：基本資料

表一 停經後婦女年齡、停經年齡、停經年數、骨質密度、
治療前骨代謝指標之分布

	人數	平均值±標準差
年齡(歲)	115	54.63±46.2
停經年齡(歲)	115	48.87±3.05
停經年數(年)	115	5.76±4.69
BAP1	115	22.41±8.31
DPD1	109	7.63±6.04

BAP1：治療前之造骨細胞指標(U/L)

DPD1：治療前之破骨細胞指標(nm/mm Cr)

表二 腎氣虛與骨質疏鬆症之相關分析

	非骨質疏鬆症	骨質疏鬆症	總計
非腎氣虛	53	12	65
腎氣虛	36	14	50
總計	89	26	115

本研究115例觀察對象中，有無腎氣虛與有無罹患骨質疏鬆症的相關檢定Pearson chi-square值為1.47(P=0.225)，兩者的勝算比為1.72。

表三 腎陰虛與骨質疏鬆症之相關分析

	非骨質疏鬆症	骨質疏鬆症	總計
非腎陰虛	54	17	71
腎陰虛	35	9	44
總計	89	26	115

本研究 115 例觀察對象中，有無腎陰虛與有無罹患骨質疏鬆症的相關檢定 Pearson chi-square 值為 0.189(p=0.664)，兩者的勝算比為 0.79。

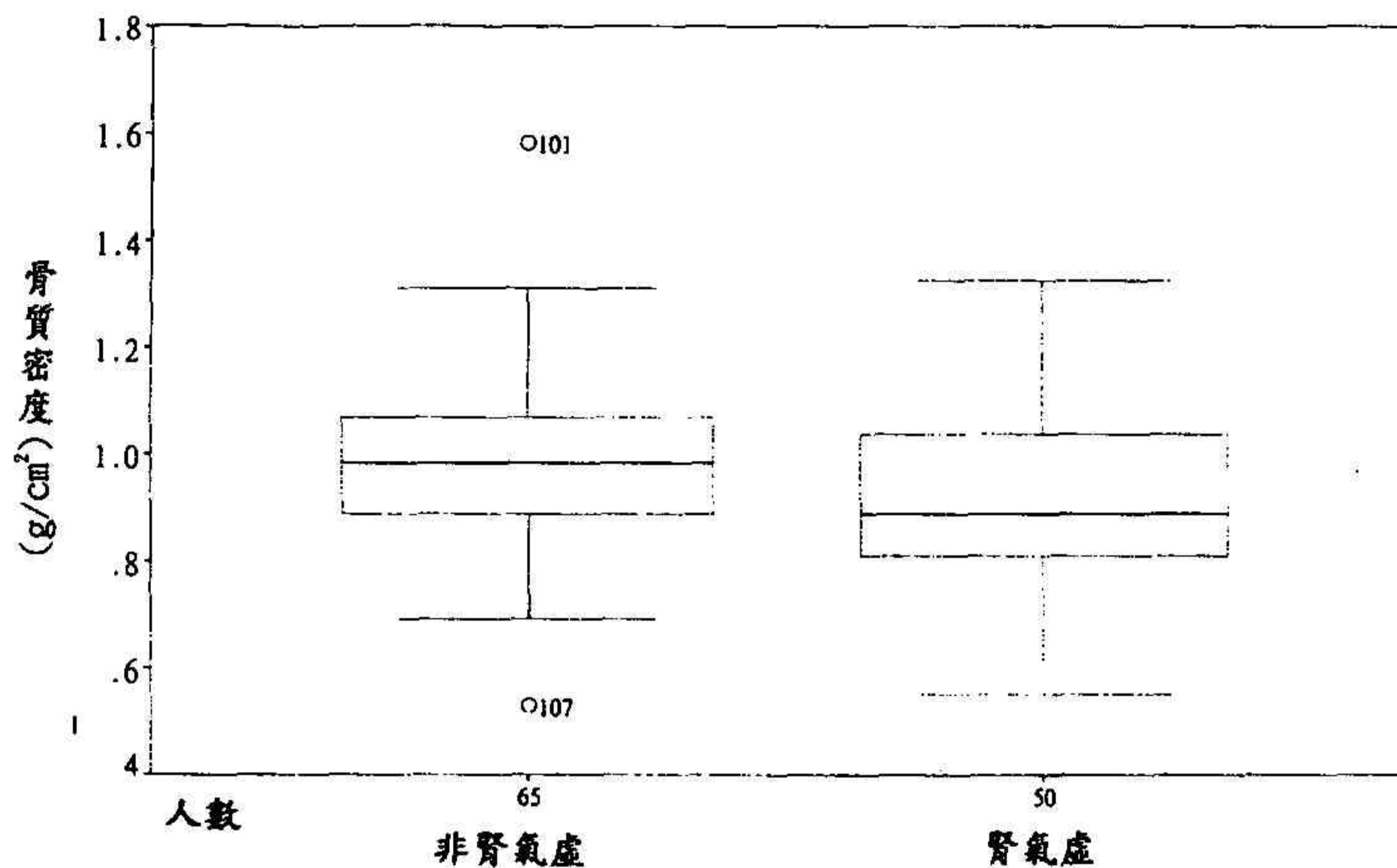
表四 腎陽虛與骨質疏鬆症之相關分析

	非骨質疏鬆症	骨質疏鬆症	總計
非腎陽虛	51	11	62
腎陽虛	38	15	53
總計	89	26	115

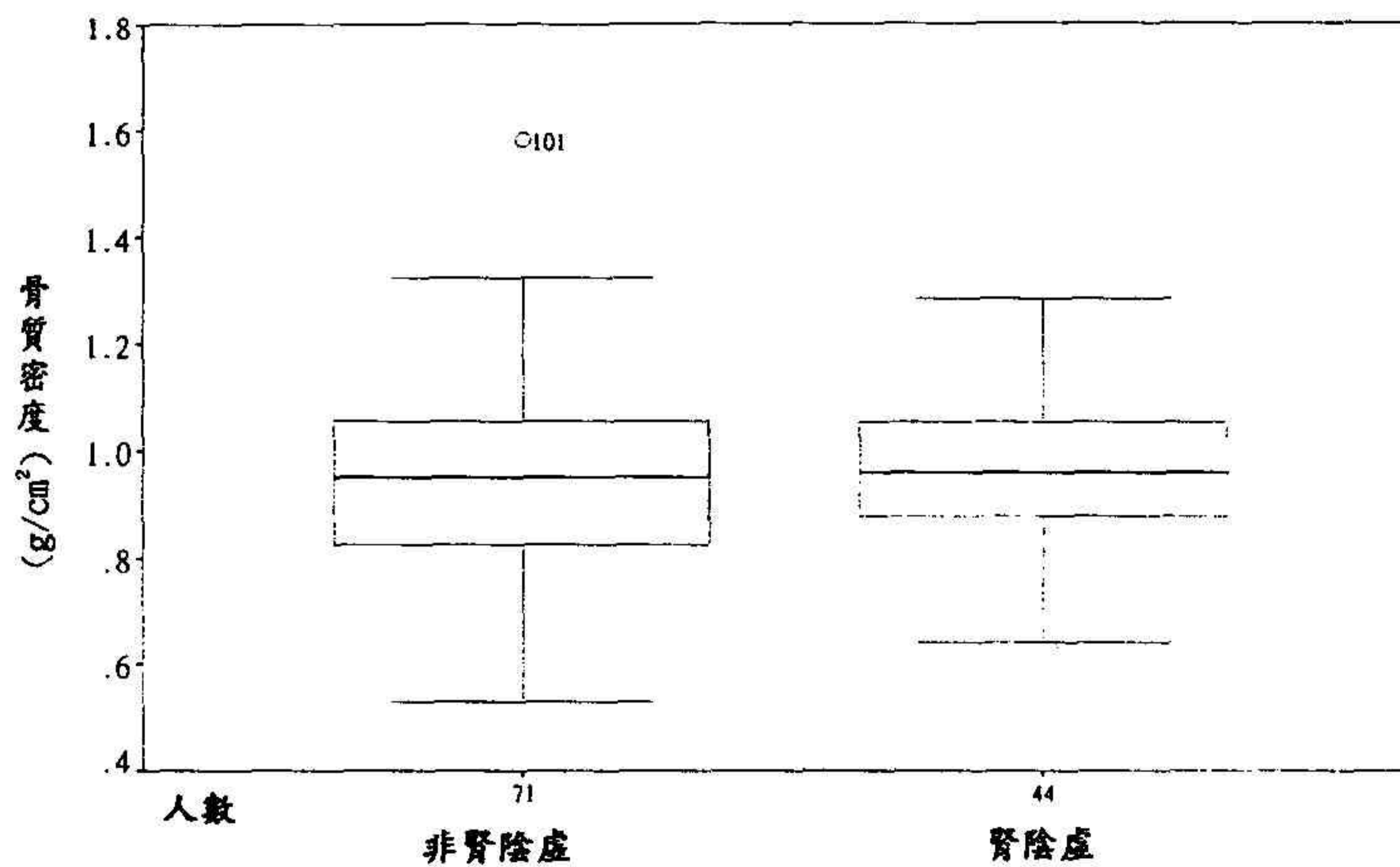
本研究 115 例觀察對象中，有無腎陽虛與有無罹患骨質疏鬆症的相關檢定 Pearson chi-square 值為 1.821(p=0.177)，兩者的勝算比為 1.83。

二：停經後婦女腎虛證與骨代謝指標關係圖

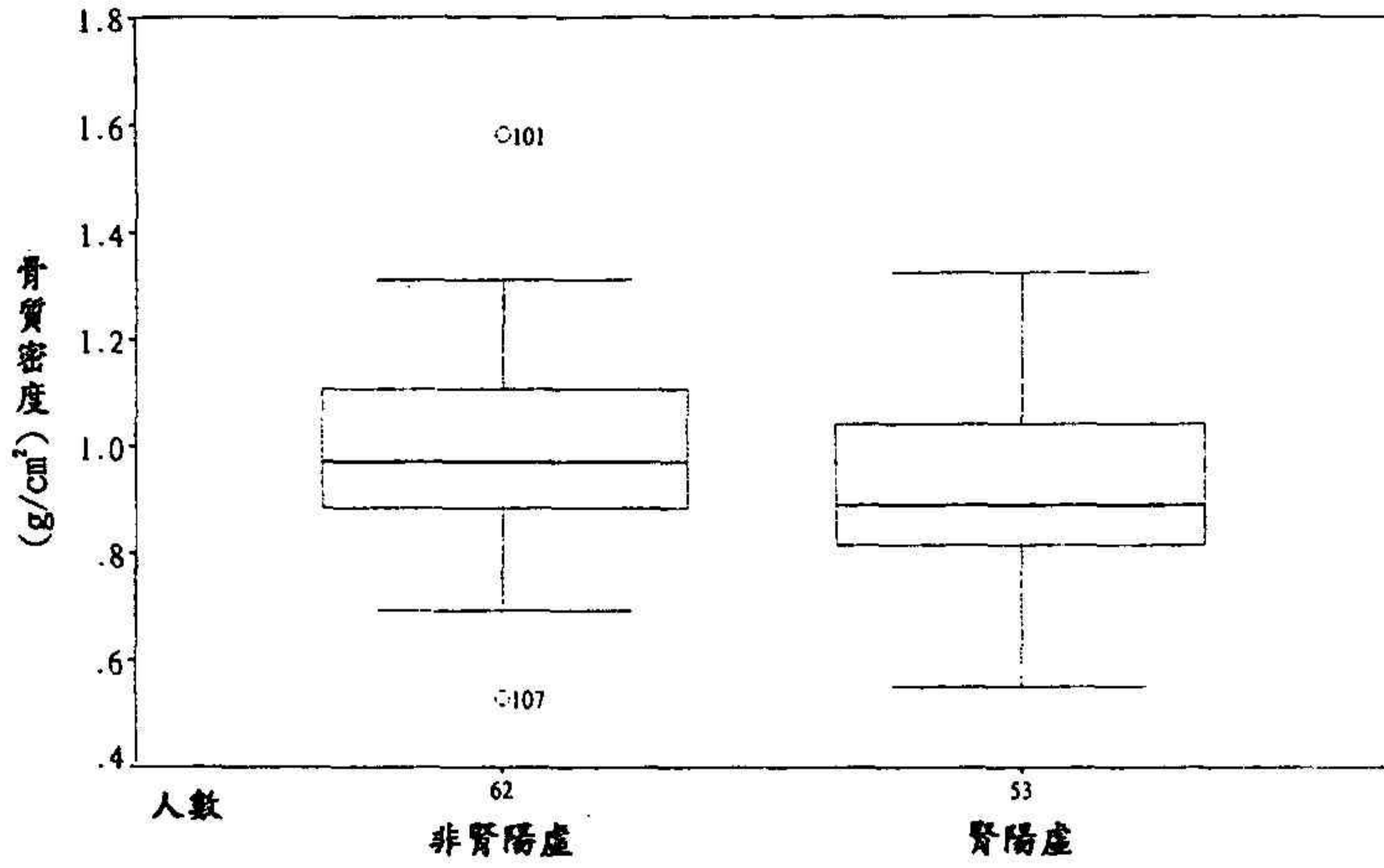
圖一 腎氣虛與非腎氣虛患者腰椎 (L2-L4) 骨密度分布圖



圖二 腎陰虛與非腎陰虛患者腰椎 (L2-L4) 骨密度分布圖



圖三 腎陽虛與非腎陽虛患者腰椎 (L2-L4) 骨密度分布圖



三：停經後婦女達成追蹤之資料

表五 停經後婦女追蹤成功者之基本資料

	人數	最小值	最大值	平均值±標準差
年齡(歲)	59	44	63	55.15±4.76
停經年齡(歲)	59	41	59	49.24±2.91
停經年數(年)	59	0	17	5.92±4.52
BAP1	59	10.21	57.35	20.96±7.92
DPD1	59	0.88	21.7	7.05±3.64

表六 中藥組與西藥組之基本資料

	組別	個數	平均值±標準差
平均年齡(歲)	中	22	56.23±4.8
	西	37	54.51±4.68
停經年齡(歲)	中	22	49.5±3.26
	西	37	49.1±2.72
停經年數(年)	中	22	6.73±4.26
	西	37	5.43±4.65

表七 中西藥治療組治療前後之造骨細胞指標分布

	組別	人數	平均值±標準差
BAP1	中	22	19.93±6.41
	西	37	21.57±8.72
BAP2	中	19	19.30±5.63
	西	26	19.05±6.45
BAP3	中	12	18.73±4.78
	西	16	16.11±6.33

BAP1：治療前之造骨細胞指標值

BAP2：治療3個月後之造骨細胞指標值

BAP3：治療6個月後之造骨細胞指標值

表八 中西藥治療組治療前後之破骨細胞指標分布

	組別	人數	平均值±標準差
DPD1	中	22	6.29±1.96
	西	37	7.5±4.10
DPD2	中	19	5.47±2.57
	西	22	6.61±1.6
DPD3	中	11	3.6±2.12
	西	14	6.52±3.69

DPD1：治療前之破骨細胞指標值

DPD2：治療3個月後之破骨細胞指標值

DPD3：治療6個月後之破骨細胞指標值

表九 中西藥治療前後成骨細胞指標值變化之比較

	組別	人數	平均值±標準誤	p 值
BAP2-1	中	19	-0.76±1.13	0.25
	西	26	-2.66±1.12	0.01*
BAP3-1	中	12	-1.86±1.42	0.11
	西	16	-4.02±1.0	0.0005*

BAP2-1：治療3個月成骨細胞指標變化值

BAP3-1：治療6個月成骨細胞指標變化值

“*”：達到統計上的顯著水準

表十 中西藥治療前後破骨細胞指標值變化之比較

	組別	人數	平均值±標準誤	p 值
DPD2-1	中	19	-0.70±0.647	0.15
	西	22	-0.85±0.76	0.14
DPD3-1	中	11	-3.3±0.96	0.003*
	西	14	-0.97±1.25	0.23

DPD2-1：治療3個月破骨細胞指標變化值

DPD3-1：治療6個月破骨細胞指標變化值

“*”：達到統計上的顯著水準

肆、討論

在本研究中，問卷資料原有143例，但為排除季節氣候的影響因素，所以選取86年10月至87年9月底，共計1年之115例問卷數，以此115例的問卷資料，選用大陸1986年全國中醫、中西醫結合第三次老年醫學研究會制定的標準進行統計分析，結果發現，腎虛諸証與骨質疏鬆症有出現相關的趨勢，其中腎氣虛及腎陽虛的勝算比(odd ratio)較高，分別為1.72及1.83，而腎陰虛之勝算比最低，為0.79，此三型皆未達到統計上的顯著水準，此一結果，與先前進行81例停經後婦女骨質疏鬆症與腎虛証具有相關性的研究結果稍有不同；在81例患者中，腎氣虛與腎陰虛患者之勝算比分別為3.73及3.89，且皆達到統計上的顯著水準，但腎陽虛患者的勝比為2.29，而未達顯著水準，此可能先前81例問卷病例選取時間在冬春之季（11月至3月），患者體質屬腎陽虛者，因較怕冷，故減少就醫意願，使得陽虛患者與骨鬆症的相關性減低，而本來143例患者，取樣時間為86年7月至87年9月底，（共計1年2個月），夏季取樣時間較多，而腎陰虛患者較為怕熱（陰虛生內熱），就診意願降低，故腎陰虛患者與骨鬆症的相關性受到影響，而造成統計結果上的差異，因此，僅選取86年10月至87年9月底之患者問卷數，但腎陰虛與骨鬆症的ratio仍較其他二者為低，由於研究仍顯示骨質疏鬆症與腎虛証有相關趨勢，因此，是否因病例數仍嫌不足以致造成統計上的相關不顯著，值得日後再進行更多的搜集研究。

由於本項研究對象皆為門診病患，因此，所有患者皆依其意願進行中藥或西藥藥物治療，由於需長期服藥，故患者的順從性(compliance)很低，其中或因不喜中藥氣味、或因忘記服用、或因服用後有陰道出血的現象、或因路途遙遠，忘記定期檢驗，故成功追蹤者甚少，總計可追蹤者有59人，其中西藥治療組37人（追蹤3個月26人，6個月14人，3~6個月4人），中藥治療組22人（3個月19人，6個月11人，3~6個月9人），而達到骨質疏鬆症標準之停經後婦女，成功追蹤6個月者，中藥治療組僅有6人，西藥治療組僅有2人，再加上本項研究原為2年期計劃，故研究結果無法完整呈現。

本項研究發現，停經後婦女，無論是否有骨質疏鬆症，中藥治療後的破骨細胞指標(DPD)在治療6個月後有明顯下降的現象(表2.5)，顯示中藥“壯骨一號”具有抑制停經後婦女破骨細胞活性的作用，但成骨細胞指標值則沒有明顯下降，因此，推測壯骨一號可能可以有效抑制破骨細胞活性，但六個月內不影響成骨細胞的活性，亦即壯骨一號可以減少骨質的流失。

在西藥治療組方面，停經後婦女在西藥治療3個月後，成骨細胞活性即明顯下降(三之表四)，但在破骨細胞活性方面卻無明顯影響，此種現象可能是病例數不夠(22位)，或患者的起始分布略有不同，以致影響結果(中藥組之治療前DPD平均值為 5.94 ± 2.34 ，西藥組為 7.5 ± 4.32)，值得進一步的探討。而在停經後骨質疏鬆症患者的西藥治療觀察，則因病例數太少(只有2位)，故無法看出差異。

伍、結論與建議

停經後婦女屬腎虛體質者，與是否容易罹患骨質疏鬆症具有相關的趨勢，但未達統計上的顯著差異；中藥壯骨一號對停經後婦女的破骨細胞指標(DPD)具有抑制的作用，對成骨細胞指標(BAP)則無明顯影響。

由於本項研究為一前瞻性之臨床研究，故在病患的搜集及追蹤方面，需有較長的時間，才能更清楚地觀察到藥物對患者骨代謝指標的影響；另外，對患者的體質研究，已出現骨質疏鬆症與腎虛證的相關趨勢，但未能達到統計上的顯著水準，亦值得再搜集更多病例觀察。

陸、參考文獻

1. Lindsay R.:Osteoporosis and its relationship to estrogen,Contemp Obstet.Gynecol.,62:201-204,1984.
2. Lindsay R.,Tohme J.: Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis, Obstet.Gynecol., 76:290--295,1990.

3. P.D.Delmas: Biochemical markers of bone turnover: methodology and clinical use in osteoporosis, *Am J Med.*,91(suppl.5b):59s-63s,1991.
4. B.Lawrence R.,Sundeeep K.: Role of Biochemical Markers in assessment of osteoporosis,*Acta.Orthop Scand(Suppl.266)*66:14-18, 1995.
5. S.P.Robbins: Biochemical markers for assessing skeletal growth, *Eur.J.Clin Nut.(Suppl.1)*s199-s209,1994.
6. Kazuhiro K., Masaaki T., Kouichi K., Tetsuo I.:Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects,and osteoporosis patients, *J Clin Endo Metab.*,80:8 2447-2450,1995.
7. Pierre D.D.:Biochemical markers for assessment of bone turnover,in: osteoporosis:etiology,diagnosis,and management,2nd eds., edited by Riggs B.L.,Melton L.J.III.,319-333,1995.
8. Martin B., Per Q.,Christian F.,Bente J. R., Clans C.: Application of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (Crosslaps):follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment,*J Clin.Endocrinol. Metab.*, 80(3):864-868,1995.
9. B.J.Gertz, P.Shao, D.A.Hanson,H.Quan, S.T.Harris, H.K.Genant, C.H. Chesnut III, D.R.Eyre:Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for cross-linked collagen peptide in urine,*J Bone Miner Res.*, 9(2):135-142,1994.
10. Wahner H.W., Dunn W.L., Brown M.L et al: Comparison of dualenergy x-ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine.*Mayo Clin Proc*, 63:1075-1084,1988.
11. A.Massie, D. M. Reid, R. W. Porter: Screening for osteoporosis:

comparison between dual energy x-ray absorptiometry and Broadband Ultrasound Attenuation in 1000 perimenopausal women *Osteoporosis Int.*,3:107-110,1993.

12. 清·錢塘，張志聰集註，黃帝內經素問集註，文光圖書公司，台北，pp.135，1982。
13. Daniel R., Mishell J.: Menopause. in: *Endocrinology and Infertility*. chapter 40, 1082, 1987.
14. Leon S., Robert H. G., Nathan G. K.: Menopause and postmenopausal hormone therapy, in: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 5th eds., chapter 18,589,1994.
15. 陳雅吟、許吟姿、紀美智、張恆鴻，停經後婦女骨質疏鬆症與腎虛證相關性之研究，第六十八屆國醫節學術研討會，1998.
16. 周文泉、王巍、霍玉葦，延緩衰老中藥的篩選規程和臨床觀察規範，*中西醫結合雜誌*，6(11): 682-684,1986.