不同中医证型绝经后骨质疏松症患者PINP、β-CTX及25-(OH)VD水平差异研究

黄姿英[1]，何攀[2]，姚梦[3]，刘岩[4]

1. 淳安县妇幼保健院，浙江 淳安 311700
2. 四川省妇幼保健院，四川 成都 610500
3. 南充市中心医院，四川 南充 637000
4. 达州市中西医结合医院，四川 达州 635000

［摘要］**目的：**观察不同中医证型绝经后骨质疏松症（PMOP）患者Ⅰ型前胶原氨基端前肽（PINP）、β-胶原降解产物（β-CTX）及25-羟基维生素D[25-(OH)VD]水平的差异。**方法：**将72例PMOP患者纳入PMOP组，根据骨质疏松症中医辨证分型标准分为肝肾阴虚型、脾肾阳虚型、气滞血瘀型3个证型，另选择年龄段、绝经年限与体质量同PMOP组相近的70例绝经期非骨质疏松女性纳入对照组，所有纳入对象均检测血清PINP、β-CTX、25-(OH) VD水平，分析不同中医证型PMOP患者上述指标的差异。**结果：**PMOP组血清PINP、β-CTX水平均高于对照组（$P<0.05$），血清25-(OH)VD水平低于对照组（$P<0.05$）。不同中医证型PMOP患者年龄、绝经年龄、绝经年限、体质量指数总体比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。不同中医证型PMOP患者股骨转子区、股骨颈、$L_{2\sim4}$骨密度值总体比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。气滞血瘀型PMOP患者股骨转子区、股骨颈、$L_{2\sim4}$骨密度值均低于肝肾阴虚型、脾肾阳虚型（$P<0.05$）。肝肾阴虚型与脾肾阳虚型PMOP患者股骨转子区、股骨颈、$L_{2\sim4}$骨密度值比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。不同中医证型PMOP患者血清PINP水平总体比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），血清β-CTX、25-(OH)VD水平总体比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。气滞血瘀型PMOP患者血清PINP水平低于肝肾阴虚型、脾肾阳虚型（$P<0.05$）。脾肾阳虚型与肝肾阴虚型PMOP患者血清PINP水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**PMOP患者血清PINP、β-CTX呈高表达，血清25-(OH)VD呈低表达。不同中医证型PMOP患者中，气滞血瘀型患者骨密度值与血清PINP表达水平均低于脾肾阳虚型、肝肾阴虚型，而血清β-CTX、25-(OH)VD表达水平差异无统计学意义。

［关键词］绝经后骨质疏松症；中医证型；骨密度；Ⅰ型前胶原氨基端前肽；β-胶原降解产物；25-羟基维生素D

［中图分类号］R271.11+6 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）12-0091-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.12.019

Study on Differences in Levels of PINP, β-CTX, and 25-(OH)VD in Patients with Postmenopausal Osteoporosis of Different Traditional Chinese Medicine Syndrome Types

HUANG Ziying, HE Pan, YAO Meng, LIU Yan

Abstract: Objective: To observe the differences in the levels of procollagen type Ⅰ N-terminal propeptide (PINP), β-collagen carboxy terminal peptide (β-CTX), and 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)VD] in patients with postmenopausal osteoporosis (PMOP) of different traditional Chinese medicine (TCM)

［收稿日期］2022-11-09
［修回日期］2023-03-14
［作者简介］黄姿英（1970-），女，检验师，E-mail：zjcahuangzy@163.com。

syndrome types. **Methods**: A total of 72 cases of PMOP patients were included in the PMOP group, and according to TCM syndrome differentiation standard of osteoporosis, they were divided into 3 syndrome types, namely liver-kidney yin deficiency type, spleen-kidney yang deficiency type, and qi stagnation and blood stasis type. Another 70 postmenopausal non-osteoporotic women with similar age, menopausal years, and body mass with PMOP group were selected into the control group. The levels of PINP, β-CTX, and 25-(OH)VD in serum were detected, and the differences of the above indexes in PMOP patients of different TCM syndrome types were analyzed. **Results**: The levels of PINP and β-CTX in serum in the PMOP group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the 25-(OH)VD level in serum was lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the overall comparison of age, menopausal age, menopausal years, and body mass index among PMOP patients of different TCM syndrome types ($P>0.05$). There were significant differences being found in the overall comparison of values of bone mineral density (BMD) in femoral trochanteric area, neck of femur, and L_{2-4} among PMOP patients of different TCM syndrome types ($P<0.05$). The BMD values of trochanteric area, neck of femur, and L_{2-4} of patients of qi stagnation and blood stasis type were lower than those of liver-kidney yin deficiency type and spleen-kidney yang deficiency type ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of BMD values of trochanteric area, neck of femur, and L_{2-4} between the PMOP patients of liver-kidney yin deficiency type and those of spleen-kidney yang deficiency type ($P>0.05$). The overall comparison of PINP levels in serum of PMOP patients with different TCM syndrome types was statistically significant ($P<0.05$), while the overall comparison of β-CTX and 25-(OH)VD levels in serum was not statistically significant ($P>0.05$). The level of serum PINP in PMOP patients of qi stagnation and blood stasis type were lower than those in PMOP patients of liver-kidney yin deficiency type and spleen-kidney yang deficiency type ($P<0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of the levels of serum PINP between PMOP patients of spleen-kidney yang deficiency and that of liver-kidney yin deficiency type ($P>0.05$). **Conclusion**: The PINP and β-CTX in serum are highly expressed in PMOP patients, and serum 25-(OH) VD was lowly expressed. Among PMOP patients of different TCM syndrome types, the BMD values and expression levels of serum PINP in the patients of qi stagnation and blood stasis type were lower than those in the patients of spleen-kidney yang deficiency type and liver-kidney yin deficiency type, and there is no significant difference in the expression levels of serum β-CTX and 25-(OH)VD.

Keywords: Postmenopausal osteoporosis; Traditional Chinese medicine syndrome types; Bone mineral density; Procollagen type Ⅰ N-terminal propeptide; β-collagen carboxy terminal peptide; 25-hydroxyvitamin D

绝经后骨质疏松症(PMOP)的发病机制在于女性绝经后卵巢功能低下，机体雌激素分泌显著减少，导致骨代谢负平衡，破坏骨微结构，致使骨组织出现重建障碍、骨量减少、骨骼强度降低，引起骨质疏松[1]。PMOP归属于中医学骨痿范畴，中医学认为，骨质疏松病位在骨，涉及多个脏腑。中医学将PMOP分为多个证型，辨证论治是中医治疗本病的核心，而辨证分型是辨证论治的重要环节。正常人体骨代谢中，成骨细胞与破骨细胞处于动态平衡，但器官老化、激素水平降低等因素可引起骨代谢紊乱，导致骨量流失。骨代谢指标包括一般生化标志物、骨代谢调控激素、骨转换标志物3类，具有检

测快速、易操作等优势，可反映机体骨量、骨转换率等。25-羟基维生素 D[25-(OH)VD]是维生素 D 在体内的主要贮存形式，属于骨代谢调控物质，可双向调节骨代谢活动，维持血清钙磷平衡，保持骨骼健康[2]。骨转化标志物包括骨吸收、骨形成标志物，其中前者主要反映破骨细胞活性，后者主要反映成骨细胞活性。在多种标志物中，Ⅰ型前胶原氨基端前肽(PINP)和 β-胶原降解产物(β-CTX)分别为骨形成、骨吸收的敏感标志物，在骨质疏松症患者中，上述指标的改变早于骨密度的改变，其在骨质疏松症的早期诊断、疾病进程、骨折发生风险预测、疗效评估中具有重要作用[3]。既往对 PMOP 患者血清 PINP、β-CTX、25-(OH)VD 水平变化的相关研究较多，但对三者在不同中医证型 PMOP 患者血清中表达水平的研究较少。本研究观察不同中医证型 PMOP 患者血清 PINP、β-CTX、25-(OH)VD 表达水平的差异，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》[4]中 PMOP 的诊断标准。经双能 X 线骨密度仪检测，髋部和腰椎部骨密度 T 值较健康女性的平均值少 2.5 个标准差。

1.2 辨证标准 参照《骨质疏松症中西医结合诊疗指南》[5]与《中西医结合诊治骨质疏松症》[6]中的辨证标准，将 PMOP 分为肝肾阴虚型、脾肾阳虚型、气滞血瘀型 3 类，辨证要点见表 1。主症必备，具备 3 项或以上次症，参考舌脉象即可确定证型。

表 1 中医证型辨证要点

中医证型	主症	次症	舌脉象
肝肾阴虚型	腰膝酸软无力，头晕目眩，倦怠乏力	健忘耳鸣，咽燥口干，失眠多梦，五心烦热，自汗或盗汗	舌瘦、色红、少苔，脉细数
脾肾阳虚型	腰膝酸软或疼痛，神疲肢倦，少气懒言，形寒肢冷	眩晕，乏力，萎靡不振，面色萎黄或㿠白，腹胀纳呆，便溏，喜暖避寒，夜尿频数，小便清长，面部与肢体浮肿	舌淡胖、苔白滑，脉沉或细弱
气滞血瘀型	腰膝刺痛、酸软，关节拒按	肢体沉重、僵硬，筋肉挛缩，胁肋胀闷，易怒，肌肤甲错，口唇、爪甲晦暗	舌紫暗或伴瘀点、瘀斑，脉涩

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；年龄≥45 岁；自然绝经；患者及家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 继发或特发性骨质疏松症；合并卵巢早衰综合征；卵巢或子宫切除等致非自然绝经或尚未绝经者；合并其他对骨代谢水平造成影响的疾病，如骨髓增生、骨肿瘤、严重心脑血管疾病、肝肾衰竭等；合并类风湿性关节炎；参与研究前半年内，有维生素 D、糖皮质激素等影响骨代谢的药物治疗史。

1.5 一般资料 选取 2020 年 2 月—2022 年 3 月在淳安县妇幼保健院治疗的 72 例 PMOP 患者，纳入 PMOP 组。另选择年龄段、绝经年限与体质量同 PMOP 组相近的 70 例绝经期非骨质疏松女性纳入对照组。PMOP 组年龄 48～66 岁，平均(57.03±4.07)岁；绝经年限：2～16 年，平均(8.85±2.11)年；体质量指数 17.80～26.94，平均 22.27±2.04。对照组年龄 48～65 岁，平均(56.83±3.88)岁；绝经年限：2～16 年，平均(8.93±1.98)年；体质量指数 17.41～26.59，平均 22.13±2.02。2 组一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经淳安县妇幼保健院医学伦理委员会审核批准。

2 观察指标与统计学方法

2.1 观察指标 ①血清 PINP、β-CTX、25-(OH)VD 水平。2 组均在入院时采集空腹静脉血 5 mL，采用酶联免疫吸附法检测血清 PINP、β-CTX、25-(OH)VD 水平，试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司。②不同中医证型 PMOP 患者年龄、绝经年龄、绝经年限、体质量指数。③不同中医证型 PMOP 患者骨密度。采用双能 X 线骨密度仪(法国 MEDILINK，型号 OSTEOCORE2)检测股骨转子区、股骨颈、$L_{2\sim4}$的骨密度值。

2.2 统计学方法 采用 SPSS20.0 统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，2 组间比较用独立样本 t 检验，多组间比较用单因素方差分析，两两比较采用 LSD-t 检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3　研究结果

3.1　2组血清PINP、β-CTX、25-(OH)VD水平比较　见表2。PMOP组血清PINP、β-CTX水平均高于对照组($P<0.05$)，血清25-(OH)VD水平低于对照组($P<0.05$)。

表2　2组血清PINP、β-CTX、25-(OH)VD水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PINP(ng/mL)	β-CTX(pg/mL)	25-(OH)VD(ng/mL)
PMOP组	72	59.43±12.30	755.80±183.69	19.18±3.25
对照组	70	47.14±9.42	595.62±128.78	22.97±5.08
t值		6.671	6.001	5.311
P		<0.001	<0.001	<0.001

3.2　不同中医证型PMOP患者一般资料比较　见表3。72例PMOP患者中，肝肾阴虚型37例，占比51.39%，脾肾阳虚型23例，占比31.94%，气滞血瘀型12例，占比16.67%。不同中医证型PMOP患者年龄、绝经年龄、绝经年限、体质量指数总体比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表3　不同中医证型PMOP患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

中医证型	例数	年龄(岁)	绝经年龄(岁)	绝经年限(年)	体质量指数
肝肾阴虚型	37	57.32±4.15	50.65±2.73	8.87±1.96	22.50±1.98
脾肾阳虚型	23	56.69±3.98	49.72±3.05	9.01±2.08	22.06±2.03
气滞血瘀型	12	56.79±4.01	50.23±2.80	8.48±2.17	21.96±2.02
F值		0.195	0.759	0.272	0.514
P值		0.824	0.472	0.763	0.600

3.3　不同中医证型PMOP患者骨密度值比较　见表4。不同中医证型PMOP患者股骨转子区、股骨颈、$L_{2\sim4}$骨密度值总体比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)。气滞血瘀型PMOP患者股骨转子区、股骨颈、$L_{2\sim4}$骨密度值均低于肝肾阴虚型、脾肾阳虚型($P<0.05$)。肝肾阴虚型与脾肾阳虚型PMOP患者股骨转子区、股骨颈、$L_{2\sim4}$骨密度值比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表4　不同中医证型PMOP患者骨密度值比较($\bar{x}\pm s$)　g/cm²

中医证型	例数	股骨转子区	股骨颈	$L_{2\sim4}$
肝肾阴虚型	37	0.49±0.05①	0.50±0.06①	0.80±0.09①
脾肾阳虚型	23	0.48±0.04①	0.49±0.05①	0.79±0.08①
气滞血瘀型	12	0.44±0.06	0.45±0.05	0.73±0.06
F值		4.759	3.698	3.349
P值		0.012	0.030	0.041

注：①与气滞血瘀型比较，$P<0.05$

3.4　不同中医证型PMOP患者血清PINP、β-CTX、25-(OH)VD水平比较　见表5。不同中医证型PMOP患者血清PINP水平总体比较，差异有统计学意义($P<0.05$)，血清β-CTX、25-(OH)VD水平总体比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。气滞血瘀型PMOP患者血清PINP水平低于肝肾阴虚型、脾肾阳虚型($P<0.05$)。脾肾阳虚型与肝肾阴虚型PMOP患者血清PINP水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

表5　不同中医证型PMOP患者血清PINP、β-CTX、25-(OH)VD水平比较($\bar{x}\pm s$)

中医证型	例数	PINP(ng/mL)	β-CTX(pg/mL)	25-(OH)VD(ng/mL)
肝肾阴虚型	37	60.86±8.03①	760.14±101.73	19.36±3.10
脾肾阳虚型	23	60.07±7.25①	752.12±109.90	19.07±2.89
气滞血瘀型	12	53.79±7.41	749.47±95.12	18.84±3.44
F值		3.946	0.070	0.431
P值		0.024	0.933	0.652

注：①与气滞血瘀型比较，$P<0.05$

4　讨论

PMOP归属于中医学骨痿范畴，中医学认为，本病的主要病机在于肾虚，与脾虚、肝血不足、血瘀等密切相关。肾藏精，精生髓，髓养骨，精足则髓足，髓足则骨强。脾肾阳虚型PMOP患者脾肾阳气亏虚，水谷精微不化，不能濡养筋骨，血不化精，精亏无以生髓，终致骨痿。肝藏血、主筋，肝肾同居下焦，肝阴不足，日久则精不化血，血虚不能濡养筋骨。气虚则血瘀，血行不畅则无法濡养筋骨，易发生骨质疏松，致骨痿、疼痛。准确掌握PMOP的辨证分型，有助于对症治疗。

本研究将PMOP分为肝肾阴虚型、脾肾阳虚型、气滞血瘀型3个中医证型，其中肝肾阴虚型占比51.39%，脾肾阳虚型占比31.94%，气滞血瘀型占比16.67%，以肝肾阴虚型占比最高。提示肝肾阴虚是导致PMOP发生的主要原因，妇女到了绝经的年龄，天癸绝，肾精虚少，骨髓化源不足，不能濡养骨骼，致骨骼空虚。此外，女子以肝为先天，绝经期妇女由于激素水平的变化，多伴有情志不遂等，肝郁诸症明显，以致气郁化火，耗伤阴血，导致肝之阴血不足，血不营筋，则见筋肉挛急、屈伸不利，引发骨质疏松[7]。患者年龄、体质量指数、绝经

年龄、绝经年限均与骨质疏松的形成有关，但其在不同中医证型 PMOP 中的分布无明显差异。分析原因为，由于 PMOP 的主要发病原因在于卵巢功能急剧下降，雌激素水平降低，引发骨量丢失，不同年龄段、体质量指数、绝经情况 PMOP 患者均可出现这 3 种中医证型。高子任等[8]研究绝经后女性原发性骨质疏松症中医辨证分型与骨密度值的关系，结果显示气滞血瘀型患者骨密度值低于脾肾阳虚型、肝肾阴虚型患者。本研究结果显示，气滞血瘀型 PMOP 患者股骨转子区、股骨颈、$L_{2\sim4}$骨密度值均低于脾肾阳虚、肝肾阴虚型患者。提示气滞血瘀型患者骨密度下降最为严重，与既往研究结果一致。气滞则血停，血停则不利于营养物质交换，气滞血瘀会加重对患者肌肉和骨骼的损害，导致骨内微循环失常，血液中营养物质不能濡养骨骼，终致骨密度降低。

PINP 是Ⅰ型前胶原向Ⅰ型胶原纤维质转化过程中分解的一种前胶原肽，其表达水平可反映骨转换情况，是骨形成敏感指标。β-CTX 是骨吸收的代表性指标，骨吸收活跃时，血清 β-CTX 水平也随之升高。血清 25-(OH)VD 水平可反映机体维生素 D 水平，维生素 D 参与骨代谢双向调节。本研究中，PMOP 患者血清 PINP、β-CTX 水平均高于对照组，血清 25-(OH)VD 水平低于对照组。表明 PMOP 患者血清 PINP、β-CTX 表达水平升高，血清 25-(OH)VD 表达水平降低。本研究结果显示，气滞血瘀型 PMOP 患者血清 PINP 水平低于脾肾阳虚型、肝肾阴虚型。血瘀可影响 PMOP 的发生，血流滞涩，日久成瘀，经脉失于濡养，水谷精微布散困难，骨骼失养，骨代谢失衡，表现为骨吸收的活跃及骨形成的抑制，致使骨密度下降，骨质疏松症形成[9]。本研究结果显示，脾肾阳虚型、肝肾阴虚型 PMOP 患者血清 PINP、β-CTX、25-(OH)VD 表达水平比较，差异均无统计学意义。表明脾肾阳虚型、肝肾阴虚型患者骨代谢水平相当。

[参考文献]

[1] 魏祺，郑苗，翁程伟，等. 地舒单抗治疗绝经后骨质疏松症的早期疼痛评分和功能障碍指数[J]. 中华骨科杂志，2022，42(12)：768-775.

[2] 吴涵，周文斌，章雨帆，等. 骨质疏松症治疗中维生素D的最佳水平及补充剂量的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志，2020，26(5)：731-736.

[3] KOSAKA Y，SUGIYAMA T，HARA K，et al. Adherence to daily，weekly，and monthly dosing regimens of bisphosphonates for osteoporosis treatment in postmenopausal women in Japan：A retrospective study using claims data[J]. Tohoku J Exp Med，2021，255(2)：147-155.

[4] 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]. 中国骨质疏松杂志，2019，25(3)：281-309.

[5] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 骨质疏松症中西医结合诊疗指南[J]. 中华医学杂志，2019，99(45)：3524-3533.

[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，2001：77-78.

[7] 胡伟雄，林涌鹏，饶思远，等. 814例绝经后女性初潮年龄、绝经年龄及月经维持年限与骨质疏松症相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志，2020，26(9)：1257-1261.

[8] 高子任，李跃华. 中医血瘀证与骨质疏松症关系的研究[J]. 中华中医药杂志，2017，32(11)：5154-5157.

[9] 夏宁，蔡云，刘达，等. 骨转换标志物在骨质疏松症诊断与治疗中的应用进展[J]. 国际骨科学杂志，2021，42(3)：144-148.

(责任编辑：刘迪成，蒋维超)