

腰痛方颗粒联合抗骨质疏松药物治疗肝肾亏虚型老年性骨质疏松的效果

李家德, 钟永翔, 陈永志, 林 斌, 叶永志

(台州市中西医结合医院骨科, 浙江 台州 317523)

摘要:目的 探讨腰痛方颗粒联合抗骨质疏松药物治疗肝肾亏虚型老年性骨质疏松的临床效果及对骨代谢指标的影响。方法 选择 2016 年 1 月~2017 年 12 月我院收治的 120 例肝肾亏虚型老年骨质疏松患者作为研究对象, 随机分为联合组与对照组, 每组 60 例。对照组采用碳酸钙 D₃+阿仑膦酸钠片+骨化三醇治疗, 联合组在此基础上加用腰痛方颗粒, 比较两组临床疗效、治疗前、治疗后 6、12 个月 VAS 评分、骨密度(BMD)、血清抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)及骨保护素(BGP)水平。结果 联合组治疗总有效率为 96.66%, 高于对照组的 90.00%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗 6、12 个月后, 两组 TRAP 均较治疗前下降, 且联合组低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组 BALP、BGP 较治疗前增加, 且联合组高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后 6、12 个月两组 VAS 评分均较治疗前降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗 6、12 个月后, 两组平均 BMD 较治疗前增大, 且治疗 12 个月后联合组 BMD 高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 在抗骨质疏松药物治疗基础上联合复腰痛方颗粒能够改善肝肾亏虚型老年性骨质疏松患者的临床症状, 有效降低骨代谢水平, 增加腰椎骨密度, 治疗效果较好, 值得临床应用。

关键词:老年性骨质疏松;腰痛方颗粒;骨代谢;骨密度

中图分类号: R274.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.22.048

文章编号: 1006-1959(2020)22-0163-04

Effect of Yaotongfang Granule Combined with Anti-osteoporosis Drugs on Senile Osteoporosis with Deficiency of Liver and Kidney

LI Jia-de, ZHONG Yong-xiang, CHEN Yong-zhi, LIN Bin, YE Yong-zhi

(Department of Orthopedics, Taizhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Taizhou 317523, Zhejiang, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Yaotongfang granule combined with anti-osteoporosis drugs in treating senile osteoporosis of liver and kidney deficiency and its influence on bone metabolism indexes. Methods A total of 120 elderly osteoporosis patients with liver and kidney deficiency type who were admitted to our hospital from January 2016 to December 2017 were selected as the research objects, and they were randomly divided into a combination group and a control group, with 60 cases in each group. The control group was treated with calcium carbonate D₃+alendronate sodium tablets+calcitriol, and the combination group was treated with Yaotongfang granule on this basis. The clinical efficacy, VAS scores before treatment, 6 and 12 months after treatment were compared between the two groups bone mineral density (BMD), serum anti-tartrate acid phosphatase (TRAP), bone-specific alkaline phosphatase (BALP) and osteoprotegerin (BGP) levels. Results The total effective rate of treatment in the combination group was 96.66%, which was higher than 90.00% in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); after 6 and 12 months of treatment, the TRAP of the two groups was lower than before treatment, and the combination group was lower In the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the two groups of BALP and BGP increased compared to before treatment, and the combination group was higher than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); after treatment 6, 12 the VAS scores of the two groups were lower than before treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$); after 6 and 12 months of treatment, the average BMD of the two groups was higher than that before treatment, and the BMD of the combined group was higher after 12 months of treatment the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Conclusion On the basis of anti-osteoporosis drug treatment, the combination of Fuyaotongfang Granule can improve the clinical symptoms of elderly osteoporosis patients with liver and kidney deficiency, effectively reduce the level of bone metabolism, and increase the bone density of the lumbar spine. The therapeutic effect is good and it is worth clinical application.

Key words: Senile osteoporosis; Yaotongfang granule; Bone metabolism; Bone density

骨质疏松症(osteoporosis)是一种以低骨量和骨组织显微结构退行性改变为基础,伴有骨脆性和易于骨折为特征的一种全身性骨骼系统疾病。以原发性为多见,多由年老和绝经后引起,顽固性的腰背酸痛是其主要症状。骨吸收抑制剂,骨形成刺激剂和骨矿化促进剂等三类是西医治疗常规药物,但长期应用易引起并发症,使临床应用受到限制。如何开

发出临床疗效可靠安全的制剂,一直是近年研究的热点之一。中医学虽无“骨质疏松”之说,但其病因病机和临床症状与“骨痿”范畴基本一致。本研究以“肾主骨”思想为指导,辨证与辨病相结合,以补肝肾、强筋骨、活血止痛为治则,应用本院之协定处方腰痛方颗粒,治疗肝肾亏虚型老年性骨质疏松症临床疗效显著,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自 2016 年 1 月~2017 年 12 月在台州市中西医结合医院骨科就诊的 120 例老年骨质

基金项目:温岭市科技局一般社会发展项目(编号:2018C312031)

作者简介:李家德(1978.11-),男,甘肃兰州人,硕士,副主任医师,主要从事创伤、关节及运动损伤研究

疏松患者(肝肾亏虚型)为研究对象,按照随机数表随机分为联合组与对照组,每组 60 例。联合组中男 42 例,女 18 例;年龄 74~91 岁,平均年龄(81.00±2.53)岁;合并高血压 14 例、Ⅱ型糖尿病 7 例、COPD 4 例和慢性胃炎 4 例。对照组中男 37 例,女 23 例;年龄 76~92 岁,平均年龄(81.00±2.47)岁;合并高血压 11 例、Ⅱ型糖尿病 5 例、COPD 5 例和慢性胃炎 4 例。两组性别、年龄、合并症比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性。患者自愿加入本试验并签署知情同意书者。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:参照原发性骨质疏松症诊治指南(2017 年)^[1]中双能 X 线(DEXA)骨密度仪对腰椎 BMD 的检测加放射学诊断标准:①双能 X 线(DEXA)检测 BMD<M-2.5SD 以上;②全身疼痛无力,腰背部疼痛明显,轻微外伤可致骨折;③X 线显示骨质稀疏,以脊椎明显。中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]的“中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则”的要求制定,且中医辨证分型为肝肾亏虚型^[3]。症见:腰脊疼痛、酸软无力、不能持重、目眩、舌质或偏红或淡、少苔、脉细无力。

1.3 纳入及排除标准 纳入标准:①符合上述诊断标准;②能接受试验药物剂型,完成全部疗程者。排除标准:①合并心脑血管、肝肾和造血系统等严重疾病及精神病患者、严重认知功能障碍等疾病的患者;②患有可影响骨转换生化指标的其他疾病者,如慢性腹泻、甲状腺功能亢进、甲状旁腺机能亢进、糖尿病、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、骨肿瘤;③既往服用过可能影响骨代谢的药物,如双膦酸盐类、降钙素类、雌激素受体调节剂、特立帕肽等药物治疗的患者及不配合治疗的患者。

1.4 方法 对照组仅给予抗骨质疏松常规药物:碳酸钙 D3 片(惠氏制药有限公司,国药准字 J20130085,规格:0.6 g)口服,2 片/次,1 次/d;骨化三醇软胶囊(青岛正大海尔制药有限公司,国药准字 H19991114,规格:0.25 μg)口服,1 粒/次,1 次/d;阿仑膦酸钠片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字 J20130085,规格:70 mg)口服,1 粒/次,1 次/周,口服后要求站立 30 min。联合组在此基础上加服腰痛

方颗粒,用 200 ml 的开水冲化、搅拌、调匀后密封 2~3 min 待溶解充分,分早晚 2 次饭后服用,连续服用 3 个月。腰痛方:桑寄生 10 g、川牛膝 10 g、杜仲 10 g、熟地黄 10 g、川芎 6 g、酒当归 10 g、白芍 10 g、茯苓 10 g、党参 15 g、肉桂 3 g、炙甘草 3 g、独活 10 g、秦艽 10 g、防风 6 g、细辛 3 g,为颗粒剂型,经过现代制药技术以传统中药饮片作为原料,经提取、浓缩、分离、干燥、制粒、包装精制而成的纯中药产品。

1.5 观察指标 比较两组临床疗效、治疗前、治疗后 6、12 个月 VAS 评分、骨密度(BMD)、血清抗酒石酸性磷酸酶(TRAP)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)及骨保护素(BGP)水平。

1.6 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]的标准制定。痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少率 $\geq 95\%$;显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少率 75%~95%;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少率 30%~75%;无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少率 $<30\%$ 。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学方法 所有数据采用 SPSS 19.0 统计学软件处理,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用($n, \%$)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 VAS 评分、BMD、TRAP、BALP 及 BGP 水平比较 治疗 6、12 个月后,两组 TRAP 均较治疗前下降,且联合组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 BALP、BGP 均较治疗前增加,联合组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后 6、12 个月两组 VAS 评分均较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 6、12 个月后,两组平均 BMD 较治疗前增大,且治疗 12 个月后联合组 BMD 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组临床疗效比较 所有病例均获得随访,随访 6~24 个月,平均随访(14.00±1.80)个月。联合组总有效率为 96.66%,高于对照组的 90.00%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组 VAS 评分、BMD、TRAP、BALP 及 BGP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	TRAP(ng/ml)	BALP(ng/ml)	BGP(ng/ml)	VAS(分)	BMD
对照组	60	治疗前	5.25±1.20	14.15±1.76	7.86±1.72	7.94±0.37	0.69±0.16
		治疗 6 个月	5.15±0.56	15.16±0.65	9.59±3.15	3.59±0.61	0.75±0.12
		治疗 12 个月	5.13±0.49	15.87±0.49	10.12±3.79	2.00±0.73	0.77±0.11
联合组	60	治疗前	5.83±1.38	13.74±1.27	8.48±1.99	8.03±0.46	0.70±0.19
		治疗 6 个月	3.77±0.84	16.44±0.87	10.19±3.83	3.23±0.14	0.79±0.15
		治疗 12 个月	3.71±0.75	17.04±0.91	12.55±2.86	1.03±0.40	0.84±0.12

表 2 两组临床疗效比较(n,%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	60	7	25	22	6	90.00
联合组	60	10	31	17	2	96.66

3 讨论

3.1 现代医学对骨质疏松病理的认识及治疗 骨质疏松症是一种发病病因复杂,致病因素广泛的全身体代谢疾病,与骨形成和骨吸收功能的失衡有关。正常的情况下,骨质的重建与破坏处于相对平衡之中,一旦失去平衡比例失调,破骨细胞的数量相对增加,就会引起骨质疏松^[4]。骨保护素主要由成骨细胞产生和分泌,是骨形成的特异性指标,骨钙素含量升高,直接反映成骨细胞的活性,血清中 BGP 与骨质疏松的发生密切相关^[5]。骨源性 ALP 由成骨细胞合成,当成骨细胞增生活跃时,成骨细胞分泌骨源性 ALP 入血,造成血中 ALP 活性升高,因此测定 ALP 活性可准确反映骨形成的活跃程度。抗酒石酸酸性磷酸酶是一种糖蛋白,在骨吸收的过程中,破骨细胞活跃并大量分泌 TRAP,是反映破骨细胞活性和骨吸收状态的特异性指标。基于现代研究阐明的成骨细胞、破骨细胞动态平衡调控机制,骨质疏松的药物治疗主要是通过抑制骨吸收或促进骨形成来提高患者骨量和骨质量,最终达到降低骨折风险的目的。目前主要有以双膦酸盐类和鲑鱼降钙素为代表的抗骨重吸收药物;以甲状旁腺素为代表的促进骨形成药物;以维生素 D 为基本药物预防骨质疏松症的骨矿化药物。

3.2 中医学对骨质疏松的认识及治疗 中医学虽无“骨质疏松”病名,但属“骨痿”范畴,肾藏精,精生髓,髓居骨中,若先天不足,素体虚弱;或年高体弱精气亏虚,无以生髓养骨,骨骼因缺乏骨髓的滋养而不能维持其正常的结构和功能,就会出现腰背酸软,疼痛无力,脆弱易折而导致骨质疏松症的发生。《素问·逆调论》中指出:肾为先天之本,肾脏内藏精气,精气化生骨髓,骨髓滋养骨,说明肾经与骨的强弱有很大关系。《临证指南医案》曰:“肾藏精,精血相生,精虚则不能灌溉诸末,血虚则不能营养筋骨”。故中医学认为,肾虚、骨髓亏损、骨骼失养是骨质疏松症发病的关键所在,治疗当以补肾益精、强腰壮骨为主,组方多以补肾类中药为君药。然肾为先天之本,脾为后天之本,若脾运化失常,则出现肾精亏损,致使骨骼失养;肾精的充足依赖于脾精的滋养,故重视补益肝肾的同时,益气健脾亦不能忽视。

然而传统中药汤剂因其口感不佳、使用不便限制了其推广及应用。本研究之腰痛方为颗粒剂型,是我院经过多年临床在独活寄生汤基础上加減而

来,以传统中药饮片作为原料,运用现代制药技术经提取、浓缩、分离、干燥、制粒、包装精制而成。方中以桑寄生、杜仲、牛膝为君药,以补肝益肾,强筋壮骨;当归、川芎、白芍、地黄养血活血化瘀,舒筋通络;人参、茯苓、肉桂、甘草健脾益气温通血脉;佐以独活、秦艽、防风除风祛湿,养血避寒;辅以细辛发散阴经风寒,搜利筋骨风湿止痛,共奏调补肝肾,补养气血,强健筋骨,祛风湿,舒筋活络,止痛化瘀之功效。

补肾中药治疗骨质疏松是对机体的全身性调节,是通过调节细胞因子及人体的钙、磷代谢水平发挥抗骨质疏松的作用^[6]。现代药理学实验进一步证实补肾阳中药具有调节骨代谢的作用,其作用机制多与抑制破骨细胞骨吸收相关;补肾阴中药可双向调节骨形成与骨吸收,其中以促进成骨细胞骨形成来改善骨代谢失衡为主^[7]。桑寄生中可提取的主要化学成分是黄酮,而黄酮类物质可通过抑制破骨细胞分化,进而促进骨形成,起到抗骨质疏松的作用^[8]。李浩等^[9]研究发现,一定浓度的中药杜仲补骨脂药含药血清能够促进成骨细胞的增殖和成骨能力增强,同时,杜仲补骨脂药对复方含药血清降低成骨细胞基质金属蛋白酶 3 水平表达调节骨桥蛋白-丝裂原活化蛋白激酶通路表达的水平,促进成骨细胞的活性,改善成骨行为。川牛膝可抑制骨量丢失,改善骨生物力学性能,降低骨折发生的风险,预防骨质疏松的发生^[10]。当归为养血活血之要药,祛瘀止痛不伤正;川芎活血行气,为“血中之气药”,二者配伍,益气养血,祛瘀生新,可以明显加强补肾方药防治骨质疏松症的作用,可提高全身骨密度、骨矿含量、血清雌二醇含量,有效防止骨折等并发症发生。白芍其主要成分芍药苷具有较好的解痉作用,缓解疼痛,同时敛阴生精以养肝肾。张乃丹^[11]通过研究证实熟地黄具有显著的抗糖尿病性骨质疏松作用。本研究表明,联合组总有效率为 96.66%,高于对照组的 90.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 6 个月后,两组患者 VAS 评分均下降,但治疗 12 个月后联合组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组平均 BMD 较治疗前均增大,且治疗 12 个月后联合组 BMD 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 6、12 个月后,两组患者的 TRAP 均较治疗前下降,且联合组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。充分说明腰痛方颗粒联合常规抗骨质疏松药更能有效地增加骨骼矿化,改善骨代谢,抑制骨吸收,促进骨形成,保持骨代谢平衡,达到减轻疼痛,改善腰背酸软等骨质疏松症状的目的,这也与国内学者研究一致^[12]。虽然促进成骨细胞分化,抑制破骨细胞分化是预防与

治疗骨质疏松的关键环节,但寻求双向调节成骨、破骨细胞功能的药物及成骨细胞与破骨细胞互相控制的复杂机制有待我们进一步研究。

总之,辨证为主,辨病为辅,辨证与辨病结合,兼顾虚实夹杂,是中医学论治骨质疏松的特点;在常规药物治疗基础上联合腰痛方颗粒能改善症状,降低骨代谢水平及增加腰椎骨密度,较单纯抗骨质疏松药物治疗效果更好,值得临床推广。

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治指南 (2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017,10(5):413-436.
- [2]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:341-342.
- [3]张江,关雪峰.中医药防治原发性骨质疏松症研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(2):96-98.
- [4]王想福,孙凤歧,叶丙霖,等.破骨细胞与骨质疏松症的关系研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(11):1420-1424.
- [5]覃裕,邱冰,朱思刚,等.仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松症的疗效及其对骨代谢及骨转换指标的影响分析[J].中国骨质疏松

杂志,2015,21(9):1056-1060.

- [6]赵利敬,李沛.补肾中药干越骨质疏松症研究概况[J].中医学报,2015,30(9):1326-1328.
- [7]夏天爽,薛黎明,张巧,等.补肾阳与补肾阴中药抗骨质疏松作用的研究进展[J].药实践杂志,2019,37(2):109-113.
- [8]朱开昕,苏本伟,赵明惠,等.中药桑寄生强筋骨的研究进展[J].中国处方药,2018,16(7):25-26.
- [9]李浩,戴燧,范彦博,等.杜仲补骨脂药对干预去势鼠成骨细胞增殖以及 MMP3-OPN 通路蛋白表达的研究[J].时珍国医国药,2016,27(7):1610-1613.
- [10]Wang Y,Zhou GJ,Yan ZX,et al.The protective effect of cyathulaofficinalis kuan on bone in ovariectomized rats [J].Chin J Osteoporosis,2015,21(8):918-921.
- [11]张乃丹.基于分子对接策略的熟地黄防治糖尿病性骨质疏松症有效成分及其作用机制研究[D].第二军医大学,2016.
- [12]Du XZ,Deng SL,Yang H.Clinical observation on Bushen HuoxueTongluo Decoction intreatment of glucocorticoid -inducedosteoporosis[J].Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae,2017,23(4):193-197.

收稿日期:2020-05-25;修回日期:2020-06-17

编辑/成森