

- [9] 赵娟, 郑红梅, 涂明利. 痰热清氧气驱动雾化治疗急性支气管炎[J]. 鄱阳医学院学报, 2009, 28(6): 620-621.
- [10] 吴秀芳, 高镇田. 痰热清注射液联合头孢哌酮舒巴坦治疗急性支气管炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(4): 448-449.
- [11] 胡良平. 我国临床科研的现状与思考[N]. 中国医学论坛报, 2006-02-16.
- [12] 郭新峰, 赖世隆. 对中医药领域开展循证医学研究的几点看法[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(1): 10-12.
- [13] 高益民, 王忠山. 对痰热清注射液临床药理学初步评价[J]. 首都医药, 2004, 11(12): 44-46.
- [14] Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: The CONSORT statement[J]. JAMA, 1996, 276(8): 637-639.

(责任编辑: 刘淑婷)

## 统计分析糖尿病性骨质疏松症的病机及用药规律

林玺, 许旭昀, 陈子睿

广东省汕头市中医医院, 广东 汕头 515031

[关键词] 糖尿病性骨质疏松症; 病因病机; 用药规律

[中图分类号] R587.2 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2016) 07-0261-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.07.112

国内外的研究显示, 糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)是糖尿病常见的慢性并发症, 糖尿病患者出现骨质疏松的发病率为50%左右<sup>[1]</sup>。许多流行病学资料证明, 1型糖尿病患者与同年龄、同性别人群相比, 其骨质疏松的发生率明显升高<sup>[2]</sup>。2型糖尿病患者并发骨质疏松的早期诊断较为困难, 且容易被忽略, 发生率高, 后期易发生骨折, 严重影响患者生活质量, 防治骨质疏松症对于糖尿病患者意义重大<sup>[3]</sup>。目前对DOP的治疗已逐渐趋于多元化, 而中医药在治疗糖尿病性骨质疏松症方面更有其独到的功效。

### 1 中医辨证治疗研究

刘素荣等<sup>[4]</sup>认为气阴双亏、阳虚血瘀为其主要病机, 脾肾同调、阴阳并补为其重要治则, 故观察强肾胶囊(生黄芪、熟地黄、山茱萸、鹿角胶、枸杞子、女贞子、菟丝子、牡蛎等)对糖尿病骨质疏松症的防治效果, 研究发现, 强肾胶囊可明显改善患者的临床症状, 尤其是对倦怠乏力和腰膝酸痛, 疗效明显优于对照组; 强肾胶囊还可改善患者的血液流变学指标, 减少患者的尿钙排泄; 试验组总有效率为81.58%, 而对照组总

有效率仅为69.44%。李辉<sup>[5]</sup>以滋补肝肾为基本治则, 以益生健骨汤(淫羊藿、补骨脂、杜仲、桑寄生各20g, 黄芪、丹参各10g)为基本方, 诸药合力共奏填精益髓生骨、滋补肝肾、除湿止痛的作用, 并随症加减, 痰湿困脾型患者加用苍术、厚朴、陈皮、白术, 化湿运脾、行气和胃、兼以通络; 脾虚致瘀型患者加白术、苍术、桃仁、赤芍、川芎, 健脾益气、化瘀通络; 肾虚兼瘀型患者加用地黄、熟地黄、锁阳、丹参、葛根, 补肾壮骨、化瘀通络。60例患者治疗1个疗程后, 显效55例(91.7%), 有效4例(6.7%), 无效1例(1.7%), 总有效率为98.3%, 疗效显著。卢明<sup>[6]</sup>认为气阴两虚、骨络瘀阻是糖尿病骨质疏松症的基本病机, 故用生脉饮加川芎胶囊(人参、麦冬、五味子、川芎)益气养阴、活血壮骨, 诸药合用, 使气阴得补, 脉络调和, 筋骨得养, 研究结果表明, 治疗后对照组总有效率为76.7%, 治疗组总有效率为90.7%, 2组病例治疗后总有效率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。商学征<sup>[7]</sup>经多年研究发现, 肾气不固、络脉瘀阻是其主要病机, 故予补肾通络方治疗(黄芪、鹿角胶、生地黄、补骨脂、淫羊藿、女贞子、

[收稿日期] 2015-11-25

[作者简介] 林玺 (1982-), 男, 主治医师, 研究方向: 糖尿病及相关并发症的预防及治疗。

三七、丹参、地龙),结果显示该方能明显改善糖尿病骨质疏松症患者骨密度及动态和静态平衡能力。另外,黄平等<sup>[8]</sup>以骨密度为客观指标,依据其临床证型特点,将之分为“肝肾阴虚”及“脾肾阳虚”两型,前者与现代医学中的“高转换型”颇相似,后者与现代医学中的“低转换型”也相符。

## 2 药物研究

**2.1 统计分析常用药** 收集了常用于中医“痹病、痿证、消渴”等与糖尿病性骨质疏松症表现相似的55首方剂,用药108味,发现有以下规律:(1)选药范围广泛。使用相对集中于100味中药,主要涉及补益药、活血祛瘀药、祛风湿药、温里药、平肝熄风药、理气药、利水渗湿药、清热药、解表药及消食药等十类中药,其中补益药40味,占40%;活血祛瘀药17味,占17%;祛风湿药和解表药各8味,各占8%;平肝熄风药6味,占6%;温里药5味,占5%;其余各类药物均不足5味。100味中药在55首方剂中共使用598味次。使用频率以补益药最高,达446味次,占74.58%;其次为活血祛瘀药,共68味次,占11.37%;其余均不足5%。由此可初步得知,补虚药和活血祛瘀药的选用和使用频率居前两位。通过“以方测证”推断,本病病机以虚为本、以瘀为标,属本虚标实之证,治疗以补虚扶正为主,化瘀通络为辅。(2)补虚以肾为主,兼顾脾肝。进一步分析所用补益药可以发现:①补阳药物15味,占补益药的37.5%,包括淫羊藿、杜仲、续断、鹿角胶、菟丝子、补骨脂、仙茅、肉苁蓉、紫河车、巴戟天、狗脊、鹿茸、胡桃肉、葫芦巴。补阳药共使用194味次,占补益药使用味次的43.5%,此类药皆归肾经,说明肾阳虚是DOP的主要病理变化,补阳药物是治疗本病的首选。②补阴药物10味,占补益药的25%,包括麦冬、黄精、枸杞子、女贞子、旱莲草、龟板、鳖甲、石斛、玉竹、天冬。此类药共使用67味次,加上山萸肉、五味子、知母等滋肾药使用28味次,合计95味次,占补益药使用味次的21.3%,此类药主要归肾肝两经。以此推断,本病亦存在肝肾阴虚的病理变化,治疗用药应注重补阴。③补气药使用了7味,占补益药的17.5%,包括黄芪、山药、甘草、白术、党参、人参、大枣,补气药使用了92味次,占补益药使用味次的20.63%,此类药多归脾经,可知脾气虚弱为本病病理变化之一,健脾益气应给予重视。④补血药共5味,占补益药的12.5%,包括熟地黄、当归、何首乌、白芍、阿胶。补血药使用了65味次,占补益药使用味次的4.57%,此类药多归肝经,说明本病也有肝血亏虚的病理变化,治疗时应佐以补血。由此可以看出,补虚药的使用频率依次为补阳药、补阴药、补气药、补血药,说明DOP的本虚是阴阳气血俱虚,以肾虚为主,兼有脾气虚弱,肝阴血不足,病变责之肝脾肾诸脏亏损,故治疗较为困难。

**2.2 单味中药的实验研究** 目前研究最多,并以现代分子生物学药理手段进行实验研究,已证实具有确切抗骨质疏松的常用

中药大多数为温补肾阳、通络壮骨类中药。马中书<sup>[9-10]</sup>以骨碎补、锁阳、淫羊藿、狗脊、续断、肉苁蓉、补骨脂、杜仲等八味中药对去势大鼠骨质疏松模型分别进行治疗,通过骨形态计量学参数测量计算,认为其中以骨碎补、淫羊藿、杜仲的作用最为显著。其他研究较多的中药单味药物包括:淫羊藿、蛇床子、续断、骨碎补、补骨脂、牛膝、杜仲、鹿茸、海马、三七、肉苁蓉、山茱萸、续断等。这些药物的作用机理主要是:①可以促进成骨细胞的增殖以及矿化功能,并能促进骨髓基质细胞向成骨细胞分化,在基因水平上促进骨形成蛋白-2(BMP-2)mRNA的表达(淫羊藿、蛇床子、牛膝、杜仲)<sup>[11-15]</sup>;②促进成骨细胞的增殖,提高成骨细胞蛋白质含量和碱性磷酸酶活性,降低Ca含量,抑制骨髓细胞诱导分化,形成破骨细胞样细胞进而抑制骨吸收(骨碎补)<sup>[16-17]</sup>;③抑制破骨细胞功能,使骨吸收减少(黄芪、骨碎补、续断、杜仲、山茱萸等)<sup>[18-20]</sup>;④具有类激素样作用,能增加大鼠骨强度,提高血中无机磷酸盐水平(海马、鹿茸、蛇床子、补骨脂)<sup>[21-23]</sup>。中医的“肾”不单是一个实质性器官,它涉及多个生理系统,温补肾阳,通络壮骨类中药也主要是通过中医学理论中“肾主骨,肾中先天之精与肾之阴阳调节人体生长发育”来辨证使用,其治疗作用机制的大体可归纳为以下几方面:①对成骨细胞与破骨细胞的作用;②类激素样作用和类促性腺激素样作用;③“Ca”调节作用;④对人1,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>[1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>]的作用;⑤微量元素的作用;⑥对细胞因子的作用。

综上所述,通过统计及辨证分析DOP的辨证分型、用药及药物研究规律,认为其病机是以虚为本,责之肾、脾、肝,以实为标,属虚实夹杂的顽疾。消渴病的中医病机主要责于阴虚燥热,随着病程的延长以及患者年龄的增加,阴病及阳,多演变为阴阳两虚,及入络夹瘀,同时中医认为肾主骨、肝主筋,《素问·上古天真论》云:“女子七七,任脉虚,太冲脉衰少……天癸竭……,丈夫……七八,肝气衰,筋不能动,八八,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极则齿发去……”很好地说明了老年人的生理特点。老年人肝肾不足,气血亏损,血行乏力,又易致瘀,故糖尿病合并骨质疏松的患者病变虽错综复杂,但千变万化不离“虚”和“瘀”两端。选药上以温补肾阳、滋补肝肾、补血活血药为主,中医中药等的运用可以很好的缓解患者的症状和体征,可以大大的改善患者的生存质量,具有针对性强、肝肾毒副作用小、持续时间长的特点,较西医治疗具有一定的优势。因此,应用中药治疗骨质疏松症不仅可以提高人体整体功能,还可少用或不用激素类药物,既治疗又扶正,可以缓解骨质疏松症导致的腰背痛、全身骨痛、乏力等临床症状,又可提高激素水平、降低骨钙的丢失。同时对衰老症状也有较大改善,可以提高中老年人的生活质量。但中医治疗也有其不足,其中大多数仍停留在临床观察,研究尚缺乏系统性,临床缺乏对DOP统一的诊断和疗效判定标准,治疗上多采用中药复方内服,方药味偏多,对复方制剂或中成药的系

统研究仍较缺乏。今后应进一步加强对 DOP 病机的研究,在补肾养肝活血诸法上更添新法,研制出更为有效的中药制剂,发挥中医药的优势。同时采用国内外的新技术、新方法,更客观深入地研究中医药治疗 DOP 的深层机理,使用药更加科学合理。

#### [参考文献]

- [1] 仝小林,刘铜华. 糖尿病中西医防治的关键问题和临床对策[M]. 北京:中国医药科技出版社,2007:470.
- [2] Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and aspects of pathophysiology [J]. J Endocrinol Invest, 2000, 23(5): 295-303.
- [3] Durate VM, Ramos AM, Rezende LA, et al. Osteopenia: a bone disorder associated with diabetes mellitus [J]. J Bone Miner Metab, 2005, 23(1): 58-68.
- [4] 刘素荣,程益春. 强肾胶囊治疗糖尿病骨质疏松症临床观察及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 764-767.
- [5] 李辉,关勃. 中西医结合治疗糖尿病合并骨质疏松 60 例[J]. 陕西中医学院学报, 2010, 33(2): 24-25.
- [6] 卢明,赵莉娟. 生脉饮加川芎胶囊治疗糖尿病骨质疏松症 86 例疗效观察[J]. 山西中医学院学报, 2010, 11(3): 48-49.
- [7] 商学征,谢培风,郭翔宇,等. 补肾通络中药对糖尿病骨质疏松患者骨密度及平衡能力的影响[J]. 首都医药, 2010, 8(16): 60-61.
- [8] 黄平,王会仍. 骨质疏松症骨密度测定与中医辨证分型[J]. 浙江中西医结合杂志, 1999, 9(1): 21-22.
- [9] 马中书,王蕊,邱明才,等. 四种补肾中药对去卵巢大鼠骨质疏松骨形态的作用[J]. 中华妇产科杂志, 1999, 34(2): 82-85.
- [10] 马中书,王蕊,邱明才,等. 单剂补肾中药防治去卵巢大鼠骨质疏松的骨形态计量学研究[J]. 天津医药, 1999, 27(3): 131-134.
- [11] 马慧萍,贾正平,白孟海,等. 淫羊藿总黄酮对大鼠实验性骨质疏松生化学指标的影响[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(2): 187-190.
- [12] 胡彬,吴翠环,陈璐璐. 蛇床子素对大鼠成骨细胞中 OPG 和 RANKL 基因 mRNA 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(4): 415-419.
- [13] 高晓燕,王大为,李发美. 牛膝中蜕皮甾酮的含量测定及促成骨样细胞增殖活性[J]. 药学报, 2000, 35(11): 868-870.
- [14] 张立,葛焕琦,赵丽娟,等. 杜仲叶醇防治糖尿病合并去势大鼠骨质疏松症的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(6): 370-372.
- [15] Ha H, Ho J, Shin S, et al. Effects Of Eucommiae Cortex on osteoblast-like cell proliferation and osteoclast inhibition [J]. Arch Pharm Res, 2003, 26(11): 929-936.
- [16] Jeong JC, Lee JW, Yoon CH, et al. Stimulative effects of Drynariae Rhizoma extracts on the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 96(3): 489-495.
- [17] Jeong JC, Lee JW, Yoon CH, et al. Drynariae Rhizoma promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells through regulation of bone morphogenetic protein-2, alkaline phosphatase, type I collagen and collagenase-1 [J]. Toxicol In Vitro, 2004, 18(6): 829-834.
- [18] 谢华,吴铁,黄连芳,等. 黄芪水提液对大鼠的类固醇性骨质疏松的防治作用[J]. 中草药, 1997, 28(1): 25-27.
- [19] 陈小砖,李福安,曹亚飞. 续断对大鼠去卵巢骨质疏松的骨形态计量学研究[J]. 中医正骨, 2004, 16(5): 7-9.
- [20] 陈涛. 山茱萸水提液对骨质疏松模型小鼠骨形态学影响[J]. 天津药学, 2003, 15(4): 5-6.
- [21] 姜素芬,吉爱国,梁浩,等. 我国海马的研究进展[J]. 中药材, 2007, 30(7): 884-887.
- [22] 郑洪新,任艳玲,杜松,等. 活性鹿茸与热炸鹿茸对去势大鼠骨质疏松症防治作用比较研究[J]. 中医药学刊, 2004, 22(4): 616-618.
- [23] Xiong Z, Wang D, Xu Y, et al. Osteoblastic differentiation bioassay and its application to investigating the activity of fractions and compounds from *Psoralea corylifolia* L [J]. Pharmazie, 2003, 58(12): 925-928.

(责任编辑:骆欢欢)