

补肾汤联合阿仑膦酸钠治疗肾虚型原发性骨质疏松症临床观察

黄永青¹, 邵敏², 徐绍俊³, 姜涛¹, 陈庆真², 汪钦生²

1. 广州中医药大学, 广东 广州 510006

2. 广州中医药大学第三附属医院, 广东 广州 510240

3. 广州市正骨医院, 广东 广州 510045

[摘要] **目的:** 观察肾虚型原发性骨质疏松症应用补肾汤联合阿仑膦酸钠的疗效和不良反应。**方法:** 选取 156 例肾虚型原发性骨质疏松症患者为研究对象, 随机分为治疗组和对照组各 88 例。对照组应用抗骨质疏松的西药阿仑膦酸钠片治疗, 治疗组在对照组的基础上加中药补肾汤治疗。比较 2 组视觉模拟评分 (VAS)、骨密度、临床疗效等。**结果:** 治疗组的总有效率为 76.2%, 对照组为 69.3%, 2 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 VAS 评分均显著降低 ($P < 0.01$), 且治疗组的 VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组各部位骨密度均显著提高 ($P < 0.01$), 且治疗组骨密度高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清中骨质的相关指标钙、磷, 以及肝、肾功能的变化比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 补肾汤配合阿仑膦酸钠治疗原发性骨质疏松症比单独应用阿仑膦酸钠能更好地改善患者的临床症状、体征, 提高患者骨密度, 值得临床推广。

[关键词] 肾虚型原发性骨质疏松症; 补肾汤; 骨痛; 阿仑膦酸钠; 视觉模拟评分 (VAS); 骨密度; 中西医结合疗法

[中图分类号] R259

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415 (2018) 09-0102-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.09.029

Clinical Observation on Bushen Tang Combined with Alendronate Sodium Tablets for Primary Osteoporosis with Kidney Deficiency Type

HUANG Yongqing, SHAO Min, XU Shaojun, JIANG Tao, CHEN Qingzhen, WANG Qinsheng

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect and the adverse reactions of Bushen tang combined with alendronate sodium tablets for primary osteoporosis with kidney deficiency type. **Methods:** Selected 156 cases of patients with primary osteoporosis with kidney deficiency type as study objects and divided them into the treatment group and the control group randomly, 88 cases in each group. The control group received anti-osteoporosis western medicine of alendronate sodium tablets for treatment, while the treatment group additionally received Chinese medicine of Bushen tang based on the treatment of the control group. Compared the scores of visual analogue scale (VAS), bone mineral density and the clinical effect in the two groups. **Results:** The total effective rate was 76.2% in the treatment group and was 69.3% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, VAS scores in the two groups were significantly decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$), and the VAS score in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, bone mineral density in each part in the two groups was significantly improved when compared with that before treatment ($P < 0.01$), and bone mineral density in the treatment group was larger than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, compared with the changes of relevant indexes of bone in serum as calcium and phosphorus and the changes of liver and kidney functions, there was no significance in the difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Bushen tang combined with alendronate sodium tablets for primary osteoporosis with kidney deficiency type is superior to that of simple alendronate sodium tablets. It can better improve the clinical symptoms and body signs, increase bone mineral density of patients, which is worthy of promotion and application in clinical practice.

Keywords: Primary osteoporosis with kidney deficiency type; Bone pain; Bushen tang; Alendronate sodium tablets; Visual analogue scale (VAS); Bone mineral density; Integrated Chinese and western medicine therapy

[收稿日期] 2017-12-12

[作者简介] 黄永青 (1993-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医药治疗骨伤科疾病。

[通信作者] 邵敏, E-mail: shaomin98@aliyun.com。

原发性骨质疏松症(Primary Osteoporosis, POP)在中医归属于骨痿、骨痹范畴^[1]。患者不仅年龄偏大,而且以绝经后5到10年的女性为主,这与其卵巢功能衰退、雌激素的分泌量骤降密切相关。笔者发现,在此类患者中,包括男性患者,其主要临床表现除了腰背部疼痛、驼背外,还常伴有腰膝酸软、行走无力、动作迟钝等肾虚表现。临床上西药的保守治疗在目前治疗原发性骨质疏松症的方案中仍具有核心地位。然而在长期的临床实践中,密固达、福善美^[2]、雌激素等治疗骨质疏松症的典型代表西药虽有一定的疗效,但其引发的副作用不容忽视。因此寻找更加安全、有效且经济效益较高的药物,来为发病率日益升高的POP的治疗开辟新路径已是骨科医学工作者探讨的重要课题。补肾汤是邵敏用于治疗肾虚型POP的多年经验方,笔者用之配合阿仑膦酸钠片来治疗肾虚型POP,取得较理想的效果,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年10月—2017年4月在广州中医药大学第三附属医院收治的156例肾虚型原发性骨质疏松症患者,按随机数字表法将其分为治疗组和对照组,每组88例。对照组:男31例,女57例;年龄55~75岁;病程1~10年,平均(6.4±2.1)年。治疗组:男30例,女58例;年龄53~78岁;病程2~12年,平均(6.9±1.9)年。2组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参考中国老年学学会骨质疏松委员会2014年制定的中国人骨质疏松症诊断标准^[3]:以骨量减少、骨密度下降以及(或者)发生脆性骨折等为依据,国内专家推荐诊断原发性骨质疏松症应以骨密度低于峰值骨量2个标准差(-2.0SD),或者骨量下降25%为基本依据。必须与继发性骨质疏松症相鉴别,临床诊断时可参考患者的一般情况如年龄、性别、症状体征、实验室检查以及DR检查等,对诊治前患有其他相关疾病或长期使用糖皮质激素、免疫抑制剂等予以排除。

1.3 辨证标准 符合中医肾虚型辨证标准:腰背部疼痛,腰腿酸软无力,神疲乏力,活动迟缓,难以转侧,伴有怕冷、手足肤温偏低、少气等阳虚型表现;或伴有五心烦热,脉细而数等阴虚症状。

1.4 纳入标准 (1)符合上述诊断标准和辨证标准者;(2)在工作人员解释本次试验后自愿参加者;(3)在体质及心理上能接受试验药物,并签署知情同意书,保证完成疗程者;(4)能信任参与本次试验工作人员的患者。

1.5 排除标准 (1)5年内有骨折病史的患者;(2)合并重要脏器如心、脑、肝、肾等严重疾病者,严重的消化系统疾病、严重的代谢性疾病患者;(3)过敏体质或对本研究药物已知成份过敏者,精神病患者,严重驼背畸形,残疾丧失劳动力者;(4)实验室检查异常者:肝功能检查、肾功能检查、白细胞计数超出正常值范围10%以上,血小板计数 $<80 \times 10^9/L$;(5)已知有酗酒史或药物滥用史;(6)依从性不良者;(7)近1年内使

用防治骨质疏松症的药物如雌激素、降钙素和双磷酸盐等;(8)不符合上述诊断。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服阿仑膦酸钠片(商品名:福善美,杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20130085),70 mg/次,每周1次。因其生物利用率低的特性,注意要晨起吞服,同时饮用温水200 mL以上,服用后30 min内可坐或活动站立,期间不得卧床、不可进食。疗程为6个月。

2.2 治疗组 在对照组的基础上联合服用补肾汤,处方:列当20 g,沙苑蒺藜、补骨脂各15 g,黄精、百合、功劳叶各10 g。周一至周五每天各1剂,周六日不予以服用。煎煮法:水500 mL,浸没中药30 min,用大火煮沸后文火煎至200 mL;待适温后令患者温服,早晚各1次,饭后0.5 h服用。疗程为6个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 安全性观察 在试验完成时予清晨静脉抽血,检测患者的生化、肝功、肾功等指标,评估2组治疗方案的安全性。

3.2 观察指标 治疗前和试验完成阶段各观察1次。(1)骨痛:采用视觉模拟评分法(VAS)对患者的骨痛程度进行评价^[4]:在12 cm×4 cm不透明卡片的两面居中各做一0至10 cm的横线,每1 cm为1个分级,0分为无痛,10分为无法承受的剧痛。给患者显示的是只有首末两点的一面,让其根据自身疼痛程度在没有刻度的横线上标记,而另一面对应位置的横线有精确刻度,方便工作人员记录,以此来判断患者的疼痛评分。(2)骨量:用双能X线骨密度仪(意大利,型号:GK99-UNIGAMMA X-RAY PLUS),测量腰椎第2~4椎体及右髌部各部位骨密度(BMD)的平均值。(3)DR影像:腰椎侧位片及其他必要的X光片。

3.3 统计学方法 原始数据经初步整理后,采用SPSS20.0进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 肾虚型POP的疗效判定^[5],显效:疼痛基本消失,且骨密度检查显示骨密度增加;有效:疼痛明显缓解,骨密度检查未见骨密度下降;无效:与治疗前相比,在骨痛、骨密度等方面均无改善。

4.2 2组治疗前后骨痛VAS评分比较 见表1。治疗前,2组VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组VAS评分均显著降低($P<0.01$),且治疗组的VAS评分低于对照组($P<0.05$)。

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	88	5.14±1.02	1.73±0.25 ^{①②}
对照组	88	5.17±1.25	2.32±0.18 ^①

与同组治疗前比较,① $P<0.01$;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

4.3 2组治疗前后BMD测量结果比较 见表2。治疗前,2组各部位骨密度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组各部位骨密度均显著提高($P<0.01$),且治疗组骨密度高于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后BMD测量结果比较($\bar{x} \pm s$) g/cm²

组别	时间	腰椎L ₂ -L ₄	Neck	Wards三角区	Torch
治疗组 (n=88)	治疗前	0.715±0.090	0.652±0.022	0.513±0.038	0.577±0.020
	治疗后	0.817±0.122 ^②	0.703±0.106 ^②	0.564±0.035 ^②	0.626±0.059 ^②
对照组 (n=88)	治疗前	0.727±0.117	0.657±0.020	0.504±0.041	0.563±0.020
	治疗后	0.788±0.146 ^①	0.672±0.064 ^①	0.528±0.022 ^①	0.582±0.026 ^①

与治疗前比较, ① $P<0.01$; 与对照组比较, ② $P<0.05$

4.4 2组临床疗效比较 见表3。治疗组的总有效率为76.2%,对照组为69.3%,2组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 2组临床疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
治疗组	88	29(33.0)	38(43.2)	21(23.8)	67(76.2) ^①
对照组	88	27(30.7)	34(38.6)	27(30.7)	61(69.3)

与对照组比较, ① $P<0.05$

4.5 2组DR影像结果比较 见图1。完成6个月的试验后,治疗组与对照组的DR片:骨密度大多有所增强,骨骼透光度有程度不等的减低,骨皮质未继续变薄,骨小梁密度较用药前增强及变得浓密,尤以治疗组X光片为明显。

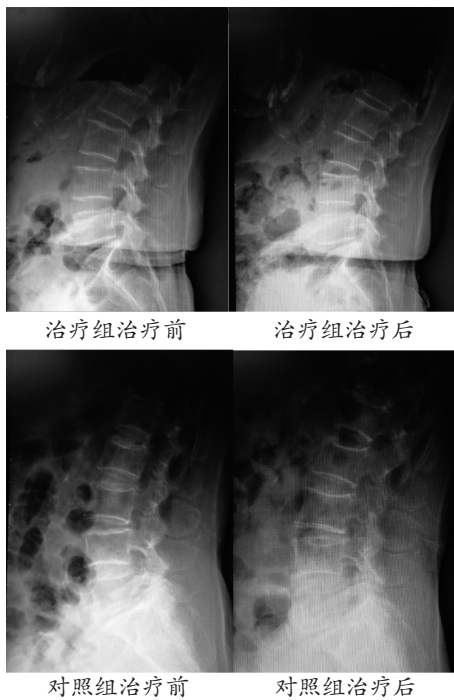


图1 2组DR影像结果比较

4.6 2组治疗后相关实验室检查结果比较 见表4。治疗后,

2组血清中骨质的相关指标钙、磷,以及肝、肾功能的变化比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 2组治疗后相关实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(n=88)	对照组(n=88)
血钙(Ca)(mmol/L)	2.31±0.11	2.23±0.17
血磷(P)(mmol/L)	2.28±0.20	2.21±0.16
丙氨酸氨基转移酶(ALT)(μ/L)	13.67±4.85	15.35±4.38
尿素氮(BUN)(mmol/L)	4.37±1.59	5.23±1.93
肌酐(CREA)(μmol/L)	64.31±11.09	70.03±13.22
尿酸(UA)(μmol/L)	290.94±78.21	278.89±92.26

5 讨论

大多数学者认为,目前POP的发生机制是年龄大、绝经等因素导致了破骨细胞对旧骨质的吸收和破坏多于成骨细胞生成的新骨质。骨质疏松并非只有骨质疏松症患者才有,它也是自然规律中必定发生的演变,因此必须积极应对。而对于POP患者,除了改变其生活方式,多接受日照等基础治疗,抗骨质疏松药物在治疗POP中也至关重要。阿仑膦酸钠主要是通过抑制破骨细胞的活性,骨吸收降低,以此来提高骨强度,减轻患者的骨痛^[6]。阿仑膦酸钠能降低POP患者的骨折发生率,长期服用后带来的不良反应也较少,相对安全^[7]。因此可以肯定对照组采用阿仑膦酸钠片治疗POP的疗效。而值得一提的是,口服阿仑膦酸钠片的生物利用率较低,给药时应说明其服用的注意事项,降低不良反应。

中医学认为,肾主骨、生髓藏精。POP患者的骨骼生长代谢失衡,与其肝、肾等多个脏腑相关,而以肾虚为主。肾精越趋于充盈饱满,则全身骨骼生长代谢的进程越趋于正常。而当人体肾脏亏虚,骨髓不充,新骨生成弥补不了旧骨的丢失,则骨质日渐脆弱疏松,骨强度不够,起不到应有的支撑作用。而筋骨关系紧密,POP不仅骨骼疏松,还因其骨痛、骨细微骨折等不利肢体活动的因素而影响了骨骼周围的肌肉、神经等。肝所主的“筋”,也会因为肝的气血亏虚,弛张不韧而运动迟缓。因此对于原发性骨质疏松的辨证施治,应从调理肝肾入手,补益肝肾,滋阴清热,补肾益精,补血益气。

自拟补肾汤由列当、沙苑蒺藜、补骨脂、黄精、功劳叶、百合组成,主补肝肾、疏肝活血。方中列当味甘、咸,性温,甘补而咸入肾,能补肾益精、强筋骨,列当提取物富含麦角甾苷,能抗疲劳和增强免疫,具有性激素样效果^[8];沙苑蒺藜即沙苑子,其提取物含沙苑子甙,有固精补肾养肝之效^[9];性味温湿的补骨脂长于补阳强腰,收涩固精,此外尚有雌激素样作用,能促进骨髓造血,调节骨转换中骨的吸收与生成的占比^[10]。黄精中的多糖类提取物能够上调大鼠骨形成蛋白(BMP)的表达,并抑制反应骨吸收的抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)的表达,因此能预防POP的发生^[11]。有相关报道表明,黄精也能促进骨折愈合,可用于治疗骨质疏松性骨折,改善肾虚型POP的症状

体征^[2]。功劳叶可入肝肾，正如《中国药植志》曰：“补肝肾，健腰膝”，且有利于提高病人体内性激素的含量，抑制骨质吸收和促进骨质形成，可用于肝肾不足之骨痹。百合健脾健胃，宁心安神，磷含量丰富，有利于病人体内磷元素的平衡。诸药合用，补肾为主，兼顾肝脏，相得益彰，既平衡病人体内磷钙含量，又增强机体代谢力，延缓了骨质的丢失，对肾虚型POP的疗效可观。

本研究显示，肾虚型POP的整体疗效，治疗组高于对照组，2组比较具有统计学差异($P < 0.05$)。治疗过程中分析2组的症状改变发现，治疗组的骨痛明显缓解，患者对治疗后的日常生活相对满意。且联合治疗后治疗组四个部位的骨密度的上升比对照组高($P < 0.05$)，说明补肾汤对腰椎部位的骨质疏松和股骨三个部位的骨量减少疗效明显。且其安全性观察结果也显示，治疗组在血清钙、磷、肝肾功能等方面无不良影响。综上，本补肾中药方配合阿仑膦酸钠片医治肾虚型POP的疗效显著、确切、安全，值得推行。

笔者认为，补肾汤治疗肾虚型POP的作用机制可从以下几方面进行探讨：①促进成骨细胞的增殖分化；②抑制破骨细胞的活性或是诱导其凋亡，降低骨吸收在骨代谢中的占比；③雌激素样作用。补肾汤具有防治骨丢失、促进骨形成作用，能维持、甚至提高骨密度，增强骨生物力学。这与中医学“肾主骨、髓生骨”的理论是相近的。但鉴于本次观察病例数仍有所不足，仍需更多的病例观察和更加深入完善的实验来提供全面的循证依据。

[参考文献]

- [1] 裴福兴, 邱贵兴. 骨质疏松性骨折的临床诊断及治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [2] 朱汉民, 吴文, 孟迅吾, 等. 福善美®、福美加®临床用

药专家指导意见[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(8): 10001-10023.

- [3] 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): 1007-1010.
- [4] 刘颖, 马风云. 阿仑膦酸钠及唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症患者的临床疗效研究[J]. 河北医学, 2016, 22(1): 25-29.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 359.
- [6] 孟迅吾, 王鸥. 原发性骨质疏松症防治药物的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2007, 27(10): 1081-1087.
- [7] 李洁. 阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效及不良反应[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(19): 54-55.
- [8] 许国青, 王晓琴, 文迪, 等. 列当科药用植物研究进展[J]. 中国民族医药杂志, 2012(10): 35-38.
- [9] 范学辉, 张清安, 田呈瑞. 沙苑子的生理功能评价研究进展[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(36): 4-6.
- [10] 李凯明, 郝延科. 补骨脂抗骨质疏松症的研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(6): 886-889.
- [11] Zeng GF, Zhang ZY, Lu L, et al. Protective effects of Polygonatum sibiricum Polysaccharide on ovariectomy-induced bone loss in rats[J]. J Ethno pharmacol, 2011, 136(1): 224-229.
- [12] 曾高峰, 张志勇, 鲁力, 等. 黄精多糖对骨质疏松性骨折大鼠骨代谢因子的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(33): 6199-6202.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)