补肾益肝活血汤联合阿法骨化醇治疗老年原发性骨质疏松症临床研究

严雁程，杨俊涛，常宇恒，陈叶海

东阳花园田氏医院骨科，浙江 东阳 313000

［摘要］**目的：**观察补肾益肝活血汤联合阿法骨化醇治疗老年原发性骨质疏松症（OP）的疗效及其安全性。**方法：**选取116例老年原发性OP患者，按随机数字表法分为对照组及治疗组各58例。对照组给予阿法骨化醇胶囊治疗，治疗组给予补肾益肝活血汤联合阿法骨化醇治疗。观察2组临床疗效及不良反应发生率，比较2组治疗前后中医证候积分、骨代谢指标[骨特异性碱性磷酸酶（BALP）、骨钙素（BGP）、Ⅰ型前胶原氨基端前肽（PⅠNP）]值、骨密度水平的变化。**结果：**治疗组临床疗效总有效率为98.28%，对照组为86.21%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组中医证候腰膝酸痛、腰脊刺痛、手足心热、下肢痿弱积分均较治疗前下降（$P<0.05$），治疗组上述4项中医证候积分均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组腰椎$L_{2\sim4}$、股骨颈骨密度均较治疗前升高（$P<0.05$），治疗组腰椎$L_{2\sim4}$、股骨颈骨密度均高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组BGP水平均较治疗前升高（$P<0.05$），BALP、PⅠNP水平均较治疗前下降（$P<0.05$）；治疗组BGP水平高于对照组（$P<0.05$），BALP、PⅠNP水平均低于对照组（$P<0.05$）。对照组不良反应发生率为17.24%，治疗组不良反应发生率为3.45%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**补肾益肝活血汤联合阿法骨化醇治疗老年原发性OP患者疗效显著，能缓解临床症状，改善骨代谢水平，提高骨密度，减少不良反应。

［关键词］骨质疏松症；老年人；补肾益肝活血汤；阿法骨化醇胶囊；骨密度
［中图分类号］R580 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）21-0089-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.21.017

Clinical Study on Bushen Yigan Huoxue Decoction Combined with Alfacalcidol Capsules for Senile Patients with Primary Osteoporosis

YAN Yancheng, *YANG Juntao*, *CHANG Yuheng*, *CHEN Yehai*

Department of Orthopedics, Dongyang Garden TIAN's Hospital, Dongyang Zhejiang 313000, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect and safety of Bushen Yigan Huoxue Decoction combined with Alfacalcidol Capsules for senile patients with primary osteoporosis (OP). **Methods:** A total of 116 cases of senile patients with primary OP were selected and divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 58 cases in each group. The control group was treated with Alfacalcidol Capsules, and the treatment group was treated with Bushen Yigan Huoxue Decoction combined with Alfacalcidol Capsules. The clinical effects and the incidence of adverse reactions in the two groups were observed; the changes of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, bone metabolism indexes [bone alkaline phosphatase (BALP), bone gla protein (BGP), procollagen Ⅰ N-terminal propeptide (PⅠNP)] and bone mineral density levels were compared before and after treatment between the two groups. **Results:** The total effective rate was 98.28% in the treatment group and 86.21% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the scores of soreness

［收稿日期］2023-06-12
［修回日期］2023-08-30
［作者简介］严雁程（1988-），男，主治中医师，E-mail：yyc018266957927@163.com。

and pain in waist and knee, stabbing pain in the lumbar spine, fever of palms and sole, and wilting and weakness of lower extremities in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above four TCM syndrome scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the bone mineral density of lumbar L_{2-4} and femoral neck in the two groups was increased when compared with that before treatment ($P<0.05$), and the bone mineral density of lumbar L_{2-4} and femoral neck in the treatment group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, BGP levels in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of BALP and PⅠNP were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$); the BGP level in the treatment group was higher than that in the control group ($P<0.05$), and the levels of BALP and PⅠNP were lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 17.24% in the control group and 3.45% in the treatment group, the difference being significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Bushen Yigan Huoxue Decoction combined with Alfacalcidol Capsules has a significant curative effect in treating senile patients with primary OP, which can alleviate clinical symptoms, improve bone metabolism, increase bone mineral density and reduce adverse reactions.

Keywords: Osteoporosis; The senile; Bushen Yigan Huoxue Decoction; Alfacalcidol Capsules; Bone mineral density

骨质疏松症(OP)是老年人群较为常见的代谢性骨性病变，老年人骨吸收与骨合成失去平衡，引起骨密度降低，出现OP[1]。随着我国人口老龄化日益严重，OP患者逐年增多，且患者易发生骨折[2]。阿法骨化醇为二磷酸类药物，可调节骨代谢，但长期应用往往会引来血钙异常、疼痛等不良反应，导致患者依从性差[3-4]。原发性OP归属于中医骨痹、骨痿范畴，认为与肝肾功能失调有关。肾精亏虚，髓不得养，筋骨松软，致骨痿；肝藏血，在体为筋，主全身筋骨关节屈伸，肝血亏虚则肾精不足难以滋养骨髓。同时随年龄增长老年人气血渐衰，血运迟滞，瘀阻经脉，故OP常兼具血瘀证。治疗应以滋补肝肾、填精壮骨、活血化瘀为主。本研究观察补肾益肝活血汤联合阿法骨化醇治疗老年原发性OP的临床疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合原发性OP诊断标准[5]：全身无力，腰背部明显疼痛，呈加重趋势，轻微外伤可导致骨折，或伴有脊椎后凸畸形；X线片显示股骨上端、骨盆、脊柱等部位骨质稀疏，椎体为鱼尾样双凹形，胸椎为楔形变等；经双能X线骨密度测量仪检测呈阳性征象。

1.2 辨证标准 符合原发性OP肝肾阴虚证兼血瘀证辨证标准[6]。主症：腰膝酸痛、腰脊刺痛、手足心热、下肢痿弱；次症：驼背弯腰、步履艰难、两目干涩、形体消瘦、眩晕耳鸣、潮热盗汗、失眠多梦；舌脉：舌质淡紫，脉细数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准；按规定接受药物治疗，依从性好；年龄>60岁；对本研究药物无过敏症状；患者及家属知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准 伴心、肝、肾等器官功能障碍；存在相关药物过敏史；因长期应用糖皮质激素、甲亢、甲旁亢等引起的继发性骨质疏松；存在精神系统疾病及认知功能障碍；伴有恶性肿瘤。

1.5 剔除标准 应用其他治疗该病的药物；2组未按时按规服用药物；自行要求退出。

1.6 一般资料 选取2020年5月—2022年2月东阳花园田氏医院收治的116例老年原发性OP患者，按随机数字表法分为对照组及治疗组各58例。对照组男34例，女24例；年龄60~77岁，平均(65.05±6.58)岁；病程1~12年，平均(4.22±

1.01)年；体质量指数 18～32，平均 22.87±6.06；学历：小学及初中 31 例，高中/中专 23 例，大专及以上 4 例。治疗组男 32 例，女 26 例；年龄 61～75 岁，平均(65.13±6.62)岁；病程 2～10 年，平均(4.18±0.98)年；体质量指数 19～31，平均 22.90±6.12；学历：小学及初中 32 例，高中/中专 21 例，大专及以上 5 例。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。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予阿法骨化醇胶囊(上海信谊延安药业，国药准字 H20010619，规格：0.5 μg)治疗，每次 1 粒，每天 1 次。

2.2 治疗组 给予阿法骨化醇胶囊联合补肾益肝活血汤治疗。阿法骨化醇胶囊治疗同对照组，补肾益肝活血汤处方：葛根 25 g，当归、续断、黄芪、丹参、川芎、鸡血藤各 15 g，制没药、赤芍各 10 g，甘草 5 g。由东阳花园田氏医院药剂中心煎制，300 mL 为 1 剂，每天 1 剂，分早、晚 2 次温服。

2 组均连续治疗 2 个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分[7]。于治疗前及治疗 2 个月后评价，包含腰膝酸痛、腰脊刺痛、手足心热、下肢痿弱，无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分，得分越高代表症状越严重。②血清骨代谢指标。于治疗前及治疗 2 个月后各检测 1 次血清骨代谢指标骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)、Ⅰ型前胶原氨基端前肽(PⅠNP)，检测试剂购自上海沪震实业有限公司，检测方法为酶联免疫吸附法。③骨密度。采用双能 X 线骨密度仪(GE-lunar prodigy)检测患者腰椎 $L_{2\sim4}$、股骨颈骨密度水平，同一部位于治疗前及治疗 2 个月后各测 3 次取平均值。④不良反应。记录 2 组治疗过程中胃肠道反应、高血钙、高热、短暂性骨痛加重等情况。

3.2 统计学方法 应用 SPSS23.0 统计学软件进行分析处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组内比较采用配对样本 t 检验，组间比较采用独立样本 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。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 显效：症状/体征消失，骨密度变化率＞2%；有效：症状/体征明显缓解，骨密度变化率−2%～2%；无效：症状/体征无改善甚至加重，骨密度变化率＜−2%。骨密度变化率=(治疗后骨密度−治疗前骨密度)/治疗前骨密度×100%[7]。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗组临床疗效总有效率为 98.28%，对照组为 86.21%，2 组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较 例(%)

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	58	39(67.24)	11(18.97)	8(13.79)	50(86.21)
治疗组	58	50(86.21)	7(12.07)	1(1.72)	57(98.28)
χ^2值					5.902
P值					0.015

4.3 2 组治疗前后中医证候积分比较 见表 2。治疗前，2 组中医证候各积分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组中医证候腰膝酸痛、腰脊刺痛、手足心热、下肢痿弱积分均较治疗前下降($P<0.05$)，治疗组上述 4 项中医证候积分均低于对照组($P<0.05$)。

表 2 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组 别	时 间	例数	腰膝酸痛	腰脊刺痛	手足心热	下肢痿弱
对照组	治疗前	58	2.51±0.62	2.69±0.87	2.23±0.63	2.41±0.75
	治疗后	58	0.79±0.22①	1.35±0.31①	0.93±0.22①	0.86±0.15①
治疗组	治疗前	58	2.48±0.57	2.71±0.90	2.17±0.59	2.38±0.72
	治疗后	58	0.38±0.11①②	0.86±0.20①②	0.46±0.10①②	0.27±0.08①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2 组治疗前后骨密度比较 见表 3。治疗前，2 组骨密度比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组腰椎 $L_{2\sim4}$、股骨颈骨密度均较治疗前升高($P<0.05$)，治疗组腰椎 $L_{2\sim4}$、股骨颈骨密度均高于对照组($P<0.05$)。

表 3 2 组治疗前后骨密度比较($\bar{x}\pm s$) g/cm²

组 别	时 间	例数	腰椎 $L_{2\sim4}$	股骨颈
对照组	治疗前	58	0.71±0.05	0.69±0.07
	治疗后	58	0.81±0.07①	0.80±0.07①
治疗组	治疗前	58	0.72±0.06	0.70±0.06
	治疗后	58	0.92±0.06①②	0.91±0.08①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5 2 组治疗前后骨代谢相关指标比较 见表 4。治

疗前，2组BGP、BALP、PⅠNP水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组BGP水平均较治疗前升高（$P<0.05$），BALP、PⅠNP水平均较治疗前下降（$P<0.05$）；治疗组BGP水平高于对照组（$P<0.05$），BALP、PⅠNP水平均低于对照组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后骨代谢相关指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	BGP（μg/L）	BALP（U/L）	PⅠNP（mg/L）
对照组	治疗前	58	7.53±1.68	83.68±10.27	64.63±9.61
	治疗后	58	9.79±1.80①	72.15±8.61①	47.52±6.90①
治疗组	治疗前	58	7.57±1.71	83.74±10.33	64.59±9.57
	治疗后	58	11.85±2.24①②	62.83±7.48①②	36.18±6.47①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2组不良反应比较　对照组出现胃肠道反应5例，高血钙3例，高热2例，不良反应发生率为17.24%；治疗组胃肠道反应、短暂性骨痛加重各1例，不良反应发生率为3.45%，未经特殊处理，2 d后症状消失。2组不良反应发生率比较，差异有统计学意义（$\chi^2=5.949$，$P=0.015$）。

5　讨论

OP是指骨质吸收增多造成单位体积内骨量减少、骨微观结构破坏的代谢性骨病。老年人机体代谢功能减退，饮食结构改变，自身机体运动减少，使得骨密度水平持续下降，骨量减少，易患OP[8]。目前临床多依靠药物进行保守治疗，包括钙制剂、雌激素、降钙素以及一系列的维生素等。阿法骨化醇在临床上被用作骨吸收抑制剂，抑制骨吸收、骨丢失，降低骨转换率，降低患者发生骨折的风险。

OP归属于中医骨痹、骨痿范畴，与肝肾失调密切相关，肾主骨，生髓，肾精足则髓化有源、骨筋有力，肾精亏则髓化乏源、筋骨痿弱，骨枯髓减，则出现骨痿；肝藏血，主筋骨，肝气郁滞致筋骨失养，筋骨不荣则痛，即出现骨痹。同时老年人气血虚弱，肝血不足，气虚则血脉运行不畅，以致血瘀气滞，不通则痛，且骨骼失养，以致骨痹。故肝肾阴虚兼血瘀是其主要病机，治疗应以补肝肾为主，兼活血化瘀为原则。本研究发现，治疗组总有效率相比对照组更高（98.28%vs 86.21%），证实补肾益肝活血汤联合阿法骨化醇治疗老年原发性OP患者能获得较佳的临床疗效；同时治疗后2组中医证候积分均降低，且治疗组治疗后腰膝酸痛、腰脊刺痛、手足心热、下肢痿弱评分均低于对照组，提示补肾益肝活血汤联合阿法骨化醇能够改善患者的临床症状。补肾益肝活血汤由当归、续断、黄芪、制没药、丹参、葛根、赤芍、川芎、鸡血藤、甘草研制而成，其中当归入血分、可补血活血，续断补肝肾、强筋骨、助气调血脉，二者是为君药；黄芪可补气升阳、活血通络，制没药功擅活血伸筋，丹参通行血脉逐瘀止痛，三者是为臣药；葛根濡润筋脉，且能引药上行，直达病所；赤芍能清热凉血、散瘀止痛；川芎活血行气、祛风止痛；鸡血藤补血、活血、通络，四者是为佐药；甘草味甘性平，有补中益气、缓急止痛之功效，同时能调和药性，是为使药。诸药合用，通补相济，标本同治，达到滋补肝肾、填精壮骨、活血化瘀的目的。

目前，对于该类患者的研究多通过检查骨代谢指标观察其疗效，其中BGP属于骨组织中的多肽类物质，是一种由非增殖期的成骨细胞分泌产生非胶原蛋白，与成骨细胞数量及活动状况密切相关，其水平升高表示骨组织中骨形成活跃[9]；BALP则是由成骨细胞分泌的一种胞外酶，在骨吸收速度过快、骨代谢失衡时，成骨细胞需要代偿性提高活性，故BALP水平升高[10]；PⅠNP能反映骨形成的活跃程度及骨量丢失状态，其水平越高表明骨量丢失越严重[11]。本研究发现，相比对照组，治疗组治疗后BGP水平更高、BALP、PⅠNP水平更低，证实补肾益肝活血汤联合阿法骨化醇能改善老年原发性OP患者骨代谢状况，促进骨形成；同时治疗组治疗后腰椎$L_{2\sim4}$、股骨颈骨密度均低于对照组，说明联合补肾益肝活血汤能降低老年原发性OP患者骨密度。

现代药理学研究表明，当归中当归多糖可通过促进骨骼肌卫星细胞增殖及干细胞因子受体蛋白表达而产生补血作用，同时当归多糖还可以抑制多种炎性信号通路发挥保肝护肾的功效[12]；续断的活性成分续断总皂苷可促进成骨细胞的增殖和分化，同时抑制破骨细胞分化，发挥抗骨质疏松与骨保护作用[13]；黄芪的活性成分黄芪甲苷能有效抑制肾组织内质网应激反应，改善大鼠肾脏组织病理损伤，发挥肾保护作用[14]；制没药的倍半萜类化合物能酮能抑制氯化钙、乙酰胆碱从而产生镇痛效果[15]；丹参中的丹酚酸A可作用于凝血酶、纤溶酶原激活物抑制物-1等血瘀关键靶标，发挥活血祛瘀功效[16]；葛根中葛根

素能介导磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、细胞核转录因子(NF-κB)等途径促进成骨细胞增殖、分化和存活，抑制破骨细胞[17]；赤芍中的化学成分亚油酸乙酯可通过NF-κB易位受损和抑制丝裂原活化蛋白激酶磷酸化，减少一氧化氮和前列腺素E2的产生，发挥肝脏保护作用[18]；川芎中的川芎嗪能明显增强骨髓造血细胞的表达，加快造血重建[19]；鸡血藤中芒柄花素能够下调破骨细胞骨分化关键蛋白-活化T细胞核因子c1(NFATc1)和功能相关基因组织蛋白酶K(CTSK)2的表达从而抑制破骨细胞的生成[20]；甘草提取物能够抑制促炎细胞因子肿瘤坏死因子-α和白细胞介素-12的表达，上调抗炎细胞因子白细胞介素-10的表达，从而发挥抗肝肾炎症作用，保护肝肾功能[21]。本研究中治疗组不良反应发生率低于对照组，表示联合补肾益肝活血汤能降低患者不良反应发生，这可能是因为补肾益肝活血汤药物成分与西药具有协同作用，降低患者不良反应的风险。

综上，补肾益肝活血汤联合阿法骨化醇治疗老年原发性OP患者疗效显著，能改善其临床症状和骨代谢状况，提高骨密度，减少不良反应。

[参考文献]

[1] LEBOFF M S, GREENSPAN S L, INSOGNA K L, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2022, 33(10): 2049-2102.

[2] ZENG Q, LI N, WANG Q, et al. The Prevalence of Osteoporosis in China, a Nationwide, Multicenter DXA Survey[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(10): 1789-1797.

[3] 覃丹，丁洁，涂远珍. 阿法骨化醇联合降钙素治疗骨质疏松症的有效性[J]. 临床药物治疗杂志，2021，19(9)：55-59.

[4] 徐俊伟，梁琰，李良，等. 健脾益肾滋阴汤联合阿法骨化醇软胶囊治疗骨质疏松症疗效观察[J]. 辽宁中医杂志，2022，49(6)：131-134.

[5] 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.

[6] 葛继荣，王和鸣，郑洪新，等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志，2020，26(12)：1717-1725.

[7] 郑筱萸. 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，2002：356-360.

[8] 文海昭，梁绛槟，王立，等. 北京市老年人骨质疏松的危险因素[J]. 中国老年学杂志，2022，42(6)：1484-1486.

[9] 张萌萌，张秀珍，邓伟民，等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志，2020，26(6)：781-796.

[10] 梁升，李俊辉，申晟. 绝经后骨质疏松症妇女血清骨硬化蛋白、护骨素与骨密度、骨代谢指标的相关性研究[J]. 风湿病与关节炎，2022，11(12)：12-15.

[11] 王峰，潘浩，刘国强，等. 血清PⅠNP/β-CTX比值、OPN与老年骨质疏松患者髋部骨折的关系[J]. 国际检验医学杂志，2022，43(11)：1338-1341.

[12] 向璐，张巧艳，赵琦明，等. 黄芪-当归化学成分，药理作用及临床应用的研究进展[J]. 中草药，2022，53(7)：2196-2213.

[13] 徐鑫，胡奎，薛雪梅，等. 川续断总皂苷对大鼠成骨细胞增殖、分化及OPG/RANKL mRNA表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报，2018，20(2)：10-13.

[14] 刘红，王增四，高文，等. 黄芪甲苷对STZ诱导的糖尿病大鼠肾组织内质网应激及CHOP信号通道的影响[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(13)：1318-1322.

[15] 杨宝，陈志超，陈芳有，等. 没药化学成分及生物活性研究进展[J]. 中药材，2021，44(10)：2476-2484.

[16] 马婧，陈茜，边亚倩，等. 基于系统中药学的丹参活血化瘀功效标志物研究[J]. 中国中药杂志，2020，45(14)：3259-3265.

[17] 于冬冬，赵丹阳，姚啸生，等. 葛根素通过NF-κB信号通路调节破骨细胞的分化[J]. 中国骨质疏松杂志，2019，25(6)：837-841.

[18] 何泽源，张妍妍，林楠，等. 赤芍化学成分和药理作用及质量标志物的预测分析[J]. 中药材，2020，43(12)：3074-3079.

[19] 赵红. 川芎的鉴定方法及药理分析与临床应用[J]. 光明中医，2021，36(10)：1730-1732.

[20] 洪一波，姜宏，王建伟，等. 芒柄花素抑制RANKL诱导破骨细胞分化的实验研究[J]. 中国骨伤，2020，33(1)：64-70.

[21] 地里亚尔·阿布拉海提，陈嘉辉，徐家棋，等. 甘草提取物的药理作用及其在畜禽生产中的应用[J]. 中兽医医药杂志，2022，41(4)：39-42.

(责任编辑：吴凌，郭雨驰)