

补骨汤联合阿仑膦酸钠维 D3 片治疗肝肾阴虚型骨质疏松症的临床观察

廖荣臻, 李朋, 方坚(广州中医药大学第三附属医院, 广东 广州 510000)

摘要: **目的** 观察补骨汤联合阿仑膦酸钠维 D3 片治疗肝肾阴虚型骨质疏松症的临床疗效。**方法** 将纳入的 60 例骨质疏松症患者随机分为对照组和观察组, 每组各 30 例。对照组予以阿仑膦酸钠维 D3 片口服治疗, 观察组在对照组的基础上加用补骨汤治疗, 均治疗 3 个月。观察 2 组患者治疗前后骨密度、骨转换生化指标、视觉模拟评分法(VAS)评分、中医证候积分的水平变化情况及评价 2 组患者的临床疗效。**结果** 治疗后, 2 组患者的骨密度较治疗前明显升高($P < 0.05$), 且观察组的骨密度高于对照组($P < 0.05$); 2 组患者的血清 I 型胶原降解产物、I 型胶原氨基端延长肽、中医证候积分及 VAS 评分均较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组以上指标水平低于对照组($P < 0.05$)。观察组总有效率为 93.33%(28/30), 高于对照组的 80.00%(24/30), 观察组的临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 补骨汤联合阿仑膦酸钠维 D3 片可有效地改善肝肾阴虚型骨质疏松症患者腰膝酸软、下肢痿弱、步行距离短、目眩及腰背疼痛等临床症状, 降低骨折风险, 有助于提升患者生活质量。

关键词: 骨质疏松症; 肝肾阴虚; 补骨汤; 生活质量; 骨折; 临床观察

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)06-0869-04

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.06.017

Clinical Observation of *Bugu* Decoction Combined with Alendronate Sodium and Vitamin D3 Tablets on Osteoporosis of Liver Kidney Yin Deficiency Type

LIAO Rongzhen, LI Peng, FANG Jian(The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of *Bugu* decoction combined with alendronate sodium and vitamin D3 tablets on osteoporosis of liver kidney yin deficiency type. **Methods** 60 patients with osteoporosis were randomly divided into two groups, 30 cases in each group. The control group was given alendronate sodium and vitamin D3 tablets, and the observation group was treated with *Bugu* decoction on the basis of the control group, both of which were treated for 3 months. The clinical efficacy, bone mineral density, bone turnover markers, VAS score and TCM syndrome score were observed and compared between the two groups. **Results** After all the treatment, the BMD of lumbar vertebrae and femoral neck in the two groups were increased compared with those before treatment ($P < 0.05$). The increase degree of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The serum levels of collagen I degradation products, amino terminal elongation peptide of type I collagen, TCM syndrome score and VAS score of the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). And the above levels of observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 93.33% (28/30), which was higher than that of the control group 80.0% (24/30) and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** *Bugu* decoction combined with alendronate sodium and vitamin D3 tablets can effectively improve the clinical symptoms of osteoporosis patients with liver and kidney yin deficiency type, such as weakness in the waist and knees, weak lower limbs, short walking distance,

收稿日期: 2021-01-01

作者简介: 廖荣臻, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 骨质疏松与骨关节病。Email: 627217316@qq.com。通信作者: 方坚, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 骨质疏松与骨关节病。Email: fangjian403@gzucm.edu.cn。

基金项目: 广东省中医药局科研项目(20191173); 2017 年广东省名中医传承工作室建设项目(粤中医办函[2017]17 号)。

dizziness, and back pain. It is helpful to reduce the risk of fractures and improve the quality of life of patients.

Keywords: Osteoporosis; liver kidney *yin* deficiency; *Bugu* decoction; quality of life; fractures; clinical observation

骨质疏松症(osteoporosis, OP)归属于中医学“骨痿”范畴,多见于老年人的一种代谢性骨组织退行性疾病。OP在临床上主要表现为骨量减少及骨折风险增高,具有典型的渐进性以及系统性^[1]。OP患者早期无明显症状及体征,极易发生骨折,而骨折并发的肢体功能受限及后遗症严重影响患者的生活起居,增加患者的医疗费用和社会负担^[2-3]。随着我国人口老龄化加剧,OP患者逐年增多,因此,早期诊断及有效治疗对骨折发生前的OP患者具有重大意义^[4]。大部分治疗OP的西药常因存在呕吐、灼烧食道等副作用,导致患者的依从性差而无法取得预期的疗效^[5-6]。中药具有价廉、毒副作用小的优势,在防治OP方面具有独特的优势^[7-10]。中医药治疗原发性OP的原则是“辨证施治,病证结合,整体调节,防治结合”^[11],在改善全身症状方面有一定的优势。广东省名中医方坚教授临床上联合应用补骨汤治疗肝肾阴虚型OP,取得良好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2020年8月广州中医药大学第三附属医院门诊就诊的OP患者60例,按随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组各30例。其中观察组男性患者12例,女性患者18例,平均年龄(63.78 ± 3.79)岁,体质量指数为(22.16 ± 1.35) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;对照组男性患者14例,女性患者16例,平均年龄(64.13 ± 3.46)岁,体质量指数为(21.22 ± 1.28) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。2组患者的基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照《原发性骨质疏松诊疗指南(2017)》^[12]拟定,DXA(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)测量的中轴骨(腰椎1-4)骨密度 ≤ -2.5 。中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则》^[13]中的中医肝肾阴虚型诊断标准。

1.3 纳入标准 (1)符合上述原发性OP的西医诊断标准患者;(2)中医辨证为肝肾阴虚型患者;(3)患者年龄 ≥ 60 岁,性别不限;(4)签署知情同意书者。

1.4 排除标准 (1)非原发性OP者;(2)合并有严重的内科疾病患者;(3)3个月内曾服用过性激素、糖

皮质激素等影响骨代谢药物患者;(4)处于妊娠期或哺乳期妇女患者。

1.5 治疗方法 对照组口服阿仑膦酸钠维D3片[商品名:福美加,默沙东(中国)投资有限公司,国药准字J20140144]治疗,每周1次,每次1片,连续服用3个月。观察组在对照组治疗的基础上加用补骨汤治疗。补骨汤药物组成:山茱萸10g、淫羊藿10g、千斤拔10g、补骨脂10g、枸杞子15g、菟丝子10g、杜仲10g、牛膝10g、威灵仙6g、牛大力10g。每日1剂,水煎,早晚各取100mL口服,连续服用3个月。

1.6 观察指标及疗效评价

1.6.1 骨密度检测 采用全身双能X线骨密度仪(UNIGAMMA X RAY PLUS,意大利)测量治疗前后患者腰椎的骨密度。

1.6.2 骨转换生化指标 治疗前后分别抽取患者血液,使用电化学发光法检测患者血清中I型胶原降解产物和I型胶原氨基端延长肽的含量,试剂盒由美国罗氏公司提供。

1.6.3 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[13]制定的OP症状分级量化表对治疗前后患者的中医症状进行评估。

1.6.4 视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS) 评分 使用VAS评分评估治疗前后患者的疼痛程度。

1.6.5 疗效评估 参照《中药新药临床研究指导原则》^[13]评价患者临床疗效,将疗效分为显效、有效、无效3个等级。显效:经治疗后,70% $\leq$ 患者的证候积分减少率 $< 95\%$,疼痛消失,骨质密度增加。有效:经治疗后,30% $\leq$ 患者的证候积分减少率 $< 70\%$,骨质密度未见下降。无效:经治疗后,患者的证候积分减少率不足30%。总有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.7 安全性评价 生命体征及可能发生的不良反应;血常规、尿常规检查;肝、肾功能检查。

1.8 统计学方法 运用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,计数资料用率或构成比表示,组间比较用卡方检验。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后组内比较,采用配对 t 检验,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后骨密度比较 治疗前, 2 组患者骨密度比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组患者的骨密度均较治疗前明显升高($P<0.05$), 且观察组的升高程度高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组肝肾阴虚型骨质疏松症患者治疗前后骨密度比较($\bar{x} \pm s, g \cdot cm^{-2}$)

Table 1 Comparison of bone mineral density of the patients with osteoporosis of liver kidney yin deficiency type in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, g \cdot cm^{-2}$)

组别	例数/例	治疗前	治疗后
观察组	30	-3.41 ± 0.68	$-3.07 \pm 0.57^{**}$
对照组	30	-3.38 ± 0.67	$-3.22 \pm 0.63^{*}$

注: 与本组治疗前比较, $^{*}P<0.05$; 与对照组比较, $^{**}P<0.05$

2.2 2 组患者治疗前后骨转换生化指标比较 治疗前, 2 组患者的血清 I 型胶原降解产物和 I 型胶原氨基端延长肽水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 2 组患者的血清 I 型胶原降解产物、I 型胶原氨基端延长肽水平均较治疗前明显降低($P<0.05$), 且观察组的血清 I 型胶原降解产物和 I 型胶原氨基端延长肽水平低于对照组($P<0.05$), 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 2。

表 2 2 组肝肾阴虚型骨质疏松症患者治疗前后骨转换生化指标比较($\bar{x} \pm s, ng \cdot mL^{-1}$)

Table 2 Comparison of bone turnover markers of the patients with osteoporosis of liver kidney yin deficiency type in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, ng \cdot mL^{-1}$)

组别	例数/例	I 型胶原降解产物		I 型胶原氨基端延长肽	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	0.64 ± 0.18	$0.49 \pm 0.11^{**}$	68.28 ± 21.55	$51.98 \pm 13.66^{**}$
对照组	30	0.61 ± 0.20	$0.54 \pm 0.17^{*}$	68.54 ± 20.26	$60.37 \pm 19.12^{*}$

注: 与本组治疗前比较, $^{*}P<0.05$; 与对照组比较, $^{**}P<0.05$

2.3 2 组患者治疗前后中医证候积分及 VAS 评分比较 治疗前, 2 组患者的中医证候积分及 VAS 评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者的中医证候积分及 VAS 评分经治疗后均较治疗前显著下降($P<0.05$); 与对照组相比, 观察组治疗后的中医证候积分及 VAS 评分的降低幅度更为明显($P<0.05$), 差异均有统计学意义。见表 3。

2.4 2 组患者临床疗效比较 治疗后, 观察组总有效率为 93.33%(28/30), 对照组总有效率 80.00%(24/30), 观察组总有效率高于对照组, 差异有统计学意

义($P<0.05$), 见表 4。

2.5 安全性 2 组患者试验期间生命体征及实验室检查未见明显的临床意义改变, 2 组均未发生不良反应。

表 3 2 组肝肾阴虚型骨质疏松症患者治疗前后中医证候积分和 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of TCM syndrome score and VAS score of the patients with osteoporosis of liver kidney yin deficiency type in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	中医证候积分/分		VAS 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	21.78 ± 4.07	$13.02 \pm 2.27^{**}$	6.25 ± 0.28	$2.18 \pm 0.16^{**}$
对照组	30	20.36 ± 4.68	$14.85 \pm 2.75^{*}$	6.34 ± 0.24	$3.56 \pm 0.27^{*}$

注: 与本组治疗前比较, $^{*}P<0.05$; 与对照组比较, $^{**}P<0.05$

表 4 2 组肝肾阴虚型骨质疏松症患者临床疗效比较[例(%)]

Table 4 Comparison of clinical efficacy of the patients with osteoporosis of liver kidney yin deficiency type in two groups [n/(%)]

组别	例数/例	显效	有效	无效	总有效
观察组	30	8(26.67)	20(66.67)	2(6.67)	28(93.33) [*]
对照组	30	2(6.67)	22(73.33)	6(20.00)	24(80.00)

注: 与对照组比较, $^{*}P<0.05$

3 讨论

根据骨质疏松症(OP)的临床症状、病因病机, 将其归属于中医学的“骨痿”范畴。中医认为骨痿的产生与肝、肾两脏的功能关系密切, 一方面肾精亏虚, 髓不得养, 筋骨松软, 骨的矿物质含量下降, 则发生“骨痿”; 另一方面, 肝藏血, 在体为筋, 主全身上下筋骨关节的屈伸活动。肝血肾精同源, 肝血充盛则肾精足以滋养骨髓, 故以补肝肾强筋骨为治则。

补骨汤由山茱萸、淫羊藿、千斤拔、补骨脂、枸杞子、菟丝子、杜仲、牛膝、威灵仙、牛大力等药物组成。方中的淫羊藿、牛膝、菟丝子入肝、肾经, 可补命门, 兴肾阳, 益精气, 以“坚筋骨”; 补骨脂、杜仲补肾壮骨, 善于治疗骨伤骨折, 得千斤拔、牛大力相助, 更增强壮筋骨之效; 与山茱萸、枸杞子相配, 取“善补阳者, 阴中求阳”之意, 滋补肝肾, 益精生髓, 并可补而不燥; 佐以威灵仙性善走, 能通经络, 祛风湿, 治疗筋脉拘挛、关节屈伸不利。诸药合用, 滋补肝肾之阴, 益髓壮骨, 舒筋通络, 使之筋骨隆盛, 肌肉满壮, 则诸症可除。本研究结果显示, 联合补骨汤治疗后, 观察组患者

在腰膝酸软、下肢痿弱、步行距离短、目眩及腰背疼痛等中医症状方面的改善优于对照组，临床总有效率高于对照组，表明联合补骨汤治疗疗效更显著。

根据最新的 OP 诊治指南，动态监测患者的骨转换生化指标有助于了解病情变化、选择治疗措施、评价治疗效果及患者依从性等，也可以提高预测骨折发生风险的敏感性^[14-15]。本研究结果显示，治疗 3 个月，观察组调节骨密度、骨转换生化指标水平均优于对照组。骨转换生化指标的下降表明中药的联合治疗降低了骨活跃及骨质吸收，使失衡的骨代谢得到调整，降低了患者骨折的风险。分析其原因，可能与组方中药物的药理作用有关。研究发现淫羊藿所含 Zn、Mn、Ca 等微量元素能促进 OP 中的成骨细胞的增殖分化^[16]；牛膝、补骨脂提取物可提高骨密度，改善骨的生物力学作用，纠正骨稳态失衡；杜仲、菟丝子可提升成骨细胞增殖活性，促进破骨细胞的动态平衡中成骨分化，进而维护骨稳态^[17]；山茱萸、牛大力的抗炎效果显著；千斤拔有助于促进感觉、运动纤维的恢复^[18]；枸杞提取物可调控 OP 大鼠的细胞因子，缓解骨分解情况^[19]。

综上所述，补骨汤联合阿仑膦酸钠维 D3 片治疗肝肾阴虚型 OP 患者有较好的临床疗效，可有效地改善患者腰膝酸软、下肢痿弱、步行距离短、目眩及腰背疼痛等方面的临床症状，有助于提升患者的生活质量。

参考文献:

- [1] 梁伟乔, 钟诚, 李宇明. 骨质疏松症的中医病因病机认识与治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(1): 135-139.
- [2] 罗令, 孙晓峰, 皮丕喆, 等. 近10年来我国中老年人群骨质疏松症患病率的荟萃分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(11): 1415-1420.
- [3] 白璧辉, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 我国近5年来骨质疏松症流行病学研究现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 253-258.
- [4] 胡俊, 陈飞, 杨盼盼, 等. 骨质疏松症的诊疗及临床药物的研究进展[J]. 中国实用医药, 2020, 15(17): 193-195.
- [5] 祝晓雨, 张伟光, 赵志刚. 骨质疏松症国内外药物治疗的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(5): 588-592.
- [6] 林树峰, 李毅中. 骨质疏松药物治疗率和依从性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3): 439-444.
- [7] 王微, 刘佳. 补肾健骨类中成药治疗骨质疏松症的Meta分析[J]. 吉林中医药, 2018, 38(6): 652-656.
- [8] 赵金龙, 曾令烽, 梁桂洪, 等. 基于信号通路的中药有效成分治疗骨质疏松机制研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(23): 6084-6094.
- [9] 刘摇摇, 刘湘宁, 田银平, 等. 淫羊藿苷对骨骼系统药理作用机制的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(12): 1516-1520.
- [10] 韩晓英, 齐一珊, 齐万里, 等. 骨碎补治疗骨质疏松的网络药理学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(11): 1352-1356.
- [11] 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.
- [12] 夏维波, 章振林, 林华全, 等. 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.
- [13] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 356-360.
- [14] 李章青, 向楠, 周广文, 等. 骨质疏松症的西医研究进展[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2020, 37(1): 79-81.
- [15] 谭锐, 孟倩, 张曼. 骨质疏松性骨折与骨代谢标志物相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(10): 1654-1658.
- [16] 张大威, 程岩, 张金超, 等. 微量元素与朝鲜淫羊藿中黄酮对原代成骨细胞增殖和分化的拮抗与协同效应[J]. 科学通报, 2007(16): 1883-1890.
- [17] 张云飞, 安军伟, 龚幼波, 等. 原发性骨质疏松症的中医药防治研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(4): 554-558.
- [18] 惠增龙, 陈光明. 补肾强筋汤治疗肝肾不足型膝关节炎临床研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(9): 1207-1209.
- [19] 侯娜, 孙晓娟. 枸杞提取物对骨质疏松症大鼠的改善作用[J]. 现代食品科技, 2019, 35(11): 37-44.

(编辑: 沈崇坤, 梁进权)