

自拟壮骨饮联合钙剂治疗骨质疏松症的临床疗效及机制探讨

谭 东 蒋 成 刘海波 李述斌 谭 建 李小军 冉俊才 李集丞 吴绍军

(四川省达州市达川区人民医院骨科,达州,635000)

摘要 目的:观察用自拟壮骨饮联合钙剂对骨质疏松症患者骨密度、骨代谢生化指标的影响。方法:选取 2016 年 1 月至 2017 年 7 月达州市达川区人民医院收治经诊断为骨质疏松症患者 132 例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 66 例。对照组给予阿仑膦酸钠片、钙尔奇 D3 片治疗;观察组在此基础上给予自拟壮骨饮内服治疗,比较 2 组治疗效果,评价中医证候积分,监测骨密度、骨代谢生化指标变化。结果:观察组有效率为 90.9%,明显高于对照组的 78.8% ($P < 0.05$);观察组治疗后中医证候积分下降程度较对照组更显著 ($P < 0.05$),股骨颈及 $L_2 \sim L_4$ 椎骨骨密度显著高于对照组 ($P < 0.05$),血清 Ca、BGP 水平显著高于治疗前及对照组治疗后,而 β -CTX、ALP 水平则显著低于治疗前及对照组治疗后 ($P < 0.05$)。结论:自拟壮骨饮联合钙剂能有效缓解临床症状,其起效机制主要在于能提高骨质疏松症患者的骨密度,促进骨形成,抗骨质疏松作用突出。

关键词 骨质疏松症;自拟壮骨饮;钙剂;骨密度;骨代谢生化指标;Ca;BGP; β -CTX;ALP

Exploration on Clinical Effects and Possible Mechanism of Action of Modified Zhuanggu Decoction Combined with Calcium on Patients with Osteoporosis

Tan Dong, Jiang Cheng, Liu Haibo, Li Shubin, Tan Jian, Li Xiaojun, Ran Juncai, Li Jicheng, Wu Shaojun

(Department of Orthopedics, People's Hospital of Dazhou District, Dazhou 635000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Modified Zhuanggu Decoction combined with calcium on bone mineral density and bone metabolism biochemical indicators in patients with osteoporosis. **Methods:** A total of 132 patients with osteoporosis treated in People's Hospital of Dazhou District from January 2016 to July 2017 were selected and randomly divided into control group and an observation group, with 66 cases in each group. Patients in the control group were treated with allenphosphonic acid sodium and calcium D3 pills, and patients in the observation group were given Modified Zhuanggu Decoction. The clinical efficacy was compared, and the levels change of bone mineral density and bone metabolism biochemical indicators were monitored. **Results:** The clinical efficacy rated in the observation group was 90.9%, which was significantly higher than that of the control group 78.8% ($P < 0.05$). The TCM syndrome integrals in the observation group were decreased more than that of the control group ($P < 0.05$). The femoral neck and $L_2 \sim L_4$ vertebrae bone mineral density in the observation group were increased more than that of the control group ($P < 0.05$), and the levels of serum calcium and osteocalcin increased more than that of the control group, while the levels of β -CTX and alkaline phosphatase were decreased more than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Zhuanggu Decoction can effectively improve the patients' bone mineral density and promote bone formation, which has outstanding anti-osteoporosis effect, which is worthy of further research and development.

Key Words Osteoporosis; Modified Zhuanggu Decoction; Calcium supplements; Bone mineral density; Biochemical index of bone metabolism; Ca; BGP; β -CTX; ALP

中图分类号:R274.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.017

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种常见的全身代谢性疾病,多发于老年人群,患者多见周身疼痛、驼背、身高降低、呼吸系统受影响等征象^[1],且因患者骨强度降低、骨脆性增加,故一旦发生骨质疏松极易出现骨折现象,严重威胁患者的生命健康。现代医学研究^[2-4]认为,全身骨量减少、骨密度损失、骨

组织微观结构退化为该病的主要特征。目前,西医多给予雌激素、降钙素等防治骨质疏松,虽有一定效果,但具有价格昂贵、耐受性差、不良反应多等弊端,故应用受限^[5-6]。近年来,中医药治疗 OP 积累了丰富的经验。临床报道显示,部分中药能抑制骨吸收,减少破骨细胞陷窝形成,提高骨密度,改善骨生物力

学性能,调节细胞因子,减缓骨量丢失,增强抗骨折能力,还能调节信号通路,修复骨质^[7-10],从而缓解OP症状,改善预后。骨质疏松症中医学属于“骨痿”“骨痹”等范畴,因“肾主骨生髓”,故肾精亏虚、瘀阻经脉致骨髓失养为其主要病机特点。我们结合多年临床实践,自拟壮骨饮联合钙剂治疗OP,效果满意,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2017年7月我院收治经诊断为骨OP患者132例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组66例。对照组中男30例,女36例;年龄50~75岁,平均年龄(61.3±3.4)岁,病程6个月至7年,平均病程(1.8±0.4)年;中度51例,重度15例。观察组中男32例,女34例;年龄50~75岁,平均年龄(62.0±3.2)岁,病程6个月至7年,平均病程(1.6±0.5)年;中度50例,重度16例。2组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有患者符合《中国人骨质疏松症建议诊断标准》^[11]中OP的诊断;中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》^[12]中肾虚血瘀证OP的诊断。

1.3 纳入标准 1)年龄50~75岁;2)符合上述诊断标准,以腰脊酸胀疼痛,夜间痛甚,腰膝酸软乏力,活动受限为主症;3)健忘少寐,精神不振,视力减退,眩晕耳鸣,性功能减退,肌肤干燥少泽,舌淡暗,少苔,有瘀斑或瘀点,脉沉细涩,中医辨证为肾虚血瘀证;4)患者知情同意参与本次研究。

1.4 排除标准 1)中医证型不符者;2)依从性差,存在药物禁忌证者;3)合并严重心、肺、肝、肾等器质性疾病者;4)骨软化症、强直性脊柱炎、痛风性关节炎等其他骨关节病者;5)骨质疏松症晚期畸形者。

1.5 脱落与剔除标准 1)中途出现严重并发症退出实验者;2)存在严重精神障碍无法配合治疗;3)治疗过程中对本研究所用药物过敏者;4)临床资料不全影响疗效判定者。

1.6 治疗方法 对照组给予阿仑膦酸钠片、钙尔奇D3片口服治疗。阿仑膦酸钠片(国药准字J20130085,杭州默沙东制药有限公司)70 mg/次,1次/周;钙尔奇D3片(国药准字H10950029,惠氏制药有限公司)600 mg/次,1次/d。4周为1个疗程,共治疗3个疗程。观察组在对照组基础上给予自拟壮骨饮内服治疗,方药组成:菟丝子15 g、炒杜仲10 g、骨碎补15 g、淫羊藿10 g、熟地黄15 g、覆盆子15

g、枸杞子15 g、女贞子10 g、黄芪20 g、白术15 g、当归10 g、红景天15 g、鸡血藤15 g、牛膝15 g、木瓜15 g、佛手10 g、甘草6 g,随症加减:腰膝酸软甚者加杜仲15 g、补骨脂10 g,肝气郁结甚者加合欢皮10 g、郁金15 g,乏力甚者加炒党参15 g,血瘀甚者加川芎15 g、丹参15 g。1剂/d。方药均购自我院药房,由药房专人统一代煎,去渣取汁500 mL,早晚饭后0.5 h内服,4周为1个疗程,共治疗3个疗程。

1.7 观察指标 于治疗前后评估中医证候积分,同时进行骨密度、骨代谢生化指标监测。1)中医证候积分:参照《中药新药临床研究指导原则》^[12]中症状量表对腰脊酸痛、腰膝酸软、眩晕耳鸣、屈伸不利等证候根据Chengdu不同分别记0~3分,评分愈高,症状愈严重。2)骨密度:使用SGY-II型全身骨密度测量仪(天津圣鸿医疗器械有限公司)测量患者左股骨颈及腰椎L₂-L₄侧位密度。3)骨代谢生化指标:治疗前后用电化学发光免疫分析法检测患者骨代谢生化指标如血清钙(Ca)、β-I型胶原羧基端肽(β-CTX)、骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(ALP)水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[12]评价。显效:症状消失,骨密度增加、骨代谢生化指标明显改善。有效:症状有所缓解,未见骨密度下降、骨代谢生化指标有所好转。无效:各方面均无变化。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验,骨密度、骨代谢生化指标水平等计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 观察组有效率90.9%,对照组为78.8%,2组比较差异有统计学意义($\chi^2=5.109, P<0.05$)。见表1。

表1 2组患者临床疗效比较(例)

组别	显效	有效	无效	有效率(%)
观察组($n=66$)	42	18	6	90.9 [△]
对照组($n=66$)	20	32	14	78.8

注:与对照组比较,△ $P<0.05$

2.2 2组患者治疗前后中医症状积分比较 治疗前,2组患者腰脊酸痛、腰膝酸软、眩晕耳鸣、屈伸不利等中医症状积分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组各项中医症状积分明显低于治疗前及对照组治疗后,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表 2 2 组患者治疗前后中医症状积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	腰脊酸痛	腰膝酸软	眩晕耳鸣	屈伸不利
观察组($n=66$)				
治疗前	2.25 $\pm$ 0.13	2.35 $\pm$ 0.37	2.15 $\pm$ 0.44	1.85 $\pm$ 0.32
治疗后	1.13 $\pm$ 0.06 * Δ	1.35 $\pm$ 0.24 * Δ	0.95 $\pm$ 0.17 * Δ	1.03 $\pm$ 0.25 * Δ
对照组($n=66$)				
治疗前	2.20 $\pm$ 0.11	2.28 $\pm$ 0.42	2.09 $\pm$ 0.42	1.88 $\pm$ 0.30
治疗后	1.82 $\pm$ 0.10 *	1.74 $\pm$ 0.36 *	1.48 $\pm$ 0.35 *	1.52 $\pm$ 0.28 *

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

表 3 2 组患者治疗前后骨密度比较($\bar{x} \pm s$,g/cm³)

组别	股骨颈	L ₂	L ₃	L ₄
观察组($n=66$)				
治疗前	0.73 $\pm$ 0.16	0.72 $\pm$ 0.20	0.70 $\pm$ 0.15	0.70 $\pm$ 0.25
治疗后	0.95 $\pm$ 0.19 * Δ	1.01 $\pm$ 0.22 * Δ	1.04 $\pm$ 0.23 * Δ	1.09 $\pm$ 0.22 * Δ
对照组($n=66$)				
治疗前	0.75 $\pm$ 0.20	0.75 $\pm$ 0.18	0.73 $\pm$ 0.14	0.72 $\pm$ 0.21
治疗后	0.82 $\pm$ 0.06	0.87 $\pm$ 0.19 *	0.83 $\pm$ 0.21 *	0.94 $\pm$ 0.23 *

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

表 4 2 组患者骨代谢生化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Ca(mmol/L)	β -CTX(ng/L)	BGP(μ g/L)	ALP(U/L)
观察组($n=66$)				
治疗前	2.34 $\pm$ 0.15	627.44 $\pm$ 93.76	3.52 $\pm$ 0.15	121.45 $\pm$ 7.80
治疗后	2.80 $\pm$ 0.19 * Δ	334.25 $\pm$ 73.52 * Δ	4.12 $\pm$ 0.30 * Δ	85.12 $\pm$ 7.23 * Δ
对照组($n=66$)				
治疗前	2.31 $\pm$ 0.17	630.37 $\pm$ 91.89	3.58 $\pm$ 0.17	119.43 $\pm$ 7.65
治疗后	2.62 $\pm$ 0.16 *	392.47 $\pm$ 85.71 *	3.72 $\pm$ 0.24 *	95.80 $\pm$ 7.02 *

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

见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后骨密度比较 观察组治疗后股骨颈及 L₂ ~ L₄ 椎骨骨密度治疗前及对照组治疗后,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者治疗前后骨代谢生化指标水平比较 观察组治疗后血清 Ca、BGP 水平显著高于治疗前及对照组治疗后, β -CTX、ALP 水平低于治疗前及对照组治疗后,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

OP 属于中医学“骨痿”“骨痹”范畴,患者多因素体禀赋不足、年老体弱等导致脏腑功能亏虚,肝肾不足,精亏失藏,不能充骨生髓,使骨松不健,久则入络化瘀,致经脉瘀阻,发为肾虚血瘀之证^[13-14],临床治之当以益肾通络为要。我们所用自拟壮骨饮方中菟丝子主入肾经,功可温养肾气,填精生髓,通调血脉;杜仲主入肝肾,功于补肝肾、强腰膝、利关节、强筋骨;骨碎补性味苦温,可补肾强骨,续伤止痛,用之补接伤碎最神;淫羊藿长于益肾助阳;熟地黄、覆盆子、枸杞子、女贞子均主补肾精,添精生髓,其性平不寒,无伤阳之虞,又可达阴中求阳之用;黄芪、白术为健脾益气佳品,功在使气血生化有源,还能鼓舞气机,使气行则血行;当归善治血分之病,专能补血行血;红景天重在益气、活血、通脉,善润肺、能补肾、理气养血;鸡血藤功在补血行血,还可舒筋通络以利经脉;牛膝功可滋补肝肾、活血通经;木瓜长于通滞宣壅,能和肝脾、通经络、止痹痛;佛手主入肝经,重在调畅气机;甘草健脾缓急、调和诸药。全方气、血并调,行气又无伤阴之弊,活血而无耗血之虑,共奏益气养血、补肾填精、活血通络之效。

本次研究结果显示,加用自拟壮骨饮治疗的 OP 患者有效率更高($P<0.05$);中医症状积分显著降低($P<0.05$),患者治疗后股骨颈及 L₂ ~ L₄ 椎骨骨密度高于对照组($P<0.05$),说明加用自拟壮骨饮治疗能有效改善患者的临床症状,提高患者的骨密度,促进骨形成,疗效优于单纯钙剂治疗。OP 患者血清 Ca、BGP 水平显著降低,而 β -CTX、ALP 水平明显升高,证实 OP 患者骨基质形成不足,骨吸收明显

强于骨形成。现代医学研究认为,BGP 是直接反映骨形成速率的非胶原蛋白,是骨形成的特异指标,多由成熟的成骨细胞合成分泌^[15]。血清 β -CTX 占骨基质的 90% 以上,是骨中惟一的反映骨吸收的胶原成分,血清中 β -CTX 升高是骨基质形成不足的重要体现,能够影响钙盐沉积,增加骨消融,从而加速骨量丢失,破坏了骨形成和骨吸收间的平衡,导致骨吸收明显强于骨形成,最终诱发骨质疏松^[16]。ALP 是成骨细胞的特征酶,其表达和分泌反映成骨细胞的功能,与骨中矿物质水平的变化呈负相关,与 BGP 的变化呈正相关,是反映骨转换和骨形成的特异性指标^[17]。本次研究中,随着用药后病情的好转,患者血清 Ca、BGP 水平显著升高,而 β -CTX、ALP 水平则显著降低($P < 0.05$),提示加用自拟壮骨饮治疗能提高成骨细胞的增殖,抑制破骨细胞的生成,从而调节骨代谢和骨转换。根据文献及本次研究结果,考虑加用自拟壮骨饮的起效作用机制可能在于其组方中杜仲、骨碎补、淫羊藿、覆盆子、女贞子等药物具有突出的抗骨质疏松作用^[18]。现代药理研究认为,杜仲可通过调节雌激素水平、骨代谢相关细胞因子及护骨素的表达对成骨细胞、破骨细胞髓间充质干细胞增殖分化综合作用而有效防治骨质疏松^[19-21];骨碎补能通过调控骨代谢相关分子信号通路、骨形成蛋白通路上相关靶点,发挥抑制骨吸收或促进骨形成的作用,最终达到防治骨质疏松症的目的^[22];淫羊藿中淫羊藿苷等有效成分可能通过上调 FGFR1 发挥抗骨质疏松作用^[23];覆盆子中含有 4 中抗骨质疏松化合物,能显著抑制破骨细胞活性以及骨吸收;女贞子提取物及其活性成分均能通过促进成骨细胞分化、阻滞破骨细胞激活、抑制尿钙排泄、促进肠钙吸收而提高骨密度,从而发挥抗骨质疏松作用^[24];牛膝中亦被证实含有防治骨质疏松症的成分,目前含牛膝复方被大量应用于骨质疏松的治疗^[25]。

综上所述,自拟壮骨饮为益肾活血之剂,用药谨守病机,注重气血并调,使精髓互生,补中有动,行中有补,适用于肾虚血瘀证,能有效提高 OP 患者的骨密度,促进骨形成,抗骨质疏松作用突出,值得临床应用。

参考文献

- [1] 田琳,康浩辰,王淑丽,等. 肾活血方治疗肾虚血瘀型原发性骨质疏松症临床研究[J]. 中国中医药信息杂志,2017,24(9):11-14.
- [2] 邱贵兴,裴福兴,胡俊明,等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则)[J]. 中华骨与关节外科杂志,2015,8(5):371-374.
- [3] 张欣,刘敏,戴火祥,等. 骨质疏松症与动脉粥样硬化疾病的研究进展[J]. 中国实验诊断学,2017,21(7):1290-1293.
- [4] 刘建伟,畅彦红,徐扬,等. 骨质疏松与动脉钙化的相关性进展[J]. 医学综述,2017,23(13):2506-2510.
- [5] 刘莹,刘艳,周晶. 补肾活血方治疗绝经后骨质疏松疗效观察[J]. 陕西中医,2017,38(5):612-613.
- [6] 李建军,蔡榕琪,孟依临,等. 特定冬季服用补肾中药对绝经后骨质疏松症患者骨吸收影响的研究[J]. 世界中医药,2017,9(9):2109-2113.
- [7] 那俊夫,杨鹤祥. 中药靶向治疗原发性骨质疏松症的研究进展[J]. 中华中医药杂志,2017,35(9):2429-2432.
- [8] 胡义凯. 桑椹止咳汤治疗慢性支气管炎急性发作疗效探讨[J]. 陕西中医,2017,38(3):297-298.
- [9] 马少华,马勇. 中药治疗原发性骨质疏松症效应机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(12):1490-1494.
- [10] 李媚,袁婷婷,何勇静,等. 中药方剂防治骨质疏松症的研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(6):233-238.
- [11] 刘忠厚,杨一焯,朱汉民,等. 中国人骨质疏松症建议诊断标准[J]. 中国骨质疏松杂志,2000,6(1):1-3.
- [12] 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,2002:358-359.
- [13] 汪静,张光海,米绍平,等. 孙同郊辨治骨质疏松症经验[J]. 中医杂志,2013,54(5):376-378.
- [14] 尚奇,任辉,沈耿杨,等. 基于肾主骨生髓理论探讨老年性骨质疏松症的中医治疗[J]. 中医杂志,2017,58(16):1433-1435.
- [15] 涂艳,熊莉娜,柳湘洁,等. 复方淫羊藿口服液治疗原发性骨质疏松症临床研究[J]. 中医学报,2017,32(10):1981-1984.
- [16] 童明宏,肖国平,丁慧. 骨质疏松症与骨转换标志物的相关性研究[J]. 检验医学,2013,28(2):111-113.
- [17] 黄琳玲,吴娟,邓颖辉. 自拟益肾健脾化痰方治疗绝经后脾肾阳虚型骨质疏松症的临床研究[J]. 南京中医药大学学报,2017,33(5):497-500.
- [18] 李烨,童杰,周衍晶,等. 补肾壮骨中药抗骨质疏松有效成分及其药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(6):1038-1043.
- [19] 罗伟,王亚芹,冯晗,等. 杜仲抗骨质疏松及其机制研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2016,21(12):1434-1440.
- [20] 骆瑶,陈兰英,官紫伟,等. 杜仲提取物对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢、骨密度及骨微结构的影响[J]. 中药材,2016,39(11):2624-2628.
- [21] 翁泽斌,颜翠萍,高倩倩,等. 不同炮制品的杜仲含药血清及其环烯醚萜类成分对绝经后妇女成骨细胞增殖与分化的影响[J]. 时珍国医国药,2015,26(11):2636-2638.
- [22] 招文华,沈耿杨,任辉,等. 骨碎补活性单体成分调控骨质疏松症相关信号通路的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(1):122-129.
- [23] 许梦习,耿诗涵,张译丹,等. 基于 FGFR1 靶点分子虚拟对接筛选淫羊藿中抗骨质疏松的药效成分[J]. 现代药物与临床,2017,32(8):1403-1409.
- [24] 张明发,沈雅琴. 女贞子及其活性成分抗骨质疏松症的研究进展[J]. 药物评价研究,2014,37(6):566-571.
- [25] 楼家晖,杨鹤祥. 牛膝及其复方治疗骨质疏松症临床及实验进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(10):1-3.