

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.09.012

补肾活血法治疗老年骨质疏松症 100 例随机对照研究

刘 维*, 张 磊, 吴沅峰

(天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193)

摘要 目的 观察补肾活血法治疗老年骨质疏松症的疗效及安全性。方法 将 200 例老年骨质疏松症患者随机分为治疗组和对照组各 100 例。治疗组给予补肾活血中药, 每日 1 剂; 对照组口服阿仑膦酸钠片 70 mg, 每周 1 次, 碳酸钙 D3 片 600 mg, 每日 1 次。两组均治疗 24 周。比较两组患者治疗前后症状积分、腰椎 (L1~L4) 及左侧股骨颈骨密度、血清骨钙素 (BGP)、骨源性碱性磷酸酶 (BAP)、I 型原胶原 N-端前肽 (PINP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRACP-5b)、I 型原胶原交联 C-末端肽 (CTX), 并检测安全性指标。治疗后评价中医证候疗效。结果 治疗组中医证候疗效总有效率为 92%, 明显高于对照组的 79% ($P < 0.05$)。两组患者治疗后症状积分、腰椎骨密度、股骨颈骨密度、BGP、BAP、TRACP-5b、PINP、CTX 较治疗前均明显改善 ($P < 0.01$), 治疗组治疗后症状积分、腰椎骨密度、股骨颈骨密度、BGP、BAP 均明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间两组患者安全性指标未见异常改变。结论 补肾活血法能有效提高老年骨质疏松症患者骨密度、改善临床症状, 可能与其有效调节骨转换代谢平衡相关。

关键词 老年骨质疏松症; 补肾活血法; 骨密度; 随机对照试验

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量低下、骨微结构破坏导致的以骨强度下降、骨折风险性增加为特征的退行性、全身性骨病。该病可发生于不同性别和年龄, 主要见于绝经后妇女和老年人群, 患病风险随年龄增长而加大^[1]。随着社会老龄化问题日益严重, 本病日益成为人类健康的重要威胁, 造成大量患者生命质量下降, 劳动能力衰退, 甚至残疾、死亡, 消耗大量的医疗、康复资源和时间成本。中医药治疗骨质疏松症具有缓解症状、减轻骨痛等效果, 长期服用安全性较好^[2]。本研究观察了补肾活血中药治疗原发性老年骨质疏松症肾虚血瘀证的临床疗效, 并以西药阿仑膦酸钠片加钙尔奇 D 作为对照。报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

200 例研究对象来源于 2012 年 6 月至 2014 年 6 月在天津中医药大学第一附属医院风湿科门诊就诊的老年骨质疏松症男性患者, 按 1:1 比例根据

SAS 9.13 生成的随机数字分入治疗组和对照组各 100 例。治疗组年龄 (71.6 ± 4.6) 岁, 身高 (167.3 ± 4.3) cm, 体重 (60.8 ± 5.1) kg, 病程 (5.7 ± 2.2) 个月。对照组年龄 (72.2 ± 4.0) 岁, 身高 (166.2 ± 4.8) cm, 体重 (60.4 ± 4.5) kg, 病程 (5.6 ± 2.4) 个月。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

样本数以非劣效试验样本例数估算公式 $n = 2 \times (U_{\alpha} + U_{\beta})^2 \times P(1-P) / \delta^2$ 计算, 其中 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$, $P = 0.80$, $\delta = 0.20$, 计算得 $n = 80.33$, 考虑到可能存在的 20% 不应答率, 则 $n = 80.33 \times 120\% = 96.396$, 故取近似值 $n_1 = n_2 = 100$ 例, 共计纳入受试者 200 例^[3]。

1.2 诊断标准及中医辨证标准

西医诊断标准参照 1994 年世界卫生组织推荐的原发性骨质疏松症诊断标准^[4]: 基于双能 X 线吸收测定法测定的骨密度值低于同性别、同种族正常成人的骨峰值不足 1 个标准差属正常; 降低 1~2.5 个标准差为骨量低下 (骨量减少); 降低程度 2.5 个及以上标准差为骨质疏松; 骨密度降低程度符合骨质疏松诊断标准同时伴有 1 处或多处骨折时为严重骨质疏松。

基金项目: 国家自然科学基金 (81273709); 天津市教委科研计划 (20120220)

* 通讯作者: fengshiliuwei@163.com, 13516161000

中医辨证标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[5]中原发性骨质疏松症肝肾不足证及文献

[6] 拟定: 具备主症(腰脊疼痛或全身游走性疼痛、骨与关节局部刺痛、酸软乏力) 3 项, 次症肾虚症状(下肢痿弱、心烦失眠、耳鸣耳聋、口干咽燥、畏寒怕冷或潮热汗出) 至少 2 项, 次症血瘀症状(肢体麻木、肌肤甲错) 至少 1 项, 结合相应的舌脉表现即可诊断。

1.3 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准; 男性患者; 年龄 65 ~ 79 岁; 在 L1 ~ L4 椎体或股骨颈处测量骨密度 T 值低于 -2.5; 签署知情同意书。

1.4 排除标准

合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者; 新鲜骨折、晚期畸形、残废、丧失劳动能力者; 多处严重骨折者; 长期同时服用其他影响骨代谢的药物不能立即停用者; 过敏体质, 或对试验药物和对照药物已知成分过敏者; 正在参加或在本研究前 1 个月内参加过其他临床试验者; 长期服用其他影响疗效和安全性判定药物者。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组给予补肾活血中药辨证加减, 组成: 杜仲 10 g, 续断 10 g, 肉苁蓉 10 g, 熟地黄 10 g, 独活 10 g, 牛膝 10 g, 丹参 10 g; 偏阴虚者, 加知母 10 g, 熟地黄改用生地黄 10 g; 偏阳虚者, 加巴戟天 10 g、鸡血藤 15 g; 气阴两虚者, 加黄芪 20 g、山萸肉 10 g 等。每日 1 剂, 水煎服, 早晚两次温服。

对照组给予碳酸钙 D3 片(钙尔奇 D, 惠氏制药有限公司, 批号 1206362) 600 mg, 每日 1 次, 饭后口服; 同时口服阿仑膦酸钠片(福善美, 默沙东制药有限公司, 批号 120392) 70 mg, 每周 1 次, 空腹服药, 以 200 ml 温开水送服, 服药后 30 min 内保持直立位, 避免进食其他饮料、食品和药品。两组均治疗 24 周。

2.2 观察指标和方法

1) 经过系统培训后考评一致并独立于诊疗人员的临床观察员盲态记录患者的年龄、身高、体重、病程、诱因、病史等一般资料。治疗前后记录患者腰脊疼痛、全身游走性疼痛、刺痛、酸软乏力、下肢痿弱、心烦失眠、耳鸣耳聋、口干咽燥、畏寒怕冷或潮热汗出等主症评分^[5](根据轻、中、重度分别计为 2、4、6 分), 肢体麻木、肌肤甲错

等次症评分^[5](根据无、轻、中、重度分别计为 0、1、2、3 分), 以及舌脉表现。2) 采用美国 Hologic 公司生产的 HOLOGIC Discovery A 型数字化双能 X 线全身骨密度仪检测受试者治疗前后腰椎(L1 ~ L4) 骨密度、左侧股骨颈骨密度, 每日检测前均行仪器性能校正检测, 变异系数 CV = 0.60% ± 0.06%。3) 用酶联免疫分析法测定血清骨钙素(BGP)、骨源性碱性磷酸酶(BAP)、I 型原胶原 N-端前肽(PINP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP-5b)、I 型原胶原 C-末端肽(CTX) 指标水平, 试剂盒均购自武汉华美生物工程有限公司, 批号分别为 CSB-E05128h, CSB-E09033h, CSB-E11226h, CSB-E08490h, CSB-E11224h。4) 每 4 周检测血、尿、便常规, 肝、肾功能, 心电图; 记录用药期间不良事件。

2.3 疗效判定标准

中医证候疗效判定标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定。1) 临床痊愈: 症状、体征消失, 症状积分减少 ≥ 95%; 2) 显效: 症状、体征明显改善, 70% ≤ 症状积分减少 < 95%; 3) 有效: 症状、体征均有所好转, 30% ≤ 症状积分减少 < 70%; 4) 无效: 症状、体征均无明显好转, 症状积分减少 < 30%。症状积分减少 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%。

2.4 统计学方法

采用 R 2.12.0 软件包和 EmpowerStats 2.13.9 统计软件处理数据。计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 呈偏态分布和(或)方差不齐时行 Wilcoxon 秩和检验分析, 符合正态分布时组间采用单因素方差分析, 自身前后比较采用配对 t 检验。计数资料用 CMH χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者中医证候疗效比较

表 1 示, 治疗组中医证候疗效总有效率明显优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组骨质疏松症患者中医证候疗效比较 例 (%)

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	100	6 (6)	44 (44)	47 (47)	8 (8)	92 (92)
对照组	100	2 (2)	36 (36)	41 (41)	21 (21)	79 (79)

3.2 两组患者治疗前后症状积分比较

表 2 示, 两组患者治疗后症状积分均明显减少 ($P < 0.01$), 且治疗组明显少于对照组 ($P < 0.01$)。

表 2 两组骨质疏松症患者治疗前后
症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	症状积分
治疗组	治疗前	100	23.76 ± 4.88
	治疗后	100	8.11 ± 6.21*
对照组	治疗前	100	24.34 ± 4.50
	治疗后	100	10.78 ± 7.00* [△]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

3.3 两组患者治疗前后骨密度比较

表 3 示, 两组患者治疗后腰椎、股骨颈骨密度较治疗前均明显升高 (均 $P < 0.001$), 治疗组治疗后腰椎、股骨颈骨密度值均明显大于对照组 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后 BGP、BAP 比较

表 4 示, 两组患者治疗后 BGP、BAP 均明显升高 ($P < 0.01$), 治疗组治疗后 BGP、BAP 均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后 TRACP-5b、PINP、CTX 比较

表 5 示, 两组患者治疗后 TRACP-5b、PINP、CTX 均明显下调 (均 $P < 0.001$), 治疗后两组间各指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.6 安全性评价

治疗过程中两组患者血、尿、便常规, 肝、肾功能, 心电图均未见异常。治疗组便秘 6 例, 处方加麦冬、麻仁, 辅以饮食调理 1 周内症状消除。

4 讨论

骨质疏松症是常见的老年疾病, 分为原发性骨

质疏松症和继发性骨质疏松症。原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症 (I 型)、老年骨质疏松症 (II 型) 和特发性骨质疏松 (包括青少年型) 3 型。其中老年骨质疏松症一般指老年人 70 岁后发生的骨质疏松症, 以骨量减少、骨组织微结构破坏为主要特征, 导致脆性增加, 易于发生骨折^[1]。

中医经典中无骨质疏松症病名, 多数医家认为该病可归于“骨痿”“骨枯”“腰痛”等范畴。《素问·痿论》曰“肾者水藏也, 今水不胜火, 则骨枯而髓虚, 故足不任身, 发为骨痿。”肾虚是骨质疏松症的根本病机。肾藏精, 主骨、生髓。随着年龄的增长, 肾精逐渐亏虚, 致血和骨髓化源不足, 骨失充养, 出现骨软无力、易发骨折等肾虚症状。肾气不足, 血运缓慢; 肾阳不足, 寒凝血滞; 肾阴亏损, 虚火灼津, 津液凝聚脉道等又导致经脉瘀阻。瘀血不去, 新血不生, 血不化精, 肾精亏虚, 则加重已形成的骨痿, 最终形成“瘀血-骨营养障碍-瘀血”恶性循环。因此, 本病治疗当以补肾填精、活血通络为主^[7-8]。本研究以补肾活血中药为主加减治疗老年骨质疏松症, 方中杜仲、续断共为君药, 《赤水玄珠》名其杜仲丸, 长于补肾阳、强筋骨、止痛; 臣以牛膝补肾强筋、活血通络, 肉苁蓉补肾阳、益精血, 熟地黄补精益髓、养血滋阴, 丹参活血养血、祛瘀止痛; 佐以独活气香温通, 功善通络止痛, 引药入肾; 全方共奏补肾益精、活血通络、强筋止痛之效。

本研究结果显示, 补肾活血法治疗后患者骨密

表 3 两组骨质疏松症患者治疗前后骨密度比较 (g/cm^2 , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	腰椎		P 值	股骨颈		P 值
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
治疗组	100	0.601 ± 0.079	0.720 ± 0.048	<0.001	0.511 ± 0.082	0.652 ± 0.058	<0.001
对照组	100	0.603 ± 0.081	0.706 ± 0.048	<0.001	0.498 ± 0.080	0.634 ± 0.060	<0.001
P 值		0.861	0.040		0.258	0.028	

表 4 两组骨质疏松症患者治疗前后 BGP、BAP 比较 ($\mu g/L$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BGP		P 值	BAP		P 值
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
治疗组	100	17.28 ± 3.93	19.76 ± 3.21	<0.001	24.6 ± 6.3	30.1 ± 6.2	<0.001
对照组	100	16.82 ± 3.73	18.34 ± 3.38	0.003	25.0 ± 5.9	28.1 ± 5.7	0.004
P 值		0.368	0.003		0.710	0.025	

注: BGP, 血清骨钙素; BAP, 骨源性碱性磷酸酶。

表 5 两组骨质疏松症患者治疗前后 TRACP-5b、PINP、CTX 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TRACP-5b (U/L)		P 值	PINP ($\mu g/L$)		P 值	CTX (ng/L)		P 值
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
治疗组	100	6.54 ± 1.13	4.08 ± 0.50	$P < 0.001$	42.37 ± 8.14	32.87 ± 7.38	$P < 0.001$	623.9 ± 138.2	355.3 ± 107.3	$P < 0.001$
对照组	100	6.98 ± 0.99	3.93 ± 0.57	$P < 0.001$	43.18 ± 8.21	31.40 ± 7.96	$P < 0.001$	604.3 ± 130.4	336.2 ± 82.9	$P < 0.001$
P 值		0.077	0.068		0.486	0.177		0.304	0.161	

注: TRACP-5b, 抗酒石酸酸性磷酸酶; PINP, I 型原胶原 N-端前肽; CTX, I 型原胶原 C-末端肽。

度、症状均得到明显改善,与文献报道的补肾活血法可有效改善本病患者骨密度、中医证候、生存质量等结果一致^[9-10]。本研究采用了国际骨质疏松基金会推荐的几种骨转换生化标志物,如 BGP、BAP、PINP、TRACP-5b,用于代表成骨细胞、破骨细胞活动性及骨形成、骨吸收时的代谢产物,特别是骨基质代谢产物,用于判断骨转换类型、骨丢失速率,了解病情进展、检测疗效以及评估骨折风险^[1,11]。结果显示,作为骨形成标志物的 BGP、BAP 在治疗后较治疗前表达提高,提示成骨细胞活动、骨形成代谢水平上调;作为骨吸收标志物的 TRACP-5b、BAP 在治疗后表达减低,提示破骨细胞活动、骨吸收代谢水平下调;可能由于骨钙素、骨密度等已升高, PINP 属骨形成标志物,在治疗后表达减低,与文献^[12]报道抗骨吸收和骨形成促进剂甲状旁腺激素药物治疗初始 3 个月内升高,3 个月之后减低的表现类似,可能由于药物作用靶点或起效时间相似。由此可见,补肾活血法中药治疗老年骨质疏松症可能与其调节骨转换代谢平衡相关。

参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [2] 卢勇, 史亮, 高振, 等. 经典中医古方治疗骨质疏松症的系统评价 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(33): 6247-6251.
- [3] 郑青山, 孙瑞元, 陈志扬. 新药临床非劣性及等效性试验中的例数估计和等效标准 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(5): 368-371.
- [4] Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 1994, 9(8): 1137-1141.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 356-359.
- [6] 陈虎山. 补肾化瘀壮骨法治疗老年性骨质疏松症的临床研究 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [7] 刘维. 中西医结合风湿免疫病学 [M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2009: 404-409.
- [8] 柳承希, 任艳玲. 古代文献对骨质疏松症的认识 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2089-2092.
- [9] 洪东来, 区钰强. 补肾活血法改善原发性骨质疏松症生存质量及疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(11): 16-18.
- [10] 闵文, 黄桂成, 马勇. 补肾通络对原发性骨质疏松症中医证候影响的临床研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(5): 344-346.
- [11] 张萌萌, 毛未贤, 马倩倩, 等, 译. 骨代谢标志物在骨质疏松诊疗中的应用指南(2012 年版)(日本骨质疏松症学会制定) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(7): 645-657.
- [12] Nakamura T. Effect and role of teriparatide in the treatment of osteoporosis [J]. Clin Calcium, 2012, 22(3): 309-314.

Effects of Tonifying Kidney and Invigorating Blood Therapy in Treating 100 Senile Osteoporosis Patients: a Randomized Controlled Trial

LIU Wei, ZHANG Lei, WU Yuanhao

(First Affiliated hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT Objective To observe therapeutic effect and security of tonifying kidney and invigorating blood method to treat senile osteoporosis. **Methods** Totally 200 senile osteoporosis patients were randomized into treatment group and control group, with 100 patients in each group. The treatment group took traditional Chinese medicine of tonifying kidney and invigorating blood, one dose daily. The control group took alendronate sodium 70 mg, once a week, and calcium carbonate D3 tablets 600 mg, once per day. Two groups were treated for 24 weeks. Scores of syndrome, bone mineral density (BMD) of lumbar vertebra (L1-L4), BMD of left collum femoris, serum osteocalcin (BGP), bone alkaline phosphatase (BAP), I tropocollagen N-propeptide (PINP), tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP-5b), I collagen cross-linking C-peptide (CTX) and security index before and after treatment were compared between the two groups. Finally, the researchers evaluated the curative effect of Chinese medical syndrome after treatment. **Results** The treatment group had 92% curative effect of Chinese medical syndrome, significant higher than that of the control group (79%, $P < 0.05$). Score of syndrome, BMD of lumbar vertebra and collum femoris, BGP, BAP, TRACP-5b, PINP, CTX improved significantly after treatment in both groups ($P < 0.01$). After treatment the treatment group's score of syndrome, BMD of lumbar vertebra and collum femoris, BGP, BAP were superior to the control group ($P < 0.05$). No abnormal change of security index was found in both groups. **Conclusion** Tonifying kidney and invigorating blood may effectively enhance BMD in senile osteoporosis patients, and improve clinical symptoms. These effects may be related to effective regulation of metabolic balance of bone turnover.

Keywords senile osteoporosis; tonify kidney and invigorate blood; bone mineral density; randomized controlled trial (收稿日期: 2014-09-22; 修回日期: 2014-11-22)

编辑: 王利芬