

劲骨坚颗粒治疗原发性骨质疏松症 129 例临床观察

李跃华 薛 李 赵芳芳 朱倩倩 李 岩 杨虹婕

(中国中医科学院西苑医院老年病科, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

[摘要] **目的** 观察中药劲骨坚颗粒 1、2、3 号对肝肾不足、脾肾两虚、脾肾两虚兼血瘀型骨质疏松症的临床疗效及对相关骨代谢指标的影响。**方法** 对 210 例原发骨质疏松症患者进行中医辨证, 分别给予中药劲骨坚颗粒 1、2、3 号或钙尔奇 D, 观察 3 个月。观察患者治疗前后临床症状的改善、骨密度、骨代谢指标的变化及安全性指标。**结果** 中药组临床总有效率 89.9%, 对照组为 33.3%, 两组比较有统计学差异($P < 0.05$)。中药组患者各单项症状均有改善, 两组比较有统计学差异($P < 0.05$)。劲骨坚颗粒有降低酸性磷酸酶、骨保护素作用, 提高碱性磷酸酶、雌二醇、骨钙素、降钙素水平, 作用优于钙尔奇 D($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 劲骨坚颗粒 1、2、3 号治疗骨质疏松症临床疗效优于钙尔奇 D。

[关键词] 劲骨坚颗粒; 骨代谢; 原发性骨质疏松症

Effect of Jingujian Granule on 129 Primary Osteoporosis Cases

LI Yuehua, XUE Li, ZHAO Fangfang, ZHU Qianqian, LI Yan, YANG Hongjie

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 1000091)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Jingujian Granule (Granule for strengthening the bones) No. 1, 2, and 3 on primary osteoporosis in the TCM syndromes of liver-kidney deficiency, both spleen and kidney deficiency, and spleen and kidney deficiency accompanied with blood stasis, and the influence on the bone metabolism indices. **Methods** Totally 210 primary osteoporosis cases were differentiated according to the TCM differentiation and administered Jingujian Granule No. 1, 2, 3 or Caltrate D accordingly. The observation was carried out for 3 months on the improvement of clinical symptoms, changes in bone mineral density and bone metabolism indices, and safety indices. **Results** The total effective rate of Jingujian Granule No. 1, 2, and 3 was 89.92%, while that of Caltrate D was 33.3% ($P < 0.01$). The Chinese herbal medicine was better than Caltrate D in improving the symptoms ($P < 0.05$). Jingujian Granule had the functions to decrease acid phosphatase and osteoprotegerin, and increase alkaline phosphatase, estradiol, osteocalcin, and calcitonin, being more effective than Caltrate D ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Jingujian Granule is better in effect than Caltrate D for primary osteoporosis.

Key Words Jingujian Granule (Granule for strengthening the bones); Bone metabolism; Primary osteoporosis

骨质疏松症是以骨量减少、骨的微结构退化为特征, 致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。随着我国人口的老齡化, 骨质疏松症发生率逐渐上升。骨质疏松症已被列入国家重点攻关的老年三大疾病之一, 为寻求安全、有效、经济的药物, 我们根据老年人的特点以补肾、补肾健脾、补肾健脾兼活血立法, 分别组方劲骨坚颗粒 1、2、3 号, 治疗骨质疏松症 129 例, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《中国人骨质疏松症建议诊断标准》^[1]及《骨质疏松学》^[2]制定。

1.1.1 骨密度标准 参照文献^[3]制定, 以汉族妇女双能 X 线骨密度仪 (DEXA) 测量峰值骨量 ($M \pm SD$) 为正常参考值, 在目前尚无细分标准的情况下, 不同民

族、地区和性别可参照执行该标准。 $>M-1SD$: 正常。 $M-1SD \sim M-2SD$: 骨量减少。 $<M-2SD$ 以上: 骨质疏松症。 $<M-2SD$ 以上并伴有一处或多处骨折, 或 $<M-3SD$ 以上: 严重的骨质疏松症。

1.1.2 临床症状标准 周身疼痛, 腰背酸软, 下肢痿软无力、抽筋, 不能持重, 汗出, 身高变矮, 骨折等。

1.1.3 中医辨证分型标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定。①肾虚型: 周身骨痛, 腰背酸软疼痛, 抽筋, 眩晕耳鸣, 发脱齿摇眼花, 口干口渴汗出, 畏寒肢冷, 失眠多梦, 夜尿频, 小便清长, 舌红, 苔少, 脉沉细。②脾肾两虚型: 周身骨痛, 头晕耳鸣眼花, 发脱齿摇, 乏力短汗出, 倦怠失眠, 纳差、便溏或久泻不止, 夜尿频或小便清长, 面色㿔白无华, 舌淡或淡红, 舌体胖大, 边有齿痕, 苔少或无, 脉沉细无力。③脾肾两虚兼有血瘀型: 周身骨痛, 腰背酸软疼痛明显, 抽筋, 眩晕耳鸣, 发脱齿摇眼花, 纳差便溏, 夜尿频或小便清长, 肌肤干燥或甲错, 口唇色暗, 畏寒肢冷, 疼痛如针刺有定处,

夜间加重,多汗,舌淡或暗,有瘀点或瘀斑,苔白,脉沉细无力。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准的原发性骨质疏松症患者,年龄 45~80 岁。

1.3 排除标准

继发性骨质疏松症:有明确严重的原发疾病(如甲状腺功能亢进症、糖尿病、风湿病等)、肾性、营养性、血液性、药物、失用型、先天性所致的骨质疏松症。长期服用其他有关药物,不能立即停用。晚期畸形、残废、丧失劳动力;合并有心、脑、肝、肾脏衰竭和造血系统等严重疾病患者。

1.4 一般资料

病例来源于 2007 年 1 月~2009 年 6 月中国中医科学院西苑医院老年病中心骨质疏松症专病门诊和住院患者,共 210 例。男性 49 例,女性 161 例,年龄 55~80 岁,平均(67.90±18.11)岁。病程 3~20 年,平均(7.10±9.23)年。按 2:1 比例随机区组编号将患者分为中医辨证治疗组(中药组)和西药对照组(西药组)。210 例患者中 30 例脱落。脱落原因:1 例心悸、5 例胃部不适、9 例口干、3 例大便秘结,12 例未按时复查。中药组 140 例,脱落 11 例,129 例患者中肾虚型 10 例,脾肾两虚型 29 例,脾肾两虚兼血瘀 90 例;男性 26 例,女性 104 例;平均年龄(69.19±0.64)岁;骨密度为(-3.20±0.16)。西药组 70 例,脱落 19 例,51 例患者中男性 16 例,女性 35 例;平均年龄(68.71±1.11)岁;骨密度为(-3.13±0.26)。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

中药组:①肾虚型:治法:滋补肝肾,壮骨生髓。方药:劲骨坚颗粒 1 号(中国中医科学院西苑医院药厂生产,每袋 8g,相当于生药 20g),药物组成:熟地黄 10g,山茱萸 6g,菟丝子 10g,盐龟甲 6g,怀牛膝 10g,骨碎补 15g,杜仲 15g 等。用法用量:每日 2 次,早晚分服,每次 1 袋。②脾肾两虚型:治法:补肾健脾,壮骨生髓。方药:劲骨坚颗粒 2 号(中国中医科学院西苑医院药厂生产,每袋 10g,相当于生药 26g)。药物组成:补骨脂 10g,杜仲 15g,怀牛膝 10g,党参 10g,白术 12g 等。用法用量:每日 2 次,早晚分服,每次 1 袋。③脾肾两虚兼有血瘀型:治法:补肾壮骨,健脾活血化瘀。方药:劲骨坚颗粒 3 号(中国中医科学院西苑医院药厂生产,每袋 10g,相当于生药 26g)。药物组成:杜仲 10g,骨碎补 15g,川牛膝、怀牛膝各 8g,细辛 3g,白术 6g,川芎 10g。用法用量:每日 2 次,

早晚分服,每次 1 袋。

西药组:钙尔奇 D 片(惠氏制药有限公司,批号:0703353) 600mg,每日 1 次,睡前温水送服。

两组均 3 个月为 1 个疗程,在此期间进行 1~2 次随访,3 个月后复查。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 临床症状的改善 主要以采用症状评分形式,参考《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定。

2.2.2 骨密度 DEXA 骨密度仪(Lexxos 型):两组治疗前后测量患者腰椎 L2~L4 的骨密度,取 L2~L4 的均值。

2.2.3 骨代谢指标 酸性磷酸酶(ACP)、碱性磷酸酶(ALP)采用速滤法测定。骨钙素(Osteoc)、骨形态发生蛋白(BMP)、降钙素(CT)、骨保护素(OPG)、睾酮(T)、雌二醇(E₂)采用电化学发光法测定。

2.2.4 安全性指标 治疗前后各记录患者的血压、心电图、血常规、尿常规、肝功能、肾功能 1 次,进行对比。

2.3 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定。中医临床症状改善:计算公式^[3](尼莫地平法) [(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分] × 100%。显效:症状改善明显,病情的轻重程度积分下降 ≥ 2/3。有效:症状改善,病情的轻重程度积分下降 ≥ 1/3 但 < 2/3。无效:症状无改善,或加重,积分下降 < 1/3。单项中医症状改善率 = (治疗后中医症状改善例数/治疗前症状例数) × 100%

2.4 统计学方法

选用 SPSS 13.0 软件进行统计,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者中医临床症状改善总积分比较

表 1 示,治疗后 2 组患者中医临床症状积分与本组治疗前比较均有统计学差异($P<0.01$ 或 $P<0.05$),两组治疗后比较,中药组作用优于西药组,有统计学差异($P<0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后中医症状积分变化比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
中药组	129	24.34±0.88	12.25±0.61**
西药组	51	22.49±1.25	18.64±1.11*△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与中药组治疗后比较,△ $P<0.05$

3.2 两组患者骨质疏松主要症状单项积分比较

表 2 示,中药组在改善骨痛、腰背疼痛、腿抽筋、下

表2 两组患者治疗前后主要症状积分变化比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	骨痛	腰背酸痛	腿抽筋	下肢痿软	不能持重	多汗
中药组	治疗前	3.79±0.16(106)	3.49±0.17(102)	3.03±0.16(103)	2.77±0.16(101)	2.65±0.17(94)	2.05±0.18(77)
	治疗后	1.68±0.14**△ (106)	1.58±0.14**△ (102)	1.18±0.12**△ (103)	1.56±0.12*△△ (101)	1.52±0.11*△△ (94)	1.21±0.12**△ (77)
西药组	治疗前	4.05±0.29(42)	3.70±0.24(42)	3.25±0.26(41)	2.88±0.22(38)	1.43±0.23(37)	1.15±0.20(27)
	治疗后	3.55±0.27*(42)	3.20±0.20(42)	2.25±0.27*(41)	2.75±0.21(38)	1.28±0.17(37)	0.95±0.18(27)

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与中药组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.05$;括号内为例数

肢萎软、不能持重及多汗症状上均有显著效果,治疗前后比较有统计学差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$);而西药组改善骨痛、腿抽筋两症状有效($P<0.05$),对其他症状无明显改善作用。治疗后两组间比较各症状积分均有统计学差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。说明劲骨坚颗粒1、2、3号能改善骨质疏松症患者的诸多躯体症状作用广泛,改善疼痛尤为显著。

3.3 两组患者单项症状改善情况比较

表3示,中药组患者各单项症状均有改善,两组间比较有统计学差异($P<0.05$),说明中药治疗可全面改善患者的症状,作用优于西药组。

表3 两组患者单项症状改善率比较

症状	中药组(129例)		西药组(51例)	
	治疗前(例)	改善情况(例)	治疗前(例)	改善情况(例)
骨痛	106	85(80.19)*	42	14(33.33)
腰背酸痛	102	79(77.45)*	42	12(28.57)
腿抽筋	103	78(75.73)*	41	18(43.90)
下肢痿软	101	62(61.38)*	38	9(23.68)
不能持重	94	65(69.15)*	37	9(24.32)
出汗	77	49(65.63)*	27	10(37.03)
头晕目眩	70	58(74.28)*	34	8(23.53)
耳聋耳鸣	65	45(69.23)*	26	0
发脱齿摇	50	30(60.00)*	19	2(10.52)
夜尿频	63	50(79.36)*	17	1(0.58)
神疲乏力	48	40(83.33)*	18	6(13.33)
食少纳呆	44	36(81.80)*	14	0
饭后腹胀/腕闷	32	28(87.55)*	14	0
便溏/排便无力	54	48(88.89)*	28	8(28.57)
畏寒肢冷	52	41(77.35)*	22	0
肢体麻木	27	19(70.40)*	8	0

注:与西药组同症状比较,* $P<0.05$

3.4 两组患者临床疗效比较

中药组129例中显效23例占17.8%,有效93例占72.1%,无效13例占10.1%,总有效率为89.9%;西药组51例中有效17例占33.3%,无效34例占66.7%,总有效率为33.3%,中药组疗效优于西药组($P<0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后骨密度变化比较

表4示,两组治疗后患者的骨密度均有升高的趋势,但无统计学意义($P>0.05$),其原因一方面是由于老年患者骨量变化非常困难,正常情况随着年龄的增加骨量逐渐降低,对于骨质疏松症患者,治疗期间骨量

不下降就是进步;另一方面是由于疗程较短,骨量不能在短时间内发生变化。

表4 两组患者治疗前后组骨密度变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
中药组	129	-3.20±0.16	-3.07±0.12
西药组	51	-3.13±0.26	-3.10±0.27

3.6 两组患者治疗前后骨代谢指标变化比较

表5示,劲骨坚颗粒能降低患者ACP、OPG水平,提高ALP、Osteoc、CT、E₂水平,治疗前后比较有统计学差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。钙尔奇D对OPG有一定的降低作用($P<0.05$)。两组患者治疗前后BMP水平无显著变化。中药组能降低ACP、OPG水平,提高ALP、Osteoc、CT水平,作用均优于西药组($P<0.01$ 或 $P<0.05$),说明中药较西药的作用环节和靶点更多。

3.7 两组患者不良反应比较

中药组有11例患者服药后口干,5例胃部不适,2例便秘,1例心悸;西药组9例胃部不适,1例大便秘结。分析原因,可能与劲骨坚颗粒组方以补肾健脾温阳为主,温补药物会出现口干、便秘、心悸、胃部不适。而钙尔奇D是因为钙制剂不易消化引起胃部不适和便秘,部分患者不能耐受本药物而改用其他药物治疗,也有部分患者一直维持治疗。两组患者均未出现肝肾功能异常情况。

4 讨论

骨质疏松症属中医“骨痿”、“骨痹”、“骨枯”范畴,其病位在骨,根据老年人骨质疏松患病率与肾虚关系的调查研究发现,肾虚衰老症状与骨质疏松的发生具有高度的一致性,89.92%肾虚表现患者有骨质疏松症^[4],因此从肾论治骨质疏松症已成为医家共识。我们在临床观察中发现,大多数骨质疏松症患者有脾虚症状,一方面原因是患者本身是脾虚体质,多种食物不能吃即偏食,或稍有不慎则腹泻,胃肠道功能差,因此影响了多种人体必需的骨矿物质的吸收,而发生骨质疏松。还有一方面是骨质疏松症患病日久,出现周身乏力、气短懒言不能持重、影响活动,出现一系列脾虚症状,因此,健脾法也是治疗骨质疏松症的重要方法。人

表 5 两组患者治疗前后骨代谢指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ACP(u/L)	OPG(pg/ml)	ALP(u/L)	Osteoc(ng/ml)	E ₂ (pmol/L)	CT(pg/ml)	BMP(pg/ml)
中药组	治疗前	5.26±0.18	27.18±2.51	73.26±1.18	17.96±0.59	24.01±2.11	45.69±12.61	10.07±1.19
	治疗后	4.23±0.14**△	16.79±1.99**△	88.55±2.71**△	20.09±0.83*△	44.89±4.95**△△	63.21±23.78**△	10.63±1.16
西药组	治疗前	5.98±0.48	28.30±7.01	73.97±4.38	16.68±1.34	26.63±4.72	47.38±65.81	12.23±2.34
	治疗后	5.66±0.41	20.15±7.44*	74.12±4.49	18.88±2.58	27.07±2.95	41.23±12.97	12.34±4.46

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与西药组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

体衰老过程是气血虚弱过程,气虚则运血无力,骨骼微循环障碍造成瘀血,骨营养不良渐成骨质疏松,而骨质疏松行成骨内压增高,骨小梁变细、数目减少,残存骨小梁负荷过重,超出了其强度范围,导致骨小梁微骨折,因此瘀血既是本病的重要的病理基础,也是本病的病理产物。所以我们针对不同患者的体质和表现,制定了相对个体化的治疗方案。

ACP 在骨吸收时,破骨细胞附着在骨的表面,分泌的酸和蛋白酶在骨基质与破骨细胞之间形成一个空隙。女性绝经期以后,由于卵巢功能减退,内源性雌激素分泌减少,骨重建失衡,骨吸收大于骨形成,血清 ACP 显著增高。衰老引起的原发骨质疏松症患者,血清中 ACP 浓度也显著增加,且与骨密度呈显著负相关。OPG 也是骨吸收指标,OPG 的血清浓度与年龄、骨转换率成正比,与骨量成反比。本项研究显示,劲骨坚颗粒 1、2、3 号对 ACP、OPG 水平有明显的降低作用,说明劲骨坚颗粒是通过抑制骨质疏松症患者的骨吸收达到治疗骨质疏松症的目的。CT 是人体甲状旁腺分泌的一种激素,其生理功能是抑制破骨细胞的活性,当身体 CT 不足时会出现骨吸收活跃。本研究显示劲骨坚颗粒还有有升高 CT 水平的作用。

BGP 又称 γ -羧基谷氨酸蛋白,主要由成骨细胞产生和分泌,在新骨形成时,与羟磷灰石的钙离子螯合,沉积于骨基质中,是骨形成的特异性指标,可直接反映骨形成的状况,Osteoc 含量升高,直接反映成骨细胞的活性。骨源性 ALP 由成骨细胞合成,成骨细胞中含有大量的骨源性 ALP,其主要集中在骨化部位,当成骨细胞增生活跃时,成骨细胞分泌骨源性 ALP 入血,造成血中 ALP 活性升高,因此测定 ALP 活性可准确反映骨形成的活跃程度。研究显示,劲骨坚颗粒 1、2、3 号能明显提高 CT 水平、ALP 水平,提示其既可以抑制骨吸收,又能促进骨形成,还可以提高激素水平,对骨质疏松症患者作用是多环节多靶点的,较西药钙尔奇 D 功效更全面。

骨质疏松症形成既有骨吸收活跃,也有骨形成低下,西药治疗有基础治疗的钙制剂和钙吸收促进剂维生素 D;骨吸收抑制剂和骨形成促进剂。一方面老年人

往往胃肠道功能低下不能耐受多种药物,另一方面多种药物又加重了老年人的肝肾负担。骨质疏松症患者多为老年人,每个人的体质不尽相同,临床症状有畏寒肢冷者,也有五心烦热者,有腰膝酸软,也有周身乏力、腹胀便溏等,中医辨证个体化治疗,根据患者症状分别治疗,更有针对性,临床疗效更好,即可以改善骨质疏松症的主要症状,也可以改善其他躯体症状。我们观察到劲骨坚颗粒 1、2、3 号对骨质疏松症患者引起的疼痛有较好的改善作用,对患者的阳虚症状改善明显,对脾胃功能虚弱患者均有较好的改善和调整作用,而且对患者的主要症状的改善率明显高于钙尔奇 D。表明中医辨证个体化治疗骨质疏松症更具有优势。

参考文献

[1]中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组·中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)[J]·中国骨质疏松杂志,2000,6(1):1-3.
[2]刘忠厚·骨质疏松学[M]·北京:科学出版社,1998:162.
[3]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,2002:3.
[4]李跃华,董元龙·老年人骨质疏松患病率与肾虚证型关系的调查[J]·中国中西医结合杂志,1995,15(6):366-367.
(收稿日期:2009-09-24;修回日期:2010-01-08)
[编辑:叶晨]

第十一次全国特色医疗名医学术交流会暨肾病糖尿病脾胃病论坛

为了交流推广中医药中西医结合治疗肾病、糖尿病脾胃病和常见病多发病疑难杂症的特色医疗经验,本次会议由北京聚医杰医药科学研究院、中国医疗卫生信息网等单位主办,定于2010年9月中旬在江西庐山召开,特邀请各级中医、中西医结合名医、乡村医生、民间中医中的研究者和特色医疗名医参会交流。
1. 会议内容:(1) 专家讲座:拟特邀全国著名中医肾病专家、湖北省中医院肾内科主任王小琴博士;全国著名糖尿病研究专家、中国中医科学院广安门医院全小林教授、全国著名中医脾胃病专家、陕西省中医药研究院洪文旭主任医师、湖北省中医院消化内科主任叶松教授等专家莅临作专题学术讲座。(2) 学术交流:会议代表交流在肾病、糖尿病、脾胃病及疑难病、常见多发病等方面的特色疗法经验。(3) 表彰优秀的特色医疗名医和优秀的特色医疗学术成果。2. 征文要求:中医药中西医结合治疗肾病、糖尿病、脾胃病及疑难病常见多发病等方面的经验均可,题材不限。论文须打印,付200字内作者简介。3. 会议颁发:(1) 国家继续教育学分证书;(2) 优秀论文或特色医疗学术成果证书;(3) 评选优秀者授予“中国特色医疗名医”等荣誉;(4) 经验资料及纪念品等。4. 会议费用:每位代表须交报名费200元,会务费750元,食宿、参观统一安排,费用自理,可统一开票。有论文发表者另交版面费350元。5. 报名方法:请将论文(无论文者也可报名)作者1寸像片4张(写明姓名)及报名表于8月31日前寄至北京市100036-98信箱会务组叶晨收,邮编:100036,或发Email:100036-98@163.com,详情登录www.zgtsyl.com,联系电话:010-63772051、13366005273。