

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.09.009

临床研究

归龟壮骨片治疗女性绝经后骨质疏松症 肾阴阳两虚证腰背痛患者 150 例 ——随机、双盲、安慰剂对照临床研究

詹炜祎, 刘光明, 杨佳裕, 季伟, 孙波✉

上海市黄浦区香山中医医院, 上海市复兴中路 528 号, 200020

[摘要] **目的** 观察归龟壮骨片治疗女性绝经后骨质疏松症肾阴阳两虚证腰背痛患者的临床疗效及安全性。**方法** 采用随机、双盲、安慰剂对照的设计方法, 将 150 例绝经后骨质疏松症肾阴阳两虚证患者按照 2:1 比例随机分为治疗组 (100 例) 和对照组 (50 例)。两组患者均给予钙尔奇 D 片口服, 每天 600 mg; 治疗组加服归龟壮骨片, 对照组加服归龟壮骨片模拟剂, 均每天 3 次, 每次 1.5 g, 连续服用 3 个月。分别在治疗前, 治疗 1、2、3 个月, 随访 6 个月时比较两组患者疼痛视觉模拟 (VAS) 评分、临床常见症状积分, 并在治疗前、随访 6 个月时比较两组患者骨密度、骨代谢指标 [包括血钙 (Ca)、血磷 (P)、I 型胶原 N 端前肽 (PINP)、I 型胶原 β 降解产物 (β -CTx)、25 羟维生素 D (25-OH-VitD)、碱性磷酸酶 (ALP)、骨钙素 (BGP)] 水平。**结果** 治疗组临床常见症状疗效总有效率 (96.88%) 高于对照组 (59.57%, $P<0.05$)。两组治疗后 1、2、3 个月及随访时的临床常见症状积分与治疗前比较均明显降低 ($P<0.05$)。治疗组治疗后不同时间与过去时间点的两两比较均明显降低 ($P<0.05$); 对照组腰背疼痛、腰膝酸软无力治疗 3 个月较治疗 1 个月、随访时较治疗 1 个月及 2 个月均明显降低 ($P<0.05$), 而下肢抽筋、步履艰难、持重困难治疗后不同时间与过去时间点的两两比较均明显降低 ($P<0.05$)。治疗 2 个月、3 个月、随访时, 治疗组腰背疼痛、腰膝酸软无力、下肢抽筋积分均低于对照组同期 ($P<0.05$)。两组治疗后 1 个月、2 个月、3 个月、随访时的 VAS 评分与治疗前比较均明显降低 ($P<0.05$)。治疗组治疗后不同时间 VAS 评分与过去时间点的两两比较均明显降低 ($P<0.05$); 对照组治疗 3 个月、随访时 VAS 评分与过去时间点的两两比较均明显降低 ($P<0.05$)。治疗 2 个月、3 个月、随访时, 治疗组 VAS 评分均低于对照组同期 ($P<0.05$)。两组随访时各骨代谢指标与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗组随访时 P、PINP、 β -CTx、BGP 与对照组比较均有升高 ($P<0.05$)。**结论** 归龟壮骨片可改善绝经后骨质疏松症肾阴阳两虚证性腰背痛患者的临床症状, 安全性较高, 且可维持骨密度不降低。

[关键词] 绝经后骨质疏松症; 肾阴阳两虚证; 腰背痛; 随机对照研究; 归龟壮骨片

骨质疏松症 (osteoporosis) 是最常见的骨骼疾病, 是一种以骨量低、骨组织微结构损坏导致脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病^[1]。其中绝经后女性患病率明显增高^[2]。腰背疼痛为绝经后骨质疏松症患者早期最常见的临床症状, 性质大多数为钝痛, 多向两边棘旁分散, 可有腰部、臀部及大腿后侧部位疼痛^[3], 部分患者因腰背疼痛明显长

期服用止痛药, 但治疗效果有限, 并易发生胃肠道不适、肝功能损害等不良反应。因此在以双磷酸盐类药物提高患者骨量的同时, 寻求安全有效的治疗方法, 对提高绝经后骨质疏松症患者的生活质量就显得尤为重要。归龟壮骨片是国家级非物质文化遗产——施氏伤科疗法的长期临床经验总结, 具有强筋骨、温肾滋阴、活血通络的作用, 主要用于原发性骨质疏松症的治疗^[4]。本研究观察归龟壮骨片治疗女性绝经后骨质疏松症肾阴阳两虚证腰背痛患

基金项目: 上海市卫生健康委员会中医药科研项目 (2020LQ004)

✉ 通讯作者: sunbosy@126.com

者的临床疗效及安全性,旨在为临床应用提供依据。本临床试验方案通过中国注册临床试验伦理委员会审批(伦理审查文号:ChiECRCT20200252),并在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR2000040592)。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准:参照《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[1]中绝经后骨质疏松症的诊断标准制定。

中医辨证标准:参照《中药新药治疗原发性骨质疏松症临床研究技术指导原则》^[5]并结合临床实际辨证为肾阴阳两虚证。主症:腰背部疼痛;次症:腰膝酸软无力,下肢抽筋,步履艰难,持重困难,浮肿,腰以下为甚,按之凹陷不起,眩晕耳鸣,五心烦热,失眠多梦,小便频多,且经少或经绝,舌淡或红少津,苔白或少苔,脉沉。腰背部疼痛为必备症状,同时兼有次症2项或以上、舌脉支持者即可诊断。

1.2 纳入标准

1)符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;2)年龄45~75岁,且自然绝经1年以上;3)腰背部疼痛,3分≤疼痛视觉模拟(VAS)评分^[6]≤8分;4)患者签署知情同意书,愿意接受检查、治疗并能配合随访。

1.3 排除标准

1)已知对钙尔奇D或归龟壮骨片中的药物成分过敏;2)其他原因引起的腰痛患者,如有腰椎骨折、腰椎滑脱、强直性脊柱炎、腰椎管狭窄症、腰椎间盘突出症、腰肌劳损等疾病引起的非骨质疏松性腰痛;3)其他严重疾病影响骨代谢者;4)长期同时服用其他影响骨代谢的药物,不能立即停用者;5)近3个月内参加过或正在参加其他临床试验者。

1.4 脱落标准

未完成本研究方案所规定的内容和观察周期(无论何时因何退出)的受试者。

1.5 一般资料

本研究150例患者均来自2020年9月1日至2021年2月28日上海市黄浦区香山中医医院门诊,其中治疗组100例,对照组50例。治疗组年龄45~75岁,平均(65.97±4.84)岁;体重指数(BMI)(22.50±2.52) kg/m²。对照组年龄45~75岁,平均(65.10±5.78)岁;BMI(22.38±3.19) kg/m²。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 研究设计

本研究采用随机、双盲、安慰剂对照的试验设计方案,因以安慰剂作为对照组,考虑伦理因素,故增加研究组样本量,比例为2:1。采用优效性检验,根据上海市黄浦区香山中医医院前期研究结果^[4]及临床观察,治疗组VAS评分均数 $\mu_r=2.2$,对照组VAS评分均数 $\mu_c=3$,优效性界值 $\Delta=0.1$,标准差 $\sigma=1.6$, $K=1$ 。设定检验水准 $\alpha=0.05$, $\beta=0.1$,治疗组与对照组比例为2:1,根据PASS 15软件分析,并基于 t 分布进行近似计算,样本量校正基于Pooled variance方法,考虑20%脱落率,故纳入研究150例,治疗组100例,对照组50例。

随机方法是基于计算机随机(www.randomizer.org)产生的随机数字将患者随机分配到两组中。

盲法设置:1)设盲的工作由研究负责人、单位医务负责人、统计人员共同完成,对药物、应急信封进行包装分配。2)盲底一式两份,保存于研究负责人及上海市黄浦区香山中医医院医务科。3)盲态审核中考虑是否需剔除某些受试者或某些数据;是否需定义离群值;是否需在统计模型中加入某些影响因素作为协变量,以上任何决定都需用文件形式记录下来,盲态审核后数据将予以锁定。

破盲规定:1)在严重不良事件发生的紧急情况下,研究者需要明确患者所用的药物,可紧急破盲。2)当数据全部录入后,并经过检查、确认、审核后,锁定数据库,由负责人、统计分析人员和医务科负责人共同揭盲,确认分组情况,完成统计分析。

2.2 治疗方法

参照文献^[5],两组患者基础用药均为口服钙尔奇D片(每片600 mg,苏惠氏-百宫制药有限公司,国药准字H10950029),每日1片。

治疗组:在钙尔奇D片的基础上加用归龟壮骨片(主要成分:淫羊藿、巴戟天、炒补骨脂、炒益智仁、丹参、当归、威灵仙、紫河车、龟甲胶、知母、制狗脊。每片0.3 g,由上海市黄浦区香山中医医院委托上海宝龙药业有限公司配制,沪药制字:Z05100134)口服,每日3次,每次5片。

对照组:在钙尔奇D片的基础上加用归龟壮骨片模拟剂(由上海市黄浦区香山中医医院药剂科委托由上海宝龙药业有限公司配制,主要由蔗糖、淀粉、纯化水、乙醇、硬脂酸镁、滑石粉、薄膜包衣等预混剂组成。要求安慰剂应不含研究药物的有效成分,其颜色、味道、气味、重量与归龟壮骨片相

似)口服,每日3次,每次5片。

两组患者在研究期间均不可服用其他与绝经后骨质疏松症相关的药物。

两组治疗时间为3个月,治疗结束后随访3个月。

2.3 观察指标

2.3.1 骨密度 治疗前和随访时分别采用GE 双能X射线骨密度仪 Prodigy Advance (美国通用电气公司生产)测量腰椎和髋部骨密度及T值。

2.3.2 疼痛视觉模拟(VAS)评分 参照文献[6]方法分别于治疗前及治疗1、2、3个月和随访时分别测量VAS评分。

2.3.3 生物样本检测 分别于治疗前和随访时采用日立7180全自动生化分析仪及罗氏E411全自动电化学发光分析仪。检测骨代谢指标[血钙(Ca)、血磷(P)、I型原胶原N端前肽(PINP)、I型胶原β降解产物(β-CTX)、25羟维生素D(25-OH-VitD)、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)]。

2.3.4 临床常见症状积分 参照文献[5]有关标准,记录治疗前及治疗1、2、3个月和随访时计分,以疼痛为主症,以腰膝酸软无力、下肢抽筋、步履艰难、持重困难为次症。

2.4 疗效标准

参照《中药新药治疗原发性骨质疏松症临床研究技术指导原则》^[5],以临床常见症状积分值变化率为主要疗效指标,根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]制定临床常见症状疗效标准。治愈:症状、体征消失或基本消失,证候积分减分率≥95%;显效:症状、体征明显改善,证候积分减分率≥70%但<95%;有效:症状、体征均有好转,证候积分减分率≥30%但<70%;无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减分率<30%。计算公式为尼莫地平法:证候积分减分率

=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%。

2.5 安全性指标

治疗前后分别检测血常规及肝功能、肾功能,及时记录不良反应。

2.6 统计学方法

采用SPSS 21.0 统计学软件。基线均衡性分析采用FAS集分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验或Wilcoxon秩和检验处理,治疗前后的组内比较采用配对t检验;等级资料采用卡方检验处理。以P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

治疗组脱落4例(其中2例因无法联系未能完成随访,1例因跌倒致腰椎骨折行手术治疗,1例因服药后胃脘嘈杂而自行停药),对照组脱落3例(均因无法联系未能完成随访)。最终治疗组完成96例,对照组完成47例。

3.1 两组患者治疗前及随访时骨密度比较

表1示,两组治疗前骨密度比较差异均无统计学意义(P>0.05)。两组随访时与治疗前比较差异无统计学意义(P>0.05)。两组随访时比较差异无统计学意义(P>0.05)。

3.2 两组患者治疗前后不同时间VAS评分比较

表2示,两组治疗前VAS评分比较差异均无统计学意义(P>0.05)。两组治疗后不同时间的VAS评分与治疗前比较均明显降低,差异均有统计学意义(P<0.05)。治疗组治疗后不同时间的VAS评分与过去时间点的两两比较均明显降低,差异均有统计学意义(P<0.05);对照组治疗3个月、随访时与过去时间点的两两比较均明显降低,差异均有统计学意义(P<0.05)。治疗2个月、3个月、随访时,治疗组VAS评分均低于对照组同期,差异均有统计学意义(P<0.05)。

表1 两组女性绝经后骨质疏松症肾阴阳两虚证腰背痛患者治疗前及随访时骨密度变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	腰椎骨密度(g/cm ²)	腰椎骨密度T值	髋部骨密度(g/cm ²)	髋部骨密度T值
治疗组	治疗前	96	0.73±0.09	-2.87±0.86	0.66±0.09	-2.32±0.71
	随访时	96	0.75±0.09	-2.73±0.80	0.68±0.09	-2.18±0.80
对照组	治疗前	47	0.71±0.08	-2.97±0.80	0.68±0.15	-2.15±1.02
	随访时	47	0.73±0.08	-2.93±0.70	0.66±0.25	-2.09±1.01

表2 两组女性绝经后骨质疏松症肾阴阳两虚证腰背痛患者治疗前后不同时间及随访时VAS评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗1个月	治疗2个月	治疗3个月	随访时
治疗组	96	6.02±0.87	5.67±0.72 ^{a)}	4.85±0.77 ^{a) b) c)}	3.99±0.76 ^{a) b) c) e)}	2.39±0.84 ^{a) b) c) d) e)}
对照组	47	5.98±1.01	5.72±0.95 ^{a)}	5.45±0.80 ^{a)}	5.02±0.79 ^{a) b) c)}	4.43±0.83 ^{a) b) c) d)}

注: a) 与本组治疗前比较, P<0.05, b) 与本组治疗1个月比较, P<0.05, c) 与本组治疗2个月比较, P<0.05, d) 与本组治疗3个月比较, P<0.05, e) 与对照组治疗后同时间比较, P<0.05。

3.3 两组患者治疗前后骨代谢指标比较

表 3 示, 两组治疗前除 P、 β -CTx, 其余骨代谢指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组随访时各骨代谢指标与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗组随访时 P、PINP、 β -CTx、BGP 与对照组比较均有升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

3.4 两组患者治疗前及治疗后不同时间临床常见症状积分比较

表 4 示, 两组治疗前各临床常见症状积分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗后不同时间的临床常见症状积分与治疗前比较均明显降低 ($P<0.05$)。治疗组治疗后不同时间的临床常见症状积分与过去时间点的两两比较均明显降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 而对照组腰背疼痛、腰膝酸软无力治疗 3 个月较治疗 1 个月、随访时较治疗 1 个月及 2 个月明显降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 而下肢抽筋、步履艰难、持重困难治疗后不同时间与过去时间点的两两比较均明显降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。组间比较, 治疗 2、3 个月及随访时, 治疗组腰背

疼痛、腰膝酸软无力、下肢抽筋积分均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

3.5 两组患者临床常见症状疗效比较

表 5 示, 两组患者临床常见症状疗效比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 治疗组疗效优于对照组。

表 5 两组治疗绝经后骨质疏松症肾阴阳两虚证性腰背痛患者临床常见症状疗效比较 [例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	96	0	12(12.50)	81(84.38)	3(3.12)	93(96.88)
对照组	47	0	0	28(59.57)	19(40.43)	28(59.57)

3.6 两组患者安全性指标比较

两组患者治疗前后血常规及肝肾功能指标均未发现明显异常, 两组患者治疗期间均未出现严重不良事件。

4 讨论

在中医理论指导下, 施氏伤科结合现代医学研究成果, 经过多年临床实践, 对于骨质疏松症的治疗形成了一套临床行之有效的办法。中医学认为肾主骨, 这是因为肾主藏精, 而精能生髓, 髓居骨中, 骨赖髓得以充养。我们认为绝经后骨质疏松症的发病与肾之精气亏虚有着十分密切的关系。妇女

表 3 两组女性绝经后骨质疏松症肾阴阳两虚证腰背痛患者治疗前及随访时骨代谢指标变化的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	Ca/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	P/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	PINP/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$	β -CTx/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$	25-OH-VitD/ $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$	ALP/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	BGP/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
治疗组	治疗前	96	2.28 $\pm$ 0.12	1.15 $\pm$ 0.15 ^{a)}	49.91 $\pm$ 21.44	0.31 $\pm$ 0.15 ^{a)}	24.13 $\pm$ 8.21	79.00 $\pm$ 23.63	17.34 $\pm$ 9.62
	随访时	96	2.33 $\pm$ 0.10 ^{b)}	1.06 $\pm$ 0.13 ^{b) a)}	25.67 $\pm$ 15.26 ^{b) a)}	0.19 $\pm$ 0.15 ^{b) a)}	26.11 $\pm$ 6.77 ^{b)}	61.39 $\pm$ 15.88 ^{b)}	14.26 $\pm$ 6.69 ^{b) a)}
对照组	治疗前	47	2.26 $\pm$ 0.11	1.10 $\pm$ 0.12	48.87 $\pm$ 12.81	0.25 $\pm$ 0.08	23.71 $\pm$ 7.67	80.60 $\pm$ 18.33	14.50 $\pm$ 5.14
	随访时	47	2.35 $\pm$ 0.10 ^{b)}	0.96 $\pm$ 0.12 ^{b)}	17.93 $\pm$ 5.90 ^{b)}	0.13 $\pm$ 0.09 ^{b)}	26.03 $\pm$ 5.19 ^{b)}	63.30 $\pm$ 14.38 ^{b)}	11.49 $\pm$ 3.90 ^{b)}

注: Ca, 血钙; P, 血磷; PINP, I 型胶原 N 端前肽; β -CTx, I 型胶原 β 降解产物; 25-OH-VitD, 25 羟维生素 D; ALP, 碱性磷酸酶; BGP, 骨钙素。

a) 与对照组同时间比较, $P<0.05$; b) 与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表 4 两组女性绝经后骨质疏松症肾阴阳两虚证性腰背痛患者治疗前后不同时间及随访时临床常见症状积分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	腰背疼痛 (得分 $\times 3$)	腰膝酸软无力 (得分 $\times 2$)	下肢抽筋 (得分 $\times 2$)	步履艰难 (得分 $\times 1$)	持重困难 (得分 $\times 1$)
治疗组	治疗前	96	8.25 $\pm$ 1.31	5.58 $\pm$ 0.82	5.50 $\pm$ 0.87	1.82 $\pm$ 0.54	1.66 $\pm$ 0.48
	治疗 1 个月	96	7.97 $\pm$ 1.43 ^{a)}	5.35 $\pm$ 0.94 ^{a)}	5.17 $\pm$ 0.99 ^{a)}	1.70 $\pm$ 0.51 ^{a)}	1.51 $\pm$ 0.50 ^{a)}
	治疗 2 个月	96	6.69 $\pm$ 1.60 ^{a) b) c) e)}	4.46 $\pm$ 1.07 ^{a) b) c) e)}	4.38 $\pm$ 1.02 ^{a) b) c) e)}	1.39 $\pm$ 0.53 ^{a) b) c)}	1.18 $\pm$ 0.48 ^{a) b)}
	治疗 3 个月	96	4.56 $\pm$ 1.51 ^{a) b) c) e)}	3.77 $\pm$ 1.00 ^{a) b) c) e)}	3.50 $\pm$ 0.96 ^{a) b) c) e)}	0.94 $\pm$ 0.50 ^{a) b) c) e)}	0.81 $\pm$ 0.47 ^{a) b) c) e)}
	随访时	96	2.84 $\pm$ 1.33 ^{a) b) c) d) e)}	3.31 $\pm$ 0.96 ^{a) b) c) d) e)}	2.88 $\pm$ 1.00 ^{a) b) c) d) e)}	0.73 $\pm$ 0.45 ^{a) b) c) d) e)}	0.57 $\pm$ 0.50 ^{a) b) c) d) e)}
	对照组	47	8.23 $\pm$ 1.32	5.83 $\pm$ 0.56	5.70 $\pm$ 0.72	1.74 $\pm$ 0.61	1.57 $\pm$ 0.50
对照组	治疗 1 个月	47	7.91 $\pm$ 1.46 ^{a)}	5.45 $\pm$ 0.90 ^{a)}	5.32 $\pm$ 0.96 ^{a)}	1.62 $\pm$ 0.49 ^{a)}	1.47 $\pm$ 0.50 ^{a)}
	治疗 2 个月	47	7.47 $\pm$ 1.52 ^{a)}	5.11 $\pm$ 1.01 ^{a)}	4.81 $\pm$ 0.99 ^{a) b)}	1.36 $\pm$ 0.49 ^{a) b)}	1.06 $\pm$ 0.39 ^{a) b)}
	治疗 3 个月	47	7.02 $\pm$ 1.44 ^{a) b)}	4.72 $\pm$ 1.06 ^{a) b)}	4.30 $\pm$ 1.10 ^{a) b) c)}	1.09 $\pm$ 0.55 ^{a) b) c)}	0.83 $\pm$ 0.38 ^{a) b) c)}
	随访时	47	6.77 $\pm$ 1.32 ^{a) b) c) e)}	4.17 $\pm$ 1.09 ^{a) b) c) d)}	3.45 $\pm$ 1.00 ^{a) b) c) d)}	0.68 $\pm$ 0.47 ^{a) b) c) d)}	0.47 $\pm$ 0.50 ^{a) b) c) d)}

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与本组治疗 1 个月比较, $P<0.05$; c) 与本组治疗 2 个月比较, $P<0.05$; d) 与本组治疗 3 个月比较, $P<0.05$; e) 与对照组治疗后同时间比较, $P<0.05$ 。

天癸竭后, 导致肾阴阳两虚, 精气亏损, 精不生髓, 骨失其养所致。因此肾阴阳两虚是绝经后骨质疏松症的主要病机, 腰背疼痛亦是前期主要临床表现之一, 治疗上应重视温补肾阳、滋补肾阴、阴阳双补的治疗法则。施氏伤科根据多年临床经验总结, 提出“温肾滋阴法”理论^[8], 并遴选出十多味具有强筋骨、温肾滋阴、活血通络的中药, 研制出用于治疗原发性骨质疏松症的归龟壮骨片, 该方以狗脊平补肾气, 强健筋骨; 益智仁、补骨脂温肾固本; 巴戟天、淫羊藿壮阳固肾; 紫河车、龟甲胶大补元阴, 填补精血; 配伍知母泻肺滋肾, 丹参、当归、威灵仙活血通经止痛。

我们在临床中发现绝经后骨质疏松症患者的主诉往往是腰背疼痛, 应用归龟壮骨片治疗可取得良好的治疗效果^[4]。从疾病的发病机制来看, 卵巢功能减退、雌激素水平降低是绝经后骨质疏松症发病的首要因素。雌激素水平低下, 对垂体的抑制作用逐渐减弱, 各种细胞因子综合作用影响破骨细胞的功能, 造成其数量的增加, 使得骨吸收加快, 正常骨代谢平衡被打破, 从而骨质快速丢失。绝经后最初的 5~10 年内, 骨形成及骨吸收增快, 骨代谢呈高转换型, 同时骨量丢失率也最快^[9]。而随着年龄的增长, 骨量进行性丢失, 由破骨细胞转变为成骨细胞的过程受到抑制、活性衰退致骨形成期延长, 骨形成率降低, 在两者共同作用下, 机体处于促炎性反应状态, 其能抑制成骨细胞, 刺激破骨细胞, 进一步增加骨吸收/骨形成比值, 导致骨量减少^[10]。另有研究证实, 血清雌二醇水平与绝经后骨质疏松患者腰椎骨密度呈正相关^[11]。

本研究结果发现, 治疗组在治疗 2 个月后到随访时患者腰背疼痛、腰膝酸软无力、下肢抽筋症状较对照组明显改善, 且治疗组总有效率优于对照组, 加之 VAS 评分在治疗 2 个月后较对照组亦有显著减轻, 证实了归龟壮骨片治疗绝经后骨质疏松症肾阴阳两虚证所致腰背疼痛的优势。目前骨密度为评价骨质疏松症的国际公认的检测方法, 本研究表明, 治疗组在治疗腰椎及髋关节的骨密度较治疗前有一定的改善, 但两组患者治疗前后及两组随访时比较差异无统计学意义, 这可能由于骨密度变化周期较长, 而本研究服药时间较短所致; 同时本研究结果亦表明, 本治疗方案可在治疗与随访期间维持患者骨密度不降低。骨代谢指标的结果显示, 归龟壮骨片在改善骨吸收、骨形成方面, 其标志物 β -CTX、BGP、PINP 均有一定程度改善, 尽管 ALP 组

间比较差异无统计学意义, 但治疗前后比较却有差异。在调节 Ca、P 代谢方面, 两组患者在治疗后 Ca、P、25-OH-VitD 均较治疗前有所改善, 但由于 P 在治疗前比较两组基线不齐, 故其组间比较结果仍需进一步考证。现有研究也证实了补肾药有促进激素或类似激素样的作用, 能抑制破骨细胞或促进骨形成细胞, 对体内细胞因子的作用有影响, 也能调节体内血清 Ca、P 平衡^[12], 这与本研究结果相似。研究结果中治疗组骨代谢指标的组内比较均有统计学差异, 也进一步提示了归龟壮骨片可能是通过调节雌二醇等激素水平和体内细胞因子, 从而使成骨细胞和破骨细胞活性趋于平衡^[12], 这也为下一步研究归龟壮骨片的作用机制提示了方向。

本研究的局限之处: 1) 用药周期短, 对于骨代谢指标的治疗效果评估仍需更长时间的随访; 2) 本研究主要研究归龟壮骨片对于绝经后骨质疏松性腰背痛患者的影响, 故未将影响骨代谢指标的常见因素, 如运动状况、环境、年龄、吸烟等纳入统计分析; 3) 患者年龄跨度大, 平均年龄 65 岁左右, 在绝经后的 10 年内骨形成及骨吸收增快, 随后逐渐减慢, 这二者的作用机制不同, 对于骨代谢指标的评价亦应有相应的变化, 例如以绝经后 5 年、10 年为界限做分层分析。因此, 本研究对于骨代谢指标的结果仅供临床医师参考。

综上所述, 归龟壮骨片可改善绝经后骨质疏松症肾阴阳两虚证性腰背痛患者的症状, 减轻疼痛, 改善生活质量, 且安全性较高。但本研究治疗时间、随访时间较短, 并未将年龄等因素进行分层分析, 故暂无法判定归龟壮骨片对于骨密度、骨代谢指标改变的长期疗效, 未来将进行长期跟踪随访, 明确疗效。

参考文献

- [1] 夏维波, 章振林, 林华, 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.
- [2] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书[J]. 中华健康管理学杂志, 2009, 3(3): 148-154.
- [3] 林健, 范顺武. 骨质疏松与下腰痛的关系[J]. 国外医学骨科学分册, 2005, 26(5): 302-303.
- [4] 季伟, 孙波, 刘光明, 等. 归龟壮骨片治疗肝肾亏虚型骨质疏松症 35 例[J]. 河南中医, 2018, 38(12): 1925-1928.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药治疗原发性骨质疏松症临床研究技术指导原则[EB/OL]. (2015-11-03) [2021-05-06]. <http://www.cqvip.com/QK/97400A/201604/668634254.html>.
- [6] WEWERS ME, LOWE NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena

- [J]. Res Nurs Health, 1990, 13(4):227-236.
- [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, 2002:61-65.
- [8]孙波, 陈建华. 施氏伤科吴云定临证经验集萃[M]. 北京:科学出版社, 2019:152-155.
- [9]KANG H, CHEN YM, HAN G, et al. Associations of age, BMI, and years of menstruation with proximal femur strength in Chinese postmenopausal women: a cross-sectional study [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(2):157.
- [10]SCHULMAN RC, WEISS AJ, MECHANICK JI. Nutrition, bone, and aging: an integrative physiology approach [J]. Current Osteoporosis Reports, 2011, 9(4):184-195.
- [11]MAATAOUI AE, MAGHRAOUI AE, BIAZ A, et al. Relationships between vertebral fractures, sex hormones and vitamin D in Moroccan postmenopausal women: a cross sectional study [J]. BMC Womens Health, 2015, 15(1):1-8.
- [12]LIU YX, LIU JP, XIA Y. Chinese herbal medicines for treating osteoporosis. [J]. The Cochrane database of systematic reviews, 2014, (3): CD005467. DOI: 10.1002/14651858. CD005467. pub2.

Guigui Zhuanggu Tablet (归龟壮骨片) in the Treatment of Low Back Pain in Postmenopausal Osteoporosis Women with Kidney Yin and Yang Deficiency Syndrome: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of 150 Cases

ZHAN Weiyi, LIU Guangming, YANG Jiayu, JI Wei, SUN Bo

Xiangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200020

ABSTRACT Objective To explore the clinical effect and safety of *Guigui Zhuanggu Tablet* (归龟壮骨片, GZT) in the treatment of low back pain in postmenopausal osteoporosis patients with kidney *yin* and *yang* deficiency syndrome. **Methods** A randomized double-blind placebo-controlled trial was designed. Totally 150 postmenopausal osteoporosis women with kidney *yin* and *yang* deficiency syndrome were randomized into treatment group (100 cases) and control group (50 cases). Both groups were given 600 mg Calci D tablets orally each day. Additionally, the treatment group was given GZT while the control group was given placebo, 1.5 g per time, three times each day, for 3 months. The pain visual analogue scale (VAS) score and the clinical common symptom score were assessed before treatment, at 1-, 2- and 3-month treatment and at 6-month follow-up. The bone mineral density (BMD) and the indexes of bone metabolism including blood calcium (Ca) and phosphorus (P), procollagen type I N-terminal propeptide (PINP), C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX), 25-hydroxyvitamin D (25-OH-VitD), alkaline phosphatase (ALP), and bone gla protein (BGP) were assessed before treatment and at 6-month follow-up. **Results** The total effective rate of clinical common symptoms was 96.88% in the treatment group, significantly higher than 59.57% in the control group ($P < 0.05$). The clinical common symptoms score in both groups significantly decreased at 1-, 2-, and 3-month treatment and at 6-month follow-up compared to that before treatment ($P < 0.05$). And when compared between different time after treatment, the clinical common symptoms score significantly decreased than the former measurement in the treatment group ($P < 0.05$). In the control group, the low back pain score and sore waist and knee score significantly decreased at 3-month treatment compared to those at 1-month treatment, also decrease at follow-up compared to those at 1- and 2-month treatment ($P < 0.05$), while the score on lower extremity cramps, hard walk and heavy objects-lifting difficulty significantly decreased when compared between different treatment time ($P < 0.05$). The low back pain score, sore waist and knee score and lower extremity cramps score were significantly lower in the treatment group than those in the control group at 2- and 3-month treatment and at 6-month follow up ($P < 0.05$). The VAS scores in the two groups significantly decreased at 1-, 2-, 3-month treatment and at follow-up compared to those before treatment ($P < 0.05$). And when compared between different time after treatment, the VAS score significantly decreased than the former measurement in the treatment group ($P < 0.05$), while the VAS score was significantly lower at 3-month treatment and at 6-month follow-up when compared to the former measurements in the control group ($P < 0.05$). The VAS scores were significantly lower in the treatment group than those in the control group at 2- and 3-month treatment and at 6-month follow up ($P < 0.05$). The indexes of bone metabolism were significantly different at 6-month follow up than before treatment in both groups ($P < 0.05$). The levels of P, PINP, β -CTX and BGP were significantly higher in the treatment group than in the control group at follow-up ($P < 0.05$). **Conclusion** GZT can improve the clinical symptoms of postmenopausal osteoporosis women with low back pain due to kidney *yin* and *yang* deficiency, and can maintain bone mineral density, and has high safety.

Keywords postmenopausal osteoporosis; kidney *yin* and *yang* deficiency syndrome; low back pain; randomized controlled trial; *Guigui Zhuanggu Tablet*

(收稿日期: 2021-08-06; 修回日期: 2021-10-10)

[编辑: 叶晨]