

## 益肾健骨方药联合<sup>99</sup>Tc-MDP治疗肾虚精亏型骨质疏松临床观察

王丽杰<sup>1</sup>, 张寅萌<sup>2</sup>, 于文瀚<sup>1</sup>, 徐丽<sup>1</sup>, 程艳华<sup>1</sup>

1. 一汽总医院(吉林大学第四医院), 吉林 长春 130011  
2. 南昌大学医学院, 江西 南昌 330006

**[摘要]** 目的: 观察益肾健骨方药联合<sup>99</sup>Tc-MDP治疗肾虚血瘀型骨质疏松的临床疗效。方法: 将86例患者随机分为2组各43例, 治疗组静脉滴注<sup>99</sup>Tc-MDP, 同时配合口服益肾健骨方中药颗粒治疗; 对照组单纯静脉滴注<sup>99</sup>Tc-MDP治疗。2组均治疗10~15天(男10天, 女15天)为1疗程, 每年治疗3疗程。观察比较2组治疗前后骨密度变化情况、临床疗效及不良反应发生情况。结果: 治疗后, 2组L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub>骨密度、股骨颈骨密度情况分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 2组L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub>骨密度、股骨颈骨密度组间比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。2组临床疗效比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 半年后随访治疗组仅1例复发, 对照组2例, 其余均疗效巩固。观察过程中2组均无不良反应发生。结论: 益肾健骨方药联合<sup>99</sup>Tc-MDP能改善骨质疏松患者骨密度, 且优于单纯使用<sup>99</sup>Tc-MDP治疗。

**[关键词]** 骨质疏松; 肾虚血瘀型; 益肾健骨方; <sup>99</sup>Tc-MDP; 骨密度

**[中图分类号]** R589.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2017)12-0083-03

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2017.12.028

## Clinical Observation of Yishen Jiangu Prescription Combined with <sup>99</sup>Tc-MDP for Osteoporosis of Kidney Asthenia and Essence Deficiency Type

WANG Lijie, ZHANG Yinmeng, YU Wenhan, XU Li, CHENG Yanhua

**Abstract:** **Objective:** To observe the clinical effect of Yishen Jiangu prescription combined with <sup>99</sup>Tc-MDP for osteoporosis of kidney asthenia and blood stasis type. **Methods:** Divided 86 cases of patients randomly into two groups, 43 cases in each group. The treatment group received intravenous drip of <sup>99</sup>Tc-MDP combined with oral administration of granules of Yishen Jiangu prescription, while the control group simply received intravenous drip of <sup>99</sup>Tc-MDP. Both groups received treatment for 10-15 days (10 days for men, 15 days for women) as one course, 3 courses for each year. Observed and compared changes of bone mineral density(BMD), the clinical effect and adverse reaction between the both groups before and after treatment. **Results:** After treatment, compared L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub> BMD and femoral neck BMD of both groups respectively to those before treatment, differences were significant( $P < 0.05$ ). After treatment, compared L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub> BMD and femoral neck BMD of both groups, differences were significant( $P < 0.05$ ). Compared the clinical effect of both groups, there was no significance in difference( $P > 0.05$ ). After half a year of follow-up, there was one case of recurrence in the treatment group and two cases of recurrence in the control group, while the curative effect was consolidated in other cases. There was no incidence of adverse reaction in both groups during the observation. **Conclusion:** The therapy of Yishen Jiangu prescription combined with <sup>99</sup>Tc-MDP can effectively improve BMD of patients with osteoporosis, and it is superior to simple <sup>99</sup>Tc-MDP treatment.

**Keywords:** Osteoporosis; Kidney asthenia and blood stasis type; Yishen Jiangu prescription; <sup>99</sup>Tc-MDP; Bone mineral density

**[收稿日期]** 2017-04-21

**[作者简介]** 王丽杰(1979-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 消化及心脑血管病疾病。

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是以骨量减少, 骨组织显微结构退化为特征, 以致骨骼脆性增高, 骨折风险性增加的一种全身代谢性骨骼疾病<sup>[1]</sup>。本研究采用益肾健骨方联合新型药物锝(99Tc)亚甲基二磷酸盐注射液(Technetium-99 conjugated with methylene diphosphonate, 99Tc-MDP)治疗肾虚血瘀型骨质疏松症, 采用骨密度客观指标观察疗效情况。结果报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 西医诊断标准** 参照《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第2稿)》<sup>[2]</sup>相关标准: 双能量X射线吸收法(DEXA)检测骨密度 $> -1SD$ 为正常;  $-1SD \sim -2SD$ 为骨量减少;  $< -2SD$ 为骨质疏松症;  $< -2SD$ 且伴有1处或多处骨折为严重骨质疏松症;  $< -3SD$ 且无骨折也可诊断为严重骨质疏松症。

**1.2 中医诊断标准** 参照2002年《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[3]</sup>, 临床诊断为骨痿, 证型为肾虚血瘀型: 主症: 年过五旬, 胸腰背疼痛, 腰膝酸软; 次症: 神疲乏力、形寒肢冷, 身形缩小, 体重下降, 夜尿频数清长, 性功能减退, 或五心烦热、盗汗自汗、尿有余沥、大便溏泄, 舌质淡暗有瘀斑、瘀点, 舌苔薄白, 又或舌质嫩红苔少、舌边有瘀点, 脉弦、沉涩或细数。凡具备主症1项, 兼次症2项以上, 结合舌脉即可诊断为肾虚血瘀证。

**1.3 纳入标准** 符合上述西医骨质疏松症诊断标准; 中医肾虚精亏型诊断标准; 年龄50~80岁。

**1.4 排除标准** ①不符合纳入标准; ②年老体弱, 治疗其他疾病同时用药影响血清指标观察者; ③对试验药物过敏或体质虚弱不能配合者; ④严重的肝、肾功能损伤者[肝功能谷丙转氨酶(ALT)为正常值上限1.5倍以上; 肾功能尿肌酐(Cr) $> 133 \mu\text{mol/L}$ ]; ⑤肿瘤、代谢性疾病需长期服药的患者; ⑥不能坚持配合治疗, 中途改变治疗方式或资料不全影响疗效判定者; ⑦有药物过敏或正在接受其他临床试验者。

**1.5 一般资料** 选择本院2014年1月—2017年1月住院的骨质疏松症患者86例, 随机分为2组。治疗组43例, 男20例, 女23例; 年龄58~79岁, 平均68岁; 病程2~11年, 平均6年。对照组43例, 男21例, 女22例; 年龄59~78

岁, 平均69岁; 病程1.5~11.5年, 平均6.5年。2组一般资料及病史、病程、症状体征、骨密度值等经统计学处理, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

## 2 治疗方法

2组患者均常规口服活性维生素D与钙片。

**2.1 对照组** 静脉滴注云克99Tc-MDP, 治疗3个周期。每年均用药3次。男: 每个周期10天; 女: 每个周期15天。

**2.2 治疗组** 静脉滴注云克99Tc-MDP(方法同对照组), 在此基础上加用益肾健骨方药治疗。处方: 骨碎补、菟丝子各30g, 补骨脂、淫羊藿、杜仲、女贞子、续断各20g, 牛膝10g, 丹参15g, 颗粒, 每天2次, 早、晚沸水冲服。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①比较2组在治疗前、治疗3疗程后骨密度变化, 测量仪器选用美国Ho-logic公司生产的Discovery WA型骨密度仪检测腰椎、股骨颈骨密度。②观察不良反应发生率及骨折(非暴力创伤)发生情况监测血压、心率及血液生化指标、心电图, 统计不良反应发生情况; 随访36周, 观察有无脆性骨折发生及发生概率。

**3.2 统计学方法** 运用SPSS13.0软件对数据进行统计学分析治疗前后腰椎、股骨颈骨密度, 计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 $t$ 检验; 计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 4 疗效标准与治疗结果

**4.1 疗效标准** 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[3]</sup>, 拟定。显效: 症状消失, 中医证候积分减少90%, 功能活动正常。好转: 症状基本消失,  $70\% \leq$  中医证候积分减少 $< 90\%$ 。有效: 症状有改善,  $30\% \leq$  中医证候积分减少 $< 70\%$ 。无效: 症状无改善, 中医证候积分减少 $< 30\%$ 。

**4.2 治疗完成情况** 2组病例全部完成观察, 无脱落病例, 无不良反应发生。

**4.3 2组临床疗效比较** 见表1。2组临床疗效比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 半年后随访, 治疗组仅1例复发, 对照组2例, 其余均疗效巩固。

表1 2组临床疗效比较

组别	n	显效	好转	有效	无效	总有效	半年后随访复发	疗效巩固
治疗组	43	16(37.2)	26(60.5)	0	1(2.3)	42(97.7)	1(2.3)	42(97.7)
对照组	43	13(30.2)	28(65.1)	0	2(4.7)	41(95.3)	2(4.7)	41(95.3)

**4.4 2组治疗前后骨密度水平比较** 见表2。治疗前, 2组 $L_1 \sim L_4$ 骨密度、股骨颈骨密度情况比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组 $L_1 \sim L_4$ 骨密度、股骨颈骨密度情况分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 2组 $L_1 \sim L_4$ 骨密度、股骨颈骨密度组间比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**4.5 不良反应** 观察过程中无不良反应发生。

## 5 讨论

人口老龄化的到来导致骨质疏松症发病率呈上升趋势。治疗骨质疏松症的药物大致可分为骨吸收抑制剂、骨形成刺激剂、骨矿化促进剂三类, 如雌激素、氟化物、二磷酸盐、 $\alpha$ -骨化醇、钙制剂、活性维生素D等, 这些药物长期使用

表2 2组治疗前后骨密度水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) g/cm<sup>3</sup>

组别	时间	n	L <sub>1</sub> ~L <sub>4</sub> 骨密度	股骨颈骨密度
治疗组	治疗前	43	-3.126±0.143	-3.170±0.182
	治疗后	43	-2.890±0.136 <sup>①②</sup>	-2.882±0.135 <sup>①②</sup>
对照组	治疗前	43	-3.205±0.140	-3.185±0.053
	治疗后	43	-3.033±0.145 <sup>①</sup>	-3.026±0.065 <sup>①</sup>

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,

② $P < 0.05$

带来的不良反应和较高的医疗费用会给患者带来一定的经济负担<sup>[4]</sup>。99Tc-MDP是治疗骨质疏松的药物,其有效成分由低价态的微量元素锝(99Tc)和亚甲基二磷酸盐(MDP)标记而成。对破骨细胞有很强的抑制作用。二磷酸盐直接或间接抑制破骨细胞的骨吸收,直接或通过成骨细胞间接抑制破骨前体细胞的发育成熟,还可以诱导破骨细胞凋亡<sup>[5]</sup>,从而达到有效治疗骨质疏松的目的,在临床应用多年,疗效确切,故本研究以二磷酸盐治疗为对照比较以观察中药复方制剂的确切疗效。

而大量的临床实践不断显示中医药治疗的独特优势,理论研究也取得了巨大的进展。中医学理论认为,骨质疏松症的发生主要与肾虚、脾虚、气血亏虚和肝血不足有关,关键在于年老肾虚精亏<sup>[6]</sup>。肾为先天之本,肾虚时,精亏髓空,筋脉失养,易致骨骼痿痹;脾为后天之本,关乎饮食五味化生水谷精微,而骨的生长发育离不开水谷精微的滋养。脾胃虚弱,失于运化,精微不能四布,脏腑、四肢、百骸则无以为养,引起气血亏虚和肾虚<sup>[7]</sup>。本方益肾健骨方药着重以益肾填精生髓为主,兼以健脾益气,由补骨脂、肉苁蓉、淫羊藿、菟丝子、熟地黄等组成,具有补肾壮骨、益气健脾、活血通络之功,标本兼治,能有效改善由骨质疏松症引起的腰痛<sup>[8]</sup>。骨碎补为历代骨伤科常备药品,其骨碎补总黄酮具有明显的抗破骨细胞生成的作用,实验表明骨碎补黄酮对去卵巢所致的破骨细胞有明显的防治作用;淫羊藿性温,味辛、甘,归肝肾经,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效。淫羊藿能促进成骨细胞的增殖、提高其蛋白含量和碱性磷酸酶的活性,降低补体C8含量水平;补骨脂性温,味甘、微辛,入肝肾经,具有补肾壮阳、固精缩尿、温脾的功效,有实验研究证明补骨脂对新生大鼠成骨细胞的增殖有显著的促进作用,表明其防治绝经后骨质疏松(PMOP)的作用与增加成骨细胞的数量和促进其增殖能力有关。杜仲,《神农本草经》谓之“主腰脊痛,补中,益精气,坚筋骨”,杜仲提取物具有类雌激素样作用,能抑制骨转化、减少

骨吸收,从而起到防治PMOP的作用。现代研究表明,续断能很好的促进成骨细胞的增殖,可以起到防治绝经后骨质疏松作用<sup>[9]</sup>。实验证明许多中药如淫羊藿、杜仲、丹参、鹿茸等有促进骨基质形成,改善激素水平,抑制骨吸收、促进骨形成的作用<sup>[10]</sup>。本方综合了以上诸位中药的优势,通过系统临床试验证实益肾健骨方药对肾虚精亏型骨质疏松有明确的临床疗效,其作用机制可能与中药发挥调节激素水平有关,此问题还值得进一步研究。

### [参考文献]

- [1] Testa G, Pavone V, Mangano S, et al. Normal nutritional components and effects on bone metabolism in prevention of osteoporosis[J]. Biol Regul Homeost Agents, 2015, 29(3): 729-736.
- [2] 刘忠厚, 杨定焯, 朱汉民, 等. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第2稿)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 1-3.
- [3] 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.
- [4] 陈志明. 中医辨证分型治疗骨质疏松症120例[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1952-1953.
- [5] Russell RG, Xia Z, Dunford JE, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1117(1): 209-257.
- [6] 吴薇. 补肾活血汤治疗原发性骨质疏松症的临床疗效探析[J]. 云南中医学院学报, 2013, 1(9): 60-62.
- [7] 李媚, 袁婷婷. 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): 233-237.
- [8] 陈希, 何铭涛, 梁祖建, 等. 补肾健脾活血方治疗骨质疏松性腰痛的体会[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(9): 683.
- [9] 邢燕, 田雪峰, 张倩楠, 等. 中药治疗骨质疏松进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(3): 302-307.
- [10] 杨燕, 刘仁慧. 中药治疗糖皮质激素性骨质疏松症的药理研究进展[J]. 北京中医药, 2016, 35(3): 275-278.

(责任编辑: 刘淑婷)