

益肾复原方治疗肾精亏虚型老年性骨质疏松症疗效评价

李慧辉¹, 黄建华¹, 鲁光钱¹, 徐卫国¹, 董飞侠²

1. 瑞安市人民医院, 浙江 瑞安 325200; 2. 温州市中医院, 浙江 温州 325000

[摘要] 目的: 观察益肾复原方治疗老年性骨质疏松症的临床疗效。方法: 将60例肾精亏虚型老年性骨质疏松症患者60例随机分为治疗组30例, 对照组30例。对照组给予钙尔奇D片、罗盖全胶丸、阿仑膦酸钠治疗。治疗组在对照组的基础上加用益肾复原方治疗, 3月为1疗程, 2疗程后判断临床疗效, 并观察记录其药物不良反应, 检测I型原胶原N-端前肽(PINP)、骨吸收标志物 β I型胶原羧基端肽(β -CTx)和骨密度指标。结果: 总有效率治疗组为90.0%, 对照组为70.0%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组在腰膝酸软、耳鸣耳聋、性欲减退、发脱齿松、两足萎软、舌淡、脉弱等中医证候评分均较对照组低($P < 0.05$)。治疗后, 2组PINP水平较治疗前升高, β -CTx水平较治疗前降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善较对照组更显著($P < 0.05$)。治疗后, 2组股骨颈、股骨粗隆和腰椎(L₁~L₄)部位骨密度均较治疗前升高($P < 0.05$), 且治疗组上述指标升高较对照组更显著($P < 0.05$)。用药治疗观察期间, 2组均未发现明显不良反应。结论: 在西药治疗的基础上, 加用益肾复原方治疗老年性骨质疏松症可提高疗效, 显著改善患者临床症状及血清PINP、 β -CTx水平, 安全有效。

[关键词] 骨质疏松症; 肾精亏虚证; 中西医结合疗法; 益肾复原方; PINP; β -CTx

[中图分类号] R589.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 11-0077-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.11.034

骨质疏松是一种临床常见病理表现, 骨质疏松的发生可为局部性, 也可为全身性, 主要表现为骨密度或骨矿下降、骨强度降低、骨微结构损坏、骨折危险性上升。而骨质疏松症(OP)则属于一种疾病, 其特点是骨微观结构退化, 骨量及骨密度下降, 使骨的脆性增加同时容易造成骨折的一种全身性骨骼疾病^[1]。老年性骨质疏松症其发生时由于前成骨细胞发育障碍, 形成成骨细胞量过少, 使骨密度下降, 骨微结构损坏, 骨形成发生障碍^[2]。近年来, 笔者在西药治疗的基础上, 加用益肾复原方治疗老年性骨质疏松症, 收到较好疗效, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例来源于2013年12月—2015年12月在瑞安市人民医院骨伤科住院部或门诊, 并通过医院伦理委员会同意, 自愿参加治疗, 并签署知情同意书。将60例患者随机分为治疗组(益肾复原方组)和对照组(钙尔奇D组)各30例。治疗组男15例, 女15例; 年龄65~81岁, 平均70.1岁; 病程最长11年, 最短0.5年, 平均4.62年。对照组男16例, 女14例; 年龄61~78岁, 平均70.3岁; 病程最长10年, 最短0.5年, 平均3.53年。2组患者性别、年龄、病程等比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 西医诊断标准 根据中国老年医学会骨质疏松症诊断标准学科组推荐的中国原发性骨质疏松症诊断标准: 症状: 全

身无力, 多以腰背疼痛为明显, 逐渐加重, 轻微外伤可致骨折, 伴有膝软无力、晚上抽筋等。体征: 脊椎常有后凸畸形, 身长缩短、驼背。检查: 骨密度检测: T-Score > -1.0 为正常, $-1.0 > T-Score > -2.5$ 为骨量减少, $T-Score < -2.5$ 为骨质疏松症。

1.3 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中肾精亏虚证: 眩晕耳鸣, 腰膝酸软, 性功能减退, 男子精少, 女子“天癸”早竭, 过早衰老, 神疲健忘, 昼尿频多、尿后余沥不净、夜尿清长、小便失禁、遗精频作、舌淡苔少, 脉沉细等。

1.4 纳入标准 符合上述诊断与辨证标准者; 年龄: 女 > 60 岁, 男 > 65 岁; 肾小球滤过率大于 35 mL/min ; 试验前1周确认未接受同类药品治疗者; 签署知情同意书并能配合完成临床研究者。

1.5 排除标准 不符合纳入标准者; 合并有心、肝、肾、脑血管和造血系统等严重原发性疾病; 或者合并有严重胃肠道疾病, 不能耐受阿仑膦酸钠片治疗者; 伴有影响骨代谢的相关疾病, 或者伴有严重多发骨折、骨肿瘤、骨骼畸形等骨科疾病的患者; 对本试验所使用药物或其他药物过敏的过敏体质者; 患者因精神病、老年痴呆等精神疾病而不能准确复述病情, 依从性差, 影响疗效判断者。

[收稿日期] 2016-06-25

[作者简介] 李慧辉 (1984-), 男, 主治医师, 研究方向: 中医骨伤科学。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予钙尔奇D(惠氏一百宫制药有限公司)口服,每次1片,每天1次;罗盖全胶丸(上海罗氏制药有限公司)口服,每次1片,每天1次;阿仑膦酸钠片(杭州默沙东制药有限公司)口服,每次1片,每周1次。

2.2 治疗组 在对照组的基础上加用益肾复原方治疗。处方:菟丝子10g,杜仲20g,黄芪、枸杞子、覆盆子、桑椹子、潼蒺藜、芡实、甘草各15g。每天1剂,水煎复渣,共取药液400mL,分早晚2次服。

2组均以3月为1疗程,2疗程后判断疗效。

3 观察指标与统计学方法

3.1 一般观察指标 记录患者年龄、性别、病程、病史、诱因、生活习惯、既往其他治疗及用药史等。

3.2 疗效性指标 观察腰脊疼痛或全身游走性疼痛,采用视觉模拟评分法(VAS)评分,痛程度分值范围0~10分,分值越高疼痛越严重。理化检查:治疗前后I型胶原N-端前肽(PINP)、骨吸收标志物βI型胶原羧基端肽(β-CTX)和骨密度指标变化;中医证候积分变化:根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[1]、《中医病证诊断疗效标准》^[2]相关内容制定,分别对腰膝酸软、耳鸣耳聋、性欲减退、发脱齿松、两足萎软、舌淡、脉弱等症状的有无评1、0分。

3.3 统计学方法 所有数据采用SPSS 17.0软件处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用t检验、配对t检验、秩和检验、配对秩和检验;计数资料采用校正检验、Fisher精确检验等;等级资料采用Wilcoxon秩和检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[1]相关标准拟定。显效:疼痛基本消失,视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS)评分≤1分,骨密度检测显示骨密度有所增加,恢复正常生活;有效:疼痛明显缓解,仍有轻度疼痛, VAS评分<4分,骨密度检查未见下降,基本恢复正常生活;无效:疼痛无缓解, VAS评分基本无变化,与治疗前相比各方面均无改善,严重影响日常生活。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。总有效率治疗组为90.0%,对照组为70.0%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)	χ ² 值	P值
治疗组	30	8	19	3	90.0	12.980	0.000
对照组	30	6	15	9	70.0		

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗后,治疗组在腰膝酸软、耳鸣耳聋、性欲减退、发脱齿松、两足萎软、舌淡、脉弱等中医证候评分均较对照组低($P < 0.05$)。

4.4 2组治疗前后PINP、β-CTX水平比较 见表3。治疗后,2组PINP水平较治疗前升高,β-CTX水平较治疗前降低,

差异均有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组上述指标改善较对照组更显著($P < 0.05$)。

证候	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰膝酸软	0.97 ± 0.96	0.03 ± 0.25	0.93 ± 0.90	0.43 ± 0.20
耳鸣耳聋	0.78 ± 0.23	0.09 ± 0.02	0.72 ± 0.39	0.77 ± 0.09
性欲减退	0.77 ± 0.93	0.36 ± 0.03	0.72 ± 0.97	0.66 ± 0.20
发脱齿松	0.76 ± 0.53	0.27 ± 0.20	0.77 ± 0.97	0.69 ± 0.33
两足萎软	0.69 ± 0.36	0.26 ± 0.09	0.65 ± 0.32	0.60 ± 0.39
舌淡	0.75 ± 0.27	0.02 ± 0.06	0.77 ± 0.26	0.76 ± 0.29
脉弱	0.77 ± 0.26	0.20 ± 0.05	0.70 ± 0.23	0.67 ± 0.07

与对照组治疗后比较,① $P < 0.05$

组别	时间	PINP	β-CTX
治疗组	治疗前	28.68 ± 5.51	0.27 ± 0.04
	治疗后	43.33 ± 6.52	0.10 ± 0.05
对照组	治疗前	28.62 ± 4.61	0.28 ± 0.07
	治疗后	35.33 ± 6.40	0.20 ± 0.05

与本组治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后骨密度比较 见表4。治疗后,2组股骨颈、股骨粗隆和腰椎(L₁~L₄)部位骨密度均较治疗前升高($P < 0.05$),且治疗组上述指标升高较对照组更显著($P < 0.05$)。

组别	时间	股骨颈部	骨粗隆间部	腰椎(L ₁ ~L ₄)
治疗组	治疗前	0.622 ± 0.012	0.512 ± 0.016	0.782 ± 0.032
	治疗后	0.690 ± 0.032	0.620 ± 0.010	0.822 ± 0.012
对照组	治疗前	0.624 ± 0.015	0.511 ± 0.025	0.781 ± 0.036
	治疗后	0.632 ± 0.012	0.532 ± 0.022	0.801 ± 0.011

与本组治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.05$

4.6 不良反应 观察期间,2组均未发现明显不良反应。且受试者依从性良好,未出现脱落病例。

5 讨论

现代医学称老年性骨质疏松症为低转换型骨质疏松症,认为老年性骨质疏松症的发生主要病理变化是骨量丢失合并骨转换速率减慢。近年来,骨代谢标志物的发现在骨质疏松的早期诊断、治疗监控和预后评估有较好的应用价值,关于这方面的报道也较多^[5~7]。在诸多指标中,PINP和β-CTX是敏感性相对较好的两个骨转换生化指标,也是国际骨质疏松症基金会推荐使用的骨标志。PINP反映了成骨细胞合成骨胶原的能力、骨细胞活性和骨形成速率^[7]。β-CTX增高反映骨吸收程

度的增加,骨质流失的增加,其升高程度与破骨细胞活性增高一致^[6]。

中医学理论认为,肾乃先天之本,肾主藏精,肾主骨生髓,精亏则髓乏,髓乏则骨痿,日久导致骨质疏松症的发生;脾为气血生化之源,脾气虚损,致使气血生化乏源,从而导致筋骨失养,亦导致骨质疏松症的发生。益肾复原方起源于唐代著名的补益中药方剂五子衍宗丸,《新唐书·艺文志》、《悬解录》和《通志·艺文略》均有记载。五子衍宗丸以覆盆子、车前子、五味子、菟丝子、枸杞子五味药组成,五味药均属肝肾经,本方取其菟丝子、枸杞子、覆盆子三味中药。益肾复原方方中重用杜仲,为君药,杜仲甘温,具补肝肾,强筋骨之效,补阳有助于肾中精气的化生及生殖之精的生成,乃取其“阳中求阴”之意;枸杞子入肝、肾经,滋肾,润肺,补肝,明目,治肝肾阴亏,腰膝酸软;菟丝子入肝、肾经,滋补肝肾,益精髓,有益精起萎,强腰固冲之效,《雷公炮炙论》谓其“补人卫气,助人筋脉”。覆盆子补肝肾,缩小便,助阳,固精,《开宝本草》谓其:“补虚续绝,强阴建阳,悦泽肌肤,安和脏腑,温中益力,疗劳损风虚”;沙苑子补肝,益肾,明目,固精,治肝肾不足,腰膝酸痛,目昏,遗精早泄。此三药合用,可以培补肝肾,生髓养血,共为臣药。桑葚子,补肝,益肾,熄风,滋液,治肝肾阴亏,关节不利。全方立足于“肾”,功效补肾阳、滋肾阴、填精血,为阴阳并补之方,与原方相比,温而不燥,滋而不腻,温肾阳、滋精血效力更强。助以芡实固肾涩精,补脾止泄,《本经》谓其“主湿痹腰脊膝痛,补中除暴疾,益精气,强志”;黄芪,归肺脾经,有补气升阳、补脾建中之功能,功可补益脾胃,运化水谷精微,补气养血,助长肌肉,两者合用,可以直入肝肾,亦培补脾气,补后天以养先天,共为佐药。甘草性甘味温,调和诸药,为使药。全方补肝益肾,健脾和胃,强壮筋骨,调和气血,肝脾肾并补,共奏补肝益肾健脾、养血填精益髓、壮骨强筋治萎之功,可使骨有所充,髓有所化,筋有所养,以达骨强筋健之效。本方是导师根据老年性骨质疏松症的现代流行病学特点、发病机理,以中医学“肾主骨生髓”为理论指导遣方,认为肾虚是老年性骨质疏松症发病的最主要病因,老年人肾精亏耗,气血不足,骨髓失充,致使骨骼失养,脆弱无力。其病理特点“久病及肾”,

通过多靶点、多环节的调控,发挥对机体的综合治疗作用。全方标本兼顾,恰中病机,用药轻灵,补、固并进,阴、阳同进,随证加减,以缓图全功。肾阴虚加熟地黄、何首乌等,肾阳虚加鹿茸、巴戟天、淫羊藿、补骨脂;气虚者加党参、山药,以图全功。

观察结果表明,益肾复原方治疗老年性骨质疏松症具有较好的疗效,可有效改善患者骨密度值,提高血清PINP水平,降低血清 β -CTX,且具有较好的安全性,值得临床进一步推广应用。

[参考文献]

- [1] 刘忠厚,杨定焯.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):2.
- [2] 黄武,刘幼硕.老年性骨质疏松症的诊断及治疗要点[J].中华老年医学杂志,2005,24(12):939-941.
- [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,2002:383-388.
- [4] 国家中医药管理局.ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:47.
- [5] C lowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(3): 1117-1123.
- [6] C lowes JA, Eastell R. The role of bone turnover markers and risk factors in the assessment of osteoporosis and fracture risk [J]. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2000, 14(2): 213-232.
- [7] 孙伟.股骨头坏死的病因,病理和发病机制[J].中华全科医师杂志,2006,5(2):75-77.
- [8] Lüttner D, Jozereau D, Schildhauer S, et al. PINP as serum marker of metastatic spread to the bone in breast cancer patients [J]. Anticancer Res, 2005, 25 (3A): 1491-1499.

(责任编辑:冯天保)