

· 药物研究 ·

中药益肾壮骨合剂治疗原发性骨质疏松症临床观察 80 例

樊玲 王明越 夏蓓 曹俊卿 周佩卿 胡杰

【摘要】 1999 年 1 月至 2000 年 6 月在门诊观察了原发性骨质疏松症 80 例,随机分为中药治疗组、中药对照组、空白对照组对照观察。中药治疗组总有效率达 95.65%,显效率达 78.26%。骨密度治疗后比治疗前平均提高了 3.22%,临床主要症状有明显改善,血清骨钙素显著上升,尿吡啶酚显著下降。以上指标均优于中药对照组和空白对照组,未出现不良反应。结果显示益肾壮骨合剂具有促进骨形成,抑制骨破坏的作用。对防治骨质疏松症安全有效,有很好的开发前景。

【关键词】 中药;骨质疏松;临床观察

原发性骨质疏松症是以骨量减少、骨微观结构退化、骨脆性增加、易于发生骨折的一种全身性的骨骼疾病^[1]。它属中医的骨痹、骨痿等病证范畴^[2]。骨质疏松严重地威胁着老年人的身体健康。它所引起的骨折,不仅给患者本人带来极大的痛苦,严重影响其晚年生活质量,也给家庭和社会带来沉重的负担。有效地防治骨质疏松症是我们面临的重要课题。

我们根据中医“肾主骨”,“肾为先天之本,脾为后天之本”的理论,自拟“益肾壮骨汤”由宣武医院中药制剂室制成合剂,从 1999 年 1 月至 2000 年 6 月,对我院门诊的 80 例患者进行了初步临床观察,取得一定的疗效。

临床资料

根据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 1999 年 1 月制定的“中国人原发性骨质疏松症诊断标准”^[1],骨密度值与当地同性别的峰值骨密度相比(BMD%):

基本正常 减少 1~12%

骨量减少 减少 13~24%

骨质疏松 减少 ≥25%

选择绝经后妇女和 70 岁以上男性,符合骨质疏松和骨量减少的病人。临床主要症状为腰背痛,次要症状为形寒肢冷或手足心热,腰膝酸软,耳鸣,纳

呆,腹胀,大便干或溏泻,小便频数,夜尿多,舌淡红苔白,尺脉弱^[2-3]。

排除肝肾功能严重损害者;患有内分泌代谢疾病者(包括糖尿病、慢性风湿性、类风湿性关节炎、原发性骨髓瘤、恶性肿瘤骨转移等);3 个月内服用过肝素、皮质类固醇、雌激素、降钙素等影响骨代谢药物者。

临床观察共 80 例,其中男性 4 例,女性 76 例,年龄 45~79 岁,平均 62.35 岁。治疗组男性 3 例,女性 43 例,平均年龄 62.50 岁。对照组为 17 例女性,无男性,平均年龄 60.88 岁。空白对照组男性 1 例,16 例女性,平均年龄 63.41 岁。经 t 检验 $P > 0.05$ 。三组的年龄分布无显著性差异,具有可比性。详见表 1。

女性患者绝经时间为 2~27 年,中药治疗组平均 13.38 年,中药对照组平均 12.76 年,空白对照组 14.87 年,经 t 检验 $P > 0.05$,三组比较无显著性差异,具有可比性(见表 1)。

表 1 年龄分布、绝经时间及病情状况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄分布 (岁)	绝经时间 (年)	病情状况(例)	
				骨质疏松	骨量减少
中药治疗组	46(男 3)	62.50 ± 6.23	13.38 ± 6.24	41	5
中药对照组	17	60.88 ± 7.77	12.76 ± 9.30	15	2
空白对照组	17(男 1)	63.41 ± 8.22	14.06 ± 7.08	15	2

方法和标准

1. 给药方法:按照分层分段随机分组表,以 3:1

作者单位:100053 首都医科大学宣武医院

本项目为北京市科委支持课题 编号:954021800

的比例将病人分成治疗组、对照组,以观察表记录患者临床症状及化验检查结果。服药半年后做全面复查。中药治疗组给予宣武医院中药制剂室生产的益肾壮骨合剂。批号(99)京卫药制字(080)第F-1437号。组成成分:补骨脂、党参、骨碎补、熟地黄、甘草等数味纯中药。每次25ml,每日2次,3个月为一个疗程,连服2个疗程。中药对照组给予肾骨胶囊(北京天九药业有限公司生产),批号:京卫药准字(1997)第039005号。主要成分:牡蛎,每次2粒,每日3次,服药半年。空白对照组为已诊断骨质疏松症,但半年内未服任何治疗骨质疏松症的药物。

2. 观测指标

(1)骨密度测量。使用美国Lunar公司的DEXA双能X线骨密度测量仪,由专人负责测量股骨上端骨密度,治疗前后测量同一部位。

(2)中医骨质疏松症的辨证和症候标准:参照国家中医药管理局制定的“中医病症诊断疗效标准”^[2]的骨痹及中医诊断学^[3]中肾虚脾虚的病症诊断标准。

主要症状:腰背痛,骨痛。

次要症状:畏寒肢冷或手足心热,腰膝酸软,耳鸣,纳呆,腹胀,大便干或溏泻,小便频数,夜尿多,舌淡红苔白,尺脉弱。

辨证:脾肾两虚

立法:健脾益肾

3. 化验检查

(1)骨形成指标:骨钙素(BGP)用RIA法测定。药盒由中国科学院原子能研究所提供。

(2)骨破坏指标:尿吡啶酚(PYD)用ELISA法测定。采用美国LEPRA公司的药盒。

(3)性激素指标:雌二醇(E2)、睾酮(T)。

(4)鉴定诊断及安全性指标:尿素氮(BUN)、转氨酶(GPT)、钙Ca、磷(P)、碱磷酸(AKP)、血尿常规。

4. 疗效判定标准

1998年,由北京市中医管理局组织专家组拟定了此疗效判定标准:

显效:骨密度值较前有所提高,并且临床主要症状消失或明显好转。

有效:骨密度值较前无增加,但生化指标改善,并且临床主要症状好转。

无效:骨密度值继续下降,并且生化指标无改善,临床症状无好转。

主症评分标准:

无腰痛为0分,轻度:疼痛较轻,偶尔出现,记1分。中度:时轻时重,反复发作,但不影响生活与工作,记2分。重度:疼痛较重,持续痛,已影响正常生活、工作,记3分。治疗前后比较:降低2分为显效,降低1分为有效,降低0分为无效。

5. 统计学方法:应用SPSS8.0统计软件,计量资料采用t检验,计数资料采用卡方检验、方差分析。

结 果

1. 治疗前后BMD、BGP、PYD测定结果(表2)

表2 三组治疗前后BMD、BGP、PYD测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	BMD(%)	BGP(ng/ml)	PYD
治疗组	治疗前 63.9 ± 11.4	4.7 ± 3.9	46.9 ± 20.5
	治疗后 $67.1 \pm 11.4^*$	$10.9 \pm 7.2^*$	$27.7 \pm 14.6^*$
对照组	治疗前 63.5 ± 12.4	3.9 ± 3.3	44.0 ± 16.6
	治疗后 $63.5 \pm 11.0^{**}$	$6.8 \pm 6.1^{**}$	$32.5 \pm 15.2^{**}$
空白对照组	治疗前 66.8 ± 10.8	4.6 ± 65.2	50.1 ± 14.9
	治疗后 $62.0 \pm 11.1^*$	$11.9 \pm 9.9^*$	$52.1 \pm 33.0^{**}$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$,** $P > 0.05$

结果显示治疗组治疗后骨密度平均提高了3.22%,有非常显著性差异。骨钙素显著增加,尿吡啶酚显著下降;对照组治疗后骨密度无显著增加,骨钙素无显著增加,尿吡啶酚无显著下降;空白对照组骨密度平均减少了4.76%。骨钙素显著增加,尿吡啶酚较前有所增加,但无显著性差异。

2. 治疗前后激素水平的观察(表3)

表3 雌激素水平观察表

组别	n	E2	T
治疗组	18	治疗前 48.3 ± 74.1	65.1 ± 105.0
		治疗后 25.6 ± 10.2	$157.1 \pm 243.0^*$
对照组	4	治疗前 24.9 ± 9.8	36.1 ± 50.0
		治疗后 23.5 ± 7.0	59.5 ± 42.2

注:* $P < 0.05$,两组E2治疗前后均无显著性差异。治疗组T较治疗前有显著性增加。

3. 治疗组临床主症缓解率(表4)

表4 临床主症腰痛改善情况表

组别	例数	显效(例)%	有效(例)%	无效(例)%	总有效率
治疗组	46	32 69.57	13 28.26	1 2.17	45 97.83
对照组	17	5 29.41	5 29.41	7 41.18	10 58.82

注:经 χ^2 检验* $P < 0.01$ 有非常显著性差异

治疗组主要症状缓解率为97.83%,显效率为

69.57%, 对照组主要症状缓解率为 58.82%, 显效率为 29.41%, 两组相比, 总有效率及显效率均有非常显著性差异, 治疗组明显优于对照组。

4. 综合疗效(表 5)

表 5 综合疗效分析

组别	例数	显效 (例)%	有效 (例)%	无效 (例)%	总有效率 %
治疗组	46	36 78.26* *	8 17.39	2 4.35	95.65*
对照组	17	7 41.18	7 41.18	3 17.65	82.35

注: χ^2 检验结果: * $P > 0.05$, * * $P < 0.01$ 。

5. 药物不良反应

治疗组 46 例患者治疗前后查血、尿、便常规, 转氨酶、尿素氮均未出现异常改变, 治疗组未出现胃肠反应, 对照组 17 例中有 4 例出现胃轻度不适, 占 23.5%。

讨 论

《素问五脏生成篇》曰:“肾之合骨也”。《素问痿论》曰:“肾者水脏也。今水不胜火, 则骨枯而髓虚, 故足不任身, 发为骨痿。”根据中医的脏象学说, 肾主骨。骨的生长、发育、修复, 都有赖于肾之精气的滋养和推动。随着年龄增高, 肾气渐衰, 筋骨解堕, 临床可见腰背酸痛、骨痛等肾虚症状。国内一些流行病学调查也证实了肾虚患者的骨矿含量不但低于同龄的健康人, 而且低于非肾虚的病人^[6]。肾虚是骨质疏松的根本原因。我们认为, 用补肾法治疗骨质疏松是无可非议的。但老年人不仅肾气虚衰, 各个脏器的功能都减退, 特别是消化吸收功能减退。中医认为“肾为先天之本, 脾为后天之本”肾的精气有赖于水谷精微的充养, 有赖于脾的运化。补而不吸收也是徒劳的。所以我们认为治疗骨质疏松症宜用补肾健脾法。益肾壮骨合剂是以补骨脂、骨碎补、熟地黄、党参等数味纯中草药组成, 补骨脂补肾壮阳, 党参健脾益气为君药; 骨碎补辅助补骨脂补肾阳之力, 为臣药; 熟地黄等滋阴益肾, 反佐补骨脂之温热; 甘草调和诸药, 为方中使药, 全方在双补肾之阴阳的同时健脾, 使先天之本得充, 后天之本得实。

骨钙素 (Osteocalcin, BGP) 又称骨 γ -羧基谷氨酸

蛋白, 是骨组织中一种非胶原蛋白、是成骨细胞产生的一类多肽物质, 在骨代谢研究中 BGP 是反应骨转换和骨形成的特异指标^[4,5]。

尿吡啶酚 (Pyridnoline, PYD) 是骨内 I 型胶原的重要组成部分, 当骨溶解时, 骨胶原分子蛋白水解, 则 PYD 即以游离状态进入血液并以原形直接从肾脏排出, 因此尿中的 PYD 含量能够反应出骨吸收的程度^[4,5]。

试验结果显示, 患者服益肾壮骨合剂后 BGP 显著升高, PYD 下降, 说明该中药有促进骨形成和抑制骨吸收的作用。治疗前后 E2 无显著性改变, 说明该药的作用机制不是通过雌激素的作用。

另外, 由中国药品生物制品检定所协作完成益肾壮骨合剂的急性毒性试验。用昆明种小鼠一次灌胃给药, 其最大耐受量为 34g/kg, 相当于临床人用量的 150 倍。最小致死量为 40g/kg, 相当于临床人用量的 177 倍。昆明小鼠一次皮下注射给药, 其 LD50 相当于生药量 62.7g/kg。解剖死小鼠, 除注射局部皮下有较多黑褐色药液渗透在软组织中, 其余各内脏器官未见异常。未死亡小鼠给药 7 天后其体重有所增长。动物背部注射针孔有米粒大小黑色硬痂, 周围表皮脱毛, 未见其他毒性反应。急性毒性动物试验表明, 益肾壮骨合剂是安全无毒的。

综上所述, 益肾壮骨合剂可提高骨密度改善临床主症, 促进骨形成, 抑制骨吸收, 是一种疗效显著、安全可靠的防治原发性骨质疏松症的药物, 具有很好的开发前景。

参 考 文 献

- 1 刘忠厚, 杨定焯, 朱汉民, 等. 中国人原发性骨质疏松症诊断标准(试行) 中国骨质疏松杂志, 1999, 5(1): 1-3.
- 2 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 30.
- 3 邓铁涛, 郭振球. 中医诊断学. 上海: 上海科技出版社, 1984: 114-122.
- 4 刘忠厚主编. 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998: 316, 217-219.
- 5 葛雪琳. 骨转换生化标志物与骨质疏松 中国骨质疏松杂志, 1999, 5(2): 85.
- 6 王文健. 肾主骨理论与中西医结合治疗骨质疏松症的研究. 中国骨质疏松杂志, 1998, 4(1): 42-44.