

复方补肾活血颗粒对肾虚血瘀证绝经后非老年骨质疏松症患者视觉模拟评分和骨密度影响的临床观察

赵进东^{1,2} 舒仪琼¹ 刘剑¹ 李家云¹ 李艳¹ 王燕俐¹ 邱维莹¹ 洪文惠¹ 胡秀¹ 方朝晖^{1,2*}

1. 安徽中医药大学第一附属医院内分泌科,安徽 合肥 230031

2. 新安医学教育部重点实验室,安徽 合肥 230038

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 01-0098-04

摘要: **目的** 观察复方补肾活血颗粒对绝经后非老年骨质疏松症患者视觉模拟评分 (Visual Analog Scale, VAS) 和骨密度 (Bone Mineral Density, BMD) 的影响。**方法** 研究对象选自 2015 年 6 月 - 2015 年 12 月在本院诊治的肾虚血瘀证绝经后非老年骨质疏松症患者 60 例,将患者按照随机函数随机分为两组 (对照组和治疗组),每组 30 例。两组均给予一般治疗,对照组予仙灵骨葆胶囊治疗,治疗组予复方补肾活血颗粒。两组观察时限均为 6 个月,治疗前后需按照研究方案定期计算中医证候积分, BMD 和 VAS 等指标。**结果** 临床观察表明,复方补肾活血颗粒治疗组中医证候有效率为 90%, 对照组为 60%, 与对照组相比,疗效明显优于对照组 ($P < 0.01$)。治疗组中医证候积分为 7.96 ± 3.86 分, 对照组为 10.16 ± 3.85 分, 两组比较具有统计学差异。治疗后治疗组 BMD 和 VAS 分别为 $2.24 \pm 0.55 \text{ g/cm}^2$ 、 1.96 ± 1.47 分, 对照组为 $2.50 \pm 0.41 \text{ g/cm}^2$ 、 2.86 ± 1.79 分, 治疗组改善情况优于对照组。**结论** 复方补肾活血颗粒能显著改善绝经后非老年骨质疏松症患者中医临床症状、BMD 和 VAS, 未见不良事件的发生, 复方补肾活血颗粒治疗绝经后非老年骨质疏松症是安全有效的。

关键词: 绝经后非老年骨质疏松症; 肾虚血瘀证; 复方补肾活血颗粒; 骨密度; 视觉模拟评分

Clinical observation on the effect of compound kidney-invigorating granule on visual analog scale and bone mineral density in postmenopausal non-senile osteoporosis patients with kidney deficiency and blood stasis syndrome

ZHAO Jindong^{1,2}, SHU Yiqiong¹, LIU Jian¹, LI Jiayun¹, LI Yan¹, WANG Yanli¹, DI Weiyang¹, HONG Wenhui¹, HU Xiu¹, FANG Zhaohui^{1,2*}

1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui, China

2. Key Laboratory of Xinan Medical, Ministry of Education, Hefei 230038, Anhui, China

* Corresponding author; FANG Zhaohui, Email: fangzhaohui111@163.com

Abstract: Objective To observe the effect of compound kidney-invigorating granule on visual analog scale (VAS) and bone mineral density (BMD) in postmenopausal non-senile osteoporosis patients. **Methods** Sixty postmenopausal non-senile patients with osteoporosis and kidney deficiency and blood stasis diagnosed and treated in our hospital were selected from June 2015 to December 2015. The patients were randomly divided into two groups (control group and treatment group), with 30 cases in each group. Patients in both groups received general treatment. The patients in control group was received Xianlinggubao capsule. The patients in treatment group received compound kidney-invigorating granule. The observation period was six months for both groups. Before and after treatment, the TCM syndrome integrals, BMD, and VAS were calculated regularly according to the research program. **Results** The clinical observation showed that the efficacy on TCM syndromes in the treatment group (90%) was significantly better than that in the control group (60%, $P < 0.01$). The score of TCM syndromes was 7.96 ± 3.86 in the treatment group and 10.16 ± 3.85 in the control group. There was a statistically difference between the two groups. The BMD and VAS in the

基金项目: 1. 国家中医药管理局中医药重点学科—中医内分泌学 (20091221); 2 国家自然科学基金立项项目 (81573944, 81603574, 81774286); 3. 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项 (JDZX2015123); 4. 安徽省自然科学基金 (1708085QH213)

* 通讯作者: 方朝晖, Email: fangzhaohui111@163.com

treatment group were $2.24 \pm 0.55 \text{ g/cm}^2$ and 1.96 ± 1.47 , respectively, and $2.50 \pm 0.41 \text{ g/cm}^2$ and 2.86 ± 1.79 in the control group, respectively. The improvement in the treatment group was better than that in the control group. **Conclusion** Compound kidney-invigorating granule significantly improves the clinical symptoms, BMD, and VAS of postmenopausal non-senile patients with osteoporosis, with no occurrence of adverse events. Compound kidney-invigorating granule is safe and effective in the treatment of postmenopausal non-senile osteoporosis.

Key words: Postmenopausal osteoporosis; Kidney deficiency blood stasis syndrome; Compound kidney-invigorating granule; Bone mineral density; Visual analog scale

骨质疏松症 (insulin resistance, IR) 是一种以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征的一种代谢性骨病^[1]。随着骨质疏松症的不断加重,极有可能发生多发部位的骨折,严重影响患者的生存质量。中医治疗骨质疏松症,从整体调节入手,立足于辨证求因,疗效稳定,标本兼治,无明显毒副作用等优点^[2],采用中医方法改善绝经后骨质疏松症患者的视觉模拟评分和骨密度是具备理论基础的。

1 对象和方法

1.1 对象 2015 年 6 月 - 2015 年 12 月在安徽中医药大学第一附属医院内分泌科病房和门诊诊治的肾虚血瘀证绝经后非老年骨质疏松症患者。入选 60 例肾虚血瘀证绝经后非老年骨质疏松症患者按照随机函数随机分为仙灵骨葆胶囊组 (对照组) 30 例和复方补肾活血颗粒组 (治疗组) 30 例。对照组平均年龄为 52.20 ± 4.65 岁,绝经年限为 6.06 ± 2.65 年;治疗组平均年龄为 53.80 ± 4.03 岁,绝经年限为 5.17 ± 2.38 年。治疗前两组患者的年龄、绝经年限经统计学分析均无显著差异 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准: (1) 参照 1994 年 WHO 标准中骨质疏松症诊断标准。低于峰值骨量 (PBM) 的 2.5 SD 以上即可诊断。 (2) 自然绝经后或双侧卵巢切除后 1 年以上。 (3) 腰背痛。 (4) 身材驼背、缩短。 (5) 无外伤所致骨折。

以 (1)、(2) 为基础,出现 (3)、(4) 临床症状、体征之一,排除其他疾病影响,即可诊断为绝经后骨质疏松症^[3]。

1.2.2 中医诊断标准: 参照《中药新药治疗骨质疏松症临床研究指导原则》^[4] 制定肾虚血瘀证绝经后骨质疏松症诊断标准及其中医症状分级量化标准。

肾虚血瘀证: 腰背酸痛或刺痛,活动不利,心烦失眠,齿摇发堕,耳聋耳鸣,肢体麻木,畏寒怕冷,舌质暗淡,苔少或无苔,脉细涩或弦涩。

1.3 方法

1.3.1 病例纳入标准: 既满足绝经后骨质疏松症诊断,又满足中医肾虚血瘀证的诊断者;年龄在 45 - 60 岁之间;患者自愿签署知情同意书。

1.3.2 病例排除标准: 虽为骨质疏松症患者,但为老年性骨质疏松症患者或继发性骨质疏松症患者;伴有严重心、肾、肝功能障碍者;近期重大外伤、手术史者;中医辨证不属于肾虚血瘀证者。

1.3.3 治疗方案: 一般治疗:改善营养,补充钙剂和维生素 D (碳酸钙 600 mg,一日 1 次,阿法骨化醇 $0.25 \mu\text{g}$,一日 1 次),加强负重锻炼等。对照组在一般治疗基础上给予仙灵骨葆胶囊 (国药集团同济堂 (贵州) 制药有限公司),一次 3 粒,一日 2 次。治疗组在一般治疗基础上给予复方补肾活血颗粒 (安徽中医药大学第一附属医院制剂中心),一次 1 袋,一日 2 次。疗程 6 个月。

合并用药:禁止使用如性激素、选择性雌激素受体调节剂、双膦酸盐、降钙素、甲状旁腺素等治疗骨质疏松症的药物和保健食品。避免使用致骨质疏松药物如抗癫痫药、氯硝西泮等;合并其他疾病必须继续服用的其他药物,须详细记录。

1.3.4 疗效性观测指标: 腰椎 (L_{2-4}) 骨密度 (Bone Mineral Density, BMD)、疼痛视觉模拟评分 (Visual Analog Scale, VAS),记录患者的中医临床症状、体征。

1.3.5 安全性观测指标: 于治疗前后检测三大常规、肝肾功能、十二导联心电图各 1 次。

1.3.6 中医证候疗效判定标准: 按尼莫地平法计算。①中医临床患者症状、体征改善明显,证候积分减少大于等于 70%,归属显效;②中医临床患者症状、体征均有好转,证候积分减少大于等于 30%,且小于 70%,归属有效;③中医临床患者症状、体征无改善,证候积分减少小于 30%,归属无效。

1.3.7 骨密度测定: 本研究所有研究对象的骨密度测定均采用安徽中医药大学第一附属医院影像中心双能 X 线骨密度仪 (GK99-UNIGAMMA X-RAY

PLUS,L'ACN L'ACCESSORIO NUCLEARE S. R. L. , Italy)。(测定误差: <1%)

1.4 统计学方法

全部数据均采用 SPSS17.0 统计软件分析处理;正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示;两组治疗前均数比较采用独立样本 t 检验;配对 t 检验比较同组干预前后差异比较;两组证候疗效比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

表 1 两组患者治疗前后 BMD 和 VAS 评分的比较

Table 1 Comparison of BMD and VAS scores between the patients in two groups before and after the treatment							
组别	n	BMD(g/cm^2)			VAS(分)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	2.95 $\pm$ 0.34	2.50 $\pm$ 0.41 ^{△△}	0.45 $\pm$ 0.50	4.36 $\pm$ 2.45	2.86 $\pm$ 1.79 [△]	1.50 $\pm$ 2.24
治疗	30	3.04 $\pm$ 0.38	2.24 $\pm$ 0.55 ^{△△}	0.80 $\pm$ 0.63 [#]	4.03 $\pm$ 2.37	1.13 $\pm$ 0.97 ^{△△}	2.90 $\pm$ 2.41 [#]

注:与治疗前比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。两组治疗前后差值比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 中医证候疗效比较

研究结果显示治疗组总有效率为 90.00%,两组临床疗效的分布比较,差异有统计学意义($P <$

2 结果

2.1 对 BMD 和 VAS 的影响

治疗前两组患者 BMD 和 VAS 相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前相比,两组患者治疗后 BMD 和 VAS 均明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$);两组患者 BMD、VAS 差值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

0.01)。结合平均秩次和编码方法,可以认为治疗组临床疗效明显优于对照组。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of the efficacy on TCM syndromes between the patients in two groups before and after the treatment							
组别	n	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z 值	P 值
对照	30	10	8	12	25.10	-2451	0.01
治疗	30	18	9	3	35.90		

2.3 中医证候积分比较

治疗前两组患者中医证候积分相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前相比,两组患者治疗后中医证候积分明显减少($P < 0.01$);两组患者中医证候积分差值比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。(见表 3)

表 3 两组患者治疗前后中医证候积分比较
Table 3 Comparison of the TCM syndrome scores between the patients in two groups before and after the treatment

组别	n	治疗前(分)	治疗后(分)	差值
对照组	30	12.67 $\pm$ 4.05	10.16 $\pm$ 3.85 ^{△△}	2.50 $\pm$ 5.84
治疗组	30	10.53 $\pm$ 4.38	4.37 $\pm$ 1.73 ^{△△}	6.17 $\pm$ 4.67 ^{**}

注:与治疗前比较,^{△△} $P < 0.01$ 。两组治疗前后差值比较,^{**} $P < 0.01$ 。

3 讨论

笔者认为肾虚元气不足,血液运行无力,虚而成滞;肾阳不足,不能温养血脉,寒而血凝;肾阴不足,虚火炼液,热煎血瘀。瘀则不通,不通则痛,精微不布,骨失所养,而见骨质疏松症。复方补肾活血颗粒

具有补益肾脏、活血通络之功效^[5]。复方补肾活血颗粒由淫羊藿 20 g,川牛膝 15 g,黄芪 18 g,牡蛎 10 g,白芍 20 g,夜交藤 25 g 组成。方以淫羊藿味甘入肾经,益精气,坚筋骨,使肾有所主。卢敏等^[6]报道了中药淫羊藿有效成分淫羊藿总黄酮提取物能提高骨质疏松症患者的骨密度疗效,且能改善骨质疏松症中医证候及主要症状。川牛膝,味甘入肾经,补髓填精,益阴活血,瘀血除,可除腰背痛,尤其是夜间痛。王艳等^[7]报道了川牛膝在去卵巢大鼠体内通过抑制骨量丢失、改善骨生物力学性能,从而预防骨质疏松的发生。黄芪味甘,可补诸虚不足,生气养血,使肾精、肾气充足,缓解神疲乏力等诸症。牡蛎味咸归肾经,《神农本草经》谓其“久服强骨节”。同时,其作为引经药,能引诸药同归肾经,达到强肾健骨之功。白芍味酸入肝经,缓急止痛。《别录》言:“通顺血脉,缓中,……,腰痛。”夜交藤味甘入肾经,行经络,通血脉,养心神,治劳伤。复方补肾活血颗粒符合肾虚血瘀证骨质疏松症的病机。

本研究基线资料显示对照组和治疗组绝经年限

分别为 6.06 ± 2.65 年、 5.17 ± 2.38 年,与报道的女性绝经后前十年骨量丢失最严重,尤其在绝经后 3-5 年期间更易患绝经后骨质疏松症研究结果一致^[8]。BMD 是研究骨质疏松症中的常用指标,腰椎 (L_{2-4}) 是最为常用的检测部位,且灵敏度高^[9]。腰背部疼痛是骨质疏松症患者就诊的最常见的临床表现^[10],肾主骨,骨失肾精滋养,则影响骨形成和骨转化,易发生骨折,此即为中医所讲的“不荣则痛”。本研究结果显示治疗组 BMD、VAS 改善程度优于对照组 ($P < 0.05$),说明复方补肾活血颗粒可以提高患者腰椎 BMD 值,可以改善患者疼痛症状,对于防止或延缓骨质疏松症的进一步发展将起到重要作用。

本研究中医证候疗效及中医证候积分结果表明,复方补肾活血颗粒能明显改善肾虚血瘀证绝经后骨质疏松症的临床症状,提高临床治愈率。立足对“病—证—因”的认识,有的放矢,这也是中医防治骨质疏松症的优势所在,通过改善骨质疏松症患者临床症状,提高生活质量,增加战胜疾病的信心^[11]。研究过程中未发生不良反应,安全性观察指标亦未发现明显异常。综上所述,采用复方补肾活血颗粒治疗肾虚血瘀证绝经后骨质疏松症是安全有效的,值得临床推广应用。然其具体作用机制未进行研究,研究组的后续研究将以大样本的人群为研究对象,进一步加强研究不同年龄、远期的临床疗效等,并探讨其作用机制。

【参 考 文 献】

[1] 陆再英,钟南山主编. 内科学. 北京:人民卫生出版社,2008:835.
Lu ZY, Zhong NS. chief editor. Internal science. Beijing: people's health press, 2008:835.

[2] 吴倩,方朝晖,崔李群,等. 中医药治疗糖尿病性骨质疏松症的思路与方法. 中医临床杂志,2014,26(6):627-629.
Wu Q, Fang ZH, Cui LQ, et al. Thinking and methods for treating diabetic osteoporosis with traditional Chinese medicine. Clinical journal of traditional Chinese medicine, 2014,26(6):627-629. (in Chinese)

[3] 中国健康促进会骨质疏松防治编委会. 骨质疏松症中国白皮书. 中华健康管理学杂志,2009,3(3):148-154.
China health promotion association, prevention and control of osteoporosis, Chinese white paper on osteoporosis. China health

management journal,2009,3(3):148-154. (in Chinese)

[4] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社,2002:356-360.
National drug administration. Guidelines on the clinical study of new drugs in Chinese medicine. Beijing: China medical science and technology press, 2002:356-36. (in Chinese)

[5] 舒仪琼,方朝晖,鲍陶陶,等. 温阳益气活血法治疗糖尿病性骨质疏松症临床观察. 中国中医急症,2010,19(1):49-50.
Shu YQ, Fang ZH, Bao TT, et al. Clinical observation on treatment of diabetic osteoporosis with warm and invigorated blood circulation method. Chinese medicine emergency, 2010,19(1):49-50. (in Chinese)

[6] 卢敏,王林华,罗毅文,等. 淫羊藿总黄酮胶囊治疗原发性骨质疏松症 360 例的多中心临床观察. 中国骨质疏松杂志,2013,93(3):191-194.
Lu M, Wang LH, Luo YW, et al. Treatment of primary osteoporosis with epimedium total flavone capsule: a multicenter clinical observation on 360 cases. Chin J Osteoporos, 2013,19(3):274,279-282. (in Chinese)

[7] 王艳,周广举,严宗逊,等. 川牛膝在去卵巢大鼠体内的骨保护作用. 中国骨质疏松症杂志,2015,21(8):918-921.
Wang Y, Zhou GJ, Yan ZX, et al. The protective effect of cyathula officinalis kuan on bone in ovariectomized rats. Chin J Osteoporos, 2015,21(8):918-921.

[8] 王军,李旭,边磊,等. 唑来膦酸治疗绝经后女性骨质疏松症的临床效果和生活质量调查. 中国骨质疏松症杂志,2016,22(5):614-618.
Wang J, Li X, Bian L, et al. Clinical observation of the effect of zoledronic acid in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Chin J Osteoporos, 2015,21(8):918-921.

[9] 王瑞臣,李岩,董军. 等. 双能 X 射线骨密度仪不同测量方式检测大鼠骨密度的准确性. 中国组织工程研究,2016,16(30):5600-5603.
Wang RC, Li Y, Dong J. et al. The accuracy of the detection of bone density in rats by double-energy X-ray bone densitometer. Chinese tissue engineering research,2016,16(30):56-5603. (in Chinese)

[10] 刘信,钱志远,冯玉爽,等. 3662 例骨密度检测资料中髋部、腰椎值差异的比较. 中华医学杂志,2013,93(3):191-194.
Liu X, Qian ZY, Feng YS, et al. Comparison of hip and lumbar value differences in 3662 cases of bone density detection. Journal of Chinese medicine, 2013,93(3):191-194. (in Chinese)

[11] Zhaohui Fang, Jindong Zhao, Guobing Shi, et al. Shenzhu Tiaopi granule combined with lifestyle intervention therapy for impaired glucose tolerance: A randomized controlled trial. Complementary Therapies in Medicine 2014, 22(10):842-850.

(收稿日期:2017-05-31;修回日期:2017-09-03)