

· 临床研究 ·

益肾壮骨法治疗系统性红斑狼疮患者继发的激素性骨质疏松症 48 例的临床研究

佟颖^{1*} 刁志惠² 孙乐² 杨华森² 姚春丽² 庞庆宝² 王晨彤²

1. 黑龙江中医药大学附属第一医院风湿科, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

中图分类号: R593.24+1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018)09-1214-05

摘要: **目的** 观察益肾壮骨法治疗系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)合并糖皮质激素性骨质疏松(Glucocorticoid osteoporosis, GIOP)患者的影响,客观评价其疗效。**方法** 将 48 例患者采用随机分组方法分为治疗组和对照组各 24 例。两组均予以西医常规治疗+一定剂量的糖皮质激素继续控制病情+调节骨骼代谢药物(碳酸钙 D3、骨化三醇等),治疗组在西医治疗基础上加用我院自制剂生髓健骨胶囊(由山药、杜仲、熟地、淫羊藿、枸杞、蛤蚧、山茱萸、鹿角霜等组成)。治疗时间以 6 个月作为 1 个疗程,在治疗过程中,停止应用导致骨质疏松症发生及治疗相关的各种药物、和理疗方法。治疗 1 个疗程后,治疗前、治疗后进行比较 2 组的临床疗效、骨密度值、中医证候积分的变化、骨代谢相关生化指标血钙、血磷和血清碱性磷酸酶水平的变化情况。**结果** (1)治疗 1 个疗程后,比较得出治疗组相对于对照组的疗效显著($P < 0.01$),差异有统计学意义。(2)两组治疗后中医证候评分和总分,较治疗前相比显著降低(均 $P < 0.05$);治疗后比较两组,得出治疗组的主症证候单项评分及总积分均较对照组下降更为明显(均 $P < 0.05$)。(3)治疗组的腰椎(L2-4)、左、右髌骨 3 个部位的骨密度(bone mineral density BMD)值在治疗 1 个疗程后,无显著的变化(均 $P > 0.05$),而治疗后的对照组腰椎(L2-4)、左、右髌骨的骨密度值均较治疗前显著下降($P < 0.05$)。治疗后 2 组比较,治疗组的骨密度值均明显高于对照组($P < 0.05$)。(4)有关骨代谢生化指标方面,治疗组在治疗后呈略下降趋势($P > 0.05$),而对照组生化指标值则显著上升($P < 0.05$),治疗后的 2 组进行对比,发现对照组各生化指标值显著高于治疗组($P < 0.05$)。(5)治疗过程中,患者无任何不良症状,也无脱落病例。**结论** 益肾壮骨法对于系统性红斑狼疮合并 GIOP 的患者缓解症状,改善病情有很好的效果。

关键词: 益肾壮骨法;系统性红斑狼疮;糖皮质激素性骨质疏松症;临床研究

Clinical study of the treatment of steroid-induced secondary osteoporosis with tonifying kidney and strong bone method in 48-case of systemic lupus erythematosus

TONG Ying^{1*}, DIAO Zhihui², SUN Le², YANG Huasen², YAO Chunli², PANG Qingbao², WANG Chentong

1. Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040

2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

* Corresponding author: TONG Ying, Email: tyymm0451@126.com

Abstract: Objective To observe the effect of tonifying kidney and strong bone method on patients with systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) and to evaluate its efficacy objectively.

Methods Forty-eight patients were randomly divided into treatment group (24 cases) and control group (24 cases). Patients in 2 groups received conventional Western medicine + a certain dose of glucocorticoid to continue to control the disease + regulate bone metabolism drugs (calcium D3, calcitriol, etc.). In addition, patients in the treatment group received our hospital homemade producing marrow and strong bone capsules (composed of yam, eucommia, rehmannia, epimedium, medlar, gecko, dogwood, antler cream, etc.). Six-month was a treatment course. During the treatment, the application of various drugs that led to the occurrence and treatment of osteoporosis and physical therapy were stopped. After a course of treatment, the clinical efficacy, bone

基金项目: 教育部“春晖计划”合作科研项目(E2008-I-15021)

* 通信作者: 佟颖, Email: tyymm0451@126.com (共同第一作者: 佟颖, 刁志惠; 第二作者: 孙乐, 杨华森; 第三作者: 姚春丽, 庞庆宝, 王晨彤)

mineral density, TCM syndrome score changes, bone metabolism related serum calcium, serum phosphorus and serum alkaline phosphatase levels were compared before treatment and after treatment. **Results** 1) After a course of treatment, the curative effect of the treatment group was more obvious than that of the control group ($P < 0.01$), and the difference was statistically significant. (2) TCM syndrome scores and total scores after treatment in both groups were significantly lower than those before treatment (all $P < 0.05$). After treatment, the two groups were compared. The main syndrome score and total score were lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). (3) The bone mineral density (BMD) values of the lumbar spine (L2-4) and the left and right hip in the treatment group did not change significantly after treatment in one course of treatment (all $P > 0.05$), whereas BMD in the control group was significantly lower than that before the treatment ($P < 0.05$). After treatment, BMD in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). (4) Metabolic biochemical indicators in the treatment group showed a downward trend after treatment ($P > 0.05$), while the biochemical indicators in the control group increased significantly ($P < 0.05$). The biochemical indicators in the control group were significantly higher than those in the treatment group after treatment ($P < 0.05$). (5) During the course of treatment, the patients had no any adverse symptoms and no shedding cases. **Conclusion** The tonifying kidney and strong bone method relieves symptoms and improves the condition in patients with SLE complicated with GIOP.

Key words: tonifying kidney and strong bone method; SLE; GIOP; clinical Study

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种典型的自身免疫性结缔组织病。多见于青年育龄女性,男女比例为1:7-10,可侵犯全身各脏器。为控制患者病情,提高患者生活质量,糖皮质激素治疗为目前治疗 SLE 常用治疗方法。由糖皮质激素治疗导致的骨质疏松和骨折是常见的^[1]。激素治疗所引起的副作用越来越受关注,随着激素药物用量剂量的增加,骨质疏松症的风险也随之提高,对于疾病的早期预防治疗显得尤为重要,本研究以早期防治 GIOP 为靶向,运用中医益肾壮骨法治疗,取得了良好的治疗效果,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取自 2017 年 6 月至 2018 年 1 月黑龙江中医药大学附属第一医院风湿科门诊治疗的并诊断为 SLE 患者,长期接受糖皮质激素,病情平稳,并确诊为骨质疏松症的患者,共 48 例,随机划分成治疗组、对照组均 24 例。

1.2 诊断标准

符合 SLE 诊断按照 1997 年美国风湿病学会(ACR)SLE 分类标准^[2],符合国际学术界公认的诊断骨质疏松的标准,即 T 值 ≥ -1.0 为骨量正常, $-1.0 < T \text{ 值} < -2.5$ 为骨量减少, T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松症, T 值 ≤ -2.5 ,并伴有脆性骨折为严重的骨质疏松症。^[3]

1.3 纳入标准

(1)符合上述诊断标准。(2)选取患者年龄在 18~50 岁范围之内。(3)长期服用小剂量糖皮质激素

素 6 个月以上,或用激素疗法冲击治疗的患者(以甲基强的松龙为量)每天 1 次,连续 3 天超过 3 g 者。(4)患者同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)年龄小于 18,大于 50 岁。(2)本身有原发的骨质疏松症。(3)心、脑、肝肾功能障碍等全身多系统严重损伤的患者。(4)神经系统及精神疾病患者。(5)出血倾向者。(6)近期感染者。(7)妊娠期及哺乳期患者。(8)有骨性疾病,或有骨肿瘤者。(9)用药期间过敏者,或不适者。(10)不遵医嘱服药者。

1.5 治疗

1.5.1 两组予以西医常规的基础治疗:(1)控制 SLE 患者的病情:予以适量的糖皮质激素治疗。(2)改善症状:补钙予以碳酸钙 D3(每次 1 袋,日 3 次口服),促进钙吸收予以骨化三醇(2 片,日 1 次口服)。

1.5.2 对照组:仅进行常规的西药基础治疗。

1.5.3 治疗组:在此基础上予以本院院内制剂生髓健骨胶囊(山药、杜仲、熟地、淫羊藿、枸杞、蛤蚧、山茱萸、鹿角霜等组成)一次 5 粒,一日 3 次。

1.5.4 疗程:均以半年为一个疗程,观察治疗后的疗效。

1.6 观察指标

治疗后各项指标与治疗前的对比并进行评估。

(1)骨密度的改变:治疗前和观察结束时分别进行腰椎(L2-4)、左、右髋关节骨密度检查。采用双能 X 线骨密度仪(美国 HOLOGIC 骨密度仪)检测患者骨密度,并与同性别的峰值骨密度比较,得出

T 值。

(2) 中医证候积分, 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5] 中有关骨质疏松症的中医证候积分方法。

(3) 骨代谢指标: 观察患者治疗前后血钙、血磷和血清碱性磷酸酶浓度(全自动生化分析仪测定)。

1.7 疗效指标: 疗效标准参照 2002 年中国医药科技出版社出版的《中药新药临床研究指导原则》^[5]。临床痊愈: 临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 95\%$; 显效: 临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 $70\% \sim 95\%$; 有效: 临床症状、体征均有好转, 证候积分减少 $30\% \sim 70\%$; 无效: 临床症状、体征无明显改善, 证候积分减少 $< 30\%$ 。

1.8 统计学处理

经统计软件 SPSS19.0 统计学处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料比较选取 χ^2 检验; 等级资料比较采用秩和检验 ($P < 0.05$), 为差异有显著性。

2 结果

2.1 一般情况

治疗组 24 样本病例中, 女 20 例, 男 4 例; 年龄

20 ~ 49 岁, 平均 (30.26 ± 12.27) 岁; 体质量为 (57.60 ± 6.24) kg; 病程 40 ~ 180 d, 平均 (125.73 ± 10.15) d; 激素使用时间为 (1.7 ± 0.76) 年。对照组样本病例 24 例中, 女 23 例, 男 1 例; 年龄 19 ~ 50 岁, 平均 (34.42 ± 14.15) 岁; 体质量为 (58.32 ± 5.67) kg; 病程 41 ~ 183 d, 平均 (124.00 ± 11.20) d; 激素使用时间为 (1.5 ± 0.88) 年。2 组患者的年龄、性别、体重、病程、及激素使用的时间等比较 ($P > 0.05$), 可知这两组患者的各项特征基本一致, 具有客观性、真实可比性。

2.2 骨密度变化

比较治疗前、后的两组骨密度值, 如表 1 所示: 治疗前, 对两组的腰椎 (L2-4)、左、右髌骨这 3 个部位的骨密度值 (T) 进行比较, 得出 ($P > 0.05$), 差异均无统计学意义。治疗了 6 个月以后, 观察发现经中西医结合治疗后的治疗组的 3 个部位的骨密度 T 值, 均无显著变化 ($P > 0.05$), 无统计学意义; 经常规西医治疗以后的对照组, 3 个部位的骨密度值较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$), 差异均有统计学意义。治疗后的两组进行比较, 发现治疗组 3 个部位的骨密度值均显著高于对照组的 ($P < 0.05$), 差异均有统计学意义。

表 1 两组患者治疗前、后骨密度的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of bone mineral density before and after treatment between patients in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	左髌骨	右髌骨	腰椎 (L2-4)
治疗组	24	治疗前	-0.713 ± 0.355	-0.687 ± 0.493	-1.725 ± 1.14
		治疗后	$-0.708 \pm 0.427^{\Delta}$	$-0.685 \pm 0.501^{\Delta}$	$-1.718 \pm 1.08^{\Delta}$
对照组	24	治疗前	-0.697 ± 0.503	-0.703 ± 0.545	-1.677 ± 1.35
		治疗后	$-0.806 \pm 0.624^{*}$	$-0.808 \pm 0.595^{*}$	$-1.837 \pm 1.24^{*}$

注: $\Delta P < 0.05$, 与对照组治疗后比较; $^{*} P < 0.05$, 与治疗前比较;

Note: $\Delta P < 0.05$, compared with control group after the treatment; $^{*} P < 0.05$, compared with that before the treatment

2.3 疗效比较

通过比较治疗后的 2 组中医证候疗效, 结果如

表两所示: 治疗后发现, 中医证候疗效治疗组显著优于对照组 ($P < 0.01$)。

表 2 两组患者治疗后中医证候的疗效比较

Table 2 Comparison of the effect on traditional Chinese medical syndromes before and after the treatment in patients of the two groups

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	24	4 (16.6)	8 (33.3)	11 (45.8)	1 (4.1)	23 (95.8) *
对照组	24	2 (8.3)	6 (25.0)	9 (37.5)	7 (29.2)	17 (70.8)

注: * 代表与对照组相比 $P < 0.01$ 。

Note: $^{*} P < 0.01$, compared to the control group

2.4 证候积分变化

治疗一个疗程以后, 观察两组治疗前、后中医证候的积分变化情况, 得出结果如表 3 所示: 治疗前, 比

较两组的中医证候评分及总积分, 其差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组的中医证候评分及总积分均与治疗前相比有显著降低差异均有统计学意

义($P < 0.05$);再将治疗后两个组比较,治疗组主要症状的证候评分及总积分均较对照组显著下降,差

异均有统计学意义($P < 0.05$)。由此可知,治疗组在改善中医证候的作用方面明显优于对照组。

表 3 两组患者治疗前、后中医证候积分变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of changes of traditional Chinese medical syndromes scores before and after the treatment in patients of the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	腰脊疼痛	腰膝酸软	脊叩击痛	下肢痿
治疗组	24	治疗前	2.97 ± 1.57	2.70 ± 1.35	1.83 ± 0.82	1.97 ± 0.62
		治疗后	0.88 ± 0.92 [△] *	0.93 ± 0.59 [△] *	0.72 ± 0.57 [△] *	1.57 ± 0.69 [△]
对照组	24	治疗前	2.86 ± 1.48	2.58 ± 1.39	1.77 ± 0.92	2.24 ± 0.60
		治疗后	1.42 ± 0.68 [△]	1.43 ± 0.81 [△]	0.89 ± 0.52 [△]	1.80 ± 0.37 [△]

组别	例数	时间	不能持重	眩晕耳鸣	证候总积分
治疗组	24	治疗前	1.48 ± 0.52	1.35 ± 0.72	13.35 ± 4.03
		治疗后	0.52 ± 0.58 [△]	0.72 ± 0.49 [△] *	6.17 ± 4.28 [△] *
对照组	24	治疗前	1.58 ± 0.38	1.30 ± 0.68	13.25 ± 4.66
		治疗后	0.68 ± 0.82 [△]	0.97 ± 0.65 [△]	8.32 ± 4.37 [△]

注: [△] $P < 0.05$ 与治疗前比较; * $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

Note: [△] $P < 0.05$, compared with that before the treatment; * $P < 0.05$, compared with control group after the treatment

2.5 骨生化指标比较

比较两组有关骨生化各项指标,结果如表 4 所示:用药治疗前,先比较两组的各项指标($P > 0.05$),差异无统计学意义。经过治疗后,治疗组的

血钙、血清碱性磷酸酶水平略有下降趋势,差异无统计学意义($P > 0.05$);而对照组则相反,有显著升高趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后的指标比较后得出($P < 0.05$),差异有统计学意义。

表 4 两组患者治疗前后血钙、血磷、血清碱性磷酸酶含量变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of changes in serum calcium, serum phosphorus, and serum alkaline phosphatase levels before and after the treatment in patients of the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	血钙/(mmol/L)	血磷/(mmol/L)	血清碱性磷酸酶/(U/L)
治疗组	24	治疗前	64.2 ± 0.30	2.25 ± 0.34	1.31 ± 0.20
		治疗后	62.8 ± 0.24 [*]	2.21 ± 0.15 [*]	1.31 ± 0.25
对照组	24	治疗前	63.6 ± 0.28	2.21 ± 0.28	1.27 ± 0.27
		治疗后	66.5 ± 0.33 [△]	2.44 ± 0.23 [△]	1.30 ± 0.28

注: [△] $P < 0.05$, 与治疗前比较; * $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

Note: [△] $P < 0.05$, compared with that before the treatment; * $P < 0.05$, compared with control group after the treatment.

2.6 不良反应

治疗过程中,患者无不良症状或不适感,无有病例脱落。

3 讨论

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性自身免疫性疾病,具有从轻度关节和皮肤受累,到危及生命的肾、血液和/或中枢神经系统表现等多种临床特征^[6]。糖皮质激素(GC)广泛用于治疗各种炎性疾病,为治疗 SLE 的常用药物,然而它们也对骨骼有不利影响。在 GC 治疗的前 3 个月至 6 个月期间,骨丢失进展迅速,接受长期 GC 的成人患者中有 30% ~ 50% 发生骨折^[7]。骨质疏松症(osteoporosis)是一种骨骼疾病,其特征为全

身骨量减少和骨微结构破坏,骨折是骨质疏松症最危险的并发症。因为 SLE 患者发病时比较隐匿,起病初期无异常不适感,或者有些肢体的疲惫感,疾病发展一定阶段严重时,出现肢体明显的疼痛感,在轻微损伤后发展成脊柱、肋骨等多处骨折,此时已是严重的骨质疏松症。影响患者的生活工作等生活质量。目前,治疗 GIOP 患者的常规疗法,如补钙、补维生素 D3 等,可使部分骨小梁变细的增粗,但不可能扭转已经断裂的骨小梁。在中医文献中虽无此病名,但症状与医学文献中的“骨枯”、“骨痿”等类似。中医认为,肾为先天之本,主骨生髓,肾精亏虚,骨髓生化无源,骨骼失养,发生骨折,认为肾虚是造成骨病的主要原因^[8]。于岩松^[9]等通过对不同的实验研究及临床研究总结表明,“从肾论治”思想指导下

针对骨质疏松的辨证及用药优良率较高,对于临床治疗骨质疏松及实验具有一定的指导意义。故采用中西医结合治法,在常规西医治疗的基础上予以本院制剂生髓健骨胶囊(由山药、杜仲、熟地、淫羊藿、枸杞、蛤蚧、山茱萸、鹿角霜等组成)进行了随机对照观察。治疗了一个疗程后,根据结果显示,治疗组在骨密度、中医证候积分和临床疗效等方面显著优于对照组。在骨代谢方面,可以看出对照组的指标升高,治疗组指标降低,说明本治法可以促进钙的沉积,减少血清中的钙离子含量,从而调节骨骼代谢,减少骨量流失,从而达到治疗目的。

本院制剂生髓健骨胶囊,主要由山药、杜仲、熟地、淫羊藿、枸杞、蛤蚧、山茱萸、鹿角霜等组成。方中选取枸杞,枸杞性味甘、平,归肝肾之经,《药性论》言:补益精,诸不足,易颜色…令人长寿,药理方面研究,枸杞具有调节和促进免疫作用,可提高血睾酮水平,起到强壮作用。熟地黄为补肾阴之要药,与山茱萸同用,可补肝肾阴虚,腰膝酸软,强筋壮骨。髓者肾精所生,髓强则骨强,取其补骨作用。山药本品性味甘平,益肾气,健脾胃,其补后天亦助充养先天。方中淫羊藿甘性温燥烈,长于补肾壮阳,可与其他补肾壮阳之品同用,共奏补肾壮阳之功,其次,淫羊藿的主要有效成分是淫羊藿苷,具有良好的抗骨质疏松作用,并可通过多途径抑制破骨细胞的形成和骨吸收活性。蛤蚧性味咸、平,益肾助阳益精,药理研究表明蛤蚧具有双向性激素作用,对机体有“适应原”样作用。杜仲甘温,滋补肝肾,益精强骨,尤治肾虚腰痛,此外具有细胞免疫平衡的功能,能增强机体正气御邪。山茱萸性温,有益精助阳之功,可以平补阴阳。淫羊藿、蛤蚧、鹿角霜、杜仲、山茱萸等温肾则壮阳气,使筋骨强健而续。配伍熟地、枸杞滋养肾阴以防诸阳之药过燥伤阴,起到阴阳平和之效果。本院制剂能通过补肾达到强骨的效果,还可以调节免疫,及调节骨代谢,从而影响骨量。激素性骨质疏松症的预后,与导致骨质疏松的原发病是否得

到治愈或控制;患者具有骨质疏松症的危险因素是否能减到最小;是否能预防初次和再发骨折有关。想要提高患者的生活质量就要做到早期的防治,通过观察结果可以得出结论,益肾壮骨法对于 SLE 患者继发的糖皮质激素性骨质疏松症有很好的预防和临床疗效,综上所述,采用生髓健骨丸,益肾壮骨的中医疗法配合西医基础治疗,对于此类患者的疾病有很好临床疗效,可以广泛应用于临床治疗。

【参 考 文 献】

- [1] Rossini M, Viapiana O, Vitiello M, et al. Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced Osteoporosis Tool (GIOTTO) study [J]. *Reumatismo*. 2017,69(1):30-39.
- [2] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. [J]. *Arthritis Rheum*,1997,40:1725.
- [3] 林坦,高飞,吴燕芳. 50 例绝经后高疾病活动期的女性类风湿关节炎骨密度的临床观察[J]. *中国骨质疏松杂志*,2018,24(1):48-51.
- [4] 王涛,王钢,王伟,等. 消痹汤联合西药治疗瘀血痹阻型类风湿关节炎 30 例的临床观察[J]. *中国骨质疏松杂志*,2017,23(7):904-907.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:346.
- [6] Ozan Ünlü, Stéphane Zuilý, Doruk Erkan. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. [J]. *Eur J Rheumatol*. 2016,3(2):75-84.
- [7] Masato Sawamura, Atsushi Komatsuda, Masaru Togashi, et al. Effects of Denosumab on Bone Metabolic Markers and Bone Mineral Density in Patients Treated with Glucocorticoids. [J]. *Intern Med*. 2017, 56(6):631-636.
- [8] 颜春鲁,李盛华,郭爱军. 藤黄健骨胶囊对去卵巢骨质疏松大鼠骨密度和骨代谢的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*,2018,24(1):5-9.
- [9] 赵志强 阙晓霞. 中药补肾法改善原发性骨质疏松症临床症状的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*,2018,24(3):371-375.

(收稿日期:2018-03-08;修回日期:2018-04-03)