

补肾健骨汤治疗肝肾阴虚型骨质疏松症的临床对照研究

吴钊¹ 李志钢^{1△} 熊昌源² 瞿浩¹ 吕仙辉¹

[摘要] **目的:**通过临床单中心病例对照研究,观察补肾健骨汤治疗肝肾阴虚型骨质疏松症的临床疗效及安全性。**方法:**通过单中心病例注册软件将我科骨质疏松椎体骨折 PKP 术后复诊患者进行病例注册登记,选择符合诊断为肝肾阴虚型骨质疏松症的患者共 90 例纳入本研究;依据患者接受中医药治疗方案分为对照组(A 组,50 例)与实验组(B 组,40 例)。对照组予以常规抗骨质疏松治疗,观察组在对照组的基础上加用补肾健骨汤治疗。两组均连续治疗 3 个月,3 个月后再采用序贯治疗。至少随访 6 个月,比较两组治疗前后 VAS 评分、Oswestry 功能指数(ODI);测定两组治疗前后骨密度值、椎体高度值及再骨折的发生率等,评价临床效果并进行统计学分析。**结果:**90 例患者在治疗前年龄、性别、岁数、VAS 评分、ODI、椎体高度等指标上无明显统计学差异。两组在治疗 1、3、6 个月 VAS 评分及 ODI 均较治疗前明显降低,且在治疗后 3 个月、6 个月观察组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后椎体高度丢失率优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 6 个月骨密度明显恢复,观察组骨密度恢复指标优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组总有效率 84.0%,观察组总有效率 97.5%,观察组疗效优于对照组($P<0.05$)。观察组及对照组不良反应均轻微,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**与常规抗骨质疏松相比,补肾健骨汤在肝肾阴虚型骨质疏松症的抗骨质疏松效果显著,能够有效改善骨骼质量、减少椎体高度丢失,且用药安全、依从性好。

[关键词] 骨质疏松症;补肾健骨汤;对照研究;肝肾阴虚型

[中图分类号] R274.39 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2021)04-0039-04

A Single-Center Case-Control Study of Bushen Jiangu Decoction in the Treatment of Osteoporosis of Liver and Kidney Yin Deficiency

WU Fan¹ LI Zhigang^{1△} XIONG Changyuan² QU Hao¹ LYU Xianhui¹

¹ Department of Orthopedics, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese & Western Medicine, Wuhan 430015, China;

² Department of Orthopedics, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China.

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy of Bushen Jiangu decoction in treating osteoporosis of liver and kidney yin deficiency by single-center case-control study. **Methods:** A single-center case-control study was used to consecutively enroll 90 patients who underwent PKP/PVP of osteoporotic vertebral compression fractures. According to the combination medication, 50 patients in treatment group A were given calcium tablets, calcitriol capsules and salmon calcitonin combined with anti-osteoporosis treatment. 40 patients in treatment group B were added Bushen Jiangu decoction on the basis of treatment group A. After the treatment of three months later, the patients were treated with routine therapy. The patients were followed up for at least 6 months. Visual analogue score (VAS) and oswestey dysfunction index (ODI) were documented. Bone mineral density, the height recovery of the vertebral body and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** There were no differences in preoperative among 90 patients. The VAS score and ODI in the first

month, the third month and the sixth month after treatment were significantly lower than those before, and there was significant difference between the two groups after treatment at 3 months and 6 months($P<0.05$). The height recovery of the vertebral body in the B group was obviously better than that of the A group($P<0.05$). Bone mineral density recovered six month after treatment. The bone mineral density in the B group was significant better than that of the A group

基金项目:2019 年湖北省中医药管理局青年人才项目

(ZY2019Q020)

¹ 湖北省中西医结合医院/湖北中医药大学附属新华医院
(武汉, 430015)

² 湖北省中医院/湖北中医药大学附属医院

△通信作者 E-mail: 20195200028@stu. gzucm. edu. cn

($P < 0.05$). Group A and group B were better than before treatment in the rate of clinical efficacy, while there was statistical significance ($P < 0.05$) between group A and group B. As the drug adverse reactions, it was mild in all treatment group A and B, and the rate of drug adverse reactions was no statistically significance ($P > 0.05$). **Conclusion:** Compared with conventional anti-osteoporosis, Bushen Jiangu decoction has significant effect in liver and kidney yin deficiency osteoporosis.

Keywords: osteoporosis; Bushen Jiangu decoction; single-center case-control study; liver and kidney yin deficiency

骨质疏松症是一种全球性、老年化骨骼疾病,其特征是骨质流失、骨骼质量下降,从而导致骨骼脆弱性增加和骨折风险增大^[1-2]。近年来中药基于整体观出发来调节机体骨代谢功能,在治疗骨质疏松方面取得了非常迅速的进展;因此中药“补肝肾、强筋骨”的理念逐渐得到临床的认可^[3]。熊昌源教授是原湖北省中医院院长、中医骨伤科第三批国家级名老中医、本院骨伤科特聘学术指导专家,他遵循“肝肾同治”的中医辨治理论将其多年骨折辨证论治法则总结出补肾健骨汤并运用临床,在临床治疗骨折病人中获得满意疗效。但由于中医药的特殊性、中医药困于伦理学原因而难以实施临床随机对照研究等原因,导致其缺乏高质量的循证证据和高质量的临床数据,成为制约中医药走向规范化、国际化的最大障碍^[4-6]。从2017年12月本科通过单中心临床病例注册登记来研究补肾健骨汤内服治疗肝肾阴虚骨质疏松症并观察其临床疗效,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

自2017年12月起,采用广州中医药大学第一附属医院脊柱骨科设计的单中心病例注册软件将本科骨质疏松椎体骨折PKP术后复诊患者进行病例登记;选择90例符合肝肾阴虚型骨质疏松症诊断标准的患者,所有患者均接受湖北省中西医结合医院骨科治疗,获得本院临床伦理委员会批准并签署知情同意书。

1.2 入选标准

1.2.1 中医辨证标准 参照《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)》^[7],辨证为肝肾阴虚证。主证:腰膝酸痛,手足心热。次证:下肢抽筋,驼背弯腰,两目干涩,形体消瘦,眩晕耳鸣,潮热盗汗,失眠多梦,舌红少苔,脉细数等。

1.2.2 纳入标准 1)年龄 ≥ 60 岁;2)有骨质疏松病史,且符合OVCF诊断标准;3)既往有PKP手术病史;4)所有病例均知情同意并自愿参与本研究。

1.2.3 排除标准 1)对本研究中的药物过敏;2)骨折椎体及椎旁存在感染、胸腰椎爆裂性骨折、骨肿瘤(包括脊柱转移性肿瘤)等;3)因严重心血管、肺、血液等系统疾病导致不能配合研究及随访资料不全。

1.3 方法

两组患者均为同一高年资主刀医师PKP手术治

疗的患者。

1.3.1 对照组(A组)治疗方法

入组后第1天起采用常规抗骨质疏松治疗:钙片、骨化三醇胶囊及鲑鱼降钙素鼻喷剂;连续用药治疗3个月。

1.3.2 观察组(B组)治疗方法

入组后第1天起在A组基础上内服补肾健骨汤。补肾健骨汤方药组成:熟地黄30g,淮山药15g,山茱萸10g,龟板胶10g,淫羊藿18g,肉苁蓉10g,枸杞8g,菟丝子10g,骨碎补10g,牛膝10g,鹿角胶10g,丹参15g,田七3g。中药方剂由本院药剂科中药制剂室统一制备;1剂/d,分早晚2次服用,连续用药治疗3个月。

1.3.3 序贯治疗方法 两组患者治疗3个月后,推荐每年注射唑来膦酸盐1次,并坚持口服钙片。

1.4 疗效与安全性评定

1.4.1 临床疗效评定方法 主要结局指标:治疗后第1个月、第3个月、6个月通过面谈、电话随访及门诊复诊等方式进行VAS评分及ODI评分。

次要结局指标:通过复查胸腰椎正侧位片来统计骨折椎体高度变化值;通过双能X线法测量髋关节骨密度值来统计骨密度变化值^[8]。

1.4.2 安全性评定方法 患者治疗前后的生命体征变化及肝肾功能值变化等;有无发生药物过敏反应、有无明显毒副作用。

1.4.3 总有效率评定方法 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]分为显效、有效、无效。总有效率= $[(\text{显效例数} + \text{有效例数}) / \text{总例数}] \times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS21.0统计学软件进行实验数据分析:计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 t 检验; $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

所有患者均接受6~12个月随访,对照组1例因再发椎体骨折及2例自行停止服药而退出随访,观察组2例因服用中药后出现胃纳差中断服药退出随访;其余85例均完成随访。

2.1 两组患者总有效率比较

其中女62例,男28例;年龄63~98岁(70.62 \pm

1.33)。骨折椎体分布于 T₆~L₅ 椎体。依据患者服药意愿分为观察组(40 例)与对照组(50 例),两组患者的性别、年龄、骨折椎体分布情况等基线资料比较差异无

统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗总有效率分别为观察组 94.74%、对照组 85.11%;观察组显著高于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义,见表 1。

表 1 两组患者总有效率比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
A 组	47	25(53.19%)	15(31.92%)	7(14.89%)	85.11(40/47)
B 组	38	21(55.26%)	16(42.11%)	1(2.63%)	94.74(36/38)
χ^2					4.500
P					0.034

2.2 两组患者治疗前及治疗后第 1、3、6 个月 VAS 评分比较

两组患者 VAS 评分在治疗前、治疗后 1 个月比较,差异无统计学意义($P>0.05$);在治疗后 3 个月、6 个月观察组 VAS 评分分别为 1.46±0.13 和 1.25±0.16,低于对照组的 2.41±0.23 和 3.16±0.31,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者术前及治疗术后第 1、3、6 个月 VAS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
A 组	8.26±1.22	2.61±0.43	2.41±0.23	3.16±0.31
B 组	8.25±1.23	2.59±0.23	1.46±0.13	1.25±0.16
t	0.381	0.662	1.52	3.16
P	0.614	0.595	0.033	0.007

表 3 两组患者治疗前及治疗后第 1、3、6 个月 ODI 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
A 组	71.30±10.22	24.25±3.43	22.47±3.36	27.26±3.23
B 组	71.25±10.45	24.19±4.23	20.36±3.14	21.25±4.13
t	1.527	1.038	3.826	8.124
P	0.283	0.301	0.027	0.015

2.4 两组患者治疗前后骨密度、骨折椎体前缘高度比较

治疗前两组骨密度与骨折椎体前缘高度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。末次随访两组患者骨密度与骨折椎体前缘高度较治疗前明显改善,差异有统

计学意义($P<0.05$);且观察组骨密度为(−1.59±0.35)g/m³,骨折椎体前缘高度为(23.8±2.2)mm,优于对照组的(−1.72±0.41)g/m³ 及 (20.5±1.7)mm,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后骨密度及椎体前缘高度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	骨密度/(g·m ⁻³)		椎体前缘高度/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	50	−3.47±0.91	−1.72±0.41 ¹⁾	14.4±3.2	20.5±1.7 ¹⁾
B 组	40	−3.52±0.88	−1.59±0.35 ¹⁾²⁾	14.2±2.9	23.8±2.2 ¹⁾²⁾

注:1)同组治疗前后比较, $P<0.05$;2)与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.5 不良反应

观察组出现 1 例腹泻现象,对照组出现 1 例反酸现象,经过对症治疗后均恢复正常。两组患者在术后半年复查肝、肾功能,均未发现明显异常变化。

3 讨论

骨质疏松椎体压缩性骨折是当前中老年人慢性腰背痛的最常见原因之一,严重影响老年患者的生活质量;以往多采用保守治疗如绝对卧床休息、佩戴支具固定等处理,但止痛效果差、病情恢复慢,严重影响患者的生存质量^[10]。Eckd 及 Venmans 等^[11-12] 通过荟萃

分析发现 PKP、PVP 术均能有效缓解患者疼痛,提高患者的生活质量。但是有文献报道显示^[13],PKP/PVP 术后会出现骨折延迟愈合、再发骨折等并发症,因此术后给予药物进行长期抗骨质疏松治疗以提高骨密度就尤为重要。

肝肾阴虚型是老年骨质疏松症的常见证型之一^[14],其表现主要为腰膝酸痛,手足心热;该证型患者的椎体骨折症状可能因卧床、运动量减少以及疲软乏力等原因使得患者骨量进一步丢失。中医强调“肾主骨”,肾中精气盛衰决定了机体自然衰老过程的快慢。

因此有研究者认为,肾精气不足是骨质疏松症乃至整个机体衰老发生发展的病理基础^[15]。补肾健骨汤是我院学术指导专家熊昌源教授在肾气丸的基础上依据多年骨折辨证论治理念总结出的方剂,由龟板胶、淫羊藿、肉苁蓉、枸杞、菟丝子、骨碎补、熟地黄、淮山药、山茱萸、牛膝、鹿角胶、丹参、田七等中药组成;该方立意以淫羊藿、肉苁蓉、骨碎补、龟胶、鹿胶等补肾壮骨;配伍山药、丹参、田七等中药活血通络。现代药理研究证明^[16],淫羊藿和肉苁蓉具有提高性激素水平,促进骨合成;活血化瘀类药物可改善骨骼微循环,减轻疼痛;诸药合用能改善生殖机能,调整内分泌,以达到延缓衰老、强筋壮骨的作用。

本研究采用病例对照研究方法对本院 OVCF 患者进行病例注册登记,将对照研究中药方剂的临床疗效评价证据当做临床经验与严格随机对照研究之间的桥梁,通过对临床环境下数据的系统收集、整理与分析,从而将临床经验转化为具有一定规律性和可靠性的临床证据。随访资料显示:补肾健骨汤治疗后 3 个月、6 个月患者的 VAS 评分、ODI 评分、骨密度与椎体前缘高度均较治疗前有明显改善,且观察组改善结果均优于对照组 ($P < 0.05$);表明补肾健骨汤治疗肝肾阴虚型骨质疏松症,不仅可以缓解疼痛、改善躯体活动受限等症状,还可以提高骨密度,从而达到预防椎体再发骨折的目的。笔者通过微创手术治其标、传统中药辨证施治其本,两者中西医结合、标本兼治可以到达较为满意的临床疗效,这也与张云飞等^[17]报道相似。

综上所述,PKP/PVP 术后患者应用补肾健骨汤治疗,是一种新的中西医结合、标本兼治的治疗模式,可以有效改善术后患者的骨骼质量、促进功能恢复、降低骨质疏松的致残率,且用药安全、依从性好。需要指出的是,本研究为单中心对照研究,分组方法不符合随机用药原则;因此可能存在一些偏倚、论证力度稍差的缺点,研究结果外推有限,今后有待扩大样本量及更高质量随机对照试验研究来进一步证实。

参考文献

- [1] CURRY S J, KRIST A H, OWENS D K, et al. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US preventive services task force recommendation statement[J]. The Journal of the American Medical Association, 2018, 319 (24): 2521-2531.
- [2] CHEN G, ZHANG Z, LIU Y, et al. Efficacy and safety of Zuogui Pill in treating osteoporosis: study protocol of a

systematic review[J]. Medicine, 2019, 98(8): e13936.

- [3] 李祥雨,姜劲挺,李建国,等. 骨质疏松症中药防治研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 270-275.
- [4] 陈姣,梁繁荣. 从循证医学角度思考针灸临床研究发展的机遇与挑战[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 23(12): 56-59.
- [5] 刘保延. 中医临床疗效评价研究的现状与展望[J]. 中国科学基金, 2010(5): 268-274.
- [6] 蔡荣林,胡玲,吴子建. 循证医学、真实世界研究在针灸临床研究中的应用与思考[J]. 中国针灸, 2015, 15(9): 949-952.
- [7] 中国老年学学会骨质疏松委员会中医药与骨病学科组. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1023-1028.
- [8] 牛广续,刘振峰,王振斌,等. 经皮椎体成形高黏度骨水泥注入修复老年椎体压缩骨折:椎体高度恢复评价[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19 (38): 6126-6132.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 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: 356-359.
- [10] 吴钊,肖耀广,李志钢,等. 中医正骨联合椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(8): 30-33.
- [11] ECK J C, NACHTIGALL D, HUMPHREYS S C, et al. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature[J]. The Spine Journal, 2008, 8 (3): 488-497.
- [12] VENMANS A, KLAZEN C A, LOHLE P N, et al. Natural history of pain in patients with conservatively treated osteoporotic vertebral compression fractures: results from VERTOS II [J]. Am J Neuroradiol, 2012, 33 (3): 519-521.
- [13] 雷宁波,彭冉东,邓强,等. 依降钙素联合损伤胶囊对骨质疏松性椎体压缩骨折 PKP 术后早期临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(5): 9-12.
- [14] 郑秀霞,林应华,黄雯晖,等. 原发性骨质疏松症中医辨证分型研究[J]. 中医临床研究, 2019, 11(25): 50-52.
- [15] 马书娟,姚建平. 补肾方药延缓衰老实验研究概况[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(8): 721-724.
- [16] 徐铮青,姚新苗,何帮剑,等. 益骨汤加减治疗老年骨质疏松症的多中心随机对照临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(4): 253-257.
- [17] 张云飞,安军伟,龚幼波,等. 原发性骨质疏松症的中医药防治研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(4): 554-558.

(收稿日期:2020-07-12)