

骨坚汤联合利塞膦酸钠片治疗老年骨质疏松症临床研究

潘富荣

乐安县中医院,江西 乐安 344300

摘要:目的:观察骨坚汤联合利塞膦酸钠片治疗老年骨质疏松症的临床疗效。方法:将74例老年骨质疏松症患者运用信封法分为对照组和联合组,每组各37例。对照组给予利塞膦酸钠片治疗,联合组给予骨坚汤联合利塞膦酸钠片治疗。比较两组患者的临床疗效及治疗前后中医证候积分、骨密度、雌二醇(estradiol, E_2)变化情况。结果:两组患者治疗后腰脊刺痛、腰膝酸软和下肢痿弱等中医证候积分低于本组治疗前,且联合组低于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗后腰椎 L_{2-4} 和股骨颈处骨密度高于本组治疗前,且治疗后联合组高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后 E_2 高于本组治疗前,且治疗后联合组高于对照组($P < 0.05$)。联合组有效率为94.59%,对照组有效率为75.68%,两组患者有效率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:骨坚汤联合利塞膦酸钠片治疗老年骨质疏松症疗效确切,可改善患者临床症状,提高骨密度水平,调节雌激素水平。

关键词:老年骨质疏松症;骨坚汤;利塞膦酸钠片;中西医结合疗法

DOI:10.16367/j.issn.1003-5028.2024.04.0110

中图分类号:R259.892 文献标志码:A 文章编号:1003-5028(2024)04-0586-05

Clinical Study on Bone-Strengthening Decoction Combined with Risedronate Sodium Tablets in the Treatment of Senile Osteoporosis

PAN Furong

Le'an County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Le'an, Jiangxi, China, 344300

Abstract: Objective: To observe the clinical efficacy of Bone-Strengthening Decoction combined with Risedronate Sodium Tablets on Senile Osteoporosis. Methods: A total of elderly patients with osteoporosis were divided into the control group and the combined group by envelope method, with 37 cases in each group. The control group was treated with Risedronate Sodium Tablets, while the combined group was treated with Bone-Strengthening Decoction combined with Risedronate Sodium Tablets. The clinical efficacy, the changes in TCM syndrome scores, bone mineral density, and estradiol (E_2) before and after treatment were compared between the two groups. Results: After treatment, the scores of TCM syndromes such as lumbago and ridge prickle, waist and knee soreness and weakness of lower limbs in the two groups were lower than those before treatment, and the above indexes in the combined group were lower than those in the control group ($P < 0.05$); the bone mineral density of lumbar spine L_{2-4} and femoral neck in the two groups were higher than those before treatment, and the above indexes in the combined group were higher than those in the control group ($P < 0.05$); the E_2 in the two groups was higher than that before treatment, and the above index in the combined group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The effective rate of the combined group was 94.59%, while that of the control group was 75.68%, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion: Bone-Strengthening Decoction combined with Risedronate Sodium Tablets has definite curative effect on senile osteoporosis, which can improve the clinical symptoms of patients, enhance the level of bone mineral density, and regulate the level of estrogen.

Keywords: senile osteoporosis; Bone-Strengthening Decoction; Risedronate Sodium Tablets; integrated traditional Chinese and Western medicine

骨质疏松症是一种由多因素相互作用所致的代谢性骨病,可导致患者平衡能力下降,跌倒风险增加,并发脆性骨折。随着人口老龄化的加剧,骨质疏松症已逐渐成为我国重要的公共健康问题。西医治疗骨质疏松症除了对基础疾病对症治疗外,还口服抗骨吸收药、促骨形成药等,可有效改善骨质疏松,但亦有着诸多不良反应,如雌激素类药物可增加心血管疾病发生风险,双膦酸盐类药物易引起胃肠道不适等^[1-2]。因此,寻找更优的方法治疗此病一直是临床工作者探究的热点。笔者根据骨质疏松症多虚多瘀,以瘀为标,以虚为本等病机,主张采用补肾壮骨、活血行气祛瘀之法治疗。故笔者在利塞膦酸钠片的基础上联合骨坚汤治疗骨质疏松症,取得了较好效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2022 年 4 月在乐安县中医院康复科就诊的 74 例老年骨质疏松患者为研究对象,运用信封法分为对照组和联合组,每组各 37 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组骨质疏松症一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女	年龄/岁	BMI/kg·m ⁻²	病程/年
对照组	37	15/22	65.23±4.01	23.09±2.13	2.01±0.53
联合组	37	13/24	65.09±3.87	22.11±3.46	1.98±0.44
χ^2/t 值		0.230	0.153	1.467	0.265
<i>P</i> 值		0.632	0.879	0.147	0.792

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国骨质疏松性骨折诊疗指南》^[3]拟定:存在腰背酸痛或周身酸痛等不适,经双能 X 线骨密度仪测定骨密度值低于同性别、同种族健康成人的骨峰值 ≥ 2.5 个标准差为骨质疏松,骨密度常用 T-Score(T-值)表示,即 T-值 ≤ -2.5 。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医诊断学》^[4]和《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)》^[5]中骨痹的诊断标准,且辨证为肾虚血瘀证。主症:腰脊刺痛,腰膝酸软;次症:下肢痿弱,行走困难,耳鸣,时有失眠,脚手心热等;舌脉象:舌质淡紫,脉细涩。主症必备+1 项以上次症,结合舌脉即可诊断为骨质疏松。

1.3 病例纳入标准 (1)符合上述中西医诊断标

准;(2)均为原发性骨质疏松症;(3)年龄 >60 岁;(4)近 3 个月未使用抗骨质疏松、含雌激素等影响骨代谢的药物;(5)患者认知正常,基本沟通交流无障碍;(6)均知情同意,且签署知情同意书。

1.4 病例排除标准 (1)存在甲状腺功能亢进、糖尿病等可能影响骨代谢的疾病;(2)心、脑、肝、肾等功能异常;(3)对骨坚汤、利塞膦酸钠片中已知成分过敏者;(4)依从性差。

1.5 治疗方法 对照组口服利塞膦酸钠片(芜湖华信生物药业股份有限公司,批号:国药准字 H20080127),餐前 30 min 温水送服,每次 1 片,每天 1 次。联合组在对照组治疗的基础上联合骨坚汤,具体药物组成:黄芪 20 g,熟地黄、杜仲、山茱萸、骨碎补、牛膝及川芎各 10 g,丹参 9 g,三七粉(冲服)5 g,鹿角胶(烊化)、甘草各 3 g。由乐安县中医院中药房统一代煎,每袋 250 mL,早晚各温服 1 袋。两组患者均以 4 周为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 中医证候积分 参考《中药新药临床研究指导原则》^[6],按照症状严重程度即无、轻度、中度及重度对 2 项主症(腰脊刺痛、腰膝酸软)和 1 项次症(下肢痿弱)进行评估,主症分别计 0 分、2 分、4 分、6 分;次症用分别计 0 分、1 分、2 分、3 分。

1.6.2 骨密度 采用 Hologio 公司生产的双能 X 骨密度仪检测两组患者治疗前后腰椎 L₂₋₄(取 L₂₋₄ 平均值)和股骨颈骨密度。

1.6.3 雌二醇(estradiol,E₂)水平 于清晨抽取患者空腹外周静脉血 5 mL,以 3 000 r·min⁻¹,离心 5 min,取上层清液置于-20℃ 冰箱内保存,待检。UniCel DXI 800 全自动化学发光免疫分析仪检测两组患者治疗前后 E₂ 水平。

1.7 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[6]对临床症状和骨密度进行评估。显效:疼痛等临床症状明显改善,治疗后骨密度较治疗前增加 $>2\%$;有效:临床症状有所改善,治疗后骨密度增加 1%~2%;无效:临床症状无变化甚至加重,治疗后骨密度增加 $\leq 1\%$ 。

有效率=(显效+有效)/*n*×100%

1.8 统计学方法 所有数据采用 SPSS 20.0 分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组骨质疏松症患者治疗前后中医证候积分比较 两组患者治疗后腰脊刺痛、腰膝酸软和下肢痿弱等中医证候积分低于本组治疗前,且联合组低

于对照组($P < 0.05$),见表2。
2.2 两组骨质疏松症患者治疗前后骨密度比较 两组患者治疗后腰椎L₂₋₄和股骨颈处骨密度高于本组治疗前,且治疗后联合组高于对照组($P < 0.05$),见表3。

表2 两组骨质疏松症患者治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	腰脊刺痛		腰膝酸软		下肢痿弱	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37	3.54 ± 1.01	1.90 ± 0.45 *	3.89 ± 0.77	1.93 ± 0.54 *	1.80 ± 0.45	1.11 ± 0.35 *
联合组	37	3.60 ± 0.98	1.02 ± 0.36 * ^{&}	3.75 ± 1.12	0.94 ± 0.31 * ^{&}	1.92 ± 0.56	0.77 ± 0.23 * ^{&}

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,& $P < 0.05$ 。

表3 两组骨质疏松症患者治疗前后骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$,g · m⁻²)

组别	n	腰椎L ₂₋₄		股骨颈	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37	0.677 ± 0.135	0.747 ± 0.139 *	0.681 ± 0.134	0.791 ± 0.230 *
联合组	37	0.660 ± 0.114	0.835 ± 0.125 * ^{&}	0.702 ± 0.128	0.899 ± 0.132 * ^{&}

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,& $P < 0.05$ 。

2.3 两组骨质疏松症患者治疗前后E₂水平比较 两组治疗后E₂高于本组治疗前,且治疗后联合组高于对照组($P < 0.05$),见表4。

表4 两组骨质疏松症患者治疗前后E₂水平比较 ($\bar{x} \pm s$,pmol · L⁻¹)

组别	n	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	37	42.24 ± 7.56	47.34 ± 6.09	3.196	0.002
联合组	37	43.01 ± 8.24	52.23 ± 9.45	4.473	0.000
t值		0.419	2.646		
P值		0.677	0.010		

2.4 两组骨质疏松症患者临床疗效比较 联合组有效率为94.59%,对照组有效率75.68%,联合组高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

表5 两组骨质疏松症患者临床疗效比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效	有效率
对照组	37	18(48.65)	10(27.03)	9(24.32)	(75.68)
联合组	37	24(64.86)	11(29.73)	2(5.41)	(94.59)
χ ² 值					5.232
P值					0.022

3 讨论

骨质疏松症是临床常见的一种全身性骨骼系统疾病,可分为原发性、继发性以及特发性三类。原发性骨质疏松症主要集中在中老年,以生理性退行性改变为主要临床表现;继发性骨质疏松症多由药物和疾病引起;特发性骨质疏松症好发于青少年,且大

多有家族史。本病初期多无明显临床表现,随着病情进展,患者可出现腰背部疼痛、身高缩短、驼背、脆性骨折等。本次研究所选对象均为原发性骨质疏松症患者,西医常采用钙剂、维生素D、双磷酸盐、雌激素等药物治疗,可取得不错疗效本研究中对照组使用的利塞膦酸钠片属于第三代二膦酸盐类药物,通过抗骨吸收作用,增加骨密度,从而达到防治骨质疏松的目的^[7-8]。在一项动物实验中发现^[9],利塞膦酸钠片可以通过调控骨质疏松性骨折大鼠股骨组织中B淋巴细胞瘤-2基因及其相关的X蛋白表达量,抑制股骨细胞凋亡,从而改善大鼠生物力学强度、骨组织形态学和骨密度。此外,利塞膦酸钠片还能抑制大鼠骨髓间充质干细胞的成脂分化,降低骨髓内脂肪含量,并抑制脂肪细胞核因子κB受体活化因子配体的表达以及破骨细胞的生成和功能发挥^[10]。

骨质疏松症属中医学“骨痹”“骨痿”等范畴,病因病机主要有以下三点:(1)肾乃先天之本,主骨生髓,肾实则骨有生气。增龄、天癸竭等原因均可导致肾精亏虚,骨枯髓减发为本病。诚如《千金要方》所言:“肾应骨……若肾病则骨极,牙齿苦痛,手足疼,不能久立,屈伸不利,身痹脑髓酸。”又如《医精·经义》云:“髓者,肾精所生,精足则髓足,髓在骨内,髓足则骨强。”可见骨质疏松症与肾关系密切^[11-12];(2)脾为气血生化之源,若脾胃亏损则气血不足,难以滋肾养骨,使骨骼骨髓生长受限而致骨质疏松

症^[13-14];(3)骨质疏松的发生离不开脏腑功能的变化,气血又由脏腑化生而输布全身,气血的变化不仅能反映脏腑功能变化,也能反映骨质疏松的致病机理。在骨质疏松的发展过程中,气滞血瘀是导致腰背部疼痛的主要原因。

笔者在临床诊疗中发现,就诊患者以肾虚血瘀型较多,根据上述病机采用具有补肾壮骨、活血化瘀之功效的骨坚汤治疗^[15-16]。骨坚汤乃科室治疗原发性骨质疏松症的经验方,自使用以来取得较好效果。从方中单味药来看,杜仲补肝肾、强筋骨,《神农本草经》有曰:“杜仲,补中,益精气,坚筋骨。”熟地黄乃临床防治绝经后骨质疏松症的核心药物之一,可大补五脏真阴,大补真水,具有滋阴补血、益精填髓的作用^[17]。二药同为君药,相须为用,可扶正固本。山茱萸温而不燥,补而不峻,功在补肝益肾,与熟地黄配伍可用于治疗腰酸耳鸣等症;骨碎补温肾壮阳、强筋健骨;牛膝不仅补肝肾、强筋骨,还能逐瘀通经,引血下行;鹿角胶乃鹿角经水煎煮,浓缩制成,为血肉有情之品,功善温补;黄芪补气行血通痹。上述五药共为臣药。佐之以丹参、三七、川芎,以行活血化瘀、通络止痛之功。甘草为使药,益气同时可缓和诸药。纵观全方,补肾壮骨与益气活血并举,化瘀与通络止痛互存,补而不滞,通而不伤络。动物实验表明^[18-19],杜仲能够调节氧化应激、氨基酸代谢等,有效成分杜仲总黄酮可以抑制去卵巢大鼠骨组织的骨密度水平降低,减少骨矿物质、骨胶原的丢失。邢蕴蕴等^[20]研究指出,杜仲能够促进骨细胞增殖、分化,抑制破骨细胞生成,同时还能够减小炎症因子对骨破坏的诱导。熟地黄中含有糖苷类、氨基酸类、环烯醚萜苷类和多种微量元素,其水提取物可以促进抗体产生、细胞毒性淋巴细胞以及嗜酸性粒细胞的活化,有利于增强机体免疫功能^[21]。同时,还可以阻断 ERK1/2 信号通路,抑制炎症反应。此外还具有抗氧化、调节胆碱能神经与受体表达、抗肿瘤等多重作用^[22];山茱萸的有效成分山茱萸总苷能够影响骨质疏松模型大鼠成骨细胞和破骨细胞功能,使骨重建向成骨方向转变^[23]。网络药理学研究^[24-25]指出,骨碎补能从氧化应激、免疫、增殖等多种路径调控成骨细胞、破骨细胞、免疫细胞等,进而延缓骨质疏松进展。鹿角胶具有抗骨质疏松、乳腺增生、衰老等多重作用^[26]。丹参具有抑制细胞凋亡、促进神经再生、抗氧化应激等作用^[27],有效成分

丹参素可以促进大鼠骨细胞分化,减少骨量流失,提高骨密度,预防骨质疏松^[28]。本研究显示,联合组治疗后中医证候积分、骨密度及有效率均优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。说明在利塞膦酸钠片基础上加用骨坚汤治疗老年骨质疏松症,可提高患者骨密度和临床疗效,缓解疼痛等症状。许多研究认为^[29-30], E_2 、雌三醇等雌激素对调节骨代谢有直接作用,其含量下降,可导致骨吸收活跃,骨量下降,骨的脆性增加。其中又以 E_2 活性最强,故选取此指标进行研究。联合组治疗后 E_2 水平高于对照组($P < 0.05$)。提示骨坚汤可通过上调 E_2 水平发挥骨代谢调节作用,这可能是其作用机制之一。

综上所述,骨坚汤联合利塞膦酸钠片治疗老年骨质疏松症疗效确切,可改善患者临床症状,提高骨密度水平,调节雌激素水平。

参考文献:

[1] 闫坤,张瑞坤,吴雨伦,等. 益骨汤治疗老年性骨质疏松症的临床疗效评价[J]. 中国骨质疏松杂志,2022,28(5):675-679.

[2] 温志刚,董军格,路帅,等. 阿仑膦酸钠联合独活寄生汤对骨质疏松患者的临床应用效果及患者骨代谢生化指标变化情况分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(3):431-434.

[3] 邱贵兴,裴福兴,胡侦明,等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南[J]. 中华骨与关节外科杂志,2015,8(5):371-374.

[4] 李灿东. 中医诊断学[M]. 4 版. 北京:中国中医药出版社,2016.

[5] 葛继荣,郑洪新,万小明,等. 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.

[6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中华人民共和国卫生部,1994:149-150.

[7] 翟晓,杨新明,刘芳宏,等. 特立帕肽联合利塞膦酸钠片治疗骨质疏松椎体压缩骨折患者的骨代谢[J]. 中国组织工程研究,2022,26(35):5685-5692.

[8] 陈丽敏,刘歆,闫红敏. 利塞膦酸钠片联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症疗效分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(8):1159-1162.

[9] 龙如超,朱建军. 利塞膦酸钠片对大鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(10):1299-1301.

[10] 金健,金大地. 利塞膦酸钠片抑制大鼠骨髓内脂肪细

胞分化及脂肪细胞核因子 κ B 受体活化因子配体蛋白的表达[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(8): 987 – 992.

[11] 李焱, 窦群立, 杨锋. “肾为封藏之本”理论与原发性骨质疏松症发病机制的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(9): 1369 – 1372.

[12] 王晓宁, 许云腾, 韩一旦, 等. 从肾藏精主骨探析绝经后骨质疏松症骨髓间充质干细胞成骨 – 成脂分化失衡的机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3449 – 3452.

[13] 吴结枝, 李荣慧, 刘平安, 等. 从“阴阳气化”与“治未病”理论探讨骨质疏松症的治疗[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(8): 1950 – 1952.

[14] 华臻, 彭耘程, 尹玉宝, 等. 中医药从脾论治骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(8): 1223 – 1227, 1243.

[15] 李士科. 益肾健骨丸联合阿仑磷酸钠对肾虚血瘀型骨质疏松症患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(3): 833 – 835.

[16] 吴思, 张小青, 刘世珑, 等. 荣筋片联合经皮椎体成形术治疗肾虚血瘀型骨质疏松性胸腰椎压缩骨折患者的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(6): 96 – 99.

[17] 秦臻, 任艳玲, 史馨钰. 绝经后骨质疏松症的中药用药规律研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(10): 2531 – 2534.

[18] 王方杰, 王婷, 罗芳梅, 等. 基于 GC – MS 代谢组学技术的杜仲抗骨质疏松作用研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(22): 5555 – 5560.

[19] 李三华, 陈全利, 杨加强. 杜仲总黄酮对去卵巢大鼠骨组织代谢的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(13): 3198 – 3200.

[20] 邢蕴蕴, 王健英, 潘颖宜, 等. 杜仲骨保护的作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 92 – 95.

[21] 严斐霞, 谢永艳, 陈畅, 等. 熟地黄炮制过程中的化学成分变化和药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10): 2493 – 2495.

[22] 韩林静, 吴克亮, 王宏波, 等. 生信分析肾阴虚型绝经后骨质疏松症分子机制及熟地黄靶向治疗[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(4): 549 – 555, 604.

[23] 李绍烁, 赵京涛, 何昌强, 等. 山茱萸总甙干预骨质疏松模型大鼠骨代谢: TRPV6、TRPV5 通路的变化[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(11): 1749 – 1754.

[24] 林适, 吴潇烁, 陈柏行, 等. 基于网络药理学探讨骨碎补治疗骨质疏松症的作用机制[J]. 中国药房, 2019, 30(10): 1333 – 1338.

[25] 甘东浩, 陈德强, 冯蓬, 等. 基于网络药理学探讨骨碎补抗骨质疏松的物质基础及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 186 – 191.

[26] 李娜, 胡亚楠, 王晓雪, 等. 鹿角胶化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 中药材, 2021, 44(7): 1777 – 1783.

[27] 周龙云, 崔学军, 陈旭青, 等. 丹参的神经保护效应及毒理研究现状[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(2): 199 – 206.

[28] 桑龙, 韩红德, 吴克第, 等. 丹参素通过核因子 κ B 受体活化因子配体通路抑制破骨细胞分化治疗大鼠骨质疏松症的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 3072 – 3076.

[29] 王新春, 陶东红, 王松. 补肾强骨方联合依降钙素对骨质疏松症患者的临床疗效[J]. 中成药, 2019, 41(8): 2014 – 2016.

[30] 宁金月, 贾玉凤, 王燕, 等. 自拟中药壮肾补骨方辅助治疗绝经后骨质疏松症的疗效及血清性激素和骨代谢指标变化[J]. 山东医药, 2022, 62(29): 74 – 77.

收稿日期: 2023 – 11 – 12

作者简介: 潘富荣(1975 –), 男, 江西乐安人, 副主任中医师。

(编辑: 倪婷婷)