

补肾健脾通络方治疗老年骨质疏松症的临床疗效

付文毅 刘德山 高 伟

(山东大学齐鲁医院中医科, 济南, 250012)

摘要 目的:探讨补肾健脾通络方治疗老年骨质疏松症的临床疗效。方法:选取2016年4月至2017年2月山东大学齐鲁医院门诊及住院部收治的骨质疏松症患者80例。按照随机数字表法随机分为观察和对照组,每组40例,对照组患者口服复方氨基酸螯合钙,1粒/次,1次/d;静脉滴注锝^[99Tc]亚甲基二磷酸盐注射液,1次/d;观察组在对照组的基础上加用补肾健脾通络方,开水冲服,早晚各1次。10 d为1个疗程,观察3个疗程。治疗前后采用视觉模拟评分法(VAS)评估患者的疼痛程度。治疗前后采用骨密度扫描仪测量骨密度。采用全自动生化仪检测血钙、血磷、血碱性磷酸酶;运用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测2组患者治疗前后外周血巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)。结果:治疗后2组VAS疼痛评分均降低($P < 0.05$),观察组优于对照组($P < 0.05$),观察组总有效率(90.00%)优于对照组(72.50%)($P < 0.05$)。治疗后2组仅血钙较治疗前升高($P < 0.05$)且观察组优于对照组($P < 0.05$),血磷、血碱性磷酸酶组间、组内差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后2组M-CSF均降低($P < 0.05$),观察组优于对照组($P < 0.05$)。结论:补肾健脾通络方有效改善老年骨质疏松症的临床症状,其机制可能与血钙的升高和M-CSF的降低有关。

关键词 补肾健脾通络方;老年;骨质疏松症;骨密度;临床有效率;VAS;生化指标;巨噬细胞集落刺激因子

Clinical Observation and Mechanism of Bushen Jianpi Tongluo Fang in Treating Senile Osteoporosis

Fu Wenyi, Liu Deshan, Gao Wei

(Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical effects and mechanism of Bushen Jianpi Tongluo Fang in the treatment of senile osteoporosis. **Methods:** A total of 80 patients with osteoporosis admitted in our hospital from April 2016 to February 2017 were selected and randomly divided into observation group and control group, with 40 cases in each group. The control group: oral calcium 1 capsule/time, 1 time/day; intravenous infusion of Yunke 1 time/day; the observation group was received Bushen Jianpi Tongluo Decoction based on the control group, 1 time in the morning and evening. 10 days as a course of treatment, and 3 courses were observed. VAS pain score scale was used to assess the degree of pain before and after treatment. Bone mineral density was measured before and after treatment. Automatic biochemical analyzer was used to detect serum calcium, serum phosphorus, serum alkaline phosphatase; Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect concentration changes of peripheral blood macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in two groups before and after treatment. **Results:** 1) After treatment, the VAS pain scores of the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the observation group was better than the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group (90%) was better than that of the control group (72.50%) ($P < 0.05$). 2) Only calcium increased of two group after treatment ($P < 0.05$), and the observation group was better than the control group ($P < 0.05$). The serum phosphorus, serum alkaline phosphatase within and between groups were not significantly different ($P > 0.05$). 3) M-CSF in both groups decreased after treatment ($P < 0.05$), and the observation group was better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The clinical symptoms of Bushen Jianpi Tongluo Decoction can effectively improve senile osteoporosis, and the mechanism may be associated with reduced serum calcium and the increase of M-CSF.

Key Words Bushen Jianpi Tongluo Decoction; Senile; Osteoporosis; Bone density; Clinical effective rate; VAS; Biochemical index; Macrophage colony stimulating factor

中图分类号: R289.5; R681 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.11.032

原发性骨质疏松多见于年龄超过60岁的老年患者,一项流行病学调查研究显示我国约有7%^[1]的老年人患有此病,主要与该人群代谢功能减弱、运

动量减少、性激素水平下降、长时间缺钙等有关。中医学认为老年性骨质疏松属于“骨枯”“骨痹”“痹证”等范畴,古代医者认为其发病原因的核心是肾

基金项目:山东省高等医学教育科研规划课题(YJKT201351)

作者简介:付文毅(1983.02—),男,大学本科,主治医师,研究方向:中西医结合专业,E-mail: kgiugko@163.com

通信作者:刘德山(1966.10—),男,研究生,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合诊治冠心病、糖尿病及其并发症、头痛、颈肩腰痛、骨质疏松等疾病,E-mail: lds1966@163.com

虚,《素问·痿论》一书中描述:“肾者水脏,今水不胜火,则骨枯而髓虚,故足不任身,发为骨痿”。此外,脾脏为先后天之本,二脏在生理功能上是相互资助相互影响的,肾水依赖于脾脏的滋养充盈,脾虚则水谷精微匮乏,肾精生化无源,最终致骨萎孱弱无力,因此脾虚乃骨质疏松的间接因素^[24]。故我们认为治疗老年性骨质疏松的关键在补肾健脾,本研究利用补肾健脾通络的中药方对 80 例老年骨质疏松患者进行治疗观察,并对其作用机制进行进一步探析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于 2016 年 4 月至 2017 年 2 月前来我院骨科门诊及住院部就诊的骨质疏松症患者 80 例。通过随机抽取数字法分为观察和对照组,每组 40 例,观察组中男 23 例,女 17 例,年龄 61~80 岁,平均年龄(70.35±16.56)岁;病程 6~11 年,平均病程(8.51±1.46)年。对照组中男 22 例,女 18 例,年龄 60~79 岁,平均年龄(69.67±15.45)岁;病程 6.5~10 年,平均病程(8.38±1.41)年。2 组患者在年龄、性别、病程等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1)西医诊断参照《实用骨科学》符合老年原发性骨质疏松症的诊断标准;2)中医参照《中医病症诊断疗效标准》符合痹症的诊断标准。

1.3 纳入标准 1)骨密度检测阳性患者;2)年龄 60~90 岁者;3)签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)由外伤、代谢性疾病等其他疾病引起的骨折或骨质疏松症患者;2)1 个月内接受过其他治疗的原发性骨质疏松症患者;3)合并严重肝肾功能障碍的骨质疏松症患者;4)伴有精神疾病,依从性差的患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)中药过敏者;2)同时参与多个研究项目者;3)不签署知情同意书者。

1.6 治疗方法 对照组患者给予复方氨基酸螯合钙(维奥生物科技公司,国药准字 J20030087),口服,1 粒/次,1 次/d;静脉滴注锝^[99mTc]亚甲基二磷酸盐注射液(成都云克药业有限公司,国药准字 H20000218)5.5 mg 溶于 5% 葡萄糖注射液中,1 次/d。观察组在对照组的基础上加用补肾健脾通络方(免煎颗粒):淫羊藿 10 g、熟地黄 10 g、骨碎补 10 g、黄芪 10 g、丹参 10 g、葛根 15 g、土鳖虫 6 g、煅牡蛎 20 g、桂枝 6 g,开水冲服,早晚各 1 次。10 d 为 1 个疗程,观察 3 个疗程。

1.7 观察指标 1)视觉模拟评分法(VAS)疼痛评

分。治疗前后采用 VAS 疼痛评分评估患者的疼痛程度。2)骨密度检测。治疗前后采用骨密度扫描仪(美国 GE Hispeed FX/iCT),嘱咐患者下肢放置检测台上,通过超声波干式骨密度测量跟骨,测量 BMD,自动打印结果用于统计分析。3)骨代谢生化指标。采用全自动生化仪(BM-830,南京贝登医疗股份有限公司)检测血钙、血磷、血碱性磷酸酶,观察骨代谢指标治疗前后的变化。4)检测破骨细胞活性。利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 2 组患者治疗前后外周血巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)变化,观察破骨细胞活性。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]:1)显效:主要临床症状消失,且骨密度增加;2)有效:主要临床症状缓解,且骨密度无增加;3)无效:临床症状和骨密度均无明显改变。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数(百分率)表示,计数资料采用非参数 χ^2 检验,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 VAS 疼痛评分比较 2 组治疗前 VAS 疼痛评分差异无统计学意义[对照组(9.51±2.13)分比观察组(9.43±1.6)分, $P>0.05$];治疗后 2 组均降低[对照组(4.36±1.04)分比观察组(3.14±0.98)分, $P<0.05$]。

2.2 2 组疗效比较 观察组总有效率优于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
观察组($n=40$)	16	20	4	90.00
对照组($n=40$)	10	19	11	72.50
χ^2				3.27
P				<0.05

2.3 2 组骨密度比较 治疗前 2 组 BMD 差异无统计学意义[对照组(74.15±0.11)mg/cm³比观察组(73.44±0.12)mg/cm³, $P>0.05$];治疗后 2 组均升高[对照组(76.51±0.04)mg/cm³比观察组(77.59±0.08)mg/cm³],观察组优于对照组($P<0.05$)。

2.4 2 组骨代谢生化指标比较 治疗前血钙、血磷、血碱性磷酸酶差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 组仅血钙较治疗前升高($P<0.05$)且观察组优于对照组($P<0.05$),2 组血磷、血碱性磷酸酶差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.5 2 组 M-CSF 比较 治疗前 2 组 M-CSF 差异无

统计学意义[对照组(22.24±0.73)mg/L比观察组(23.01±0.58)mg/L, $P>0.05$];治疗后2组均降低[对照组(15.35±0.33)mg/L比观察组(6.25±0.18)mg/L],观察组优于对照组($P<0.05$)。

表2 2组骨代谢生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	钙(mmol/L)	磷(mmol/L)	碱性磷酸酶(U/L)
对照组($n=40$)			
治疗前	2.29±0.48	1.17±0.49	51.94±17.45
治疗后	2.37±0.79*	1.20±0.72	52.46±17.68
观察组($n=40$)			
治疗前	2.25±0.46	1.16±0.51	51.71±16.23
治疗后	2.48±0.83* [△]	1.19±0.62	52.34±17.34

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

3 讨论

病理研究证实骨质疏松以骨量减少、成骨不足为主要特征,其属于全身代谢性骨病,老年人是骨质疏松的好发人群,亦导致患者出现骨痛、驼背、甚至骨折等临床症状。中医认为肾虚是骨质疏松的核心环节,《素问·四时》写到:“肾主骨生髓”“肾乃藏精之主脏,可主骨生髓,其充在骨”。而《素问·痿论》中亦提到了“骨枯髓减发为骨痿”的观点。肾精充盈则骨髓生化有源,骨骼则滋养得源而健壮有力。古人认为女子七七、男子八八肾始衰,肾衰则肾精日渐虚少,源头匮乏致骨骼失养,骨骼日渐枯萎致骨质疏松形成,因此肾虚是老年性骨质疏松的根本^[5-9]。我国研究人员对骨质疏松的发病率与不同中医证型进行数据挖掘分析,结果显示肾虚与骨质疏松的发生发展具有明显一致性,近90%骨质疏松的老年患者有眩晕、耳鸣、腰膝酸软等肾虚临床表现,因此以益肾为切入点治疗老年性骨质疏松已然成为医家共识。

古代及现代医家认为,脾脏是机体后天之本,与先天之本的肾脏相互资助、相互促进,二脏在生理上息息相关^[10-15]。水为万物之元,土为万物之母,脾肾二脏相赞,肾水在脾土的不断滋养下得以处于充盈状态,如若脾土亏虚则水谷精微生化无源,进而肾精匮乏,骨骼失养,最终骨痿无力,因此我们认为脾虚是老年性骨质疏松的促进因素。从中医现代医学角度认为,脾虚易饮食欠佳或肠道不适,营养摄入欠缺,或者骨骼所需营养物质流失,成骨细胞失于濡养,长期以往则出现骨质疏松和骨骼萎缩。有研究显示,脾虚致胃肠道对微量元素吸收缓慢甚至无法吸收,而钙、磷等微量元素是合成骨骼的重要物质,因此脾虚导致老年患者骨质疏松发病率远高于其他

同龄人。中国中医科学院老年医学研究所亦进行一项大样本调查后发现老年性骨质疏松患者的肌肉含量与骨密度正相关性,而中医学认为脾主肌肉,肌肉的含量多少与脾脏是否健运有直接关系,因此,我们认为脾肾二脏是老年性骨质疏松的主要病机。本研究对老年性骨质疏松患者施予补肾健脾药,淫羊藿、熟地黄、骨碎补、煅牡蛎补养肝肾,涩精,黄芪、葛根补益脾阴,亦可固肾,方中加入活血化瘀之品丹参及土鳖虫、桂枝,行活血化瘀通络,使诸药补而不腻。全方共奏补肾、健脾、通络之功。

本方在补肾健脾基础上加用活血通络之品,查阅大量文献可知骨痛乃老年性骨质疏松的首发临床表现,且痛处固定不移,中医认为不通则痛,清代医家王清任在其《医林改错》一书中明确认为“诸痹证疼痛不出瘀”。而老年性骨质疏松乃痹证范畴,因此骨痛与瘀血阻络不无关系。《医学真传·气血》也肯定“气为血帅,血为气母”。随着年龄的日益增长,老年患者元气日渐枯萎,致血液运化无力,易于壅堵脉络,最终导致水谷精微无法及时运输滋养肾水,或脾肾二脏代谢产物未能及时运出,最终导致瘀血等病理产物堆积,现代解剖学发现骨质疏松患者产生骨痛原因与骨小梁变少变细有关,其加重骨小梁的负担,最终导致微骨折现象的出现。而骨折则加重了筋脉的瘀滞,最终形成骨内瘀血,因此,活血化瘀是治疗老年性骨质疏松的必要辅助之策。我们在补肾健脾之品基础上加用活血通络之药,对2组患者进行临床疗效、骨密度及骨代谢生化指标进行检测,结果显示,虽然2组患者上述指标均较治疗前有所改善,但加用中药方的观察组患者病情改善较对照组明显,因此我们认为补肾健脾通络方是治疗老年性骨质疏松的有效措施。

M-CSF源自单核细胞、成纤维细胞等,亦可来自间充质细胞,是破骨细胞分化的重要条件,有研究表明M-CSF可增大破骨细胞的体积,随着M-CSF的逐渐增多可增强机体的骨吸收功能。又有研究表明M-CSF赖以存活的途径是通过抑制破骨细胞凋亡而实现的,其破坏了破骨细胞增殖凋亡的动态平衡,而破骨细胞的大量存在是骨质疏松的直接原因。因此,我们推测,如果可降低M-CSF水平则可在一定程度上纠正骨质疏松。本研究对2组患者外周血M-CSF水平进行检测,发现其治疗前M-CSF水平均高于正常人群,而经过一阶段干预后2组患者M-CSF水平均下降,其中观察组下降的趋势更为明显,

(下接第2799页)

- tional landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. Science, 2015, 348(6230):124-8.
- [3] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 213-22.
- [4] 彭东旭, 方晓娟, 杜均洋, 等. 培美曲塞联合顺铂化疗对晚期 NSCLC 患者血清肿瘤标志物的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(7):1306-1309.
- [5] 张征, 袁永熙, 汪瑾. 保乳术与黄芪注射液联合治疗对乳腺癌患者肿瘤标志物、免疫功能及炎症反应因子的影响研究[J]. 贵州医药, 2017, 41(4):358-360.
- [6] 刘鹏辉, 李月敏, 廖国清, 等. 非小细胞肺癌患者放疗前后肺功能变化与放射性肺炎的相关性研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2014, 26(2):84-86.
- [7] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991: 62-64.
- [8] 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, 2002:378-383.
- [9] WHO. WHO handbook for reporting results of cancer treatment[M]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979:484-485.
- [10] 王友于, 曾富春, 丛伟, 等. 全胸腔镜与后外侧开胸手术对 NSCLC 患者炎症反应因子及免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(18):3484-3486.
- [11] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10027):1540-1550.
- [12] 刘冬霜, 沈丽萍, 姜怡, 等. 中医综合方案维持疗法对晚期 NSCLC 患者生存期的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(5):526-530.
- [13] 王世君, 黄莉, 谢婷婷, 等. 非小细胞肺癌组织中 PEDF、VEGFR-2 的表达[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(3):234-236.
- [14] 陈燕, 李虎, 秦琴, 等. 非小细胞肺癌患者外周血循环肿瘤细胞的检测及与病理分期关系[J]. 临床军医杂志, 2014, 42(2):192-194.
- [15] 麻宏亮, 张洪涛. 化疗联合中药对中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能和 KPS 评分的影响[J]. 海南医学, 2014, 25(15):2271-2272.
- [16] 杨景魁, 吕金爽, 郑广钧, 等. NSCLC 患者放射性 125I 粒子植入治疗后近期血清肿瘤标志物变化[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(1):64-67.
- [17] 石织宏, 黄织春. 参芪散联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效及其对免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(11):2340-2343, 2347.
- [18] 殷采苇, 许荣龙, 陆婷, 等. 黄芪注射液联合含铂化疗方案治疗晚期 NSCLC 的 Meta 分析[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(3):434-438.
- [19] 张连民, 郝李刚, 张华, 等. 血清癌胚抗原与 NSCLC 患者 EGFR 突变的关系及其对预后的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(17):1075-1079.
- [20] 孙国钧. 黄芪注射液联合化疗对晚期原发性支气管肺癌患者免疫功能影响的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(16):27-28.

(2018-09-10 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2794 页)

因此我们有理由相信补肾健脾通络方治疗骨质疏松的机制可能与下调 M-CSF 水平有关。

中药防治骨质疏松是目前临床医学的研究热门,随着我国老龄化进程的日趋加快,老年性骨质疏松亟待解决,本研究通过临床观察及数据统计分析证实补肾健脾通络观点在治疗老年性骨质疏松的可行性,并探讨了其可能机制,我们认为今后研究应从细胞分子生物学水平进一步探讨,以科学合理的动物模型研究中医药的作用机制。

参考文献

- [1] 朴俊红, 庞莲萍, 刘忠厚, 等. 中国人口状况及原发性骨质疏松症诊断标准和发生率[J]. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8(1):1-7.
- [2] 林万忠. 中医药防治骨质疏松症研究综述[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(14):41-42.
- [3] 穆刚, 邱德久. 骨质疏松病因的遗传研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2001, 9(5):58-60.
- [4] 林守清, 宋亦军, 杨定焯, 等. 骨质疏松病因分析[J]. 当代医学, 2000, 1(11):46-50.
- [5] 冯万立, 张俐. 肾主骨理论在防治骨质疏松症中的指导作用研究概况[J]. 实用中医药杂志, 2010, 26(12):881-883.

- [6] 黄克斯, 钱先. 骨质疏松症的中医研究进展[J]. 吉林中医药, 2009, 29(2):178-181.
- [7] 李中伟, 许勇. 中医药防治骨质疏松的理论基础与临床应用[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010, 18(12):71-73.
- [8] 姚晓冬, 朱晓月. 肝脾肾三脏与骨质疏松关系探讨[J]. 深圳中西医结合杂志, 2010, 20(6):359-360.
- [9] 陈水昌, 陈建柳, 林金洪. 补肾健脾治疗老年骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(5):43-46.
- [10] 张振东. 补肾健脾疏肝对防治原发性骨质疏松症的理论分析[J]. 医药前沿, 2012, 2(19):327.
- [11] 刁伟霞, 余俊文, 陈净莹, 等. 养血固肾汤对绝经后骨质疏松症患者疼痛评分和骨密度的影响[J]. 新中医, 2013, 45(06):64-66.
- [12] 彭建, 李万逸, 李海平, 等. 补肾健骨方治疗骨质疏松性椎体骨折的临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2013, 8(17):42-44.
- [13] 屈泽, 李宣, 王余燕, 等. 强骨饮治疗骨关节炎合并骨质疏松患者的临床研究[J]. 中医临床研究, 2013, 19(10):6-8.
- [14] 林春阳, 肖瑞法, 徐希彦, 等. 骨活素胶囊对骨质疏松性骨折愈合影响的实验研究[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(10):1463-1466.
- [15] 李跃华. 补肾健脾活血法治疗骨质疏松症的机制研究[J]. 老年医学与保健, 2015, 21(2):67-69.

(2017-09-07 收稿 责任编辑:杨觉雄)