

补肾生骨颗粒对肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症 BMD、 E_2 、BALP、N-MID 的影响

王丽丽 房经武 王金国

(山东省日照市中医医院,日照,276800)

摘要 目的:观察补肾生骨颗粒治疗肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症(Postmenopausal Osteoporosis, PMOP)的临床疗效和优势,为临床治疗绝经后骨质疏松症提供更多的途径。方法:选择符合纳入标准的门诊或住院治疗获得完整随访资料的肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症患者 112 例,采用随机对照法,分治疗组(口服补肾生骨颗粒)和对照组(口服钙尔奇 D),每组各 56 例。观察治疗前后 2 组患者的临床症状和体征好转情况,以及治疗前后 2 组患者骨密度(BMD),血清雌二醇(E_2)、骨碱性磷酸酶(BALP)、N 端骨钙素(N-MID)的变化,比较治疗后 2 组指标改善情况。结果:1)临床疗效:治疗组总有效率 67.86% 与对照组总有效率 50.0% 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),疗效优于对照组。2)中医证候疗效:治疗组的证候疗效 89.29% 与对照组 28.57% 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),疗效优于对照组。3)治疗后,治疗组 E_2 升高($P < 0.05$);2 组 BMD 治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组骨密度提高明显;2 组 BALP、N-MID 治疗后均降低,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组优于对照组。结论:补肾生骨颗粒能够改善肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症的临床症状,增加 BMD,对患者的雌激素水平、神经递质及骨代谢指标有一定的调节作用,可通过调节患者下丘脑-垂体-卵巢轴功能,增加卵巢激素分泌水平,调节神经递质,从而减少骨吸收,促进骨形成,改善骨代谢。

关键词 补肾生骨颗粒;肾虚血瘀;绝经后骨质疏松症;临床研究

Effect of Bushen Shenggu Granules on BMD, Serum E_2 , BALP, N-MID of Patients Postmenopausal Osteoporosis of Kidney Deficiency and Blood Stasis Type

Wang Lili, Fang Jingwu, Wang Jinguo

(Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Rizhao 276800, China)

Abstract Objective: Clinical curative effects and advantages of Bushen Shenggu Granules in the treatment of postmenopausal osteoporosis of kidney deficiency and blood stasis type were observed, for providing references for clinical treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods:** A total number of 112 patients with postmenopausal osteoporosis of kidney deficiency and blood stasis type who met the inclusive criteria and had complete follow-up data were included and randomly divided into the treatment group (56 cases of oral Bushen Shenggu Granules) and the control group (56 cases of oral Gail, D). Improvement of clinical symptoms and signs and changes in bone mineral density (BMD), serum levels of estradiol (E_2), bone alkaline phosphatase (BALP), n-terminal osteocalcin (N-MID) of the two groups before and after the treatment were observed. **Results:** The total efficacy of the treatment group was 67.86% compared with that of the control group of 50.0%, showing statistically significant difference ($P < 0.05$). The curative effect of the treatment group was superior to that of the control group. Syndromes curative effect of treatment group was 89.29% compared with that of the control group of 28.57%, with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, there were no changes in serum E_2 of the control group after treatment, while serum E_2 elevated in the treatment group ($P < 0.05$). BMD in the control group and the treatment group after treatment showed statistical difference ($P < 0.05$). Bone density increased significantly and BALP and N-MID lowered in the treatment group after treatment with a statistically significant difference ($P < 0.05$), and the treatment group was better than that of the control group. **Conclusion:** Bushen Shenggu Granules for Postmenopausal Osteoporosis of kidney deficiency and blood stasis type has good effect on improving clinical symptoms and may increase BMD, regulate Estrogen levels, neurotransmitters and bone metabolism. It regulates hypothalamus-pituitary-ovarian axis function, promote ovarian hormones, adjust neurotransmitter, in order to reduce bone absorption and promote bone formation and metabolism.

Key Words Bushen Shenggu Granules; Kidney deficiency and blood stasis type; Postmenopausal osteoporosis; Clinical research
中图分类号:R242;R271.19 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.014

绝经后骨质疏松症 (Postmenopausal Osteoporosis, PMOP) 是由于绝经后雌激素缺乏而引起的破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成之间的不平衡发生的骨质疏松症和骨折。

绝经后雌激素水平下降是 PMOP 发病的主要原因,当血清 E_2 低于 40 ~ 80 pg/mL 时,妇女可发生骨丢失。绝经 5 年内,雌激素下降速度最快,骨丢失率最多,年丢失率平均为 5%。绝经后骨质疏松会引起骨痛,长期骨痛及其所致的运动功能受限甚至抑郁症等心理症状^[1],尤其广大农村患者及偏远地区,得不到及时治疗和重视,严重影响患者日常生活、工作,身心健康。引起骨质疏松骨痛主因是骨吸收增加导致骨小梁破坏、消失以及微骨折,症状多见全身骨痛,其中以腰背痛最为常见^[2]。绝经后骨质疏松症属于中医“虚劳”“骨痿”“骨痹”之范畴。肾的气化功能随年龄增长而逐渐下降,天癸逐渐衰竭,肾虚可引起下丘脑-垂体-性腺轴功能减低,性激素分泌的减少,会引起骨偶联的动态平衡打破,导致骨吸收大于骨形成,产生骨质疏松的增加,易发生病理骨折,所以本病主因肾精亏虚,因补肾中药能提升和维持机体性激素水平,改善骨质疏松,这一理论得到多项研究的证实^[3]。

本课题针对绝经后妇女骨质疏松症患者由于卵巢功能衰退、雌激素分泌减少,易出现骨量丢失、骨质疏松症状及疲倦、易激动、烦躁、轻度抑郁、失眠、潮热、盗汗等症状^[4],以及中医肾虚血瘀病机,从中医补肾活血、生骨强筋治法上,对口服补肾生骨颗粒治疗肾虚血瘀型 PMOP 进行临床研究,对患者骨密度 (BMD),血清雌二醇 (E_2)、骨碱性磷酸酶 (BALP)、N 端骨钙素 (N-MID) 进行检测,并对结果进行相关性分析以探讨其作用机制。本研究目的在于观察补肾生骨颗粒治疗绝经期骨质疏松症的临床疗效并结合生殖内分泌激素、骨代谢指标等现代医学的客观指标,初步探讨其作用机制。研究证明补肾中药能促进成骨细胞的形成,抑制破骨细胞的骨吸收,活血中药能促进骨的毛细血管再生,促进成骨细胞的再生成骨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择日照市中医医院 2012 年 8 月至 2014 年 12 月符合纳入标准的妇产科门诊治疗获得完整随访资料的肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症患者 112 例。将其随机分为治疗组和对照组各 56 例,年龄 40 ~ 70 岁自愿接受本次临床试验的患者。

2 组患者年龄 (岁)、绝经年限 (年) 的比较,治疗

组和对照组患者在年龄比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),2 组绝经年限比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者年龄 (岁)、绝经年限 (年) 的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 56$)

组别	例数	年龄 (岁)	绝经时间 (年)
治疗组	56	60.06 $\pm$ 2.11	9.26 $\pm$ 1.25
对照组	56	61.03 $\pm$ 2.05	10.01 $\pm$ 1.06
<i>t</i>		-0.758	-1.064
<i>P</i>		0.454	0.296

2 组患者治疗前 E_2 、骨密度、N-MID 及 BALP 检测结果比较,经统计学分析,治疗组与对照组在治疗前 E_2 、骨密度、N-MID 及 BALP 检测结果比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前 E_2 、骨密度、N-MID 及 BALP 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s, n = 56$)

组别	例数	雌二醇 (E_2) (pg/mL)	骨密度 T 值 (g/m^2)	N-MID (ng/mL)	BALP ($\mu g/mL$)
治疗组	56	0.74 $\pm$ 0.51	-3.02 $\pm$ 0.52	15.36 $\pm$ 4.28	15.06 $\pm$ 4.68
对照组	56	0.74 $\pm$ 0.46	-3.01 $\pm$ 0.49	15.20 $\pm$ 4.01	15.08 $\pm$ 4.56
<i>t</i>		-0.959	-1.087	-2.159	-1.732
<i>P</i>		0.454	0.296	0.311	0.223

1.2 诊断标准

1.2.1 绝经诊断标准 参考《妇产科学》人卫教材第 8 版的诊断标准。

1.2.2 绝经后骨质疏松症诊断标准 参考 2013 年欧洲绝经后妇女骨质疏松症的诊断及治疗指南及原发性骨质疏松症诊治指南 (2011 年)^[5] 制定。

1.2.3 肾虚血瘀型中医辨证标准 参照中华人民共和国卫生部颁布《中药新药临床研究指导原则》^[6] (2002 年) 及《中医妇科学》^[7] 新世纪全国高等中医院校规划教材 (张玉珍主编) 的绝经后骨质疏松症的相关诊断标准拟定。

主症:腰背四肢酸痛,全身时发骨痛,痛有定处,或痛处拒按,筋肉挛缩,部分有骨折,腰膝无力,遇劳更甚,甚至驼背弯腰,活动受限。

次症:下肢酸软乏力,或畏寒肢冷,下肢抽筋,或有轻微外伤或久病史。

舌脉:舌淡暗或暗红,有瘀斑,苔白,苔少或无苔,脉沉细弱或弦细等。

以上主症必须,次症符合 2 项或以上,参照舌脉即可确诊。

1.2.4 中医证候评分标准 腰背四肢酸痛:0 分:正常,无痛;2 分:较轻,偶尔出现疼痛;4 分:疼痛经常发作,较轻,不影响日常生活;6 分:持续疼痛,较

重,影响日常工作、生活、和睡眠。

下肢酸软:0 分:正常,下肢无骨痛;1 分:行走 30 min 后偶有下肢酸软;2 分:行走 30 min 内感下肢酸软关节疼痛;3 分:站立、行走即感下肢酸软关节疼痛。

下肢抽筋:0 分:无;1 分:偶有抽筋;2 分:每天有抽筋,但疼痛程度较轻;3 分:每天有抽筋,而且疼痛程度较重。

舌象:0 分:正常;1 分:舌淡暗或暗红,苔白;2 分:舌淡暗或暗红,有瘀点,苔白;3 分:舌淡暗或暗红,有瘀斑,苔白。

脉象:0 分:正常;1 分:脉沉;2 分:脉沉弦细;3 分:沉细弱。

1.2.5 腰背四肢骨痛评分 采用视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale/Score, VAS):是将疼痛的程度用 0 至 10 共 11 个数字表示,0 表示无痛,10 代表最痛,患者根据自身疼痛程度在这 11 个数字中挑选一个数字代表疼痛程度。

0 分:无疼痛;3 分以下:患者感觉轻度疼痛,能忍受;4~6 分:患者疼痛影响休息及睡眠,可以忍受,需要临床处理;7~10 分:患者感觉渐强烈的疼痛强烈难以忍受。

1.3 纳入标准 符合西医诊断标准和中医辨证标准;女性,年龄 40~70 岁,绝经 1 年以上;患者均同意并签定临床研究治疗知情同意书。

1.4 排除标准 继发性骨质疏松症,如肿瘤、糖尿病、甲亢、血液病等疾病;合并有其他系统严重疾病者;最近 1 个月用过中药或雌激素替代、降钙素、双磷酸盐治疗骨质疏松者;有药物过敏或过敏体质(指对 2 种以上的药品或食品过敏或对本次试验用品已知成分过敏);依从性不高或不愿意配合者。

1.5 治疗方法 治疗组:口服补肾生骨颗粒(药材从康仁堂医药股份有限公司同批采购,由杜仲 12 g、熟地黄 12 g、黄芪 12 g、骨碎补 12 g、淫羊藿 9 g、菟丝子 9 g、枸杞子 9 g、当归 9 g、白芍 9 g、山茱萸 9 g、丹参 9 g、桃仁 9 g、红花 6 g、牛膝 10 g、甘草 3 g 组成,北京康仁堂集团免煎颗粒剂,室温保存待用),1 袋/次,2 次/d,早晚各 1 次,温开水冲服,连服 3 个月。

对照组:予钙尔奇 D 片 600 mg(惠氏制药有限公司批准文号:国药准字 H10950030),2 次/d,早晚各 1 次口服。

观察期间,严禁患者使用其他治疗骨质疏松症和影响骨代谢的药物。

1.6 观察指标

1.6.1 观察方法 2 组患者服用 3 个月和 6 个月,对临床疗效观察、中医证候疗效观察、症状好转率、主症(腰酸背痛、四肢骨痛)的好转情况研究分析;观察患者 3 个月和 6 个月的体征和临床症状,记录探讨中医证候积分的变化;患者服用 3 个月和 6 个月后,2 组患者按病情分级进行疗效总结分析;2 组病例口服药物 3 个月和 6 个月后,观察患者骨密度(BMD),血清雌二醇(E_2)、骨碱性磷酸酶(BALP)、N 端骨钙素(N-MID);患者服药 6 个月后,观察 2 组病例口服药物不良反应情况。

1.6.2 疗效性观测 治疗后 2 组临床效果对比、中医证候积分和效果对比、中医症状好转率和主要症状积分好转对比。

1.6.3 骨密度 所有病例治疗前后分别应用双能 X 线吸收测定法(DEXA)检测骨密度;高能:80Kev $\geq$, 能量 $\geq$ 70Kev, 低能: $\leq$ 40Kev 检测部位:腰椎腰椎(L2~4)骨密度、左股骨颈,用药前后各检查一次进行比较。

1.6.4 骨代谢相关指标 2 组治疗前与治疗后 3 个月、6 个月分别测量血清雌二醇(E_2)(采用德国罗氏诊断有限公司雌二醇诊断试剂盒,用电化学发光法检测)、N 端骨钙素(日本日立 7600 型,罗氏试剂,速滤法测定)、骨碱性磷酸酶(BALP)检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA),所用试剂由英国艾狄斯(IDS)公司提供,并比较治疗前后的变化。

1.6.5 安全指标监测 肝肾功能、血、便、尿常规检查,心率,血压、心电图检查,用药前后各检查一次。

1.7 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]并结合本研究的实际情况制定。

1.7.1 临床疗效判定标准 显效,腰酸背痛症状消失,骨密度增加;有效,腰酸背痛症状明显好转减轻,骨密度无明显改变;无效,骨密度、腰背酸痛无好转。

1.7.2 中医证候疗效判定标准 采用尼莫地平法计算:[(治疗前评分 - 治疗后评分)/治疗前评分] $\times$ 100%

临床治愈:中医临床症状、体征基本消失,证候评分好转 $\geq$ 90%;

显效:中医临床症状、体征明显好转,证候评分好转 $\geq$ 70%, $<$ 90%;

有效:中医临床症状、体征好转,证候评分好转 $\geq$ 30%, $<$ 70%;

无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚至加重,证候评分好转不到 30%。

1.8 统计学方法 所有数据均输入计算机,用 EXCEL2003 管理,数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,所有计量资料均采用 $(\bar{x} \pm s)$ (均数 $\pm$ 标准差)方式表示,根据统计学的原理和规则,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料比较采用 ridit 分析。检验标准 P 采用双侧检验的方式,以 $P < 0.05, P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 从表 3 可见,经统计学分析,2 组临床疗效比较,治疗组的总有效率优于对照组。

表 3 2 组患者治疗后临床疗效对比[$n(\%)$]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	56	5(8.9%)	33(58.91%)	18(32.14%)	38(67.86%)
对照组	56	2(3.6%)	26(46.43%)	30(53.57%)	28(50.0%)

2.2 中医证候评分比较 由表 4 可知,经统计学分析,治疗后治疗组与对照组在证候评分方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前后治疗组组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组组间比较差异无明显统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 中医证候疗效比较 表 5 可见,中医证候疗效对比,治疗组能中医证候显著好转,治疗后组间总有效率对比统学检验差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 4 2 组患者治疗前后中医证候评分(分)疗效比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	3 个月	6 个月
治疗组	56	17.82 $\pm$ 4.32	11.33 $\pm$ 5.32	8.26 $\pm$ 5.03 ^{*Δ}
对照组	56	17.09 $\pm$ 4.72	15.21 $\pm$ 5.51	14.81 $\pm$ 6.06

注:与治疗前比较^{*} $P < 0.05$,与对照组比较 ^{Δ} $P < 0.05$ 。

表 5 2 组患者治疗前后中医证候疗效比较($n, \%$)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	56	1	10	39	6	48(89.29%) ^{$\Delta\Delta$}
对照组	56	0	5	11	40	16(28.57%)

注:与对照组比较 ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$ 。

2.4 单项症状改善对比

2.4.1 2 组各单项中医症状好转率比较 从表 6 可见,治疗组与对照组在各单项中医症状好转率对比,腰背四肢骨痛、腰酸背痛、腰背关节畏寒、下肢酸软关节痛方面治疗组优于对照组,经比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4.2 主症(腰背四肢骨痛)评分比较 表 7 可见,治疗组可降低腰背四肢骨痛评分,治疗前后自身对比经统计学检验差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后组间比较经统计学检验差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 6 2 组各单项中医症状好转率比较($n, \%$)

症候	治疗组			对照组		
	例数	有效	好转率	例数	有效	改善率
腰背四肢骨痛	55	50	90.9% ^{Δ}	56	38	65.51%
下肢酸软	50	42	84.0% ^{Δ}	53	27	50.9%
下肢抽筋	28	22	78.6% ^{Δ}	21	10	47.6%

注:与对照组比较 ^{Δ} $P < 0.05$ 。

表 7 腰背四肢疼痛评分(分)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
治疗组	7.65 $\pm$ 4.40	3.77 $\pm$ 3.76 ^{*Δ}
对照组	7.09 $\pm$ 4.20	6.68 $\pm$ 4.05

注:与治疗前比较^{*} $P < 0.05$,与对照组比较 ^{Δ} $P < 0.05$ 。

2.5 治疗后 E₂、骨密度、N-MID 及 BALP 检测结果比较 由表 8 可知,治疗后治疗组 E₂、骨密度、N-MID 及 BALP 有明显改善,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。由表 9 可知,治疗组治疗 3 个月后与治疗 6 个月后比较,E₂、骨密度、N-MID 及 BALP 均逐渐好转,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗 3 个月后与治疗 6 个月后比较,N-MID、BALP 逐渐下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),E₂、骨密度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 安全指标及药物不良反应监测 各组用药后安全性指标检测未发现明显变化。所有患者服药期间无过敏反应,无明显不良反应,安全性好。

表 8 治疗 3 个月后 E₂、骨密度、N-MID 及 BALP 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	雌二醇(E ₂) (pg/mL)	骨密度 T 值 (g/m ²)	N—MID (ng/mL)	BALP (μg/mL)
治疗组	56	0.76 $\pm$ 0.06	-2.76 $\pm$ 0.46	26.51 $\pm$ 8.24	25.36 $\pm$ 8.71
对照组	56	0.82 $\pm$ 0.02	-2.6 $\pm$ 0.47	16.20 $\pm$ 4.35	18.35 $\pm$ 5.58
t		-0.959	-1.087	-2.159	-1.732
P		0.002	0.003	0.001	0.002

表 9 治疗 6 个月后 E₂、骨密度、N-MID 及 BALP 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	雌二醇(E ₂) (pg/mL)	骨密度 T 值 (g/m ²)	N—MID (ng/mL)	BALP (μg/mL)
治疗组	56	0.82 $\pm$ 0.02	-2.6 $\pm$ 0.47	16.20 $\pm$ 4.35	18.35 $\pm$ 5.58
对照组	56	0.76 $\pm$ 0.05	-2.78 $\pm$ 0.39	38.57 $\pm$ 5.36	20.37 $\pm$ 14.65
t		-0.959	-1.087	-2.159	-1.732
P		0.002	0.025	0.023	0.013

注:与组间比较^{*} $P < 0.05$,与对照组比较 ^{Δ} $P < 0.05$ 。

3 讨论

中医并无骨质疏松症并名,根据其疼痛,肢体痿软,筋骨拘挛等主要临床特征应相当于中医学“骨痹”“骨痿”“骨枯”等病的范畴。

中医认为妇女绝经前后,肾气渐衰,天癸将绝,

冲任二脉空虚,经血亏虚,脏腑失于濡养,阴阳失调而发本病,对围绝经期综合征的认识主要从脏腑功能分析,其中密切相关的脏腑是肾、肝、心、脾,且多数医家认为肾虚是其本^[8]。

现代研究认为:女性进入围绝经期后卵巢功能衰退,卵泡对 FSH 敏感性降低,下丘脑中枢反馈性增多,GnRH 的分泌,FSH 及 E_2 水平上升, E_2 甚至高于卵泡期。而随着卵巢功能的衰退,黄体功能不良,P 分泌逐渐减少。LH 在此期仍处于正常范围内^[9],肾虚时伴随着下丘脑-垂体-性腺轴功能的紊乱,而女性卵巢功能的盛衰、雌激素水平的低下与否正是绝经后骨质疏松症发病与否的关键。

脾胃功能失常会影响钙、维生素 D、蛋白质以及微量元素等营养物质的吸收,从而引发和加重骨质疏松症^[10]。所以先天必依赖后天而不断充养,脾虚失健是骨质疏松症的重要病机^[11]。结合 PMOP 的病机多为“本虚标实”,补肾活血方药同时具有“泻实”和“补虚”的作用,“泻实”表现为:改善患者血液“浓、凝、粘、聚”的状态,改善骨内微循环,改善卵巢功能,使绝经后妇女内分泌系统紊乱得到调整^[12]。黄建华等认为加味左归丸治疗绝经后骨质疏松症肝肾不足证可能机制是起到类雌激素样作用,抑制了破骨细胞的产生和骨的吸收,使成骨细胞活性增强,改变绝经后的高转换状态,从而提高骨密度^[13]。血瘀会造成骨小梁内微循环障碍,导致血液中的钙及营养物质不能正常的进入骨细胞,从而使骨细胞的能量代谢发生紊乱,骨形成抑制,黄思敏等应用补肾健脾化瘀方治疗绝经后骨质疏松症疗效较好^[14]。李明等将 PMOP 的病因病机归纳为肾精亏虚、脾胃虚弱、肝血不足、瘀血阻滞等,治疗以温补肾阳、健脾益气、行气活血为主的方法治疗绝经后骨质疏松显示了好的结果^[15]。通过对骨质疏松患者骨组织形态的分析发现,微循环的变化参与了骨小梁内部组织的改变,并导致了骨力学强度下降。血瘀是骨质疏松的病理产物和促进因素^[16],脉络气血瘀阻在骨质疏松的发生和发展中具有重要意义^[17]。

在复方中药方面,普遍认为肾虚是绝经后骨质疏松的主要病机,此外与肝脾不足、血瘀痰浊等密切相关,主要论述了补肾法在临床上治疗绝经后骨质疏松中的应用^[18]。

现代医学认为骨质疏松症骨痛的原因主要是骨内压增高。骨内高压持续存在,骨内血流动力学和血液流变学发生异常,互相作用,骨组织缺氧缺血加重,引起微循环障碍,无法保证骨重建的正向平衡,

而微循环改变是血瘀证的重要客观指标,因此骨内高压与骨质疏松血瘀密切相关^[19]。

本研究认为 PMOP 病位在骨,与肾、肝、脾密切相关,本病多为“本虚标实”,主要病机为肾精虚少,骨髓乏源,血运无力而成血瘀、经脉不畅等。补肾活血方药同时具有“泻实”和“补虚”的作用,因此治疗的主要原则就是补肾活血、益肝健脾、生骨强筋。近年来补肾活血中药治疗骨质疏松症的作用已经被临床研究证实,其作用是通过多种途径改善骨代谢,调节骨吸收和骨形成之间的平衡,有效的恢复和维持骨量。

补肾生骨颗粒以杜仲、熟地黄为君药,能补益肝肾,生骨强筋。杜仲等为强化腰府之品以补益肝肾,熟地黄滋肾阴。骨碎补、淫羊藿、枸杞子、山茱萸、菟丝子为臣药,温补肾阳,活血续骨。骨碎补温肾壮骨,促进骨钙吸收和骨盐形成^[20]。佐以当归、白芍、丹参、桃仁、红花、黄芪,调经活血,补益精血。牛膝归肝肾经,与当归、白芍、桃仁、红花等活血药相配,引药归经,既能活血祛瘀,又能补益肝肾,强筋健骨。纵观全方,诸药合用,阴阳并补,标本兼顾,补中寓通,补而不滞为其特点,其协同作用,多靶点、多环节地发挥作用,体现了中医辨证论治的指导思想。

本研究结果显示,治疗组的总有效率为 67.86%,高于对照组 50.0%,有显著的统计学差异($P < 0.05$),证明补肾生骨颗粒临床疗效确切,推测其机制与促进骨形成、减少骨吸收有关,可明显改善绝经后骨质疏松患者的临床症状,降低骨痛,提高骨密度,达到防治绝经后骨质疏松的目的。补肾生骨颗粒对肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症改善临床症状有较好的效果,而且可使 BMD 增加,提示补肾活血、益肝健脾、生骨强筋是治疗 PMOP 的有效方法。口服补肾生骨颗粒对患者的雌激素水平、神经递质及骨代谢指标有一定的调节作用,可通过调节患者下丘脑-垂体-卵巢轴功能,增加卵巢激素分泌水平,调节神经递质,从而减少骨吸收,促进骨形成,改善骨代谢。补肾生骨颗粒治疗组和对照组均能降低血清骨碱性磷酸酶水平,治疗组降低碱性磷酸酶水平更明显,能够降低骨吸收,促进骨合成,并且治疗后组间比较有统计学意义($P > 0.05$)。本研究中纳入病例的 N-MID 水平较低,治疗组为 (15.36 ± 4.28) ng/mL,对照组为 (15.20 ± 4.01) ng/mL,说明患者的骨转换率较高。2 组治疗前后自身比较均有统计学意义($P < 0.05$),说明 2 组均可以降低骨钙素,但治疗后组间比较经统计学检验差异有统计学意义

($P < 0.05$), 说明在降低骨钙素方面, 2 组的疗效有差别, 治疗组优于对照组, 补肾生骨颗粒对绝经后骨质疏松症患者有抑制骨吸收, 降低骨转换率, 改善骨代谢水平, 延缓 PMOP 的进展的治疗趋势。本研究收集观察病例仍旧较少, 时间仓促, 还需进一步扩大观察样本和观察时间, 严格执行 BMD、血清 E_2 、BALP、N-MID 的监测及患者随访, 对补肾生骨颗粒还需进一步辨证筛选用药, 以期从补肾生骨活血化瘀方面提高疗效, 并根据现代医学探讨机制。

参考文献

- [1] MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis [J]. Ann Intern Med, 2008, 148(3): 197-213.
- [2] 中国老年学学会骨质疏松委员会手册编写专家组. 中国人群骨质疏松诊疗手册 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2007(增刊): 1-67.
- [3] 季华, 李强, 翟祥娟. 雌激素在骨质疏松症中的生理作用及临床应用 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(21): 3357-3359.
- [4] 陈冠亚, 甘小兰, 刘佳维. 雌激素治疗女性绝经后骨质疏松症的临床研究(附 98 例报告) [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2013, 27(6): 499-501.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [6] 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: 239-243.
- [7] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 92-96.
- [8] 方晶晶. 围绝经期综合征中医论治 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(3): 149-151.
- [9] 谢辛, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 364.
- [10] 张颖, 鞠大宏. 从肝脾肾三脏探讨绝经后骨质疏松症的发病机理 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(1): 36-67.
- [11] 杨芳. 骨质疏松症与中医脾虚证的关系探讨 [J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(5): 368-369.
- [12] 朱玉婷. 从肾虚血瘀论治绝经后妇女骨质疏松症的研究进展 [J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(12): 1709-1711.
- [13] 黄建华, 黄建武. 加味左归丸对绝经后骨质疏松症肝肾不足证患者骨密度的影响 [J]. 中医正骨, 2013, 25(11): 19-21.
- [14] 黄思敏. 补肾健脾化瘀方对绝经后骨质疏松症妇女血清中 PPAR γ 因子的影响 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(34): 22-22.
- [15] 李明, 徐明雄, 冯左基, 等. 自拟壮骨方治疗绝经后骨质疏松症的疗效及作用机制研究 [J]. 中医正骨, 2014, 26(9): 21-24.
- [16] 马中兴, 高文杰. 中医学对骨质疏松症病因病机的认识 [J]. 中医研究, 2012, 25(1): 14-15.
- [17] 葛瑞. 从络病学论治骨质疏松症 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(1): 65-66.
- [18] 吴海洋, 索欢, 王平. 绝经后骨质疏松症的临床中药治疗进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(2): 241-244.
- [19] 沈茂荣, 王甜, 冯彦江, 等. 补虚化瘀在绝经后骨质疏松症中的应用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(17): 1927-1930.
- [20] 李娟. 补肾壮骨协定方治疗绝经后骨质疏松症的疗效观察 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20(5): 513-514.

(2015-11-12 收稿 责任编辑: 白桦)