

论著·临床研究

壮腰活络胶囊联合骨化三醇及碳酸钙 D3 治疗肾虚血瘀型老年性骨质疏松症的临床研究

李 辉,王 波,韦 聪,董 森

(福建中医药大学附属宁德中医院,福建 宁德 352100)

[摘 要] **目的** 探究壮腰活络胶囊联合骨化三醇软胶囊及碳酸钙 D3 片(Ⅱ)治疗肾虚血瘀型老年性骨质疏松症(SOP)的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月该院收治的 60 例符合标准的肾虚血瘀型老年性 SOP 患者,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 30 例。对照组患者采用口服骨化三醇软胶囊和碳酸钙 D3 片(Ⅱ)治疗;治疗组患者在对照组治疗基础上加用壮腰活络胶囊口服治疗。2 组患者均连续治疗 3 个月,并继续随访 6 个月。观察对比 2 组患者治疗前后及随访 6 个月后的疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分、骨密度(BMD)、骨代谢指标[I 型原胶原氨基端延长肽(PINP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β-CTX)]及中医证候评分的变化。**结果** 在治疗后及随访 6 个月后,2 组患者 VAS 评分、中医证候评分和 β-CTX 水平均较治疗前得到改善,且治疗组较对照组改善更为显著,差异均有统计学意义($P<0.01$)。与治疗前比较,对照组 PINP 水平降低,差异有统计学意义($P<0.01$),而治疗组 PINP 水平未降低,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者在随访 6 个月后的 BMD 水平均较治疗前升高,且治疗组的 BMD 水平较对照组更高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗组患者治疗总有效率达到 93.33%,明显高于对照组的 80.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 壮腰活络胶囊联合骨化三醇软胶囊和碳酸钙 D3 片(Ⅱ)治疗肾虚血瘀型老年性 SOP,临床疗效确切,能缓解疼痛,改善中医证候评分及骨代谢标志物水平,提高 BMD 且具有安全性,值得临床推广。

[关键词] 老年性骨质疏松症; 肾虚血瘀型; 壮腰活络胶囊; 骨化三醇; 碳酸钙 D3; 骨密度
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.16.014 **中图法分类号:**R274.9
文章编号:1009-5519(2023)16-2768-04 **文献标识码:**A

Clinical study on therapeutic efficacy of ZHUANGYAOHUOLUO capsules combined with calcitriol and calcium carbonate D3 in treatment of senile osteoporosis of kidney deficiencies and blood stasis type

LI Hui, WANG Bo, WEI Cong, DONG Sen

(Ningde Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Ningde, Fujian 352100, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of ZHUANGYAOHUOLUO capsules combined with calcitriol soft capsules and calcium carbonate D3 tablets (Ⅱ) in the treatment of senile osteoporosis (SOP) of kidney deficiencies and blood stasis type. **Methods** From January 2019 to December 2021, a total of 60 eligible elderly patients with senile SOP of kidney deficiency and blood stasis type who met the criteria were selected and divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The control group was treated with oral calcitriol soft capsules and calcium carbonate D3 tablets (Ⅱ), while the treatment group was treated with ZHUANGYAOHUOLUO capsules in addition to the treatment given to the control group. Both groups of patients were treated continuously for three months and followed up for six months. The changes in Visual Analog Scale (VAS) scores, bone mineral density (BMD), bone metabolism markers [N-terminal peptide of type I procollagen (PINP), carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (β-CTX)], and traditional Chinese medicine syndrome scores were observed and compared before and after treatment, as well as during a 6-month follow-up period for the two groups of patients. **Results** After treatment and six months of follow-up, the VAS score, TCM syndrome score, and β-CTX level of both groups of patients all improved compared with before treatment, and the im-

provement in the treatment group was more significant than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.01$). Compared with before treatment, the PINP level in the control group decreased significantly ($P<0.01$), while the PINP level in the treatment group did not decrease significantly ($P>0.05$). The BMD levels of both groups of patients increased after a 6-month follow-up compared with before treatment, and the BMD level in the treatment group was higher than that in the control group with statistically significant differences ($P<0.01$). The total effective rate of treatment in the treatment group was 93.33%, significantly higher than that in the control group of 80.00%, with statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** ZHUANGYAOHUOLUO capsules combined with calcium carbonate D3 (Ⅱ) and calcitriol soft capsules can effectively treat senile SOP with kidney deficiencies and blood stasis type, which can relieve pain, improve TCM syndrome score and bone turnover marker level, improve BMD and is safe. It is worthy of clinical promotion.

[Key words] Senile osteoporosis; Kidney deficiency and blood stasis; ZHUANGYAOHUOLUO capsules; Calcitriol; Calcium carbonate D3; Bone density

老年性骨质疏松症(SOP)以骨量减少和骨微结构破坏,易发生疼痛、骨折为疾病特征^[1],已成为老年人和绝经后妇女的重要公共卫生问题之一^[2-3]。由于SOP可增加骨折风险,降低患者的生活质量,并且增加医疗负担,因此全社会对SOP的关注度越来越高。值得注意的是,中西医结合疗法成为SOP的特色疗法,一方面可以促进西药的吸收,另一方面也可以改善骨质量。在SOP的治疗中突显一定优势^[4](标本兼治、整体调理等),而且因其令人满意的安全性,逐渐成为抗SOP领域研究的热点。壮腰活络胶囊是福建中医药大学附属宁德中医院陈祖平主任治疗SOP的经验方。为评价壮腰活络胶囊联合骨化三醇软胶囊及碳酸钙D3片治疗肾虚血瘀型老年SOP的疗效和安全性,本研究以2019年1月至2021年12月本院收治的60例SOP患者为研究对象,现将治疗过程总结如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 病例来自2019年1月至2021年12月于本院门诊就诊符合纳入标准的肾虚血瘀型SOP患者,共60例。按照随机数字表法分为对照组和治疗组,各30例。2组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。本研究已通过医院医学伦理审查委员会审查批准,所有患者均已签署知情同意书。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	治疗组 (n=30)	对照组 (n=30)	χ^2/t	P
性别(男/女,n/n)	12/18	13/17	0.069	0.793
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	73.500 $\pm$ 4.447	73.770 $\pm$ 4.629	-0.228	0.821
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.537 $\pm$ 2.730	23.506 $\pm$ 2.871	0.042	0.966

1.1.2 诊断、纳入与排除标准

1.1.2.1 诊断标准 西医诊断标准参照《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[3]。中医证候诊断参照《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)》^[5]相关标准中肾虚血瘀证:主要症状为腰膝酸软或腰椎刺痛,次要症状为下肢痿弱,走路困难、耳鸣、舌头发紫、脉象细涩。

1.1.2.2 纳入标准 (1)符合上述西医诊断及中医证候诊断标准;(2)年龄65~75岁;(3)3个月内未接受其他相关药物治疗;(4)自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.1.2.3 排除及脱落标准 (1)有严重的心、脑血管病,肝、肾等重要脏器功能异常者;(2)合并如甲状腺疾病、类风湿性关节炎、糖尿病、多发性骨髓瘤等其他影响骨代谢疾病患者;(3)依从性差,未按规定用药,无法判断疗效或用药安全性判断者;(4)中途因死亡、骨折及并发肝肾功能异常等原因退出治疗者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

1.2.1.1 对照组 给予碳酸钙D3片(生产厂家:北京振东康远制药有限公司,规格:500 mg/片,国药准字:H20093675)餐后口服,每次500 mg,每天1次;骨化三醇软胶囊[生产厂家:正大制药(青岛)有限公司,规格:0.25 μ g/粒,国药准字:H20030491]餐后口服,每次0.25 μ g,每天2次,共治疗3个月。

1.2.1.2 治疗组 在对照组治疗基础上,增加壮腰活络胶囊,处方:牛膝、杜仲、枸杞、狗脊、山药、白术、白芍、木瓜、薏苡仁、丹参、乳香、没药、砂仁、甘草共14味中药,每粒装0.4 g;用法:1次3粒,1 d 3次,温水送服,共治疗3个月。以上2组治疗以3个月为1个疗程,随访期为6个月。

1.2.2 观察指标 (1)分别对治疗前、治疗3个月、

随访 6 个月中医证候评分^[6],骨密度(BMD)、疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分及骨代谢指标[I 型原胶原氨基端延长肽(PINP)和 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β-CTX)]进行数据收集。(2)记录并发症和不良反应发生情况。给药后每个月对患者进行包括生命体征、体重、实验室检查(血常规和生化全套、尿液分析)和体格检查,并询问不良事件发生情况。临床相关变化和可能的自发不良事件被记录为不良或严重不良事件。

1.2.3 疗效评价标准^[7] 以中医证候评分判定中医证候疗效。疗效指标(n)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分。临床痊愈:各种症状、体征消失, $n\geq 90\%$;显效:症状、体征明显改善, $70\%\leq n<90\%$;有效:症状、体征均有好转, $30\%\leq n<70\%$;无效:症状、体征无改善, $n<30\%$ 。总有效率=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计学分析。若计量资料不满足正态分布,则以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,并采用非参数检验行差异比较;若数

据符合正态分布,则以 $\bar{x}\pm s$ 表示,通过 t 检验进行观察指标的基线比较。计数资料以构成比表示,采用 χ^2 检验。采用秩和检验分析等级资料之间的统计学差异。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者不同时间各临床指标变化比较 治疗后 3 个月及随访 6 个月,2 组患者 VAS 评分、β-CTX、中医证候评分均较治疗前下降,且治疗组在这 3 项上的变化均优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。2 组患者经 3 个月治疗后,BMD 平均水平均较治疗前升高,但 2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$);在随访 6 个月时,2 组 BMD 水平均较治疗前升高,且治疗组 BMD 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。对照组患者治疗后 3 个月和随访 6 个月的 PINP 均较治疗前下降,差异均有统计意义($P<0.01$),但治疗组 PINP 较治疗前无变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者治疗后 3 个月和随访 6 个月 PINP 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者不同时间各临床指标变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间点	BMD(g/cm ²)	VAS 评分(分)	PINP(ng/mL)	β-CTX(ng/mL)	中医证候评分(分)
对照组	治疗前	0.648±0.080	5.700±0.988	42.047±14.314	0.831±0.178	20.400±2.884
	治疗后 3 个月	0.650±0.085	2.967±1.245 ^a	33.911±11.012 ^a	0.484±0.101 ^a	9.730±4.770 ^a
	随访 6 个月	0.684±0.097 ^a	1.733±0.868 ^a	25.601±8.912 ^a	0.254±0.073 ^a	6.500±4.622 ^a
治疗组	治疗前	0.644±0.096	5.833±1.053	40.742±15.843	0.839±0.177	20.300±3.879
	治疗后 3 个月	0.647±0.091	1.800±1.349 ^{ac}	40.606±14.080 ^b	0.327±0.084 ^{ac}	6.230±3.491 ^{ac}
	随访 6 个月	0.774±0.096 ^{ac}	0.967±0.928 ^{ac}	39.282±13.290 ^c	0.201±0.067 ^{ac}	3.400±2.647 ^{ac}

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组同指标比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$ 。

2.2 2 组患者临床疗效比较 治疗组患者治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($Z=9.724,P=0.021$)。见表 3。

表 3 2 组临床疗效比较(例)

组别	n	临床痊愈 (n)	显效 (n)	有效 (n)	无效 (n)	总有效率 (%)
对照组	30	0	7	17	6	80.00
治疗组	30	3	15	10	2	93.33 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 不良反应 2 组患者均无明显不良反应发生。

3 讨 论

中医学将 SOP 归于“骨痿”“骨极”“骨痹”“骨枯”等范畴^[8]。病机特点为本虚标实,脏腑虚为本,血瘀为标,多虚多瘀为本病之特征^[9]。《灵枢·本神》^[10]提到:“精伤则骨酸痿厥”,肾精亏虚,骨髓乏源,骨骼失

养,致骨骼痿弱无力^[11]。《景岳全书》提到:“筋有缓急之病,骨有痿弱之病”,肝失疏泄,气血失调,肝血亏虚,筋骨脉络失养、骨弱筋柔发为骨痿^[12]。《脾胃论·脾胃盛衰论》提出:“大抵脾胃虚弱……脾胃则下流乘肾……则骨乏无力,是为骨痿”,脾生化无源,筋骨失养,骨枯而筋痿,则发为骨痿。此外还责之于“瘀”。脏腑功能衰退,元气生化乏源,无力推动血行,气血失和,导致血瘀,一旦瘀血阻滞,脉络不通,骨失气血滋养,则会导致骨痿^[13]。陈祖平主任以此为理论基础提出了以补肾益脾,强筋健骨,祛瘀止痛为主的综合治疗方法,创立壮腰活络胶囊。方中牛膝、杜仲,均入肝肾经,可补益肝肾,强壮筋骨,二者合用,共为君药。杞滋肾养阴,寓“善补阳者,必欲阴中求阳,阳得阴助而生化无穷”之意;山药肺脾肾同补,白术健益脾气,乃“健脾第一要药”,使脾胃同补,先天后天相辅相成;狗脊壮筋骨;木瓜、薏苡仁舒筋活络;白芍柔肝养筋,

丹参、乳香和没药合用,取活络效灵丹之意,活血通络,祛瘀止痛,上十味共为臣药。砂仁行气和胃防止补药滋腻,作为佐药。甘草跟白术、山药共同服用,可以起到补脾益气的效果,对后天进行滋养,同时还能缓解疼痛,调和诸药,为佐使药。诸药共用,合奏补肾活血,健脾理气之效。

本研究为探究壮腰活络胶囊对于肾虚血瘀型老年 SOP 的治疗效果,结果表明,壮腰活络胶囊能够明显缓解患者的骨质疏松症状,降低患者的 VAS 评分、 β -CTX 水平,升高 BMD 水平,稳定血中 PINP 的浓度,可为临床中医药防治 SOP 提供参考。疼痛是 SOP 最常见的临床症状,故改善疼痛是短期内抗骨质疏松治疗的首要目标^[14]。而 β -CTX 是 I 型胶原蛋白 C 末端肽的降解产物,是评估破骨细胞活性和骨吸收的最有价值的标志物之一,其表达量可以反映骨吸收的程度^[15]。治疗组在降低 VAS 评分、 β -CTX、中医证候评分方面均优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血液中 PINP 浓度可以作为反映成骨细胞合成胶原蛋白能力的指标,也是评价成骨细胞活性和骨形成的基础^[16]。本研究中,经治疗后,治疗组患者 PINP 水平基本维持不变,而对照组 PINP 水平下降。上述结果表明,在连续使用壮腰活络胶囊 6 个月后,可使肾虚血瘀型 SOP 患者 BMD 得到明显改善,可显著抑制骨吸收,并且不降低成骨作用,发挥抗骨质疏松的功能。

综上所述,壮腰活络胶囊联合碳酸钙 D3 片(Ⅱ)和骨化三醇软胶囊治疗肾虚血瘀型老年 SOP,其临床效果确切,能减轻疼痛,提高 BMD,在降低 β -CTX 水平的同时,可维持 PINP 水平,是一种安全的治疗方法,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 吴克亮,吴小绸,冯文俊,等. 基于脾肾相关论治老年性骨质疏松症[J]. 广州中医药大学学报, 2021,38(2):411-415.

[2] ZENG Q,LI N,WANG Q Q,et al. The prevalence of osteoporosis in China, a nationwide, multicenter DXA survey[J]. J Bone Miner Res, 2019,34(10):1789-1797.

[3] 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疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,25(3):413-444.

[4] 张俊越,龚维明. 唑来膦酸注射液治疗骨质疏松

不良反应的研究进展[J]. 山东医药,2020, 60(13):107-110.

[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] 中华中医药学会. 绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019 年版)[J]. 中医正骨,2020,32(2):1-13.

[7] 陈悦霞,葛美芳,朱青. 强筋壮骨祛风合剂对老年原发性骨质疏松症的临床观察[J]. 中草药, 2017,48(11):2266-2268.

[8] 陈铭,徐道明,朱璐,等. 基于《黄帝内经》浅析骨质疏松症的论治[J]. 中国骨质疏松症杂志, 2020,26(5):727-730.

[9] 王世浩,赵宇,刘树华,等. 刘庆思治疗原发性骨质疏松症用药规律的数据挖掘[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(9):2148-2154.

[10] 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.

[11] 梁伟乔,钟诚,李宇明. 骨质疏松症的中医病因病机认识与治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020,26(1):135-139

[12] 柴勇,赵宏艳,刘红,等. 基于脏腑辨证理论探讨骨质疏松症的中医治疗[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(3):302-304.

[13] 谢林,郭振球,姚共和. 绝经后骨质疏松症中医辨证分析[J]. 中国医药学报,1999,14(3):35-39.

[14] 童正一,王国栋,许金海,等. 密骨颗粒联合阿仑膦酸钠维 D3 片治疗老年性骨质疏松症的多中心临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2021, 27(6):855-861.

[15] 谢奇朋,叶定兴,温怀凯,等. 八项骨转换指标与男性 2 型糖尿病患者并发骨质疏松的相关性[J]. 中华临床实验室管理电子杂志,2014,2(1): 51-54.

[16] EASTEL R, SZULC P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2017,5(11):908-923.

(收稿日期:2022-11-22 修回日期:2023-06-25)