

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

李明,徐明雄,冯左基,胡建强,郝涛,贾舜,祝海滨,夏文波,东光彬

(山东省青岛市黄岛区中医医院,山东 青岛 266500)

摘要 目的:探讨自拟壮骨方治疗绝经后骨质疏松症的疗效及作用机制。**方法:**将纳入研究的 240 例绝经后骨质疏松症患者随机分为 2 组,每组 120 例。治疗组采用口服自拟壮骨方治疗,对照组采用口服尼尔雌醇片治疗。比较 2 组患者的骨密度及血清中钙、磷、碱性磷酸酶、雌二醇的水平,同时比较 2 组患者治疗后的疼痛改善情况。**结果:**①骨密度。治疗前 2 组患者腰椎和股骨颈骨密度比较,组间差异均无统计学意义 $[(0.73 \pm 0.26) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, (0.71 \pm 0.29) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, t = 3.296, P = 0.110; (0.84 \pm 0.03) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, (0.85 \pm 0.02) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, t = 3.114, P = 0.201]$ 。治疗组治疗前后腰椎骨密度的差值大于对照组 $[(0.20 \pm 0.15) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, (0.18 \pm 0.12) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, t = 4.012, P = 0.021]$;2 组患者股骨颈骨密度的差值比较,差异无统计学意义 $[(0.60 \pm 0.24) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, (0.16 \pm 0.14) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}, t = 1.062, P = 0.080]$ 。②血生化指标。治疗前 2 组患者血清中钙、磷、碱性磷酸酶、雌二醇浓度比较,组间差异均无统计学意义 $[(2.24 \pm 0.16) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}, (2.22 \pm 0.14) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}, t = 5.659, P = 0.431; (1.19 \pm 0.21) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}, (1.18 \pm 0.22) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}, t = 3.314, P = 0.158; (109.50 \pm 13.41) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}, (108.71 \pm 20.42) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}, t = 1.354, P = 0.762; (40.86 \pm 18.26) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}, (41.14 \pm 19.04) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}, t = 1.918, P = 0.656]$ 。治疗组血清中钙和磷浓度治疗前后的差值均大于对照组 $[(1.61 \pm 0.46) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}, (0.31 \pm 0.25) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}, t = 5.618, P = 0.000; (0.60 \pm 0.24) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}, (0.30 \pm 0.14) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}, t = 7.012, P = 0.000]$;碱性磷酸酶和雌二醇浓度治疗前后的差值与对照组比较,差异均无统计学意义 $[(20.21 \pm 12.16) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}, (16.11 \pm 10.12) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}, t = 1.368, P = 0.612; (19.26 \pm 10.23) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}, (16.76 \pm 9.67) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}, t = 1.386, P = 0.748]$ 。③疼痛改善情况。治疗组显效 74 例、有效 35 例、无效 11 例,对照组显效 71 例、有效 34 例、无效 15 例。治疗结束后 2 组患者疼痛改善情况比较,差异无统计学意义 $(Z = -0.547, P = 0.584)$ 。**结论:**自拟壮骨方具有类雌激素样作用,可通过提高雌激素水平,改善骨代谢,增加骨密度,减轻绝经后骨质疏松症患者的疼痛症状。

关键词 骨质疏松,绝经后 壮骨方 骨密度 雌二醇 治疗,临床研究性

Study on the curative effect and mechanism of action of self-made ZHUANGGU decoction in treatment of postmenopausal osteoporosis Li Ming*, Xu Mingxiong, Feng Zuojì, Hu Jianqiang, Hao Tao, Jia Shun, Zhu Haibin, Xia Wenbo, Dong Guangbin. * Traditional Chinese Medicine Hospital of Huangdao, Qingdao 266500, Shandong, China

ABSTRACT Objective: To study the curative effect and mechanism of action of self-made ZHUANGGU decoction in treatment of postmenopausal osteoporosis (PMO). **Methods:** Two hundred and forty patients with PMO were randomly divided into 2 groups, 120 cases in each group. The patients in the treatment group was treated with oral application of self-made ZHUANGGU decoction, while others in the control group was treated with nilestriol tablet. Bone mineral density (BMD) and serum level of Ca, P, alkaline phosphatase (ALP) and estradiol (E2) were compared between the 2 groups. Meanwhile, the posttreatment pain degree was compared between the 2 groups. **Results:** There was no statistical difference in BMD of lumbar spine and femoral neck between the 2 groups before the treatment $(0.73 \pm 0.26 \text{ vs } 0.71 \pm 0.29 \text{ g/cm}^2, t = 3.296, P = 0.110; 0.84 \pm 0.03 \text{ vs } 0.85 \pm 0.02 \text{ g/cm}^2, t = 3.114, P = 0.201)$. After the treatment, the lumbar spine BMD change of treatment group was greater than that of control group $(0.20 \pm 0.15 \text{ vs } 0.18 \pm 0.12 \text{ g/cm}^2, t = 4.012, P = 0.021)$, and there was no statistical difference in the femoral neck BMD change between the 2 groups $(0.60 \pm 0.24 \text{ vs } 0.16 \pm 0.14 \text{ g/cm}^2, t = 1.062, P = 0.080)$. There was no statistical difference in serum level of Ca, P, ALP and E2 between the 2 groups before the treatment $(2.24 \pm 0.16 \text{ vs } 2.22 \pm 0.14 \text{ mmol/L}, t = 5.659, P = 0.431; 1.19 \pm 0.21 \text{ vs } 1.18 \pm 0.22 \text{ mmol/L}, t = 3.314, P = 0.158; 109.50 \pm 13.41 \text{ vs } 108.71 \pm 20.42 \text{ U/L}, t = 1.354, P = 0.762; 40.86 \pm 18.26 \text{ vs } 41.14 \pm 19.04 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}, t = 1.918, P = 0.656)$. After the treatment, the change of serum level of Ca and P of treatment group was greater than that of control group $(1.61 \pm 0.46 \text{ vs } 0.31 \pm 0.25 \text{ mmol/L}, t = 5.618, P = 0.000; 0.60 \pm 0.24 \text{ vs } 0.30 \pm 0.14 \text{ mmol/L}, t = 7.012, P = 0.000)$, while there was no statistical difference in the change of serum level of ALP and E2 between the 2 groups $(20.21 \pm 12.16 \text{ vs } 16.11 \pm 10.12 \text{ U/L}, t = 1.368, P = 0.612; 19.26 \pm 10.23 \text{ vs } 16.76 \pm 9.67 \text{ pmol/L}, t = 1.386, P = 0.748)$. Seventy-four patients obtained an excellent result, 35 good and 11 poor in the treatment group; while 71 patients obtained an excellent result, 34 good and 15 poor in the control group. There was no statistical

difference in the degree of pain relief between 2 groups after the treatment ($Z = -0.547, P = 0.584$). **Conclusion:** Self-made ZHUANGGU decoction has estrogen-like effects, so it can effectively reduce the pain symptoms of the patients with PMO through increasing estrogen levels and improving bone metabolism and increasing BMD.

Key words Osteoporosis, postmenopausal; ZHUANGGU decoction; Bone density; Estradiol; Therapies, investigational

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 是以骨量减少、骨组织显微结构退化为特征, 以致骨的脆性增高而骨折危险性增加的一种全身性骨病^[1]。疼痛是其最常见的症状, 其中以腰背痛最为常见^[2]。壮骨方是我院徐明雄主任医师在多年临床实践中总结出的治疗骨质疏松的经验方, 临床疗效显著。为探讨其作用机制, 2009 年 6 月至 2011 年 6 月我们进行了相关的临床实验, 现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 240 例, 年龄 49 ~ 70 岁, 中位数 61.5 岁。绝经时间 1 ~ 19 年, 中位数 9.5 年。

1.2 诊断标准 采用《中国人原发性骨质疏松症诊断标准 (试行)》中确定的国人骨质疏松症的诊断标准^[3]。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准; ②绝经后妇女; ③绝经时间 ≥ 1 年; ④年龄 49 ~ 70 岁; ⑤同意参与本研究, 签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并心血管、肝、肾及造血系统疾病者; ②合并肿瘤、结核、甲状腺功能亢进症、糖尿病、风湿性关节炎及类风湿关节炎者; ③近期内应用过皮质类固醇、肝素、雌激素及降钙素等影响骨代谢的药物者。

2 方法

2.1 分组方法 采用随机数字表将符合要求的患者随机分为治疗组和对照组。

2.2 治疗方法 治疗组采用口服壮骨方治疗, 方剂组成: 淫羊藿 15 g、肉苁蓉 10 g、桑寄生 12 g、骨碎补 10 g、菟丝子 10 g、熟地黄 8 g、首乌藤 12 g、锁阳 10 g、黄芪 15 g、黄精 10 g、牛膝 10 g 等。将以上药物水煎后, 分早晚 2 次服用, 连续服用 30 d。对照组采用口服尼尔雌醇片 (上海新华制药有限公司, 国药准字 H31021647) 治疗, 每天 0.2 mg, 连续服用 30 d。

2.3 观察方法

2.3.1 骨密度 分别于治疗前和治疗结束后采用 Lunar-OEXA 双能 X 线骨密度测量仪, 测定 2 组患

者 $L_2 \sim L_4$ 及股骨颈 Wards 三角的骨密度。

2.3.2 血生化指标 分别于治疗前和治疗结束后 6 个月测定 2 组患者血清中钙、磷、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、雌二醇 (estradiol, E2) 的水平。

2.3.3 疼痛改善情况 分别于治疗前和治疗结束后采用熊根玉等制定的标准^[4]评定患者腰部、骶尾部及四肢关节休息痛的程度: 0 级为无痛; I 级为注意力集中于患处时才觉痛; II 级为疼痛可以忍受, 影响一些活动, 但不影响睡眠; III 级为疼痛影响睡眠, 不能忍受, 但可以使用电话、看电视或看书; IV 级为疼痛不能忍受, 不能使用电话、看电视或看书; V 级为疼到无法交流或必须卧床或服药治疗。治疗后疼痛减轻 2 级以上为显效, 减轻 1 级为有效, 疼痛不减轻为无效, 疼痛加重 1 级以上为恶化。

2.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析, 2 组患者年龄、绝经时间、腰椎骨密度、股骨骨密度及血清中钙、磷、ALP、E2 浓度的组间比较采用 t 检验, 治疗结束后疼痛改善情况的比较采用秩和检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 治疗组和对照组各 120 例, 2 组患者的年龄和绝经时间比较, 组间差异无统计学意义, 有可比性 (表 1)。

表 1 2 组 PMO 患者基线资料比较

组别	年龄 (岁)	绝经时间 (年)
治疗组	60.5 ± 10.1	9.0 ± 8.1
对照组	59.2 ± 9.7	10.0 ± 8.9
t 值	1.243	0.723
P 值	0.625	0.473

3.2 观察结果

3.2.1 骨密度 治疗前 2 组患者腰椎和股骨颈骨密度比较, 组间差异均无统计学意义。治疗组治疗前后腰椎骨密度的差值大于对照组; 2 组患者股骨颈骨密度的差值比较, 差异无统计学意义 (表 2)。

3.2.2 血生化指标 治疗前 2 组患者血清中钙、磷、ALP、E2 浓度比较, 组间差异均无统计学意义。治疗组血清中钙和磷浓度治疗前后的差值均大于对照组;

ALP 和 E2 浓度治疗前后的差值与对照组比较,差异 均无统计学意义(表 3)。

表 2 2 组 PMO 患者治疗前后骨密度比较

组别	腰椎骨密度($\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)			股骨颈骨密度($\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)		
	治疗前	治疗结束后	治疗前后差值	治疗前	治疗结束后	治疗前后差值
治疗组	0.73 ± 0.26	0.96 ± 0.15	0.20 ± 0.15	0.84 ± 0.03	0.95 ± 0.16	0.60 ± 0.24
对照组	0.71 ± 0.29	0.89 ± 0.17	0.18 ± 0.12	0.85 ± 0.02	0.89 ± 0.13	0.16 ± 0.14
<i>t</i> 值	3.296	4.546	4.012	3.114	1.546	1.062
<i>P</i> 值	0.110	0.041	0.021	0.201	0.062	0.080

表 3 2 组 PMO 患者治疗前后生化指标比较

组别	钙($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)			磷($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		
	治疗前	治疗后 6 个月	治疗前后差值	治疗前	治疗后 6 个月	治疗前后差值
治疗组	2.24 ± 0.16	3.87 ± 0.21	1.61 ± 0.46	1.19 ± 0.21	0.59 ± 0.23	0.60 ± 0.24
对照组	2.22 ± 0.14	2.86 ± 0.13	0.31 ± 0.25	1.18 ± 0.22	0.94 ± 0.31	0.30 ± 0.14
<i>t</i> 值	5.659	4.356	5.618	3.314	8.546	7.012
<i>P</i> 值	0.431	0.001	0.000	0.158	0.001	0.000

组别	ALP($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)			E2($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		
	治疗前	治疗后 6 个月	治疗前后差值	治疗前	治疗后 6 个月	治疗前后差值
治疗组	109.50 ± 13.41	89.53 ± 30.23	20.21 ± 12.16	40.86 ± 18.26	63.23 ± 18.36	19.26 ± 10.23
对照组	108.71 ± 20.42	94.51 ± 31.22	16.11 ± 10.12	41.14 ± 19.04	62.46 ± 17.86	16.76 ± 9.67
<i>t</i> 值	1.354	1.214	1.368	1.918	1.124	1.386
<i>P</i> 值	0.762	0.741	0.612	0.656	0.812	0.748

3.2.3 疼痛改善情况 治疗结束后 2 组患者疼痛改善情况比较,差异无统计学意义($Z = -0.547, P = 0.584$)。见表 4。

表 4 2 组 PMO 患者治疗后疼痛改善情况比较 例

组别	显效	有效	无效	恶化	合计
治疗组	74	35	11	0	120
对照组	71	34	15	0	120
合计	145	69	26	0	240

4 讨 论

PMO 的临床表现与中医学中的“骨极”“骨痿”“骨痹”等相似^[5]。《素问·逆调论》曰:“肾不生,则髓不能满;肾气热则腰脊不举,……水不胜火,骨枯而髓虚,足不任身”。《素问·脉要精微论》曰:“腰者,肾之府,转摇不能,肾将惫矣”。这些理论阐明了肾、骨、髓之间的内在联系,说明肾精不足、骨髓失养则骨髓脆弱无力,临床可出现腰背酸痛、四肢酸软等骨质疏松症状。而《素问·上古天真论》中“女子七岁,肾气盛,齿更发长;……七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”的论述则进一步阐明了肾气与女性生长、发育、生殖及衰老的密切关系,而“天癸竭”与绝经后雌激素减少所产生的生理反应相一致。因此,可将 PMO 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,治疗以补肝肾、健

脾、活血为主,同时配以益气、行气、除湿、化痰等方法^[6]。

我们采用的自拟壮骨方具有温补肾阳、健脾益气、行气活血的功效。现代医学研究表明,淫羊藿能提高血清 E2 和降钙素的水平,降低骨钙素含量,可预防或延缓 PMO 的发生^[7-8],还能促进骨髓细胞 DNA 合成,加快骨组织蛋白质合成,促进机体对钙的吸收和利用^[9]。淫羊藿总黄酮可促进成骨细胞的增殖、提高成骨细胞蛋白质含量和 ALP 活性^[10-13]。骨碎补可增强成骨细胞的功能和活性,促进新骨形成,同时也能抑制成骨细胞产生或分泌破骨细胞促进因子,使破骨细胞生成减少^[14]。黄芪具有促进胶原蛋白合成及骨细胞分泌类骨质的作用,还能抑制破骨细胞的功能^[15]。而黄芪苷 I 和淫羊藿苷能促进骨髓间充质干细胞合成 ALP,从而增强其成骨能力^[16]。菟丝子黄酮能够显著抑制去卵巢大鼠的骨代谢,调整骨形成和骨吸收的关系,对去卵巢造成的骨质疏松有明显的防治作用^[17]。

尼尔雌醇对改善女性绝经期后雌激素下降有明显效果,是目前治疗绝经后骨质疏松症的常用药物。在本研究中,壮骨方在减轻 PMO 患者疼痛程度,改善骨密度及血清钙、磷、ALP、E2 水平等方面表现出了与尼尔雌醇相似、甚至更好的效果。这提示自拟壮骨方

具有类雌激素样作用,可通过提高 PMO 患者雌激素水平,改善骨代谢,增加骨密度,减轻患者的疼痛症状。

5 参考文献

- [1] 张鑫,刘波,刘辉,等. 骨质疏松症的诊断标准及其相关影响因素[J]. 中医正骨,2012,24(3):33-35.
- [2] 何成奇,熊淑芳,谢薇,等. 渐进抗阻运动与短暂最大收缩疗法治疗骨质疏松腰背疼痛的临床研究[J]. 华西医学,2003,18(2):169-170.
- [3] 刘忠厚. 中国人原发性骨质疏松症诊断标准(试行)[J]. 中国骨质疏松杂志,1999,5(1):4-6.
- [4] 熊根玉,曾秀娟,张学学,等. 疼痛评估记录的临床应用研究[J]. 实用疼痛学杂志,2008,4(1):31-34.
- [5] 黄建武,黄建华,林爱菊. 补肾健骨汤合阿伦磷酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨密度和性激素水平的影响[J]. 中医正骨,2013,25(8):30-31.
- [6] 宋玲,李刚. 仙灵骨葆治疗原发性骨质疏松症的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2009,17(3):40-41.
- [7] 李学朋. 傲骨胶囊对去卵巢大鼠骨质疏松相关检测指标的影响[J]. 中医正骨,2013,25(1):19-22.
- [8] 季晖,刘康,龚晓健,等. 淫羊藿总黄酮对摘除卵巢大鼠骨质疏松症的防治作用[J]. 中国骨质疏松杂志,2001,7(1):8-12.
- [9] 张贵林,王长松,唐俊杰,等. 含骨松宝的老龄大鼠血清对兔成骨细胞增殖作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23(8):606-608.
- [10] 李芳芳,宋士军,李建平,等. 淫羊藿对成骨细胞增殖分化的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,1999,5(2):72.
- [11] 谢雁鸣,秦林林,于向东,等. 骨碎补、淫羊藿、菟丝子总黄酮对成骨细胞体外培养影响的比较研究[J]. 中国中医药信息杂志,2005,12(7):22-24.
- [12] 韩立民,刘波,徐彭. 淫羊藿对成骨细胞增殖的血清药理学研究[J]. 中医药学刊,2003,21(5):678-680.
- [13] 郑洪军,吕振华,胡有谷,等. 淫羊藿对体外培养破骨细胞的影响[J]. 中华实验外科杂志,2000,17(5):76-77.
- [14] 樊粤光,黄永明,曾意荣,等. 骨碎补提取液对体外分离破骨细胞性骨吸收的作用[J]. 中国中医骨伤科杂志,2003,11(6):4-6.
- [15] 林晓生,曹顺海,王健. 黄芪及其制剂对骨质疏松症的治疗作用[J]. 中医正骨,2008,20(7):77-78.
- [16] 刘海江,王小平,林娟,等. 淫羊藿苷和黄芪苷 I 对骨髓基质细胞增殖及成骨能力的影响[J]. 中药材,2006,29(10):1062-1065.
- [17] 蔡西国,赵素霞. 菟丝子黄酮干预去卵巢大鼠骨代谢研究[J]. 中药药理与临床,2007,23(6):27-29.

(2013-07-25 收稿 2013-12-17 修回)