

阿法骨化醇联合补中益气汤口服治疗老年股骨颈骨折 股骨头置换术后肌减少症脾胃虚弱证的临床研究

邓森¹, 蔡桦²

(1. 广东省高州市中医院, 广东 高州 525200; 2. 广州中医药大学附属骨伤科医院, 广东 广州 510240)

摘要 **目的:**观察阿法骨化醇联合补中益气汤口服治疗老年股骨颈骨折股骨头置换术后肌减少症脾胃虚弱证的临床疗效。**方法:**将 80 例老年股骨颈骨折股骨头置换术后肌减少症脾胃虚弱证患者随机分为 2 组,阿法骨化醇组 40 例、联合治疗组 40 例。阿法骨化醇组术后 1 d 口服阿法骨化醇片,每日 0.5 μg ,连续服用 60 d;联合治疗组术后 1 d 在阿法骨化醇组的治疗基础上口服补中益气汤,每日 1 剂,早晚各温服 200 mL,连续服用 60 d。分别于治疗前、治疗 30 d 后、治疗 60 d 后测定患者的握力,并采用简易躯体能力测试(short physical performance battery, SPPB)量表评价临床综合疗效。**结果:**握力测试结果,时间因素和分组因素存在交互效应($F=13.453, P=0.006$);2 组患者握力总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应($F=17.537, P=0.000$);治疗前后不同时间点握力的差异有统计学意义,即存在时间效应($F=23.812, P=0.000$);2 组患者握力随时间变化均呈增高趋势,但 2 组的增高趋势不完全一致[(19.13 \pm 3.21)kg, (20.71 \pm 2.18)kg, (21.91 \pm 3.16)kg, $F=16.634, P=0.000$; (18.72 \pm 4.15)kg, (22.04 \pm 3.56)kg, (23.51 \pm 3.82)kg, $F=51.427, P=0.000$];治疗前,2 组患者握力的组间差异无统计学意义($t=0.341, P=0.367$);治疗 30 d、60 d 后,联合治疗组的握力均大于阿法骨化醇组($t=2.252, P=0.013$; $t=2.631, P=0.005$)。2 组患者治疗 60 d 后的 SPPB 评分均较治疗 30 d 后增高[(6.63 \pm 1.85)分, (7.91 \pm 2.26)分, $t=1.871, P=0.033$; (7.85 \pm 2.17)分, (9.23 \pm 2.25)分, $t=2.930, P=0.002$],治疗 30 d、60 d 后联合治疗组的 SPPB 评分均高于阿法骨化醇组($t=1.927, P=0.029$; $t=6.620, P=0.000$)。**结论:**阿法骨化醇联合补中益气汤口服治疗老年股骨颈骨折股骨头置换术后肌减少症脾胃虚弱证,可以改善肌肉功能、提高肌力,且效果优于单纯口服阿法骨化醇治疗。

关键词 股骨颈骨折;关节成形术,置换;肌减少症;补中益气汤;痿证;维生素 D;老年人;临床试验

Oral applications of alfacalcidol and Buzhong Yiqi Tang (补中益气汤) for treatment of spleen – stomach – deficiency – type sarcopenia appeared after femoral head replacement in aged patients with femoral neck fractures: a clinical study

DENG Sen¹, CAI Hua²

1. Gaozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Gaozhou 525200, Guangdong, China

2. The Orthopedic Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510240, Guangdong, China

ABSTRACT **Objective:** To observe the clinical curative effects of oral applications of alfacalcidol and Buzhong Yiqi Tang (补中益气汤, BZYQT) for treatment of spleen – stomach – deficiency – type sarcopenia appeared after femoral head replacement in aged patients with femoral neck fractures. **Methods:** Eighty aged patients with spleen – stomach – deficiency – type sarcopenia appeared after femoral head replacement for treatment of femoral neck fractures were randomly divided into monotherapy group and combination therapy group, 40 cases in each group. The patients in the 2 groups were treated with oral application of alfacalcidol since postoperative day 1, 0.5 μg a day for consecutive 60 days, moreover, the patients in combination therapy group were treated with oral application of warm BZYQT, 200 mL at a time, one dose a day, in the morning and evening respectively for consecutive 60 days. The grip strengths of patients in the 2 groups were measured before the treatment and after 30- and 60-day treatment respectively, and the clinical comprehensive curative effects were evaluated by using short physical performance battery (SPPB) scale. **Results:** The grip strength test results showed that there was interaction between time factor and group factor ($F=13.453, P=0.006$). There was statistical difference in grip strength between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ($F=17.537, P=0.000$). There was statistical difference in grip strength between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ($F=23.812, P=0.000$). The grip strength presented a time-dependent increasing trend in both of the 2 groups, while the 2 groups were inconsistent with each other in the increasing trend of grip strength (19.13 \pm 3.21, 20.71 \pm 2.18, 21.91 \pm 3.16 kg, $F=16.634, P=0.000$; 18.72 \pm 4.15, 22.04 \pm 3.56, 23.51 \pm 3.82 kg, $F=51.427, P=0.000$).

There was no statistical difference in grip strength between the 2 groups before treatment ($t = 0.341, P = 0.367$). The grip strengths were greater in combination therapy group compared to monotherapy group after 30- and 60-day treatment ($t = 2.252, P = 0.013; t = 2.631, P = 0.005$). The SPPB scores measured after 60-day treatment were higher than that measured after 30-day treatment in both of the 2 groups (6.63 ± 1.85 vs 7.91 ± 2.26 points, $t = 1.871, P = 0.033; 7.85 \pm 2.17$ vs 9.23 ± 2.25 points, $t = 2.930, P = 0.002$), and the SPPB scores were higher in combination therapy group compared to monotherapy group after 30- and 60-day treatment ($t = 1.927, P = 0.029; t = 6.620, P = 0.000$). **Conclusion:** Oral applications of alfacalcidol and BZYQT can improve muscle function and muscle strength in treatment of spleen-stomach-deficiency-type sarcopenia appeared after femoral head replacement in aged patients with femoral neck fractures, and its curative effect is better than that of monotherapy of oral application of alfacalcidol.

Keywords femoral neck fractures; arthroplasty, replacement, hip; sarcopenia; Buzhong Yiqi Tang; flaccidity syndrome; vitamin D; aged; clinical trial

跌倒是引起老年股骨颈骨折的常见原因之一,而肢体平衡能力减弱及肌力减退则是导致老年人跌倒的重要危险因素。股骨头置换术是治疗老年股骨颈骨折的常用方法,能够重建髋关节的解剖结构,可有效降低患者的致残率,但无法解决肢体平衡能力减弱及肌力减退的问题^[1-2]。各种原因引起的全身骨骼肌进行性肌肉质量、力量和功能下降称为肌减少症^[3],目前肌减少症尚无统一的治疗标准。肌减少症大致归为中医“痿病”范畴,根据“脾主肌肉”“治痿独取阳明”的理论,我们采用阿法骨化醇联合补中益气汤口服治疗老年股骨颈骨折股骨头置换术后肌减少症脾胃虚弱证,并与单纯采用阿法骨化醇治疗的临床疗效进行了比较,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 80 例,均为 2017 年 6 月至 2018 年 4 月在广东省高州市中医院住院治疗的老年患者。男 38 例,女 42 例。年龄 70~98 岁,中位数 81 岁。试验方案经广东省高州市中医院医学伦理委员会审查通过。

1.2 诊断标准 采用亚洲少肌症工作组制定的肌减少症诊断标准^[3],四肢骨骼肌质量指数(采用双能 X 线吸收仪检测出四肢肌肉量再除以身高的平方)男性 $\leq 7.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、女性 $\leq 5.4 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。中医证候分类参照《中医病证诊断疗效标准》中痿病脾胃虚弱证的诊断标准^[4]:起病缓慢,渐见下肢萎软无力,时好时差,甚至肌肉萎缩;神倦,气短自汗,食少便溏,面色少华;舌淡,苔白,脉细缓。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄 ≥ 70 岁;③自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并全身其他部位骨折者;②合并其他影响肌力的疾病者;③心肺功能不全者。

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阿法骨化醇组和联合治疗组。

2.2 治疗方法 所有患者由同一组医生完成股骨头置换术。术后 1 d,阿法骨化醇组口服阿法骨化醇片(重庆药友制药有限公司),每日 $0.5 \mu\text{g}$,连续服用 60 d。术后 1 d,联合治疗组在阿法骨化醇组的治疗基础上口服补中益气汤(药物组成:黄芪 30 g、白术 15 g、党参 20 g、升麻 10 g、炙甘草 10 g、柴胡 10 g、熟地黄 20 g、阿胶 10 g、丹参 15 g、槟榔 15 g、枸杞子 20 g),每日 1 剂,早晚各温服 200 mL,连续服用 60 d。脾虚湿盛者去熟地黄、阿胶,加厚朴 13 g、麸炒薏苡仁 20 g;阳虚者加炮附片 12 g;脾虚泄泻者去熟地黄、槟榔,加莲子 15 g、砂仁 10 g。

2.3 疗效评价方法 分别于治疗前、治疗 30 d 后、治疗 60 d 后,采用香山(CAMRY)EH101 电子握力计(广东香山衡器集团股份有限公司)测试患者左手和右手的握力,连续测试 2 次,取左右手握力最高值的平均值。分别于治疗 30 d、60 d 后,采用简易躯体能力测试(short physical performance battery, SPPB)量表^[5]评价临床综合疗效,满分 12 分,分值越高疗效越好。

2.4 数据统计方法 采用 SPSS17.0 统计软件对所得数据进行统计分析。2 组患者性别的组间比较采用 χ^2 检验,年龄、握力及 SPPB 评分的组间比较采用 t 检验,不同时间点握力的比较采用重复测量资料的方差分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 阿法骨化醇组 40 例,联合治疗组 40 例。2 组患者基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

表 1 2 组老年股骨颈骨折股骨头置换术后肌减少症脾胃虚弱证患者的基线资料

组别	样本量(例)	性别(例)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)
		男	女	
阿法骨化醇组	40	16	24	79.53 \pm 2.16
联合治疗组	40	22	18	80.16 \pm 1.96
检验统计量		$\chi^2 = 1.805$		$t = 0.438$
P 值		0.179		0.331

3.2 疗效评价结果 握力测试结果,时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者握力总体比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点握力的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者握力随时间变化均呈增高趋势,但 2 组的增高趋势不完全一致;治疗前,2 组患者握力的组间差异无统计学意义;治疗 30 d、60 d 后,联合治疗组的握力

均大于阿法骨化醇组(图 1、表 2)。2 组患者治疗 60 d 后的 SPPB 评分均较治疗 30 d 后增高,治疗 30 d、60 d 后联合治疗组的 SPPB 评分均高于阿法骨化醇组(表 3)。

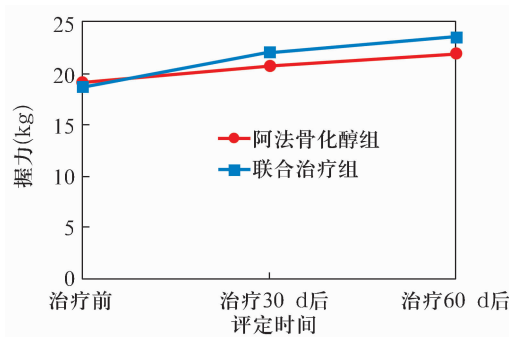


图 1 2 组老年股骨颈骨折股骨头置换术后肌减少症脾胃虚弱证患者握力变化趋势图

表 2 2 组老年股骨颈骨折股骨头置换术后肌减少症脾胃虚弱证患者的握力

组别	样本量(例)	握力($\bar{x} \pm s$, kg)				F 值	P 值
		治疗前	治疗 30 d 后	治疗 60 d 后	合计		
阿法骨化醇组	40	19.13 \pm 3.21	20.71 \pm 2.18	21.91 \pm 3.16	20.58 \pm 2.85	16.634	0.000
联合治疗组	40	18.72 \pm 4.15	22.04 \pm 3.56	23.51 \pm 3.82	21.42 \pm 3.84	51.427	0.000
合计	80	18.93 \pm 3.68	21.38 \pm 2.87	22.71 \pm 3.49	21.01 \pm 3.35	23.812 ¹⁾	0.000 ¹⁾
t 值		0.341	2.252	2.631	17.537 ¹⁾	$F = 13.453^{2)}$, $P = 0.006^{2)}$	
P 值		0.367	0.013	0.005	0.000 ¹⁾		

1) 主效应的 F 值和 P 值; 2) 交互效应的 F 值和 P 值

表 3 2 组老年股骨颈骨折股骨头置换术后肌减少症脾胃虚弱证患者 SPPB 评分 $\bar{x} \pm s$, 分

组别	样本量(例)	治疗 30 d 后	治疗 60 d 后	t 值	P 值
阿法骨化醇组	40	6.63 \pm 1.85	7.91 \pm 2.26	1.871	0.033
联合治疗组	40	7.85 \pm 2.17	9.23 \pm 2.25	2.930	0.002
t 值		1.927	6.620		
P 值		0.029	0.000		

SPPB: 简易躯体能力测试

4 讨论

多数老年人存在不同程度的骨质疏松,遭受轻微外力即可发生骨折。股骨颈骨折多见于老年患者,常由跌倒等损伤所致。下肢肌力减弱可导致老年人平衡能力下降,容易增加跌倒风险^[1-2]。老年股骨颈骨折,除了抗骨质疏松治疗,还应注意改善患者的肌力,争取在促进患者康复的同时降低其再次跌倒的风险。

随着年龄的增长,肌肉质量逐渐下降,可导致肢体活动能力降低,易于跌倒,引起骨折。研究表明,人类 30 岁以后肌肉总量开始下降^[6],50 岁以后肌肉总量下降速度增快,80 岁时肌肉总量只有青壮年时期的 30%^[7]。肌减少症的发病机制较为复杂,Lauretani

等^[8]认为,肌减少症的发生与神经肌肉功能衰退和线粒体功能障碍有密切关系。目前肌减少症的诊断标准较多,国内外并不统一,临床多采用亚洲少肌症工作组制定的肌减少症诊断标准^[9]。Schrager 等^[10]认为,肌力是肌减少症的重要诊断指标之一。肌力对骨密度的影响,比肌量对骨密度的影响更显著^[11]。研究表明,活性维生素 D 可以改善老年人的肌力,有助于降低跌倒风险^[5]。

肌减少症在中医学中并无相应病名,根据其临床表现可归为“痿病”范畴。《素问·上古天真论》载有:“女子四七,筋骨坚,发长极,身体盛壮;五七,阳明脉衰,面始焦,发始堕”“男子四八,筋骨隆盛,肌肉满壮……六八,阳气衰竭于上,面焦,发鬓颁白”,说明人

体肌肉含量随着年龄增加而递减。《素问·太阴阳明论》载有“脾病而四肢不用……四肢皆禀气于胃,而不得至经,必因于脾乃得禀也”,说明肌肉功能与脾胃关系密切。补中益气汤出自李东垣(李杲)的《脾胃论》,该方具有补中益气、升阳举陷的功效,临床多用于治疗重症肌无力、子宫脱垂及胃下垂等疾病^[12]。张广霞等^[13]研究发现,补中益气汤可以改善脾虚证模型大鼠骨骼肌损伤情况。李涛等^[14]研究发现,补中益气汤可以增强 A 型肉毒毒素中毒大鼠的神经肌肉接头功能。马清华等^[15]研究发现,补中益气汤可以有效治疗老年骨质疏松症脾肾两虚证,且长期疗效优于鲑鱼降钙素。

补中益气汤中黄芪归脾经,具有补气升阳、利水消肿的作用,有助于减轻术后患肢肿胀程度;党参和白术甘温补中,与黄芪合用可增强补气健脾的作用;当归甘温,归脾经,研究表明,当归挥发油具有一定的平喘作用^[16];有研究表明,陈皮对胃的排空有一定抑制作用^[17],因此本方去陈皮,改用熟地黄、阿胶和枸杞子,从而达到气血双补的目的。骨折术后患肢可出现瘀血症状,因此本方加用丹参活血化瘀、槟榔行气利水。研究表明,槟榔碱可以促进胃肠蠕动,有助于提高消化能力^[18]。

本研究的结果显示,阿法骨化醇联合补中益气汤口服治疗老年股骨颈骨折股骨头置换术后肌减少症脾胃虚弱证,可以改善肌肉功能、提高肌力,且效果优于单纯口服阿法骨化醇治疗。

5 参考文献

- [1] 姚波,金建明,霍文璟,等. 老年人下肢伸膝肌力对平衡功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28(7):466-467.
- [2] 周海滨,雷林,冯浓萍,等. 社区老年骨质疏松患者跌倒的危险因素研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(5):351-353.
- [3] CHEN LK, LIU LK, WOO J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2014, 15(2):95-101.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994:23-24.
- [5] JANG YC, LUSTGARTEN MS, LIU Y, et al. Increased superoxide in vivo accelerates age-associated muscle atrophy through mitochondrial dysfunction and neuromuscular junction degeneration[J]. FASEB J, 2010, 24(5):1376-1390.
- [6] CHANG CD, WU JS, MHUICHEARTAIGH JN, et al. Effect of sarcopenia on clinical and surgical outcome in elderly patients with proximal femur fractures[J]. Skeletal Radiol, 2018, 47(6):771-777.
- [7] MURTON AJ. Muscle protein turnover in the elderly and its potential contribution to the development of sarcopenia[J]. Proc Nutr Soc, 2015, 74(4):387-396.
- [8] LAURETANI F, BANDINELLI S, BARTALI B, et al. Axonal degeneration affects muscle density in older men and women[J]. Neurobiol Aging, 2006, 27(8):1145-1154.
- [9] WU CH, YANG KC, CHANG HH, et al. Sarcopenia is related to increased risk for low bone mineral density[J]. J Clin Densitom, 2013, 16(1):98-103.
- [10] SCHRAGER MA, METTER EJ, SIMONSICK E, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study[J]. J Appl Physiol (1985), 2007, 102(3):919-925.
- [11] 黄宏兴,吴青,李跃华,等. 肌肉、骨骼与骨质疏松专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(10):1221-1229.
- [12] 谢鸣. 方剂学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:188-189.
- [13] 张广霞,刘碧原,张媛凤,等. 脾虚证大鼠骨骼肌变化及中医补脾类方的作用比较[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(9):739-743.
- [14] 李涛,杨春霞,张立新. 补中益气汤对 A 型肉毒毒素中毒大鼠神经肌肉接头功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(S1):9-11.
- [15] 马清华,张竞. 补中益气汤加减对老年性骨质疏松(脾肾两虚证)的临床疗效分析[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(4):551-553.
- [16] 王志旺,孙少伯,王永辉,等. 当归挥发油对哮喘大鼠的平喘作用及其对 IL-4、IFN- γ 的影响[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(5):391-394.
- [17] 官福兰,王汝俊,王建华. 陈皮及橙皮甙对小鼠胃排空、小肠推进功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2002, 18(3):7-9.
- [18] 蒋志,陈其城,曹立幸,等. 槟榔及其活性物质的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(11):1684-1687.

(收稿日期:2018-06-05 本文编辑:郭毅曼)