

右归丸联合阿仑膦酸钠口服治疗绝经后骨质疏松症 肾阳虚证的临床研究

曹俊青¹, 郑剑南², 张麟¹

(1. 湖北省武汉市第一医院, 湖北 武汉 430022;

2. 湖北省疾病预防控制中心, 湖北 武汉 430079)

摘要 目的:观察右归丸联合阿仑膦酸钠口服治疗绝经后骨质疏松症肾阳虚证的临床疗效。**方法:**将 64 例绝经后骨质疏松症肾阳虚证患者随机分为 2 组, 每组 32 例, 分别采用右归丸联合阿仑膦酸钠口服和单纯阿仑膦酸钠口服治疗。阿仑膦酸钠口服, 每周 1 片, 连续服用 1 年; 右归丸口服, 每次 9 g, 每日 3 次, 连续服用 1 年。分别于治疗前和治疗开始后 1 年记录并比较 2 组患者腰背部疼痛视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分、腰椎骨密度 T 值及总疲劳评分; 并于治疗开始后 1 年, 参照《中药新药临床研究指导原则》中骨质疏松症的评定标准评价综合疗效。**结果:**①腰背部疼痛 VAS 评分。治疗前和治疗开始后 1 年, 2 组患者腰背部疼痛 VAS 评分比较, 组间差异均无统计学意义 [(7.54 ± 1.52) 分, (7.81 ± 1.48) 分, $t=0.723$, $P=0.473$; (1.99 ± 0.22) 分, (2.03 ± 0.13) 分, $t=0.700$, $P=0.488$]; 治疗开始后 1 年, 2 组患者腰背部疼痛 VAS 评分均低于治疗前 ($t=16.161$, $P=0.000$; $t=17.399$, $P=0.000$)。②腰椎骨密度 T 值。治疗前和治疗开始后 1 年, 2 组患者腰椎骨密度 T 值比较, 组间差异均无统计学意义 (-2.452 ± 1.023, -2.471 ± 1.118, $t=0.067$, $P=0.947$; 1.560 ± 0.614, 1.361 ± 0.525, $t=1.380$, $P=0.172$); 治疗开始后 1 年, 2 组患者腰椎骨密度 T 值均高于治疗前 ($t=19.738$, $P=0.000$; $t=17.550$, $P=0.000$)。③总疲劳评分。治疗前 2 组患者总疲劳评分比较, 差异无统计学意义 [(7.68 ± 2.26) 分, (8.18 ± 2.42) 分, $t=1.944$, $P=0.056$]; 治疗开始后 1 年, 右归丸联合阿仑膦酸钠组总疲劳评分低于阿仑膦酸钠组 [(4.31 ± 1.15) 分, (6.82 ± 1.54) 分, $t=7.518$, $P=0.000$], 2 组患者总疲劳评分均低于治疗前 ($t=7.518$, $P=0.000$; $t=3.940$, $P=0.000$)。④综合疗效。治疗开始后 1 年, 右归丸联合阿仑膦酸钠组显效 9 例、有效 21 例、无效 2 例, 单纯阿仑膦酸钠组显效 3 例、有效 20 例、无效 9 例; 右归丸联合阿仑膦酸钠组的综合疗效优于单纯阿仑膦酸钠组 ($Z=-2.688$, $P=0.007$)。**结论:**右归丸联合阿仑膦酸钠口服与单纯阿仑膦酸钠口服治疗绝经后骨质疏松症肾阳虚证, 均能在一定程度上缓解腰背部疼痛、改善骨密度, 但前者在缓解疲劳和综合疗效方面优于后者, 值得临床推广应用。

关键词 骨质疏松; 绝经后; 肾阳虚; 右归丸; 腰痛; 骨密度; 疲劳; 阿仑膦酸钠; 临床试验

A clinical study of oral application of Yougui Wan (右归丸) and alendronate sodium for treatment of postmenopausal osteoporosis with kidney – yang deficiency syndrome

CAO Junqing¹, ZHENG Jiannan², ZHANG Lin¹

1. The First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei, China

2. Hubei Center for Disease Control and Prevention, Wuhan 430079, Hubei, China

ABSTRACT Objective: To observe the clinical curative effects of oral application of Yougui Wan (右归丸, YGW) and alendronate sodium for treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP) with kidney – yang deficiency syndrome. **Methods:** Sixty – four patients with kidney – yang deficiency type PMOP were randomly divided into 2 groups, 32 cases in each group, and were treated with combination therapy of oral application of YGW and alendronate sodium (combination therapy group) and monotherapy of oral application of alendronate sodium (monotherapy group) respectively. The alendronate sodium was taken for consecutive one year, one tablet a week. The YGW was taken for consecutive one year, three times a day, 9 g at a time. Low back pain visual analogue scale (VAS) scores, T – value of bone density of lumbar vertebra and total fatigue scores were recorded and compared between the 2 groups before treatment and after 1 – year treatment respectively, and the total clinical curative effects were evaluated after 1 – year treatment according to the evaluation standard of osteoporosis which was extracted from *Guiding principles of clinical research on new Chinese medicine*. **Results:** There was no statistical difference in the low back pain VAS scores between the 2 groups before treatment and after 1 – year treatment (7.54 ± 1.52 vs 7.81 ± 1.48 points, $t=$

0.723, $P=0.473$; 1.99 ± 0.22 vs 2.03 ± 0.13 points, $t=0.700$, $P=0.488$). The low back pain VAS scores of the 2 groups were lower after 1-year treatment compared to pre-treatment ($t=16.161$, $P=0.000$; $t=17.399$, $P=0.000$). There was no statistical difference in the T-values of bone density of lumbar vertebra between the 2 groups before treatment and after 1-year treatment (-2.452 ± 1.023 vs -2.471 ± 1.118 , $t=0.067$, $P=0.947$; 1.560 ± 0.614 vs 1.361 ± 0.525 , $t=1.380$, $P=0.172$). The T-values of bone density of lumbar vertebra of the 2 groups were higher after 1-year treatment compared to pre-treatment ($t=19.738$, $P=0.000$; $t=17.550$, $P=0.000$). There was no statistical difference in the total fatigue scores between the 2 groups before treatment (7.68 ± 2.26 vs 8.18 ± 2.42 points, $t=1.944$, $P=0.056$). The total fatigue scores decreased in the 2 groups ($t=7.518$, $P=0.000$; $t=3.940$, $P=0.000P$) and were lower in combination therapy group compared to monotherapy group (4.31 ± 1.15 vs 6.82 ± 1.54 points, $t=7.518$, $P=0.000$) after 1-year treatment. Nine patients got a good result, 21 fair and 2 poor in combination therapy group; while 3 patients got a good result, 20 fair and 9 poor in monotherapy group after 1-year treatment. The combination therapy group surpassed the monotherapy group in the total clinical curative effect ($Z=-2.688$, $P=0.007$). **Conclusion:** Both combination therapy of oral application of YGW and alendronate sodium and monotherapy of oral application of alendronate sodium can relieve the low back pain and improve the bone density to some extent in the treatment of PMOP with kidney-yang deficiency syndrome, while the former surpasses the latter in relieving fatigue and total clinical curative effects, so it is worthy of popularizing in clinic.

Keywords osteoporosis, postmenopausal; kidney-yang deficiency; Yougui pill; low back pain, bone density; fatigue; alendronate sodium; clinical trial

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是绝经后妇女常见的一种全身代谢性疾病, 主要是由于绝经后妇女的卵巢功能衰退、雌激素水平下降, 从而导致骨吸收大于骨形成, 出现全身骨量减少和骨组织微细结构退行性病变, 临床主要表现为全身疼痛、骨痛、易骨折等^[1]。阿仑膦酸钠是临床公认的治疗 PMOP 的有效药物, 该药具有抑制破骨细胞活性、增加骨密度、有效降低 PMOP 患者椎体及非椎体骨折发生率的作用^[2]。右归丸可以抑制破骨细胞的分化和成熟, 从而有效抑制破骨细胞的吸收, 可防治 PMOP^[3]。为探讨右归丸和阿仑膦酸钠这两种药物联合应用的临床疗效, 2016 年 5 月至 2017 年 1 月, 我们分别采用右归丸联合阿仑膦酸钠口服和单纯阿仑膦酸钠口服 2 种方法治疗 PMOP 肾阳虚证患者 64 例, 对其疗效进行了对比研究, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者 64 例, 均为在湖北省武汉市第一医院门诊就诊的 PMOP 肾阳虚证患者。年龄 49~83 岁, 中位数 67 岁。病程 1~25 年, 中位数 12 年。试验方案经医学伦理委员会审查通过。

1.2 诊断标准

1.2.1 骨质疏松症诊断标准 采用《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识 (第三稿·2014 版)》中的骨质疏松症诊断标准^[4]。

1.2.2 肾阳虚证诊断标准 采用《中医药防治原发

性骨质疏松症专家共识 (2015)》中肾阳虚证的诊断标准^[5]: 腰背冷痛, 酸软无力, 驼背弯腰, 活动受限, 畏寒喜暖, 遇冷加重, 尤以下肢为甚, 伴小便频多、舌淡苔白、脉弱等。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准; ②年龄 45~85 岁; ③自然绝经 1 年以上; ④能自主活动; ⑤自愿参与本研究, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①对双膦酸盐类药物过敏或不耐受者; ②合并严重心、肝、肾及消化道疾病者; ③1 年内接受过双膦酸盐类药物或特立帕肽治疗者; ④6 个月内接受过雌激素、雌激素受体调节剂或降钙素治疗者; ⑤3 个月内使用过可能影响骨代谢的其他药物者; ⑥合并其他代谢性骨病者; ⑦合并结缔组织病或恶性肿瘤者。

2 方法

2.1 分组方法 采用随机数字表将符合要求的 64 例 PMOP 肾阳虚证患者随机分为单纯阿仑膦酸钠组和右归丸联合阿仑膦酸钠组, 每组 32 例。

2.2 治疗方法

2.2.1 单纯阿仑膦酸钠组 采用阿仑膦酸钠 (杭州默沙东制药有限公司) 口服, 每周 1 片 (70 mg), 连续服用 1 年。

2.2.2 右归丸联合阿仑膦酸钠组 采用右归丸联合阿仑膦酸钠口服治疗。右归丸 (仲景宛西制药股份有限公司) 口服, 每次 9 g, 每日 3 次, 连续服用 1 年。阿

仑磷酸钠用法用量同上。

2.3 疗效评价方法 分别于治疗前和治疗开始后 1 年记录并比较 2 组患者腰背部疼痛视觉模拟量表^[6] (visual analogue scale, VAS) 评分、腰椎骨密度 T 值 (骨密度仪测量) 及总疲劳评分; 并于治疗开始后 1 年, 参照《中药新药临床研究指导原则》中骨质疏松症的评定标准^[7] 评价综合疗效: 疼痛、疲劳感几乎消失, 腰椎骨密度 T 值检测结果示骨密度改善为显效; 疼痛或疲劳状态改善, 腰椎骨密度 T 值检测结果示骨质密度没有减少为有效; 疼痛、疲劳状态和腰椎骨密度 T 值均无好转为无效。采用疲劳量表-14^[8] 测评患者疲劳度: 由 14 个条目组成, 每个条目均是一个与疲劳有关的问题; 14 个条目分别从不同角度反映疲劳的轻重, 主要分为躯体疲劳 (8 个条目) 和脑力疲劳 (6 个条目) 两类; 根据其内容与受试者实际情况的符合与否, 回答“是”或“否”; 总疲劳评分为躯体及脑力疲劳得分之和, 躯体疲劳最高为 8 分, 脑力疲劳最高为 6 分, 总分为 14 分, 分值越高, 反映疲劳越严重。

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学分析, 2 组患者年龄、病程的组间比较及腰背部疼痛 VAS 评分、腰椎骨密度 T 值、总疲劳评分的组间和组内比较采用 *t* 检验, 综合疗效的比

较采用秩和检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 2 组 PMOP 肾阳虚证患者基线资料比较, 差异无统计学意义, 有可比性 (表 1)。

表 1 2 组绝经后骨质疏松症肾阳虚证患者基线资料比较

组别	样本量 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)
右归丸联合阿仑磷酸钠组	32	67.25 \pm 7.41	11.83 \pm 7.51
单纯阿仑磷酸钠组	32	68.11 \pm 8.11	12.13 \pm 7.68
<i>t</i> 值		0.438	0.159
<i>P</i> 值		0.663	0.875

3.2 腰背部疼痛 VAS 评分 治疗前和治疗开始后 1 年, 2 组患者腰背部疼痛 VAS 评分比较, 组间差异均无统计学意义; 治疗开始后 1 年, 2 组患者腰背部疼痛 VAS 评分均低于治疗前 (表 2)。

3.3 腰椎骨密度 T 值 治疗前和治疗开始后 1 年, 2 组患者腰椎骨密度 T 值比较, 组间差异均无统计学意义; 治疗开始后 1 年, 2 组患者腰椎骨密度 T 值均高于治疗前 (表 3)。

3.4 总疲劳评分 治疗前 2 组患者总疲劳评分比较, 差异无统计学意义; 治疗开始后 1 年, 2 组患者总疲劳评分均低于治疗前, 且右归丸联合阿仑磷酸钠组总疲劳评分低于阿仑磷酸钠组 (表 4)。

表 2 2 组绝经后骨质疏松症肾阳虚证患者治疗前后腰背部疼痛视觉模拟量表评分比较

组别	腰背部疼痛 VAS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗开始后 1 年		
右归丸联合阿仑磷酸钠组	7.54 \pm 1.52	1.99 \pm 0.22	16.161	0.000
单纯阿仑磷酸钠组	7.81 \pm 1.48	2.03 \pm 0.13	17.399	0.000
<i>t</i> 值	0.723	0.700		
<i>P</i> 值	0.473	0.488		

表 3 2 组绝经后骨质疏松症肾阳虚证患者治疗前后骨密度 T 值比较

组别	骨密度 T 值 ($\bar{x} \pm s$)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗开始后 1 年		
右归丸联合阿仑磷酸钠组	-2.452 \pm 1.023	1.560 \pm 0.614	19.738	0.000
单纯阿仑磷酸钠组	-2.471 \pm 1.118	1.361 \pm 0.525	17.550	0.000
<i>t</i> 值	0.067	1.380		
<i>P</i> 值	0.947	0.172		

表 4 2 组绝经后骨质疏松症肾阳虚证患者治疗前后总疲劳评分比较

组别	总疲劳评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗开始后 1 年		
右归丸联合阿仑磷酸钠组	7.68 \pm 2.26	4.31 \pm 1.15	7.518	0.000
单纯阿仑磷酸钠组	8.18 \pm 2.42	6.82 \pm 1.54	3.940	0.000
<i>t</i> 值	1.944	7.518		
<i>P</i> 值	0.056	0.000		

3.5 综合疗效 治疗开始后 1 年,右归丸联合阿仑膦酸钠组的综合疗效优于单纯阿仑膦酸钠组 ($Z = -2.688, P = 0.007$),见表 5。

表 5 2 组 PMOP 肾阳虚证患者综合疗效比较

组别	样本量 (例)	综合疗效(例)		
		显效	有效	无效
右归丸联合阿仑膦酸钠组	32	9	21	2
单纯阿仑膦酸钠组	32	3	20	9
合计	64	12	41	11

4 讨 论

PMOP 主要发生于绝经后妇女,因雌激素缺乏导致骨量减少而影响骨组织结构的代谢性疾病,出现活动能力下降、躯体疼痛、失眠、沮丧、情绪低落、抑郁、疲劳等临床表现,严重影响患者的生活质量。阿仑膦酸钠是临床应用最广泛的治疗骨质疏松症的双膦酸盐类药物,该药能提高患者活动能力、减轻疼痛,从而改善其生活质量^[1-2]。目前,中医药在治疗 PMOP 中发挥着日渐重要的作用。相关研究已证明,右归丸可以抑制破骨细胞的成熟与分化,有效抑制破骨细胞在体外的骨吸收功能,从而可以防治 PMOP^[9-10]。

疲劳是患者身体不适的主观感受^[11]。临床上有关 PMOP 的研究多以疼痛、骨密度为研究指标,很少用疲劳度作为评价治疗效果的指标。本研究采用疲劳量表-14 测评患者疲劳度,结果显示 PMOP 患者存在躯体疲劳和脑力疲劳现象,且运用右归丸联合阿仑膦酸钠口服治疗 PMOP 肾阳虚证后,可显著缓解患者躯体疲劳和脑力疲劳。中医学认为,肾为先天之本,寓元阴元阳。肾阳亦称“真阳”“元阳”“命门之火”,具有温养脏腑的作用,为人体阳气的根本。肾阳能促进人体的新陈代谢即气化过程,促进精血津液的化生并使之转化为能量,使人体各种生理活动的进程加快,产热增加,精神振奋^[12-13]。因此,对于 PMOP 肾阳虚证患者,采用具有温补肾阳作用的右归丸治疗能有效缓解身体疲劳^[14-15]。

本研究结果显示,右归丸联合阿仑膦酸钠口服与单纯阿仑膦酸钠口服治疗 PMOP 肾阳虚证,均能在一定程度上缓解腰背部疼痛、改善骨密度,但前者在缓解疲劳和综合疗效方面优于后者,值得临床推广应用。

5 参考文献

- [1] ZHANG L, YIN X, WANG JC, et al. Associations between VDR gene polymorphisms and osteoporosis risk and bone mineral density in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 981.
- [2] HIRSCH C. In postmenopausal women with osteoporosis, romosuzumab followed by alendronate reduced fractures vs alendronate alone[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(2): 3.
- [3] 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.
- [4] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松症诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [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] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 123.
- [7] 郑筱萸. 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: 356-361.
- [8] CHALDER T, BERELWITZ G, PAWLIKOWSKA T, et al. Development of a fatigue scale[J]. J Psychosom Res, 1993, 37(2): 147-153.
- [9] 许正发, 代玉金. 右归丸治疗骨质疏松症 96 例[J]. 国医论坛, 2002, 17(2): 50.
- [10] 赵颖颖, 夏天, 宋文嘉. 右归丸的现代研究进展[J]. 吉林中医药, 2012, 32(4): 425-427.
- [11] 符惠果, 诸毅晖, 谭丽君, 等. 针灸治疗慢性疲劳综合征用穴规律探讨[J]. 针灸临床杂志, 2009, 25(10): 29-30.
- [12] 欧国峰, 刘鑫, 董博, 等. 绝经后骨质疏松症的免疫学研究进展[J]. 中医正骨, 2016, 28(8): 70-72.
- [13] 黄建武, 黄建华, 林爱菊. 补肾健骨汤合阿仑膦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.
- [14] 周黎, 戴赟, 李浩, 等. 绝经后妇女基质金属蛋白酶-3 和骨桥蛋白水平与骨密度和骨保护蛋白及其配体的相关性研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2012, 14(2): 60-62.
- [15] 黄建武, 陈金春, 黄建华, 等. 二仙养骨汤合福善美对绝经后骨质疏松症骨密度及细胞因子的影响[J]. 中医正骨, 2008, 20(3): 12-13.

(收稿日期: 2018-02-02 本文编辑: 时红磊)