

补肾调肝方治疗肝郁肾虚型绝经后骨质疏松症疗效观察

安镇南^{1,2}, 宋明熹¹, 吴春飞³, 范 帅³, 钟贤兴¹, 高丰禾¹, 梁祖建³

(1. 广州中医药大学第三临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 佛山市中医院骨科, 广东 佛山 528051; 3. 广州中医药大学第三附属医院骨质疏松科, 广东 广州 510375)

[摘要] 目的: 观察补肾调肝方治疗肝郁肾虚型绝经后骨质疏松症的临床疗效。方法: 选取肝郁肾虚型绝经后骨质疏松症患者 60 例, 以随机数字表法分为观察组和对照组各 30 例(研究中观察组脱落 1 例, 余 29 例), 对照组采用常规抗骨质疏松治疗方案, 观察组加用补肾调肝方治疗, 治疗周期为 12 周。比较两组腰背痛评分(McGill 疼痛问卷评分法)、肢体活动状况(SPPB)评分、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、I 型胶原氨基端延长肽(P1NP)水平及骨密度, 评价临床疗效。结果: 治疗后, 两组患者各观察指标均较治疗前改善($P < 0.05$), 且观察组 McGill、HAMA、HAMD 评分及 P1NP 水平均低于对照组, SPPB 评分及骨密度高于对照组($P < 0.05$); 观察组总有效率 82.76%, 对照组 60.00%, 观察组疗效优于对照组($P < 0.05$)。结论: 补肾调肝方治疗肝郁肾虚型绝经后骨质疏松症能有效减轻患者疼痛, 提高肢体活动功能, 缓解焦虑抑郁状态, 改善骨代谢, 提高骨密度。

[关键词] 补肾调肝方; 绝经后骨质疏松症; 肝郁肾虚; 骨代谢; 骨密度; 焦虑; 抑郁

[中图分类号] R259.895

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2022)11-1176-04

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.11.006

Observation of Curative Efficacy of Bushen Tiaogan Formula(补肾调肝方) in Treatment of Postmenopausal Osteoporosis of Liver Stagnation and Kidney Deficiency Type

AN Zhennan^{1,2}, SONG Mingxi¹, WU Chunfei³, FAN Shuai³, ZHONG Xianxing¹, GAO Fenghe¹, LIANG Zujian³

(1. The Third College of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Department of Orthopedics, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528051, China; 3. Department of Osteoporosis, The Third Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510375, China)

Abstract Objective: To observe the clinical curative efficacy of Bushen Tiaogan Formula(补肾调肝方) on postmenopausal osteoporosis of liver stagnation and kidney deficiency type. **Methods:** Sixty patients with postmenopausal osteoporosis of liver stagnation and kidney deficiency type were divided into observation group and control group with random number table method, 30 patients in each group(1 drop-out case in the observation group). The control group were given routine treatment for osteoporosis, and

[收稿日期] 2022-03-25

[基金项目] 广东省自然科学基金项目(编号:2021A1515011469); 广东省中医药局科研项目(编号:20211211, 20201171)

[作者简介] 安镇南(1996-), 男, 吉林长春人, 2019 年硕士, 研究方向: 中医药防治骨伤科疾病。电话: 18515459661; 邮箱: 646401664@qq.com。

[通信作者] 梁祖建(1974-), 男, 湖北荆州人, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事骨伤科疾病及骨代谢疾病的研究。电话: 13751876166; 邮箱: liangzujian@guzcm.edu.cn。

the observation group was further treated with Bushen Tiaogan Formula. One treatment course lasted 12 weeks. Back pain score(McGill Pain Questionnaire), Short Physical Performance Battery(SPPB) score, Hamilton anxiety scale(HAMA) score, Hamilton depression scale(HAMD) score, procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) and bone density were tested to evaluate clinical efficacy. **Results:** After the treatment, both groups were improved on the all indexes ($P < 0.05$), McGill, HAMA and HAMD scores and PINP levels were lower in the observation group than those in the control group, while SPPB score and bone density were higher in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$). The total effectiveness rate in the observation group was 82.76%, and that in the control group was 60.00%. The observation group was better than the control group on the clinical efficacy ($P < 0.05$). **Conclusion:** Bushen Tiaogan Formula is effective in reducing pain, improving limb function, alleviating anxiety and depression, improving bone metabolism and bone density in treating postmenopausal osteoporosis of liver stagnation and kidney deficiency type.

Keywords Bushen Tiaogan Formula; postmenopausal osteoporosis; liver stagnation and kidney deficiency; bone metabolism; bone density; anxiety; depression

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)的发病机制是患者绝经后雌激素减少致骨吸收增强,随之骨量减少最终出现骨质疏松,骨质疏松患者发生骨折概率增大,影响患者的生活质量及身心健康^[1-2]。我国 PMOP 发病率现已接近 40%,其主要临床表现为慢性疼痛^[3-4],目前 PMOP 的治疗方案很多,中西医结合有增强疗效、缩短疗程等优点。结合课题组前期研究^[5],认为肝郁肾虚证是 PMOP 的主要证型,临床发现运用补肾调肝方治疗疗效可靠,报道如下。

1 资料

1.1 一般资料

选取 2018 年 10 月至 2019 年 10 月在广州中医药大学第三附属医院老年骨病科住院的肝郁肾虚型 PMOP 患者 60 例作为研究对象,以随机数表法分为观察组和对照组,每组 30 例(研究中观察组脱落 1 例,余 29 例)。对照组平均年龄(53.30 ± 3.47)岁,平均体质量指数(BMI) (22.60 ± 2.05) kg/m^2 ; 观察组平均年龄(54.59 ± 3.05)岁,平均 BMI 为(22.70 ± 2.85) kg/m^2 。两组患者年龄、BMI 等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经广州中医药大学第三附属医院伦理审查通过(伦理号:AF/SQ-02/03.1)。

1.2 诊断标准

骨质疏松症诊断参考《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[1]:①髋部或椎体脆性骨折;②应用双能 X 线吸收检测法,测得骨密度 $T \leq -2.5$ 标准差(SD);

③低骨量($-2.5 \text{SD} < T < -1.0 \text{SD}$)伴发脆性骨折。满足 1 条即可诊断。

肝郁肾虚证辨证标准参考《中医临床诊疗术语·证候部分》^[6];病机为肝气郁滞伴肾气亏虚,肝气郁滞临床表现包括烦闷不畅和胁肋部胀痛不适,肾气亏虚常表现为腰膝酸软无力和耳鸣等。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:①自然绝经时间 > 1 年;②符合诊断与辨证标准;③自愿签署知情同意书,配合治疗;④入组前未接受其他抗骨质疏松治疗。

排除标准:①因其他内科疾病而导致的继发性骨质疏松症患者,如骨肿瘤、肾功能衰竭、肝脏疾病等;②患有急性腰部扭伤、强直性脊柱炎等可能出现腰背痛症状疾病的患者;③严重胸腰椎侧弯、外伤或骨科手术导致骨密度难以测定的患者;④骨质疏松性骨折患者。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组采用常规抗骨质疏松治疗,口服阿仑膦酸钠维 D₃ 片,1 片/周。观察组加用补肾调肝方,组成:白芍 30 g,骨碎补、狗脊、郁金、当归、白术、合欢皮、菊花各 15 g,柴胡、玫瑰花、川楝子各 12 g,川芎、甘草各 10 g。水煎服,日 1 剂,分早晚 2 次温服。

两组疗程均 12 周,其中住院治疗 4 周,出院后门诊序贯治疗 8 周。

2.2 观察指标与疗效标准

①腰背痛评分,采用 McGill 疼痛问卷评分法评

估,包含痛苦层级、痛觉模拟及现有疼痛评分,评分与疼痛程度成正比。②肢体运动状态评分(SPPB),包含平衡、坐立及步态测试,得分与活动能力成正比。③汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分,HAMD 包括患者的抑郁心境、日常睡眠、是否存在胃肠道症状等项目,每一项评价均有不同程度描述及对应分值,评分越高,抑郁程度越重;HAMA 包含焦虑心境和基础系统状态等 14 项,分数与焦虑程度成正比。④ I 型胶原氨基端延长肽(P1NP)为骨代谢指标之一,可反映患者的成骨细胞活力,用于评价骨质疏松程度。⑤骨密度,采用全身双能 X 射线骨密度仪(Unigamma X-RAY Plus,国械注进 20152302162)测量治疗前后患者腰椎骨密度。⑥临床疗效,参照《中医病证诊断疗效标准》^[7]据症状减轻程度分为显效、有效及无效。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析。计量资料为正态分布者,用 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用 *t* 检验,不符合正态分布使用中位数(四分位间距)表示,行秩和检验;计数资料用百分比描述,采用 χ^2 检验。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

3 结果

研究期间,观察组 1 例患者因腹泻停药,停

药症缓,视为脱落病例。其余 59 例患者(观察组 29 例、对照组 30 例)均按规定用药,并完成随访,无严重不良事件发生。

3.1 两组患者各项观察指标比较

治疗后,两组患者 McGill、HAMA、HAMD 评分及 P1NP 水平均降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$);SPPB 评分、骨密度均升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$),见表 1、表 2。

3.2 疗效比较

观察组临床总有效率 82.76%,对照组 60.00%,观察组疗效优于对照组($P<0.05$),见表 3。

4 讨论

骨质疏松症根据其临床表现,可归属于中医学骨痿、骨枯范畴^[8]。目前,骨质疏松症的治疗常以缓解疼痛为主要目标,同时延缓骨量的持续下降。骨质疏松患者常伴有慢性疼痛,研究表明,相比骨密度及骨代谢,骨质疏松症患者的慢性疼痛与情绪异常具有更高的相关性^[9]。疾病困扰、社交问题等诸多因素均会导致焦虑抑郁情绪,进一步影响患者的健康状况及生活质量^[10-13]。临床上,患者的主观情绪与客观生理指标应得到同等重视。肾精是五脏六腑中精气的化生源头,肾主骨、生髓,骨骼初始的生长与后

表 1 两组肝肾阴虚型绝经后骨质疏松症患者腰背痛、肢体活动情况及焦虑评分、P1NP 水平比较[中位数(四分位距)]

组别	例数	时间	McGill 评分/分	SPPB 评分/分	HAMA 评分/分	P1NP/(ng/mL)
对照组	30	治疗前	13.00(1.00)	7.00(1.00)	19.00(4.25)	79.90(3.90)
		治疗后	10.00(1.30)*	8.00(2.00)*	16.50(4.00)*	68.90(2.00)*
观察组	29	治疗前	12.00(1.00)	7.00(1.00)	19.00(2.50)	79.90(4.00)
		治疗后	7.00(1.00)**	10.00(2.00)**	13.00(3.00)**	58.10(3.20)**

注:McGill 评分评估腰背痛情况,SPPB 评分为肢体活动状况评分,HAMA 为汉密尔顿焦虑量表,P1NP 为 I 型胶原氨基端延长肽。与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$ 。

表 2 两组肝肾阴虚型绝经后骨质疏松症患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分及骨密度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	骨密度/(g/cm ²)	HAMD 评分/分
对照组	30	治疗前	0.617 ± 0.029	23.50 ± 4.05
		治疗后	0.648 ± 0.026*	20.70 ± 2.32*
观察组	29	治疗前	0.618 ± 0.033	24.00 ± 3.95
		治疗后	0.703 ± 0.031**	16.86 ± 2.50**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$ 。

表 3 两组肝肾阴虚型绝经后骨质疏松症患者临床疗效比较

疗效	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照组	30	13	5	12	60.00
观察组	29	18	6	5	82.76#

注:与对照组比较, $\chi^2=3.72$,# $P=0.049$ 。

续的退化都与肾中之精关联密切。肝肾同源,肝血的功能之一就是滋养肾精。若情志不遂,肝失调达,体用失常,肝血瘀滞难滋肾精,则精亏而骨髓失养^[14]。本研究认为,PMOP 患者以肝郁肾虚证多见,其病因病机有以下特点:①肾为先天之本,随着人的衰老,肾精生成逐渐不足,出现肾虚之象,肾中阴阳为五脏阴阳化生之源,肾精不足则机体阴阳失调,进而形成 PMOP 发病的体虚环境;②受生理因素及社会角色变化影响,绝经后女性情志异常多见,或有他病困扰者,久病易郁,则肝气郁滞,疏泄失常,气滞血瘀,又肝肾同源,肝血肾精难以互相资助,加重病情。虽然 PMOP 的临床表现及对应的病因病机具有一定的复杂性,我们难以用肝郁肾虚这一个证型完全代表与阐明该病,但其与 PMOP 部分患者的临床症状,尤其情绪异常、疼痛与功能障碍等方面有一定程度的契合。

根据骨质疏松症诊疗指南^[1],抗骨质疏松治疗首选较广谱的抗骨折药物(阿仑膦酸钠、唑来膦酸等),对低、中度骨折风险者(如年轻的绝经后妇女,骨密度水平较低但无骨折史)首选口服药物治疗。阿仑膦酸钠维 D₃ 片是复方制剂,主要由阿仑膦酸钠和维生素 D₃ 组成,治疗机制是通过抑制破骨细胞活性降低骨转换,促使骨形成超过骨吸收,进一步增加骨密度,而维生素 D₃ 可向骨组织转运钙,从而强化骨骼,故本研究对照组患者选用阿仑膦酸钠维 D₃ 片治疗。观察组在对照组基础上联合使用补肾调肝方,结果表明,相比单纯阿仑膦酸钠维 D₃ 片治疗,联合治法在减轻患者疼痛、提高肢体活动功能、缓解焦虑抑郁状态、改善骨代谢及提高骨密度方面均有更好的疗效。

对于肝郁肾虚型 PMOP,治疗的主要原则是补肾调肝,在治法上讲究“用体同治,兼调少阴”。补肾调肝方为课题组自拟方,已取得国家发明专利(专利号:ZL201610611491.2)。方中骨碎补补肾壮骨力强,为君药。狗脊联合骨碎补进一步增加补肾之力,白芍伍当归养血以充肝体,柴胡伍川楝子疏肝以强肝用,郁金、玫瑰花增行气之力,川楝子伍川芎强止痛之功,以上共为臣药。肝不疏易致脾难运,故佐白术健脾实土,以抵木侮;合欢皮强解郁之力,菊花增疏肝之能,上三药为佐。甘草调和诸药为使。整方用体同治、兼调少阴,共奏疏肝达郁、补肾壮骨之功。综上所

述,课题组自拟补肾调肝方治疗肝郁肾虚型 PMOP 患者有较好疗效,该方在缓解患者常见症状(如疼痛、功能受限)的同时,兼顾改善情志异常,是临床治疗 PMOP 切实可行的方法。此外,本研究也存在一定不足,如样本量较少、随访周期较短、具体治疗机制未能阐明等,因此课题组后续将通过进一步研究设计,如分子细胞实验、动物实验等进行深入的作用机制研究,为骨质疏松症的防治方案作进一步补充。

[参考文献]

- [1] 夏维波,章振林,林华,等. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(3):281-309.
- [2] 雷欣东,于慧,龙琼,等. 绝经后骨质疏松症发病机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(11):1681-1684.
- [3] 刘晨,李兴勇,姚兴璋,等. 绝经后骨质疏松症的流行病学概况及发病机制研究进展[J]. 中医正骨,2018,30(3):52-55,58.
- [4] 位新维,陈志信. 对骨质疏松性慢性疼痛:如何认知和预防?[J]. 中国组织工程研究,2014,18(38):6194-6199.
- [5] 梁祖建,吴春飞,张百挡,等. 补肾调肝方治疗高龄原发性骨质疏松症 32 例临床观察[J]. 中医杂志,2013,54(8):681-683.
- [6] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语证候部分:GB/T 16751.2—1997[S]. 北京:中国标准出版社,1997:10,41.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准:ZY/T001.1—94[S]. 南京:南京大学出版社,1994:10.
- [8] 张沙,李红霞,胡秋生,等. 中医疗法治疗骨质疏松症的研究概况[J]. 河北中医药学报,2018,33(5):61-64.
- [9] 汤辰明,石瑛,庞坚. 绝经后骨质疏松性腰背痛程度与功能障碍的相关因素分析[J]. 中国中医骨伤科杂志,2021,29(9):32-35,39.
- [10] 刘晓芹. 中国城市老年人心理健康状况[J]. 中国老年学杂志,2015,35(13):3769-3771.
- [11] 王真,孙婧,张悠扬,等. 老年患者慢性病负担对焦虑和抑郁的影响研究[J]. 中国全科医学,2020,23(23):2923-2926,2932.
- [12] 罗媛慧,张静平. 中国离退休老人心理健康[J]. 中国老年学杂志,2017,37(8):2075-2077.
- [13] 吴墨源,黄婷红. 城市空巢老人心理健康状况元分析[J]. 中国老年学杂志,2019,39(7):1755-1757.
- [14] 侯蕾,邢基斯,郑扬康. 阿仑膦酸钠配合加味二仙颗粒治疗绝经后骨质疏松症的临床研究[J]. 广州中医药大学学报,2019,36(12):1906-1910.