

## 益肾固疏方干预老年性骨质疏松症患者骨代谢标志物的变化及临床疗效

章晓云, 刘桦, 柴源, 陈锋, 曾浩, 高振罡, 黄有荣

<https://doi.org/10.12307/2023.870>

投稿日期: 2022-11-26

采用日期: 2023-01-04

修回日期: 2023-02-01

在线日期: 2023-02-04

中图分类号:

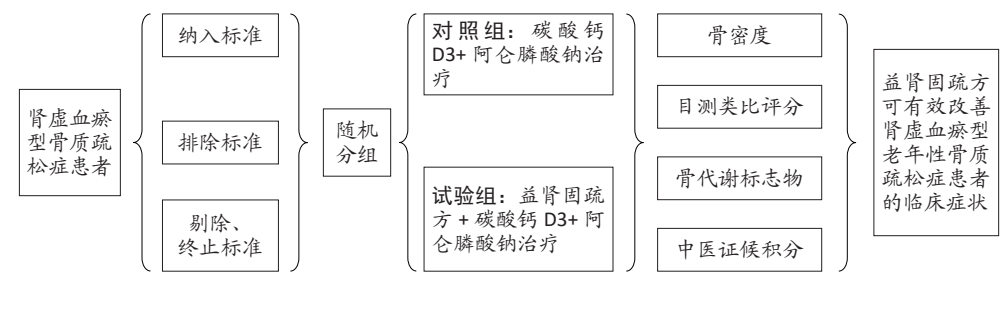
R459.9; R319; R274.9

文章编号:

2095-4344(2024)08-01155-06

文献标识码: A

## 文章快速阅读: 益肾固疏方治疗肾虚血瘀型老年性骨质疏松症的作用



## 文题释义:

**骨质疏松症:** 是绝经后妇女和老年人中常见的代谢性骨病, 表现为骨量减少、骨微结构破坏和骨脆性增加为特征, 临床以疼痛、脊柱变形及易发生脆性骨折等为主要表现, 其中低能量损伤导致的髋部骨折是骨质疏松症最严重的并发症, 在某些情况下是致命的, 且随着疾病的发展呈逐渐加重的趋势, 严重影响患者的生活质量。

**骨稳态:** 由成骨细胞诱导的骨形成与破骨细胞诱导的骨吸收之间的动态平衡, 在维持骨骼结构和功能方面发挥重要作用。当破骨细胞活性超过成骨细胞活性时, 导致骨代谢紊乱、机体骨重塑失衡, 从而导致骨质疏松症的发生并增加骨折倾向。

## 摘要

**背景:** 随着疾病治疗模式的改变及近年来对老年性骨质疏松症研究的深入, 越来越多的研究证实中医药在防治老年性骨质疏松症方面的效果显著。

**目的:** 探讨益肾固疏方对肾虚血瘀型老年性骨质疏松症患者骨代谢标志物的影响。

**方法:** 选择2020年7月至2022年3月广西中医药大学附属瑞康医院收治的肾虚血瘀型老年性骨质疏松症患者102例, 其中男32例, 女70例, 年龄71~93岁。采用随机数字表法将102例患者分为试验组及对照组, 每组51例, 对照组给予碳酸钙D3颗粒+阿仑膦酸钠片治疗, 治疗组给予碳酸钙D3颗粒+阿仑膦酸钠片+益肾固疏方治疗, 连续治疗3个月。治疗前及治疗3个月后, 检测两组患者L<sub>1-4</sub>椎体与左侧股骨颈骨密度, 评估目测类比分, 检测血清骨钙素、骨桥素、I型胶原交联C-末端肽及抗酒石酸酸性磷酸酶水平, 评估中医证候积分与治疗有效率。

**结果与结论:** ①两组治疗3个月后的L<sub>1-4</sub>椎体与左侧股骨颈骨密度均高于治疗前( $P < 0.05$ ), 试验组治疗3个月后的L<sub>1-4</sub>椎体与左侧股骨颈骨密度均高于对照组( $P < 0.05$ ); ②两组治疗3个月后的目测类比分均低于治疗前( $P < 0.05$ ), 试验组治疗3个月后的目测类比分低于对照组( $P < 0.05$ ); ③两组治疗3个月后的血清骨钙素、骨桥素、I型胶原交联C-末端肽及抗酒石酸酸性磷酸酶水平均较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ), 试验组治疗3个月后的血清骨钙素、骨桥素水平高于对照组( $P < 0.05$ ), I型胶原交联C-末端肽及抗酒石酸酸性磷酸酶水平低于对照组( $P < 0.05$ ); ④两组治疗3个月后的中医证候总评分均低于治疗前, 试验组治疗3个月后的中医证候总评分低于对照组; 治疗3个月后, 两组均未发生明显不良反应, 试验组于对照组治疗总有效率分别为88.2%, 70.6%, 组间比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ ); ⑤结果显示, 益肾固疏方联合抗骨质疏松药物可通过调节骨代谢、提高骨密度、减轻患者病痛来显著改善肾虚血瘀型老年性骨质疏松症患者的临床症状, 阻止疾病的进一步发展。

**关键词:** 骨质疏松症; 骨代谢标志物; 益肾固疏方; 中医药; 临床疗效; 随机对照试验

## Effect of Yishen Gushu Formula on bone metabolic markers and clinical efficacy in patients with osteoporosis of kidney deficiency and blood stasis type

Zhang Xiaoyun, Liu Hua, Chai Yuan, Chen Feng, Zeng Hao, Gao Zhengang, Huang Yourong

Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China  
Zhang Xiaoyun, MD, Master's supervisor, Associate chief physician, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China**Corresponding author:** Huang Yourong, Chief physician, Professor, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

广西中医药大学附属瑞康医院, 广西壮族自治区南宁市 530011

第一作者: 章晓云, 男, 1986年生, 江西省九江市人, 汉族, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事骨伤科疾病的中医药临床与基础研究。

通讯作者: 黄有荣, 主任医师, 教授, 全国名老中医、全国中医骨伤名师, 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西壮族自治区南宁市 530011

<https://orcid.org/0000-0002-2572-0229> (章晓云)

基金资助: 广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY22-36), 项目负责人: 章晓云; 广西自然科学基金青年基金(2020GXNSFBA159053), 项目负责人: 章晓云; 广西中医药大学青年创新研究团队项目(2021TD001), 项目负责人: 章晓云; 国家自然科学基金资助项目(81960803),

项目参与人: 章晓云; 黄有荣桂派中医大师培养项目(桂中医药科教发[2022]6号), 项目负责人: 黄有荣; 广西中医药大学桂派中医药传承创新团队(项目编号 2022A004), 项目参与人: 章晓云

引用本文: 章晓云, 刘桦, 柴源, 陈锋, 曾浩, 高振罡, 黄有荣. 益肾固疏方干预老年性骨质疏松症患者骨代谢标志物的变化及临床疗效 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(8):1155-1160.



## Abstract

**BACKGROUND:** With the variation of disease treatment modes and the in-depth research on senile osteoporosis in recent years, increasing studies have confirmed that traditional Chinese medicine has a significant effect on the prevention and treatment of senile osteoporosis.

**OBJECTIVE:** To investigate the effect of *Yishen Gushu* Formula on bone metabolic markers in patients with osteoporosis of kidney deficiency and blood stasis type.

**METHODS:** 102 patients with senile osteoporosis of kidney deficiency and blood stasis type who were treated at Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine from July 2020 to March 2022 were enrolled, including 32 males and 70 females, aged 71–93 years. All patients were randomly divided into two groups, with 51 patients in each group. The control group was treated with calcium carbonate D3 granules and sodium alendronate tablets, while the treatment group was treated with *Yishen Gushu* Formula beyond the control group. Treatments in each group lasted 3 months. Bone mineral density of the L<sub>1-4</sub> lumbar vertebrae and left femoral neck, visual analog scale score, and serum levels of osteocalcin, osteopontin, type I collagen cross-linked C-terminal peptide and tartrate resistant acid phosphatase were measured before and 3 months after treatment. Traditional Chinese medicine syndrome score and therapeutic efficiency were also assessed.

**RESULTS AND CONCLUSION:** After 3 months of treatment, the bone mineral density of the lumbar vertebrae (L<sub>1-4</sub>) and left femoral neck was significantly increased in both two groups ( $P < 0.05$ ), and the bone mineral density of the lumbar vertebrae (L<sub>1-4</sub>) and left femoral neck was significantly higher in the treatment group than the control group ( $P < 0.05$ ). The visual analog scale scores of both groups after 3 months of treatment were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the visual analog scores of the treatment group after 3 months of treatment were lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). After 3 months of treatment, the serum levels of osteocalcin, osteopontin, type I collagen cross-linked C-terminal peptide and tartrate resistant acid phosphatase were significantly improved in both two groups, while compared with the control group, the serum levels of osteocalcin and osteopontin were significantly higher ( $P < 0.05$ ) and the serum levels of type I collagen cross-linked C-terminal peptide and tartrate resistant acid phosphatase were significantly lower in the treatment group ( $P < 0.05$ ). After 3 months of treatment, the Traditional Chinese medicine syndrome scores were decreased in both two groups, while the Traditional Chinese medicine syndrome scores in the treatment group were lower than those in the control group. After 3 months of treatment, no significant adverse reactions occurred in both groups. The total effective rate was 88.2% and 70.6% in the treatment and control groups respectively, and there was a significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). To conclude, *Yishen Gushu* Formula combined with anti-osteoporosis drugs can significantly improve the clinical symptoms of patients with senile osteoporosis of kidney deficiency and blood stasis type and prevent disease progression by regulating bone metabolism, increasing bone mineral density, and relieving pain.

**Key words:** osteoporosis; bone metabolic marker; *Yishen Gushu* Formula; traditional Chinese medicine; clinical efficacy; randomized controlled trial

**Funding:** Guangxi Appropriate Technology Development and Promotion Project of Traditional Chinese Medicine, No. GZSY22-36 (to ZXY); Guangxi Natural Science Foundation for the Youth, No. 2020GXNSFBA159053 (to ZXY); Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Youth Innovation Research Team Project, No. 2021TD001 (to ZXY); National Natural Science Foundation of China, No. 81960803 (to ZXY [project participant]); Traditional Chinese Medicine Master Training Project for Huang Yourong Gui School, No. [2022]6 (to HYR); Traditional Chinese Medicine Inheritance Innovation Team of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, No. 2022A004 (to ZXY [project participant])

**How to cite this article:** ZHANG XY, LIU H, CHAI Y, CHEN F, ZENG H, GAO ZG, HUANG YR. Effect of *Yishen Gushu* Formula on bone metabolic markers and clinical efficacy in patients with osteoporosis of kidney deficiency and blood stasis type. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2024;28(8):1155-1160.

## 0 引言 Introduction

骨质疏松症是以骨量减少、骨微结构破坏及骨强度降低为主要特征的骨代谢性疾病，临床以疼痛、脊柱退行性改变并容易出现脆性骨折等为主要表现<sup>[1-2]</sup>。流行病学调查结果显示，目前中国60岁以上老年性骨质疏松症的患病率高达59.87%，预计2050年将达到600万人口，由其带来的医疗支出将超过1745亿元，给患者及家属带来了巨大的经济负担和心理压力<sup>[3]</sup>。随着对老年性骨质疏松症研究的不断深入，目前已经取得了一定的成果，但老年性骨质疏松症的发病机制尚未完全阐明，仍缺乏有效的防治措施。

目前临床上对于老年性骨质疏松症的治疗主要以药物治疗为主，其中口服双膦酸盐是治疗的首选药物。但老年性骨质疏松症是一种需要长期甚至终身治疗的疾病，且需要多种药物联合应用，长期用药将给患者带来诸多不便及药物不良反应，因此寻求高效且安全、经济的药物来治疗老年性骨质疏松症显得尤为重要。随着疾病治疗模式的改变及近年来对老年性骨质疏松症研究的深入，越来越多的研究证实了中医药在防治老年性骨质疏松症方面的效果显著<sup>[4]</sup>。中医学认为肾虚是老年性骨质疏松症发病的基本病机，而血瘀是其发病过程中的重要病理产物，临床上肾虚血瘀是老年性骨质疏松症的主要证型之一<sup>[5]</sup>。在全国名老中医黄有荣教授的指导下，以“肾主骨”为指导思想，以补益肝肾、强筋壮骨为主，兼顾健脾益气、活血化瘀为治疗原则，重视病证结合，整体调节，运用益肾固疏方在临床上治疗肾虚血瘀型老年性骨质疏松症患者10余年，取得了良好的临床疗效。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 随机对照试验，组间比较采用t检验、 $\chi^2$ 检验。

1.2 时间及地点 试验于2020年7月至2022年6月在广西中医药大学附属瑞康医院骨科完成。

1.3 对象 选择2020年7月至2022年3月广西中医药大学附属瑞康医院骨科就诊的102例肾虚血瘀型老年性骨质疏松症患者为研究对象，其中男32例，女70例；年龄71–93岁，平均(78.01±4.30)岁；病程2–18年，平均(6.34±3.45)年；平均体质指数(20.28±2.47) kg/m<sup>2</sup>。

使用电脑随机数字表法将患者分为试验组及对照组，每组51例。所有患者对治疗知情同意，并签署了知情同意书。研究获得广西中医药大学附属瑞康医院伦理委员会批准，批准号KY2022-029。

**样本量计算:** 根据两组样本率比较预估样本量，计算公式为： $N = [(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (1 + 1/k) P(1 - P)] / (P_e - P_o)^2$ ； $P = (P_e + kP_o) / (1 + k)$ ，预试验中试验组总有效率为88%，对照组为59%，设置 $\alpha = 0.05$ ， $\beta = 0.1$ ， $k = 1$ ，得到 $N = 48$ 例，为防止纳入患者在试验过程中出现脱落，故将每组样本设置为51例。

**诊断标准:** ①西医诊断标准：根据2014年出版的《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识》及2017年出版的《原发性骨质疏松症诊疗指南》制定标准<sup>[5-6]</sup>，主要包括临床表现和骨密度。其中临床表现包括全身无力、伴有周身疼痛，并呈现逐渐加重趋势，脊柱向后凸畸形，轻微外力即可造成骨折。骨密度检测以双能量X射线吸收法检测， $T$ 值 $\leq -2.5$ 即可诊断为骨质疏松症。②中医诊断标准：参照2020年出

版的《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识》制定肾虚血瘀证的诊断标准<sup>[7]</sup>。主症可见腰部刺痛不适，疼痛部位固定，腰膝酸软无力；次症见下肢酸软无力，行走不利，耳鸣目眩，肢体麻木，挛缩抽筋，舌淡紫或有瘀斑，脉细涩。

**纳入标准：**①年龄 $\geq 70$ 岁者，男女不限；②符合骨质疏松症的西医诊断标准；③符合肾虚血瘀证表现；④签署知情同意书，全程参与此次研究。

**排除标准：**①近1个月接受过其他原发性骨质疏松症药物治疗者；②因风湿病、甲状腺功能亢进或长期使用激素等其他因素导致的继发性骨质疏松患者；③既往对碳酸钙D3颗粒、阿仑磷酸钠片或受试中药中任何成分过敏者；④合并严重心、脑、肾等器质性疾病者。

**终止标准：**①依从性差，治疗过程中无法坚持服用中药者；②因发生严重不良事件而不宜继续进行治疗者；③治疗期间主动提出退出研究者。

## 1.4 方法

### 1.4.1 治疗方法

**对照组：**予以碳酸钙D3颗粒（规格：碳酸钙1.25g+维生素D3 200国际单位；生产企业：北京振东朗迪制药有限公司，批准文号：国药准字H20090334）口服，一次1袋，2次/d；并加以阿仑磷酸钠片（规格：70 mg；生产企业：河北涿州东乐制药有限公司，批准文号：国药准字H20084179）口服，每周一次，1片/d，服用后坐/站立30 min。连续治疗3个月。

**治疗组：**在对照组的基础上加以益肾固疏方口服治疗，药物组成如下：淫羊藿30 g，熟地黄30 g，骨碎补15 g，杜仲15 g，菟丝子15 g，人参10 g，黄芪20 g，川芎6 g，木香6 g，三七6 g，水煎服200 mL，日一剂，分早晚2次温服。连续治疗3个月。淫羊藿、骨碎补、杜仲、人参的生产厂家为广西仙荣中药有限公司产品，熟地黄、菟丝子、黄芪、川芎、木香、三七的生产厂家为广西柳州百草堂中药饮片厂有限责任公司产品。

**1.4.2 评估指标** 采用单盲法评估，评估者不知晓试验分组情况。

**骨密度：**治疗前、治疗3个月后，分别采用双能X射线骨密度仪测量两组患者腰椎正位(L<sub>1-4</sub>)以及左股骨颈的骨密度情况。

**疼痛情况：**治疗前、治疗3个月后，采用目测类比评分对两组患者疼痛情况进行评估。目测类比评分总分10分，0分表示患者未感疼痛，10分表示最痛，难以承受。

**骨代谢标志物：**治疗前、治疗3个月后，采集患者空腹状态下静脉血5 mL，以3 000 r/min对血标本离心15 min，血清分离后，严格按照骨钙素、骨桥素、I型胶原交联C-末端肽及抗酒石酸酸性磷酸酶配套ELISA试剂盒步骤检测各指标水平。

**中医证候积分：**参照《中药新药临床研究指导原则》评价两组患者治疗前与治疗3个月后中医证候改善情况<sup>[8]</sup>，包

括2项主症（腰背疼痛、腰膝酸软）与3项次症（下肢酸软无力，行走不利；肢体麻木，挛缩抽筋；耳鸣目眩）。主症每项根据病情轻重分别记为0，2，4，6分，次症分别记为0，1，2，3分。评分越高表明患者病情越严重。

**疗效判定标准：**①显效：治疗后患者临床症状及体征出现明显好转或者痊愈，行骨密度检查显示骨密度较治疗前明显提高；②有效：治疗后患者临床症状及体征得到一定程度的改善，骨密度检查提示升高不明显；③无效：与治疗前相比，患者临床症状、体征及骨密度检查均无明显改善。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

**安全性分析：**观察两组患者用药后可能发生的不良反应及生命体征，定期行肝肾功能检查。

**1.5 主要观察指标** 两组治疗后的骨密度、疼痛情况、骨代谢指标及用药安全性。

**1.6 统计学分析** 采用SPSS 17.0软件对所有数据进行统计学处理，计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用t检验；计数资料用n/%表示，采用 $\chi^2$ 检验。检验水准取0.05，当 $P < 0.05$ 时即认为差异有显著性意义。该文统计学方法已经广西中医药大学附属瑞康医院生物统计学专家审核。

## 2 结果 Results

**2.1 参与者数量分析** 研究共纳入102例老年性骨质疏松症患者，所有患者均获得3个月以上随访，未出现中途退出及随访丢失导致病例脱落，按意向性分析处理，所有患者全部进入研究结果分析。

**2.2 试验分组流程** 见图1。

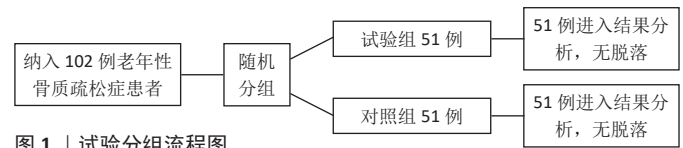


图1 | 试验分组流程图

Figure 1 | Flow chart of patient allocation

**2.3 两组患者一般基线资料比较** 两组患者的年龄、性别、病程、体质量指数比较差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )，见表1，具有可比性。

表1 | 两组患者一般基线资料比较 (n=51)  
Table 1 | Comparison of general baseline data between two groups

组别	男/女(n)	年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	病程( $\bar{x}\pm s$ , 年)	体质量指数( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )
试验组	15/36	77.88 $\pm$ 4.30	6.43 $\pm$ 3.41	20.44 $\pm$ 2.75
对照组	17/34	78.14 $\pm$ 4.35	6.25 $\pm$ 3.53	20.12 $\pm$ 2.16
$\chi^2/t$ 值	0.182	-0.298	0.257	0.642
P值	0.416	0.766	0.798	0.522

**2.4 两组患者治疗前后骨密度比较** 治疗前，两组间腰椎正位(L<sub>1-4</sub>)及左股骨颈处骨密度比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ )；治疗3个月后，两组患者腰椎正位(L<sub>1-4</sub>)及左股骨颈处骨密度均较治疗前升高( $P < 0.05$ )，试验组患者腰椎正位(L<sub>1-4</sub>)及左股骨颈处骨密度均高于对照组( $P < 0.05$ )，见表2。

表 2 | 两组患者治疗前后骨密度比较 ( $\bar{x} \pm s, n=51, \text{g/cm}^3$ )

Table 2 | Comparison of bone mineral density between two groups before and after treatment

组别	腰椎正位 (L <sub>1-4</sub> )		左股骨颈	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
试验组	0.651±0.036	0.761±0.038 <sup>a</sup>	0.531±0.042	0.657±0.031 <sup>a</sup>
对照组	0.659±0.034	0.707±0.035 <sup>a</sup>	0.521±0.032	0.579±0.035 <sup>a</sup>
t 值	-1.175	7.431	1.284	11.804
P 值	0.243	0.000	0.202	0.000

表注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

2.5 两组患者治疗前后目测类比评分比较 治疗前, 两组间目测类比评分比较差异无显著性意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗 3 个月后, 两组患者目测类比评分均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 试验组患者目测类比评分低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 | 两组患者治疗前后目测类比评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n=51, \text{分}$ )

Table 3 | Comparison of visual analog scale scores between two groups before and after treatment

组别	治疗前		治疗 3 个月后	
	试验组	4.53±0.58	2.16±0.58 <sup>a</sup>	4.63±0.49
对照组	4.53±0.58	2.16±0.58 <sup>a</sup>	4.63±0.49	3.25±0.77 <sup>a</sup>
t 值	-0.925	-8.137	-0.925	-8.137
P 值	0.357	0.000	0.357	0.000

表注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

2.6 两组患者治疗前后骨代谢标志物水平比较 治疗前, 两组患者血清骨钙素、骨桥素、I 型胶原交联 C-末端肽及抗酒石酸酸性磷酸酶水平比较差异无显著性意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗 3 个月后, 两组患者血清骨钙素、骨桥素、I 型胶原交联 C-末端肽及抗酒石酸酸性磷酸酶水平均较治疗前明显改善 ( $P < 0.05$ ), 试验组患者血清骨钙素、骨桥素水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 血清 I 型胶原交联 C-末端肽及抗酒石酸酸性磷酸酶水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 | 两组患者治疗前后骨代谢标志物水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n=51$ )

Table 4 | Comparison of bone metabolic markers between two groups before and after treatment

组别	骨钙素 (U/L)		骨桥素 (pg/mL)	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
试验组	7.48±0.92	17.09±2.01 <sup>a</sup>	1 003.57±125.62	2 060.24±284.14 <sup>a</sup>
对照组	7.49±0.91	12.20±1.36 <sup>a</sup>	1 016.09±135.25	1 517.91±168.35 <sup>a</sup>
t 值	-0.094	14.421	-0.484	11.727
P 值	0.925	0.000	0.629	0.000

组别	I 型胶原交联 C-末端肽 (U/L)		抗酒石酸酸性磷酸酶 (ng/mL)	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
试验组	20.08±2.14	9.93±1.11 <sup>a</sup>	3.18±0.43	2.04±0.24 <sup>a</sup>
对照组	20.19±2.33	15.33±1.84 <sup>a</sup>	3.16±0.37	2.50±0.32 <sup>a</sup>
t 值	-0.252	-17.994	0.287	-8.132
P 值	0.802	0.000	0.775	0.000

表注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

2.7 两组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗前, 两组间主症、次症及证候总评分比较差异均无显著性意义 ( $P > 0.05$ );

治疗 3 个月后, 两组患者主症、次症及证候总评分均低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 试验组患者主症、次症及证候总评分均低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 5 | 两组患者治疗前后中医证候积分比较 ( $\bar{x} \pm s, n=51, \text{分}$ )

Table 5 | Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups before and after treatment

项目	试验组	对照组	t 值	P 值
治疗前主症证候评分	9.76±1.53	9.88±1.76	-0.360	0.720
治疗 3 个月后主症证候评分	5.14±1.08 <sup>a</sup>	7.22±1.60 <sup>a</sup>	-7.682	0.000
治疗前次症证候评分	5.33±1.23	5.41±1.49	-0.291	0.772
治疗 3 个月后次症证候评分	2.94±0.86 <sup>a</sup>	4.16±1.29 <sup>a</sup>	-5.614	0.000
治疗前证候总评分	15.10±2.66	15.29±3.16	-0.339	0.735
治疗 3 个月后证候总评分	8.08±1.68 <sup>a</sup>	11.37±2.71 <sup>a</sup>	-7.369	0.000

表注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

2.8 两组患者治疗后临床疗效比较 治疗 3 个月后, 试验组治疗总有效率为 88.2%(45/51), 对照组治疗总有效率为 70.6%(36/51), 两组之间治疗总有效率比较差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

表 6 | 两组患者治疗 3 个月后的临床疗效比较 (n/%)

Table 6 | Comparison of clinical efficacy between two groups after 3 months of treatment

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
试验组	51	27/52.9	18/35.3	6/11.8	45/88.2
对照组	51	11/21.6	25/49.0	16/29.4	36/70.6
$\chi^2$ 值					-10.583
P 值					0.000

2.9 不良反应 两组患者在接受治疗期间均未出现肝肾功能损害, 未发生明显不良反应, 均对药物可耐受, 无中途退出事件发生。

### 3 讨论 Discussion

目前骨质疏松症已被世界卫生组织列为全球三大老年性疾病之一, 是导致骨质流失、骨折风险增加和沉重经济负担的原因<sup>[9]</sup>。以往治疗骨质疏松症的药物主要以抑制破骨细胞介导的骨吸收为目的, 从而增加骨量和骨密度, 减少骨丢失, 防止脆性骨折<sup>[10]</sup>, 但这类药物存在食管溃疡、抽筋、恶性肿瘤风险增加、下颌骨坏死等诸多不良反应<sup>[11]</sup>。随着骨质疏松症的中医药防治工作不断发展, 学者们发现中药不仅价格低廉、毒副作用小, 适合长期用药, 且能取得较好的治疗效果, 在防治骨质疏松症方面具有独特的优势<sup>[12-14]</sup>。

中医学并未有骨质疏松症病名的确切记载, 而根据其临床症状及病因病机, 可归纳为“骨痿”“骨痹”“腰背痛”等范畴。《素问》曰“肾主骨, 肾精充足则骨坚, 若肾气不足则骨痿”; 又如《灵枢·营卫生会》中指出: “老者之气血衰, 其肌肉枯, 气道涩”, 年老体弱则肾精气亏虚, 无以生髓养骨, 以致“骨枯髓减”; 同时气不足无力行血, 阻滞肌肉骨骼, 脏腑四肢失于濡养, 进一步加重肾之亏虚, 骨失所养, “虚”与“瘀”相互影响, 时久发为骨痿, 表现出腰

背疼痛、下肢痿软、乏力等临床症状。因此，黄有荣教授认为肾虚血瘀、骨骼失养是骨质疏松症发病的主要病因，治疗当以补益肝肾、活血化瘀、强筋骨为主，首创益肾固疏方进行骨质疏松症患者的治疗。方中淫羊藿、熟地黄共为君药，温肾阳、滋肾阴，阴阳互根互用，骨碎补补肾强骨、续伤止痛。前期药理学研究表明，淫羊藿通过提高骨髓间质干细胞的活性，提高成骨标志物水平，加速骨质疏松性骨折的愈合<sup>[15-16]</sup>。淫羊藿通过提高成骨细胞增殖分化能力，从而利于骨形成，并抑制破骨细胞引起的骨吸收效应，调节机体骨稳态，在骨质疏松症的治疗过程中发挥着重要作用<sup>[17]</sup>。现代药理学表明，熟地黄具有调节碱性磷酸酶活性和骨钙素水平、增强骨矿物质密度作用，可用于预防和治疗骨质疏松症<sup>[18]</sup>。研究表明“淫羊藿-熟地黄”药对可促进成骨细胞增殖分化，调节骨代谢，具有抗骨质疏松的作用<sup>[19-20]</sup>。前期研究表明，“骨碎补-淫羊藿”药对可通过多通路多靶点调节机体骨代谢平衡，从而达到治疗骨质疏松症的作用<sup>[21]</sup>。骨碎补的多种提取物包括柚皮苷和柚皮素等，均可增加骨质疏松症模型动物骨骼的骨小梁数量，改善骨小梁结构，具有潜在治疗骨质疏松症的作用<sup>[22]</sup>。肝主筋主血，肝肾同源，故方中以杜仲、菟丝子补益肝肾。HAN等<sup>[23]</sup>研究表明，杜仲、菟丝子提取物可促进骨髓间充质基质细胞成骨分化，从而抑制破骨细胞生成，调节骨稳态，具有治疗骨质疏松症的作用。脾主肌肉，为后天之本，运化水谷精微滋养全身百骸，故以人参、黄芪益气健脾，共为臣药，现代药理学也证实了两者具有治疗气虚的功效<sup>[24]</sup>，而且人参皂甙还具有抗骨质疏松的作用<sup>[25]</sup>。健脾宜疏肝气，佐以川芎、木香疏肝理气；瘀血为痛，佐以三七活血化瘀。诸药合用肾阴阳双补，脾气得健，肝气得疏，散瘀定痛，从而达补益肝肾、益气健脾、活血化瘀，强骨固疏之效，充分体现中医骨伤科辨证论治和整体观念的优势。

骨稳态是由成骨细胞诱导的骨形成与破骨细胞诱导的骨吸收之间的动态平衡，在维持骨骼结构和功能方面发挥重要作用<sup>[26-27]</sup>。破骨细胞的活性超过成骨细胞的活性时，导致骨代谢紊乱，机体骨重塑失衡，从而导致骨质疏松症发生并增加骨折倾向<sup>[28]</sup>。骨钙素对促进骨形成具有重要作用，是晚期成骨的标志物<sup>[29]</sup>，其含量的增加代表着体内骨形成速度以及成骨细胞活性的提高。骨桥素具有促进骨髓间质干细胞的成骨分化作用<sup>[30]</sup>，利于骨基质的钙化，提高骨骼对机械刺激反应的功能<sup>[31]</sup>。研究表明，骨钙素与骨桥素水平升高可提高骨髓间质干细胞分化能力及机体骨修复能力<sup>[30-33]</sup>，从而改善骨质疏松症患者的症状。

I型胶原交联C-末端肽与抗酒石酸酸性磷酸酶作为骨吸收标记物，可以有效反映患者骨代谢的变化，间接反映骨质疏松症患者的病情程度<sup>[34]</sup>。此次研究也证实了通过促进骨钙素及骨桥素表达、抑制I型胶原交联C-末端肽及抗酒石酸酸性磷酸酶表达，可提高骨质疏松症患者的骨密度、降低目测类比分，并改善患者临床症状；同时也说明益肾固疏方可以通过促进骨形成、抑制骨吸收，纠正体内骨代谢异

常以提高患者骨密度，改善骨质疏松症患者病情，这与李士科<sup>[35]</sup>的研究结果相吻合，说明具有补肾强骨功效的中药复方可有效改善患者骨密度情况，调节骨代谢，改善骨质疏松症的病情。

骨质疏松症患者最常见的临床症状是疼痛，且以腰背疼痛明显，呈持久性，血瘀证特征明显。现代医学认为，骨质疏松症出现疼痛主要与骨内压升高有关，当骨小梁变细、数量减少时，会引起残存骨小梁负荷过重，而负荷超出其强度范围，会造成骨小梁微骨折而引起疼痛<sup>[4, 36]</sup>，因此瘀血即是骨质疏松症的致病因素，也是该病的病理产物。此次研究使用的益肾固疏方，方中川芎血中之气药，配合木香、三七共奏活血化瘀、行气止痛，气血得以正常疏布，显著改善患者的临床症状，充分体现了中医辨病与辩证相结合的思想，同时也体现了祖国传统中医药与现代医学思维的有机结合。中医认为骨质疏松症不仅与中老年人肾亏髓枯、骨骼失养有关，且与气血运行不畅、瘀血阻滞有关，因此在治疗时要以辨证为主，辅以辨病，重视润燥相济、攻补结合，以达到标本兼治。

总体而言，此次研究结果证实了益肾固疏方联合西药治疗老年性骨质疏松症效果更明显，可有效提升患者骨密度、改善骨代谢标志物水平、缓解腰背疼痛、腰膝酸软、下肢痿软等临床症状，效果令人满意。但研究中仍存在一些不足：缺乏大样本、多中心及中长时间的随访；同时由于中药批次的不同也可能导致研究结果的偏倚风险，未来将进一步扩大样本量，开展多中心研究，开展时间大于1年的中长期随访；同时对中药复方剂型改良，如膏剂、颗粒剂，不仅方便患者携带，而且可最大程度的减少由煎煮时间、煎药操作人员及中药批次不同等因素给临床结果带来的偏倚风险。

**致谢：**感谢广西中医药大学图书馆及广西中医药大学附属瑞康医院提供的电子数据资源平台，感谢所有对文章提出宝贵意见和修改建议的专家老师们。

**作者贡献：**章晓云进行试验设计，试验实施为章晓云、黄有荣，试验评估为章晓云、黄有荣，资料收集为刘桦、柴源、陈锋、曾浩、高振翌，数据分析及成文为章晓云，审校为黄有荣。

**利益冲突：**文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**前瞻性临床研究数据共享声明：**文章作者同意：①可以在一定范围内开放研究参与者去标识的个体数据；②可以在一定范围内开放共享文章报告结果部分的去标识个体基础数据，包括正文、表、图及附件；③可以在一些情况下开放研究方案和知情同意书等相关文档；④全文开放获取数据的时间是从文章出版后即刻，并无终止日期。

**开放获取声明：**这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

**版权转让：**文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范：**该研究遵守《随机对照临床试验研究报告指南》(CONSORT指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] YANG SJ, CHANG CH, YOUNG TH, et al. Human serum albumin-based nanoparticles alter raloxifene administration and improve bioavailability. *Drug Deliv.* 2022;29(1):2685-2693.

[2] YANG X, KUANG Z, YANG X, et al. Facile synthesis of curcumin-containing poly(amidoamine) dendrimers as pH-responsive delivery system for osteoporosis treatment. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022;222:113029.

[3] GONG Y, BU Y, LI Y, et al. Hydrogel-based delivery system applied in the local anti-osteoporotic bone defects. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:1058300.

[4] QIN Z, XU K, MO W, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study of Jianyao Migu Granules in the Treatment of Osteopenic Low Back Pain. *J Pain Res.* 2022;15:2607-2617.

[5] 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.

[6] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 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.

[7] 葛继荣, 王和鸣, 郑洪新, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识 (2020)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020,26(12):1717-1725.

[8] 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, 2002:356-362.

[9] 王敬博, 陈跃平, 章晓云, 等. 淫羊藿苷介导 MAPK 信号通路防治骨质疏松的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021,27(11):1651-1655.

[10] YUAN F, PENG W, YANG C, et al. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2019;66:1-11.

[11] WU B, ZHU XF, YANG XQ, et al. Effects of osthole on osteoporotic rats: a systematic review and meta-analysis. *Pharm Biol.* 2022;60(1):1625-1634.

[12] 杨旭, 王花欣, 张倩, 等. 六味地黄丸联合密固达对骨质疏松症的临床疗效及生活质量的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022,28(14):115-120.

[13] 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.

[14] 张宁, 王大伟, 郑晨颖, 等. 左归丸联合碳酸钙 D<sub>3</sub> 片治疗肾虚虚型老年性骨质疏松的疗效观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2021,36(4):2411-2414.

[15] ZHANG X, CHEN Y, ZHANG C, et al. Effects of icariin on the fracture healing in young and old rats and its mechanism. *Pharm Biol.* 2021;59(1):1245-1255.

[16] ZHANG XY, CHEN YP, ZHANG C, et al. Icariin Accelerates Fracture Healing via Activation of the WNT1/beta-catenin Osteogenic Signaling Pathway. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(15):1645-1653.

[17] 李时斌, 夏天, 章晓云, 等. 淫羊藿活性单体成分调控骨质疏松相关信号通路影响骨吸收与骨形成的稳态 [J]. *中国组织工程研究*, 2022,26(11):1772-1779.

[18] GONG W, ZHANG N, CHENG G, et al. Rehmannia glutinosa Libosch Extracts Prevent Bone Loss and Architectural Deterioration and Enhance Osteoblastic Bone Formation by Regulating the IGF-1/PI3K/mTOR Pathway in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):3964.

[19] 冯宜菡, 来积芳, 董万涛, 等. 基于网络药理学的“淫羊藿-熟地黄”配伍治疗骨质疏松症作用机制研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021,27(6):875-881.

[20] 杨璐尧. 淫羊藿-熟地黄抗骨质疏松的机理初探 [D]. 石家庄: 河北经贸大学, 2021.

[21] 陈锋, 章晓云, 陈跃平, 等. 基于网络药理学及生物信息学研究骨碎补-淫羊藿治疗骨质疏松的作用机制 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021,27(5):727-734.

[22] JIN H, JIANG N, XU W, et al. Effect of flavonoids from Rhizoma Drynariae on osteoporosis rats and osteocytes. *Biomed Pharmacother.* 2022;153:113379.

[23] HAN J, LI L, ZHANG C, et al. Eucommia, Cuscuta, and Drynaria Extracts Ameliorate Glucocorticoid-Induced Osteoporosis by Inhibiting Osteoclastogenesis Through PI3K/Akt Pathway. *Front Pharmacol.* 2021;12:772944.

[24] 刘俊秋. 补气药黄芪、人参及其配伍免疫调节和代谢组学研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.

[25] JUNG SJ, OH MR, LEE DY, et al. Effect of Ginseng Extracts on the Improvement of Osteopathic and Arthritis Symptoms in Women with Osteopenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients.* 2021;13(10):3352.

[26] GAO X, SHEN S, NIU Q, et al. Differential bone metabolism and protein expression in mice fed a high-fat diet versus Daurian ground squirrels following natural pre-hibernation fattening. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2022;23(12):1042-1056.

[27] ENGLMANN J, ZARRER J, GENSCHE V, et al. Regulation of bone homeostasis by MERTK and TYRO3. *Nat Commun.* 2022;13(1):7689.

[28] QIN Y, CHEN ZH, WU JJ, et al. Circadian clock genes as promising therapeutic targets for bone loss. *Biomed Pharmacother.* 2023;157:114019.

[29] ZHAO L, JIAO J, YAN G, et al. Circ\_0018168 inhibits the proliferation and osteogenic differentiation of fibroblasts in ankylosing spondylitis via regulating miR-330-3p/DKK1 axis. *Regen Ther.* 2022;21:175-184.

[30] CAI H, GUO H, DENG Y, et al. RRM2 regulates osteogenesis of mouse embryo fibroblasts via the Wnt/betacatenin signaling pathway. *Exp Ther Med.* 2022;24(4):605.

[31] MAALOUF M, CINAR H, BOULEFTOUR W, et al. Deletion of osteopontin or bone sialoprotein induces opposite bone responses to mechanical stimulation in mice. *Bone Rep.* 2022;17:101621.

[32] XIAO Y, DONNELLY H, SPROTT M, et al. Material-driven fibronectin and vitronectin assembly enhances BMP-2 presentation and osteogenesis. *Mater Today Bio.* 2022;16:100367.

[33] CHEN SC, JIANG T, LIU QY, et al. Hsa\_circ\_0001485 promoted osteogenic differentiation by targeting BMPR2 to activate the TGFbeta-BMP pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):453.

[34] YANG JJ, ZHANG XM. Clinical Efficacy of Glucosamine plus Sodium Hyaluronate for Osteoporosis Complicated by Knee Osteoarthritis and Its Influence on Joint Function and Bone Metabolic Markers. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:6078254.

[35] 李士科. 益肾健骨丸联合阿仑膦酸钠对肾虚血瘀型骨质疏松症患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2021,43(3):833-835.

[36] MA CH, YANG HL, HUANG YT, et al. Effects of percutaneous vertebroplasty on respiratory parameters in patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *Ann Med.* 2022;54(1):1320-1327.

(责任编辑: GW, ZN, WL, LCH)