腰痛宁胶囊联合碳酸钙 D₃ 片治疗老年性骨质疏松性骨痛的临床疗效

刘艳平¹, 李引刚^{1*}, 郭振², 常春峰¹, 荔琦¹, 白海军³, 潘亚磊^{4*}

1. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712083

2. 西安国际康复医学中心, 陕西 西安 710100

3. 颈复康药业集团有限公司, 河北 承德 067000

4. 陕西中医药大学 陕西省中药资源产业化协同创新中心 秦药特色资源研究开发国家重点实验室(培育), 陕西 咸阳 712083

摘要: **目的** 探讨腰痛宁胶囊联合碳酸钙 D₃ 片在缓解老年性骨质疏松性骨痛方面的临床疗效。**方法** 收集自 2018 年 9 月—2019 年 12 月在陕西中医药大学附属医院骨伤科门诊就诊, 符合老年性骨质疏松症诊断标准, 疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS) 评分在 3~8 分患者 120 例, 随机分为对照组(60 例) 和治疗组(60 例)。对照组口服碳酸钙 D₃ 片作为基础治疗, 每次 0.6 g, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上内服腰痛宁胶囊治疗骨质疏松性骨痛, 每次 4 粒, 每晚睡前 0.5 h 黄酒 10 mL 兑少量温开水送服。降钙素类其他抗骨质疏松药物, 医师知情可不改变剂量的情况下继续使用。连续用药 2 周, 入组前及入组后 3、7、14 d 各随访 1 次, 共 4 次, 时间窗±1 d。治疗结束后根据各访视期 VAS 评分改变, 以疼痛程度改善情况进行疗效评价。测定治疗前、后患者血清中疼痛相关因子。**结果** 治疗组 60 例患者总有效率 91.7%。对照组 60 例患者总有效率 23.3%, 有效率明显低于治疗组, 两组差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗组治疗后与治疗前比较, 从静息痛、触压痛、活动痛三方面观察, VAS 评分均有所下降 ($P<0.05$ 、 0.01), 疗效肯定; 而对照组治疗后与治疗前比较, VAS 评分的变化不明显, 疗效不佳。经 14 d 治疗后, 对照组患者血清前列腺素 E₂ (PGE₂)、P 物质 (SP) 和 5-羟色胺 (5-HT) 的水平无显著变化, 治疗组均显著下降 ($P<0.01$)。**结论** 腰痛宁胶囊联合碳酸钙 D₃ 片在缓解老年性骨质疏松症骨痛方面起效快, 疗效显著。

关键词: 腰痛宁胶囊; 老年性骨质疏松症; 镇痛; 中医药治疗; 疼痛视觉模拟评分法

中图分类号: R28; R274 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)21-5421-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.21.003

Analgesic effect of Yaotongning Capsule combined with Calcium Carbonate and Vitamin D₃ in treatment of senile osteoporotic bone pain

LIU Yan-ping¹, LI Yin-gang¹, GUO Zhen², CHANG Chun-feng¹, LI Qi¹, BAI Hai-jun³, PAN Ya-lei⁴

1. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712083, China

2. Xi'an International Rehabilitation Medical Center, Xi'an 710100, China

3. Jingfukang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Chengde 067000, China

4. State Key Laboratory of Research & Development of Characteristic Qin Medicine Resources (Cultivation), Shaanxi Collaborative Innovation Center of Chinese Medicine Resources Industrialization, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712083, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Yaotongning Capsule in relieving osteoporotic bone pain in the elderly.

Methods A total of 120 patients with pain VAS score between 3 and 8 in the department of orthopedics and traumatology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from September 2018 to December 2019, in accordance with the diagnostic criteria of senile osteoporosis, were randomly divided into control group (60 cases) and treatment group (60 cases). The control the group was treated with oral Calcium Carbonate and Vitamin D₃, 0.6 g, once a day; The treatment group was

收稿日期: 2020-06-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81703777)

作者简介: 刘艳平 (1983—), 女, 主治医师, 主要从事中医骨伤及骨质疏松研究。E-mail: 13892931286@139.com

*通讯作者: 李引刚 (1963—), 男, 主任医师, 主要从事中医骨病研究。E-mail: liyingang9633@163.com

潘亚磊 (1984—), 男, 讲师, 主要从事中药抗炎免疫及骨质疏松药理研究。E-mail: panyalei588@163.com

treated with Yaotongning Capsule on the basis of control group, four capsules each time, 0.5 h before sleeping every night, with 10 mL yellow wine mixed with a small amount of warm boiled water. The dosage of other anti-osteoporosis drugs should not be changed. The drug was administered continuously for 2 weeks. The patients were followed up for 0, 3, 7 and 14 d, respectively, with a time window of ± 1 d. After treatment, according to the changes of visual analogue scale (VAS) score in each visit period, the curative effect was evaluated according to the improvement of pain degree. Serum pain media levels were tested between two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate of 60 patients in the treatment group was 91.7%. The total effective rate of 60 patients in the control group was 23.3%, which was significantly lower than that in the treatment group, and the difference between the two groups was statistically significant. The scores of pain before and after treatment in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). After 14 d of treatment, the levels of PGE₂, SP and 5-HT did not change significantly in the control group, but decreased significantly in the treatment group ($P < 0.01$). **Conclusion** The results of this study show that Yaotongning Capsule has a rapid onset and significant effect in relieving bone pain of senile osteoporosis.

Keywords: Yaotongning Capsule; senile osteoporosis; analgesia; TCM treatment; visual analogue scale

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量减低、骨组织微结构损坏, 导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病^[1], 是一种与增龄相关骨骼疾病, 随着年龄增长发病率增高^[2], 已被公认为严重的社会公共健康问题。属中医“骨痹”“骨痿”范畴。其最典型的临床表现为腰背或周身骨骼疼痛、脊柱变形和发生脆性骨折。快速、持久地抑制疼痛, 恢复生活能力是临床治疗老年性骨质疏松症的首选目标之一^[3]。然而口服西药止痛剂往往伴有明显消化道不良反应, 不被老年患者接受。中医在治疗骨痹疼痛方面主要以活血止痛为法兼补益肝肾。腰痛宁胶囊主要功效为消肿止痛、疏散寒邪、温经通络, 可广泛应用于气滞血瘀、寒湿凝滞的各类痛证。本研究发现腰痛宁胶囊联合碳酸钙 D₃ 片在治疗老年性骨质疏松症骨痛方面取得较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

观察对象为 2018 年 9 月—2019 年 12 月在陕西中医药大学附属医院骨伤科门诊治疗的老年性骨质疏松症患者 120 例, 其中男性 52 例, 女性 68 例, 年龄 65~80 岁, 平均年龄 (70.2±10.7) 岁; 病程长者 13 年, 最短 0.5 年, 平均病程 (4.6±3.0) 年。本研究获陕西中医药大学附属医院伦理委员会审议通过。

1.2 病例筛选

1.2.1 诊断标准 西医诊断标准参照 WHO 推荐的 OP 诊断标准和《中国人原发性骨质疏松症诊断标准》(试行)^[4], 以骨密度 (BMD) 低于峰值密度 M-1~2SD (均值减去 1~2 个标准) 为骨量减少; 低于 M-2SD 为骨质疏松。主要症状表现为腰背痛、骨痛, 疼痛 VAS 评分在 3~8 分。

中医诊断标准参照《中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则》^[5]制定。脾肾两虚兼血瘀型: 周身骨痛, 腰背酸软, 下肢萎软, 常易抽筋, 伴见肌肉枯萎瘦削, 行走困难, 全身乏力, 纳呆, 便溏, 舌体胖大, 边有齿痕, 舌质暗, 或有瘀点瘀斑, 苔白, 脉沉细。

1.2.2 纳入标准 (1) 符合老年性骨质疏松症诊断标准; (2) 年龄 65 岁至 80 周岁; (3) 骨质疏松程度, 既往有胸腰椎、桡骨远端、髌部脆性骨折史, 或者根据双能 X 线吸收测定法 (DXA) 测定骨密度值判断为中、重度者; (4) 符合中医肝肾不足、脾胃虚弱、瘀血阻络证辨证标准; (5) 自愿签署知情同意书。

1.2.3 排除标准 (1) 有甲状腺机能亢进、骨软化症、类风湿关节炎、多发性骨髓瘤等继发性骨质疏松症及其他严重合并症者; (2) 合并有心血管、脑血管、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者, ALT、AST ≥ 1.5 倍上限, Cr $\geq$ 正常值上限者; (3) 过敏体质或对多种药物过敏者; (4) 精神病或老年痴呆者; (5) 长期服用激素者; (6) 近 3 个月内参加过其他临床试验者; (7) 医生认为不适宜参加本项临床试验的患者。

1.3 药物

腰痛宁胶囊 (颈复康药业集团有限公司, 国药准字 Z13020898, 0.3 g $\times$ 20 粒/盒, 批号 720225); 碳酸钙 D₃ 片 (惠氏制药有限公司, 国药准字 H10950029, 每片含维生素 D 3 125 U, 碳酸钙 1.5 g, 30 粒/瓶, 批号 20180601)

1.4 分组及治疗方法

120 例患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组中男性 25 例, 女性 35 例, 平均年龄

为 (70.0±12.3) 岁, 平均病程为 (4.3±3.2) 年; 治疗组中男性 27 例, 女性 33 例, 平均年龄为 (70.4±11.8) 岁, 平均病程为 (4.8±2.7) 年。两组患者基线资料比较差异无统计学意义。

所有患者均接受相同的一般治疗, 疼痛剧烈的患者在急性期需卧床休息, 平衡翻身, 避免躯干扭曲。定时翻身, 拍击按摩背部, 鼓励患者咳嗽咳痰, 保持皮肤清洁, 干燥, 预防肺部感染和褥疮发生。每日适当晒太阳, 9:00~11:00、15:00~17:00 时这 2 个时段各选 1 h。

对照组患者仅采用基础药物治疗: 口服碳酸钙 D₃ 片, 每次 600 mg, 1 次/d, 睡前温水送服。

治疗组患者在对照组治疗的同时, 口服腰痛宁胶囊, 每次 4 粒, 每日 1 次。每晚临睡前 0.5 h 黄酒 10 mL 兑少量温开水送服。根据病情及体质情况, 可逐渐加量至 6 粒。降钙素类其他抗骨质疏松药物, 医师知情可不改变剂量的情况下继续使用。

连续用药 2 周, 入组前及入组后 3、7、14 d 各随访 1 次, 共 4 次, 时间窗±1 d。用药期间禁用激素及其他一切中西药止痛剂、理疗、针灸等治疗, 还应注意避免应用头孢类、硝咪唑类药物。监测血压; 对酒精过敏者应使用温开水送服。

1.5 疗效评价标准

按 WHO 疗效评价标准^[6], 显效 (CR): 疼痛分级标准下降 2 级; 有效 (PR): 疼痛分级标准下降 1 级; 无效 (NR): 疼痛分级标准无下降或上升。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 疼痛等级评定 采用疼痛视觉模拟评分法^[7] (visual analogue scale, VAS 法) 划定疼痛积分, VAS 法是将疼痛用一线段表示, 该线段分为 10 段, 0 为无痛, 1~3 为轻度疼痛, 4~6 为中度疼痛, 7~9 为重度疼痛, 10 为极度疼痛。让患者分别标出: ①休息时: 自发性疼痛程度。②触压痛: 中等力度检查患处疼痛程度。③活动痛: 骨骼受累处活动时疼痛程度。临床操作时注意需要对患者作详细的解释

工作, 告知其在线上标出能代表疼痛强度的点, 测量 0 到标出点的距离即为疼痛强度评分值。此方法简单易行, 相对比较客观, 而且敏感。每次就诊每位患者均测试 2 次, 分数取 2 次的平均值。

1.6.2 疼痛因子测定 采集患者的肘正中静脉血 5 mL, 运用放射免疫法测定血清前列腺素 E₂ (PGE₂)、P 物质 (SP) 和 5-羟色胺 (5-HT) 的水平。

1.7 不良反应观察

记录两组患者服药过程中出现的不良反应。

1.8 统计学分析

本研究所有数据均由 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.2 两组临床疗效比较

两组患者经 14 d 治疗后, 对照组显效 8 例, 有效 6 例, 总有效率为 23.3%; 治疗组显效 39 例, 有效 16 例, 总有效率为 91.7%。两组间总有效率差异具有显著性 ($P < 0.01$), 见表 1。提示, 治疗组与对照组相比, 加用腰痛宁胶囊口服治疗的骨质疏松患者疼痛症状显著缓解。

2.3 两组疼痛程度 VAS 评分比较

两组患者治疗前后疼痛程度 VAS 评分比较结果见表 2。对照组和治疗组各主症治疗前评分比较无统计学差异。分别治疗 3、7、14 d 后, 对照组患者的静息痛、触压痛和活动痛 VAS 评分较治疗前未见显著降低, 治疗组患者的静息痛、触压痛和活动痛 VAS 评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。另外, 治疗组患者的静息痛、触压痛和活动痛 VAS 评分均较对照组显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 表明治疗组患者的疼痛感较对照组明显降低。

2.4 两组患者治疗前后血清疼痛介质水平比较

两组患者治疗前后血清疼痛介质测定结果见表 3。治疗前, 对照组和治疗组患者的血清 PGE₂、SP 和 5-HT 的水平无显著差异。经 14 d 治疗后, 治疗组患者血清 PGE₂、SP 和 5-HT 的水平较同组治疗前水

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy between two groups

分组	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	8	6	46	23.3
治疗	60	39	16	5	91.7**

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表 2 两组各访视期 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)Table 2 Comparison of visual analogue scale of two groups at each visit period ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

分组	观察时间	静息痛VAS评分	触压痛VAS评分	活动痛VAS评分
对照	治疗前	7.24±0.89	5.53±1.55	5.85±0.45
	治疗3 d	6.97±2.06	5.15±0.93	5.98±2.13
	治疗7 d	6.93±0.65	4.74±0.88	4.98±1.94
	治疗14 d	6.83±1.29	4.56±0.99	4.04±1.38
治疗	治疗前	7.69±1.42	4.99±1.51	6.80±0.73
	治疗3 d	6.60±1.53*	3.18±1.04*	4.53±1.17*
	治疗7 d	5.13±0.85*	2.63±1.39*	3.33±1.25*
	治疗14 d	3.02±0.75***	1.93±0.59***	2.84±1.05***

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs before treatment; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs control group in the same period

表 3 两组患者治疗前后血清疼痛介质水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)Table 3 Comparison of serum pain media levels of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

分组	观察时间	PGE ₂ /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	SP/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	5-HT/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	118.23±9.55	223.37±15.77	0.67±0.11
	治疗后	112.56±8.49	215.82±16.13	0.66±0.12
治疗	治疗前	115.72±10.27	218.90±19.77	0.66±0.09
	治疗后	65.75±7.40***	122.28±17.54***	0.37±0.10***

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: ## $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs before treatment; ## $P < 0.01$ vs control group in the same period

平及对照组治疗后的同期水平均降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。提示腰痛宁胶囊可有效降低 OP 导致的疼痛。

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中,治疗组和对照组各有 3 例患者出现便秘,嘱患者晨起服用碳酸钙 D₃ 片后,便秘缓解。治疗组 1 例患者服药后出现头晕、血压增高,经询问系因患者自行服用腰痛宁胶囊加量至 7 粒,恢复 4 粒后血压正常、头晕消失,后继续坚持治疗。

3 讨论

原发性骨质疏松症(primary osteoporosis, POP)是 OP 中最常见的一种类型,典型临床表现为腰背酸痛、身高缩短、驼背、骨折等。老年人全身性骨骼退化,又是骨质疏松症高发人群。随着人口老龄化的增加,该病发病率明显上升,据国际骨质疏松基金会资料显示,我国骨质疏松的总患病率为 6.6%~19.3%,平均为 13%^[8]。我国 2013 年人口普查结果,超过 60 岁的老人约为 2.02 亿,推测至 2050 年,这一数字可能上升至 4 亿,其中骨质疏松症或骨密度低的患者将达到 2.12 亿^[9]。如此高的患病率,

加之老年患者特殊体质,为治疗带来了极大挑战。目前临床上主要分为一般治疗、基础治疗、药物治疗。一般治疗包括休息、适当日晒及功能锻炼;基础治疗主要是钙剂及维生素 D 的补充;药物治疗即抗骨质疏松药物治疗,急性期骨痛明显者对症应用止痛剂,包括环氧化酶抑制剂、非甾体抗炎药及阿片类止痛剂,虽能缓解,但作用无法持久,而且消化道刺激症状明显,无法长期使用。如何能快速、持久地抑制疼痛,恢复生活能力,已成为临床治疗老年性骨质疏松症需兼顾的首选目标。

中医没有“骨质疏松症”的病名,通过综合文献研究,中医将本病归属到“骨痿”“骨枯”“骨痹”等范畴,而将骨质疏松症归属“骨痿”范畴频次最高。“骨痿”一词首见于《黄帝内经》“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”。揭示了骨质疏松症发病机理责之于肾,肾主骨,肾精虚少,骨髓化源不足,不能营养骨髓而致骨髓空虚,必然发生骨质疏松。刘锐等^[10]根据经络学说及吴以岭《络病学》提出,散于骨组织周围,向骨髓渗透气血、贯通营卫的络脉称之为骨络,从“骨络”探讨骨质疏

松症的病因病机。骨络是骨骼的营养通路,这条通路不仅需要本身畅通无阻外,还需保证气血、津液充足才能使其发挥正常营养骨骼的功能。又由于老年人脏腑功能衰退,气血亏虚,气虚则无力推动血脉运行,因此老年骨质疏松症患者骨中络脉亏虚,具有骨络空虚和骨络瘀滞的特点,气虚血瘀,虚实夹杂是骨质疏松症迁延难愈的根本原因,也是其辨证常见中医证型。在治疗方面主张活血通络止痛为法。

腰痛宁胶囊临床广泛用于各类腰腿痛,其处方是在“九分散”基础上加减而来,为骨伤科常用方剂。方中重用马钱子,苦寒有大毒,具有较强的开通经络、透达关节、散寒除湿、消肿止痛作用。苍术健脾气、祛内外之湿邪;麻黄开腠理,以引邪外出;乳香、没药活血化瘀血,行气止痛;土鳖虫活血通络,散瘀止痛,辅以为臣。全蝎、僵蚕通经达络,搜骨间瘀滞,为佐。川牛膝补肝肾,强筋骨为使。诸药合用,共奏温经散寒、活血通络、消肿止痛之功。原说明书用于“寒湿瘀阻经络所致的腰间盘突出症、坐骨神经痛、腰肌劳损、腰肌纤维炎、风湿性关节炎痛,症见腰腿疼,关节痛及肢体活动受限者”,在用于治疗老年性骨质疏松症患者疼痛方面,其能开瘀结,通骨络,止痹痛,以达猛药起沉疴之效力,“骨痛明显者,用之正当时”。经临床试验发现,腰痛宁胶囊在缓解老年性骨质疏松症骨痛方面,起效快,疗效显著,14 d的疗程即可显著降低患者

的疼痛感,进一步采用血清放射免疫法检测患者疼痛相关因子,发现疼痛因子也显著降低。该临床发现为腰痛宁胶囊临床新用开拓了思路。

参考文献

- [1] Christiansen C. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis.[J]. *Osteop Inter*, 1987, 295(1): 914-915.
- [2] 曾朝辉,全 韩,赵金亮,等. 湖南省株洲市腰椎间盘突出症流行病学调查报告 [J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(12): 141-143.
- [3] 白成瑞,唐 海. 骨质疏松性脊柱骨折治疗的现状与展望 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(10):754-757.
- [4] 刘忠厚,杨定焯,朱汉民,等. 中国人原发性骨质疏松症诊断标准(试行)[J]. 骨质疏松杂志, 1999, 5(1): 1-3.
- [5] 中药新药临床研究指导原则 [S]. 2002.
- [6] 萨特思韦特. 临床疼痛学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004.
- [7] 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.
- [8] 李 冲,吕伟华,王亭亭,等. 1088 例医务人员骨质疏松的流行病学研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(10): 1217-1220.
- [9] 白璧辉,谢兴文,李鼎鹏,等. 我国近 5 年来骨质疏松症流行病学研究现状 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 253-258.
- [10] 刘 锐,伍娟娟. 从“骨络”探讨骨质疏松症的病因病机 [J]. 中医研究, 2010, 23(1): 11-12.