

郭氏中药治疗中度地方性氟骨症 X 线改变的随机对照试验

桑志成¹, 周卫¹, 张兆杰¹, 吴冠男¹, 郭培华², 王慧明¹, 司书文², 赵静², 郭士秀²

(1. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 2. 忻州氟骨症专科医院)

【摘要】 目的:观察中度地方性氟骨症患者骨骼损害的 X 线表现特点以及郭氏中药疗法治疗前后 X 线的变化情况。**方法:**2007 年 12 月至 2009 年 8 月, 采用区组随机化方法, 借助中央随机系统将 114 例中度氟骨症患者随机分为治疗组和对照组, 其中治疗组 60 例, 男 26 例, 女 34 例, 年龄 39~60 岁, 平均(51.68±4.98)岁; 对照组 54 例, 男 30 例, 女 24 例, 年龄 39~60 岁, 平均(52.15±4.86)岁。两组均采用基础治疗, 包括补充钙剂和汤药准备阶段。补充钙剂采用口服钙尔奇 D 600 mg, 每日 1 次, 连服 3 个月。汤药准备阶段服用调节胃肠功能, 促进消化吸收中药汤剂, 服用 3 d。治疗组药物采用郭氏马钱汤, 口服, 分 2 次服用, 每次 200 ml, 连续服用 8 周; 8 周后改服骨康宁胶囊, 规格为每粒 0.44 g, 每次 2 粒, 每日 3 次, 连续服用 4 周, 疗程为 12 周。治疗后随访 24 周, 总观察期 36 周。对照组药物采用汤药和胶囊安慰剂, 服药方法和疗程与治疗组相同。治疗结束后, 由 7 位骨科及放射学专家, 采用事先根据地方性氟骨症 X 线征象和分度标准(WS192-2008)设计的专家评价表(包括骨质硬化、骨质疏松软化、骨周关节改变及混合改变的发生和改变情况), 评价治疗前后 X 线的情况并进行统计处理。**结果:**地方性氟骨症的各种 X 线征象在 114 例中度氟骨症的 X 线片中均可见发生。骨质硬化: 前臂 4 例, 小腿 7 例, 骨盆 4 例, 腰椎 4 例; 骨质疏松软化: 前臂 23 例, 小腿 23 例, 骨盆 5 例, 腰椎 8 例; 混合改变: 前臂 6 例, 小腿 9 例, 骨盆 10 例, 腰椎 1 例; 骨周关节改变: 前臂 107 例, 小腿 47 例, 骨盆 28 例, 腰椎 19 例。对照组治疗前后各部位 X 线片上的各种表现对比均无变化。治疗组仅有 2 例在骨周及关节改变情况发生治疗前后的变化, 1 例表现为小腿骨间膜骨化情况较治疗前好转, 另 1 例表现为骨盆左髌臼外侧骨周增生消失。治疗组其余病例治疗前后各部位 X 线表现对比无变化。两组治疗前后 X 线变化情况的差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**郭氏中药疗法在氟骨症的放射学方面无明显改善作用。

【关键词】 X 线; 氟骨症; 中草药; 临床对照试验

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2010.05.020

X-ray analysis on 114 patients with moderate endemic skeletal fluorosis by treatment of Guo's Chinese herbal SANG Zhi-cheng, ZHOU Wei*, ZHANG Zhao-jie, WU Guan-nan, GUO Pei-hua, WANG Hui-ming, SI Shu-wen, ZHAO Jing, GUO Shi-xiu. *The Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

ABSTRACT Objective: To observe the X-ray features of bone damage in patients with moderate endemic skeletal fluorosis and the changes of X-ray after treatment with herbal therapy. **Methods:** From 2007.12 to 2009.8, 114 patients with moderate endemic skeletal fluorosis were randomly divided into treatment group and control group by central randomization system. There were 60 patients in treatment group including 26 males and 34 females, aged from 39 to 60 years with an average of (51.68±4.98) years; There were 54 patients in control group included 30 males and 24 females, aged from 39 to 60 years with an average of (52.15±4.86) years. Both treatment and control groups were treated with basic treatment including calcium supplementation and preparation stage with herb decoction. Patients were orally given 600 mg Caltrate everyday for calcium supplementation for 3 months. In preparation stage, patients were orally given herb decoction with the function of adjusting gastrointestinal function and promoting the digestion and absorption of herb decoction for 3 days. Patients in treatment group were orally given Guo's Maqian decoction (200 ml, twice daily) for 8 weeks. Eight weeks later, Guo's Maqian decoction was replaced by Guokangning capsule (0.44 g per capsule, 2 capsules, three times daily) for 4 weeks. The treatment course lasted 12 weeks. The time for followed-up after treatment was 24 weeks. When the treatment finished, 7 experts on orthopaedics and radiology evaluated and statistically analyzed the X-ray features pre and post treatment, using expert evaluation scale (including the appearance and changes of osteosclerosis, osteoporosis softening, joint changes close to the bone and mixed changes) designed referring endemic skeletal fluorosis X-ray findings and sub-degree standard(WS192-2008). **Results:** All X-ray features of endemic skeletal fluorosis appeared in the X-ray of the 114 patients with moderate endemic skeletal fluorosis. Osteosclerosis: 4

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划课题“郭氏疗法治疗中度氟骨症的疗效与安全性评价”(编号: 2006BAI04A09)

通讯作者: 周卫 Tel: 010-84739099

cases in forearm, 7 in calf, 4 in pelvis, 4 in lumbar vertebrae; Osteoporosis and bone softening: 23 cases in forearm patients, 23 in calf, 5 in pelvis, 8 in lumbar vertebrae; Mixed changes: 6 cases in forearm, 9 in calf, 10 in pelvis, 1 in lumbar vertebrae patients; Joint changes: 107 cases in forearm, 47 in calf, 28 in pelvis, 19 in lumbar vertebrae. There were X-ray no changes before and after the treatment in all of parts in control group. In treatment group, there were only 2 patients showed extraperiostealin and joint changes after the treatment, in which one showed better ossification of interosseous membrane of leg and another one showed disappearance of the lateral hyperplasia of the left pelvic acetabulum. There were no changes between before and after treatment in X-ray of all parts in the rest patients of the treatment group. There was no significant difference between before and after treatment in both groups ($P>0.05$). **Conclusion:** There is no obvious improvement in radiology of patients with skeletal fluorosis treated by Guo's therapy.

Key words X-rays; Osteofluorosis; Drugs, Chinese herbal; Controlled clinical trials

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2010, 23(5): 379-382 www.zggszz.com

地方性氟骨症是慢性氟中毒的特征性病变之一,是摄氟过量而蓄积体内,在一系列发病因素的综合作用下,引起以骨重建过程紊乱为主要病理特征的慢性代谢性骨病。其发病机制是过量氟进入人体后影响钙的代谢和成骨的过程,引起全身骨骼及周围软组织病变。以往研究证实郭氏疗法对中度地方性氟骨症的症状体征具有一定的改善作用^[1-3],但其对氟骨症患者的 X 线改变的影响研究较少。本文重点观察中度地方性氟骨症患者骨骼损害的 X 线表现特点及郭氏中药疗法治疗前后 X 线变化情况。

1 资料与方法

1.1 临床资料和分组方法 研究对象来自山西忻州,临床证实为中度地方性氟骨症的患者 120 例。2007 年 12 月至 2009 年 8 月,采用区组随机化方法,借助中央随机系统(南京中医药大学附属医院临床研究数据采集和管理系统)产生 120 例受试者所接受处理(治疗组和对照组)的随机安排,即列出流水号为 001~120 所对应的治疗分配,随机分为治疗组和对照组。治疗后脱落 6 例,最终纳入研究 114 例,其中男 56 例,女 58 例。治疗组 60 例,男 26 例,女 34 例,年龄 39~60 岁,平均(51.68±4.98)岁;对照组 54 例,男 30 例,女 24 例,年龄 39~60 岁,平均(52.15±4.86)岁。两组年龄、性别、病程及改水后水氟含量构成差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(见表 1)。

表 1 两组间性别、年龄、病程及改水后水氟含量比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of gender, age, course and content of water fluorine($\bar{x}\pm s$)

组别	病例数 (例)	性别(例)		平均年龄 (岁)	病程(年)	改水后水氟 含量(mg/L)
		男	女			
治疗组	60	26	34	51.68±4.98	8.12±6.12	2.62±0.95
对照组	54	30	24	52.15±4.86	7.00±4.93	2.58±0.98
检验值		1.699(χ^2)		0.46(t)	1.08(t)	0.22(t)
P		0.192		0.644	0.283	0.827

1.2 诊断、纳入和排除标准 诊断标准:诊断及分度

标准均采用地方性氟骨症诊断标准(WS192-2008)^[4]。纳入标准:①符合氟骨症的诊断标准,临床分度为中度;②年龄 25~60 岁;③能接受住院治疗观察;④知情同意,志愿受试。排除标准:①骨关节炎、风湿性关节炎、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎患者;②孕妇及哺乳期妇女;③精神类疾病患者;④已知对马钱子过敏者;⑤入组前 1 个月内曾服用与氟骨症治疗有关的药物(非甾体类抗炎药物、皮质激素或含马钱子类中药等);⑥有严重的心、肝、肺、肾、血液等或影响其生存的严重疾病如肿瘤或艾滋病;⑦肾功能异常;⑧ ALT>2 N (N 为正常值上限);⑨有临床意义的心电图异常;⑩胸片提示有感染、结核或肿瘤者;⑪居住地仍为氟中毒重病区(水氟含量>3.9 mg/L);⑫正在参加其他药物临床试验的患者。

1.3 治疗方法 两组均采用基础治疗,包括补充钙剂和汤药准备阶段。补充钙剂采用口服钙尔奇 D 600 mg,每日 1 次,连服 3 个月。汤药准备阶段服用调节胃肠功能,促进消化吸收中药汤剂,服用 3 d。方剂:黄芪 30 g,党参 18 g,白术 12 g,茯苓 15 g,神曲 15 g,鸡内金 10 g,莱菔子 10 g。治疗组药物采用郭氏马钱汤,口服,分 2 次服用,每次 200 ml,连服 8 周。8 周后改服骨康宁胶囊,规格每粒 0.44 g,每次 2 粒,每日 3 次,连续服用 4 周,疗程为 12 周。治疗后随访 24 周,总观察期 36 周。对照组药物采用汤药处方和胶囊安慰剂。汤剂(郭氏马钱汤)处方:制马钱子 0.4~1.2 g,红花 9 g,黄芪 30 g,续断 15 g,当归 12 g,地龙 9 g,僵蚕 9 g。使用郭氏马钱汤处方,马钱子起始剂量为 0.4 g,每 2 天增加 0.05 g(其余药物剂量不变),直至患者出现治疗反应(如微微汗出、舌僵、紧束感、肌肉轻微抽搐等)。将此汤剂中的马钱子剂量减去 0.05 g 即为郭氏马钱汤处方马钱子治疗剂量。于次日开始使用含马钱子治疗剂量的郭氏马钱汤。马钱子最大剂量不能超过 1.2 g(所用饮片均从山西忻州药业集团购进)。骨康宁胶囊制剂,每粒净重 0.3 g,各成分相当于含生药制马钱子粉 0.42 g,含续断

0.166 5 g, 红花 0.111 g, 当归 0.111 g, 生黄芪 0.333 g, 地龙 0.111 g (山西省亨瑞达制药有限公司生产, 批号: 晋药制字 JZ20070024)。

1.4 观察指标与方法 观察指标为中度地方性氟骨症的 X 线征象以及腰椎、骨盆、前臂及小腿治疗前后 X 线表现变化。采用专家分别评价汇总结果判定, 具体方法: 事先根据地方性氟骨症 X 线征象和分度标准(WS192-2008)设计专家评价表, 内容包括上述 4 个部位的骨质硬化、骨质疏松软化、骨周及关节改变、混合改变(骨转换)情况以及治疗前后分为改善、无变化和加重的三级变化情况。由 7 位骨科及放射学专家根据 114 例中度氟骨症患者的腰椎、骨盆、前臂及小腿治疗前后 X 线表现分别进行评价并填写评价表, 然后将评价表中的内容分别进行统计, 以超过 4 名专家评价一致者认定为最终结果。最后分别统计 114 例中度氟骨症患者的治疗前 X 线表现情况以及治疗前后的变化情况。

1.5 统计处理方法 采用 SAS 6.12 统计软件, 对治疗前 114 例中度地方性氟骨症 X 线征象评价结果, 如骨质硬化、骨质疏松软化、骨周关节改变及混合改变的发生情况, 采用描述性统计方法。对两组中度地方性氟骨症治疗前后 X 线改变情况比较, 采用 Fisher exact test (2-Tail) 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前 X 线征象评价结果 地方性氟骨症的 X 线征象在 114 例中度氟骨症的 X 线片中均可见发生, 但骨质疏松软化和骨周及关节改变的征象最为明显(见图 1-2), 尤其是前臂和小腿的骨质疏松和骨周及关节改变发生率明显高于骨盆和腰椎。

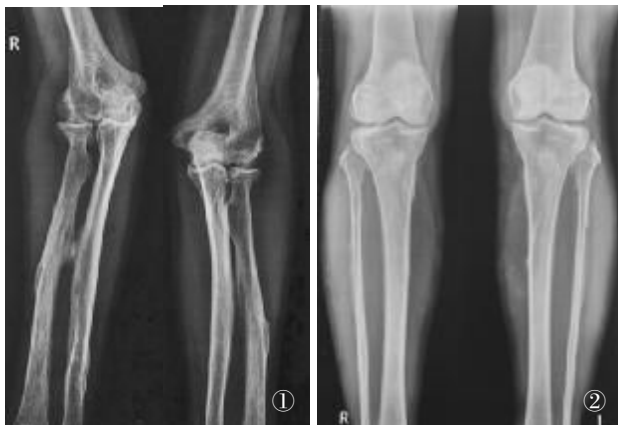


图 1 女, 51 岁, 前臂骨质疏松和骨间膜骨化 图 2 女, 59 岁, 胫骨近端骨斑、腓骨中段骨化及膝关节退变

Fig.1 A 51-year-old female patient, X-rays showed the osteoporosis and ossification of the interosseous membrane of forearm Fig.2 A 59-year-old female patient, X-rays showed the ossification of the middle part of fibula and degenerative change of knee

2.1.1 骨质硬化 在本组放射学表现中发生率最低。小腿最多, 为 7 例, 占 6.14%, 主要表现为小腿胫骨近段砂砾样骨结构和骨斑, 个别病例出现细密骨小梁部分融合和粗骨征(见图 2)。前臂、骨盆和腰椎各 4 例, 占 3.50%。主要表现为前臂可出现粗大稀少骨小梁, 髌骨和腰椎出现象牙质样骨硬化等。

2.1.2 骨质疏松软化 发生率较高, 但主要为骨质疏松。其中前臂和小腿最多, 均为 23 例, 占 20.18%, 主要表现为普遍性骨质疏松(见图 1)。骨质软化发生较少, 主要为前臂和胫骨弯曲变形等。

2.1.3 骨周及关节改变 发生率最高, 尤其是前臂 107 例, 占 93.86%, 主要表现为桡骨嵴增大、边缘硬化、表面粗糙、骨间膜骨化明显(见图 1), 肘关节明显退行性改变。小腿发生率次之, 为 47 例, 占 41.23%, 主要表现为骨间膜骨化成幼芽破土征和膝关节明显退行性改变等(见图 2)。骨盆为 28 例, 占 24.56%, 腰椎为 19 例, 占 16.67%, 两者主要表现为髌嵴和闭孔附着的筋膜等软组织骨化, 腰椎的前后纵韧带和黄韧带骨化等。

2.1.4 混合改变(骨转换) 发生率较低。骨盆为 10 例(8.77%), 骨盆主要表现为骨盆密度既显增高又显软化变形等。小腿 9 例(7.89%), 前臂 6 例(5.26%), 小腿主要表现为胫骨干骺端硬化带和骨小梁结构明显紊乱、模糊, 前臂表现为旋前圆肌附着处骨皮质松化等。腰椎仅有 1 例(0.88%), 表现为腰椎骨质硬化和疏松并存。各部位具体 X 线征象见表 2。

表 2 114 例中度地方性氟骨症 X 线征象发生频数(例)

Tab.2 Occurrence frequency of the X-ray findings on 114 patients with moderate endemic skeletal fluorosis(case)

部位	例数	骨质硬化	骨质疏松软化	混合改变	骨周关节改变
前臂	114	4	23	6	107
小腿	114	7	23	9	47
骨盆	114	4	5	10	28
腰椎	114	4	8	1	19

2.2 治疗前后 X 线改变情况 治疗前后, 经专家评价统计发现, 对照组治疗前后各部位 X 线片各种表现对比均无变化。治疗组仅有 2 例在骨周及关节改变情况发生治疗前后的变化, 1 例表现为小腿骨间膜骨化情况较治疗前好转, 另 1 例表现为骨盆左髌臼外侧骨周增生消失。其余治疗组治疗前后各部位 X 线片各种表现对比也无变化。经比较, 两组治疗前后 X 线变化情况差异无统计学意义(见表 3)。

3 讨论

3.1 忻州地区中度地方性氟骨症的 X 线特点 地方性氟骨症的主要 X 线征象是全身骨骼不同程度硬化, 可表现为骨质疏松、骨质软化, 并出现骨关节、

表 3 两组中度地方性氟骨症治疗前后 X 线改变情况(例)
Tab.3 The changes before and after treatment of X-ray findings of two groups of moderate endemic skeletal fluorosis (case)

分组	例数	改善	无变化	加重
治疗组	60	2	58	0
对照组	54	0	54	0

注:经 Fisher exact test (2-Tail)分析, $P=0.497>0.05$

Note: Analyzed by Fisher exact test (2-Tail), $P=0.497>0.05$

周围韧带钙化、骨间膜钙化、脊柱、骶髂关节等呈炎性改变。本研究对象均来自于山西忻州高氟区,并长时间居住于高氟区,加之当地经济条件较差导致饮食及营养状况不良,钙、维生素及矿物质等摄入减少,引起激素等机体内环境的改变可出现地方性氟骨症的各种 X 线征象。但由于当地水氟含量相对不高,加之患者经济及营养状况欠佳,所以骨质疏松和骨周关节改变发生率相对较高。

氟骨症时全身骨骼均可波及,虽然不同部位骨损害表现形式基本相同,但是在不同部位骨骼改变也是有区别的,而且损害程度也不一定平行^[5]。有报道以骨盆改变较为显著,因此骨盆是诊断氟骨症的首选部位^[6]。以往的研究认为中轴骨具有较多的松质骨,血运丰富,代谢旺盛,氟化物的沉积更多,因而中轴骨发生骨损害更明显^[7]。但本组病例研究表明,114 例患者 4 个部位均有不同程度骨关节损害的放射学异常表现,以四肢出现损害(骨质疏松软化、骨周关节改变)的频率最高。而且发现骨周改变主要表现为脊柱及四肢关节有退变,韧带、骨间膜及肌腱附着处常有不同程度的钙化,可能由于氟磷灰石沉积和研究对象多属农民过度活动有关;而骨质疏松可能由于四肢骨转换慢,氟磷灰石形成慢以及研究对象中女性患者绝经等所致。以上发现与以上临床资料吻合,也提示四肢改变在经济落后地区地方性氟骨症诊断中有一定临床诊断价值,应将四肢 X 线片列为常规检查部位之一。

3.2 郭氏疗法对中度氟骨症 X 线征象的影响 中药治疗地方性氟骨症疗效肯定^[8],但以往研究主要

集中在改善症状和体征上,对 X 线的改变很少研究。曾有报道复方硼砂片治疗 2~3 个月前后比较,X 线检查未见明显变化,但前臂 BMD 测定可发现有所好转,提示 BMD 测定比 X 线检查对评价短期内骨量变化更为敏感,是反映骨代谢状况的一个可靠定量指标^[9]。本研究所用郭氏马钱汤,是根据中医理论,针对氟骨症引起的气血亏虚及血瘀气滞等症候,采用制马钱子止痛,红花、当归活血化瘀,续断、地龙、僵蚕滋补肝肾、祛风通络,黄芪补气为主进行组方,对缓解氟骨症的临床症状具有较好效果。其中的当归、红花等药已被证实均具有抗氧化作用^[10]。但从研究结果看,治疗前后 X 线征象无明显变化,提示郭氏疗法对氟骨症的放射学改变方面无明显改善作用。可能氟骨症属于慢性代谢性疾病,研究对象病史相对较长,许多病理改变无法在短期内完全逆转。此外,本研究随访时间相对较短,长期的结果有待于今后继续深入进行。

参考文献

- [1] 王慧明,周卫,郭培华,等. 郭氏马钱汤对中度氟骨症肘、膝关节屈伸运动的影响. 国际中医中药杂志,2009,31(3):212-214.
- [2] 张兆杰,周卫,郭培华,等. 中药改善地方性氟骨症患者症状和能力的临床观察. 北京中医药杂志,2009,28(1):41-43.
- [3] 张兆杰,周卫,郭培华,等. 中药改善地方性氟骨症患者体征的临床观察. 北京中医药杂志,2009,28(7):524-525.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 地方性氟骨症诊断标准 (WS192-2008). 北京:人民卫生出版社,2008. 8.
- [5] 李亨祥,张华芳,种冠峰. 氟骨症 X 线摄影方法在诊断中的应用价值. 中国公共卫生,2003,19(3):317-318.
- [6] 刘文亚,木合拜提,邢艳,等. 地方性氟骨症 X 线征象. 中国医学影像技术,2005,21(5):769-771.
- [7] 姜昭伦,吴海江. 地方性氟中毒人体损伤 143 例氟骨症临床 X 线报告. 实用放射学杂志,1997,13(7):420-421.
- [8] 刘祖发,周卫. 氟骨症中医治疗的临床概况. 中国骨伤,2007,20(8):581-582.
- [9] 樊继援,梁雪萍,尹滩,等. 地方性氟骨症硼砂制剂治疗前后骨矿密度和血尿氟变化. 中国地方病学杂志,1995,14(1):28-30.
- [10] 张传强,哈斯苏荣,关红,等. 五种抗氟中草药复方的药效比较研究. 实验动物科学,2007,24(2):14-17.

(收稿日期:2010-02-23 本文编辑:连智华)

本刊关于作者姓名排序的声明

凡投稿本刊的论文,其作者姓名及排序一旦在投稿时确定,在编排过程中不再作改动,特此告知。

《中国骨伤》杂志社