

“补肾还精方”治疗老年衰弱综合征 47 例临床研究

孙 粼 陈 川 陈久林 吴蓓玲 齐 真 赵红彬

(上海市中医老年医学研究所, 上海 200031)

摘要 目的:观察自拟补肾还精方治疗老年衰弱综合征肾气虚证、肾精亏虚证的临床疗效。方法:将100例老年衰弱综合征肾气虚证、肾精亏虚证患者随机分为治疗组与对照组,每组50例,治疗组最终完成47例,对照组最终完成48例。治疗组予补肾还精方颗粒剂口服,对照组予含5%补肾还精方成分的安慰剂颗粒剂口服,2组疗程均为12周。观察并比较2组患者治疗前后Fried衰弱表型(FP)量表评分、衰弱分期、肌肉功能(步行速度、握力)、中医证候积分等变化情况,并评估临床疗效。结果:治疗后治疗组患者FP量表评分、中医证候积分(主症积分、次症积分、总积分)均较本组治疗前明显降低($P < 0.05$),且明显低于同期对照组($P < 0.05$)。根据衰弱分期,治疗后治疗组出现衰弱(包括衰弱前期、衰弱期)的例数占比为48.94%,明显低于本组治疗前的100%和对照组治疗后的93.75%($P < 0.05$)。治疗后治疗组患者步行速度、握力等肌肉功能指标均较本组治疗前明显升高($P < 0.05$),且明显高于同期对照组($P < 0.05$)。治疗后治疗组中医证候总有效率为89.36%,明显高于对照组的14.58%($P < 0.05$)。2组患者在治疗过程中均未发生恶心呕吐、腹泻、皮疹等明显的不良事件,血常规、肝肾功能等指标均未出现异常。结论:补肾还精方能显著改善肾气虚证、肾精亏虚证老年衰弱综合征患者的衰弱症状,改善肌肉功能,临床疗效显著,且安全性高,值得进一步研究。

关键词 衰弱综合征;老年人群;补肾还精方;肾精亏虚证;肾气虚证;肌肉功能

基金项目 上海市卫生健康委员会科研课题(20204Y0405)

衰弱综合征是指由于年龄的增大,多个生理系统逐渐衰退导致生理储备功能下降和抗应激能力降低,引起的一系列不良健康状态^[1],在老年人中较为常见。老年衰弱综合征可增加老年人跌倒、伤残事故等不良事件的发生,对身心健康造成严重不良影响,进而增加死亡风险^[2-3]。有研究表明,全球社区60岁以上老人衰弱综合征的发生率在13.6%以上^[4]。因此,预防和治疗老年衰弱综合征尤为重要。中医认为,老年衰弱综合征病因责之气、血、

阴、阳亏虚及五脏亏损,尤以肾虚为甚,临床常见证型为肾气虚证、肾精亏虚证,病机为肾气、肾精生化失源,精气不足,久虚致衰,故防治老年衰弱征的关键在于补肾益精。“补肾还精方”是上海市名中医林水森教授经验方“还精煎”的精简优化方,功效为补肾益精^[5]。本研究观察了补肾还精方对肾气虚证、肾精亏虚证老年衰弱综合征患者Fried衰弱表型(FP)量表评分、衰弱分期、肌肉功能等的影响,并与安慰剂对照组进行疗效比较,现报道如下。

- [17] 郭杨,马勇,董维,等.骨质疏松与中医体质的相关性[J].中国老年学杂志,2016,36(24):6211.
- [18] 袁韩涛,李四波.补肾活血汤对骨质疏松性股骨颈骨折术后愈合的临床疗效观察[J].广州中医药大学学报,2020,37(4):612.
- [19] 徐虹,高志妹.浅析中药浓煎剂特点及临床推广应用[J].内蒙古中医药,2017,36(7):80.
- [20] 岳志军,姜自伟,李紫阁,等.基于网络药理学和分子对接探讨补肾活血汤“从虚从瘀”治疗骨质疏松症的分子机制[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(4):542.
- [21] 胡流超,罗毅文,程英雄,等.补肾活血汤通过Runx2/Osterix促进骨质疏松模型大鼠的骨折愈合[J].中国组织工程研究,2019,23(11):1717.

- [22] 麦文秀,谢雨欣,张钰玲,等.补肾活血汤防治骨质疏松症的作用机制[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(5):660.

- [23] 《中国骨质疏松杂志》骨代谢专家组,《中国骨质疏松杂志》社.骨代谢生化指标临床应用专家共识(2023修订版)[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(4):469.

第一作者:田宁晟(1999—),男,硕士研究生在读,研究方向为中医骨伤科疾病的临床研究。

通讯作者:李志伟,医学博士,主任医师,硕士研究生导师。fsyy00797@njucm.edu.cn

修回日期:2023-12-15

编辑:吴宁

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2020年1月至2022年3月上海南翔、四团、桃浦3个社区卫生服务中心收治的肾气虚证、肾精亏虚证老年衰弱综合征患者100例,按随机数字法随机分为治疗组与对照组,每组50例。治疗组未按照规定服药脱落3例,最终完成47例;对照组未按照规定服药脱落2例,最终完成48例。治疗组男19例,女28例;年龄64~87岁,平均年龄(72.51±2.28)岁;平均FP量表评分1(0.00,1.00)分。对照组男23例,女25例;年龄61~82岁,平均年龄(71.70±2.85)岁;平均FP量表评分1(1.00,1.75)分。2组患者性别、年龄、FP量表评分等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经上海市中医老年医学研究所合署办公单位上海龙华医院伦理委员会审核批准(2018LCSY035),并在社区卫生服务中心实施。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照FRIED L P团队^[1]提出的FP量表进行衰弱诊断。量表包括非主动的体质量减轻(1年内体质量降低 $>5\%$)、握力低、行走速度减慢、身体活动量降低和疲劳感等5项内容,总分为5分,根据有、无分别计1、0分。总分1~2分为衰弱前期, ≥ 3 分为衰弱期。

1.2.2 中医辨证标准 参照陈川团队^[6]采用Delphi法制定的老年人五脏虚证制定肾气虚、肾精亏虚证中医辨证标准。肾气虚证:腰膝酸痛,足痿无力,小便频短,易尿失禁,牙齿松脱。肾精亏虚证:腰膝酸痛,耳鸣或耳聋,头晕目眩,牙齿松脱,发脱眉落,健忘,足痿无力,动作迟缓,神识呆钝。满足3项即可辨为肾气虚或肾精亏虚证。

1.3 纳入标准 符合衰弱综合征衰弱期、衰弱前期西医诊断标准和肾气虚或肾精虚证中医辨证标准;年龄 ≥ 60 周岁;上海市户籍,并在本项目实施的社区长期居住(超过5年);愿意参加本研究,并签署治疗知情同意书。

1.4 排除标准 躯体功能因中风、帕金森病、肿瘤、骨折等疾病或受残疾影响者;患精神分裂症、抑郁症、焦虑症等精神疾病并依赖药物控制者;痴呆,或有明显认知功能障碍(四分法画钟试验计分为0~1分者),不能配合完成评估者。

1.5 脱落标准 未按照规定服药者;治疗期间出现严重不良反应者。

2 治疗方法

2组患者均进行健康宣教、康复锻炼指导。有基础疾病者,按原有治疗方案继续治疗。

2.1 治疗组 予补肾还精方中药颗粒剂(江阴天江药业有限公司生产)口服。药物组成:熟地黄15g,菟丝子10g,沙苑子10g,锁阳10g,酒女贞子10g,桑椹10g。每日1剂,分早晚2次开水冲服。

2.2 对照组 予含5%补肾还精方成分的安慰剂颗粒(江阴天江药业有限公司生产)口服。每日1剂,分早晚2次开水冲服。

2组疗程均为12周。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 FP量表评分及衰弱分期情况 比较2组患者治疗前后FP量表评分及衰弱期、衰弱前期分布情况,衰弱例数占比(%)=[(衰弱前期例数+衰弱期例数)/总例数] $\times 100\%$ 。

3.1.2 肌肉功能指标 比较2组患者治疗前后步行速度、握力等肌肉功能指标变化情况。步行速度采用天福秒表计时器(型号PC396)测量:记录受试者以平常的步行速度和步态向前直行4m需要的时间。握力采用CAMRY+数字握力计(型号EH101)测量:受试者站立,两脚自然分开与肩同宽,双臂自然下垂,一手持握力计全力握紧,保持3s,左右手交替各握2次,取最大值。

3.1.3 中医证候积分 于治疗前后对2组患者进行中医证候评分。主症(肾气虚证:腰膝酸痛,足痿无力,小便频短;肾精虚证:腰膝酸痛,耳鸣或耳聋,头晕目眩)按照严重程度轻、中、重分别计1、3、5分;次症(肾气虚证:尿易失禁,牙齿松脱;肾精虚证:牙齿松脱,发脱眉落,健忘,足痿无力,动作迟缓,神识呆钝)按照严重程度轻、中、重分别计0、1、3分。中医证候总积分为主症、次症积分之和。

3.1.4 药物相关不良反应 观察2组患者治疗过程中是否出现与治疗药物相关的血常规、肝肾功能异常,有无出现恶心呕吐、腹胀、腹泻、皮疹等不良反应。

3.2 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]制定疗效判定标准。显效:腰膝酸痛、无力等症状显著改善,中医证候总积分较治疗前减少 $\geq 70\%$;有效:腰膝酸痛、无力等症状有所改善,中医证候总积分减少 $\geq 30\%$ 、 $< 70\%$;无效:腰膝酸痛、无力等症状无改善甚至加重,中医证候总积分减少 $< 30\%$ 。总有效率(%)=[(显效例数+有效例数)/总例数] $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。计数资料用例或百分比表示,采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料使用均值 \pm 标准差

($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用独立样本 t 检验,组间比较采用配对 t 检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 $[M(P25, P75)]$ 表示,组内比较采用配对样本秩和检验,组间比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后FP量表评分、衰弱分期情况比较 治疗前2组患者FP量表评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后治疗组FP量表评分较本组治疗前明显降低($P < 0.05$),且明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗前2组患者衰弱例数占比组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后治疗组衰弱例数占比较本组治疗前明显降低($P < 0.05$),且明显低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 治疗组与对照组患者治疗前后FP量表评分、衰弱分期情况比较

组别	例数	时间	FP量表评分 [M(P25, P75)]/分	衰弱分期			衰弱例数占比/%
				无衰弱/例	衰弱前期/例	衰弱期/例	
治疗组	47	治疗前	1.00(0, 1.00)	0	44	3	100
	47	治疗后	0(0, 1.00) [#]	24	23	0	48.94 [#]
对照组	48	治疗前	1.00(1.00, 1.75)	0	47	1	100
	48	治疗后	1.00(1.00, 2.00)	3	43	2	93.75

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

3.4.2 2组患者治疗前后肌肉功能指标比较 治疗前2组患者步行速度、握力比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组治疗后上述指标较本组治疗前明显升高($P < 0.05$),且明显高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后肌肉功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	步行速度/(m/s)	握力/kg
治疗组	47	治疗前	0.87±0.19	25.77±8.16
	47	治疗后	1.05±0.24 [#]	30.58±9.23 [#]
对照组	48	治疗前	0.92±0.20	28.01±9.88
	48	治疗后	0.93±0.23	26.84±8.47

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

3.4.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗前2组患者中医证候主症、次症积分及总积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗组治疗后上述积分均较本组治疗前明显降低($P < 0.05$),且明显低于对照组治疗后($P < 0.05$)。见表3。

3.4.4 2组患者中医证候疗效比较 治疗后治疗组中医证候总有效率为89.36%,对照组为14.58%,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表3 治疗组与对照组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

组别	例数	时间	主症积分	次症积分	总积分
治疗组	47	治疗前	12.98±2.17	6.53±3.04	19.51±2.96
	47	治疗后	5.60±2.08 [#]	3.34±2.34 [#]	8.94±3.47 [#]
对照组	48	治疗前	13.58±1.30	6.65±2.72	20.23±2.32
	48	治疗后	12.54±2.58	5.81±2.23	18.35±3.39

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4 治疗组与对照组患者中医证候疗效比较

组别	例数/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗组	47	3	24	15	5	89.36 [#]
对照组	48	0	3	4	41	14.58

注:与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3.5 不良反应发生情况 2组患者在治疗过程中均未出现恶心呕吐、腹泻、皮疹等明显的不良事件,血常规、肝肾功能等指标均无异常。

4 讨论

衰弱综合征被认为是体内稳态储备减少,机体对内源性或外源性刺激的易损性增加的一种临床状态^[8],而这种易损性会给身体带来极大的负面健康风险。目前,对于衰弱的发病机制并无确切的论断,有研究表明衰弱的发生与慢性炎症、免疫功能失调、神经内分泌相关^[9-10]。步行速度慢、握力低是老年衰弱综合征主要临床症状,也是在老年衰弱综合征人群中需治疗的重要临床表现。衰弱前期为介于健康和衰弱的过渡阶段,为延缓老年失能的重要窗口。研究发现,衰弱期、衰弱前期均有可逆性^[11],而早期干预衰弱前期能提高健康逆转率和防止进入衰弱期^[12]。

肾为先天之本,一身阴阳之根本,肾藏精,肾精亏虚、肾气不足则五脏气血津液生化乏源,古有“五脏之虚,穷必及肾”之论述。《素问·通评虚实论》提出“精气夺则虚”,精生髓,髓充骨,肾虚则髓减骨枯,骨软无力则易跌倒。由此可知,肾精亏虚是老年衰弱综合征的主要病机,《中医内科临床诊疗指南·老年衰弱(制定)》^[13]将肾精亏虚列为老年衰弱综合征首位常见证候,治疗当以补肾填精之法为要。“补肾还精方”中熟地黄补血滋阴、益精填髓,为君药。菟丝子具有补益肝肾、固精助阳之功,药理学研究发现其具有延缓衰老、抗脑缺血、抗骨质疏松、降血糖和血脂、提高免疫等作用^[14];锁阳补肾阳、益精血,与菟丝子共为臣药。沙苑子补肾助阳、养肝明目,女贞子

滋阴补肾,桑椹滋阴补血、生津润燥,三者共为佐药。全方具有肝肾同治、平补阴阳等特点。

肌肉功能下降是老龄化的重要表现之一,其中步行速度、握力是判断肌肉功能的主要检测指标。有研究认为步行速度是功能性能力和健康的重要标志^[15],而步行速度减慢是预测老年衰弱的重要指标^[16]。握力测试对增龄性骨骼肌减少症的发病率具有较好的检测作用,握力可作为肌肉力量的客观度量^[17]。研究表明,握力与老年身体功能密切相关,且与年龄呈负相关^[18]。本研究结果表明,补肾还精方能显著降低肾气虚证、肾精亏虚证老年衰弱综合征患者FP量表评分及中医证候总积分,明显减少衰弱期、衰弱前期例数,并显著改善步行速度、握力等肌肉功能指标,临床疗效显著,且安全性高。其可能的机制是补肾还精方通过改善老年衰弱综合征患者肾藏精生髓充骨的功能,使骨骼和肌肉更加坚固有力,提升了躯体机能。

本研究样本量有限,随访周期较短,下一步拟扩大样本量进行远期疗效观察,并对补肾还精方的药理作用机制进行深入探讨,为本治疗方法提供更多科学依据。

参考文献

- [1] FRIED L P, FERRUCCI L, DARER J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004, 59 (3): 255.
- [2] KOJIMA G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis[J]. *Disabil Rehabil*, 2017, 39 (19): 1897.
- [3] KOJIMA G, ILIFFE S, WALTERS K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Age Ageing*, 2018, 47 (2): 193.
- [4] OFORI-ASENSO R, CHIN K L, MAZIDI M, et al. Global incidence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2 (8): e198398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8398.
- [5] 陈川. 林水森“还精”学术思想初探[J]. *中医文献杂志*, 2012, 30 (3): 30.
- [6] 陈川, 申定珠, 吴蓓玲, 等. 老年人五脏虚证基本证型主要症状Delphi法专家调查[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41 (9): 1049.
- [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: 388.
- [8] CESARI M, CALVANI R, MARZETTI E. Frailty in older persons[J]. *Clin Geriatr Med*, 2017, 33 (3): 293.
- [9] SAYED N, HUANG Y X, NGUYEN K, et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging[J]. *Nat Aging*, 2021, 1: 598.
- [10] PILLATT A P, SILVA B D, FRANZ L B B, et al. Muscle, endocrine, and immunological markers of frailty in older people[J]. *Exp Gerontol*, 2021, 151: 111405. doi: 10.1016/j.exger.2021.111405.
- [11] FROST R, BELK C, JOVICIC A, et al. Health promotion interventions for community-dwelling older people with mild or pre-frailty: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17 (1): 157.
- [12] MAZYA A L, GARVIN P, EKDAHL A W. Outpatient comprehensive geriatric assessment: effects on frailty and mortality in old people with multimorbidity and high health care utilization[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2019, 31 (4): 519.
- [13] 衡先培, 杨柳清. 中医内科临床诊疗指南·老年衰弱(制定)[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35 (8): 4030.
- [14] 张伟, 陈素红, 吕圭源. 菟丝子功效性味归经与现代药理学的相关性研究[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21 (4): 808.
- [15] MEHMET H, ROBINSON S R, YANG A W H. Assessment of gait speed in older adults[J]. *J Geriatr Phys Ther*, 2020, 43 (1): 42.
- [16] PAMOUDJIAN F, PAILLAUD E, ZELEK L, et al. Measurement of gait speed in older adults to identify complications associated with frailty: a systematic review[J]. *J Geriatr Oncol*, 2015, 6 (6): 484.
- [17] BOHANNON R W. Grip strength: an indispensable biomarker for older adults[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 1681.
- [18] MCINTOSH E I, VALLIS L A. Performance during reactive handrail grasping during forward walking by young and older adults with and without prior knowledge of the direction of movement is correlated with grip strength[J]. *Exp Gerontol*, 2021, 151: 111386. doi: 10.1016/j.exger.2021.111386.

第一作者: 孙粼(1988—), 女, 医学硕士, 主治医师, 主要从事老年衰弱、动脉粥样硬化等疾病的中医药防治研究。

通讯作者: 陈川, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师。ch9453@hotmail.com

收稿日期: 2023-07-21

编辑: 蔡强