

四君子汤加味联合西药治疗维生素D缺乏性佝偻病临床研究

荆晶¹, 刘爱霞²

1. 安阳市妇幼保健院中医门诊, 河南 安阳 410522; 2. 安阳市妇幼保健院乳腺科, 河南 安阳 410522

[摘要] 目的: 观察四君子汤加味联合西药治疗维生素D缺乏性佝偻病的临床疗效。方法: 选取60例维生素D缺乏性佝偻病患儿, 以随机数字表法分为治疗组与对照组各30例。对照组给予碳酸钙D₃颗粒、维生素AD滴剂治疗, 治疗组在对照组基础上给予四君子汤加味治疗。2组均治疗6个月。比较2组临床疗效、中医证候积分、骨密度、血生化指标及不良反应发生率。结果: 治疗后, 治疗组总有效率93.33%, 高于对照组73.33% ($P < 0.05$)。治疗后, 2组中医证候积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 治疗组中医证候积分低于对照组 ($P < 0.05$); 2组骨密度值均较治疗前增大 ($P < 0.05$), 治疗组骨密度值大于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组血清25-羟基维生素D₃[25-(OH)D₃]、血钙水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 血清骨碱性磷酸酶(NBAP)水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$); 治疗组血清25-(OH)D₃、血钙水平均高于对照组 ($P < 0.05$), 血清NBAP水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率6.66%, 与对照组9.99%比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 四君子汤加味联合西药治疗维生素D缺乏性佝偻病临床疗效显著, 有利于促进症状改善, 提高骨密度, 调节血生化指标水平, 且安全性高。

[关键词] 维生素D缺乏性佝偻病; 四君子汤; 碳酸钙D₃颗粒; 维生素AD滴剂; 骨密度; 生化指标

[中图分类号] R725.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 02-0028-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.02.007

Clinical Study on Modified Sijunzi Decoction Combined with Western Medicine for Vitamin D-Deficient Rickets

JING Jing, LIU Aixia

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Sijunzi Decoction combined with western medicine for vitamin D-deficient rickets. **Methods:** A total of 60 cases of children with vitamin D-deficient rickets were divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 30 cases in each group. The control group was treated with Calcium Carbonate D₃ Granules and Vitamin AD drops, and the treatment group was additionally treated with modified Sijunzi Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for six months. The clinical effects, traditional Chinese medicine(TCM) syndrome scores, bone mineral density, blood biochemical indexes and incidence of adverse reactions in the two groups were compared. **Results:** The total effective rate was 93.33% in the treatment group, higher than that of 73.33% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the bone mineral density value were increased ($P < 0.05$); the TCM syndrome scores in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the bone mineral density value in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of 25-hydroxyvitamin D₃[25-(OH) D₃] and blood calcium in serum in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of serum bone-

[收稿日期] 2022-04-15

[修回日期] 2022-10-20

[作者简介] 荆晶 (1983-), 女, 硕士, 主治医师, E-mail: jing-jing-a@163.com。

[通信作者] 刘爱霞 (1983-), 女, 硕士, 主治医师, E-mail: liuwenjuan2100@126.com。

specific alkaline phosphatase(NBAP) were decreased($P < 0.05$). The levels of serum 25-(OH) D_3 and blood calcium in the treatment group were higher than those in the control group($P < 0.05$), and the level of serum NBAP in the treatment group was lower than that in the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 6.66% in the treatment group and 9.99% in the control group, there being no significance in the difference($P > 0.05$). **Conclusion:** The therapy of modified Sijunzi Decoction combined with western medicine for vitamin D-deficient rickets has a significant clinical effect, and is beneficial to promote the improvement of symptoms, enhance the bone mineral density and regulate the levels of blood biochemical indexes, with high safety.

Keywords: Vitamin D-deficient rickets; Sijunzi Decoction; Calcium Carbonate D_3 Granules; Vitamin AD Drops; Bone mineral density; Biochemical index

维生素D缺乏性佝偻病是指婴幼儿、儿童体内缺乏维生素D,导致新形成的骨基质钙化障碍,对患儿生长发育产生直接影响的一种疾病。目前,西医治疗主要为维生素D和钙剂的补充^[1]。但维生素D过量使用可引起中毒^[2]。中医药预防、治疗维生素D缺乏性佝偻病行之有效^[3]。本研究观察四君子汤加味联合西药治疗维生素D缺乏性佝偻病的临床疗效,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《骨软化症与佝偻病诊疗指南(讨论稿)》^[4]中维生素D缺乏性佝偻病诊断。临床表现为表情淡漠、烦躁夜啼、多汗、睡眠不安等,可见方颅、乒乓头、肋串珠、肋外翻、鸡胸、漏斗胸、O或X型腿、脊柱畸形等体征,血钙、血清25-羟基维生素 D_3 [25-(OH) D_3]降低,血清碱性磷酸酶升高。根据骨密度检测数据,将Z值 < -1 归为骨密度异常^[5]。结合临床表现、查体、血生化指标及骨密度等确诊。

1.2 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中维生素D缺乏性佝偻病的辨证标准辨为肺脾气虚证。主症:头颅方大,鸡胸龟背,肋骨串珠,下肢弯曲;次症:面色少华,多汗,肌肉松软,纳呆,发稀枕秃,神情烦躁;舌脉象:舌淡、苔薄白,脉细软无力。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;年龄0.5~2.5岁,男女不限;参与研究前1个月内未使用其他影响本研究治疗效果的药物;患儿家属知晓本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 先天性维生素D代谢异常者;其他因素致维生素D缺乏者;代谢性疾病及严重心、

肾、肝等重要脏器功能障碍者;精神疾病、认知与意识障碍者;对本研究所用药物过敏者。

1.5 一般资料 选取2015年2月—2021年2月在安阳市妇幼保健院治疗的60例维生素D缺乏性佝偻病患儿,以随机数字表法分为治疗组和对照组各30例。治疗组男17例,女13例;年龄0.5~2.5岁,平均 (1.06 ± 0.34) 岁;X型腿14例,O型腿6例,肋骨外翻7例,鸡胸3例。对照组男19例,女11例;年龄0.5~2.5岁,平均 (1.28 ± 0.49) 岁;X型腿12例,O型腿7例,肋骨外翻6例,鸡胸5例。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 予以西药治疗。碳酸钙 D_3 颗粒(北京朗迪制药有限公司,国药准字H20090334)温水冲服。用法用量: ≤ 1 岁者每天1次,每次1袋(4周后剂量减半); > 1 岁者每天1次,每次2袋(4周后剂量减半)。维生素AD滴剂(山东达因海洋生物制药股份有限公司,国药准字H37022973绿色软胶囊,国药准字H37022974粉色软胶囊)口服,将软胶囊滴嘴打开,内容物滴入患儿口中,每天1次,每次1粒。 ≤ 1 岁者服绿色软胶囊(其中每粒含维生素A为1500单位,维生素D为500单位), > 1 岁者服用粉色软胶囊(其中每粒含维生素A为2000单位,维生素D为700单位)。

2.2 治疗组 在对照组基础上予以四君子汤加味治疗。处方:人参、白术、龟板、炒麦芽、黄芪、茯苓各10g,陈皮15g,煅龙骨、煅牡蛎各30g,炙甘草6g。方中药物均为广东一方制药有限公司生产的中药颗粒剂。用法用量: ≤ 1 岁者每天1/4剂,每次

以 30~40 mL 开水冲开,早晚 2 次温服; >1 岁者每天 1/3 剂,每次以 50~60 mL 开水冲开,早晚 2 次温服。

2 组均治疗 6 个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②中医证候积分。参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中对主症(头颅方大、鸡胸龟背、肋骨串珠、下肢弯曲)和次症(面色少华、多汗、肌肉松软、纳呆、发稀枕秃、神情烦躁)进行评估,主症按症状无、轻度、中度、重度分别计 0、2、4、6 分,次症按症状无、轻度、中度、重度分别计 0、1、2、3 分,总分 42 分,分值越高则症状越严重。③骨密度。采用超声骨密度仪检测。④血生化指标。采用高效液相色谱法[试剂盒由赫澎(上海)生物科技有限公司提供]检测血清 25-(OH)D₃ 水平,采用原子吸收分光光度法(试剂盒由上海美析仪器有限公司提供)检测血钙水平,采用免疫学法(试剂盒由北京金高诊断技术有限公司提供)检测骨碱性磷酸酶(NBAP)水平。⑤不良反应发生率。

3.2 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计学软件处理数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]制定。显效:临床症状消失,体征减轻或恢复正常,实验室指标均显著改善;有效:临床症状消失,体征减轻,实验室指标变化不明显;无效:未达到上述标准。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。治疗 6 个月后评价疗效。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗组总有效率 93.33%,高于对照组 73.33%($\chi^2=4.320$, $P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	16(53.33)	12(40.00)	2(6.67)	28(93.33) ^①
对照组	30	9(30.00)	13(43.33)	8(26.67)	22(73.33)

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后中医证候积分、骨密度值比较

见表 2。治疗后,2 组中医证候积分均较治疗前降低($P < 0.05$),治疗组中医证候积分低于对照组($P < 0.05$);2 组骨密度值均较治疗前增大($P < 0.05$),治疗组骨密度值大于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后中医证候积分、骨密度值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分(分)	骨密度(g/cm ²)
治疗组	治疗前	30	26.04 ± 5.10	0.26 ± 0.05
	治疗后	30	10.45 ± 2.82 ^{①②}	0.42 ± 0.08 ^{①②}
对照组	治疗前	30	25.90 ± 4.94	0.24 ± 0.06
	治疗后	30	16.32 ± 3.05 ^①	0.33 ± 0.08 ^①

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后血生化指标比较 见表 3。治疗后,2 组血清 25-(OH)D₃、血钙水平均较治疗前升高($P < 0.05$),血清 NBAP 水平均较治疗前降低($P < 0.05$);治疗组血清 25-(OH)D₃、血钙水平均高于对照组($P < 0.05$),血清 NBAP 水平低于对照组($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后血生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	25-(OH)D ₃ (μg/L)	血钙(mmol/L)	NBAP(U/L)
治疗组	治疗前	30	28.51 ± 9.16	1.56 ± 0.52	257.69 ± 67.19
	治疗后	30	153.29 ± 12.39 ^{①②}	1.88 ± 0.62 ^{①②}	201.35 ± 64.13 ^{①②}
对照组	治疗前	30	29.37 ± 9.25	1.61 ± 0.53	254.13 ± 68.45
	治疗后	30	108.71 ± 11.74 ^①	1.73 ± 0.56 ^①	228.46 ± 65.82 ^①

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2 组不良反应发生率比较 见表 4。治疗组不良反应发生率 6.66%,与对照组 9.99%比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.218$, $P > 0.05$)。

表 4 2 组不良反应发生率比较 例

组别	例数	呕吐	腹泻	高钙血症	便秘	总发生[例(%)]
治疗组	30	0	1	1	0	2(6.66)
对照组	30	1	1	0	1	3(9.99)

5 讨论

维生素 D 缺乏性佝偻病是因缺乏维生素 D 致钙、磷代谢紊乱类疾病,其发病机制可能与维生素 D 摄入、日光照射不足导致的机体钙含量不足,以及钙磷比例失调等有关。本病易引发低钙血症,钙、磷缺乏可使机体内成骨细胞无法正常钙化,由此引发膨大骨样组织,严重者极易因骨结构硬度无法有效支撑身体重量而引发畸形。现临床常用于治疗本病的碳酸钙 D₃ 颗粒水溶性较好,可于水中转化为柠檬酸钙络合物,利于肠道吸收,颗粒剂型可将维生素 D₃ 包裹于环糊精内,确保维生素 D₃ 活性^[7]。但单一给予维生素 D 治疗无法有效满足患儿生长发育需求^[8]。维生素 AD 滴剂能有效保证药品的稳定性,其中维生素 A 能够促进钙的吸收。研究表明,维生素

AD滴剂治疗小儿维生素D缺乏性佝偻病的临床效果较好^[9]。随着中医理论和实践的发展,中医药在防治维生素D缺乏性佝偻病中表现出优势。笔者研究发现,四君子汤与维生素AD滴剂、碳酸钙D₃颗粒联合治疗维生素D缺乏性佝偻病,不仅不良反应少,且临床疗效较好。

维生素D缺乏性佝偻病归属于中医学五迟范畴。中医学认为,小儿脾常不足,脾主肌肉,脾虚则无所禀受,故肌肉松弛;饮食失宜,脾脏输布水谷精微无权,肺气亏虚,卫外不固,营卫失调,则汗出;脾虚失健,气血不足,致肝木偏亢、心神不宁,则烦躁、夜啼、睡眠不安;脾虚久则及肾,以致精血亏虚、筋骨软弱,出现枕秃、方颅、囟门迟闭、肋骨外翻、鸡胸等症。故治疗应以健脾益气为主。四君子汤出自《太平惠民和剂局方》,是健脾益气的基础方,方中人参为君,甘温益气,补益脾肺;臣以苦温之白术,健脾燥湿,加强益气助运之力;佐以甘淡之茯苓,健脾渗湿;使以炙甘草,益气和缓,调和诸药。四药配伍,共奏益气健脾之效。本研究在原方基础上加用黄芪、陈皮、炒麦芽、煅龙骨、煅牡蛎、龟板。其中黄芪补肺气、固护营卫,助人参、白术益气固表;陈皮、炒麦芽相伍,可健脾行气、消食化积,脾气虚常运化无力,故加理气消积之品。煅龙骨、煅牡蛎配伍可镇惊安神,收敛固涩;龟板滋阴潜阳,补肾壮骨。全方合用,共奏健脾益气、镇惊安神、强筋壮骨的功效。研究表明,四君子汤可促进肠道对钙的吸收与利用,提高机体维生素D水平^[10]。药理学研究表明,煅龙骨、煅牡蛎的主要成分为碳酸钙、磷酸钙,龟板富含骨胶质、蛋白质、氨基酸,以及铁、镍、硒等微量元素,有利于类骨质钙化,可改善肋骨外翻、鸡胸等症状^[11]。

骨密度是世界卫生组织推荐的诊断佝偻病的金标准,是检测骨骼强度的重要指标,其与血清维生素D水平联系密切^[12]。本研究结果显示,治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$),中医证候积分低于对照组($P<0.05$),骨密度值大于对照组($P<0.05$)。提示四君子汤加味联合西药治疗维生素D缺乏性佝偻病的临床疗效显著,有利于改善患儿的症状,增加骨密度。血清25-(OH)D₃为二羟维生素D₃的活化形式,可有效提高肠道对钙、磷的吸收能力,其浓度与骨密度存在密切联系,可将25-(OH)D₃作为维生素D营养状况的评价指标^[13]。血清NBAP为软骨生长

板活化的标志,可反映机体对维生素D的需求,若该指标水平上升,则表明骨矿化作用下降,病情进展^[14]。血钙为反映血液内钙含量的指标。治疗后,治疗组血清25-(OH)D₃、血钙水平均高于对照组($P<0.05$),血清NBAP水平低于对照组($P<0.05$)。提示四君子汤加味联合西药治疗维生素D缺乏性佝偻病有利于改善患儿血生化指标水平。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。提示本研究所用疗法安全性较好。

综上所述,四君子汤加味联合西药治疗维生素D缺乏性佝偻病的临床疗效显著,有利于缓解临床症状、增加骨密度、改善血生化指标水平,且药物安全性高,值得临床推广和应用。

[参考文献]

- [1] 薛辛东. 儿科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 83.
- [2] 胡燕琪, 盛晓阳. 我国文献报道维生素D中毒病例诊断依据分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(4): 373-376.
- [3] 丁樱, 刘莎莎, 任献青. 《小儿维生素D缺乏性佝偻病中医诊疗指南》中医证型的德尔非法评价及分析[J]. 中医学报, 2011, 26(5): 575-576.
- [4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨软化症与佝偻病诊疗指南(讨论稿)[J]. 中华全科医师杂志, 2006, 5(8): 464-465.
- [5] 王萍玉. 儿童骨密度的研究进展[J]. 国外医学(妇幼保健分册), 2002, 13(3): 138-140.
- [6] 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: 270-272.
- [7] 高攀攀. 维生素D联合复方锌铁钙颗粒对维生素D缺乏性佝偻病患儿血清25-(OH)D₃、NBAP水平变化的影响[J]. 数理医药学杂志, 2019, 32(7): 1047-1048.
- [8] 刘燕春, 田虹, 林晓燕. 布拉氏酵母菌联合维生素D及钙剂治疗婴幼儿佝偻病的临床效果[J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(1): 65-68.
- [9] 车立勇. 伊可新用于小儿维生素D缺乏性佝偻病患者治疗临床观察[J]. 航空航天医学杂志, 2019, 30(8): 984-986.
- [10] 邓敏红. 四君子汤加减联合捏脊疗法治疗维生素D缺乏性佝偻病临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(8): 189-191.
- [11] 叶维建, 范定怀, 郑玉涛. 滋补肝肾中药预防和治疗大鼠佝偻病的实验研究(摘要)[J]. 济宁医学院学报, 2004, 27(3): 72.
- [12] 张良明, 杨阳, 陈振翔, 等. 中国南方地区中老年患者血清维生素D水平与骨密度的相关性[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(28): 4448-4453.
- [13] 杨静霞, 迟繁繁, 杨涛. 血清骨碱性磷酸酶和25羟维生素D水平与婴幼儿维生素D营养状态的相关性[J]. 海南医学, 2017, 28(24): 4024-4026.
- [14] 杜悦新. 骨碱性磷酸酶、血25-(OH)D₃联合其他实验室指标诊断小儿维生素D缺乏性佝偻病的价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(15): 3561-3563.

(责任编辑: 刘迪成, 蒋维超)