

固表止汗方洗浴联合维生素D滴剂治疗维生素D缺乏性佝偻病临床研究

陈虹余, 李正琳, 韦小霞

广西国际壮医医院, 广西 南宁 530200

[摘要] 目的: 观察固表止汗方洗浴联合维生素D滴剂治疗肺脾气虚型维生素D缺乏性佝偻病(VDDR)的临床疗效。方法: 选取60例肺脾气虚型VDDR患儿, 按随机数字表法分为对照组与观察组各30例。研究过程中, 对照组剔除4例, 观察组剔除5例, 最终纳入研究对照组26例, 观察组25例。对照组给予维生素D滴剂治疗, 观察组在对照组基础上给予固表止汗方洗浴治疗, 2组均治疗1个月。比较2组临床疗效, 血钙、血磷、25-羟基维生素D[25(OH)VD]、碱性磷酸酶(ALP)水平与中医证候积分, 观察2组治疗前后汗出情况。结果: 治疗后, 观察组临床疗效总有效率92.00%, 高于对照组65.38% ($P < 0.05$)。2组中医证候积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 观察组中医证候积分低于对照组 ($P < 0.05$)。2组血钙、25(OH)VD水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), ALP水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$)。2组血磷水平与治疗前比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 观察组ALP水平低于对照组 ($P < 0.05$), 25(OH)VD水平高于对照组 ($P < 0.05$), 2组血钙、血磷水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组对汗出的改善效果优于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 固表止汗方洗浴联合维生素D滴剂治疗肺脾气虚型VDDR的临床疗效优于单独使用维生素D滴剂治疗, 可有效缓解患儿的临床症状, 降低ALP水平, 提高25(OH)VD水平。

[关键词] 维生素D缺乏性佝偻病; 肺脾气虚型; 固表止汗方; 洗浴; 维生素D滴剂; 碱性磷酸酶; 25-羟基维生素D

[中图分类号] R723.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 18-0093-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.18.019

Clinical Study on Bath with Gubiao Zhihan Prescription Combined with Vitamin D Drops for Vitamin D-Deficient Rickets

CHEN Hongyu, LI Zhenglin, WEI Xiaoxia

Guangxi International Zhuang Medicine Hospital, Nanning Guangxi 530200, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of the therapy of bath with Gubiao Zhihan Prescription combined with Vitamin D Drops on vitamin D-deficient rickets (VDDR) of lung-spleen qi deficiency type. **Methods:** A total of 60 VDDR children of lung-spleen qi deficiency type were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 30 cases in each group. During the study, 4 cases in the control group and 5 cases in the observation group were dropped off. Finally, 26 and 25 cases were included into the control group and the observation group. The control group was given Vitamin D Drops for treatment, and the observation group was additionally treated with bath with Gubiao Zhihan Prescription based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 1 month. The clinical effects, levels of blood calcium, serum phosphate, 25-hydroxyl vitamin D [25(OH)VD] and alkaline phosphatase (ALP), and traditional Chinese medicine (TCM)

[收稿日期] 2023-03-15
[修回日期] 2023-06-15
[基金项目] 广西壮族自治区中医药管理局2020年自筹经费科研课题 (GZZC2020165)
[作者简介] 陈虹余 (1984-), 女, 副主任医师, E-mail: 1634868915@qq.com。

syndrome scores were compared between the two groups. The sweating in both groups were observed before and after treatment. **Results:** After treatment, the total clinical effective rate was 92.00% in the observation group, higher than that of 65.38% in the control group ($P < 0.05$). The TCM syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the TCM syndrome score in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of blood calcium and 25 (OH) VD in both groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of ALP in both groups were decreased ($P < 0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of levels of serum phosphate in both groups with those before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the ALP level in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), the 25 (OH) VD level was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference being found in the comparisons of levels of blood calcium and serum phosphate between the two groups ($P > 0.05$). The improvement of sweating in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The clinical effect of therapy of bath with Gubiao Zhihan Prescription combined with Vitamin D Drops on VDDR of lung-spleen qi deficiency type was better than that of single Vitamin D Drops, which can effectively mitigate the clinical symptoms of patients, reduce the ALP level and increase the 25 (OH) VD level.

Keywords: Vitamin D-deficient rickets; Lung-spleen qi deficiency type; Gubiao Zhihan Prescription; Bath; Vitamin D Drops; Alkaline phosphatase; 25-hydroxyl vitamin D

维生素 D 缺乏性佝偻病(VDDR)是由于机体缺乏维生素 D, 致使钙磷代谢紊乱, 导致以骨骼病为主的慢性营养缺乏性疾病。VDDR 临床分为初期、激期、恢复期、后遗症期。本病临床表现为多汗、枕秃、夜啼、面黄、纳呆、反复呼吸道感染、便溏、囟门迟闭等, 严重者可有肋外翻、鸡胸等骨骼改变。西医治疗多通过补充维生素 D 促进钙磷吸收, 预防骨样组织钙化障碍及碱性磷酸酶(ALP)分泌增多, 进而改善相关临床症状。但长期连续口服维生素 D 易出现维生素 D 中毒, 甚至可致肾功能损害、软组织钙沉着^[1]。VDDR 归属于中医学五迟、五软、夜惊、汗证等范畴。中医学认为, 小儿胎养失宜、喂养不当或日光照射不足, 造成脏腑虚弱, 脾运化失调, 土不生金, 肺卫不固, 易出现肺脾气虚证候。肺脾气虚证多见的自汗、盗汗出现在 VDDR 的初期和激期^[2]。固表止汗方是由《医方类聚》中的玉屏风散及《太平惠民和剂局方》中的牡蛎散加减而来, 为广西国际壮医医院协定方, 由院内儿科专家组拟定, 具有健脾补肺、固表敛汗之效。考虑到小

儿口服中药的依从性较差, 故采用洗浴的方式进行治疗。本研究观察固表止汗方洗浴联合维生素 D 滴剂治疗肺脾气虚型 VDDR 的临床疗效, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《诸福棠实用儿科学》^[3]及《中国儿童维生素 D 营养相关临床问题实践指南》^[4]诊断为 VDDR。冬春两季及婴幼儿多见; 可见多汗、烦闹、睡眠不安、夜啼、枕秃、牙齿萌出延迟、前囟迟闭等; 血钙正常或降低(初期正常或稍低, 激期降低); 血磷降低, ALP 升高, 25-羟基维生素 D[25(OH)VD] $< 30 \text{ ng/mL}$ 。

1.2 辨证标准 参考《中医儿科学》^[5]中 VDDR 的辨证标准辨为肺脾气虚证。主症: 夜惊或烦闹, 多汗; 次症: 囟门过大, 发稀而见枕秃, 易反复感冒, 面色少华, 肌肉松弛, 纳呆, 大便不调; 舌象及指纹: 舌质淡、苔薄白, 指纹淡。具备 2 项主症加 2 项次症, 或 1 项主症加 3 项次症, 参考舌象及指纹, 即可辨证。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准; 年龄

0.25~2岁;处于VDDR初期或激期,并有自汗、盗汗症状者;可耐受中药液全身洗浴者。

1.4 排除标准 合并器官功能障碍或造血系统疾病者;合并遗传代谢性疾病者;参与研究前1周内有其他药物治疗史者;有发热、感冒、急腹症者;有皮肤出血(出血倾向)、感染、皮肤破损和软组织损伤者;对本研究使用药物过敏者。

1.5 剔除标准 自行退出研究者;出现并发症,不适合继续完成研究者;治疗依从性差者。

1.6 一般资料 选取2020年7月—2021年8月在广西国际壮医医院治疗的60例肺脾气虚型VDDR患儿,按随机数字表法分为对照组与观察组各30例。研究过程中,对照组剔除4例,观察组剔除5例,最终纳入对照组26例,观察组25例。对照组男12例,女14例;年龄0.50~1.92岁,平均 (1.26 ± 0.49) 岁;身高64.00~88.00 cm,平均 (75.68 ± 5.84) cm;体质量6.80~11.00 kg,平均 (9.41 ± 1.15) kg;初期19例,激期7例。观察组男14例,女11例;年龄0.50~2.00岁,平均 (1.23 ± 0.46) 岁;身高63.00~83.50 cm,平均 (76.00 ± 6.06) cm;体质量7.00~11.00 kg,平均 (9.32 ± 1.24) kg;初期17例,激期8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。本研究通过广西国际壮医医院医学伦理委员会审批(伦审[2021]—004)。

2 治疗方法

2组均于每天晨间及下午日光柔和时进行2 h户外活动。

2.1 对照组 给予维生素D滴剂(青岛双鲸药业股份有限公司,国药准字H20113033,规格:400 IU/粒)口服治疗,每天800 IU。治疗1个月。

2.2 观察组 在对照组基础上给予固表止汗方洗浴治疗。处方:浮小麦、煅龙骨、煅牡蛎各30 g,五倍子、黄芪各20 g,防风、白术各15 g,麻黄根10 g。由广西国际壮医医院统一煎煮,每剂取药汁500 mL,兑5 L温水,待温度约40℃时进行全身洗浴。每天1次,每次15 min,治疗1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症状积分。参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中VDDR的症状分级量化计分表制定计分标准,见表1。治疗前后进行计分,症状总分0~42分。③实验室指标。治疗前后,采用邻甲酚酞络合酮法测定血钙水平,采用磷钼酸盐法检测血磷水平,采用磷酸对硝基苯法测定血清ALP水平,采用化学发光微粒子免疫检测法测定血清25(OH)VD水平。④汗出情况。比较2组治疗前后头汗、头背部汗出、汗湿衣襟中任意1项症状的消失及完全止汗(从治疗开始至无异常汗出)情况。

表1 症状分级量化计分表

症状	0分	2分	4分	6分
汗出	无异常	头汗	头背部汗出	汗湿衣襟
精神	无异常	烦躁不安	夜间哭闹	神情呆钝
毛发	无异常	毛发色黄,发量未减少	毛发稀、色黄	枕秃
面色	无异常	面色不华	面色苍白	面色虚浮
食欲、食量	无异常	无食欲,食量减少<1/3	无食欲,食量减少1/3~2/3	无食欲,食量减少>2/3
大便	无异常	烂便或软便,不成形但成堆,每天2~3次	烂便或溏便,每天4~5次;或稀水便,每天1~2次	稀水便,每天≥3次
反复感冒	参与研究前3个月未感冒	参与研究前3个月感冒1~2次	参与研究前3个月感冒3次	参与研究前3个月感冒≥4次

3.2 统计学方法 应用SPSS26.0统计学软件进行数据分析。计量资料满足正态分布和方差齐性以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验;不符合正态分布以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用秩和检验。计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检

验。等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 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 治疗1个月后,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]及《中医病证诊断疗效标准》^[7]拟定。治愈:症状完全消失或基本消失,症状

总分减少 $\geq 95\%$, 实验室指标在正常范围; 显效: 症状明显改善, 症状总分减少 70%~94%, 血磷、血钙正常, 25(OH)VD 仍不足, ALP 仍较高; 有效: 症状有好转, 症状总分减少 30%~69%, 实验室指标无明显变化; 无效: 不符合上述标准。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表2。治疗后, 观察组临床疗效总有效率 92.00%, 高于对照组 65.38%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	25	1(4.00)	14(56.00)	8(32.00)	2(8.00)	23(92.00)
对照组	26	0	7(26.92)	10(38.46)	9(34.62)	17(65.38)
χ^2 值						3.880
P 值						0.049

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表3。治疗前, 2组中医证候积分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组中医证候积分均较治疗前降

低, 观察组中医证候积分低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)				分
组别	例数	治疗前	治疗后	
观察组	25	12.80 $\pm$ 4.24	5.16 $\pm$ 3.12 ^①	
对照组	26	14.77 $\pm$ 3.14	8.19 $\pm$ 4.96 ^①	
t 值		1.891	2.599	
P 值		0.065	0.012	

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后实验室指标比较 见表4。治疗前, 2组血钙、血磷、ALP、25(OH)VD 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组血钙、25(OH)VD 水平均较治疗前升高, ALP 水平均较治疗前降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2组血磷水平与治疗前比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组 ALP 水平低于对照组, 25(OH)VD 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2组血钙、血磷水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表4 2组治疗前后实验室指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或($\bar{x} \pm s$)]							
组别	时间	例数	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	ALP(U/L)	25(OH)VD(ng/mL)	
观察组	治疗前	25	2.28(2.18, 2.39)	1.44 $\pm$ 0.21	310.00(240.00, 380.00)	25.10(22.60, 28.60)	
	治疗后	25	2.36(2.29, 2.47) ^①	1.51 $\pm$ 0.17	232.00(197.00, 301.00) ^{①②}	34.20(30.60, 36.20) ^{①②}	
对照组	治疗前	26	2.27(2.22, 2.34)	1.47 $\pm$ 0.16	365.00(309.00, 406.25)	26.75(23.15, 29.52)	
	治疗后	26	2.35(2.27, 2.49) ^①	1.56 $\pm$ 0.17	273.00(235.00, 354.00) ^①	31.40(27.75, 34.33) ^①	

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

4.5 2组治疗前后汗出情况比较 见表5。治疗前, 2组汗出情况比较, 差异无统计学意义($Z=0.398$, $P=0.691 > 0.05$)。治疗后, 观察组对汗出的改善效果优于对照组, 差异有统计学意义($Z=3.020$, $P=0.003 < 0.05$)。

表5 2组治疗前后汗出情况比较							例
组别	时间	例数	正常	头汗	头背部汗出	汗湿衣襟	
观察组	治疗前	25	0	2	3	20	
	治疗后	25	4	18	3	0	
对照组	治疗前	26	0	2	2	22	
	治疗后	26	3	8	8	7	

5 讨论

西医主要通过补充维生素 D 和钙剂治疗 VDDR, 但会导致胃肠功能紊乱或功能性消化不良等, 影响

维生素 D 的吸收, 引起维生素 D 生成不足或羟化障碍。口服维生素 D 治疗 VDDR 疗效个体差异较大, 长期连续服用易出现维生素 D 中毒^[1]。

中医学认为, VDDR 的初期表现为肺脾气虚、营卫不和, 激期表现为脾虚肝旺、气血不和, 后遗症期则多表现为肾虚骨弱、精血不足^[2-8]。VDDR 自汗、盗汗等往往出现于病程的初期及激期, 以肺脾气虚证多见^[2]。胎养失宜, 或喂养不当, 或日光照射不足, 造成小儿脏腑虚弱, 脾虚不运, 化源不足, 土不生金, 因而肺卫不固, 则见肺脾气虚诸证。脾主四肢肌肉, 脾气虚则运化无力, 因而面色少华、肌肉松弛、纳呆、大便不调; 肺主皮毛, 肺气虚可见多汗、发稀、反复感冒。肺脾气虚型 VDDR 患儿可通过补益脾肺之气, 固涩敛汗, 内养脾胃, 外固肺

金,平衡阴阳,恢复脏腑功能,防治VDDR及并发症。

中医临床常用内治法进行治疗,但由于口服药物疗程长,小儿不易接受中药的味道,难以坚持配合治疗,达不到理想的治疗效果。中药洗浴治疗VDDR古已有之,《颅凶经》曰:“苦参、茯苓皮、苍术、桑白皮、白矾(各半两),葱白(少许),上药锉细,每浴时取一两、沸水二升,浸药后,通温与儿浴之……治小儿数岁不能行。”固表止汗方中煅牡蛎熄肝木风动之夜惊、敛阴潜阳、固涩止汗,为君药。黄芪补益肺脾之气、固表止汗,白术健脾益气,两者共为臣药,助君药加强固表敛汗之功。煅龙骨重镇收敛,治疗盗汗疗效较好;防风走表,散风御邪;麻黄根收敛止汗;五倍子收涩敛阴,对自汗、盗汗均有明显疗效。四者共为佐药。浮小麦养气阴、除心烦、止汗,为佐使药。以该方水煎液兑温水进行全身洗浴,药液经过皮肤-腠理-经络-脏腑,使药力透达患儿体内,起到健脾补肺、益气固表实卫、敛阴除烦止汗的作用。通过调和脏腑、气血、阴阳,使津液内藏、滋润脏腑,可健脾助运,促进食欲及毛发生长,改善大便性状;同时还可补肺益气,提高机体抵抗力,减少感冒发生。治疗过程中,可避免口服时药物的有效成分被消化酶破坏,减少肝肾损害,无不良反应,患儿及家长容易接受。

25(OH)VD水平可反映人体维生素D的充足与否^[9-10]。维生素D缺乏时肠道钙、磷吸收减少,血钙降低,促使甲状旁腺激素分泌增加,从而促进骨盐溶解,增加肠道及肾小管对钙的吸收,维持血钙在正常或接近正常水平^[3]。甲状旁腺激素还可抑制肾小管对磷的重吸收,使尿磷排出增加,血磷降低,钙磷乘积下降(<30),造成骨样组织钙化障碍,成骨细胞代偿性增加,骨样组织堆积在骨骺端,ALP分泌增多,产生一系列症状、体征及生化改变^[3]。因而血钙、血磷、ALP水平可反映VDDR的病情及治疗效果。本研究结果显示,治疗后,2组血钙、血磷水

平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。考虑因为本研究纳入病例均处于初期及激期,血钙可处于正常范围,血磷下降不明显,另与本研究纳入病例数过少有关。治疗后,观察组临床疗效总有效率高于对照组($P<0.05$),中医证候积分低于对照组($P<0.05$),25(OH)VD水平高于对照组($P<0.05$),ALP水平低于对照组($P<0.05$)。提示固表止汗方洗浴联合维生素D滴剂治疗肺脾气虚型VDDR临床疗效较好,可有效改善患儿的临床症状。治疗后,观察组对汗出的改善效果优于对照组($P<0.05$)。提示固表止汗方洗浴联合维生素D滴剂治疗肺脾气虚型VDDR对患儿的敛汗效果较佳。但本研究样本量偏少,复发率及远期疗效尚未有明确结论,值得进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 李新萍,张萍,李晓玉. 过度补充维生素D致中毒并高钙血症[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(4): 309-310.
- [2] 丁樱,任献青,韩改霞,等. 维生素D缺乏性佝偻病中医诊疗指南[J]. 中医儿科杂志, 2012, 8(1): 1-3.
- [3] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 558-567.
- [4] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组,中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童维生素D营养相关临床问题实践指南[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(5): 387-394.
- [5] 韩新民,熊磊. 中医儿科学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2016: 243.
- [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: 269-271.
- [7] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社, 1994: 88.
- [8] 方野,孙映可,陶春兰. 从“三有余、四不足”论小儿汗证[J]. 中医儿科杂志, 2017, 13(2): 23-25.
- [9] 仰曙芬,吴光驰. 维生素D缺乏及维生素D缺乏性佝偻病防治建议解读[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(7): 680-683.
- [10] 夏维波. 维生素D及其类似物临床应用共识[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(2): 127-143.

(责任编辑:刘迪成,蒋维超)