

編號：CCMP90-RD-115

護骨合劑和右歸丸對停經後骨質疏鬆症患者 骨量的療效研究(2-2)

Therapeutic effect of Hu-Gu-Ho-Ji and You-Gui-Wan on bone mass of postmenopausal osteoporotic patients

中國醫藥學院附設醫院牙科

王 天 美

摘 要

自然停經後的婦女易罹患退化性骨質疏鬆症(involutional osteoporosis)，臨床上有部分患者會因骨質疏鬆而出現腰酸背痛和關節酸軟無力等症狀及易有骨折發生。一旦發生髖骨骨折，約有 50%患者會不良於行，甚至需要終身依賴別人的照顧。護骨合劑(Hu-Gu-Ho-Ji, HGHI)具有補益肝腎精血，調節骨代謝，抑制骨吸收和促進骨生成等作用，右歸丸(You-Gui-Wan, YGW)具有溫補腎陽，填充精血，調節性激素含量和增強機體免疫等功能。前者對防治停經後骨質疏鬆症，後者對女性腎陽虛的血雌二醇低於正常者能明顯增加和調節骨組織中脯氨酸(hydroxyproline)的有效藥劑。本研究旨在探討護骨合劑和右歸丸對患有骨質疏鬆症的自然停經後至少一年以上的婦女在骨質量方面影響的情形。以隨機選樣法選取患有骨質疏鬆症的 120 位自然停經後至少一年以上的婦女為研究樣本;採年齡、體重、身高、座高、血壓、臨床症狀和停經原因等因子配對後，隨機分配為四組;每一組每日以口服方式分別給予護骨合劑 10 或 20gm，右歸丸 20gm，或安慰劑(placebo, P)20gm，連續給三個月治療之。各組分別於用藥前及

開始用藥後 3,6,9,12 和 15 個月，以雙能量微 X 光骨密度儀檢測患者跟骨 (calcaneus) 的骨質密度 (bone mineral density, BMD) 數值以及於用藥前及開始用藥後 3 和 15 個月檢測血液和尿中的骨代謝生化指標。每月記錄是否有腰酸背痛、關節酸軟無力、步行障礙和起坐障礙等症狀之改善或惡化情形；以評估護骨合劑和右歸丸對骨質影響的情形和那一劑量的藥物對骨量有最佳的影響。經由檢測、統計和共同分析後結果顯示護骨合劑 10 和 20gm 組的骨質疏鬆症患者，經連續用藥 3 個月後，其 BMD 值比用藥前分別增加 1.77% 和 2.28%，其中顯效率分別為 46.66% 和 76.66%。停藥後 3 個月 (即開始用藥後 6 個月) 的 BMD 值較停藥時 (開始用藥後 3 個月) 的 BMD 值有續增加的趨勢，比用藥前分別增加 2.66% 和 2.73%，其中顯效率分別為 60.00% 和 76.67%。右歸丸組的患者，經連續用藥 3 個月後，其 BMD 值比用藥前的 BMD 值增加 1.33%，其中顯效率為 63.33%。停藥 3 個月後的 BMD 值較用藥前增加 2.00%，其中顯效率為 66.66%。安慰劑組的患者，經連續用藥 3 個月後的 BMD 值比用藥前減低 0.87%，其中骨質流失者約佔 42%。停藥 3 個月後的 BMD 值比用藥前減低 1.96%，其中骨質流失者約佔 50%。停藥後 6,9 和 12 個月 (即開始用藥後 9,12 和 15 個月) 的 BMD 值在護骨合劑 10gm 組分別較用藥前增加 2.44%，2.00% 和 0.88%，在護骨合劑 20gm 組分別增加 2.28%，1.82 和 0.91%，在右歸丸組分別增加 1.56%，1.78% 和 0.66%，然在安慰劑組則繼續減少分別為 2.17%，2.38% 和 3.03%。此說明了護骨合劑和右歸丸對 BMD 有促進生成、維持骨質和減緩流失的效果。去氧比林二酚胺和尿肌酐 (deoxypyridinoline/creatinine, Dpd/crt) 比值是一種骨質流失尿液指標，在護骨合劑、右歸丸和安慰劑各組的用藥前幾乎都各有 33% 的患者超過正常值 (3.0-7.4nM/mM) 的上限。服用護骨合劑 10gm 3 個月後，原骨質流失尿液指標值在正常值內者都還是正常，超過正常值者有 60% 回到正常值內，有 20% 有下降趨勢惟未回到正常值內，另有 20% 不但未降反而續增，停服護骨合劑 10gm 12 個月後，Dpd/crt 比值仍有 50% 的患者維持在正常值內。服用護骨合劑 20gm 3 個月後，原骨質流失尿液指標值在正常值內者亦都正常且更接近正常值範圍內的下限，超過正常值者有 90% 回到正常值內，另有 10% 則有未降反增的現象，停服護骨合劑 20gm 12 個月後，Dpd/crt 比值仍有 70

%的患者維持在正常值內。服用右歸丸 20gm 3 個月後，原骨質流失尿液指標值約有 50%回到正常值內，停服右歸丸 20gm 12 個月後，Dpd/crt 比值只有 40%的患者仍在正常值範圍內。至於安慰劑組在停藥時和停藥 12 個月後的 Dpt/crt 值分別只有不到 7%和 3%的患者回到正常值範圍內。此說明了分級劑量的護骨合劑和右歸丸都分別具有促進骨生成，維持骨質和/或減少骨質流失的效果，惟其中以護骨合劑 20gm 對骨質疏鬆的療效最佳，護骨合劑 10gm 次之，右歸丸 20gm 再次之。

護骨合劑 10 和 20gm 組在開始用藥時分別有 3%和 6%患者發生皮膚癢和口腔潰瘍等症狀，惟在兩週內該等症狀經適當處理後都逐漸消失。經用藥三個月後，分別約有 16%和 50%患者有明顯感覺腳走路較有力，可走較遠的路，可站立或坐著的時間較久，關節動作較靈活，分別有 43 %和 53 %患者體重增加 1-3 公斤，精神變好，便秘改善或易眠等效果。右歸丸組在開始用藥時，有 50 %患者發生有口乾舌燥和關節酸軟的症狀，6%患者發生有頭暈和頭痛等症狀。除了口乾舌燥以外的症狀，在繼續用藥兩週內都逐漸自然消失。有口乾舌燥症狀的患者，在用藥期間症狀仍然存在，直到停藥後才漸消失。原有關節酸軟症狀的患者經用藥 3 個月後，有明顯感覺走路步伐較穩健和能較持久的走路等效果。在安慰劑組則症狀依舊，成效有限。此說明了護骨合劑和右歸丸都有改善患者臨床自覺和他覺症狀的效果，惟以護骨合劑 20gm 的效果為最佳。綜上知，護骨合劑和右歸丸分別對停經後各種腎虛證型和腎陽虛婦女的骨質疏鬆症患者都具有增加骨質密度和強壯筋骨，還有消除腰腿(膝)酸軟疼痛和步履乏力等症狀的效果，其中尤以護骨合劑 20gm 的療效最佳。

關鍵詞：骨質疏鬆症、停經、護骨合劑、右歸丸、骨質量。

Department of Dentistry, China Medical College Hospital

Teen-Meei Wang

Abstract

Involitional osteoporosis is a very common bone disease happened in the natural menopausal or ovariectomized women. Aged person when menopause is arrived in women, the blood concentration of estradiol (E_2) and bone volumetric density (bone mass) decreased, followed by age increase and then postmenopausal osteoporosis was resulted. Clinically, the osteoporotic patient have some kinds of symptoms such as lower back pain and soreness, joints weakness and fatigue, and very easy to induce bone fracture. Once compression lumbar vertebral and/or femoral neck fractures occurred in the osteoporotic patient. It is not only very difficult to get cured but usually need family member to take care of the patient for whole life, therefore, affect the living quality of the patient's family. Hu-Gu-Ho-Ji (HGHJ) and You-Gui-Wan (YGW) can increase activities of blood circulation and musculoskeletal system and affect the content of E_2 . Both of them have been used for a long time to treat weakness of musculoskeletal system successfully. Using HGHJ to treat the osteoporotic patients who caused by all kinds of kidney deficiency and YGW to treat the osteoporotic patients who caused by kidney yang deficiency have the effect on bone metabolism such as increasing bone volume and bone formation and decreasing bone resorption. However, there are only few papers revealed with scientific data to confirm these effects. The purpose of this investigation is to study the effect of HGHJ and YGW on bone mineral density (BMD) and biochemical markers of bone metabolism of the postmenopausal osteoporotic women. The osteoporotic patients after natural menopause for at least one year with or without osteoporotic symptoms were randomly divided into four matched groups of 30 persons each according to the parameters of age, body weight, body height, blood pressure and cause of menopause etc. Each group was given HGHJ 10 or 20 gm, YGW 20 gm, or placebo (P) 20 mg daily, via oral for 3 consecutive months. Each participant was examined the calcaneal BMD (0, 3,6,9,12 and 15 months after medication), blood and urine biochemical markers of bone metabolism (0,3 and 15 months after medication) and evaluated the improving conditions of lower back pain, gait disturbances and so forth symptoms

(each month since medication). The data of BMD and biochemical markers of bone metabolism and questionnaire of every participant were obtained and/or collected for statistics and analysis. Results showed that the degree of joints weakness and fatigue was significantly decreased at the GHJ and YGW groups and gait mobility was also improved, however, patients treated with P showed a little bit improvement but less obvious clinical results. BMD measurements showed an increase 1.77%, 2.28% and 1.33% at the GHJ 10 and 20 gm and YGW groups respectively, and a decrease 0.87% at the P group of the postmenopausal women after 3 months medication. Six months after medication, the BMD value showed a consecutive increase to 2.66%, 2.73% and 2.00% at the GHJ 10 and 20 gm and YGW groups, respectively. however, there was a consecutive decrease to 1.96% at the P group. Nine months after medication, the BMD value showed an increase 2.44%, 2.28% and 1.56% at the GHJ 10 and 20gm and YGM groups respectively, and a decrease 2.17% at the P group. Twelve months after medication, the BMD value showed an increased 2.00%, 1.82% and 1.78% at the GHJ 10 and 20 gm and YGW groups respectively, and a decrease 2.38% at the P group. Fifteen months after medication, the BMD value showed an increase 0.88%, 0.91% and 0.66% at the GHJ 10 and 20 gm and YGW groups respectively, and a decrease 3.03% at the P groups. Three months after medication, 60%, 90% and 50% of the abnormal ratio values of urine deoxypyridinoline (dpd) and creatinine (crt) of the osteoporotic patients at the GHJ 10 and 20 gm and YGW groups, respectively, changed to normal. Fifteen months after medication, only 50%, 70%, 40% of the abnormal ratio value of Dpd/crt of the osteoporotic patients at the GHJ 10 and 20 gm and YGW groups, respectively, changed to normal. However, 3 and 15 months after medication, only 7% and 3% of the patients at the P group back to normal, respectively. It is concluded that all the GHJ and YGW medication can have a therapeutic effect in clinical symptoms, biochemical markers of bone metabolism and BMD in patient with involuntional osteoporosis, and the GHJ 20gm group has the best results.

Keywords : Osteoporosis, Menopause, Hu-Gu-Ho-Ji, You-Gui-Wan, Bone mass

壹、前言

退化性骨質疏鬆症(involutional osteoporosis)是影響老人健康的主要疾病之一，它常是造成老人腰酸背痛和骨折的潛在因素(1,2)。女性由於停經的發生會造成雌激素(estradiol, E₂)的減少，其骨質密度會隨年齡增加而愈疏鬆(3,4)，我國婦女因飲食和運動等因素異於西方婦女，因此女性罹患骨質疏鬆症之比例較男性顯著的高，約為 2 與 1 之比(5)。綜上知，退化性骨質疏鬆症實是我國停經後婦女的主要疾病之一。該症常造成骨折的發生(6-8)，嚴重影響患者及其家人的生活品質，更有 50%的髓關節骨折患者不良於行需入院治療，甚至終身臥床休養。依王天美於 1993 年報告(9)，台灣地區到西元 2020 年，預估每年將至少需新台幣 1600 億元，花費在因骨質疏鬆症所造成病變的醫療費用上。

骨質疏鬆症是一種只要活的夠老每個人都有機會得到的疾病，在中醫古籍中並無此病，惟依臨床症狀約可歸類於「骨萎」、「虛勞」、「腰痛」範圍。

中醫學理論認為「腎主骨」(10)和「腎養骨髓」(11)，年老腎衰與骨質之減少應有密切關係。又知，該症的發病年齡在中老年和停經後，臨床症狀以腰背痛為主(12,13)。

護骨合劑主由熟地、龜板、杜仲、紫河車、山藥等研製而成(12,13)。具有補腎益精、養血滋陰、壯骨強筋等功能，主治停經後骨質疏鬆症。右歸丸主由熟地黃、山藥、山萸肉、鹿角膠和杜仲等研製而成(14,15)。具有治療腎陽不足的作用，主治氣衰神疲和腰膝酸冷等症。惟此等藥物在治療骨質疏鬆症的臨床報告上，尚未有足夠資料來證明它們確有增加骨量和治療骨質疏鬆症的效果。本研究旨在探討分級劑量的護骨合劑和右歸丸是否對骨質疏鬆症具有療效和那一劑量的藥物效果最佳，以達到中醫藥來防治骨質疏鬆症的科學化境界。

貳、材料和方法

一、患者樣本之選取：

本研究係以三個實驗組與一個控制組的設計進行臨床試驗。以骨質密度為主要考量，根據經驗，假設使用護骨合劑 10 或 20gm 或使用右歸丸者之骨密度改善皆比使用安慰劑者多一個標準差，在 $\alpha=0.05$ ， $1-\beta=0.9$ 的條件下，四個組至少各需要 27 人。經由文宣主動來本研究室檢測骨質密度之自然停經後至少一年的婦女共有 268 人。當受檢者 T-Score 低於-2.5 時，即轉介到中國醫藥學院附設醫院中醫骨傷科門診，以確定是否罹患骨質疏鬆症和做腎虛證型的驗正。當受檢者符合本研究條件時，經受檢者同意並簽署臨床研究同意書後，納為本研究計畫之研究對象。為數 140 位符合上述條件的骨質疏鬆症患者中的 105 位，先採用配對方法(matched)，以年齡、體重、身高、座高、血壓、臨床症狀、初經期、停經期和停經原因等因子作配對，再予以隨機分配，分為三組；每組前 30 名為正選，後 5 名為備用人選。其中二組每日給予護骨合劑 10 或 20gm 稱護骨合劑組，另一組給予不含任何藥效成分，但外形顏色皆與護骨合劑 20gm 相同的小粒製劑，稱安慰劑組。由於右歸丸只適於治療腎陽虛的骨質疏鬆症患者，因此在上述三組研究樣本數確定後，再選 35 名(30 名正選，5 名備選)腎陽虛患者給予右歸丸 20gm 稱右歸丸組。本研究分別對各組 30 名患者的各項檢測參數(如後頁已項所述)數值予以統計、分析和評估。

二、中藥方劑之調製：

1. 護骨合劑

(1)組成藥物為：熟地_{3錢}、山茱萸_{3錢}、首烏_{3錢}、枸杞子_{5錢}、龜板_{2錢}、杜仲_{5錢}、巴戟天_{3錢}、淫羊藿_{3錢}、覆盆子_{3錢}、紫河車_{3錢}、山藥_{5錢}和茯苓_{3錢}。

(2)調製步驟為：各種藥材(基原和品管都嚴格注意) 稱重 依比例調配 煎煮 過濾 濃縮 製成小粒 分包裝(由明通製藥廠製造提供)。

2. 右歸丸

(1)組成藥物為：熟地黃 41.50mg、肉桂 10.75mg、附子 10.75mg、山茱萸 21.00mg、懷山藥 21.00mg、杜仲 21.00mg、菟絲子 21.00mg、鹿角膠 1.75mg、當歸 1.75mg、蜂蜜 149.50mg。

(2)調製步驟為：各種藥材(基原和品管都嚴格注意) 稱重 打粉 加蜂
密 烘乾 製丸(由莊松榮製藥廠製造提供)。

3.安慰劑

(1)組成份為玉米澱粉加焦糖。

(2)調製步驟為:玉米澱粉用焦糖噴黑 烘乾 製成小粒 分包裝。

三、用藥方式：口服。

四、用藥劑量：

每日給予總劑量 10 或 20gm 的護骨合劑(每包護骨合劑劑量為 2.0gm)，為患者方便及易於記住服藥時間一天用藥分別為早、午、晚飯後各乙次，每次 1-4 包不等)。每日給予總計量 20gm 的右歸丸(每粒劑量為 300mg，一天用藥為早、午、晚飯後各乙次，每次 22 粒)。安慰劑用藥方式同護骨合劑 20gm。

五、治療期間：

每日用藥，連續用藥三個月。用藥前以及開始用藥後 3 個月(停藥時)和 6,9,12 和 15 個月(即停藥後 3,6,9 和 12 個月)分別以下列參數檢測評估之。

六、評估參數：

1.臨床自覺、他覺症狀之評估：

治療前除詳填自我問卷表(表一)外，尚於開始用藥後的每一個月詳細詢問患者是否有骨質病變的臨床症狀，諸如：腰背肩疼痛、關節酸軟、步行障礙、前屈障礙、起坐障礙和翻身障礙等以及服藥後所引起的不適症狀，諸如：口乾舌燥、口瘡、皮膚癢和體重增加等，並依據疼痛強度(pain intensity)之改善和日常生活動作(mobility)障礙之改善以及不適症狀之改善，分為改善、不變和惡化等階段予以評定。

2.骨質密度(BMD)測定：

於既定時間內，對每一患者作 BMD 的檢測。本計畫乃採用最新的美國 Norland Standard Apollo DXA (Norland Medical Systems, Inc., White Plains, NY, USA)微劑量 X 光(< 0.2mRem)自動掃描附屬骨骨密度分析儀(peripheral bone densitometry)以非侵襲性骨密度測量法來照射跟骨(calcaneus)，然後分別測量不

同的組織密度，再利用電腦分析所得結果計量跟骨的 BMD。Apollo DXA 分析儀的變異係數(coefficient variance, CV)值為<1.8%，每天開始檢測患者的 BMD 值時，都必須先做校準(calibration)，當 CV 值大於 1.8%時，分析儀就無法操作，此表示只要能順利檢測出 BMD 值即表示分析儀的 CV 值在正常範圍內。

3.骨代謝生化指標測定:

於既定時間內，對每一患者做與骨代謝相關各參數的檢測。即檢測血中雌二醇、鹼性磷酸、肝功能、腎功能、鈣離子、磷離子和肌酐等參數，尿中鈣離子、肌酐、尿的單位體積含肌酐量、去氧比林二酚胺與肌酐比和總尿量等參數的數值。並求出代表骨生成生化指標的鹼性磷酸和骨吸收生化指標的尿鈣排出量和溶骨(破骨)指數的尿中鈣和肌酐比以及去氧比林二酚胺和肌酐比。

4.效果評估：

依據患者用藥後不同時間對不適症狀之改善、疼痛強度之改善、日常生活動作障礙之改善和 BMD 以及骨代謝生化指標等參數所測定之變化，來評估護骨合劑和右歸丸的臨床效果。

5.資料收集：

- (1)個人基本資料：於患者就診時，即記錄其個人基本資料，包括：姓名、年齡(出生年月日)、身高、座高、體重、心縮壓和心舒壓(表一、二)以及腎虛證型、初經期、停經期和停經期到受檢日之期間等(表三)。
- (2)臨床自覺症狀：評估其是否有腰背肩疼痛、關節酸軟、步行障礙、前屈障礙、起坐障礙和翻身障礙以及關節靈活度等症狀之改善或惡化之情形等(表三、四)。
- (3)於既定期間對跟骨作微劑量 X 光骨質密度攝影檢查，以評估骨質變化的情形(14-16)。
- (4)分析方法：利用 Norland Apollo DXA 的軟體進行資料之統計和分析，統計內容包括配對 t 之檢定(paired t-test)、ANOVA、共變數分析、及事後多重比較等統計方法(17)。

參、結果

本研究共檢測以中部地區為主的自然停經後至少一年婦女 268 位，其中有 140 位受檢者，符合本研究的受檢基本要件，以隨機選樣法選取患有骨質疏鬆症的 120 位自然停經後至少一年以上的婦女為研究樣本。當研究開始到完成三個月連續用藥(護骨合劑 10 或 20gm，右歸丸 20gm 和安慰劑 20gm)的所有骨質疏鬆症患者都未有人退出，至今仍繼續參與本研究。研究的既定期間，除對每位患者檢測血液和尿中的骨代謝生化指標外，尚檢測患者的左、右側跟骨，同時每側都重覆檢測三次，以其平均值表示當次所測得之 BMD 值。

患者在護骨合劑 10gm 組的平均年齡、身高、座高、體重、心縮壓和心舒壓，分別為 65.13 ± 9.52 歲， 154.20 ± 5.01 公分， 83.04 ± 2.52 公分， 55.70 ± 7.00 公斤， 121.00 ± 14.13 mmHg 和 74.73 ± 7.71 mmHg。在護骨合劑 20gm 組，則分別為 62.60 ± 6.58 歲， 153.20 ± 4.35 公分， 82.38 ± 2.80 公分， 52.97 ± 6.18 公斤， 120.40 ± 19.82 mmHg 和 73.47 ± 9.41 mmHg。在右歸丸 20gm 組，則分別為 65.43 ± 8.30 歲， 154.80 ± 5.66 公分， 82.93 ± 4.33 公分， 56.50 ± 8.27 公斤， 121.90 ± 21.58 mmHg 和 72.31 ± 9.88 mmHg。在安慰劑 20gm 組，則分別為 64.78 ± 8.13 歲， 152.90 ± 5.20 公分， 83.30 ± 4.00 公分， 54.74 ± 8.61 公斤， 128.30 ± 21.49 mmHg 和 75.92 ± 11.45 mmHg，四組在各個基本變項(個變項)上的組間比較;均無統計學上的顯著差異(表二)。

患者在護骨合劑 10gm 組的腎虛證型中，屬腎氣虛，腎陰虛，腎陽虛，或腎陰陽虛者分別為 11，6，10 和 3 個人。在護骨合劑 20gm 組分別為 10，11，3 和 6 個人。在右歸丸組中，為 30 個腎陽虛患者，在安慰劑 20gm 組中，分別為 7，10，4 和 9 個人(表三)。患者在護骨合劑 10gm 組的平均初經期(menarche age) 停經期(menopause age)和停經後到受檢日期間(years since menopause, YSM)分別為 15.37 ± 1.83 歲， 49.10 ± 4.45 歲， 16.10 ± 9.67 年。在護骨合劑 20gm 組，則分別為 14.86 ± 1.43 歲， 47.27 ± 5.34 歲和 15.33 ± 8.05 年。在右歸丸 20gm 組，則分別為 15.40 ± 2.30 歲， 48.37 ± 4.99 歲和 17.03 ± 9.33 年。在安慰劑 20gm 組，則分別為 15.26 ± 1.65 歲， 47.63 ± 5.17 歲和 16.41 ± 8.37 年(表三)四組在初經期 停經期和停經後到受檢日期間三個變項上的組間比較，亦無統計學上的顯著差異。

在護骨合劑 10gm 組的患者，其用藥前的平均 T 值(T-Score)和 BMD 值，分別為 -3.299 ± 0.790 和 $0.450 \pm 0.045\text{gm/cm}^2$ 。在護骨合劑 20gm 組，則分別為 -3.427 ± 0.756 和 $0.438 \pm 0.044\text{gm/cm}^2$ 。在右歸丸 20gm 組，則分別為 -3.354 ± 0.718 和 $0.448 \pm 0.043\text{gm/cm}^2$ 。在安慰劑 20gm 組，則分別為 -3.132 ± 0.521 和 $0.461 \pm 0.035\text{gm/cm}^2$ (表五)，四組在此兩項平均值上的組間比較，均無統計學上的顯著差異。然而患者用藥 3, 6, 9, 12 和 15 個月後，在護骨合劑 10gm 組的 BMD 值，分別為 0.458 ± 0.050 , 0.462 ± 0.052 , 0.461 ± 0.053 , 0.459 ± 0.048 和 $0.454 \pm 0.051\text{gm/cm}^2$ ，在護骨合劑 20gm 組，則分別為 0.448 ± 0.046 和 0.450 ± 0.046 , 0.448 ± 0.046 , 0.446 ± 0.043 和 $0.442 \pm 0.042\text{gm/cm}^2$ 在右歸丸 20gm 組，則分別為 0.454 ± 0.050 和 0.457 ± 0.051 , 0.455 ± 0.050 , 0.456 ± 0.052 和 $0.451 \pm 0.047\text{gm/cm}^2$ 。在安慰劑 20gm 組，則分別為 0.457 ± 0.059 和 0.452 ± 0.051 , 0.451 ± 0.052 , 0.450 ± 0.053 和 $0.447 \pm 0.048\text{gm/cm}^2$ (表五)。經共變數分析，在控制了用藥前(0 個月)的 BMD 值後，四組在用藥 3,6,9 和 12 個月後的 BMD 值的組間比較，皆有統計學上的顯著差異 ($p < 0.001$)，再經事後比較發現三個用藥組皆比安慰劑組的 BMD 值有顯著改善 ($p < 0.01$)，但三個用藥組間沒有明顯差別。

護骨合劑 10 和 20gm 組的骨質疏鬆症患者，經連續用藥 3 個月後，其 BMD 值比用藥前分別增加 1.77%和 2.28%(表五)，其中患者 BMD 值不只增加且超過 CV 正值的範圍以上，同時症狀亦有所改善者分別為 46.66%和 76.66%。停藥後 3 個月的 BMD 值較停藥時的 BMD 值有續增加的趨勢，比用藥前分別增加 2.66%和 2.73%(表五)，其中患者 BMD 值仍有增加且超過 CV 正值的範圍以上者分別為 60.00%和 76.67%。右歸丸組的患者，經連續用藥 3 個月後，其 BMD 值比用藥前增加 1.33%，其中患者 BMD 值不只增加且超過 CV 正值的範圍以上，同時症狀亦有所改善者為 63.33%，停藥 3 個月後的 BMD 值較用藥前增加 2.00%(表五)，其中患者 BMD 值仍有增加且超過 CV 正值的範圍以上者為 66.66%。安慰劑組的患者，經連續用藥 3 個月後的 BMD 值比用藥前減低 0.87%，其中 BMD 值不但未增加且流失超過 CV 負值的範圍者約佔 42%。停藥 3 個月後的 BMD 值比用藥前減低 1.96%(表五)，其中 BMD 值不但未增加且流失超過

CV 負值的範圍者約佔 50%。停藥後 6,9 和 12 個月的 BMD 值在護骨合劑 10gm 組分別較用藥前增加 2.44%，2.00%和 0.88%，在護骨合劑 20gm 組分別增加 2.28%，1.82 和 0.91%，在右歸丸組分別增加 1.56%，1.778%和 0.66%，然在安慰劑組則繼續減少分別為 2.17%，2.38%和 3.03%(表五)。

停經後骨質疏鬆症患者在經護骨合劑 10 或 20gm，右歸丸 20gm 組，或安慰劑 20gm 治療前或開始用藥 3 個月後，血中腎功能(BUN)，鈣離子，磷離子，肌酐，肝功能(SGOT，SGPT)，鹼性磷酸 和雌二醇等各參數的平均數值(表六 A、B)和尿中鈣離子，肌酐，尿的單位體積含肌酐量，去氧比林二酚胺和肌酐比以及總尿量等參數平均值(表七)，在組內和組間都未具統計學上差異的意義。惟去氧比林二酚胺和肌酐 (deoxypyridinoline/creatinine，Dpd/crt)比值，在分級劑量的護骨合劑、右歸丸和安慰劑各組的用藥前幾乎都各有 33%的患者超過正常值(3.0-7.4nM/mM)的上限。服用護骨合劑 10gm 3 個月後，原骨質流失尿液指標值在正常值內者都還是正常，超過正常值者有 60%回到正常值內，有 20%有下降趨勢惟未回到正常值內，另有 20%不但未降反而續增。服用護骨合劑 20gm 3 個月後，原骨質流失尿液指標值在正常值內者亦都正常且更接近正常值範圍內的下限，超過正常值者有 90%回到正常值內，另有 10%則有未降反增的現象。服用右歸丸 20gm 3 個月後，原骨質流失尿液指標值約有 50%回到正常值內，至於安慰劑組只有不到 7%的患者回到正常值範圍內。停藥 12 個月後，在護骨合劑 10gm 的 Dpd/crt 比值仍有 50%的患者維持在正常值內。在 20gm 組仍有 70%的患者維持在正常值內。在右歸丸組仍有 40%的患者維持在正常值範圍內。而安慰劑組則只有 3%回到正常值範圍內。以共變數分析發現，在調整了用藥前(0 個月)的 Dpd/crt 比值後，四組在用藥 15 個月後的 Dpd/crt 比值的組間比較有顯著差異 ($p < 0.05$)，再經事後檢定得知此差異主要是使用護骨合劑 20mg 組與使用安慰劑組有明顯差別，其他兩個實驗組與安慰劑組並無顯著差異(表七)。此說明了分級劑量的護骨合劑和右歸丸都分別具有促進骨生成和/或減少骨質流失的效果，惟其中以護骨合劑 20gm 對骨質疏鬆的療效最佳護骨合劑 10gm 次之，右歸丸 20gm 再次之。

護骨合劑 10 和 20gm 組在開始用藥時分別有 3%和 20%患者發生皮膚癢

和口腔潰瘍等症狀，惟在兩週內該等症狀經適當處理後都逐漸消失。經用藥 3 個月後，分別約有 16%和 50%患者有明顯感覺腳走路較有力，可走較遠的路，可站立或坐著的時間較久，關節動作較靈活，分別有 43 %和 53 %患者體重增加 1-3 公斤，精神變好，便秘改善或易眠等效果。右歸丸組在開始用藥時，有 46%患者發生有口乾舌燥和關節酸軟的症狀，6%患者發生有頭暈和頭痛等症狀。除了口乾舌燥以外的症狀，在繼續用藥兩週內都逐漸自然消失。有口乾舌燥症狀的患者，在用藥期間症狀仍然存在，直到停藥後才漸消失。原有關節酸軟症狀的患者經用藥 3 個月後，有明顯感覺走路步伐較穩健和能較持久的走路等效果。在安慰劑組則症狀依舊，成效有限。此說明了護骨合劑和右歸丸有改善患者臨床自覺和他覺症狀的效果，惟以護骨合劑 20gm 的效果為最佳。綜上知，護骨合劑和右歸丸分別對各種腎虛證型和腎陽虛停經後至少一年以上的骨質疏鬆症患者都具有增加骨質密度和強壯筋骨，還有消除腰腿(膝)酸軟疼痛和步履乏力等症狀的效果，其中以護骨合劑 20gm 的療效最佳。

肆、討論

本研究期間受檢測的自然停經後至少一年以上的婦女 268 位中就有 140 位患有骨質疏鬆症，此並非表示國內停經婦女罹患骨質疏鬆症比率高，而是停經婦女知道本學院附設醫院接受衛生署中醫藥委員會委託研究中藥治療骨質疏鬆症的研究計劃並可獲得免費治療而競相告知，致受檢者多半以罹患骨質疏鬆症多年求醫未果或無效後，才爭取來本計畫參與治療研究的機會，因此被選為研究樣本的患者的流失率可說是零。開始用藥後的 1 個月內，有 46%患者服右歸丸後會有口乾舌燥的現象，服護骨合劑 20gm 後亦有 20%患者有口腔潰瘍發生，此係因該等中藥方劑本身具補氣血的效果所致，患者於多喝開水和注意口腔清潔之後即獲得改善。分級劑量的護骨合劑易使 43-53%的患者增加 1-3 公斤體重，此可解釋為該藥具有補腎益精、養血滋陰和健脾益氣效果所致。

服用分級劑量的護骨合劑和右歸丸前的的骨質疏鬆症患者的人數、年齡、身高、座高、體重、心縮壓和心舒壓等各參數的平均數值(表二)以及初經期、

停經期和停經期到受檢日期間等各參數的平均數值(表三)都相近，不具統計學上差異的意義，此說明了研究設計中的配對(matched)良好。

依 WHO 對骨質疏鬆症所下的診斷定義是以患者的 T 值(T-Score)低於 -2.5 時為準(18)。至於 T 值的計算方程式為：

$$T\text{-Score} = (\text{患者的骨質密度值} - \text{年輕人骨質密度高峰平均值}) / \text{年輕人骨質密度高峰平均值的標準差。}$$

由於國內現在各醫療院所，使用之 BMD 檢測儀皆購自國外。其所使用之年青人 BMD 高峰平均值是儀器製造國的，一定會與我國有相當多的差異。Miller(19)曾提出使用沒有自己本國的青人 BMD 高峰平均值及其標準差的 T 值來做診斷是相當危險的。因此，如何以國人自有的 BMD 高峰平均值及其標準差來測出 T 值是絕對必要的。

由於骨骼中骨質流失(osteopenia)的位置起自鬆質骨，經過一段相當時間後，才會影響到皮質骨(4,20,21)。因此欲確實檢測或診斷骨骼的 BMD 值，宜選擇鬆質骨佔較多者為佳(16)。因鬆質骨一有變化，即可先被檢測出來，而達到早期診斷骨質流失的效果。跟骨雖是附屬骨骼(appendicular skeleton)，但卻是附屬骨骼中唯一與中軸骨骼(axial skeleton)諸如：椎骨體的鬆質骨含量相當甚或較高的一種骨骼(16)。由於它周邊的軟組織結構簡單，不像椎骨體周邊或其前後部位存在有眾多軟組織結構、部分組織鈣化或其他病變而易影響檢測數值，因此跟骨會較其他骨被高準確度的檢測出 BMD 數值及其 BMD 值較腰椎提早五年出現流失的現象，將之用來當做骨質疏鬆症診斷和防治效果的指示器(indicator)是頗為適合的。

由於 Norland Appollo DXA 骨質密度分析儀的檢測速度快(約 15 秒/次)，準確性高(precision<1.8%)，輻射劑量極低(<0.2 mRem)和操作方便，因此受檢者在檢測時，同時接受檢測左、右兩側跟骨。每側跟骨在檢測時，都重複檢測三次，並以其平均值作為主要數值，此乃為求得更正確的跟骨 BMD 數值的目的。由同一人左、右側跟骨的 BMD 數值檢測結果知，女性患者有 75%並不盡然相近，同時較高 BMD 值的左或右側跟骨約有 44%與慣用手沒有直接相關。

自然停經後至少一年以上的骨質疏鬆症患者，在經各種中藥方劑(護骨合

劑和右歸丸)處理後的血液(表六 A B)和尿中(表七)骨代謝生化指標各參數的平均數值皆未有統計學上差異的意義，主要是各參數的正常值範圍大，因此以組內和組間的平均值來統計分析則不易見到差異的意義。惟以個別參數有異常數值表現的患者，經治療後其數值多回到正常值範圍內，則較可顯現出藥物的療效。

退化性骨質疏鬆症患者易發生骨折，其解釋理由為該等患者的骨質雖然疏鬆，惟其置換速率(bone turnover rate)非常慢。這種新陳代謝活性的低迷(metabolic inactivity)會造成骨脆性(bone fragility)增加是造成骨折的主要原因(22)。因此，這類患者服用抗骨吸收藥物(antiresorptive drugs)以其抑制骨置換速率快的作用，來預防骨質疏鬆症發生的效果不大(23)。本研究結果發現分級劑量的護骨合劑和右歸丸可能具有補益肝腎精血，調節骨代謝和性激素含量等作用，對骨質疏鬆症的部分患者除有減輕關節酸軟、疼痛和日常生活動作障礙等症狀的效果外，尚有改善便秘、易眠、走路或坐著的時間較久而不會酸痛和精神變好等效用。另從 BMD 的檢測數值，尚瞭解到分級劑量的護骨合劑和右歸丸服用 3 個月對患者不但都有增加 BMD(表五)的效用，同時在停藥 3,6,9 和 12 個月後各用藥組的 BMD 數值都比其相對組用藥前的 BMD 值高。然各用藥組在停藥 12 個月後的 BMD 值卻比停藥時的 BMD 值為低，尤其是安慰劑組更低了 2.18%。由此等結果瞭解到護骨合劑和右歸丸除有促進骨生成和/或減少骨質流失的效果外尚有維持 BMD 約 6 至 9 個月的效果，其中尤以護骨合劑 20gm 組最為顯著。至於純以右歸丸組的研究結果來分析，右歸丸由於具有溫補腎陽和填充精血的功能，本研究右歸丸組乃只選取腎陽虛患者參與研究。該丸對肝腎功能未有不良影響，對關節和日常生活動作的臨床症狀有減輕的效果，惟對 BMD 的增加程度和尿中 Dpd/crt 的減低程度顯未如護骨合劑來得好，且用藥後患者的口乾症狀明顯增加。綜合上述結果分析知，右歸丸對腎陽虛的骨質疏鬆症患者的 BMD 和臨床症狀有些療效，然未如護骨合劑佳。此表示護骨合劑可能較有顯著溫陽益腎和壯骨強筋的功能以及刺激造骨細胞活性(osteoblastic activity)的作用，與骨的合成代謝性藥劑(anabolic drugs)的作用(24)相似。

伍、結論與建議

一、結論：

分級劑量的護骨合劑 10 或 20gm 和右歸丸 20gm 對自然停經後至少一年以上的骨質疏鬆症患者連續給予 3 個月後以及停藥 3 個月後，除有減輕關節酸軟疼痛和日常生活動作障礙的症狀外，尚有改善便秘、易眠、走路和坐著時間可較持久和精神變好等效用。另外，該等中藥方劑對 BMD 除先有增進後有維持的效果外，尚有減緩骨質流失的作用，同時還可有效減低骨質流失尿液指標值至正常範圍內，對退化性骨質疏鬆症都具療效，惟其中以護骨合劑 20gm 的效果最佳。

二、建議：

1. 使用骨質密度分析儀時，宜先了解如何才能準確求得 T-Score，好讓骨質疏鬆症的診斷能更確實。
2. 退化性骨質疏鬆症患者在本研究中只服用分級劑量護骨合劑和右歸丸 3 個月後雖具療效，然要進一步對其藥效機理的瞭解宜繼續研究。

陸、參考文獻：

1. Edman C.D. 1983: The climacteric. In Buchsbaum, H.J.(ed.): The menopause. Springer-Verlag, New York, U.S.A.
2. Riggs, B.L., Melton, L.J., III. 1983: Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. Am. J. Med. 75:899-901.
2. Roche, A.F. 1966: Aging in the human skeleton. Med. J. Aust. 2: 943-946.
3. Gran, S.M. 1970: The earlier gain and later loss of cortical bone. Charles C. Thomas, Springfield, Ill, U.S.A.
4. Lee, T.K. 1990: Update on osteoporosis in Taiwan. Second Asian Symposium of Osteoporosis. Proceeding Ed.: Charles., Chestnut III. Taipei, R.O.C. p.8-12.
5. Riggs, B.L., Melton, L.J. 1986: Involutional osteoporosis. New Engl. J. Med. 314: 1676-1686.

6. Delmas, P.D. 1993: Osteoporosis-today and beyond. In Delmas, P.D.(ed.): Osteoporosis in practice. Merck and Co. Inc., N.J., U.S.A., p. 3-10.
7. Holehan, A.M., Merry, B.J. 1988: Aging of the female reproductive system (The skeletal system). In Timiras, P.S. (ed.): Physiological basis of geriatrics. Macmillan publ. Co., New York, U.S.A., p.214-216.
8. Wang, T.M. 1993: Report of the Fourth International Symposium on Osteoporosis. National Science Council (NSC) Monthly, NSC, R.O.C., 21(10): 1049-1051.
9. 清 錢塘, 1982: 張志聰集註, 黃帝內經素問集註 文光圖書公司, 台北, p.100.
10. 清 錢塘, 1982: 張志聰集註, 黃帝內經素問集註 文光圖書公司台北, p.24.
11. 趙勇, 1995:中國骨傷方藥全集.北京學院出版社, 北京市, 中國大陸, P.230.
12. 陳大蓉, 堂顯著, 鄭坤渝, 劉其芬, 蔡漢中, 李小木, 張健, 1994 : 中藥護骨合劑防治絕經后骨質疏鬆症的臨床研究.中醫雜誌, 35(6) : 359-361.
13. Wasnich, R.D., Ross, P.D., Heilbrun, L.K., Vogel, J.M. 1987: Selection of the optimal Skeletal site for fracture risk prediction. Clin. Orthop. Rel. Res. 216:262-269.
14. Kimmel, P.L. 1984: Radiologic methods to evaluate bone mineral content. Ann.Int. Med. 100:908-911.
15. Wasnich, R., Ross, P., Vogel, J. 1988: The clinical relevance of calcaneus bone mineral measurements: a review. Bone and Mineral 5:35-58.
16. Chew, V. 1997: Comparisons among treatment means in an analysis of variance. United States Department of Agriculture Hyattsville, USA.
17. WHO Technical Report Series. 1994: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. Geneva: WHO, p.2-7.
18. Miller, P.D. 1999: Controversies in diagnostic classifications. osteoporosis Update (3rd International Congress on osteoporosis, April 1). Xi' an, P.R. China, p.134-136.

19. Smith, R.W., Walker, P.R. 1964: Femoral expansion in aging women: Implication for osteoporosis and fractures. *Science* 145:156-157.
20. Kanis, J.A., Adami, S. 1994: Bone loss in the elderly. *osteoporosis Int* 4(Suppl 1): S59-S65.
21. Parfitt, A.M., Mathews, C., Rao, D., Frame, B., Kleerekoper, M., Villanueva, A.R. 1981: Impaired osteoblast function in metabolic bone disease. In: Deluca, H.F., Frost, H.M., Jee, W.S.S., John, Jr. C.C., Parfitt, A.M. eds. *Osteoporosis. Recent advances in pathogenesis and treatment*. Baltimore: University Park Press, p.321-330.
22. Kanis, J.A. 1984: Treatment of osteoporotic fracture. *Lancet* i:27-33.
23. Nordin, B.E.C., Need, A.G., Morris, H.A., Horowitz, M. 1985: New approaches to the problems of osteoporosis. *Clin Orthop. Rel. Res.* 200:181-197.

表一：中國醫藥學院附設醫院『骨質密度檢測』個人問卷資料卡

I、個人資料：

中文姓名：_____；英文姓名：_____
出生日期：_____年/_____月/_____日；籍貫：_____省(市)_____縣(市)
身分證號：_____；性別：_____；職業：_____
通訊地址：_____
電話：(公)_____；(宅)_____
身高：_____公分；體重：_____公斤；血壓：_____/_____mmHg；檢測日期：_____年_____月_____日

II、請確實回答/勾選下列問題，以利檢測之進行：

1. 您習慣用：左手；右手
2. 茹素者請回答：
茹素方式：早齋；初一、十五；蛋奶素；純素；偶爾吃
茹素時間已有：_____年_____月
3. 抽煙者：每日_____支/包；抽煙已有：_____年_____月；戒煙者已有：_____年_____月
4. 飲酒者：每日_____杯/瓶；喝酒已有：_____年_____月；戒酒者已有：_____年_____月
5. 飲茶者：每日_____杯/瓶；喝茶已有：_____年_____月
6. 飲咖啡者：每日_____杯/罐；喝咖啡已有：_____年_____月
7. 飲可樂者：每日_____杯/罐；喝可樂已有：_____年_____月
8. 飲牛奶者：每日_____杯/瓶；喝牛奶已有：_____年_____月
9. 曾服鈣片者：每次劑量_____毫克；服用期間：_____年_____月
藥物(鈣片)名稱：_____
10. 曾服維他命：每次劑量_____毫克；服用期間：_____年_____月
藥物(維他命)名稱：_____
11. 曾服荷爾蒙：每次劑量_____毫克；服用期間：_____年_____月
藥物(荷爾蒙)名稱：_____
12. 曾服類固醇：每次劑量_____毫克；服用期間：_____年_____月
藥物(類固醇)名稱：_____
13. 您每日在工作場所走動的時間：_____小時_____分；
14. 您的運動方式：_____；一星期_____次；每次時間_____小時_____分
15. 您近一年內曾接受的 X 光檢查：是，否；填是者請回答下列問題
部位：_____；次數：_____；檢測日期：_____年_____月_____日
16. 您近兩年內曾接受骨質密度檢測：是，否；填是者請回答下列問題
部位：_____；次數：_____；檢測日期：_____年_____月_____日

續背頁

17. 您曾發生骨折: 是, 否; 填是者請回答下列問題

部位: _____; 原因: _____; 發生日期: _____年 _____月 _____日

18. 您若有或曾有下列疾病請勾選:

- 背痛 癩癩 肝病 糖尿病 腎結石 厭食症 腎臟病 心臟病 高血壓
脊柱側彎 胃病或胃切除 風濕性關節炎 腸道吸收不良 經常性腹瀉 駝背
甲狀腺功能亢進 甲狀腺功能低下 副甲狀腺功能亢進 副甲狀腺功能低下
其他(請列舉) _____

19. 你曾有下列症狀? 若有, 請回答下列問題

1. 腰背肩疼痛, 有 _____年 _____月; 如有治療; 請勾選治療後情形:

不痛, 偶而痛, 疼痛程度減低, 痛未改善, 痛加劇

2. 筋骨無力, 有 _____年 _____月; 如有治療; 請勾選治療後情形:

不痛, 偶而痛, 疼痛程度減低, 痛未改善, 痛加劇

3. 步行障礙, 有 _____年 _____月; 如有治療; 請勾選治療後情形:

不痛, 偶而痛, 疼痛程度減低, 痛未改善, 痛加劇

4. 前屈障礙, 有 _____年 _____月; 如有治療; 請勾選治療後情形:

不痛, 偶而痛, 疼痛程度減低, 痛未改善, 痛加劇

5. 起坐障礙, 有 _____年 _____月; 如有治療; 請勾選治療後情形:

不痛, 偶而痛, 疼痛程度減低, 痛未改善, 痛加劇

6. 翻身障礙, 有 _____年 _____月; 如有治療; 請勾選治療後情形:

不痛, 偶而痛, 疼痛程度減低, 痛未改善, 痛加劇

III、以下問題限女性回答(請填寫或勾選):

1. 您的初經 _____歲

2. 您的月經週期(幾天來一次) _____天; 一次週期 _____天

3. 您的停經年齡 _____歲; 迄今 _____年 _____月; 原因: 自然; 其他 _____

4. 您曾接受卵巢 子宮切除術於 _____歲; 迄今 _____年 _____月

原因: _____

5. 您曾生產 _____胎; 您餵母乳: 是; 否; 若是, 餵母乳時間 _____年 _____月

6. 您曾生育 4.5 公斤以上的嬰兒? 有 _____胎

IV、以下限檢測人員填寫:

跟骨檢測值: 右 _____; 左 _____ g/cm² 檢測人員簽名: _____

表二、停經後骨質疏鬆症患者在中藥方劑治療前個人基本變項之平均值與標準差

變項 組別	人數 (個)	年齡 (歲 ± SD)	身高 (公分 ± SD)	座高 (公分 ± SD)	體重 (公斤 ± SD)	心縮壓 (mmHg ± SD)	心舒壓 (mmHg ± SD)
護骨合劑 10gm 組	30	65.13 ± 9.52	154.20 ± 5.01	83.04 ± 2.52	55.70 ± 7.00	121.00 ± 14.13	74.73 ± 7.71
20gm 組	30	62.60 ± 6.58	153.20 ± 4.35	82.38 ± 2.80	52.97 ± 6.18	120.40 ± 19.82	73.47 ± 9.41
右歸丸 20gm 組	30	65.43 ± 8.30	154.80 ± 5.66	82.93 ± 4.33	56.50 ± 8.27	121.90 ± 21.58	72.31 ± 9.88
安慰劑 20gm 組	30	64.78 ± 8.13	152.90 ± 5.20	83.30 ± 4.00	54.74 ± 8.61	128.30 ± 21.49	75.92 ± 11.45

註：四組在“個變項”上的組間比較，均無顯著差異。

表三、停經後骨質疏鬆症患者的各種腎虛證型人數以及初經期，停經期和停經期到受檢日期間的
 期間的平均值與標準差

變項 組別	人數 (個)	腎 虛 證 型			初經期 (歲± SD)	停經期 (歲± SD)	停經期到受檢日期間 (年± SD)
		腎氣虛 (個)	腎陰虛 (個)	腎陽虛 (個)			
護骨合劑							
10gm 組	30	11	6	10	15.37 ± 1.83	49.10 ± 4.45	16.10 ± 9.67
20gm 組	30	10	11	3	14.86 ± 1.43	47.27 ± 5.34	15.33 ± 8.05
右歸丸							
20gm 組	30	0	0	30	15.40 ± 2.30	48.37 ± 4.99	17.03 ± 9.33
安慰劑							
20gm 組	30	7	10	4	15.26 ± 1.65	47.63 ± 5.17	16.41 ± 8.37

註：四組在初經期、停經期及停經期到受檢日期間等三個變項上的組間比較，均無統計學上的顯著差異。

表四

病人看診時敬請填寫以下資料： 姓名：_____ 病歷號：_____

證型：腎氣虛

- 望診、脈診：面色蒼白舌淡胖、苔白脈細弱
 主要症狀：腰酸酸軟疲倦乏力
 次要症狀：夜頻尿(或尿後餘瀝)自汗氣短耳鳴(或聾)
髮脫或變白健忘齒搖性慾減退

證型：腎陰虛

- 望診、脈診：兩頰潮紅舌紅少苔脈細數
 主要症狀：腰酸酸軟五心煩熱
 次要症狀：頭暈耳鳴盜汗口乾咽燥便秘髮脫或變白
健忘齒搖性慾減退

證型：腎陽虛

- 望診、脈診：面目虛浮舌淡胖而潤、苔白厚脈沉遲、兩尺脈弱
 主要症狀：腰酸酸軟畏寒肢冷
 次要症狀：夜尿頻精神不振氣短而喘大便溏薄髮脫或變白
健忘齒搖性慾減退

證型：腎陰陽虛

- 望診、脈診：面目虛浮舌淡胖而潤、苔白厚脈沉遲、兩尺脈弱
兩頰潮紅舌紅少苔脈細數
 主要症狀：腰酸酸軟畏寒肢冷五心煩熱
 次要症狀：夜尿頻精神不振氣短而喘大便溏薄髮脫或變白
健忘齒搖性慾減退頭暈耳鳴盜汗口乾咽燥
便秘

表五、停經後骨質疏松症患者的T值和中藥方劑治療前、後不同期間的骨質密度變化

變項 組別	骨質密度 (gm/cm ³)						
	T 值	用藥前 0個月*	用藥後 ⁺ 3個月**	停藥後 ^s 3個月**	停藥後 ^s 6個月**	停藥後 ^s 9個月 ^s	停藥後 ^s 12個月 ^s
護骨合劑10gm組							
平均值	-3.299	0.450	0.458 a	0.462 a	0.461 a	0.459 a	0.454
SD	± 0.790	± 0.045	± 0.050	± 0.052	± 0.053	± 0.048	± 0.051
(%)	100.0	101.77	102.66	102.44	100.88	99.13 [#]	100.88
(%)	30	30	30	30	30	30	30
人數							
護骨合劑20gm組							
平均值	-3.427	0.438	0.448 a	0.450 a	0.448 a	0.446 a	0.442
SD	± 0.756	± 0.044	± 0.046	± 0.046	± 0.046	± 0.043	± 0.042
(%)	100.0	102.28	102.73	102.28	101.82	100.91	98.67 [#]
(%)	30	30	30	30	30	30	30
人數							
右歸丸20gm組							
平均值	-3.354	0.448	0.454 a	0.457 a	0.455 a	0.456 a	0.451
SD	± 0.718	± 0.043	± 0.050	± 0.051	± 0.050	± 0.052	± 0.047
(%)	100.0	101.33	102.00	101.56	101.78	100.66	99.34 [#]
(%)	30	30	30	30	30	30	30
人數							
安慰劑20gm組							
平均值	-3.132	0.461	0.457	0.452	0.451	0.450 a	0.447
SD	± 0.521	± 0.035	± 0.059	± 0.051	± 0.052	± 0.053	± 0.048
(%)	100.0	99.13	98.04	97.83	97.62	96.97	97.82 [#]
(%)	30	30	30	30	30	30	30
人數							

T 值：表示各組受檢者都低於世界衛生組織(WHO)所訂定骨質疏松症的最低限值-2.5，四組的T值的組間比較，無統計學上的顯著差異。
 *指開始用藥的時間。+指開始用藥後的时间。#指停止用藥後的时间。各組用藥後和停藥後不同期間與其用藥前骨質密度增加或減少的百分比。
 #指停藥後12個月與停藥時(用藥後3個月)骨質密度減少的百分比。
 **以共變數分析(ANCOVA)調整了用藥前的骨質密度後，四組的組間比較，有統計學上的顯著差異，p<0.001。
 a 在調整了用藥前的骨質密度後，以ANOVA與安慰劑組比，有統計學上增加的顯著差異，p<0.01。

表六 A、停經後骨質疏鬆症患者在中藥方劑治療前、後血中相關變項數值的改變

變項 ＼	BUN		Calcium		Phosphorous		Creatinine	
	0 個月* (mg/dl ± SD)	3 個月 ⁺ (mg/dl ± SD)	0 個月* (mg/dl ± SD)	3 個月 ⁺ (mg/dl ± SD)	0 個月* (mg/dl ± SD)	3 個月 ⁺ (mg/dl ± SD)	0 個月* (mg/dl ± SD)	3 個月 ⁺ (mg/dl ± SD)
護骨合劑 10gm 組	19.43 ± 5.12	18.87 ± 4.84	9.22 ± 0.36	9.42 ± 0.41	4.03 ± 0.86	3.74 ± 0.71	0.82 ± 0.22	0.85 ± 0.23
20gm 組	18.69 ± 3.95	17.10 ± 4.15	9.17 ± 0.64	9.28 ± 0.44	4.40 ± 2.51	4.08 ± 0.54	0.81 ± 0.16	0.80 ± 0.11
右歸丸 20gm 組	17.82 ± 3.67	17.45 ± 3.84	9.26 ± 0.25	9.31 ± 0.29	4.04 ± 0.71	3.91 ± 0.62	0.81 ± 0.14	0.83 ± 0.11
安慰劑 20gm 組	18.11 ± 5.00	18.03 ± 4.63	9.34 ± 0.51	9.38 ± 0.53	3.79 ± 0.54	3.77 ± 0.49	0.82 ± 0.18	0.81 ± 0.12

*指開始用藥的時間。⁺指開始用藥後的時間。
各項檢測變項正常值範圍:BUN(5-26mg/dl);Calcium(8.5-10.5mg/dl);Phosphorous(2.7-4.5mg/dl);Creatinine(0.5-1.3mg/dl)。

表六 B、停經後骨質疏鬆症患者在中藥方劑治療前、後血中相關變項數值的改變

變項 ＼ 組別	SGOT		SGPT		ALK-P		E ₂	
	0 個月* (IU/L ± SD)	3 個月 [†] (IU/L ± SD)	0 個月* (IU/L ± SD)	3 個月 [†] (IU/L ± SD)	0 個月* (IU/L ± SD)	3 個月 [†] (IU/L ± SD)	0 個月* (pg/ml ± SD)	3 個月 [†] (pg/ml ± SD)
護骨合劑 10gm 組	35.56 ± 10.16	33.25 ± 11.73	24.36 ± 12.83	23.88 ± 11.12	66.32 ± 15.60	64.53 ± 14.37	19.24 ± 20.83	17.05 ± 9.60
20gm 組	30.50 ± 10.58	31.36 ± 11.93	20.75 ± 7.11	21.59 ± 12.69	66.10 ± 18.94	64.77 ± 17.29	20.77 ± 21.81	22.71 ± 22.90
右歸丸 20gm 組	30.83 ± 8.84	31.14 ± 6.49	19.17 ± 9.03	19.59 ± 7.38	66.48 ± 21.44	64.36 ± 19.22	18.93 ± 18.13	18.67 ± 17.36
安慰劑 20gm 組	33.05 ± 8.04	32.33 ± 7.21	23.29 ± 10.02	22.85 ± 9.17	69.48 ± 16.95	67.25 ± 17.53	19.37 ± 10.18	18.68 ± 12.74

*指開始用藥的時間。†指開始用藥後的時間。
各項檢測變項正常值範圍:SGOT(5-34IU/L);SGPT(0-40IU/L);ALK-P(38-126IU/L);E₂(<44pg/ml)。

表七、停經後骨質疏松症患者在中藥方劑治療前、後尿中相關變項數值的改變

變項 組別	Urine total volume		Calcium		Creatinine		Crt/urine		Dpd/Crt	
	0 個月*	3 個月 [†] (mg/24hrs± SD)	0 個月*	3 個月 [†] (mg/24hrs± SD)	0 個月*	3 個月 [†] (mg/24hrs± SD)	0 個月*	3 個月 [†] (mg/dl ± SD)	0 個月*	3 個月 [†] (M/mN ± SD)
護骨合劑 10gm 組	1589.33 ± 673.80	1712.94 ± 583.88	112.84 ± 84.08	121.19 ± 80.22	871.63 ± 176.63	948.66 ± 156.50	95.18 ± 49.92	82.37 ± 50.79	6.71 ± 2.69	5.60 ± 2.23
20gm 組	1800.33 ± 610.32	1832.35 ± 695.28	158.40 ± 130.27	165.00 ± 85.42	946.76 ± 147.99	919.94 ± 160.62	63.25 ± 26.51	79.85 ± 45.08	6.37 ± 3.39	4.83 a ± 1.89
右歸丸 20gm 組	1737.04 ± 848.82	1773.43 ± 784.28	144.50 ± 105.74	151.73 ± 97.66	927.59 ± 280.51	956.27 ± 253.19	92.25 ± 48.41	86.75 ± 43.23	6.14 ± 2.54	6.10 ± 2.29
安慰劑 20gm 組	1522.00 ± 309.91	1629.42 ± 458.32	122.31 ± 84.60	135.41 ± 78.65	760.70 ± 308.42	806.38 ± 266.37	100.90 ± 62.10	93.78 ± 53.12	6.78 ± 2.05	6.65 ± 2.36

*指開始用藥的時間。[†]指開始用藥後的時間。

**以共變數分析(ANCOVA)調整了用藥前(0 個月)的 Dpd/crt 值後，四組的組間比較，有統計學上的顯著差異，p<0.05。

a 在調整了用藥前(0 個月)的 Dpd/crt 值後，以 ANOVA 方法與安慰劑組比，有統計學上降低的顯著差異，p<0.01。

各項檢測變項正常值範圍:Calcium(100-300mg/24hrs); Total volume(cc/24hrs); Creatinine(800-2000mg/24hrs); Crt/urine(60-250mg/dl); Dpd/crt(3.0-7.4M/mN)。