

·药物研究·

骨松宝在手术绝经后妇女 预防和治疗骨质疏松症的初步观察

卞美璐 王 莹 袁莉云 蒋维薇

摘要 选择双侧卵巢及子宫切除后12~24个月的妇女30例,口服骨松宝3个月,用药前后对比发现,脊椎骨、股骨密度保持不变;与未用药组比较,明显抑制了骨吸收;尿钙与尿肌酐之比下降,血碱性磷酸酶下降,血磷升高,血钙无变化,血免疫球蛋白 IgA、IgG 水平升高,激素水平(E_2 、FSH、LH)无变化,总胆固醇水平下降,甘油三酯水平下降,低、高密度脂蛋白胆固醇无变化。结果指出,中药骨松宝可提高免疫功能,调节钙磷代谢,保持骨质密度,改善骨质疏松程度,可用于治疗和预防骨质疏松,尤其对雌激素禁忌或慎用者(卵巢癌和子宫内膜腺癌、乳腺癌)更为理想。

关键词 卵巢切除术 骨质疏松 中药骨松宝

Efficacy of Gusongbao in Prevention and Theraepy of Osteoporosis in Postoperative Menopausal Women

Bian Meilu, Wang Ying, Yuan Liyun, et al

Dept of Obstetries & Gynecology, China-Japan Friendship Hospital,
Beijing 100029, China

Abstract Gusongbao was given for 3 months to 30 women had undergone bilateral oophorectomy and hysterectomy 12—24 months before. Compared with control group, we found no change in bone density of vertebrae and femur and significant inhibition of bone absorption. The ratio of calcium in urine and urinary creatinine, serum alkaline phosphatase and total cholesterol and triglyceride levels were decreased. The serum inorganic phosphorus and the levels of immunoglobulin IgA and IgG were increased. The blood calcium, the level of hormones(E_2 , FSH, LH) and low density lipoprotein cholesterol and high density lipoprotein cholesterol were not changed. It is concluded that the traditional Chinese medicine Gusongbao might increase the immunologic function, regulate calcium-phosphorus metabolism, maintain bone density and improve osteoporosis can be used in therapy and prevention of osteoporosis and is especially suitable for ovarian carcinoma, carcinoma of endometrium and mammary cancer, in which administration of should be cautious or contraindicated.

Key words Oophorectomy Osteoporosis Gusongbao

骨质疏松症是以骨矿含量减少而呈现骨质疏松病变,其临床主要表现为腰背或全身关节疼痛,驼背,身体缩短,易发生骨折等症状。骨质疏松症主要发生在中老年人,尤其是绝经后妇

女,发生率高达60%以上。因此有关骨质疏松症的防治已引起社会各界的高度重视,目前尚无理想而特别有效的治疗方法和药物。西医疗所用的雌激素、降钙素,维生素D,磷酸盐,氟化

物均有一定的疗效,但也有一定的副作用,至少对禁忌或慎用雌激素替代疗法的妇女,例如:卵巢癌、子宫内膜腺癌等手术切除卵巢和子宫的病人,乳腺癌或乳腺结节增生的病人,研制和开发利用中草药势在必行。本文观察了骨松宝的临床使用,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1)病人选择:

1997年6月至1997年10月,共完成病人45例(30例为用药组,15例为未用药组),均符合下列6项标准:

(1)全子宫和双附件切除术后12个月至24个月,包括卵巢癌11例,子宫内膜癌3例,子宫肌瘤13例(其中4例合并乳腺癌),子宫内膜异位症18例。

(2)年龄40岁至50岁,平均 45 ± 5 岁。

(3)在一年中均未接受放疗、化疗和激素类药物。

(4)腰2~腰4骨密度低于峰值2SD,或低于年龄与性别相匹配的同组别骨密度的1SD。

(5)血钙血磷正常范围。

(6)血常规、肝肾功能、免疫球蛋白、血脂均在正常范围。

2)用药法:

口服骨松宝中药冲剂,由黔岭淫羊藿、制黄精、牡蛎等九味药材研制(贵州富华药业有限公司提供),一次10g(1包),每日3次,共服3个月。

1.2 方法:

用药前和停药后一周内行下列检测内容(未用药组仅参加骨密度测定)。

骨密度测定:采用美国 LUNAR 公司的 DPX-1,双能 X 线吸收骨密度仪,测量腰椎、股骨颈、股骨三角区、股骨粗隆的密度。仪器精确度:腰前后位检测值偏差在1.0%以内,髌部在2.0%以内。

骨代谢生化指标测定:血钙(CA)和尿钙采用邻-甲酚酞络合酮法。尿肌酐(CR)采用苦味

酸法。血钙质控标准为 $2.19 \pm 0.07 \text{ mmol/L}$ 。血碱性磷酸酶(AKP)采用 AMP 缓冲液法,质控标准为255IU/L。

磷代谢的测定:血磷(IP),采用钼酸盐和磷结合的紫外法,质控标准为 $0.98 \pm 0.10 \text{ mmol/L}$ 。

血脂的测定:总胆固醇(TCHO),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDLC),低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)。采用酶法测定,使用日本产日立7150自动生化分析仪,质控标准:TCHO 为 $4.09 \pm 0.15 \text{ mmol/L}$,TG 为 $1.27 \pm 0.06 \text{ mmol/L}$ 。

免疫指标的测定:血 IgA、IgG、IgM 采用免疫比浊法,质控标准分别为 $10.68 \pm 0.49 \text{ g/L}$, $2.24 \pm 0.05 \text{ g/L}$, $0.86 \pm 0.02 \text{ g/L}$ 。

女性激素的测定:卵泡刺激素(FSH),黄体生成素(LH),雌二醇(E_2)采用放射免疫法。质控的检测值偏差在10%以内。

其他药物副作用的检测指标测定包括:血常规、尿常规、肝功、肾功。

1.3 疗效评估

检测指标评价标准:用药后比用药前各项检查值变化百分率,骨密度: $+2\%$ (显效), $-1.9\% \sim +1.9\%$ (有效), -2% (无效)。生化指标: -30% (显效), $+15\% \sim +30\%$ (有效), $+15\%$ (无效)。

症状改善的评价标准:30例患者症状表现为静止痛12例、翻身痛8例、起床痛5例、体位改变痛3例、前后屈肘及步行时腰背、周身痛2例。治疗后表现,(1)显效:疼痛全部消失或减轻2/3。(2)有效:疼痛程度减轻1/3。(3)无效:疼痛无改变。

2 结果

2.1 骨密度测定

结果见表1,未用药组,腰椎、股骨三角区在3个月后骨密度均有下降,较3个月前均有显著差异($P < 0.05$),股骨颈、股骨粗隆无变化($P > 0.05$)。而用药组,骨密度3个月后与3个月前比

较,30例的骨密度均在 $-1.9\% \sim +1.9\%$ 之间,统计学($P>0.05$)无显著差异,但与未用药组3个月后的骨密度比较,除股骨粗隆外,均有显著差异($P<0.05$),说明骨松宝有效地维持了骨量。

表1 骨密度测定值(g/cm^2)($\bar{x} \pm s$)

部位		未用药组(n=15)	用药组(n=30)
腰椎 (L_1-L_4)	前	0.99 ± 0.15	0.98 ± 0.14
	后	0.97 ± 0.17	0.99 ± 0.17
股骨颈 (NECK)	前	0.81 ± 0.09	0.81 ± 0.12
	后	0.80 ± 0.11	0.82 ± 0.17
股骨三角区 (WARDS)	前	0.66 ± 0.09	0.66 ± 0.09
	后	0.64 ± 0.17	0.67 ± 0.11
股骨粗隆 (TROCH)	前	0.68 ± 0.05	0.67 ± 0.13
	后	0.67 ± 0.14	0.68 ± 0.15

2.2 服药前后骨代谢生化指标测定

结果见表2。尿CA/CR指标用药后24例下降 $>30\%$,6例下降 $15\sim30\%$ 。与用药前有非常显著的差异($P<0.01$)。血AKP指标用药后14例下降 $>30\%$,14例下降 $<15\sim30\%$,2例下降 $<15\%$,与用药前有非常显著的差异($P<0.01$)。血钙用药前后无变化($P>0.05$)。说明骨松宝使骨转换状态由高到低,骨丢失率减慢。

表2 服药前后骨代谢生化指标测定值($\bar{x} \pm s$)

指标	n	测定值	正常值参考范围
血钙CA (mmol/L)	前 30	2.07 ± 0.15	$2.03 \sim 2.75$
	后	2.06 ± 0.19	
血磷IP (mmol/L)	前 30	0.79 ± 0.13	$0.63 \sim 1.38$
	后	1.05 ± 0.25	
尿钙/尿肌酐 CA(mg/dL)/ CR(mg/dL)	前 30	0.32 ± 0.15	
	后	0.21 ± 0.08	
血碱性磷酸酶 AKP (IU/L)	前 30	128.31 ± 15.97	$100 \sim 288$
	后	95.31 ± 19.77	

用药后血磷升高,但均在正常范围内,其中23例增加 $>30\%$,7例增加在 $15\sim30\%$,与用药

前比较有非常显著的差异($P<0.01$)。说明骨松宝有助于调节钙、磷的代谢平衡。

2.3 服药前后血脂的测定

结果见表3。用药前后 HDLC,LDLC 无变化($P>0.05$)但 TCHO、TG 在用药后有所下降,但均在正常范围内,15例下降 $>30\%$,15例下降在 $15\sim30\%$,与用药前比较有非常显著的差异($P<0.01$)。

表3 用药前后血脂测定值(mmol/L)($\bar{x} \pm s$)

指标	n	测定值	正常值参考范围
总胆固醇 (TCHO)	前 30	5.06 ± 0.56	$3.15 \sim 5.72$
	后	4.64 ± 0.97	
甘油三酯 (TG)	前 30	2.38 ± 0.32	$0.52 \sim 2.81$
	后	2.03 ± 0.15	
高密度脂 蛋白胆固醇 (HDLC)	前 30	1.34 ± 0.16	
	后	1.34 ± 0.26	$0.91 \sim 2.13$
低密度脂 蛋白胆固醇 (LDLC)	前 30	2.23 ± 0.25	
	后	2.13 ± 0.24	$0 \sim 3.12$

2.4 用药前后免疫水平测定

结果见表4。IgG、IgA 用药后升高,但均在正常范围内,28例升高在 $15\sim30\%$,2例 $<15\%$,与用药前比较有非常显著的差异($P<0.01$)。IgM 水平用药前后无变化($P>0.05$)。

表4 用药前后免疫球蛋白的测定值($\bar{x} \pm s$)

指标	n	测定值	正常值参考范围
IgG (g/L)	前 30	13.69 ± 0.06	$8.44 \sim 19.12$
	后	16.51 ± 0.59	
IgA (g/L)	前 30	2.37 ± 0.07	$0.68 \sim 4.23$
	后	3.05 ± 0.09	
IgM (g/L)	前 30	1.21 ± 0.04	$0.50 \sim 1.96$
	后	1.27 ± 0.05	

2.5 用药前后女性激素水平测定

结果见表5。FSH、LH、 E_2 无变化($P>0.05$),均为绝经期水平。

表5 用药前后女性激素的测定值($\bar{x} \pm s$)

		n	测定值	正常值参考范围
卵泡刺激素	前	30	80.91 $\pm$ 5.06	>40
FSH(U/L)	后		79.97 $\pm$ 5.01	
黄体生成素	前	30	13.31 $\pm$ 3.99	30—130
LH(U/L)	后		43.47 $\pm$ 4.23	
雌二醇	前	30	46.31 $\pm$ 2.61	37~110
E ₂ (Pmol/L)	后		47.46 $\pm$ 9.07	

2.6 用药前后尿常规、血常规、肝肾功能测定无变化,说明骨松宝无明显毒副作用,无过敏反应,2例病人(2/30)有轻度胃不适感。

2.7 临床症状评估

显效19例,有效10例,无效1例,总有效率97%。

3 讨论

3.1 对骨质疏松的防治

文献报告卵巢切除后脊椎骨矿物质含量急剧下降。切除术后12个月时,脊柱骨密度下降25%,桡骨下降5%^[1],本文未用药组骨密度(3个月)测定亦显著下降,符合文献报告。

黔岭淫羊藿为中医常用补肾药物,动物实验证明有促进鸡胚股骨的生长和骨蛋白多糖的合成作用^[2]。对去势大鼠骨再建活动^[3],淫羊藿可使负平衡状态达到正平衡状态,即增加成骨细胞的衍化和增殖、抑制破骨细胞的吸收活动,缩短骨吸收周期,加快骨再建活动,有效地维持了去势大鼠的骨量。本文结果从骨密度或骨代谢指标变化上分析,服用骨松宝后,骨吸收受抑制,骨量得以保存,同时病人临床骨疼痛症状明显好转,初步说明此药对骨质疏松的防治作用。

3.2 对血脂的影响

血总胆固醇和甘油三酯增高是妇女患心血管疾病的最危险因素^[4],骨松宝可以减少这两项指标的水平,提示对预防冠心病有利。

3.3 对免疫水平的影响

Ig 是人体的抗体,代表着防御外界入侵的抵抗能力,本结果指示,骨松宝对抗体的增长具有一定的促进作用。

3.4 对女性激素水平的影响

骨松宝对手术绝经后1~2年的妇女使用前后,FSH、LH、E₂水平均无明显差异。换言之,提示骨松宝抑制骨代谢的作用机制可能相似于雌激素。但是,由于不具有雌激素的化学结构,故也不会具有雌激素的药理副作用。这样,对需要禁用或慎用雌激素替代疗法,但又必须预防和治疗骨质疏松的妇女,又提供了一种新的治疗手段。即达到预防和治疗骨质疏松目的也不增加这些病人(乳腺癌、子宫内膜腺癌、卵巢癌)疾病复发和转移的危险因素。

参 考 文 献

1 Can CE, Genant HK, Ettinger B, et al. Spinal mineral loss in oophorectomized women. JAMA, 1980, 244:2056.
2 高子范、杨宗智、马克昌,等.淫羊藿注射液对试管内鸡胚股骨生长的促进作用.中西医结合杂志,1985,5:172.
3 陈坤,于世凤,史凤芹,等.黔岭藿对体外培养的破骨细胞作用的研究.中国骨质疏松杂志,1996,2(3):59.
4 Geusens P, Degueker J. Non-linear increase in vertebral density induced by asynthetic steroid (Ory OD14) in women with established osteoporosis. Maturitas. 1991, 13: 155.
5 Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, et al. Contribution of transacting faction allele to normal physiological variability; vitamin D receptor gene polymorphis and circulating osteocalcin. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89:6665.
6 杜维霞.建筑行业的中老年女性骨密度测量结果分析.中国骨质疏松杂志,1997;3(3):81.

(上接第45页)

3 Takeshita N, Ishida H, Yamamoto T, et al. Circulating levels and bone contents of bone r-carboxyglutamic acid-containing protein in rat models of NIDDM. Acta Endocrin, 1993, 128:69.
4 Guarneri MP, Weber G, Gullia P, et al. Effect of insulin treatment on osteocalcin level in diabetic children and ado-