

养骨天源胶囊治疗原发性骨质疏松症的临床及实验研究

马松涛 张效科

众多的临床及实验研究表明,补肾中药对骨质疏松症有良好的防治作用,临床多选用淫羊藿、珍珠粉、龟版、龙骨、牡蛎等。然而在众多的补肾壮骨方剂中它们之间的区别到底有多大呢?为此我们应用淫羊藿、珍珠粉组成的养骨天源胶囊(四川康弘制药有限公司生产)和淫羊藿、珍珠粉、蛇床子组成的补肾壮骨颗粒对骨质疏松症进行了临床及实验对照研究,考察了两者的疗效及作用机理,从而为进一步开发研究打下基础。

一、临床研究

材料和方法

1. 一般资料

全部病例均符合入选标准。西医诊断标准,参照中国老年学学会骨质疏松委员会关于原发性骨质疏松症的诊断标准确定^[1],并排除继发性骨质疏松症。病情分级标准以双能 X 线骨密度测量仪检测 L₂₋₄、髌关节为参考标准。中医诊断标准,参照《中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则》^[2]制定,辨证以证候偏阳虚者为宜。其中治疗组 57 例,男性 21 例,女性 36 例,平均年龄 62.35 ± 7.21 岁,1 型 24 例,2 型 33 例,骨密度分级轻度 24 例,中度 26 例,重度 7 例;对照组 30 例,男性 13 例,女性 17 例,平均年龄 61.56 ± 7.23 岁,1 型 12 例,2 型 18 例,骨密度分级轻度 11 例,中度 14 例,重度 5 例。两组患者年龄、性别、分型、轻重程度、中医证候积分比较均无显著性差异,具有可比性。

2. 试验方法采用随机对照试验方法,治疗组与对照组之比为 2:1。治疗组用养骨天源胶囊每次 2 粒(0.5 g/粒),每日 2 次。对照组用补肾壮骨颗粒每次 1 袋(5 g/袋),每日 3 次。疗程均为 3 个月。治疗期间,停用其它治疗骨质疏松药物。

3. 观察项目及指标

(1) 一般项目:两组治疗前后主要症状变化、中医证候变化,不良反应等。

(2) 骨密度:用双能 X 线骨密度测量仪(美国产 DPX-L)在治疗前后测定腰椎 L₂₋₄、股骨粗隆,以 g/cm² 为单位。

(3) 生化指标:治疗前后检测血钙、尿钙、血磷、尿磷、血碱性磷酸酶。

4. 疗效判定标准

参照《骨质疏松症》与《中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则》制定。显效:腰脊酸疼等症状基本消失,症状积分下降 ≥ 2/3,骨密度检查显示骨密度增加 0.06 g/cm²;有效:腰脊酸疼等症状明显好转,症状积分下降 ≥ 1/3。骨密度检查未见骨密度明显增加或小于 0.05 g/cm²;无效:腰脊酸疼等症状无好转,症状积分下降 < 1/3,骨密度检查无改变或继续下降。

5. 统计学处理

计量资料用 *t* 检验、计数资料用 χ^2 检验、等级资料用 Ridit 检验。

结 果

1. 临床疗效结果比较

表 1 临床总疗效比较

组别	n	显效(%)	有效(%)	无效(%)	有效率(%)
治疗组	57	28(49.12)	23(40.04)	6(10.53)	51(89.47)
对照组	30	14(46.67)	12(40.00)	4(13.33)	43(86.67)

从表 1 可知,养骨天源胶囊与补肾壮骨颗粒两组疗效经 Ridit 分析无显著性差异, $P > 0.05$ 。

从表 2 可以看出,养骨天源胶囊和补肾壮骨颗粒均能明显治疗或缓解骨痛及腓肠肌拘挛症状,两组比较无显著差异。临床观察发现,服药后最短 3 天即可缓解疼痛,一般两周左右可见明显效果。两组均可改善阳虚的症状,疗效相似。另外,临床观察

还发现,女性病人较男性病人效果好,女性绝经早,雌激素缺乏明显者,起效较快。

表2 治疗后两组患者主要症状疗效比较

症状	分组 (A/B)	异常 (例)	愈显 (例)	愈显率 (%)	χ^2	P
骨痛	A	49	42	85.71	0.0164	0.89
	B	26	22	84.61		
腓肠肌拘挛	A	46	38	82.60	0.0223	0.88
	B	25	21	84.00		
畏寒肢冷	A	47	40	85.11	0.0381	0.84
	B	24	20	83.33		

注:A为治疗组,B为对照组

表3 两组患者中医证候积分治疗前后变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前平均积分	治疗后平均积分	下降分值
治疗组	57	12.71 ± 2.86	5.73 ± 0.80**	6.98 ± 0.83
对照组	30	12.92 ± 2.92	5.53 ± 0.98**	7.39 ± 1.12

注:自身前后比较,**P < 0.01;组间比较 P < 0.05

治疗组与对照组两组自身前后比较均有非常显著性差异,但两组比较无显著性差异,说明两组通过补肾壮骨对骨质疏松的症状、证候均有改善作用。

2. 对骨密度的影响

表4 两组治疗前后腰椎(L₂₋₄)骨密度变化($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	57	0.68 ± 0.13	0.79 ± 0.13
对照组	30	0.69 ± 0.14	0.80 ± 0.12

从表4可以看出,两组治疗后与治疗前比较,骨密度均明显升高 P < 0.05;组间比较无显著性差异。

表5 两组治疗前后股骨粗隆骨密度变化($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	57	0.65 ± 0.13	0.68 ± 0.16
对照组	30	0.63 ± 0.12	0.66 ± 0.14

两组治疗前后自身比较,骨密度虽有所升高但无显著性差异, P > 0.05;组间比较无明显差异。

3. 两组生化指标检测结果

表6 两组骨代谢生化指标变化($\bar{x} \pm s$)

项目	A 疗前 (n=85)	A 疗后 (n=83)	B 疗前 (n=40)	B 疗后 (n=39)
血 Ca (mmol/L)	2.32 ± 0.14	2.46 ± 0.17	2.34 ± 0.13	2.38 ± 0.14
血 P (mmol/L)	1.69 ± 0.72	1.65 ± 0.59	1.71 ± 0.63	1.61 ± 0.52
尿 Ca (mmol/24h)	3.68 ± 1.98	3.32 ± 1.40	3.78 ± 1.68	3.31 ± 1.43
尿 P (mg/24h)	14.62 ± 11.23	14.21 ± 9.36	14.62 ± 11.23	13.89 ± 10.36
血 ALP (IU/L)	62.65 ± 11.20	63.56 ± 10.21	62.65 ± 11.20	63.56 ± 10.21

注:A为治疗组,B为对照组,两组治疗后血钙较治疗前增高, P < 0.05;其他项目差异无显著性

二、实验研究

材料和方法

1. 实验动物

选用SD大鼠40只,12月龄,体重300~350g,雌雄各半,由本院实验动物中心提供。全部动物在常规条件饲养、自由饮水、摄食。

2. 药物

维甲酸(批号:920003,上海第六制药厂);养骨天源胶囊、补肾壮骨颗粒(四川康弘制药有限公司)提供。

3. 试验方法

40只大鼠随即分为4组:A组为正常对照组;B组为骨质疏松模型组;C组为养骨天源胶囊治疗组;D组为补肾壮骨颗粒对照组。造模除A组外,其余3组均给予维甲酸70mg/kg,连续灌服2周后停用。实验期间A、B两组每日给予生理盐水10ml/kg灌服,C组每日养骨天源胶囊药物化水后灌服1g/kg,D组每日补肾壮骨颗粒4g/kg化水后灌服。以上药物均连续服用3个月。

4. 观测项目

(1)骨密度测量:治疗结束后,将各组大鼠麻醉,采用美国HOLIG公司生产的QDR-2000型DEXA仪测量全身骨密度及骨矿含量,同时测定股骨骨密度。

(2)骨形态计量学测定:各组大鼠胫骨做病理切片,用CMIAS多功能病理彩色图象分析系统,计算平均骨小梁宽度、平均骨小梁间距、平均骨皮质厚度。

(3)血清钙、磷、血清碱性磷酸酶、血清骨钙素含量测量,实验次日股动脉取血并处死动物,分离血清,具体测试按照药盒说明书进行。

结果

1. 对大鼠全身及股骨骨密度的影响

服用养骨天源胶囊及补肾壮骨颗粒后大鼠全身骨密度及骨矿含量均高于模型组,有显著性差异(P < 0.05, P < 0.01)。股骨密度虽有升高,但与模型组比较无统计学意义。结果见表1。

表1 各组大鼠全身及股骨骨密度的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	全身 (g/cm ²)	股骨 (g/cm ²)	全身 BMC (g)
A	10	0.147 ± 0.019*	0.176 ± 0.012*	8.68 ± 1.332**
B	9	0.123 ± 0.012	0.164 ± 0.015	6.71 ± 0.80
C	10	0.141 ± 0.021*	0.175 ± 0.016	7.85 ± 0.89**
D	10	0.139 ± 0.018*	0.177 ± 0.015	7.78 ± 0.76**

注:与模型组相比*P < 0.05 **P < 0.01

2. 对大鼠骨形态计量结果的影响

表 2 各组大鼠胫骨骨形态计量结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	平均骨小梁宽度	平均骨小梁间距	平均骨皮质厚度
A	10	73.41 ± 13.69*	145.32 ± 12.36	396.86 ± 87.52**
B	9	52.11 ± 3.22	148.21 ± 16.21	202.57 ± 21.32
C	10	65.32 ± 7.24*	162.11 ± 21.35	401.21 ± 96.32**
D	10	70.21 ± 8.22*	165.64 ± 27.45	389.52 ± 87.54**

注:与模型组相比* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

骨形态计量学结果表明,平均骨小梁宽度骨质疏松组显著低于正常对照组及其它两组。平均骨皮质厚度骨质疏松组显著变窄,与其它三组比较有显著的差异。平均骨小梁间距各组之间无显著性差异。

3. 血清生化检测结果

表 3 各组大鼠血清钙、磷、碱性磷酸酶、骨钙素含量的变化($\bar{x} \pm s$)

组别 (n)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	AKP (U/L)	BGP ($\mu\text{g/L}$)
A	1.18 ± 0.068	1.41 ± 0.28	149.53 ± 76.44*	5.19 ± 0.69*
B	1.22 ± 0.089	1.36 ± 0.31	188.83 ± 64.33	4.26 ± 0.67
C	1.27 ± 0.086	1.45 ± 0.29	137.50 ± 99.37*	5.26 ± 0.89*
D	1.22 ± 0.078	1.50 ± 0.18	151.20 ± 79.11*	5.20 ± 0.71*

注:与模型组比较* $P < 0.05$ 。

血清 Ca、P 检测, C、D 两组似有增高趋势,但统计差异无显著性。模型组碱性磷酸酶明显升高,经养骨天源胶囊及补壮骨颗粒治疗后明显降低,与正常对照组相似。血清骨钙素经治疗后明显升高,与模型组比较亦有显著性的差异。

讨 论

骨质疏松症属于中医的“骨痿”、“骨痹”、“腰、腿痛等范畴”,“肾主骨”是中医肾的重要功能。《素问·六节藏象论》:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也;其华在发,其充在骨”。《素问·痿论》亦云:“肾主身之骨髓,腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”。中医把原发性骨质疏松症主要责之于肾虚,而肾虚是随年龄的增加而渐虚,这从其发病年龄就可以看出。故宋·陈自明明确指出“夫人之生,以肾为主,人之病,多以肾虚所致”。从现代中西医结合的研究结果来看,中医的肾涉及到内分泌、神经、免疫、代谢等多种系统的功能,特别对人的生长、发育、繁殖、衰老有重要的调节作用。根据中医对肾功能的认识,肾气虚衰、肾精不足是导致原发性骨质疏松的主要原因,这一点

和现代医学对骨质疏松的认识是一致的,即把它不仅仅看作是单纯骨代谢的改变,而是把它看作全身老年性改变的一部分,特别是内分泌系统、代谢系统的衰老在骨骼系统的反映和表现。而目前常用的治疗方法及药物有失片颇。而中医药从补肾入手,成为目前治疗的出发点和热点。这有助于从全身的角度调整多系统的紊乱,改善骨质的代谢,防治和延缓骨质疏松的发生和发展。

维甲酸是最常用的骨质疏松症造模用药,对机体骨代谢具有较强的影响,常引起骨质疏松症,文献报道^[3]每日给予维甲酸 70 mg/kg,连续 2 周,可造成大鼠骨质疏松模型,骨代谢指标有明显的改变。BGP 主要由骨中的成骨细胞合成,血中的 BGP 水平基本可以反映骨中的 BGP 水平,且不受肝脏等因素影响,是反映机体骨转换和骨形成的特异指标;血清 AKP 也可反映成骨细胞活性,常作为反映骨形成的生化指标。本实验结果表明,骨质疏松症大鼠血中 AKP 明显升高, BGP 降低,提示维甲酸使大鼠破骨细胞活性明显增强,同时也表示了对成骨细胞活性的影响,其模型属于高转换型骨质疏松,骨转换加快。应用两种药物治疗后,两种酶的活性均有下降, BGP 含量增加表明以上两种药物能抑制破骨细胞的功能,降低其破骨能力,同时对成骨细胞活性亦有一定的影响,降低了骨转换率。另外,在体外培养成骨细胞的实验也表明了淫羊藿可促进成骨细胞的分化和增值^[4],淫羊藿单体对体外培养的破骨细胞具有抑制破骨细胞增殖和形成骨陷窝的能力^[6]。从而表明补肾药有可能通过对参与骨转换的两种骨细胞的影响,调节骨钙的代谢,发挥其治疗骨质疏松的作用。本实验结果也显示,使用两种药物治疗的骨质疏松大鼠全身骨密度、骨矿含量均显著高于模型组;反映骨量水平的平均骨小梁宽度、平均骨皮质厚度亦明显高于模型组,说明了其能有效地防治和改善大鼠的骨量丢失状态,防治骨质疏松。

养骨天源胶囊和补壮骨颗粒两者都基于“肾主骨生髓”的原理,前者由淫羊藿、珍珠粉组成,后者由淫羊藿、珍珠粉、蛇床子组成。两者功能主要是温补肾气、强筋壮骨,主要用于治疗老年性原发性骨质疏松症。本临床观察表明,两种药物都能明显缓解疼痛,其见效快、起效时间短。同时对肌肉拘挛,亦有明显的缓解作用。另外,两组均能改善肾气虚、肾阳虚的症状,以温阳为主而起效,因为肾中之精气,非阳气而不能激活,清代名医郑钦安亦认为“阳能化阴,而阴不能化阳,阴阳之化生当 (下转第 176 页)

代 CT 不断被引进,为骨质疏松的临床和研究又提供了一种更好的手段。QCT 对骨密度变化的敏感性、测定的精确性、检查过程的快捷性、方便性、放射剂量的安全性、投资的经济性等诸多优点,使其具有广泛的临床应用前景和潜力,值得加速发展。但仍大量工作需要,如对校准系统和配备的软件标准化,标准体模统一化,制定统一的诊断标准以实现横向研究等。而 pQCT 尽管精确性较 QCT 更高,放射剂量更小,但机器功能的单一性(只能测定 BMD),限制了它的广泛应用。

参 考 文 献

- 褚保成,江志勇. 定量 CT 在骨质疏松诊断中的应用. 中华外科杂志, 1992, 30(8): 467-469.
- 董莘,侯阳,胡连源,等. 骨密度 CT 测量. 现代康复, 1999, 3(12): 1468-1469.
- 张光,孙晶,韩邕,等. 正常人群骨矿含量的定量 CT 测量和研究. 中国医学影像技术, 1998, 14(6): 402-404.
- 韩邕,王桂芝,张光,等. CT 对去势兔骨密度观察. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(3): 35-36.
- 万圣祥,Steffen W, Lutz C. 外周骨定量 CT(pQCT) 诊断骨质疏松症价值的研究. 中国骨质疏松杂志, 1998, 4(3): 1-4.
- 秦明伟,余卫,孟迅吾,等. 正常人腰椎骨密度变化-445 例 QCT 测量分析. 中国医学科学院学报, 1996, 18(6): 439-443.
- 张光,韩邕,孙晶,等. 骨质疏松定量 CT 诊断标准的研究. 中国骨质疏松杂志, 1998, 4(3): 20-23.
- 肖越勇,孙刚,华伯勋,等. 定量 CT 测量正常人椎骨骨密度的年龄变化对预测老年性骨质疏松骨折的价值. 中华老年学杂志, 1995, 15(4): 201-205.
- 胡棠,熊良俭,秦岭,等. 应用 DEXA 和 QCT 检测方法探讨 40~65 岁女性 Colles' 骨折与骨密度的关系. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(2): 35-42.
- Heuck A, et al. Mild versus definite osteoporosis: comparison of bone-densitometry techniques using different statistical models. J Bone Miner Res, 1989, 4: 891-900.
- 吴春营,李景学,李皎,等. 定量 CT 测定活体骨矿含量的临床价值. 中华放射学杂志, 1993, 27: 192-196.
- 蒋业斌, Genant HK. 骨矿和骨结构非侵入性检测进展. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(4): 72-80.
- 金世鑫. 当前国际学术界对骨质疏松症的评论. 中国骨质疏松杂志, 2001, 7: 182-184.
- 段云波. 骨量、骨大小、骨密度和骨结构. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(2): 64-72.
- Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting-projected bone densitometry data. J Bone Miner Res, 1992, 7: 137-145.
- 周琦,程晓光,译. 骨密度测量中精密度的重要性. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8: 94-96.
- 杨定焯,安珍. 骨密度测量应用中的几个问题. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 14-18.