

# 中药对绝经妇女股骨颈骨密度及股骨颈抗骨折能力的影响

阮祥燕 齐久梅 刘玉兰 季颖 陈宝英

**摘要：**目的 观察中药强骨胶囊(QGJN)对绝经妇女股骨颈骨密度(BMD)及股骨颈抗骨折能力(FS)的影响。方法 择自愿参加研究的绝经1年以上,年龄60岁以下的骨量减少或骨质疏松的绝经妇女150例,随机分为3组:中药+激素组(50例)采用中药QGJN联合雌激素戊酸雌二醇治疗;中药组(50例)单纯用中药QGJN治疗;激素组(50例)单纯用雌激素戊酸雌二醇周期序贯治疗;另50例符合上述条件,目前不愿接受研究用药的绝经妇女作为对照组。各组均于治疗前及治疗后24w采用DEXA骨密度仪测定股骨颈(BMD),采用肌肉功能分析仪测定股骨颈抗骨折能力(FS)。结果 因各种原因失访18例,182例(包括对照组)完成了总疗程。中药+激素组(46例)、中药组(48例)、激素组(42例)股骨颈BMD及FS较治疗前均有明显升高,增幅分别为7.33%、9.04%( $P < 0.01$ )、3.38%、5.87%( $P < 0.01$ )、3.57%、5.91%( $P < 0.01$ ),其中中药+激素组BMD及FS升高幅值均明显高于中药组( $P < 0.01$ )和激素组( $P < 0.01$ ),而激素组上述指标较中药组略高,但差异无显著性( $P > 0.05$ )。对照组(46例)的BMD及FS明显下降,下降幅值分别为3.30%、5.31%, $P < 0.01$ 。结论 中药强骨胶囊能提高绝经妇女股骨颈骨密度及股骨颈抗骨折能力。从而对绝经妇女骨质疏松具有较好的防治作用,其效果与雌激素戊酸雌二醇相仿,两药联用效果更好。

**关键词：**股骨颈骨密度；股骨颈抗骨折能力；绝经后骨量减少；绝经后骨质疏松/中医药疗法；@强骨胶囊

**Effects of traditional Chinese medicine on bone mineral density and femoral neck strength in postmenopausal women** RUAN Xiangyan, QI Jiumei, LIU Yulan, et al. Department of Endocrinology in Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100026, China

**Abstract : Objective** To observe the effect of traditional Chinese medicine QIANGGU JIAONANQI (QGJN) on bone mineral density (BMD) and femoral neck strength in postmenopausal women. **Methods** Totally, 200 menopausal women, aged  $\leq 60$  and being menopausal over 1 year with bone loss or osteoporosis, were enrolled. All women were divided into 4 groups (50 in each): Group A were treated with QGJN and oral estradiol valerate; Group B were managed with QGJN only; Group C with oral estradiol valerate only; Group D as control. Bone mineral density of femoral neck was measured with DEXA and femoral neck strength with Muscle Evaluation System (MES) before and 24 weeks after the treatment. **Results** Totally, 182 women completed the trial including 46 in group A, 48 in group B, 42 in group C and the rest in group D. The BMD and FS in group A, B, C were significantly increased after the treatment (7.33% vs 9.04%; 3.385 vs 5.87%; 3.57% vs 5.91%,  $P < 0.01$ ) with more increase in group A than that of group B and C ( $P < 0.01$ ) and more in group C than that of B ( $P < 0.01$ ). Significant decrease of BMD and FS was detected in group D (3.30% and 5.31%,  $P < 0.01$ ).

**Conclusions** Traditional Chinese medicine (QGJN) can improve the BMD and FS in menopausal women.

**Key words:** Bone mineral density of femoral neck; Femoral neck strength; Postmenopausal bone loss; Postmenopausal osteoporosis; Chinese medicines treatment; QGJN

基金项目：北京市中药局课题经费资助项目(2001),首都医学发展基金资助项目(2002-2038)

作者单位：100026 北京,首都医科大学附属北京妇产医院内分泌诊疗中心

通讯作者：阮祥燕, Email: ruanxiangyan@163.com

妇女绝经后随着卵巢功能减退,雌激素水平显著下降及机体的老龄化等,引发一系列全身性改变,其中骨质丢失加速,年丢失速度约为1%~3%,骨的脆性亦增加导致骨质疏松(osteoporosis, OP)。已有不少报道表明雌激素制剂对绝经妇女OP防治具有可靠疗效,但2002年美国妇女健康启动项目(WHI)关于“绝经妇女激素替代治疗(结合雌激素与安宫黄体酮连续联合疗法)弊大于利”的部分研究结果<sup>[1,2]</sup>公布后,又引起国际性的恐慌和迷茫。传统中药补肾方剂及QGJN虽在临床上已有应用<sup>[3]</sup>,但有关绝经妇女OP系统的防治效果及防治机理方面的研究报道不多<sup>[4,5]</sup>。本文选择了150例符合条件的患者,进行了较全面系统的临床研究,效果满意。

## 1 材料和方法

### 1.1 一般资料

患者来源于2001~2003年到北京妇产医院内分泌门诊就诊或体检的绝经1年以上,年龄60岁以下,伴骨量减少或骨质疏松,自愿参与用药研究的妇女150例,平均年龄52.8(40~59)岁,绝经时间3.8(1~8)年,随机分为3组:中药+激素组(50例):采用中药QGJN联合雌激素戊酸雌二醇治疗;中药组(50例):单纯用中药QGJN治疗;激素组(50例):单纯用雌激素戊酸雌二醇周期序贯治疗;另50例符合上述条件,平均年龄53.2(41~60)岁,绝经时间3.7(1~9)年,不愿接受研究用药的绝经妇女作为对照组。

各组间平均年龄、绝经时间、骨质疏松程度分布等均匹配。

### 1.2 入选标准

(1)骨质疏松诊断标准:Kanis<sup>[6]</sup>1994年提出以双能X线骨密度仪(dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA)测量的骨密度指标为骨质疏松的诊断标准。此标准为:当受试者骨密度低于25岁年轻女性平均骨密度2.5标准差(SD)以下时,被诊断为骨质疏松,介于-1.0~-2.5SD之间时,为骨量减少,-1.0SD以上时为正常。

(2)患者纳入及排除标准:绝经1年以上的妇女,有更年期综合征症状及骨量减少或骨质疏松,无HRT禁忌证,无器质性、内分泌、消化、精神、神经系统疾病和严重活动性骨关节病以及其他需长期治疗的严重慢性疾病;1年内未用过氟化物、雌激素、降钙素等其他防治骨质疏松的药物;自愿接受研究用药或观察。

## 1.3 治疗及观察方法

### 1.3.1 治疗方法

中药治疗:强骨胶囊(QGJN,主要成分为骨碎补总黄酮,北京岐黄制药有限公司,国药准字Z20030007)0.25g/粒,每日3次,每次1粒,饭后温开水服;激素治疗(戊酸雌二醇)根据个体情况采用不同的方案 and 不同剂量,使血雌二醇维持在育龄妇女早卵泡期水平,患者无不适为调节目标。戊酸雌二醇(德国先灵公司,生产批号:国药准字J20030089,剂量1mg/片)0.5~1.5mg,每日1次,连用21~25d,周期后10~14d加用安宫黄体酮2~4mg,周期序贯给药,无子宫者周期单用雌激素。

按上述用药方法对以下3组患者进行单一用药或联合用药。QGJN+戊酸雌二醇组50例:中药治疗+激素治疗;QGJN组50例:单用中药治疗;戊酸雌二醇组50例:单用激素治疗。连续用药24w。对照组50例,不采取任何治疗。24w后观察各组各指标变化。

### 1.3.2 观察指标

于治疗前和治疗后24w分别测定各组股骨颈骨密度及股骨颈骨强度(股骨颈抗骨折能力),比较各组疗效。

(1)疗效判断标准:疗效判断主要根据股骨颈BMD变化及股骨颈抗骨折能力测定。

BMD变化情况:根据试验前和试验后BMD变化和百分率,即(试验后-试验前)/试验前 $\times 100\%$ 而定。

股骨颈抗骨折能力(FS)变化情况:根据试验前和试验后FS变化和百分率,即(试验后-试验前)/试验前 $\times 100\%$ 而定。

(2)股骨颈的BMD( $\text{g}/\text{cm}^2$ )测定:采用双能X线吸收法(美国Lunar公司生产的DPX-A型骨密度测量仪)检测。

(3)股骨颈抗骨折能力的测定:采用肌肉功能分析仪(MEDCORE, MES-01s20 MES)定量测定。

(4)内分泌指标测定:接受激素治疗者,于治疗前及治疗第1个、第3个周期末采空腹静脉血,分离血清-20℃冻存,采用酶免法分批测定血FSH、LH、 $\text{E}_2$ 水平,批内及批间CV均 $<10\%$ (美国拜尔公司全自动化学发光仪ACS-180),据患者症状、体征及用药前后 $\text{E}_2$ 水平调节激素治疗方案和剂量,使患者获最大益处,冒最小风险。

(5)安全性指标检测:各组于治疗前及治疗后24w分别进行全身检查及妇科检查并测定①肝、肾

功能 ,血糖、血脂 ;②乳腺钼靶 X 光或彩色 B 超检查乳腺 ;③阴道 B 超检测子宫病变及子宫内膜厚度及附件情况 ;④宫颈细胞学防癌检查( TCT ) :对宫颈病变进行检测。通过上述检查 ,对各种治疗的安全性进行全面监测和评价 ,无异常发现为安全。

( 6 )不良反应 :观察用药期间患者的不良反应及持续时间等。

1.3.3 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件 ,各组治疗前、后计量

表 1 治疗前、治疗 24 周时股骨颈 BMD 及 FS 的变化幅值(  $n = 182 \bar{x} \pm s$  )

组 别	治疗前 BMD mg/cm <sup>2</sup>	治疗后 BMD mg/cm <sup>2</sup>	治疗前 FS 倍体重的力	治疗后 FS 倍体重的力	股骨颈 BMD 变化幅值( % )	股骨颈 FS 变化幅值( % )
中药 + 激素组( 46 )	0.6797 ± 0.0896	0.7295 ± 0.1086	7.91 ± 0.87	8.63 ± 0.91	7.33 ± 2.11 * #	9.04 ± 4.01 * #
中药组( 48 )	0.6997 ± 0.0996	0.7233 ± 0.1007	8.02 ± 0.98	8.49 ± 1.01	3.38 ± 1.15 *	5.87 ± 2.32 *
激素组( 42 )	0.6897 ± 0.0781	0.7043 ± 0.0791	7.88 ± 0.78	8.35 ± 0.80	3.57 ± 1.23 *	5.91 ± 2.43 *
对照组( 46 )	0.6951 ± 0.0914	0.718 ± 0.0894	7.99 ± 0.95	7.57 ± 1.01	- 3.30 ± 1.31 *	- 5.31 ± 2.06 *

注 24 w 与处理前比较 ,\*  $P < 0.01$  ,中药 + 激素组分别与中药组及激素组比较 ,#  $P < 0.01$

表 1 示 :治疗前、治疗 24 w 后各组股骨颈 BMD 及 FS 的平均变化幅值( % ) :中药 + 激素组( 46 例 )、中药组( 48 例 )、激素组( 42 例 )这 3 个治疗组股骨颈 BMD 及 FS 较治疗前均有明显升高(  $P < 0.01$  ) ,其中 ,中药 + 激素组 BMD 及 FS 升高幅值均明显高于中药组(  $P < 0.01$  )和激素组(  $P < 0.01$  ) ;而激素组 BMD 及 FS 较中药组略高 ,但差异无显著性(  $P > 0.05$  ) ;对照组 24 w 后 BMD 及 FS 均明显下降(  $P < 0.01$  )。

2.2 安全性及不良反应

表 2 治疗前、治疗 24 周时各组阴道 B 超子宫内膜( CM )厚度的变化(  $n = 158 \bar{x} \pm s$  )

组别	治疗前 CM( mm )	治疗 24 w CM( mm )
中药 + 激素组( 40 )	3.7 ± 0.6	3.8 ± 0.4 *
中药组( 41 )	4.0 ± 0.5	4.1 ± 0.4 *
激素组( 39 )	3.9 ± 0.5	4.0 ± 0.6 *
对照组( 38 )	3.8 ± 0.4	3.9 ± 0.5 *

注 治疗后 24 w 子宫内膜厚度与治疗前比较 ,\*  $P > 0.05$

表 2 结果提示 :治疗后 24 w 各组子宫内膜厚度与治疗前比较无明显增厚(  $P > 0.05$  )。

各组治疗 24 w 后均未发现肝、肾功能 ,血糖、血脂、乳腺、宫颈、子宫、附件及子宫内膜等新增病变。

亦未发现明显不良反应。

结果表明 :中药强骨胶囊能提高绝经妇女股骨颈骨密度及股骨颈抗骨折能力 ,从而对绝经妇女骨质疏松具有较好的防治作用 ,其效果与雌激素戊酸雌二醇相仿 ,两药联用效果更好。

资料样本数据以平均值 ± 标准差(  $\bar{x} \pm s$  )表示 ,治疗前、后组内及组间各均数比较采用  $t$  检验及  $q$  检验。

2 结果

2.1 疗效

因各种原因失访 18 例 ,对 182 例( 包括对照组 )完成总疗程者进行统计分析( 采用 SPSS 11.0 ) ,见表 1、表 2。

3 讨论

目前防治骨质疏松症的药物常见的有钙剂、维生素 D、降钙素、双膦酸盐、雌激素等 ,但总体看骨质疏松症的治疗目前尚无行之有效的治疗手段。

雌激素(  $E_2$  )可直接作用于成骨细胞的受体 ,提高成骨细胞的功能 ,使骨量增加 ,雌激素曾为防治绝经后骨质疏松症的首选药物 ,但因人们恐癌的心理 ,目前中国绝经妇女接受 HRT 者不到 1% ,如何减低雌激素的副作用 ,探索绝经妇女骨质疏松症的合理有效的防治方法是老年医学的一个重要课题。

雌激素治疗的时间选择存在着不同意见 :有人主张早期使用 ,有人主张大于 65 岁才使用 ;雌激素治疗剂量存在着不同争议 :有人主张大剂量 ,也有人主张雌激素治疗应从小剂量开始 ,并在数月期间逐渐加量 ,直至出现乳房触痛为止。还有人主张连续使用小剂量。

我们根据患者的用药反应调整用药方案和用药剂量 ,使其血药浓度维持在育龄妇女早卵泡期水平。治疗后不仅绝经期症状明显控制 ,股骨颈骨密度及股骨颈抗骨折能力等均较治疗前及对照组明显提高。雌激素加中药治疗组 ,对绝经症状的改善、股骨颈骨密度及股骨颈抗骨折能力的提高效果最好。

祖国医学认为 ,肾与骨的生理、病理有密切关系 ,即“ 肾主骨 ”。肾藏精而主髓 ,骨又赖髓养 ,肾经充足则骨髓化生有源 ,骨得到髓的充分滋养而坚固有力。《内经》指出骨痿者补肾以治之。骨质疏松症

其本在骨,属骨痿,是因肾虚所致,因此要从肾着手治疗。现代医学对肾虚证的实质已经有了较明确的研究结果,认为①肾虚时免疫功能下降,出现细胞免疫、体液免疫、补体系统、网状内皮系统功能等不同程度的降低,而影响骨代谢的局部调节因素多与此有关;②肾虚时内分泌系统紊乱,下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱,而且在不同的靶腺、不同的环节均有不同程度紊乱;③肾虚时微量元素改变,这些因素主要与生长发育有关的酶系统和内分泌系统的调控及代谢有关,从而可导致骨质疏松症的发生。

强骨胶囊主要成分为骨碎补总黄酮,主要有效成分为柚皮甙等双氢黄酮类化合物。药品分析结果证实不含有还原糖、多糖、其他还原性化合物、强心甙及其他生物碱类等物质。骨碎补总黄酮性味苦、温,入肝、肾经。具有补肾强骨、活血、止痛的作用。通过调节骨吸收与骨形成偶联的平衡,增强骨的矿化,改善骨调节激素的紊乱状态、调节骨代谢过程中的细胞因子等多方位的作用达到改善骨的生物力学指标的功效,同时还有抗炎、和改善微循环的作用<sup>[7,8]</sup>。

我们用中药强骨胶囊及激素治疗,及中药联合激素治疗,结果表明,治疗组均能明显提高绝经妇女股骨颈的骨密度。

骨生物力学研究骨组织在外界作用下力学特性和骨在受力后的生物学效应,是对骨质量进行评定的一种可靠方法。预测骨折风险不仅要看骨密度还要看骨强度。单纯骨矿含量的增加,骨质量并不一定相应的增加,有时反而降低。因此开展骨生物力学的研究,不但有助于对骨质量进行直接的评价,也是评定各种对抗骨丢失措施的最佳方法之一。骨强度分析<sup>[9,10]</sup>可以确定骨骼某一局部在不发生骨折的条件下所能承受的最大外力。在力学分析中最大外力始终与体重成正比。因此力学分析中常将外力定义为“体重的倍数”。股骨颈强度通常指股骨颈的抗骨折的能力。它代表引起股骨颈骨结构断裂所需的能量,反映股骨颈骨结构抵抗骨折的能力。本实验发现骨结构力学特性方面:中药强骨胶囊对股骨颈抗骨折的能力有明显提高,疗效与激素组相仿,中药加激素治疗效果更好。说明强骨胶囊能增加骨组织的承载力,提高骨骼抵抗外力的冲击能力。对骨的

内在材料特性有一定的改善作用。

我们根据补肾壮骨、益气健脾、活血化瘀的治则采用中药强骨胶囊对绝经妇女骨质疏松症防治进行研究。本研究采用传统医学与先进的现代医学检测手段相结合的方法,对绝经妇女骨质疏松症的中药防治进行客观、科学评价,为绝经妇女骨质疏松症防治质量保证体系的建立奠定基础。

本研究结果提示:对绝经妇女骨质疏松症防治不同情况应选择不同治疗方案(1)对有绝经相关症状需要激素治疗,无激素治疗的禁忌证,且自愿接受激素治疗者,可选用中药+激素治疗,疗效最好;(2)对不愿接受或恐惧激素治疗或对激素治疗有禁忌证或绝经相关症状不明显者可采用中药治疗,亦能达到较好效果,其疗效与单独激素治疗效果相近。(3)雌激素的应用,根据个体对药物反应,采用个体化的用药方案或方式,短期内是安全有效的。

## 【参考文献】

- [1] Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA, 2002, 288(7):872-881.
- [2] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen Plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002, 288(3):366-368.
- [3] 谢雁鸣, 崔天红, 高蕊, 等. 强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症(肾阳虚证)的临床研究. 中药新药与临床杂志, 2000, 11(4):197-201.
- [4] 阮祥燕, 齐久梅, 陈宝英, 等. 体重及骨峰值对骨质疏松诊断的影响. 当代医学, 2000, 6:47-51.
- [5] 阮祥燕, 季颖, 吴薇, 等. 绝经妇女骨质疏松多层次个体化防治. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9(3):243-246.
- [6] Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res, 1994, 9:1137-1141.
- [7] 谢雁鸣, 赵晋宁, 张文军, 等. 强骨胶囊抗维甲酸所致大鼠骨质疏松症的实验研究. 中药新药与临床药理, 1998, 9(4):217-220.
- [8] 谢雁鸣, 赵晋宁, 丁会, 等. 强骨胶囊抗去势大鼠骨质疏松症的实验研究. 中国医药科技, 2000, 21(3):151-152.
- [9] 邱贵兴. 骨质疏松误诊与漏诊分析. 当代医学, 2000, 6:44-49.
- [10] 杨欣, 刘忠厚. 骨强度在骨质疏松诊断中的作用. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9(3):279-282.

(收稿日期:2005-08-09)