

强骨活力片治疗肾虚血瘀型骨质疏松症的临床研究

张勇 沈霖 杨欢 谢晶 周丕琪 杨艳萍

中图分类号: R285.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)01-0061-04

摘要:目的 评价强骨活力片治疗肾虚血瘀型骨质疏松症的临床疗效及安全性。方法 随机将 60 例患者分为治疗组 35 例(口服强骨活力片)和对照组 25 例(口服骨松宝颗粒),疗程 6 个月,观察治疗前后两组患者的症状总疗效,中医症候积分,骨密度[腰椎正位(L_2-L_4)、股骨颈、大粗隆及 Ward's 三角],生化指标[血清钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)]的变化。结果 ①与治疗前相比,两组中医症候积分、腰椎正位(L_2-L_4)和股骨颈骨密度、ALP 均有显著差异(治疗组 $P < 0.01$,对照组 $P < 0.05$);治疗组大粗隆骨密度有显著差异($P < 0.05$)。②治疗后两组间比较,中医症候积分、疗效显效率,腰椎正位(L_2-L_4)、股骨颈及大粗隆骨密度、ALP 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 强骨活力片治疗原发性骨质疏松症(肾虚血瘀型)疗效确切、安全、不良反应少,值得临床大力推广使用。

关键词: 强骨活力片; 骨质疏松症; 临床研究

The clinical research of Qiang Gu Huo Li tablets' therapeutic effects on osteoporosis of renal deficiency and blood stasis ZHANG Yong , SHEN Lin , YANG Huan , et al . Department of Integrating Tradition and Western Medicine , Union Hospital , Tongji Medical College , Huazhong University of Science and Technology , Wuhan 430022 , China

Abstract : Objective To study the therapeutic effects and reliable safety of Qiang Gu Huo Li Tablets (QGHLT) on osteoporosis of renal deficiency and blood stasis. **Methods** 60 cases of OP were randomly divided into 2 groups. The therapeutic group was treated with QGHL including 35 patients and the comparative group was treated with Gu Song Bao Grains (GSBG) including 25 patients. The course was 6 months. The following indexes were observed and measured, the validity of therapeutic effects, the integral of symptoms and signs, the bone mineral density (BMD) of lumbar vertebrae, femoral neck, femoral apophyses, ward's triangle, and the levels of serum Ca, serum P, serum ALP. They were analyzed after statistical calculation. **Results** (1) Compared with the situation before treatment, the following indexes of the 2 groups, the integral of symptoms and signs, the BMD of lumbar vertebrae, femoral neck, the level of serum ALP have significant statistical differences (the therapeutic group $P < 0.01$, the comparative group $P < 0.05$), and the BMD of femoral apophyses of the therapeutic group has significant statistical difference. (2) After treatment, the integral of symptoms and signs, the BMD of lumbar vertebrae, femoral neck, femoral apophyses, the level of serum ALP have significant statistical differences between the 2 groups ($P < 0.05$), other indexes have no significant statistical differences ($P > 0.05$). **Conclusions** QGHLT has conspicuous therapeutic effects in treating OP and it has reliable safety, rare adverse reaction. It deserves wide applications in clinical therapy.

Key words: Qiang Gu Huo Li Tablets; Osteoporosis; Clinical research

骨质疏松是以骨量减少为特征的骨组织显微结构改变和骨折危险度增加的疾病,老年人群发病较

多^[1]。随着中国社会老年化的不断发展,原发性骨质疏松症的患者逐渐增多,其引起的疼痛和骨折已成为危害老年人健康的重要隐患。本研究根据国家药品监督管理局 2003L04249 的批文,按照《中药新药临床研究指导原则》^[2],旨在对强骨活力片治疗肾虚血瘀型骨质疏松症的有效性及安全性进行临床研

作者单位: 430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科

通讯作者: 沈霖, Email: shenlinhb@yahoo.com.cn

究,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 中医诊断标准

肾虚血瘀型辨证标准及诊断标准,采用中医症候积分,参照《延缓衰老中医药的筛选规范和观察规范》^[3]。

1.2 西医诊断标准

采用中国老年学会骨质疏松专业委员会骨质疏松诊断标准学科组 1999 年 2 月公布中国人原发性骨质疏松症诊断标准^[4]骨量低于同性别骨峰值 2 SD ($M-2\text{ SD}$ 或 $M-25\%$)。

1.3 纳入病例标准

(1)符合原发性骨质疏松症西医诊断标准 (2)符合中医辨证肾虚血瘀型 (3)50~70 岁 (4)试验前两周未接受同类药品治疗 (5)签署知情同意书。

排除病例标准:①由内分泌代谢疾病(如甲亢、库欣综合征、甲状腺功能亢进症、性腺功能减退症、糖尿病)、血液病(骨髓瘤、白血病)、胃肠道疾病、长期卧床、制动和药物所致的继发性骨质疏松者;②不能按规定用药,服从性差,无法判断疗效或资料不全影响疗效和安全性者;③过敏体质,即对本研究药物或其他药物过敏;④合并由心血管、脑血管、肝肾和造血系统等严重原发性疾病,糖尿病患者,其中 ALT、AST 值不能超过其上限 1 倍, BUN、Cr 必须正常;⑤晚期畸形、残废、丧失劳动力者;⑥长期服用其他治疗药物(激素等),不能立即停止者;⑦妊娠或哺乳期妇女;⑧3 个月内参加其他临床试验患者。

1.4 病例的选择

符合上述各项标准的患者共 60 例,来自华中科技大学同济医学院附属协和医院门诊就诊的患者,随机分为治疗组 35 例,男性 6 例,女性 29 例,年龄 50~68 岁,平均(55.86 ± 4.26)岁,对照组 25 例,男性 4 例,女性 21 例,年龄 51~67 岁,平均(56.12 ± 4.38)岁。两组患者在年龄、性别分布、病程分布、病情等级、生化指标以及骨密度等方面经统计学处理,差异无统计学意义($P > 0.05$),故两组资料具有可比性。

1.5 治疗方法

治疗组口服强骨活力片 1 片/次,3 次/d,4 周为 1 个疗程,连续服用 6 个疗程,对照组口服骨松宝颗粒 3 粒/次,3 次/d,也是 4 周为 1 个疗程,连续服用 6 个疗程。骨松宝颗粒由贵州富华药业责任有限公司生产,黔卫药准字(1999)第 100079 号。

1.6 中医症候积分

按肾虚血瘀骨质疏松症特征性症状记分。正常均记 0 分。根据腰背疼痛程度分为 10 级,轻度疼痛(1~3 级)记 2 分,中度疼痛(4~6 级)记 4 分,重度疼痛(7~10 级)记 6 分。腰膝酸软,行走大于 1000 m 后稍觉腰膝酸痛,记 2 分;行走 300~1000 m 即有腰膝酸痛,记 4 分;腰膝酸痛感持续存在,无力,不能行走、站立,记 6 分。下肢偶有抽筋记 1 分;每天有抽筋,疼痛程度较轻,记 2 分;每天有抽筋,疼痛程度较重,记 3 分。四肢乏力,可坚持日常活动,稍觉乏力,记 1 分;勉强坚持日常活动,经常觉得乏力,记 2 分;不能坚持日常活动,记 3 分。目眩,偶尔出现,不影响日常活动,记 1 分;反复出现,活动后加重需服药,记 2 分;频繁发作,不能正常活动,记 3 分。分别计算治疗前后两组各单项积分及总分。

1.7 疗效判定标准

参照 1992 年第一届国际骨代谢学术会议及《骨质疏松症》的判定标准^[5],显效:腰背疼痛症状消失,原积分的总分下降 $\geq 2/3$ 或完全消失,或治疗后骨密度上升 0.06 g/cm^2 及以上;有效:腰背疼痛症状显著好转,原积分的总分下降 $\geq 1/3$ 且 $\leq 2/3$ 或治疗后骨密度上升 0.05 g/cm^2 及以上;无效:腰背疼痛症状无好转,原积分的总分下降 $< 1/3$,治疗后骨密度不上升。

1.8 观测指标

1.8.1 治疗前后两组患者中医症候积分变化和治疗后两组患者的临床症状总疗效。

1.8.2 采用美国 LUNAR 公司的 EXPE-RT-XLXING 型双能 X 线骨密度仪测定治疗前后两组患者腰椎($L_2 \sim L_4$)、股骨颈、大粗隆、Ward's 三角的骨密度(BMD),其中腰椎($L_2 \sim L_4$)骨密度测定两组患者均取正位。

1.8.3 测定治疗前后两组患者生化指标,即血清钙(Ca)、磷(P)、及碱性磷酸酶(ALP)的变化。

1.8.4 安全性及不良反应观测。治疗前后两组患者均作三大常规、肝肾功能、心电图检查及异常临床症状的观察记录,各项检查于治疗前和治疗后 6 个月各作一次。

1.9 统计学处理

全部数据采用 SPSS 10.0 软件包分析处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 中医症候积分变化

比较两组患者积分差异均有统计学意义($P < 0.05$) 治疗后组间比较 ,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)即治疗组和对照组都能明显缓解原发性骨质疏松症患者症状 ,但治疗组相对于对照组有明显优势。

表 1 治疗前后两组中医症候积分的变化及比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	患者数(例)	治疗前	治疗后
对照组	25	13.96 $\pm$ 2.59	8.36 $\pm$ 2.40 ^{* #}
治疗组	35	15.14 $\pm$ 2.46	7.11 $\pm$ 2.32 [*]

注 :与治疗前比较^{*} $P < 0.01$;与治疗后比较[#] $P < 0.05$

2.2 治疗前后临床症状总疗效的变化

两组总有效率(显效率 + 有效率)无显著差异($P > 0.05$) ,但两组显效率有显著差异($P < 0.01$)。即治疗组和对照组都有较好的疗效 ,总有效率相当 ,但治疗组的显效率明显高于对照组。

表 2 治疗后两组临床症状总疗效比较(例)						
组别	患者数(例)	显效	有效	无效	显效率(%)	总有效率(%)
对照组	25	7	16	2	28 [*]	92
治疗组	35	19	14	2	54	94

注 :两组比较^{*} $P < 0.01$

2.3 骨密度的变化

治疗组腰椎正位($L_2 \sim L_4$)、股骨颈及大粗隆骨密度较治疗前明显提高差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$) ,对照组腰椎正位($L_2 \sim L_4$)和股骨颈骨密度较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$) ,两组 Ward's 三角骨密度较治疗前差异均无统计学意义($P > 0.05$) 治疗后两组间比较 ,治疗组腰椎正位($L_2 \sim L_4$)、股骨颈及大粗隆骨密度较对照组有显著差异($P < 0.05$) ,余无显著差异($P > 0.05$) ,即两组在改善腰椎正位($L_2 \sim L_4$)和股骨颈骨密度上都明显效果 ,但治疗组在改善腰椎正位($L_2 \sim L_4$)、股骨颈及大粗隆骨密度上优于对照组。

2.4 治疗前后两组患者血清钙(Ca)、磷(P)及碱性磷酸酶(ALP)的变化

治疗前后两组患者血清 Ca ,P 均无明显变化 ,治疗后治疗组 ALP 较治疗前明显下降 ,有显著差异($P < 0.01$) ,对照组亦有显著差异($P < 0.05$) ,组间比较 ,亦有显著差异($P < 0.05$)。即治疗组在降低 ALP 上比对照组有明显优势。

表 3 治疗前后两组骨密度(BMD)的变化及比较(g/cm^2 $\bar{x} \pm s$)				
检测部位	治疗组(35 例)		对照组(25 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰椎正位($L_2 \sim L_4$)	0.80 $\pm$ 0.10	0.84 $\pm$ 0.07 ^{**}	0.76 $\pm$ 0.09	0.81 $\pm$ 0.07 ^{* #}
股骨颈	0.66 $\pm$ 0.08	0.70 $\pm$ 0.07 ^{**}	0.62 $\pm$ 0.07	0.67 $\pm$ 0.07 ^{* #}
大粗隆	0.53 $\pm$ 0.05	0.57 $\pm$ 0.07 [*]	0.54 $\pm$ 0.08	0.52 $\pm$ 0.07 [#]
Ward's 三角	0.50 $\pm$ 0.10	0.53 $\pm$ 0.90	0.51 $\pm$ 0.11	0.52 $\pm$ 0.09

注 :与治疗前比较^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与治疗后比较[#] $P < 0.05$,^{**#} $P < 0.01$

表 4 治疗前后两组血清钙、磷、碱性磷酸酶的变化及比较($\bar{x} \pm s$)				
检测项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Ca(mmol/L)	2.46 $\pm$ 0.09	2.42 $\pm$ 0.09	2.44 $\pm$ 0.10	2.42 $\pm$ 0.08
P(mmol/L)	1.28 $\pm$ 0.20	1.24 $\pm$ 0.17	1.19 $\pm$ 0.11	1.21 $\pm$ 0.22
ALP(U/L)	77.29 $\pm$ 29.63	65.00 $\pm$ 9.57 ^{**}	65.20 $\pm$ 17.50	70.48 $\pm$ 9.17 ^{* #}

注 :与治疗前比较^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与治疗后比较[#] $P < 0.05$

2.5 安全性及不良反应指标的检测结果

治疗前后两组患者三大常规 ,肝肾功能检查均未见异常。治疗前心电图检查 ,治疗组有 3 例异常。对照组有 2 例异常 ,治疗后两组各有 1 例异常 ,进一步检查系冠心病所致。治疗组 3 2 例患者服药 2 周后出现口干 ,便秘 ,1 例出现舌痛症状 ,全部药物服完 2 周后症状自行消失。

3 讨论

骨质疏松症是以骨组织显微结构受损 ,骨矿成分和骨基质等比例减少 ,导致骨皮质变薄 ,骨小梁数量减少 ,骨脆性增加和骨折风险升高的一种全身骨代谢性疾病。1993 年第四届骨质疏松大会关于骨质疏松症的定义确认为 :“骨质疏松症是一种以单位骨量减少和组织细微结构退变为特征 ,并导致骨脆性增加、骨强度降低 ,易于骨折的全身性代谢性骨病。”其特点是骨矿物质和骨基质呈等比例减少。骨质疏松症发病原因及机制尚未完全明了 ,病理基础为骨重建的负平衡 ,破骨细胞吸收增加 ,成骨细胞功能减退 ,即骨吸收大于骨形成 ,导致骨量减少^[6]。关于骨质疏松症的现代认识 ,大量研究表明^[7-9] ,性激素在骨代谢中具有重要作用 ,同时也是骨质疏松发

病的重要因素。雌激素与成骨细胞核的雌激素受体结构后,促使其分泌胶原酶、生长因子等进行骨重建,作用于破骨细胞则抑制其溶酶体的活性,抑制骨吸收,并抑制其在切片上产生凹陷的能力。另外,一些细胞因子(特别是 IL-6)处于雌激素的抑制之下,若雌激素的产生减少,则这种拮抗作用减弱,使 IL-6 分泌增多,刺激破骨细胞的形成,促进其分化,增加其活性,导致骨吸收增加,于是骨吸收超过骨形成导致骨量减少。雌激素的减少还使骨骼对甲状旁腺素敏感性增加,加速了骨吸收;同时降钙素合成减少,而降钙素可通过作用于破骨细胞上降钙素受体来抑制破骨细胞的活性,促进 1,25-二羟基维生素 D₃ 的合成,从而减少骨吸收,也可作用于成骨细胞促进骨形成。骨质疏松症是老年人的常见病,好发于 50~70 岁的绝经期妇女,其本质是年龄增长引起的内分泌功能紊乱,及各脏器的功能减退,是衰老的集中表现^[10]。骨质疏松症根据中医辨证属于“骨痿”、“骨痹”、“骨枯”等范畴。关于肾与骨的关系,中医文献论述颇丰。中医理论认为“肾主骨生髓”、“肾藏精,精生髓,髓养骨”,肾气足,肾精充实则骨髓生化有源,骨骼坚固,强健有力;若肾气不足,肾精亏虚,则骨髓生化乏源,骨骼失养,脆弱无力^[11]。老年人肾气渐衰,肾精虚稍,骨髓化源不足,同时气血虚少,气虚无力推动血脉,使经络不通,气血不畅,加之机体失却濡养,虚火灼伤津液,导致血行瘀滞,瘀血一旦形成,经脉不畅,不通则痛,产生疼痛症状,而且使水谷精微得不到布散,使骨骼失养,脆性增加,发生骨痿。进一步发展为瘀血不去,新血不生,血不化精,肾精亏虚,则加重已形成的骨痿最终形成瘀血-骨营养障碍-瘀血恶性循环,促进骨质疏松的加剧^[12],以致出现腰背疼痛,腰膝酸软,下肢痿弱等一系列症状。中医以肾主骨理论为指导,认为肾虚血瘀为骨质疏松症的主要病因,故确立了补肾为主兼以活血化瘀,通络止痛的治则治法。中药治疗通过对机体全身行调节作用,标本同治,达到纠正机体激素失衡和负钙平衡的作用功效,既抑制骨吸收,又促进骨形成。其治疗骨质疏松的内在物质基础可能与调节机体内分泌、免疫、微量元素等系统有关。其可能通过类激素样作用,升高体内分泌 1,25-二羟基维生素 D₃ 水平,间接促进骨细胞增殖,对破骨细胞有明显抑制作用,可增加肠黏膜对钙的吸收利用,调节

体内环境微量元素的平衡,促进骨生成,改善骨基质的分子结构,使骨机械力学特性得以加强^[13]。强力活骨片是天津生化科技有限公司开发,研制的中药第 6 类新药,由中药白巨胜,菟丝子等组成,具有补肾益气,理气活血,强骨止痛功效,其通过调节骨吸收和骨形成的藕联平衡,促进骨矿物盐的沉积,调节各种激素的紊乱状态,同时调节骨代谢过程中各细胞因子的作用以改变其生物力学指标的功,抑制骨的吸引,促进骨的形成,还有抗炎和改变微循环的作用,能更好有效地治疗骨质疏松症。强力活骨片治疗肾虚血瘀型骨质疏松症显效率高,治疗后患者的中医症候积分明显降低,并且与对照组(骨松宝颗粒组)相比较,在提高患者骨密度和降低血清碱性磷酸酶方面,其优势较明显,并且其安全性好,服用方便,不良反应少,值得临床推广使用。

【参 考 文 献】

- [1] Ebeling PR, Wark JD, Yeungs, et al. Effects of calcitriol or calcium on bone mineral density, bone turnover, and fractures in means with primary osteoporosis: a two-year randomized double blind double placebo study. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(9):103.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社, 2002:356-360.
- [3] 周文泉, 王魏, 霍玉书, 等. 延缓衰老中医药的筛选规范和观察规范. 中西医结合杂志, 1998, 11(11):682.
- [4] 刘忠厚, 等. 中国人原发性骨质疏松症诊断标准(试行). 中国骨质疏松杂志, 1999, 3(1):1.
- [5] 刘忠厚. 骨质疏松症. 广州:化学工业出版社, 1992:167-171.
- [6] 陶国权, 刘忠厚. 老年性骨质疏松//骨质疏松学. 北京:北京科技出版社, 1998:535-543.
- [7] 王安. 绝经后骨质疏松患者性激素水平的研究. 中华医学实践杂志, 2004, 4(4):231.
- [8] 苏玲娣, 谢晓谦, 季彦, 等. 绝经妇女骨密度改变与血浆白细胞介素-6 关系的探讨. 中国微循环, 2003, 6(6):379.
- [9] 陈予梅, 李培全. IL-6 在绝经后骨质疏松症发病机制中的作用研究进展. 中华现代妇产科学杂志, 2004, 3(3):124.
- [10] 葛亮, 戴芳芳, 蔡新. “建骨丸”治疗女性原发性骨质疏松 39 例临床观察. 江苏中医, 2006, 26(3):24.
- [11] 黄力, 李琳. 原发性骨质疏松症的中西医治疗研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2005, 11(1):112-117.
- [12] 睦承志, 周军. 从痰论治绝经后骨质疏松的理论探析. 中医药学刊, 2005, 23(1):92-94.
- [13] 蔡小华, 刘志华. 骨质疏松的药物研究进展. 怀化医学专学报, 2002, 1(1):67-70.

(收稿日期:2007-08-09)