

# 中药复方护骨胶囊治疗原发性骨质疏松症的临床研究

洪曼杰 卢丽 王晓东 曹克广 曾昭利 李青南

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)12-0891-05

**摘要:**目的 观察中药护骨胶囊治疗原发性骨质疏松症的临床疗效和安全性,并探讨其可能的作用机制。方法 采用多中心随机双盲对照试验方法,将护骨胶囊(试验组)344例与骨松宝颗粒(对照组)121例进行比较研究。临床观察主要指标为骨密度测定、骨代谢指标、中医症状与不良反应等。结果 ①骨密度疗效:腰椎(L<sub>2-4</sub>)试验组总有效率59.8%,对照组总有效率60.5%;股骨颈试验组总有效率54.6%,对照组总有效率46.1%;Ward's三角试验组总有效率56.4%,对照组总有效率40.2%;大粗隆试验组总有效率50.7%,对照组总有效率44.1%。Ward's三角试验组与对照组比较差异有显著性,其余各部位组间疗效比较差异无显著性。②骨代谢指标:护骨胶囊试验组治疗前后血碱性磷酸酶含量维持不变,而对照组治疗前后血碱性磷酸酶含量明显下降。治疗后试验组与对照组血碱性磷酸酶含量比较差异有显著性。③中医证候疗效:试验组ITT和PP分析总有效率分别为88.2%和88.9%,对照组总有效率分别为71.9%和72.5%。组间疗效比较差异均有显著性。④在试验过程中,试验组无严重不良反应发生。结论 护骨胶囊是一种治疗骨质疏松症安全、有效的药物。

**关键词:** 护骨胶囊;骨质疏松症;骨密度

**Clinical Study on the Effect of Hugu Capsule in Primary Osteoporosis Treatment** HONG Manjie, LU Li, WANG Xiaodong, et al. Guangdong Pharmaceutical University, School of Life Science and Pharmacopodia, GuangZhou 510006, China

**Abstract:** **Objective** To observe the effectiveness and safety of the traditional Chinese prescription Hu Gu capsule (HG) in treating primary osteoporosis and to explore its possible mechanism. **Methods** The multicenter, randomized and double-blind controlled clinical trial was used in this study. The comparative studies were divided into two groups on 344 patients in the treated group treated by Hugu capsules and 121 patients in the control group treated by Gusongbao granules. Bone mineral density (BMD), bone metabolism markers such as ALP, the clinical symptom were observed. **Results** (1) Bone mineral density: the total effective rates in lumbar were 59.8% (the treated group) and 60.5% (control group), in neck were 54.6% (the treated group) and 46.1% (control group), in Ward's were 56.4% (the treated group) and 40.6% (control group), in trochanter were 50.7% (the treated group) and 44.1% (control group), there is a significance difference between the rates of the two groups in Ward's test. No difference was tested between the rates of the two groups in the other different positions. (2) Bone metabolism markers: The level of ALP, the osteoblast markers, maintained the same level before and after the treatment in treated group; and decreased ( $P < 0.001$ ) before and after the treatment in control group. (3) Syndrome manifestation: The total effective rate of treating syndrome by ITT and PP analysis were 88.2% and 88.9% for the treated group and 71.9% and 72.5% for the control group. There is a significance difference between the rates of the two groups. (4) The safety profile: The safety profile of Hugu capsules was similar to

作者单位: 510006 广州, 广东药学院附属第一医院(洪曼杰、王晓东), 广东药学院生命科学与生物制药学院(卢丽、李青南), 东莞万成制药有限公司(曹克广、曾昭利)

通讯作者: 李青南, Email: qingnanli2007@yahoo.com

Gusongbao granules. Serious side effects were found during the clinical practice. **Conclusion** Hugu capsules is an effective and safe medicine in treating primary osteoporosis.

**Key words:** Bone mineral density; Hugu capsules; Primary osteoporosis

骨质疏松(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少, 骨脆性增加以及骨折危险性增高为特征的代谢性骨疾病<sup>[1]</sup>。骨质疏松症的病因与内分泌因素、营养状况、遗传因素、物理因素、免疫因素以及年龄、种族、性别等方面因素有关, 是一种多因多果的综合征, 这使得针对性强, 作用单一的西药目前在防治骨质疏松症上有一定局限性。中医强调辨证施治, 根据“证”这一整体水平认识疾病, 多途径、多靶点调节机体的动态平衡, 因而中药对防治 OP 这种疾病有其独特优势。

护骨胶囊是由东莞万成制药有限公司研制的治疗原发性骨质疏松症的中药胶囊制剂, 由制何首乌、淫羊藿、熟地黄、龟甲、巴戟天、杜仲、续断、骨碎补、当归、山药中提取, 经一定工艺加工而成的。本方根据中医“肾主骨生髓”的理论, 采用补肝肾, 益精血, 调理阴阳的治则, 辅以养血活血, 祛风除湿, 强筋壮骨之法, 兼止痛镇静组成的综合作用。用于治疗中医辨证属于肾精亏虚、筋骨失养证的骨质疏松症。

临床前药效及毒理学研究结果表明: 本品可明显对抗去卵巢大鼠股骨密度的降低, 并有量效关系。本品能增强大鼠股骨硬度, 对去卵巢大鼠骨钙含量的降低表现显著抑制作用, 并能抑制肾阳虚小鼠体重的降低, 对肾阳虚小鼠体温降低有显著拮抗作用。毒理实验研究表明本药无明显毒副作用。

该药的临床试验由广州中医药大学第二附属医院、福建省中医药研究院、第一军医大学南方医院、广西中医学院第一附属医院、湖南中医学院第一附属医院和湖北省中医药研究院等国家药品临床研究基地参加, 于 2002 年 1 月~2003 年 1 月完成 465 例的随机双盲对照试验, 研究护骨胶囊(HG)对原发性骨质疏松的治疗作用, 对照药为国内已上市销售药品骨松宝颗粒。对护骨胶囊的疗效和安全性进行了评价, 报告如下。

## 1 资料和方法

临床研究按照中华人民共和国卫生部、国家食品药品监督管理局制订的《新药审批办法》、《药品临床试验管理规范》(GCP)、《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup>(2002 年试行版)中的“中药新药治疗原发

性骨质疏松症的临床研究指导原则”要求制订研究方案和组织实施。

### 1.1 资料

**1.1.1 一般资料:** 本组共有 465 例患者, 试验组 344 例(6 例中途退出), 对照组 121 例(1 例中途退出), 均为女性。两组患者治疗前在年龄分布、病程分布、病情等级, 以及骨密度等方面, 经统计学分析,  $P > 0.05$ , 无明显差异, 说明两组资料在治疗前具有可比性。

**1.1.2 西医诊断依据:** 根据《中药新药治疗骨质疏松症临床研究指导原则》(2002 年试行版)和中国老年学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组制定的《中国人原发性骨质疏松症诊断标准(第二稿)》(1999 年)<sup>[3]</sup>: ①具备全身酸软无力, 多以腰背疼痛为明显, 逐渐加重, 轻微外伤可致骨折; ②脊椎后突畸形; ③X 线表现为骨质稀疏, 以脊椎、骨盆、股骨上端明显。椎体可出现鱼尾样双凹形, 椎间隙增宽, 受累椎体多发、散在; ④采用双能 X 线(DEXA)检测骨密度出现阳性征象(低于骨量峰值或成年人均值 2 个标准差以上者)。

**1.1.3 中医诊断标准:** 按照《中药新药治疗骨质疏松症临床研究指导原则》(2002 年试行版)的“中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则”的评定要求制定。肾精亏虚、筋骨失养证: 腰脊疼痛、酸软少力、不能持重、肢节痿弱、步履艰难、或足跟痛、头晕、不能持重、舌质或偏红或淡, 舌苔薄或薄白、脉或沉细等症状, 骨质疏松症见上述征候者。

**1.1.4 纳入病例标准:** 具有典型的骨质疏松临床症状, 符合骨质疏松症西医诊断标准和中医辨证属肝肾不足证者; 年龄在 40~75 岁之间者; 自愿作为受试对象, 签署知情同意书, 并能接受试验药物剂型, 完成全部疗程者。

**1.1.5 排除病例标准:** 年龄 40 岁以下, 75 岁以上; 不符合上述西医诊断及中医辨证标准者; 患有可影响骨转换生化指标的其他疾病者, 如慢性腹泻、甲状腺功能亢进、甲状旁腺机能亢进、糖尿病、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、骨肿瘤, 或合并有心血管、肝、肾和血液系统等严重原发性疾病及精神病患者; 或晚期畸形、残废、丧失劳动力者; 及 3 个月内曾使

用过可能影响骨代谢的药物如维生素 D、雌激素、降钙素、二磷酸盐等治疗者以及不配合治疗者。

1.1.6 病例剔除和脱落 :受试者依从性差、发生严重不良事件、发生并发症或特殊生理变化不宜继续接受试验、盲法试验中被破盲的个别病例、自行退出者均视为脱落病例统计分析时 ,应结合实际情况处理 ,如发现不良事件应计入不良事件统计 ,因无效而自行退出者应计入疗效中无效分析。

1.2 方法

1.2.1 试验设计 :采用多中心、随机、双盲双模拟对照试验法 ,将合格受试者分配至试验组和对照组。

1.2.2 试验用药 :试验药 :护骨胶囊 ,规格 :0.28 g/粒 ,由东莞万成制药有限公司提供 ,批准文号 :1999ZL-52、2001ZLb053 号。

对照药 :骨松宝颗粒剂(无糖型) ,规格 :5 g/袋 ,贵州富华药业有限责任公司生产 ,批准文号 :国药准字 Z52020005。

1.2.3 药品包装 :所有试验药品将根据每个受试者每次随访服用药量由药厂和统计单位进行包装编号。每次随访药包中含患者 30 天的研究用药外加 3 天备份用药。

1.2.4 用药方法及疗程 :护骨胶囊 ,每日 3 次 ,每次 4 粒 ,同时加骨松宝颗粒模拟剂 1 袋 ,温水送服。骨松宝颗粒剂(无糖型) ,每日 3 次 ,每次 1 包 ,同时加护骨胶囊模拟剂 4 粒 ,温水送服。参照《中药新药治疗骨质疏松症临床研究指导原则》(2002 年试行版)及本病研究进展 ,疗程为 3 个月。

1.2.5 疗效评定标准 :按照《中药新药治疗骨质疏松症临床研究指导原则》(2002 年试行版)的(中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则 ,第三辑)<sup>[3]</sup>及有关文献<sup>[4 5]</sup>。对本研究骨质疏松症临床疗效按骨密度疗效和中医证候疗效分别进行判定。

1.2.6 统计学处理 :组间比较采用 F 检验 ,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验 ;等级资料组间比较采用秩和检验 ,同组用药前后比较用非参数配对  $t$  检验。

2 结果

2.1 骨密度疗效

腰椎(L<sub>2-4</sub>)试验组总有效率 59.8% ,对照组总有效率 60.5% ;股骨颈试验组总有效率 54.6% ,对照组总有效率 46.1% ;Ward's 三角试验组总有效率 56.4% ,对照组总有效率 40.2% ,大粗隆试验组总有

效率 50.7% ,对照组总有效率 44.1%。由表 1 可见 ,在腰椎、Ward's 三角、股骨颈、大粗隆 4 个部位骨密度疗效分析中 ,Ward's 三角试验组与对照组比较差异有显著性 ,其余各部位组间疗效比较差异无显著性。

用双能 X 线骨密度测试仪在用药前和疗程结束时各测 1 次骨量 ,见表 2。治疗组治疗前后 L<sub>2-4</sub> 骨密度均值上升 ,有统计学意义 ;其余 3 部位差异无显著性。对照组治疗前后 4 部位骨密度均值差异无显著性。

表 1 骨质疏松患者各部位骨密度疗效评价结果

部位	组别	疗效			总有效 率(%)	疗效比较 P 值
		显效	有效	无效		
L <sub>2-4</sub>	治疗组	148	53	135	59.8	0.747
	对照组	48	24	47	60.5	
Ward's 三角	治疗组	139	20	123	56.4	0.004
	对照组	34	7	61	40.2	
股骨颈	治疗组	101	53	128	54.6	0.085
	对照组	27	20	55	46.1	
大粗隆	治疗组	103	40	139	50.7	0.171
	对照组	29	16	57	44.1	

注 :在 4 个部位骨密度疗效分析中 ,Ward's 三角骨密度疗效的改变两组差异有显著性意义 ,其余各部分的变化两组间差异无显著性

表 2 两组治疗前后骨密度比较结果

部位	组别	治疗前骨密度均值	治疗后骨密度均值	P 值
L <sub>2-4</sub>	治疗组	0.72 ± 0.14	0.74 ± 0.15	0.003
	对照组	0.72 ± 0.13	0.73 ± 0.13	0.545
Ward's 三角	治疗组	0.64 ± 0.10	0.65 ± 0.12	0.55
	对照组	0.65 ± 0.09	0.64 ± 0.09	0.273
股骨颈	治疗组	0.45 ± 0.12	0.46 ± 0.12	0.286
	对照组	0.46 ± 0.12	0.45 ± 0.13	0.492
大粗隆	治疗组	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.748
	对照组	0.52 ± 0.09	0.52 ± 0.09	0.339

注 :治疗组治疗前后 L<sub>2-4</sub> 骨密度均值上升 ,有统计学意义 ;其余 3 部位差异无显著性。对照组治疗前后 4 部位骨密度均值差异无显著性

2.2 症状、体征疗效性观察

通过对腰椎部疼痛、胫膝酸软、下肢萎弱、步履艰难、足跟痛 5 项指标进行打分评判。由表 3 可见 ,两组治疗后腰椎部疼痛、胫膝酸软、步履艰难等主要

症状的消失率比较 , 试验组 ITT 和 PP 分析总有效率分别为 88.2% 和 88.9% , 对照组总有效率分别为 71.9% 和 72.5% , 组间疗效比较差异均有显著性。

### 2.3 骨代谢生化指标实验室疗效观察

**2.3.1 血碱性磷酸酶 :** 在用药前、疗程结束时各测 1 次血清钙、血清磷、血碱性磷酸酶等。其中两组治疗后血清碱性磷酸酶含量变化比较 , 差异有显著性意义。治疗组治疗前后血清碱性磷酸酶含量变化不大 , 而对照组前后血清碱性磷酸酶含量则明显降低 , 见表 4。说明护骨胶囊在维持骨形成方面效果优于对照药物。而治疗后血清磷含量比较 , 两组间差异有显著性意义。治疗组治疗前后血清磷呈升高趋势 , 且差异有显著性 ; 而对照组血清磷前后差异不明显 , 无显著性意义。血清钙指标经统计学检验 , 无统计学意义。

表 3 治疗后主要临床症状消失率比较						
组别	项目	腰椎部疼痛	胫膝酸软	下肢痿弱	步履艰难	足跟痛
治 疗 组	原有例数	101	95	75	58	46
	消失例数	47	38	38	42	39
	消失率 %	46.53 %	40.00 %	50.67 %	72.41 %	84.78 %
对 照 组	原有例数	92	99	82	64	40
	消失例数	28	24	30	31	33
	消失率 %	30.43 %	24.24 %	36.59 %	48.44 %	82.50 %
$\chi^2$		5.25	5.54	3.16	7.28	0.08
<i>P</i>		0.022	0.02	0.08	0.007	0.77

注 : 两组治疗后腰椎部疼痛、胫膝酸软、步履艰难等主要症状的消失率比较 , 差异有显著性意义

表 4 血清碱性磷酸酶含量变化比较					
组别	治疗前 (例数)	治疗后 (例数)	差值 (例数)	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	85.68 ± 36.76 (340)	84.49 ± 29.24 (334)	1.55 ± 35.18 (332)	0.81	0.421
对照组	85.86 ± 34.08 (119)	76.30 ± 32.84 (118)	9.84 ± 31.33 (116)	3.39	0.001

注 : 两组治疗后血清碱性磷酸酶含量变化比较 , 差异有显著性意义。治疗组治疗前后血清碱性磷酸酶含量变化不大 , 差异无显著性意义。对照组前后血清碱性磷酸酶含量明显降低 , 差异有显著性意义

**2.3.2 尿羟脯氨酸/尿肌酐比值 :** 治疗组治疗前后尿羟脯氨酸/尿肌酐比值显著降低 , 差异有统计学意义 , 表明护骨胶囊能抑制骨吸收 , 见表 5。而对照组治疗前后差异无显著性。

表 5 两组治疗后尿羟脯氨酸/尿肌酐值的变化比较						
组别	例数	治疗前	治疗后	差值	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	101	3.706 ± 2.501	3.156 ± 1.983	-0.548 ± 1.965	2.8	0.006
对照组	95	3.870 ± 3.904	3.465 ± 2.445	-0.402 ± 2.028	1.93	0.056

注 : 治疗组治疗前后尿羟脯氨酸/肌酐比值则显著降低 , 表明护骨胶囊能抑制骨吸收

### 2.4 安全性观察与不良反应情况

在治疗前后各测 1 次血、尿、粪常规和心电图、肝功能 (谷丙转氨酶)、肾功能 (尿素氮、肌酐)。经统计学检验 , 差异无显著性。出现的不良情况包括 : 恶心、腹泻、口干、咽痛、便秘、瘙痒。治疗组不良反应发生率为 0.9% (3/334) , 对照组不良反应发生率为 0.8% (1/121) , 两组不良反应情况比较 , 差异无显著性意义。

## 3 讨论

护骨胶囊为中药新药第Ⅲ类 , 国家食品药品监督管理局于 2002 年 1 月批准进入临床研究 , 药物临床研究批件号为 1999ZL-52、2001ZLb053。中医把骨质疏松症归属“骨痿、骨枯、骨痹”范畴 , 认为其病因为年老脏衰 , 肾精亏虚 , 饮食不调 , 劳逸失度。采用的治法有补肝肾 , 强筋骨 , 调脾胃 , 畅气血<sup>[6]</sup>。护骨胶囊由 10 味中药组成 , 主要由制何首乌、淫羊藿、骨碎补等制成 , 具有补肾、强骨、止痛作用。本研究显示护骨胶囊和骨松宝颗粒剂对骨质疏松症有治疗效果 , 骨松宝颗粒剂已在国内多家医院应用 , 得到了广大临床医生和骨质疏松症患者的普遍接受和认可。本试验也显示护骨胶囊和骨松宝颗粒剂两组间总体疗效差异没有显著性。但护骨胶囊组患者腰椎 BMD 在用药后较用药前有显著性意义的增加 , 而对照组治疗前后无变化。Ward's 三角试验组与对照组比较差异有显著性。表明护骨胶囊治疗能够较好地增加骨量。

中医症状各指标组间比较 , 在腰椎部疼痛、胫膝酸软、步履艰难症状得到改善 , 试验组 ITT 和 PP 分析总有效率分别为 88.2% 和 88.9% , 对照组总有效率分别为 71.9% 和 72.5% , 组间疗效比较均有显著性差异。说明护骨胶囊在对原发性骨质疏松症 (肾精亏虚、筋骨失养证) 中医症状的改善有其优势。这可能与其组方的综合性、合理性有关。

骨代谢指标显示护骨胶囊治疗前后血清碱性磷

酸酶含量维持恒定( $85.68 \pm 36.76$  到  $84.49 \pm 29.24$ ),而对照组药物治疗后较治疗前有明显下降( $85.86 \pm 34.08$  到  $76.30 \pm 32.84$ ),差异有显著性。血清碱性磷酸酶是反映成骨细胞功能活性的指标,说明护骨胶囊能提高成骨细胞的活性而促进骨形成。目前体外研究已发现骨碎补提取液主要通过促进成骨细胞增殖与活性而增加骨形成,本临床观察结果也显示同样的药理机制。

治疗组治疗前后尿羟脯氨酸/肌酐比值都显著降低,这个指标代表破骨细胞的功能,表明护骨胶囊有抑制骨吸收的作用。

护骨胶囊在临床观察前后,对血、尿、粪常规和心电图、肝功能(谷丙转氨酶)等方面检查,未发现明显变化,说明无不良影响。两组不良反应情况比较,差异无显著性意义。

护骨胶囊与骨松宝颗粒剂治疗绝经后骨质疏松症均有显著疗效,并有良好的安全性,而且护骨胶囊还有其促进成骨的优势。目前市场上的骨质疏松症防治的药物主要以抑制破骨细胞骨吸收功能为主,其代表药物如  $17\beta$ -雌二醇、双膦酸盐类的药物、降钙素等。促进骨形成的药物较少,其中以甲状旁腺激素(PTH)研究较多。由于骨的特性,是一生都在更新,在骨耦联理论中骨吸收的抑制会影响后续的骨形成,从而减少骨转化,减少骨的更新,维持旧骨老化,使骨的脆性增加,长期使用会导致骨质量的降

低。所以各国研究者都认为防治骨质疏松症的药物不仅仅是抑制破骨细胞的功能,更应以促进成骨细胞活性的为好,促进新骨的形成,保证骨质量。中医中药强调辨证施治,根据“证”这一整体水平认识疾病,多途径、多靶点调节机体的动态平衡,因而中药对防治骨质疏松这种疾病是一种理想的药物。

综上所述,护骨胶囊通过激活成骨细胞的功能、促进新骨的形成、增加骨密度、明显改善骨痛等主要症状来治疗骨质疏松症,护骨胶囊是一种组方合理、安全有效的防治骨质疏松的药物。

## 【参 考 文 献】

- [1] Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med, 1991, 90(1):107-110. Review.
- [2] 郑筱萸,主编.中药新药临床研究指导原则(试行).北京:中国医药科技出版社,2002,1:356.
- [3] 中国老年学会骨质疏松诊断标准学科组.中国人原发性骨质疏松诊断标准(试行).中国骨质疏松杂志,1999,9(1):123.
- [4] 刘忠厚,潘子昂,刘京萍,等.原发性骨质疏松症的概述及诊断标准.见:刘忠厚.骨质疏松学.北京:科学出版社,1998:142-161.
- [5] 中华人民共和国卫生部医政司.中国康复医学诊疗规范.北京:华夏出版社,1999.
- [6] 毛碧峰.补肾法治疗原发性骨质疏松探要.中医学刊,2003,21(5):791.

(收稿日期 2008-09-04)