

• 论 著 •

补肾壮骨冲剂对老年男性骨量减少及骨质疏松患者骨代谢指标影响的临床观察

叶竹 刘坚 王应立 韩炜 宋骤 杨健 韩丽萍 邓伟民

中图分类号: R285.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)10-0887-05

摘要: **目的** 通过比较补肾壮骨冲剂组服药前、服药半年后骨密度及骨代谢指标的变化情况,并将补肾壮骨冲剂组与阿仑膦酸钠及钙尔奇 D 组分别作对比,观察补肾壮骨冲剂治疗老年男性骨量减少及骨质疏松、改善其骨代谢的临床疗效。**方法** 采用电化学发光免疫分析法分析血清中 PINP、 β -Crosslaps 及 N-MID 的含量;采用美国 GE 公司生产的 Lunar Prodigy 双能 X 线 (DXA) 骨密度仪,检测各部位 BMD;将研究对象按就诊时间分为 3 组,补肾壮骨冲剂组服用补肾壮骨冲剂 + 钙尔奇 D,阿仑膦酸钠组服用阿仑膦酸钠 + 钙尔奇 D,钙尔奇 D 组只服用钙尔奇 D。**结果** 补肾壮骨冲剂组治疗半年后血清中的 PINP、 β -Crosslaps 及 N-MID 下降显著;与治疗前相比,左侧股骨颈、Ward 三角和左侧股骨近端处的 BMD 提高明显;补肾壮骨冲剂组改善老年男性骨代谢及提高骨密度的效果优于钙尔奇 D 组;与临床疗效公认的阿仑膦酸钠组比较,补肾壮骨冲剂显示出与其相近的改善骨代谢和提高骨密度疗效。**结论** 补肾壮骨冲剂是治疗老年性骨量减少及骨质疏松、提高骨量、改善老年男性骨代谢情况的安全有效药物。

关键词: 补肾壮骨冲剂;骨质疏松;骨密度;I 型原胶原氨基端前肽; β -胶原降解产物;N 端骨钙素

Clinical observation of the effect of Bushen Zhuanggu Granules on bone metabolic markers in senile male patients with low bone mass and osteoporosis

YE Zhu, LIU Jian, WANG Yingli, et al. Huaqiao Superior Medical Center, General Hospital of Guangzhou Command, Guangzhou 510010, China

Corresponding author: DENG Weimin, Email: Dengweimin1959@21cn.com

Abstract: Objective By comparing the changes of bone mineral density (BMD) and bone metabolic markers before and after the treatment with Bushen Zhuanggu Granules for half a year, and comparing the effect among Bushen Zhuanggu Granules group, alendronate sodium group, and Caltrate D group, the clinical efficacy of Bushen Zhuanggu Granules on low bone mass, osteoporosis, and bone metabolism in senile male patients was observed. **Methods** The serum levels of PINP, β -Crosslaps, and N-MID were tested using electrochemiluminescence immunoassay. BMD of different locations was measured using Lunar Prodigy dual energy X ray (DXA, GE Co., USA). All the subjects were divided into 3 groups according to the time they came to the hospital. Patients in Bushen Zhuanggu Granules group were given Bushen Zhuanggu Granules + Caltrate D. Patients in alendronate sodium group were given alendronate sodium tablets + Caltrate D. And patients in Caltrate D group were given Caltrate D only. **Results** After a 6-month treatment, the serum levels of PINP, β -Crosslaps, and N-MID in Bushen Zhuanggu Granules group decreased significantly. BMD of the femoral neck, Ward's triangle, and the left femur increased significantly. Compared with Caltrate D group, Bushen Zhuanggu Granules group showed a better efficacy on improving bone metabolism and increasing BMD in elderly men, while compared with alendronate sodium treatment, Bushen Zhuanggu Granules showed a similar efficacy. **Conclusion** Bushen Zhuanggu Granules

基金项目: 军队中医药科研专项课题重点项目(10ZYZ115); 广东省科学技术厅 - 广东省中医药科学院联合科研专项(2011B032200005)

作者单位: 510010 广州, 广州军区广州总医院

通讯作者: 邓伟民, Email: Dengweimin1959@21cn.com

is safe and effective for the treatment of senile male patients with low bone mass and osteoporosis by increasing their bone mass and improving their bone metabolism.

Key words: Bushen Zhuanggu Granules; Low bone mass; BMD; PINP; β -Crosslaps; N-MID

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是以骨量减少、骨组织微结构退化为特征,致使骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。本研究主要以老年男性为研究对象,探讨补肾壮骨冲剂对老年男性骨密度(bone mineral density, BMD)和骨代谢指标 I 型原胶原氨基端前肽(procollagen I N-terminal peptide, PINP)、 β -胶原降解产物(β -Crosslaps)及 N 端骨钙素(N-MID)的影响。

1 材料和方法

1.1 临床资料

从 2010 年 3 月~2011 年 8 月间到广州军区广州总医院华侨楼、老年科住院及门诊就诊的男性患者中,选择符合 WHO 关于骨量减少及骨质疏松诊断标准的病例 156 例作为研究对象,年龄 70~91 岁,所有志愿者都被详细询问现病史、既往史、婚育史、家族史等,并进行身高、体质量、血压、脉搏、肝肾功能等检查。

1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准:参照 WHO 推荐的诊断标准,基于 DXA 测定,骨密度值低于同性别、同种族正常成人的骨峰值(T-score)不足 1 个标准差属正常;降低 1~2.5 个标准差之间为骨量低下(骨量减少);降低程度等于和大于 2.5 个标准差为骨质疏松,即 T-score ≥ -1 SD 为正常, -2.5 SD $<$ T-score < -1 SD 为骨量减少(低骨量), T-score ≤ -2.5 SD 为骨质疏松症。

1.2.2 纳入标准:①符合 WHO 关于骨量减少及骨质疏松诊断标准;②年龄 70 岁或以上的男性患者;③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者。

1.2.3 排除标准:①不符合 WHO 关于骨量减少及骨质疏松诊断标准;②肝肾功能异常者;③患有影响骨代谢疾病者,包括:糖尿病、甲状腺和甲状旁腺功能改变、生长激素缺乏、Cushing 综合征等代谢内分泌系统疾病,慢性肝肾疾病、慢性胃肠疾病、骨关节病、血液系统肿瘤、肿瘤骨转移或骨肿瘤;④6 个月内服用影响骨代谢药物者,影响骨代谢药物包括:性激素、类固醇激素、抗惊厥药、利尿剂、甲状旁腺激素、降钙素、维生素 D 类似物、双膦酸盐、氟化物等。

万方数据

⑤1 年内腰椎有或髋部等骨折史都;⑥过敏体质或对本研究中所用药物成分有过敏史者;⑦精神病、老年痴呆、病情危重等难以对本研究用药的有效性 & 安全性作出确切评价者。

1.3 方法

1.3.1 病例分组:据随机数字表将研究对象按就诊时间分为 3 组。补肾壮骨冲剂组 56 例,年龄 70~88 岁,平均 81.06 ± 4.82 岁;阿仑膦酸钠组 50 例,年龄 70~89 岁,平均 80.57 ± 5.27 岁;钙尔奇 D 组 50 例,年龄 70~91 岁,平均 81.17 ± 4.84 岁。补肾壮骨冲剂组 1 例因未能按时服药,1 例因移居外市无法按时取药退出研究,剩余 54 人;阿仑膦酸钠组 3 例因药物反应要求退出研究,失访 1 例,剩余 46 例;钙尔奇 D 组失访 1 例,剩余 49 例。

1.3.2 治疗用药:补肾壮骨冲剂组服用补肾壮骨冲剂(广州军区广州总医院药剂科生产,广州军区联勤部卫生部非标准制剂质量标准编号 JFB-(Z-1)-2009,批号分别为 100108,110605),1 包/次,2/d,1 个月,改 1 包/次,1/d;钙尔奇 D(苏州立达制药有限公司生产)1 片,1/d。阿仑膦酸钠组服用阿仑膦酸钠(商品名:福善美,由杭州默沙东制药有限公司生产),1 片/次(每片 70 mg),1/7d,清晨早餐前半小时用 250 mL 温开水送服,服药后 30 min 内避免躺卧;钙尔奇 D,1 片,1/d。钙尔奇 D 组只服用钙尔奇 D 1 片,1/d。3 个月为 1 个疗程,连服 2 个疗程,服药期间要求不服用影响骨代谢类药物。

1.3.3 骨密度的测定:治疗前后各测 1 次。采用美国 GE 公司生产的 Lunar Prodigy,测量受试者腰椎 1~4(L₁-L₄)、左侧股骨颈(femoral neck, FN)、Ward 三角(Ward's)、大转子(Troch)以及左侧股骨近端(femur)的 BMD。检查前取下随身佩带的高密度物品(如手机、钥匙、项链、有金属扣的腰带等),记录出生年、月、日,测身高(m)和体质重(kg)。平仰卧位进行腰椎 1~4 正位骨扫描,双下肢屈膝位扫描髋部(股骨近段、股骨颈、Ward 三角和大转子)。每次检查前均用腰椎模型进行仪器精密度质控测试,变异系数(CV)=0.40%。

1.3.4 骨代谢指标的测定:治疗前、后各测 1 次。上午 8~9 点抽取禁食 12 h 后空腹肘静脉血 4 mL,即时分离血清,3000 r/min 离心 5 min 后,吸取血清

置 -70℃ 冰箱保存。血清中 PINP、β-Crosslaps、及 N-MID 浓度采用罗氏公司 Elecsys2010 型全自动电化学发光免疫分析仪测定。PINP、β-Crosslaps 及 N-MID 检测试剂均来自罗氏公司, PINP 试剂盒批号为 15982001, 批内变异系数 < 6.5%, 批间变异系数 < 6.1%, 单位为 μg/L; β-Crosslaps 试剂盒批号为 16044501, 批内变异系数 < 4.3%, 批间变异系数 < 5.8%), 单位为 μg/L; N-MID 试剂盒批号为 15981401, 批内变异系数 < 3.4%, 批间变异系数 < 4.5%), 单位为 μg/L。测试前将血清标本置室温复融后按说明书要求进行操作, 收集完所有样本后一次性完成检测, 以消除批间差异。

1.4 统计学处理

所有资料输入 SPSS 16.00 软件包进行统计分析, 剔除奇异值后结果均用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。对 3 个组间基线数据的比较采用单因素方差分析; 对各组服药前后骨密度及骨代谢指标结果的对

比采用配对 *t* 检验, 对治疗组与对照组间服药后各项指标的比较采用协方差分析。

2 结果

2.1 3 组基线比较

补肾壮骨冲剂组、阿仑膦酸钠组和钙尔奇 D 组的年龄、身高、体重 3 个方面经统计学处理, *P* > 0.05, 差异无统计学意义, 3 组在用药前各部位 BMD 测量结果经统计学处理, *P* > 0.05, 差异无统计学意义, 具有可比性; 3 组在用药前血清中的 PINP、β-Crosslaps 及 N-MID 3 项指标比较, *P* > 0.05, 差异无统计学意义, 具有可比性。

2.2 3 组治疗前后的组内比较

2.2.1 补肾壮骨冲剂组: 治疗前后的 PINP、β-Crosslaps 及 N-MID 差异具有统计意义; 与治疗前相比, 左侧股骨颈、Ward 三角和左侧股骨近端处的差异具有统计学意义 (*P* 均 < 0.05, 表 1)。

表 1 补肾壮骨冲剂组治疗前后骨代谢指标及骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison within Bushen Zhuanggu Granules group of bone biochemical markers and BMD before and after treatments ($\bar{x} \pm s$)

项目	PINP μg/L	β-Crosslaps μg/L	N-MID μg/L	L ₁ -L ₄	FN	Ward's g/cm ²	Troch	Femur
服药前	34.979 ± 19.256	0.338 ± 0.144	15.530 ± 5.359	0.941 ± 0.191	0.778 ± 0.111	0.550 ± 0.108	0.693 ± 0.123	0.856 ± 0.137
服药后	30.531 ± 12.586	0.247 ± 0.098	14.225 ± 3.559	0.950 ± 0.183	0.791 ± 0.112	0.566 ± 0.112	0.703 ± 0.118	0.867 ± 0.141
变化率 (%)	-12.716	-26.923	-8.403	+0.956	+1.671	+2.909	+1.443	+1.285
<i>t</i>	3.366	10.138	3.119	1.079	3.936	6.732	1.992	2.535
<i>P</i>	0.002	0.000	0.004	0.083	0.000	0.000	0.054	0.016

注: *P* < 0.05 为有统计学意义

2.2.2 阿仑膦酸钠组: 治疗半年后的 PINP、β-Crosslaps、N-MID 差异具有统计学意义; 与治疗前相

比, 除腰椎外, 其余各部位的 BMD 差异都具有统计学意义 (*P* 均 < 0.05, 表 2)。

表 2 阿仑膦酸钠组治疗前后骨代谢指标及骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison within Alendronate Sodium Tablets group of bone biochemical markers and BMD before and after treatments ($\bar{x} \pm s$)

项目	PINP μg/L	β-Crosslaps μg/L	N-MID μg/L	L ₁ -L ₄	FN	Ward's g/cm ²	Troch	Femur
服药前	33.731 ± 10.368	0.312 ± 0.146	16.281 ± 5.043	0.927 ± 0.200	0.814 ± 0.136	0.582 ± 0.115	0.718 ± 0.147	0.884 ± 0.143
服药后	28.492 ± 5.474	0.230 ± 0.083	13.903 ± 3.141	0.937 ± 0.177	0.829 ± 0.139	0.596 ± 0.120	0.727 ± 0.146	0.897 ± 0.149
变化率 (%)	-15.532	-26.282	-14.606	+1.08	+1.843	+2.405	+1.253	+1.471
<i>t</i>	4.897	6.409	4.700	1.346	5.020	4.956	2.151	2.592
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.074	0.000	0.000	0.040	0.015

注: *P* < 0.05 为有统计学意义

2.2.3 钙尔奇 D 组: 治疗半年后血清中的 PINP、β-Crosslaps、N-MID 及各部位的 BMD 的差异都不具有统计学意义 (*P* 均 > 0.05, 表 3)。

2.3 3 组治疗后的组间比较

2.3.1 补肾壮骨冲剂组与阿仑膦酸钠组治疗后相关指标比较: 两组在治疗后的 PINP 和 β-Crosslaps

比较差异不具统计学意义 (*P* 均 > 0.05, 表 10), 两组在治疗后阿仑膦酸钠组 N-MID 下降较补肾壮骨冲剂组明显 (*P* 均 < 0.05, 表 17); 两组在治疗后腰椎 1~4、左侧股骨颈、Ward 三角、大转子和左侧股骨近端 BMD 比较差异不具统计学意义 (*P* 均 > 0.05, 表 4)。

表 3 钙尔奇 D 组治疗前后骨代谢指标及骨密度比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison within Caltrate group of bone biochemical markers and BMD before and after treatments ($\bar{x} \pm s$)

项目	PINP μg/L	β-Crosslaps μg/L	N-MID μg/L	L ₁ -L ₄	FN	Ward's	Troch	Femur
				g/cm ²				
服药前	35.231 ± 13.220	0.333 ± 0.171	17.000 ± 7.739	0.960 ± 0.135	0.796 ± 0.119	0.584 ± 0.114	0.747 ± 0.135	0.901 ± 0.133
服药后	36.180 ± 10.888	0.337 ± 0.168	17.539 ± 7.987	0.961 ± 0.122	0.795 ± 0.118	0.587 ± 0.115	0.745 ± 0.136	0.899 ± 0.136
变化率(%)	+2.694	+1.201	+3.171	+0.104	-0.126	+0.514	-0.268	-0.222
t	1.30	0.888	1.229	0.277	0.104	1.013	0.755	0.604
P	0.205	0.383	0.231	0.818	0.918	0.321	0.458	0.551

注: P < 0.05 为有统计学意义

表 4 补肾壮骨冲剂组与阿仑膦酸钠组治疗后骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of bone biochemical markers between Bushen Zhuanggu Granules and Alendronate Sodium Tablets group after treatments ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PINP μg/L	β-Crosslaps μg/L	N-MID μg/L	L ₁ -L ₄	FN	Ward's	Troch	Femur
					g/cm ²				
补肾壮骨冲剂组	54	30.531 ± 12.586	0.247 ± 0.098	14.225 ± 3.559	0.950 ± 0.183	0.791 ± 0.112	0.566 ± 0.112	0.703 ± 0.118	0.867 ± 0.141
阿仑膦酸钠组	46	28.492 ± 5.474	0.230 ± 0.083	13.903 ± 3.141	0.937 ± 0.177	0.829 ± 0.139	0.596 ± 0.120	0.727 ± 0.146	0.897 ± 0.149
F		2.764	0.024	4.254	0.887	0.169	0.913	0.007	0.063
P		0.101	0.878	0.043	0.473	0.683	0.343	0.934	0.803

注: P < 0.05 为有统计学意义

2.3.2 补肾壮骨冲剂组与钙尔奇 D 组治疗后相关指标比较: 两组治疗后的 PINP、β-Crosslaps 和 N-MID 比较差异都具统计学意义; 两组治疗后在 Ward 三角和左侧股骨近端的 BMD 比较差异具统计学意义(P 均 < 0.05, 表 5)。

表 5 补肾壮骨冲剂组与钙尔奇 D 组治疗后骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of bone biochemical markers between Bushen Zhuanggu Granules and Caltrate group after treatments ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PINP μg/L	β-Crosslaps μg/L	N-MID μg/L	L ₁ -L ₄	FN	Ward's	Troch	Femur
					g/cm ²				
补肾壮骨冲剂组	54	30.531 ± 12.586	0.247 ± 0.098	14.225 ± 3.559	0.950 ± 0.183	0.791 ± 0.112	0.566 ± 0.112	0.703 ± 0.118	0.867 ± 0.141
钙尔奇 D 组	49	36.180 ± 10.888	0.337 ± 0.168	17.539 ± 7.987	0.961 ± 0.122	0.795 ± 0.118	0.587 ± 0.115	0.745 ± 0.136	0.899 ± 0.136
F		39.438	120.533	17.959	1.679	2.062	11.344	2.472	5.010
P		0.000	0.000	0.000	0.194	0.156	0.001	0.121	0.029

注: P < 0.05 为有统计学意义

2.4 安全性指标结果

补肾壮骨冲剂组在治疗前后所测肝功能、肾功能均无异常发现, 对人体生命体征等一般情况也无不良影响, 观察中的不良反应主要为少数人轻微的胃肠道不适如恶心、呕吐和腹泻, 一般 3 ~ 5 日可自行缓解, 不影响治疗。

3 讨论

骨代谢生化标志物分为骨形成标志物和骨吸收标志物, 在人的不同年龄段以及各种代谢性骨病时, 骨转换标志物在血循环或尿液中的水平会发生变化, 这些变化反映了骨骼代谢的动态状况。国内外已有多种研究^[1-3]表明, I 型原胶原 N 端前肽及骨钙素则是反映成骨细胞活性和骨形成的特异性较强的标志物, β 胶原降解产物是一个特异性和高敏感度的骨吸收指标。

补肾壮骨冲剂是导师邓伟民主任医师经多年临万方数据

床研究组方面成, 处方组成为: 淫羊藿、鹿角胶、龟板胶、骨碎补、生地、山药、水蛭等, 具有补肾壮阳填精, 健脾生髓强肌、活血化瘀止痛之功, 在防治骨质疏松症方面取得了很好的疗效。在前期已对补肾壮骨冲剂进行制备工艺方面的研究^[4,5], 表明补肾壮骨冲剂的制备工艺比较稳定, 制剂质量可控性高, 并建立补肾壮骨冲剂的质量控制标准。在治疗绝经后骨质疏松症方面进行了相关动物实验和临床研究, 证实补肾壮骨冲剂在增加骨量, 缓解疼痛, 降低骨折发生率方面有较好的疗效^[6,7]。在治疗男性骨质疏松所进行的初步动物实验及临床研究表明补肾壮骨冲剂亦能明显提高及稳定男性老年性骨矿含量、骨密度水平, 降低新骨折率, 且其具有治疗效果好、副作用小、费用低等优势。本研究进一步观察了补肾壮骨冲剂治疗老年男性骨量减少及骨质疏松患者, 及其对骨代谢指标及骨密度改善的效果, 补肾壮骨冲剂组治疗后血清中的 PINP、β-Crosslaps 及 N-MID 浓

度下降,左侧股骨颈、Ward 三角和左侧股骨近端处骨密度明显上升,治疗效果与阿仑膦酸钠组相近,优于钙尔奇 D 组,可以认为补肾壮骨冲剂是治疗老年性骨量减少及骨质疏松、降低骨转换率、提高骨量安全有效的药物。

【参 考 文 献】

[1] Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res, 2009, 24(8):1358-1368.

[2] Eastell R, Delmas PD, Hodgson SF, et al. Bone formation rate in older normal women: Concurrent assessment with bone histomorphometry, calcium kinetics and biochemical markers. J Clin Endocrinol Metab, 1988, 67(4):741-748.

[3] Filip RS, Zagórski J. Age and BMD related differences in biochemical markers of bone metabolism in rural and urban women from Lublin Region, Poland. Ann Agric Environ Med, 2004, 11(2):255-259.

[4] 韩丽萍,梁达,刘志刚. 补肾壮骨颗粒质量标准的研究. 解放军药学报, 2009, 4(2):145-147.

[5] 韩丽萍,陈行愉,邓伟民. HPLC 法同时测定补肾壮骨颗粒中淫羊藿苷及柚皮苷含量. 中成药, 2011, 1(1):184-186.

[6] 邓伟民,邵玉,张金玉,等. 补肾壮骨冲剂治疗绝经后妇女骨质疏松疼痛的效果分析. 广州中医药大学学报, 2007, 24(5):355-358.

[7] 李晓昊,林宁,邓伟民,等. 补肾壮骨颗粒对雌性骨质疏松大鼠体重及骨组织计量学的影响. 广东医学, 2011, 9(18):2357-2359.

(收稿日期:2012-04-19,修回日期:2012-06-17)

(上接第 894 页)

[4] Papanicolaou DA, Wilder RC, Manolagas SC, et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. Am Intern Med, 1998, 128: 127-137.

[5] 董玉峰,戴克戎. 细胞凋亡与骨重建. 中国矫形外科杂志, 2000, (7):9.

[6] Zheng MH, Wnod DJ, Papadimitrion JM. What's new in the role of cytokines on osteoblast proliferation and differentiation. Pathol Res Pract, 1992, 188:1104.

[7] Roodman GD. Advances in bone biology: the osteoclast. Endocrine Reviews, 1996, 17(4):308-332.

[8] Frost A, Jonsson KB, Nission O, et al. Inflammatory cytokines

regulate proliferation of cultured human osteoblast. Acta Orthop Scand, 1997, 68:91.

[9] Ferter A, Anthony T, Muruy CM. Endocrinology, 1997, 138:38-49.

[10] Jilka RL, Weinstein T, Bellido AM, et al. Osteoblast programmed cell death; modulation by growth factors and cytokines. J Bone Miner Res, 1998, 13:793-802.

[11] Pacifici R, Brown C, Pus CE, et al. The effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood monocytes. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88:5134.

(收稿日期:2012-04-19,修回日期:2012-05-21)