

· 药物研究 ·

金天格胶囊在预防绝经后女性骨质疏松性骨折中的作用

甘强* 谭祖建 周明全 胡维

重庆市中山医院骨科中心, 重庆 400013

中图分类号: R977.9; R683 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015)12-1498-04

摘要: **目的** 观察金天格胶囊在治疗绝经后女性骨质疏松的疗效, 判断其预防骨折发生的概率。 **方法** 选取绝经后骨质疏松女性 238 名, 随机分为 4 组, 第 1 组: 金天格 59 例, 第 2 组: 钙尔奇 D + 金天格 58 例, 第 3 组: 钙尔奇 D + 金天格 + 阿仑膦酸钠 63 例, 第 4 组: 钙尔奇 D + 阿仑膦酸钠 58 例; 服药剂量: 金天格 1.2mg, tid; 钙尔奇 D 600mg qd; 福善美 70mg qw。分别在服药前、服药后 3、6 个月检测骨密度 (bone mineral densities, BMD)、血清 I 型胶原原 N-端前肽 (PINP) 和 I 型胶原交联 C-末端肽 (CTX)。 **结果** 各组骨密度无明显变化 ($P > 0.05$); 服药 3 个月, 4 组的 PINP 分别下降了 18.2%、22.3%、62.3%、55.8%, CTX 分别下降了 24.3%、29.7%、68.7%、57.8%; 服药 6 个月, 4 组的 PINP 分别下降了 19.4%、23.6%、63.5%、62%, CTX 分别下降了 28.1%、28.3%、69.9%、64.5%。 **结论** 金天格胶囊可以明显降低骨转化指标, 能有效辅助治疗骨质疏松和预防骨折的发生。

关键词: 骨质疏松; 金天格胶囊; 骨转化指标; 骨密度

The effect of Jintiang capsule on the prevention of postmenopausal osteoporotic fractures

GAN Qiang*, TAN Zujian, ZHOU Mingquan, HU Wei

Center Department of Orthopedics, Chongqing Zhongshan Hospital, Chongqing 400013, China

Corresponding author: GAN Qiang, Email: 21450486@qq.com

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of Jintiang capsule on the treatment of osteoporosis and to judge the probability of osteoporotic fracture prevention in postmenopausal women. **Methods** Two hundred and thirty-eight postmenopausal women with osteoporosis were selected and randomly divided into 4 groups, Group one (Jintiang capsule group, $n = 59$), Group two (calcium and Jintiang capsule group, $n = 58$), Group three (calcium and Jintiang capsule and bisphosphonate group, $n = 63$), and Group four (calcium and bisphosphonate group, $n = 58$). The dosage of the drugs was 1.2mg of Jintiang capsule, tid, 600mg of calcium, qd, and 70mg of bisphosphonates, qw. Bone mineral densities (BMD), serum procollagen type I amino-terminal propeptide (PINP), and serum C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen (CTX) were detected before and after 3 months and 6 months of the treatment, respectively. **Results** BMD was not obviously changed in each group ($P > 0.05$). After 3 months of treatment, PINP decreased by 18.2%, 22.3%, 62.3%, and 55.8%, respectively, in each group, and CTX decreased by 24.3%, 29.7%, 68.7%, and 57.8%, respectively, in each group. After 6 months of treatment, PINP decreased by 19.4%, 23.6%, 63.5%, and 62%, respectively, in each group, and CTX decreased by 28.1%, 28.3%, 69.9%, and 64.5%, respectively, in each group. **Conclusion** Jintiang capsule can obviously decrease bone turnover markers, and can effectively adjuvant the treatment of osteoporosis and prevent osteoporotic fracture.

Key words: Osteoporosis; Jintiang capsule; Bone turnover markers; Bone mineral density

原发性骨质疏松主要分为绝经(I型)或是增龄(II型), 其中绝经后女性因雌激素的减少, 每年的骨量丢失率超过 2%。当雌激素缺乏时, 破骨细胞过于活跃, 致使骨吸收大于骨形成, 骨改建呈负平

衡, 导致原发性骨质疏松^[1]。且最先发生于以松质骨为主的骨结构区, 故骨质疏松症易引起髋部骨折、椎体压缩性骨折以及桡骨远端骨折, 严重影响着全世界老年人的生活质量, 该病在亚洲和拉丁美洲的发病率最高。尽管原发性骨质疏松目前没有非常有效的治疗方法^[2], 但积极综合治疗能明显减缓骨量丢失的速度, 大大降低骨质疏松性骨折的发生率, 因

基金项目: 重庆市卫生计生委医学科研项目(20142087)

* 通讯作者: 甘强, Email: 21450486@qq.com

此针对月经开始紊乱和绝经初期的女性,早期抗骨质疏松治疗,减缓骨量丢失显得更有意义。金天格胶囊是天然虎骨粉的代用品,有报道其可以提高碱性磷酸酶活性,降低耐酒石酸酸性磷酸酶活性,增加骨密度,具有促进骨形成抑制骨吸收的功效^[3]。为了进一步证实金天格胶囊的疗效,2012 年 3 月 - 2014 年 1 月,笔者应用金天格胶囊对重庆地区绝经后患有骨质疏松的女性进行了系统的临床观察。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例来源:病例总数 238 例,均为我院患者,其中门诊 194 例,住院 44 例;年龄 44 ~ 67 岁,平均 57.8 岁。随机分为 4 组,分组后详细告知每一位患者各自的病情和治疗方案,各组病例在年龄、病情、骨密度检查、骨转化指标等方面无统计学差异,符合统计学分析。

1.1.2 纳入及排除标准:根据《原发性骨质疏松症诊治指南》,选取骨密度(BMD) $T \leq -2.0$ SD 的已绝经女性,年龄小于 70 岁。排除长期服用其他有关治疗药物,不能立即停止用药者;患有甲状旁腺功能亢进,骨软化症,慢性风湿性关节炎,多发性骨髓瘤等继发性骨质疏松症者;合并心、脑、肝、肾、肺和造血系统严重原发性疾病者;未遵医嘱服药和失访者。

1.1.3 实验分组:第 1 组:金天格(59 例);第 2 组:钙尔奇 D + 金天格(58 例),第 3 组:钙尔奇 D + 金天格 + 阿仑膦酸钠(63 例);第 4 组:钙尔奇 D + 阿仑膦酸钠(58 例)。

1.2 材料与方法

1.2.1 材料:金天格胶囊由西安金花制药厂生产,钙尔奇 D 由惠氏 - 百宫制药有限公司生产,阿仑膦酸钠选用杭州默沙东制药有限公司生产的福善美,ELISA 检测试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司。骨密度测定:采用美国 LUNAR 骨密度仪测定腰椎骨密度数值。

1.2.2 方法:所有病例分别在服药前、服药后 3 个月、6 个月采空腹静脉血 4 ml,3 000 r/min 离心 5 min 后,取血清置 - 70℃ 冰箱保存。采用酶联免疫法(ELISA)测定骨转化指标 1 型原胶原 N - 端前肽(PINP)和 1 型胶原交联 C-末端肽(CTX)。同时行服药前和服药后 6 个月的骨密度检测。

1.2.3 服药疗程:金天格胶囊 1.2 mg,每天 3 次;钙尔奇 D 600 mg 每天 1 次;福善美 70 mg 每周 1 次。

1.2.4 统计学分析:统计学处理采用 SPSS 17.0 统

计学软件,所有剂量数据均以均数 ± 标准差表示,用药前后比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

所有病例服药后均未产生明显的不良反应。从检测指标看,用药 3 到 6 个月,采用双能 X 线测出的骨密度值没有明显的改变,但是骨转化指标有了明显的变化。与服药前相比,4 组病例的骨转化指标明显下降($P < 0.05$),服药 3 个月后,4 组的 PINP 分别下降了 18.2%、22.3%、62.3%、55.8%,CTX 分别下降了 24.3%、29.7%、68.7%、57.8%;服药 6 个月后,4 组的 PINP 分别下降了 19.4%、23.6%、63.5%、62%,CTX 分别下降了 28.1%、28.3%、69.9%、64.5%。第 1 组骨转化指标的下降幅度明显不及第 3、4 组($P < 0.01$),与第 2 组无明显差异;第 3 组比第 4 组在服药 3 个月时 PINP 和 S-CTX 下降幅度大($P < 0.05$),到服药 6 个月无明显差异;第 4 组在服药 3 个月和 6 个月时有差异($P < 0.05$)。具体数值见表 1、表 2。

表 1 服药前后各组病例血清 PINP 值($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The values of PINP in each group before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (<i>n</i>)	服药前 (ng/ml)	服药 3 个月 (ng/ml)	服药 6 个月 (ng/ml)
1 组	59	88.46 ± 6.23	72.38 ± 4.10	71.34 ± 6.54
2 组	58	89.92 ± 3.40	70.81 ± 3.67	68.73 ± 4.13
3 组	63	89.02 ± 1.56	33.58 ± 4.75	32.48 ± 5.60
4 组	58	88.73 ± 4.06	39.26 ± 5.12	33.72 ± 2.27

表 2 服药前后各组病例血清 CTX 值($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The values of CTX in each group before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (<i>n</i>)	服药前 (ng/ml)	服药 3 个月 (ng/ml)	服药 6 个月 (ng/ml)
1 组	59	0.89 ± 0.23	0.67 ± 0.10	0.64 ± 0.28
2 组	58	0.92 ± 0.24	0.65 ± 0.17	0.66 ± 0.19
3 组	63	0.93 ± 0.30	0.30 ± 0.25	0.28 ± 0.15
4 组	58	0.90 ± 0.16	0.38 ± 0.08	0.32 ± 0.21

3 讨论

3.1 骨转化指标的选择

人体骨骼是处于骨吸收和骨重建相互转化的一个动态平衡组织,每年约 10% 的骨组织会自行更新。当骨吸收程度大于骨重建时,动态平衡被打破,就会导致骨质疏松的发生。骨密度检查虽然可以诊

断骨质疏松,却不能反映短期内的骨改变,无法及时、灵敏地反映骨代谢情况。骨转化指标可以反映骨重建的过程,在骨质疏松症的流行病学、病理生理研究以及治疗中,取得了很大的成就,同时对抗骨质疏松药物的临床疗效评价中广泛应用^[4]。骨转化指标的迅速变化不仅能评估药物治疗反应,决定是否继续用药,而且还能够增加患者依从性,其作用和功能独立于 BMD,同时与 BMD 互为补充,两者结合起来综合诊疗具有更高的临床价值^[5]。目前各骨质疏松国际协会和指南在制定关于骨转化指标评估骨折风险和骨质疏松药物治疗疗效方面基本达到以下共识:骨转化指标评估不用于骨质疏松的诊断,也不能作为药物选择的依据,但可以用于评估骨量丢失的速率和骨折的风险,并用于骨质疏松药物治疗的评估和监测^[6]。骨代谢指标分为骨形成标志物和骨吸收标志物,分别代表了成骨细胞活动及骨形成时的代谢产物和破骨细胞活动及骨吸收时的代谢产物,特别是骨基质降解产物。骨形成指标包括血清碱性磷酸酶、骨钙素、骨源性碱性磷酸酶、I 型前胶原 C 端肽和 N 端肽。骨吸收指标包括空腹 2 h 的尿钙/肌酐比值、血浆抗酒石酸酸性磷酸酶及 I 型胶原 C 端肽、尿吡啶啉和脱氧吡啶啉、I 型胶原 C 端肽和 N 端肽等。由于一些骨转化指标都会受到如种族、年龄、性别、季节变化、人体代谢等诸多因素的干扰,为了保证检测的稳定性和可靠性,同时其生物变异度和分析变异度要非常明确,根据我国原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)、国际骨质疏松基金会 (IOF) 和国际临床化学联合会 (IFCC)^[2,7] 推荐,笔者选择骨形成指标是 I 型前胶原 N 端肽 (PINP),骨吸收指标是血清 I 型胶原交联 C-末端肽 (S-CTX)。骨基质主要由胶原组成,其中 I 型胶原含量最多,占骨组织中有机成分的 90 % 以上,成骨细胞合成 I 型前胶原有氨基和羧基端延长肽,在原胶原转变为胶原时,被特异的蛋白酶剪切,产生氨基端及羧基端肽,研究显示氨基末端肽 (PINP) 是骨形成更为特异和敏感的指标,不受激素影响^[8]。I 型胶原 C 端肽 (CTX) 中有骨 I 型胶原分子间交联物的重要区段和近似交联物的残基,且不被肾脏降解,血清或者尿液标本反复冻融 5 次,检测结果不受影响,因而是稳定的骨吸收标记物^[9]。另外,这两种指标检测非常方便,适合大样本量检测。

3.2 中医正骨在预防骨质疏松骨折的作用

中国传统医学无骨质疏松症的病名,根据其症状可归属于“骨痿”、“骨痹”、“骨折”范畴。因此中

医认为,妇女绝经后肾中精气亏虚,致五脏皆衰,筋骨懈惰,形体疲软,故中医正骨在于补肾健脾。从实验研究到临床应用,中药对促进成骨,抑制骨吸收都有明显的作用。李学朋^[10] 去卵巢大鼠喂服傲骨胶囊,可以增加钙的吸收和利用,增加骨密度。另有学者通过喂服仙灵骨葆以及骨碎补的方法也能促进去卵巢大鼠的骨重建以及骨质疏松骨折的愈合^[11-12]。有研究报道,中药能够改善骨质疏松患者桡骨远端、髌部和脊柱的骨密度;手术治疗骨质疏松性骨折后结合中药服用,能有效缓解疼痛,促进骨折愈合^[13]。金天格胶囊是天然虎骨粉的代用品,属国家一类新药。其原料药来自动物骨骼,含丰富的骨胶原蛋白,是参与骨形成的重要有机基质。金天格胶囊可改善骨质疏松大鼠骨小梁结构,提高碱性磷酸酶活性,降低耐酒石酸酸性磷酸酶活性,增加骨密度,具有促进骨形成抑制骨吸收的功效,且与天然虎骨的作用相近。从本研究可以看出,服用金天格胶囊 3 个月后可以有效降低 S-PINP 和 S-CTX,但降低幅度未能达到降低骨质疏松性骨折风险的最低值^[5,14]。同以往研究一致,单纯中药治疗骨质疏松仍然存在许多问题,无法提供让人信服的基础理论数据,甚至临床上没有起到治疗骨质疏松的效果。双磷酸盐治疗骨质疏松以及预防骨质疏松性骨折已经得到广泛的认可,本研究加入金天格胶囊联合治疗骨质疏松,骨转化指标降低幅度更大,因此从临床早期观察来看,可以推测金天格胶囊治疗骨质疏松有明显的辅助作用。

原发性骨质疏松因其发病机制并不完全清楚,目前并没有一种特效药能有效增加骨量,提高骨的质量。因此系统联合治疗是目前最推崇的手段,包括日常运动、适度增加体重、合理饮食、抗骨质疏松药物的使用,以及健康宣教,让国人掌握相应医学常识,从而达到预防骨质疏松性骨折的发生。中医正骨理论上是治疗骨质疏松很好的手段之一,其中药成分的药理作用和剂量、严格的实验设计、长期的临床研究等诸多问题需要进一步努力解决。

【参 考 文 献】

- [1] Chinese Medical Association. Guide for diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2011). Chin J Osteoporosis and Bone Miner Iner Res, 2011, 4(1): 2-16.
- [2] Otmar R, Reventlow SD, Nicholson GC, et al. General medical practitioners knowledge and beliefs about osteoporosis and its investigation and management. Arch Osteoporos, 2012, 7(1-2): 107-114.

(下转第 1516 页)

- postmenopausal Indian women. *Menopause*, 2012, 19 (6) : 642-649.
- [31] 朱晓滨,于世凤,史凤芹,等. 骨质疏松症患者下颌骨骨密度的分析研究. *现代口腔医学杂志*, 1996, 10(2) : 78-80.
- Zhu XB, Yu SF, Shi FQ, et al. Analysis of the osteoporosis patients and mandibular bone mineral density. *Journal of Modern Stomatology*, 1996, 10(2) : 78-80. (in Chinese)
- [32] Kribbs PJ, Chesnut CH, Ott SM, et al. Relationship between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent*, 1989, 62(6) : 703-707.
- [33] Guiglia R, Di-Fede O, Lo-Russo L, et al. Osteoporosis, jawbones and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2013, 18 (1) : e93-e99.
- [34] 朱宪峰,解耀邦,杨华,等. 骨质疏松与下颌骨骨密度降低有相关性的研究. *老年医学与保健*, 1999, 5(2) : 80-82.
- Zhu XF, Jie YB, Yang H, et al. Study on the relationship between osteoporosis and the decrease of bone mineral density in mandibular. *Geriatrics & Health Care*, 1999, 5 (2) : 80-82. (in Chinese)
- [35] 周永胜,周书敏,薛延,等. 老年正常人与老年骨质疏松症患者下颌角骨密度的比较研究. *北京医科大学学报*, 1998, 30 (5) : 433-434.
- Zhou YS, Zhou SM, Xue Y, et al. The comparison of bone density of mandibular angle in aged normal and osteoporotic people. *Journal of Beijing medical university*, 1998, 30 (5) : 433-434. (in Chinese)
- [36] Nedelman CI, Bernick S. The significance of age changes in human alveolar mucosa and bone. *J Prosthet Dent*, 1978, 39 (5) : 495-501.
- [37] Mohajery M, Brooks SL. Oral radiographs in the detection of early signs of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1992, 73 (1) : 112-117.
- [38] Klemetti E, Vainio P, Lassila V, et al. Trabecular bone mineral density of mandible and alveolar height in postmenopausal women. *Scand J Dent Res*, 1993, 101 (3) : 166-170.
- [39] Gulsahi A, Paksoy CS, Yazicioglu N, et al. Assessment of bone density differences between conventional and bone-condensing techniques using dual energy x-ray absorptiometry and radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, 104 (5) : 692-698.
- [40] 王铁梅,葛久禹,林华. 骨质疏松症与颌骨骨矿量的研究. *江苏医药*, 2006, 32 (8) : 766-767.
- Wang TM, Ge JY, Lin H. The study of Osteoporosis and mandibular mineral content of the research. *Jiangsu medical journal*, 2006, 32 (8) : 766-767. (in Chinese)
- [41] 刘立旻,夏维波. 药源性骨质疏松症. *药品评价*, 2013, 7 (13) : 42-47.
- Liu LM, Xia B. Drug-induced osteoporosis. *Drug evaluation*, 2013, 7 (13) : 42-47. (in Chinese)
- [42] Drozdowska B, Pluskiewicz W, Tarnawske B. Panoramic-based mandibular indices in relation to mandibular bone mineral density and skeletal status assessed by dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2002, 31 (6) : 361-367.

(收稿日期: 2015-08-24)

(上接第 1500 页)

- [3] Zhang YS. The effect of Jintiang capsule on osteoblast. *Progress in Modern Biomedicine*, 2008, 8(2) : 321-322.
- [4] Tanaka H, Mine T, Ogasa H, et al. Expression of RANKL/OPG during bone remodeling in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411 (4) : 690-694.
- [5] Brown JP, Albert C, Nassar BA, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem*, 2009, 42 (10-11) : 929-942.
- [6] Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition). *J Bone Miner Metab*, 2013, 31 (1) : 1-15.
- [7] Vasikaran S, Eatell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*, 2011, 22 (2) : 391-420.
- [8] Hernandez MV, Guanabens N, Alvarez L, et al. Immunocytochemical evidence on the effects of glucocorticoids on type I collagen synthesis in human osteoblastic cells. *Calcif Tissue Int*, 2004, 74 (3) : 284-293.
- [9] Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Comparison of the effect of alendronate on lumbar bone mineral density and bone turnover in men and postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Rheumatol*, 2007, 26 (2) : 161-167.
- [10] Li XP. Effect of aog capsule on the detection indicators related to the osteoporosis of ovariectomized rat. *Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology*, 2013, 25 (1) : 19-22.
- [11] Zhang HX, Mei H, Luo XD. The Study of Prophylactic Effect of Xianling Gubao on the Ovariectomized Rat Model of Osteoporosis. *Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics*, 2011, 19 (8) : 3-6.
- [12] Li ZC, Chen GQ, Zang WP. Treatment effect of total flavonoids on ovariectomized osteoporosis rat. *Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics*, 2011, 19 (4) : 9-11.
- [13] Zhang T. The curative effect analysis of PKP with traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fracture. *Journal of Practical Traditional Chinese Medicine*, 2014, 30 (4) : 274-275.
- [14] Singapore Ministry of Health. Clinical practice guidelines for osteoporosis. 2008.

(收稿日期: 2014-07-29)