

· 临床研究 ·

六味地黄丸联合鲑鱼降钙素对改善绝经后骨质疏松性疼痛症状的临床研究

王玺* 罗志秀

武汉市第四医院, 湖北 武汉 430034

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 11-1485-04

摘要: **目的** 探索六味地黄丸联合鲑鱼降钙素对改善绝经后骨质疏松性疼痛症状的疗效。**方法** 136 例绝经后骨质疏松症患者随机分为治疗组(68 例)和对照组(68 例)。对照组给予鲑鱼降钙素治疗,治疗组给予六味地黄丸联合鲑鱼降钙素治疗,为期治疗 3 个月。检测治疗后两组患者数字疼痛评分(NRS)、视觉模拟疼痛评分(VAS)、Oswestry 功能障碍指数(ODI)和 JOA 下腰功能评分(JOA)改变,血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、I 型胶原 C 端肽(CTX-I)和抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)的水平改变;同时记录治疗有效率和药物不良反应。**结果** 治疗前,两组的骨代谢指标、炎症因子水平和 NRS、VAS、ODI 和 JOA 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,两组 NRS、VAS、ODI 和 JOA 评分都有不同程度的改善,其中治疗组上述评分改善更明显,和对照组比较差异有明显的统计学意义($P < 0.05$);治疗后各组血清 TRACP-5b、TNF- α 和 CTX-I 水平较治疗前均降低($P < 0.05$),IGF-1 水平较治疗前明显升高($P < 0.05$),而治疗组改变更明显,两组比较差异有明显的统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗有效率显著高于对照组,而药物不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 六味地黄丸联合鲑鱼降钙素对改善绝经后骨质疏松性疼痛症状效果显著。

关键词: 绝经后骨质疏松症;疼痛;六味地黄丸;鲑鱼降钙素;骨代谢。

Clinical study on the effect of six-ingredient rehmannia pill combined with salmon calcitonin on the pain symptom in postmenopausal osteoporosis

WANG Xi*, LUO Zhixiu

The Fourth Wuhan Hospital, Wuhan 430034, China

* Corresponding author: WANG Xi, Email: 3286240042@qq.com

Abstract: Objective To explore the efficacy of six-ingredient rehmannia pill combined with salmon calcitonin on the pain symptom in postmenopausal osteoporosis. **Methods** A total of 136 patients with postmenopausal osteoporosis were randomly divided into treatment group ($N = 68$) and control group ($N = 68$). The patients in the control group received salmon calcitonin, and the patients in the treatment group received six-ingredient rehmannia pill combined with salmon calcitonin for 3 months. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), type I collagen C-terminal peptide (CTX-I), tartrate-resistant acid phosphatase-5b (TRACP-5b), insulin-like growth factor-I (IGF-I), and the scores of NRS, VAS, Oswestry dysfunction index (ODI), and JOA (JOA) in the two groups were determined. At the same time the efficacy and adverse drug reaction were record. **Results** Before the treatment, there were no statistically significant differences in bone metabolic parameters, inflammatory factors, and scores of NRS, VAS, ODI, and JOA between the two groups ($P > 0.05$). After 3 months of treatment, the scores of NRS, VAS, ODI, and JOA in the two groups improved to varying degrees. The above-mentioned scores in the treatment group improved more significantly, and there was a statistically significant difference compared with the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum TRACP-5b, TNF- α , and CTX-I were lower than before treatment ($P < 0.05$), and IGF-1 levels were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). The change was more significant in the treatment group. There was a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The efficacy in the treatment group was significantly higher than that in the control group. The adverse drug reaction was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Six-ingredient rehmannia pill combined with salmon calcitonin has significant effect on relieving postmenopausal osteoporotic pain symptom.

* 通信作者: 王玺, Email: 3286240042@qq.com

Key words: postmenopausal osteoporosis; pain; six-ingredient rehmannia pill; salmon calcitonin; bone metabolism

骨质疏松症是一种全身性骨骼疾病,其特征表现为低骨量和骨微结构的退变,随之而来的骨折易感性增加^[1]。骨质疏松症最常发生于女性,主要原因是峰值骨量较低和围绝经期快速骨量丢失^[2]。与骨质疏松有关的骨折会导致严重的并发症,增加家庭负担,导致患者丧失劳动力和增加死亡率^[3]。骨质疏松症最常见的症状表现为腰背部疼痛,有骨质疏松症但没有骨折证据的患者有时会腰痛,这限制了他们日常生活活动^[4]。骨质疏松症动物实验证明了骨转换增加导致破骨细胞活化,导致局部炎症,使骨髓中的感觉神经敏化,即使没有骨折,最终还会导致疼痛^[4]。一般来说,疼痛根据其性质分为伤害性、神经性或两者。据报道,尽管肌肉骨骼机械刺激和炎症被认为是其主要病理,包括与骨质疏松相关的疼痛,神经性疼痛可能是慢性腰背痛的一个因素^[5]。以前的一项基础研究揭示了骨质疏松性腰背痛中神经病理性疼痛和伤害性疼痛的共存^[4],因此有效控制骨质疏松性疼痛对患者意义重大。近些年来中药治疗骨质疏松症及改善症状方面取得较好的疗效。目前的研究旨在使用六味地黄丸联合鲑鱼降钙素方案治疗临床骨质疏松性腰背痛,观察这种方案对这种疼痛的治疗效果,包括评估其镇痛效果和对炎症因子和骨代谢指标的影响。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 1 月至 2017 年 10 月来我院就诊的 136 名患有骨质疏松性腰痛和无下肢症状的患者。所有患者在入选研究 3 个月内接受磁共振成像(MRI)检查排除腰椎间盘突出等其他疾病。符合纳入标准的患者:①尽管口服治疗如非甾体抗炎药(NSAIDs)和阿片类药物,但患者的慢性腰痛持续时间超过 3 个月,他们的数字疼痛评分(numeric rating scale, NRS)^[6] ≥ 2 ;②符合中华医学会 2007 年骨质疏松学会指南[即双能 X 线骨密度测量法(DXA)骨密度(BMD)] T 值 < -2.5 ,符合原发性骨质疏松症的诊断标准;③以前椎体压缩骨折伴有或不伴有变形;④没有使用双膦酸盐及其他抗骨质疏松症治疗的历史。排除标准:①存在急性和强烈的腰痛,表明创伤性损伤机制;②存在下肢症状;③存在其他明显的产生疼痛的脊柱疾病;④在休息和运动时,腰痛的 NRS 评分为 0 分;⑤对六味地黄丸和鲑鱼降钙素过

敏;⑥3 个月内通过 MRI 确诊的现有急性脊柱压迫性骨折;⑦明显的脊柱畸形;⑧主要研究者认为不合适本研究的患者。

通过随机数字表格将所有患者分配到治疗组和对照组,即从序列号 1 开始,在治疗组中安排为奇数序列号的患者,将偶数序列号的患者分配到对照组。两组在年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

两组患者均给予钙剂和维生素 D 作为基础治疗。对照组患者给予鲑鱼降钙素(瑞士诺华制药有限公司,国药准字 H20090459) 50 IU 治疗,采用肌肉注射治疗,10 $\mu\text{g}/\text{d}$,对患者持续治疗 14 d 后采用 1 次/2 d 的治疗模式,在持续 1 个月后,则予以 2 次/周,持续使用 3 个月。治疗组在对照组治疗的基础上给予六味地黄丸(九芝堂股份有限公司,国药准字:Z43020312)治疗,每天 3 次,每次 8 丸。两组均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

患者腰背部疼痛症状使用数字疼痛评分(numeric rating scale, NRS)^[6]和视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale, VAS)^[7]进行评价;腰背功能及日常活动能力改善情况;使用 Oswestry 功能障碍指数(oswestry disability index, ODI)^[8]和 JOA 下腰功能评分(Japanese Orthopaedic Association Scores, JOA)^[9]进行评价。使用南京海克尔生物科技有限公司提供的试剂盒通过济南普纳仪器生产的酶联免疫分析仪检测血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、I 型胶原 C 端肽(CTX-I)和抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)水平。治疗疗效判断标准^[10]:显效:明显缓解 + 完全缓解;有效:中度缓解;无效:未缓解 + 轻度缓解;总有效率:显效率 + 有效率。记录观察期间发生的不良反应,并进行血液和尿常规和肝肾功能检查。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

治疗前,两组患者 NRS、VAS、ODI 和 JOA 评分和 TNF- α 、IGF-1、CTX-I、TRACP-5b 水平比较差异无

统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 3 个月, 两组患者 NRS、VAS 和 ODI 评分和 TNF- α 、CTX-I 与 TRACP-5b 水平较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 而 JOA 评分和 IGF-1 水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$); 上述指标治疗组较对照组改善更为明显 ($P < 0.05$), 见表 1、2; 治疗组总有效率为 92.65%, 对照组总有效率为 79.41%, 两组比较差异有统计学意义 ($P <$

0.05), 见表 3; 对照组出现 5 例面部、手掌潮红、口干和心悸。治疗组出现 7 例面部、手掌潮红、口干和心悸; 所有患者均未做任何处理自行缓解。治疗前后两组血常规、尿常规和肝、肾功能均无异常改变; 两组患者药物不良反应比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后 NRS、VAS、ODI 和 JOA 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 1 Comparison of NRS, VAS, ODI, and JOA between the two groups ($\bar{x} \pm s$, scale)

组别	时间	NRS 评分	VAS 评分	ODI 评分	JOA 评分
治疗组	治疗前	5.78 $\pm$ 2.48	5.36 $\pm$ 1.58	27.76 $\pm$ 3.67	17.32 $\pm$ 2.56
	治疗后	2.54 $\pm$ 1.36 ^{*#}	2.47 $\pm$ 0.87 ^{*#}	15.57 $\pm$ 2.08 ^{*#}	22.37 $\pm$ 3.03 ^{*#}
对照组	治疗前	5.83 $\pm$ 2.37	5.53 $\pm$ 1.67	28.12 $\pm$ 3.37	17.12 $\pm$ 2.68
	治疗后	3.21 $\pm$ 1.22 [#]	3.02 $\pm$ 0.98 [#]	18.87 $\pm$ 2.68 [#]	19.96 $\pm$ 1.25 [#]

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与治疗前比较, [#] $P < 0.05$ 。

表 2 两组血清骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum bone metabolism indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IGF-1 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	CTX-I (ng/ml)	TRACP-5b (pg/l)
治疗组	治疗前	68	112.34 $\pm$ 32.27	18.87 $\pm$ 3.78	211.34 $\pm$ 25.65	587.45 $\pm$ 51.54
	治疗后	68	164.56 $\pm$ 36.34 ^{*#}	13.43 $\pm$ 2.34	118.34 $\pm$ 14.27 ^{*#}	487.34 $\pm$ 40.11 ^{*#}
对照组	治疗前	68	114.17 $\pm$ 31.25	18.27 $\pm$ 3.87	213.27 $\pm$ 26.78	581.23 $\pm$ 52.26
	治疗后	68	135.34 $\pm$ 35.58 [#]	15.32 $\pm$ 3.05	156.48 $\pm$ 19.24 [#]	525.28 $\pm$ 42.25 [#]

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与治疗前比较, [#] $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗总有效率比较 (例)

Table 3 Comparison of total efficacy between the two groups (n)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	68	30	33	5	92.65 [*]
对照组	68	14	30	14	79.41

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究调查了绝经后骨质疏松性腰痛的患者, 给予六味地黄丸联合鲑鱼降钙素治疗的效果以及对骨代谢和炎症因子的影响。以前, 在伴有腰痛的骨质疏松症的啮齿动物模型中, 据报道降钙素可以显著降低动物腰痛^[4]。降钙素含 32 个氨基酸, 是由哺乳动物甲状腺和鸟类和鱼类中的分枝腺体产生的天然钙调节肽激素。降钙素长期以来一直被用作治疗药剂, 因为它们具有抗吸收性质, 受细胞内第二信使与破骨细胞上特异性 G 蛋白偶联受体结合后的影响, 导致非凋亡抑制破骨细胞活性^[11]。欧洲和美国的制药企业普遍采用合成鲑鱼降钙素, 认为它比人降钙素更具有抗吸收作用; 在美国, 重组和合成鲑鱼降钙素被批准用于至少绝经后 5 年妇女骨质疏松症

的治疗。本研究中对对照组使用鲑鱼降钙素治疗绝经后骨质疏松性腰痛, 发现鲑鱼降钙素可以显著改善患者的症状, NRS、VAS、ODI 和 JOA 评分改善很好地证实了这点。

骨质疏松症所经历的疼痛被认为是骨质疏松症的病态之一。先前的一些基础研究已经表明其机制如下: 首先, 感觉神经纤维在椎体中心部位具有主要感受器, 其充当椎体的活动疼痛通路^[12]。这些感觉神经纤维含有炎性/伤害感受性疼痛相关肽如 CGRP, 以及酸敏感受体, 如瞬时受体电位香草素 I 型, 它们在骨质疏松状态中上调^[13]。支持慢性上调的机制被认为是由过度激活的破骨细胞引起的酸性和炎性微环境的增强^[13], 其通过刺激周围神经位点如背根神经节的 CGRP 表达来增加对疼痛的敏感性。此外, 疼痛发病机制是由于脊髓背角神经胶质细胞激活以及 A δ 神经纤维信号错误连接而产生异常性疼痛^[14]。据报道, 通过抑制破骨细胞活化或直接抑制感觉神经细胞的活化可以降低骨质疏松性疼痛^[14]。

在目前的研究中, 我们发现 CTX-I 和 TRACP-5b 的血清水平在治疗后显著降低, 同时发现炎症因

子 TNF- α 和 IGF-1 显著改变,这再次证实了破骨细胞活性和炎症因子水平是骨质疏松腰背部疼痛的影响因素^[14]。有学者在对骨质疏松性腰痛和无骨折患者使用双膦酸盐治疗的研究中,观察到血液和尿 N 末端肽显着减少,在腰痛的视觉模拟评分得分方面有显着改善和 BMD 明显的增加^[15]。基于这些发现,得出的结论是,腰背痛可能是由于骨质疏松症患者由活化的破骨细胞引起的骨吸收引起的。同样,在目前的研究中,骨质疏松腰背部疼痛治疗有效率与 CTX-1、TRACP-5b、TNF- α 和 IGF-1 之间存在显著相关性。因此,它表明骨质疏松性腰痛和破骨细胞活性和炎症症状密切相关^[15]。本研究治疗组治疗有效率更高,主要是由于添加六味地黄丸缘故;六味地黄丸是由熟地黄、山萸肉、牡丹皮、山药、茯苓和泽泻组成,具有良好的滋补肾阴作用;动物实验进一步证实了六味地黄丸可以直接促进 MC3T3-E1 细胞的分化和抑制凋亡,从而间接减少骨吸收^[16]。国内的研究再次证实了六味地黄丸改善 IL-1 β 和 TNF- α 干预下人牙周膜成纤维细胞增殖及 OPG/RANKL 表达^[17]。临床上的大量研究表明六味地黄丸配合西药具有加强治疗骨质疏松症的效果^[18]。本研究中两组的不良反应比较差异未发现具有统计学意义,这表明治疗组的治疗方案具有安全性。

当然本研究也有一些局限性。首先,这不是一项双盲、对照研究,且患者较少。未来的一种选择是包括更大范围的患者队列,或将一组患者用其他抗骨质疏松药物治疗进行双盲设计研究,以更好地评估这种方案对疼痛缓解功效。其次,观察时间较短。在目前的研究中全是女性可能会造成局限性,因为可能会出现性别对药物影响的差异。最后,患者的腰痛可能来自其他部位,尽管大多数这些可能性都是使用 MRI 排除的。

总的来说六味地黄丸联合鲑鱼降钙素安全有效地改善绝经后骨质疏松症患者的腰背部疼痛。

【参 考 文 献】

- [1] 陶周善,周皖舒,江云云,等. 骨形成蛋白联合雷奈酸锶对成骨细胞增殖和分化的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018,24(2):165-169.
- [2] Binkley N, Bone H, Gilligan JP, et al. Efficacy and safety of oral recombinant calcitonin tablets in postmenopausal women with low bone mass and increased fracture risk: a randomized, placebo-controlled trial [J]. Osteoporos Int, 2014, 25(11): 2649-2656.
- [3] Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis [J]. New Engl J Med, 2005,353(6): 254-262.
- [4] Suzuki M, Orita S, Miyagi M, et al. Vertebral compression exacerbates osteoporotic pain in an ovariectomy-induced osteoporosis rat model [J]. Spine, 2013,38(24): 2085-2091.
- [5] Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain [J]. Current Med Res Opinion, 2006, 22(10): 1911-1920.
- [6] Matys J, Dominiak M. Assessment of Pain When Uncovering Implants with Er:YAG Laser or Scalpel for Second Stage Surgery [J]. Adv Clin Exp Med, 2016,25(6): 1179.
- [7] Wei L, Zhang H, Li X, et al. Efficacy and safety evaluation of intravenous infusion of cervus and cucumis polypeptides for treatment of avascular necrosis of the femoral head: a randomized clinical trial [J]. J Tradit Chin Med, 2016,36(1): 39-44.
- [8] Sanjaroensuttikul N. The Oswestry low back pain disability questionnaire (version 1.0) Thai version [J]. J Med Associati Thailand, 2007,90(7): 1417-1422.
- [9] Yun SJ, Suh JH, Kim HY, et al. The Prognostic Value of Enhanced-MRI and Fluoroscopic Factors for Predicting the Effects of Transforaminal Steroid Injections on Lumbosacral Radiating Pain [J]. Ann Rehab Med, 2016,40(6): 1071.
- [10] 曾屹,陈振中. 壮骨镇痛胶囊治疗原发性骨质疏松症骨痛临床疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2016,25(20): 89-91.
- [11] Rd CC, Azria M, Silverman S, et al. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications [J]. Osteoporos Int, 2008,19(4): 479-491.
- [12] Bailey JF, Liebenberg E, Degmetich S, et al. Innervation patterns of PGP 9.5-positive nerve fibers within the human lumbar vertebra [J]. J Anatomy, 2011,218(3): 263.
- [13] Orita S, Ohtori S, Koshi T, et al. The effects of risedronate and exercise on osteoporotic lumbar rat vertebrae and their sensory innervation [J]. Spine, 2010,35(22): 1974-1982.
- [14] Fujimoto K, Inage K, Orita S, et al. The nature of osteoporotic low back pain without acute vertebral fracture: A prospective multicenter study on the analgesic effect of monthly minodronic acid hydrate [J]. J Orthop Sci, 2017,22(4):613-617.
- [15] Ohtori S, Akazawa T, Murata Y, et al. Risedronate decreases bone resorption and improves low back pain in postmenopausal osteoporosis patients without vertebral fractures [J]. J Clin Neuroscience, 2010,17(2): 209-213.
- [16] Li MY, Wei W, Ping W, et al. The pharmacological effects of morroniside and loganin isolated from Liuweidihuang Wan, on MC3T3-E1 cells [J]. Molecules, 2010,15(10): 7403-7414.
- [17] 刘伟伟. 六味地黄丸对 IL-1 β 、TNF- α 干预下人牙周膜成纤维细胞增殖及 OPG/RANKL 表达的影响[D]. 郑州大学, 2014.
- [18] 陶乐维,陆灏. 六味地黄丸治疗骨质疏松症研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2017, (S1): 285-287.

(收稿日期: 2018-04-05;修回日期: 2018-05-25)