

· 临床研究 ·

地仲强骨胶囊治疗骨质疏松症的安全性和疗效研究

王燕 刘瑾 侯彦雪 崔彩虹 刘涓 杨信才 覃亮*

河北大学附属医院康复科, 河北 保定 071000

中图分类号: R589.5; R969.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 10-1454-04

摘要: 目的 探索地仲强骨胶囊治疗骨质疏松症的安全性和疗效。方法 选取 132 例绝经后骨质疏松症患者随机分为治疗组 ($n=66$) 和对照组 ($n=66$)。对照组给予阿仑膦酸钠治疗, 治疗组给予地仲强骨胶囊治疗, 为期治疗 12 个月。检测治疗前后两组患者股骨颈及腰椎的骨密度及 VAS 评分改变, 同时测定血清骨代谢指标: I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (β -CTX) 和 I 型胶原氨基端延长肽 (PINP) 的水平, 记录两组治疗总有效率和药物不良反应。结果 治疗组的治疗总有效率为 84.85%, 而对照组为 77.27%, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗 12 个月, 两组股骨颈及腰椎密度都有不同程度的升高, VAS 评分都有不同程度降低, 其中治疗组骨密度和 VAS 评分变化更明显, 和对照组比较有明显的统计学意义 ($P<0.05$)。同时, 治疗组血清 β -CTX 水平均降低, PINP 水平均升高, 而对照组 β -CTX 和 PINP 水平均降低, 两组比较有明显的统计学意义 ($P<0.05$)。两组患者治疗均未发现明显药物不良反应。结论 地仲强骨胶囊治疗骨质疏松症安全有效。

关键词: 骨质疏松; 骨密度; 地仲强骨胶囊; 阿仑膦酸钠

Study on the safety and efficacy of Dizhongqianggu capsule in the treatment of osteoporosis

WANG Yan, LIU Jin, HOU Yanxue, CUI Caihong, LIU Juan, YANG Xincan, QIN Liang*

Department of Rehabilitation, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China

* Corresponding author: QIN Liang, Email: 3492797059@qq.com

Abstract: Objective To explore the safety and efficacy of Dizhong Qianggu Capsule in the treatment of osteoporosis. **Methods** 132 postmenopausal osteoporosis patients were randomly divided into treatment group ($n=66$) and control group ($n=66$). The control group was treated with alendronate. The treatment group was given Dizhongqianggu Capsule for 12 months. Bone mineral density (BMD) of femoral neck and lumbar spine, VAS scores, and the levels of serum bone metabolism index including type I collagen beta C-terminal telopeptide (β -CTX) and type I collagen amino-terminal propeptide (PINP) in the two groups were measured before and after treatment, and the total effective rate of the two groups and adverse drug reactions were recorded. **Results** The total effective rate of the treatment group was 84.85%, whereas the total effective rate of the control group was 77.27%, there was significant difference between the two groups ($P<0.05$). After 12 months of treatment, hip and lumbar spine bone mineral density increased to some extent in both groups, and the VAS scores decreased to some extent. Bone mineral density and VAS score of the treatment group changed more obviously, which were significantly different from those of the control group ($P<0.05$). In the treatment group serum β -CTX level decreased and PINP level increased, whereas in the control group both β -CTX and PINP levels decreased, there were significant statistical differences between the two groups ($P<0.05$). No adverse drug reactions were recorded for all patients during treatment. **Conclusion** Dizhong Qianggu Capsule is a safe and effective method for the treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis; bone mineral density; dizhongqianggu capsule; alendronate sodium

骨质疏松症是一种以骨量低和骨组织结构退变为特征的疾病, 随之而来的是脆性骨折的高风险。由于骨质疏松症缺乏主观症状, 容易被忽视, 所以老年人骨质疏松症患病率较高。2010 年, 仅美国就估

计有 9 900 多万 50 岁以上的人患有骨质疏松症或骨量减少, 到 2020 年这一数字预计将增加 19%, 到 2030 年增加到 32%^[1]。美国 2000-2011 年 55 岁或以上女性的综合数据显示, 骨质疏松性骨折的住院费用高于心肌梗死、乳腺癌或中风的住院费用^[2]。双膦酸盐是一类经典的且临床上使用最为广泛的用

* 通信作者: 覃亮, Email: 3492797059@qq.com

于预防脆性骨折的药物。骨质疏松防治的指南推荐阿仑膦酸钠用于绝经后妇女及老年骨质疏松性骨折风险的一级预防和二级预防^[3]。然而,阿仑膦酸钠不方便服用,并且依从性通常较差^[4]。且阿仑膦酸钠必须在早餐前用大量水服用,患者必须在此后保持坐位 30~60 min,并且在此期间不要进食^[5]。此外,由于担心非典型股骨骨折、下颌骨坏死和胃肠道刺激等副作用,许多患者停止服用药物^[6]。对于治疗骨质疏松症更安全和更有效药物的需求日益增加。近年来,随着传统中药治疗骨质疏松症渐渐被人们重视,中药治疗骨质疏松症的疗效和价格成本优势被人们重视,越来越多传统药物被临床用于治疗骨质疏松症。考虑阿仑膦酸钠治疗骨质疏松症的疗效以及中国的国情,笔者在临床中使用地仲强骨胶囊和阿仑膦酸钠对比治疗绝经后骨质疏松症,并取得较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

表 1 两组受试者的基本特征($n=132$)

Table 1 Basic characteristics of two group ($n=132$)

组别	绝经年龄/岁	年龄/岁	腰围/cm	身高/cm	体重/kg	BMI/(kg/m ²)
治疗组($n=66$)	48.76±4.56	57.56±5.87	86.84±5.44	155.27±6.64	56.54±6.33	26.03±4.33
对照组($n=66$)	48.87±3.89	58.05±5.87	87.47±5.76	155.22±6.88	57.81±6.26	26.12±4.07

所有患者每天给以维生素 D 及钙作为基础治疗;对照组给予阿仑膦酸钠(杭州默沙东制药有限公司生产,国药准字 J20080073)口服治疗,每次 70 mg,每周 1 次;治疗组给予地仲强骨胶囊(江西新赣江药业有限公司,国药准字:B20020176)口服治疗,每次 3 粒,每日 3 次;两组治疗为期均为 12 个月。

使用双能 X 线吸收测定法检测基线至 12 个月股骨骨密度和腰椎 BMD (L1-L4) 的变化。两组患者均使用相同类型的骨密度仪器(Lunar Prodigy, GE Medical Systems Lunar, Madison, WI, USA)。同时检测血清骨吸收指标 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、骨形成指标 I 型胶原氨基端延长肽(PINP)的水平;血清 β -CTX 和 PINP 分别采用商品化 ELISA 试剂盒(德国罗氏公司生产)分析骨代谢指标 β -CTX 和 PINP。血清 β -CTX 的批内和批间变异系数(Intraassay and interassay CVs)分别为 4.6% 和 6.5%。而血清 PINP 的批内和批间变异系数分别为 3.3% 和 5.3%。治疗后观察两组患者的疗效,判定的标准参考^[7]:显效:疼痛完全消失,骨密度检

选择 2014 年 7 月至 2016 年 10 月我院收治的绝经后骨质疏松症患者作为研究对象;共有 187 例纳入研究。纳入标准:年龄 55~75 岁,绝经后(自上次月经后至少 12 个月)妇女,骨密度(bone mineral density, BMD)应低于-2.5 标准差,愿意参与并在签署书面的知情同意书。排除标准:碱性磷酸酶超过正常上限的两倍,肝脏疾病(天冬氨酸转氨酶或丙氨酸转氨酶超过正常上限的两倍)、肾病(肌酐>2.0 mg/dL),高钙血症(钙>10.5 mg/dL),不受控制可能影响骨代谢的慢性疾病(肝病、酒精中毒、原发性甲状旁腺功能亢进或恶性肿瘤),过去 3 个月内骨质疏松症(钙或维生素 D 除外)的药物治疗,前 6 个月注射抗骨质疏松症药物,全身治疗可能影响骨骼钙代谢的药物,如全身性皮质类固醇或利尿剂、骨质疏松症以外的骨骼代谢疾病、精神障碍。符合纳入标准的 132 例老年骨质疏松症患者随机分为 2 组,即对照组和治疗组,每组 66 例。两组患者基本特征具体见表 1。

查显示骨密度增加;有效:疼痛明显缓解,或骨密度检查未见骨密度下降;无效:和治疗前比较,各方面均无改善。患者疼痛改善情况使用视觉疼痛评分(VAS)进行评估;记录治疗过程出现的不良反应。

1.2 统计学分析

根据变量的特征计算均数±标准差或比例(%).对 Kolmogorov-Smirnov 检验后确定为非正态分布的变量进行对数转换。根据变量的特征使用独立 t 检验, χ^2 检验或 Mann-Whitney U 检验来比较不同组之间的差异。所有数据均使用 SPSS 21.0 进行分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

两组患者的一般临床特征等情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

治疗前后两组患者的腰椎及股骨颈骨密度和 VAS 评分详细情况见表 2。药物治疗 12 个月,两组患者各部位骨密度及 VAS 评分较治疗前显著改善($P<0.05$)。

治疗前后两组患者骨代谢指标:骨吸收指标 β -CTX 和骨形成指标 PINP 详见表 3。治疗 12 个月后,对照组患者血清骨吸收指标 β -CTX 及骨形成指标 PINP 显著降低($P<0.05$),而治疗组骨形成指标 PINP 明显升高($P<0.05$)。

治疗组的治疗总有效率为 84.85%,而对照组

的治疗总有效率为 77.27%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。治疗期间治疗组 6 例患者发生肌肉酸痛、皮疹、恶心呕吐等药物相关不良反应,对照组出现 4 例肌肉酸痛、皮疹、恶心呕吐等药物相关不良反应,两组药物反应比较无明显差异($P>0.05$)。

表 2 两组间 VAS 评分和骨密度改变比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of BMD and VAS scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前			治疗后		
	VAS 评分/分	L1-L4(g/cm^2)	股骨颈(g/cm^2)	VAS 评分/分	L1-L4(g/cm^2)	股骨颈(g/cm^2)
对照组	6.1 $\pm$ 1.5	0.802 $\pm$ 0.063	0.741 $\pm$ 0.051	2.3 $\pm$ 0.7*	0.842 $\pm$ 0.067*	0.757 $\pm$ 0.045*
治疗组	6.0 $\pm$ 1.3	0.803 $\pm$ 0.057	0.740 $\pm$ 0.042	1.9 $\pm$ 0.5**	0.836 $\pm$ 0.076**	0.753 $\pm$ 0.044**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$ 。

表 3 两组患者血清 β -CTX 及 PINP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of changes in serum β -CTX and PINP levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	β -CTX/(U/L)	PINP/(U/L)
治疗组		
治疗前	0.431 $\pm$ 0.071	51.23 $\pm$ 7.12
治疗后	0.357 $\pm$ 0.056**	56.34 $\pm$ 7.33**
对照组		
治疗前	0.428 $\pm$ 0.078	50.45 $\pm$ 7.67
治疗后	0.326 $\pm$ 0.085*	46.63 $\pm$ 7.44*

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组相比,** $P<0.05$ 。

表 4 两组患者临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical efficacy of the two groups

组别	人数/ n	显效/ n	有效/ n	无效/ n	有效率/%
对照组	66	19	32	15	77.27
治疗组	66	21	35	10	84.85*

注:与对照组比较,* $\chi^2=6.768$, $P<0.05$ 。

3 讨论

这是一项随机对照试验的研究,评估地仲强骨胶囊对绝经后骨质疏松症妇女的影响。本研究旨在评估治疗 12 个月后地仲强骨胶囊与阿仑膦酸钠相比的疗效和安全性。本研究结果表明地仲强骨胶囊治疗绝经后骨质疏松症效果显著,可以明显改善骨密度、骨代谢状态、VAS 评分,增加治疗有效率,且未见明显的药物不良反应,是一种有潜力的治疗方案。

绝经后女性最常见的骨质疏松症形式称为原发性 1 型或绝经后骨质疏松症,其主要原因是雌激素缺乏^[8]。女性绝经后,卵巢功能显著降低导致雌激素的产生急剧减少。雌性类固醇的缺少导致破骨细胞的形成和寿命增加出现骨吸收加速。由雌激素降

低引起的成骨细胞介导的骨形成也受到刺激,且对成骨细胞生成的刺激作用与破骨细胞生成有关,因为雌激素缺乏的后果之一是成骨和破骨细胞活性均有一定程度升高。因此,绝经后女性骨重建增加,因为破骨细胞生成和成骨细胞生成都被上调^[9-10]。但是这种增加的骨转换使骨稳态转向骨吸收,导致骨小梁快速丢失和骨骼骨折风险增加^[11]。双膦酸盐被认为是 PMO 的一线治疗,例如二膦酸盐、阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐用于治疗绝经后骨质疏松症,因为它们提高多个骨骼部位的骨密度且疗效显著。本研究发现阿仑膦酸钠给药可以抑制绝经后雌激素缺乏引起的骨质流失,导致骨密度增加。此外,骨代谢质变测定分析证实,阿仑膦酸钠可以显著降低绝经后骨质疏松患者骨吸收指标 β -CTX 和骨形成指标 PINP,这表明体内的骨转换速度降低。本研究证实了阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症安全有效,改善骨代谢及骨密度效果较好,且改善患者症状明显。

骨质疏松症严重影响人体健康,日前没有特别安全有效的方法来恢复骨质流失。中药在中国和亚洲其他国家已经使用了 5 000 多年,用于预防和治疗各种疾病。中药在减少骨质流失,治疗骨质疏松症具有潜力^[12-13]。与以目标为导向的现代医学不同,中医采用整体协同的方法来恢复身体能量的阴阳平衡,使身体恢复正常的功能和稳态。中药通常是由单独的草药组合而成的,目的是提高疗效和减少副作用^[14]。地仲强骨胶囊由中药熟地黄、炒杜仲、煅牡蛎等多味中药研制而成,配方中多种活性植物化学成分可能同时靶向多个分子/通路,从而可能比单一化合物具有更好的效果,在治疗骨质疏松症方面有其独特的疗效^[13]。本研究中,受试者均为晚期绝经后妇女,绝经在 10~20 年范围内,研究表明地仲

强骨胶囊不仅可以抑制破骨细胞活性,还可以显著促进成骨细胞活性,增加成骨,骨吸收指标 β -CTX 降低和骨形成指标 PINP 水平增加很好地证实了这点,同时能提高患者的骨密度。

本研究表明地仲强骨胶囊具有较好的治疗老年骨质疏松的疗效,可以显著提高老年骨质疏松患者的骨密度,改善骨代谢,同时具有较高的治疗有效率,且副作用较少且轻。本研究以抗骨质疏松药物阿仑膦酸钠作为阳性对照组,总的来说,地仲强骨胶囊治疗效果总有效率为 84.85%,显著高于对照组的 77.27%。同时本研究表明地仲强骨胶囊可以降低 β -CTX 的水平,同时增加 PINP 的水平,这表明患者体内成骨细胞活性增加,破骨细胞活性降低,表明地仲强骨胶囊有双方面改善患者骨代谢状态。另外,该研究有一些局限性。首先,没有评估地仲强骨胶囊的长期影响,因为在为期 12 个月的研究期后的疗效不在研究范围之内,因此不能确定长期疗效。其次,参与者是否在按照研究规定的时间服用药物治疗不得而知。

总的来说,地仲强骨胶囊治疗老年骨质疏松症安全有效,值得临床使用。

【参 考 文 献】

- [1] Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine[J]. J Bone Miner Res, 2015,29(11): 2520-2526.
- [2] Singer A, Exuzides A, Spangler L, et al. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2015,90(1): 53-62.
- [3] Older O. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended) [J]. Mendeley, 2011,32(3):23-26.
- [4] Inderjeeth CA, Inderjeeth AJ, Raymond WD. Medication selection and patient compliance in the clinical management of osteoporosis[J]. Australian Family Physician, 2016,45(11): 814-817.
- [5] Pazianas M, Abrahamsen B, Ferrari S, et al. Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates[J]. Ther Clin Risk Manag, 2013, 9: 395-402.
- [6] Khosla S, Cauley JA, Compston J, et al. Addressing the crisis in the treatment of osteoporosis: A path forward [J]. J Bone Miner Res, 2017,32(3): 424-430.
- [7] 涂艳,熊莉娜,柳湘洁,等.复方淫羊藿口服液治疗原发性骨质疏松症临床研究[J].中医学报,2017,32(10):1981-1984.
- [8] Wilkins CH, Birge SJ. Prevention of osteoporotic fractures in the elderly[J]. Bone, 2005,118(11): 1190-1195.
- [9] Zhang JL, Qiu XM, Zhang N, et al. Bu Shen Ning Xin decoction suppresses osteoclastogenesis by modulating RANKL/OPG imbalance in the CD4+ T lymphocytes of ovariectomized mice [J]. Int J Mol Med, 2018,42(1):299-308.
- [10] Xiao P, Dolinska M, Sandhow L, et al. Sip1 deficiency-induced bone marrow niche alterations lead to the initiation of myeloproliferative neoplasm [J]. Blood Adv, 2018, 2(5): 534-548.
- [11] Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology [J]. Physiological Reviews, 2017,97(1): 135.
- [12] Wang ZQ, Li JL, Sun YL, et al. Chinese herbal medicine for osteoporosis: a systematic review of randomized controlled trails [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013,2013:356260.
- [13] Zhao H, Zhao N, Zheng P, et al. Prevention and treatment of osteoporosis using Chinese medicinal plants: Special emphasis on mechanisms of immune modulation[J]. J Immunol Res, 2018, 2018(4): 1-11.
- [14] 杜增峰,贺耀耀,马晓磊,等.骨愈灵胶囊联合注射用骨肽治疗骨质疏松症的临床研究[J].现代药物与临床, 2016,31(9):1382-1385.

(收稿日期:2018-11-22;修回日期:2019-01-05)