

· 中医中药 ·

骨愈灵胶囊对绝经后骨质疏松症的疗效及骨代谢指标的影响

孙以成* 林玉芳

山东省济南市章丘区中医院骨二科, 山东 济南 250200

中图分类号: R25 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 03-0416-04

摘要: **目的** 观察骨愈灵胶囊对绝经后骨质疏松症的疗效及骨代谢指标的影响。**方法** 148 例绝经后骨质疏松症患者纳入本研究并随机分为治疗组和对照组。治疗组患者给予骨愈灵胶囊治疗, 对照组患者给予雷洛昔芬治疗, 两组患者治疗期限为 12 个月。检测治疗前和治疗 12 个月后 2 组患者腰椎正位(L_{1-4})、左股骨颈的骨密度、血清血钙、血磷、骨碱性磷酸酶(BALP)和抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRAP-5b)水平变化情况以及治疗有效率和不良反应。**结果** 治疗 12 个月后, 两组患者腰椎正位(L_{1-4})、左股骨颈的骨密度患者均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 12 个月后, 两组患者血清 BALP 水平较治疗前明显降低($P < 0.05$), 血清 TRAP-5b 均较治疗前明显升高($P < 0.05$); 而治疗组较对照组改善更为明显($P < 0.05$)。治疗组的患者治疗有效率优于对照组($P < 0.05$), 而不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 骨愈灵胶囊对绝经后骨质疏松症患者骨密度和骨代谢影响显著。

关键词: 骨质疏松症; 雷洛昔芬; 骨密度; 骨代谢; 骨愈灵胶囊

Effect of Guyuling capsule on postmenopausal osteoporosis and bone metabolism

SUN Yicheng*, LIN Yufang

Department of Orthopedics, Chinese Medicine Hospital of Zhangqiu District, Jinan 250200, Shandong, China

* Corresponding author; SUN Yicheng, Email: 1729334070@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the effect of Guyuling capsule on postmenopausal osteoporosis and bone metabolism. **Methods** A total of 148 patients with postmenopausal osteoporosis were included in the study and were randomized into treatment group and control group. The patients in the treatment group received Guyuling capsule. The patients in the control group received raloxifen. The treatment in both groups lasted for 12 months. Bone mineral density (BMD) of the lumbar spine (L_{1-4}) and the left femoral neck, and serum levels of calcium, phosphorus, bone alkaline phosphatase (BALP), tartrate-resistant phosphatase-5b (TRAP-5b) were measured. The treatment efficacy and adverse reaction were recorded. **Results** After 12 months of the treatment, BMD of the lumbar spine (L_{1-4}) and left femoral neck in both groups were significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 12 months of treatment, serum BALP level in both groups was significantly lower than that before the treatment, serum TRAP-5b level was significantly higher than that before the treatment, and the relieve was more obvious in the treatment group than in the control group. The efficacy in the treatment group was better than in the control group ($P < 0.05$). The adverse reaction was not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Guyuling capsule has significant effect on BMD and bone metabolism in postmenopausal patients with osteoporosis.

Key words: osteoporosis; bone mineral density; bone metabolism; Guyuling capsule

众所周知, 雌激素在调节骨稳态, 即成骨细胞介导的骨形成活性和破骨细胞介导的骨吸收活性中扮演着重要角色。抗骨质疏松的化学类药物广泛应用于绝经后骨质疏松症的预防和治疗, 基于它们清晰

的作用机制和治疗效果。卵巢激素缺乏是绝经后骨质疏松症最重要的风险因素之一, 激素替代疗法能有效预防绝经期妇女的骨量丢失, 同时减少骨折发生率^[1]。然而, 绝经期妇女对激素替代疗法的长期耐受性普遍较差^[2], 部分原因是担心其对包括子宫内膜在内生殖组织有争议性的不良影响。为了避免激素替代疗法的不良影响, 雷洛昔芬在保留雌激素

* 通信作者: 孙以成, Email: 1729334070@qq.com

作用的基础上并不会增加雌激素的不良反应,在预防骨质疏松方面有较大的优势^[3]。在国内,传统用于治疗骨骼疾病长达几个世纪的植物雌激素样的非豆科补肾复方。骨愈灵胶囊是由骨碎补为代表等多味中药研制而成,具有滋补肝肾强筋壮骨的效果,对骨骼损伤有一定的修复作用,因此在治疗骨质疏松症方面有较大的潜力^[4]。与食品药品监督管理局批准的其他抗骨质疏松症的化学药物相比,中国的复方中草药缺乏应用国际认可方法来评价其安全性和有效性的研究,一种含有植物雌激素成分的补肾草药国内一直以来用于治疗骨骼疾病,但最近才开始用于预防和治疗骨质疏松症^[5]。本研究对比研究骨愈灵胶囊和雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效,以评估骨愈灵胶囊治疗女性绝经后骨质疏松症的可行性。

1 材料和方法

1.1 研究方案和检测指标

本研究纳入 2016 年 7 月至 2017 年 3 月期间在山东省济南市章丘区中医院就诊的绝经后骨质疏松症需要行骨密度评估的患者为研究对象,纳入标准:绝经期达 10~20 年且经 DXA 测定的腰椎 BMD T 值 ≤ -2.5 的女性被纳入试验。排除标准:之前接触过选择性雌激素受体调节剂;在过去 3 个月中接受激素替代疗法或使用下列药品:降血钙素或相关产品、雷洛昔芬、氟化钠(剂量超过 2 mg/d)、糖皮质激素、抗凝剂如肝素(但不包括阿司匹林);过去 24 个月内使用双膦酸盐;过去 6 个月内使用甲状旁腺素;过去一个月内使用过任何研究性药物;影像显示 3 处以上椎骨骨折;有与代谢性骨骼疾病相关的疾病,包括派吉特病、软骨病、骨髓疾病、遗传钙代谢或矿物质代谢疾病、肾上腺疾病、血糖控制较差的糖尿病(如空腹血糖 >140 mg/dL)、严重结缔组织疾病、胃肠道疾病及肥胖(体质指数 >35 kg/m²);股骨颈或腰椎(L₁₋₄)BMD 水平低于成年人平均值(T 值 ≤ -4.0)4 个标准差以下;病史或现有疾病中含有临床血液、内分泌、心血管、肾脏、肝脏、胃肠道、精神或神经疾病,或对类雌激素药物过敏者。实验室筛查异常超出中心实验室设限;曾有严重脊柱侧凸、骨关节炎或其他可影响 BMD 测量的临床脊柱变形。如果不良反应事件、设计偏离、非医学原因、随访终止的情况,可提前终止试验。所有患者均给以钙和维生素 D 作为基础治疗,治疗组给予骨愈灵胶囊(由陕西宏府怡悦制药有限公司生产,规格 0.4 g/粒,产品

批号 130225),5 粒/次,3 次/d。对照组给予盐酸雷洛昔芬片(由礼来苏州制药有限公司分装,产品编号: C14202047881,批准文号:国药准字 J20130029)每次 60 mg(一片),两组患者均治疗 12 个月。

分别于所有患者治疗前和治疗 12 个月后,采用 XR-600 型号双能 X 线骨密度仪测量患者腰椎正位(L₁₋₄)和左股骨颈的 BMD。在受试者禁食 12 h 后收集血样,通过使用自动化学分析仪(AU-5400; Olympus Optical Co, Tokyo, Japan)测量钙和磷水平。血清 TRACP-5b 和 BALP 分别采用商品化 ELISA 试剂盒(Quidel, 圣地亚哥, CA, 美国)分析骨代谢指标 TRACP-5b 和 BALP。血清 TRACP-5b 的批内和批间变异系数(Intraassay and interassay CVs)分别为 5.2% 和 7.5%。而血清 BALP 的批内和批间变异系数分别小于 4.0% 和 5.0%。同时记录治疗期间两组出现的不良反应。同时对患者疗效进行评定:显效:BMD 较前增加 2% 以上。有效:BMD 较前增加 1%~2%。无效:相关临床症状、体征和相关检查指标均没有改善。所有研究方案经医院伦理委员会批准,患者知情并自愿参与本研究。

1.2 统计学处理

根据变量的特征计算均数 $\pm$ 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 19.0 进行分析, $P < 0.05$ 表示比较差异有统计学意义。

2 结果

两组患者的一般情况如表 1 所示,两组患者的一般临床特征等情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组受试者的基本特征($n=148, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Basic characteristics of the two groups($n=148, \bar{x} \pm s$)

项目	治疗组($n=74$)	对照组($n=74$)
绝经年龄/岁	48.3 $\pm$ 2.1	48.9 $\pm$ 3.3
年龄/岁	55.6 $\pm$ 5.3	56.1 $\pm$ 5.4
腰围/(cm)	86.8 $\pm$ 5.2	87.5 $\pm$ 5.3
身高/(cm)	154.3 $\pm$ 6.2	154.2 $\pm$ 6.3
体重/(kg)	55.58 $\pm$ 6.18	53.81 $\pm$ 6.26
BMI/(kg/m ²)	25.06 $\pm$ 1.06	26.12 $\pm$ 1.07

治疗前两组患者骨密度和骨代谢指标的基线特征比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 个月后,2 组患者腰椎正位(L₁₋₄)、左股骨颈的 BMD 均明显高于治疗前,且治疗组患者均明显高于对照组

治疗 12 个月后,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。两组患者 B-ALP 及 TRAP-5b 都有不同程度的改变,和治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$);和对照组比较,治疗组上述指标改变更为明显,差异均具有统计学意义($P<0.05$);两组患者血清磷和钙水平治疗前后无明显改变($P>0.05$),见表 3。

表 2 2 组患者 BMD 水平比较($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the change of BMD level between the two groups ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	腰椎正位(L ₁₋₄)	左股骨颈
治疗组	治疗前	0.680±0.091	0.620±0.065
	治疗后	0.734±0.079 [*]	0.645±0.084 [*]
对照组	治疗前	0.681±0.093	0.621±0.075
	治疗后	0.723±0.087 [*]	0.636±0.087 [*]

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

表 3 2 组患者血清磷、钙、B-ALP 及 TRAP-5b 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the changes of serum phosphorus, calcium, B-ALP, and TRAP-5b levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	血磷/(mmol/L)	血钙/(mmol/L)	B-ALP/(U/L)	TRAP-5b/(U/L)
治疗组	治疗前	1.56±0.23	1.69±0.38	16.21±2.21	52.21±8.45
	治疗后	1.54±0.37	1.73±0.37	26.16±3.21 [*]	32.34±6.23 [*]
对照组	治疗前	1.53±0.29	1.65±0.35	16.04±2.11	51.76±8.23
	治疗后	1.59±0.41	1.76±0.37	15.82±2.95 [*]	37.76±5.54 [*]

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

药物治疗 12 个月后,治疗组显效 39 例,有效 31 例,无效 4 例,总有效率为 94.59%,对照组显效 28 例,有效 32 例,无效 14 例,总有效率为 81.08%,两组患者总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。随访期间所有患者均为发现明显的肌肉酸痛、皮疹、恶心呕吐等药物相关的不良反应。

3 讨论

本研究首次采用为期 12 个月临床对照试验证明:骨愈灵胶囊能通过抑制骨吸收、促进骨转换的再平衡趋于骨形成,有效预防绝经后妇女的骨量丢失,且并未发现两组不良反应的差异。B-ALP 及 TRAP-5b 可反映患者体内的骨转换速率^[6]。众所周知,人体的骨重建过程包括骨沉积、吸收和形成。每个周期需要大于或等于 6 个月的时间^[7]。但是,在近期发表的短期临床试验中均强调:以 6 个月(一个周期)来评价中医药对骨影响的临床相关变化时间太短^[8-9]。因此,本临床试验我们选择 12 个月(两个周期),以保证使用 DXA 测量 BMD 变化的可靠性。在本研究中,骨愈灵胶囊给药组与对照组比较,雷洛昔芬治疗后的 BMD 显著提高,而骨愈灵胶囊给药组也能有效地提升 BMD,证明骨愈灵胶囊能有效预防绝经后妇女骨量丢失。

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^[10]。双膦酸盐被认为是 PMO 的一线治疗药物,例如阿仑膦酸盐、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;然而,也存在潜在的短期和长期安全问题。然而,最常用的药剂不方便服用,并且依从性通常较差。例如,口服双膦酸盐片剂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;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不良反应,许多患者停止服用药物。选择性雌激素受体调节剂认为更加适合年轻的绝经后妇女且有较大椎体骨折风险;雷洛昔芬虽然可以显著降低椎体和非椎体骨折风险,但是可能出现静脉血栓栓塞和卒中风险的增加^[11]。探索可用于个体化治疗的新药物对优化骨质疏松症患者的临床疗效具有重要意义。因此,包括中医在内的其他潜在的治疗手段也得到了重视。

中药在中华人民共和国和其他亚洲国家已经使用了 5 000 多年,用于预防和治疗各种疾病。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不良反应^[4]。骨愈灵胶囊是由骨碎补、三七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,在治疗骨质疏松症有其独特的疗效^[5]。在本研究中,受试者均为晚期绝经后妇女,绝经在 10~20 年范围内,采用骨愈灵胶囊治疗能一定程度改善骨密度。本研究中,骨愈灵胶囊给药组表现出骨吸收标志物 TRAP-5b 水平的显著减少以及骨形成标志物 BALP 水平

(下转第 424 页)

- [18] Bain G, Müller T, Wang X, et al. Activated beta-catenin induces osteoblast differentiation of C3H10T1/2 cells and participates in BMP2 mediated signal transduction.[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 301(1):84.
- [19] Chen Z, Xue J, Shen T, et al. Curcumin alleviates glucocorticoid-induced osteoporosis through the regulation of the Wnt signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 37(2):329.
- [20] Chung HJ, Kim WK, Oh J, et al. Anti-osteoporotic activity of harpagoside by upregulation of the BMP2 and Wnt Signaling pathways in osteoblasts and suppression of differentiation in osteoclasts[J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(2): 434-442.
- [21] Williams BO. LRP5: From bedside to bench to bone [J]. *Bone*, 2017, 102:26-30.
- [22] Chang M, Kramer I, Keller H, et al. Reversing LRP5-dependent osteoporosis and SOST deficiency-induced sclerosing bone disorders by altering WNT signaling activity [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(1):29-42.
- [23] Liang G, Song L, Chen Z, et al. Fibroblast growth factor 1 ameliorates diabetic nephropathy by an anti-inflammatory mechanism [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(1):95-109.
- [24] Liu P, Li F, Qiu M, et al. Expression and cellular distribution of TLR4, MyD88, and NF- κ B in diabetic renal tubulointerstitial fibrosis, in vitro and in vivo. [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105(2):206-216.
- [25] Guo C, Zhang L, Nie L, et al. Association of polymorphisms in the MyD88, IRAK4 and TRAF6 genes and susceptibility to type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy in a southern Han Chinese population [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 429 (C): 114-119.

(收稿日期: 2018-12-12;修回日期: 2019-05-06)

(上接第 418 页)

明显增加,说明骨愈灵胶囊能够通过抑制骨吸收,促使骨转换的再平衡倾于骨形成。而比较之下,雷洛昔芬替代疗法会抑制骨转换(即骨形成标志物和骨吸收标志物水平显著降低)。这说明骨愈灵胶囊能有效抑制绝经后妇女的骨量丢失,而且它的细胞机制与雷洛昔芬替代疗法不同。

我们的研究证实了骨愈灵胶囊可以明显增加绝经后骨质疏松症女性患者髌部及腰椎骨密度,促进成骨、抑制破骨,血清 B-ALP 和 TRAP-5b 的改善很好地证实这点。尽管本研究已经证实骨愈灵胶囊在治疗绝经后骨质疏松症的优势,但本研究只涉及单一剂量,而这一剂量是我们的临床常规使用剂量。未来,我们应该进一步探讨骨愈灵胶囊的剂量依赖效应,从而确定既能预防绝经后妇女骨质流失又能避免不良反应的最佳剂量。

【参 考 文 献】

- [1] Cao H, Zhang Y, Qian W, et al. Effect of icariin on fracture healing in an ovariectomized rat model of osteoporosis[J]. *Exp Therapeut Med*, 2017, 13(5):2399.
- [2] Lai Y, Cao H, Wang X, et al. Porous composite scaffold incorporating osteogenic phytomolecule icariin for promoting skeletal regeneration in challenging osteonecrotic bone in rabbits [J]. *Biomater*, 2018, 153:1.
- [3] Alwahabi BK, Alsuwaine BA. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2017, 95(4): 1555-1565.
- [4] 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.
- [5] Shi ZY, Zhang XG, Li CW, et al. Effect of traditional Chinese medicine product, QiangGuYin, on bone mineral density and bone turnover in chinese postmenopausal osteoporosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 6062707
- [6] Schutte R, Nawrot TS, Richart T, et al. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(6): 777-783.
- [7] Homik J, Cranney A, Shea B, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (2): CD001347.
- [8] Grosso G, Godos J, Lamuela-Raventos R, et al. A comprehensive meta-analysis on dietary flavonoid and lignan intake and cancer risk: Level of evidence and limitations [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61 (4). doi: 10.1002/mnfr.201600930.
- [9] Blanton C. Bone response to dietary co-enrichment with powdered whole grape and probiotics[J]. *Nutrients*, 2018, 10(2):146.
- [10] Wilkins CH, Birge SJ. Prevention of osteoporotic fractures in the elderly [J]. *Bone*, 2005, 118(11): 1190-1195.
- [11] Riancho JA. Epigenetics of osteoporosis: critical analysis of epigenetic epidemiology studies [J]. *Curr Genomics*, 2015, 16(6): 405-410.

(收稿日期: 2018-11-22;修回日期: 2019-01-05)