

· 药物研究 ·

坤泰胶囊辅助治疗对绝经后骨质疏松症妇女骨密度、骨代谢和激素水平的影响

陈月芳* 尤共平 罗华琼

海南省儋州市人民医院妇产科,海南 儋州 571700

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 08-1193-04

摘要: **目的** 探讨坤泰胶囊辅助治疗对绝经后骨质疏松症患者骨密度、激素水平和骨代谢的影响。**方法** 150例绝经后骨质疏松症患者被随机分为治疗组、联合治疗组和对照组,每组50例。治疗组给予雷洛昔芬,联合治疗组给予雷洛昔芬加坤泰胶囊治疗,治疗12个月。检测治疗后两组患者髋部及腰椎的骨密度(bone mineral density, BMD)改变,同时测定血清雌二醇(estradiol, E2)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、促卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、骨钙素(OC)和I型胶原交联C-末端肽(CTX-1)的水平,并记录治疗期间出现的药物不良反应。**结果** 对照组的腰椎和髋部BMD在1年后较基线时有不同程度降低,比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗1年后,治疗组和联合治疗组髋部及腰椎BMD都有不同程度的升高,且组间比较差异有明显的统计学意义($P < 0.05$);同时治疗组和联合治疗组血清CTX-1水平均降低,OC水平均升高,两组比较有明显的统计学意义($P < 0.05$);各组血清FSH和LH水平均降低,E2水平升高,两组比较有明显的统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗时均未发现明显药物不良反应。**结论** 坤泰胶囊辅助治疗有助于降低骨转换率,改善性激素水平,改善绝经后女性骨质疏松患者髋部及腰部的骨密度。

关键词: 绝经后骨质疏松症;坤泰胶囊;骨密度;雷洛昔芬

Effect of Kuntai capsule adjuvant therapy on bone mineral density, bone metabolism and hormone levels in postmenopausal osteoporosis women

CHEN Yuefang*, YOU Gongping, LUO Huaqiong

Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Zhanzhou City, Zhanzhou 571700, China

* Corresponding author: CHEN Yuefang, Email: 1757929316@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the effects of Kuntai capsule on bone mineral density, hormone levels and bone metabolism in postmenopausal osteoporosis patients. **Methods** 150 patients with postmenopausal osteoporosis were randomly divided into treatment group, combination treatment group and control group ($n = 50$). The treatment group was given raloxifene and the combination treatment group was treated with raloxifene combined with Kuntai capsule for 12 months. Bone mineral density changes in hip and lumbar spine density were measured after treatment, and serum estradiol (E2), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), The levels of osteocalcin (OC) and type I collagen cross-linked C-terminal peptide (CTX-1) were tested and adverse drug reactions occurred during treatment were recorded. **Results** BMD of lumbar vertebrae and hip in the control group decreased to a different extent after 1 year from baseline, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 1 year of treatment, the hip and lumbar spine density of the treatment group and the combined treatment group were increased to different degrees, and there was significant statistical significance between the groups ($P < 0.05$). At the same time, the serum CTX-1 level decreased and the OC level increased in the treatment group and the combination treatment group. There was significant statistical significance between the two groups ($P < 0.05$). At the same time, the serum FSH and LH levels in each group decreased, and the E2 level increased. There was significant statistical significance between the two groups ($P < 0.05$). No obvious adverse drug reactions were found in the two groups during treatment. **Conclusion** Kuntai capsule adjuvant therapy can help reduce bone turnover rate, improve sex hormone levels, and improve bone density in hip and waist in postmenopausal women with osteoporosis. **Key words:** postmenopausal osteoporosis; Kuntai capsule; bone density; raloxifene

* 通信作者: 陈月芳, Email: 1757929316@qq.com

随着人口老龄化程度的不断加剧,骨质疏松症正在成为一个主要的健康问题,影响三分之一的 50 岁以上女性^[1]。同时,骨质疏松症将导致医疗和社会成本增加、生活质量下降及引发与骨折相关的高死亡率。绝经后,雌激素缺乏会导致骨质流失,并增加骨折的风险。激素疗法(hormone therapy, HT)已经确定了对骨质流失的有益作用以及能够缓解更年期症状^[2-4]。虽然口服途径最常见于 HT 的给药,但是几种副作用可能是治疗的障碍,因为口服雌激素会影响肝功能,增加凝血因子或炎症标志物,并可能引起胃肠道问题^[5-7]。但选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬能在避免雌激素不良反应的同时显著改善骨转换率,对骨质丢失有保护作用^[8]。传统中医药是祖国医学的结晶,特别是在国内拥有广大的群众基础,因此在治疗绝经后骨质疏松症有自身独到的优势。坤泰胶囊是治疗绝经前后诸证的中成药制剂,可以有效的改善绝经前后的各种临床症状,提高绝经妇女的生活质量^[9-10]。然而,关于坤泰胶囊配合雷洛昔芬治疗绝经后妇女的报道很少。本研究将探讨坤泰胶囊配合雷洛昔芬治疗对绝经后女性骨密度、骨代谢和激素水平的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

选取 2016 年 3 月至 2018 年 2 月海南省儋州市人民医院收治的 150 例绝经后骨质疏松症妇女作为研究对象,其中 100 例在门诊接受雷洛昔芬或者雷洛昔芬联合坤泰胶囊治疗,50 例常规进行体检。末次月经超过 12 个月或血清促卵泡激素水平超过 40 mIU/mL 者为绝经后妇女。本研究纳入治疗前和随访 1 年后进行骨密度(bone mineral density, BMD)检测且有完整记录结果的妇女。排除标准是在基线后 6 个月内接受过 HT 治疗,以及患有可能影响 BMD 的疾病或服用过影响 BMD 的药物。此外,在随访期间改变治疗方案的妇女也被排除在外。

1.2 方法

将研究对象分为对照组、治疗组及联合治疗组,每组 50 例。所有患者均给予维生素 D 和钙剂作为基础治疗。治疗组给予雷洛昔芬(法国礼来苏州制药有限公司分装;国药准字:J20171080,编号:C14202047881,批号 20160414)治疗,每天 60 mg,口服。联合治疗组在治疗的基础上添加坤泰胶囊(贵阳新天药业股份有限公司;国药准字:Z20000083;规格:0.5 g×36 粒)治疗,2 g/次,3 次/d。

采用双能 X 线骨密度仪(DXA)测量受试者腰椎(L₁₋₄)、股骨颈、Ward 三角骨密度。所有受试者的 BMD 均使用 Lunar DXA 系统(GE Healthcare, Madison, WI, USA)检测。

所有患者在治疗前和治疗后 12 个月后采集早晨空腹静脉血 10 mL,室温下分离提取血清,采用全自动生化分析仪和 ELISA 试剂盒测定雌二醇(estradiol, E2)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)及促卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)的含量;同时采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定骨代谢指标,采用放射免疫分析法和酶标免疫吸附法(ELISA)测定骨钙素(OC)和 I 型胶原交联 C-末端肽(CTX-1)的水平,试剂由天津协和医学生物工程有限公司和德国罗氏诊断公司提供。记录患者在治疗过程中出现的恶心、呕吐、心悸、皮疹、面色潮红、食道溃疡等药物不良反应情况,同时定期复查肾功能改变。

1.3 统计学分析

通过对连续变量的单因素方差分析(ANOVA)和分类变量的 Pearson 卡方检验,比较治疗组、联合治疗组和对照组的基线特征。采用重复测量方差分析比较随访期间骨密度的变化。另外,采用独立样本 *t* 检验比较各组在各时间点的差异。数据用标准统计软件包(PASW18.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)进行分析,*P* 值小于 0.05 认为差异具有统计学意义。

2 结果

表 1 列出了基线的临床特征。在治疗组、联合治疗组和对照组中,年龄、初潮年龄、绝经年龄、胎次、体质量指数(body mass index, BMI)和绝经类型没有差异。治疗组、联合治疗组患者的绝经后症状明显缓解。

随访期间对照组 BMD 下降,比较腰椎和髌部 BMD 均有显著差异(*P*<0.05)。治疗组和联合治疗组之间的 BMD 变化比较表明,两组的 BMD 均增加,腰椎和髌部均有显著差异,且联合治疗组更加显著(*P*<0.05),见表 2。

对照组血清 E2、LH 及 FSH 水平和基线水平比较,差异有显著统计学意义(*P*<0.05)。1 年后,治疗组和联合治疗组患者血清 E2、LH 及 FSH 水平均有显著改变,和治疗前比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组之间的 E2、LH 及 FSH 比较有统计学意义(*P*<0.05),且联合治疗组更加显著(*P*<0.05),见

表 3。

对照组血清骨代谢和基线水平比较,差异有显著统计学意义($P<0.05$)。1 年后,治疗组和联合治疗组患者血清 OC 和 CTX-1 水平均有显著改变,与 1 年前比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组之间

的 OC 和 CTX-1 改变比较有统计学意义($P<0.05$),且联合治疗组更加显著($P<0.05$),见表 4。

治疗期间未见明显的不良反应,研究期间未出现骨折。治疗组和联合治疗组患者治疗期间血、尿常规及肝、肾功能无异常变化。

表 1 研究参与者的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of the study participants

项目	治疗组 ($n=50$)	联合治疗组 ($n=50$)	对照组 ($n=50$)	P 值
年龄/岁	53.6±5.9	52.2±5.8	54.6±3.8	0.069
初潮年龄/年	15.5±1.7	15.6±1.2	15.2±1.7	0.434
绝经年龄/年	47.6±4.7	46.7±3.4	48.2±5.0	0.192
奇偶校验/ n	2.6±1.3	2.3±1.2	2.5±1.0	0.312
体质量指数/(kg/m^2)	22.8±2.0	23.4±3.1	22.4±2.4	0.115
更年期类型/($n/\%$)				0.108
自然	36(72.0)	35(70.0)	38(76.0)	
手术	14(28.0)	15(30.0)	12(24.0)	

注:数据表示为单因素方差分析 P 值或 Pearson's 卡方检验 P 值。

表 2 治疗前及治疗后 12 个月骨密度比较($\bar{x} \pm s, \text{g}/\text{m}^2$)

Table 2 Comparison of bone mineral density before and after 12 months treatment ($\bar{x} \pm s, \text{g}/\text{m}^2$)

组别	治疗时间	腰椎(L_{1-4})	股骨颈	Ward 三角
对照组	1 年前	0.791±0.112	0.671±0.124	0.475±0.126
	1 年后	0.781±0.114*	0.664±0.128*	0.468±0.122*
治疗组	1 年前	0.790±0.111	0.671±0.121	0.475±0.125
	1 年后	0.805±0.114*	0.678±0.132*	0.484±0.128*
联合治疗组	1 年前	0.793±0.116	0.669±0.121	0.476±0.113
	1 年后	0.824±0.124*#	0.681±0.125*#	0.488±0.124*#

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

表 3 治疗前后血清 E2、LH 及 FSH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum E2、LH and FSH levels before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗时间	E2/(pmol/L)	LH/(IU/L)	FSH/(IU/L)
对照组	1 年前	50.12±4.68	56.21±4.64	91.42±9.78
	1 年后	46.33±4.66*	61.56±4.44*	101.23±10.23*
治疗组	1 年前	50.12±4.83	56.21±4.69	91.42±9.78
	1 年后	56.34±4.65*	46.56±4.21*	81.23±8.24*
联合治疗组	1 年前	52.33±5.12	55.65±4.76	90.34±9.26
	1 年后	59.23±5.44*#	40.64±3.85*#	75.57±5.15*#

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

表 4 治疗前后血清 OC 和 CTX-1 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng}/\text{mL}$)

Table 4 Comparison of serum OC and CTX-1 levels before and after treatment($\bar{x} \pm s, \text{ng}/\text{mL}$)

组别	治疗时间	OC	CTX-1
对照组	1 年前	5.321 ± 0.468	0.343 ± 0.061
	1 年后	4.655 ± 3.156*	0.354 ± 0.068*
治疗组	1 年前	5.323 ± 0.468	0.345 ± 0.065
	1 年后	8.712 ± 3.554*#	0.243 ± 0.058*#
联合治疗组	1 年前	5.256 ± 0.454	0.332 ± 0.076
	1 年后	10.012 ± 3.554*##	0.203 ± 0.045*##

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

3 讨论

由于骨质疏松症及其带来潜在的严重后果,世界卫生组织(WHO)决定将这种疾病列入目前十种最严重的疾病之一^[11]。伴随着高发病率和死亡率,骨质疏松性骨折已经成为社会和医疗保健系统高度关注的临床和经济问题。对于处于危险中的人群,特别是绝经后妇女,她们一生中患骨质疏松性骨折的风险性明显高于男性。事实上,超过 70% 的骨折发生在 65 岁以上的女性。在绝经后期,激素水平发生改变,骨转换增加,导致骨吸收大于骨形成,从而

引起骨质疏松。虽然皮质厚度也有一定程度的下降,但小梁微结构的恶化主要位于干骺端,这使得该区域的骨骼最容易受到损伤。骨质疏松性骨折愈合质量较差,且明显低于正常的非骨质疏松性骨愈合。导致恢复期延长、骨形成不理想并且可能在一部位引起进一步的骨折^[12]。因此,对骨质疏松症的防治显得尤为重要。

由于雌激素水平降低是导致绝经后骨质疏松症最重要的原因,因此认为补充雌激素会是一种有效的治疗方案。大量的研究^[13]证实雌激素替代疗法治疗绝经后骨质疏松症具有可行性,但是其带来的副作用会严重影响患者的健康。近年开发出来的雷洛昔芬是一种在改善患者骨质疏松症基础上且不会增加严重不良反应的药物,还会进一步降低妇科疾病的发生率^[14]。雷洛昔芬由于可以选择性结合雌激素受体,具有类雌激素的作用且不伴随其它的不适之处,因此可以显著降低其症状和改善骨代谢。本研究经过一年的研究发现雷洛昔芬可以在一定程度上提高骨密度,并且在改善激素水平和骨代谢方面有较好的作用。

祖国的中医理论认为,骨质疏松症是由于患者肾精亏虚所导致的,肾脏与骨质具有密切关系。坤泰胶囊为纯中药制剂,由熟地黄、黄连、茯苓、黄芩、阿胶和白芍等多味中药组成,熟地黄具有补肾滋阴、生精益髓功效,对肝肾阴虚和血虚之症具有良好的作用;黄连、阿胶、白芍、茯苓和黄芩五种中药具有泻火解毒、固摄元气、收敛精气等效果,多种药物联合使用具有较好的滋补肝肾、调节阴阳、养心安神的功效^[15]。进一步研究^[10]表明,一定剂量的坤泰胶囊可以有效增加绝经后骨质疏松症的骨密度,减慢骨转换速度,降低血清骨碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 水平,是治疗绝经后骨质疏松症的可行方案。临床研究^[16]进一步表明,坤泰胶囊可以有助于骨质疏松性骨折的愈合。

本研究为了验证组合疗法的可行性,选取 150 例绝经后骨质疏松症患者进行研究,随机分为治疗组、对照组、联合治疗组,研究为期 12 个月。观察三组女性患者髋部及腰椎骨密度、治疗有效率、血清 E2、LH 及 FSH、OC 和 CTX-1 水平以及不良反应的发生率。本研究发现,1 年内,对照组绝经后妇女的骨密度逐渐降低;而药物治疗 12 个月后,与单独使用雷洛昔芬相比,雷洛昔芬联合坤泰胶囊治疗的患者髋部及腰椎骨密度提高更为明显,且明显改善了血清 E2、LH 及 FSH、OC 和 CTX-1 水平。同时明显提高了骨质疏松

症治疗疗效,且不增加不良反应发病率。

综上,坤泰胶囊配合雷洛昔芬治疗是一种适合绝经后骨质疏松症的方案,但是后续还需对深入机制及与别的治疗方案进行对比等,展开进一步的研究。

【参 考 文 献】

- [1] Iki M, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population: Japanese population-based osteoporosis (JPOS) study [J]. *Osteoporosis International*, 2001,12(7): 529-537.
- [2] Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2018,178(4): D13.
- [3] Baxter MG, Santistevan AC, Blissmoreau E, et al. Timing of cyclic estradiol treatment differentially affects cognition in aged female rhesus monkeys[J]. *Behavioral Neuroscience*, 2018,132(4): 213-223.
- [4] Pinn VW. Perspectives from a pathologist: my journey on the path to women's health research, sex and gender policy, and practice implications[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018,13(1): 1-25.
- [5] Carroll N. A Review of Transdermal Nonpatch Estrogen Therapy for the Management of Menopausal Symptoms [J]. *Journal of Womens Health*, 2010, 19(1): 47-55.
- [6] Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy [J]. *Journal of Womens Health*, 2012, 21(2): 161.
- [7] ACOG committee. Postmenopausal estrogen therapy: route of administration and risk of venous thromboembolism [J]. *Obstetrics and gynecology*, 2013,121(4): 887-890.
- [8] Mears SC. Management of severe osteoporosis in primary total hip arthroplasty [J]. *Current Geriatrics Reports*, 2013, 2(2): 99-104.
- [9] 张婧, 龚莉莉, 张绍芬, 等. 坤泰胶囊对绝经早期妇女生活质量及乳房胀痛、阴道流血的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008,28(11): 972-976.
- [10] 徐静, 孙建新. 坤泰胶囊对去卵巢大鼠骨质疏松防治效果的实验研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, (26): 2873-2875.
- [11] Hilgsmann M, Ethgen O, Bruyère O, et al. Development and validation of a Markov microsimulation model for the economic evaluation of treatments in osteoporosis [J]. *Value in Health*, 2009,12(5): 687-696.
- [12] Wilkins CH, Birge SJ. Prevention of osteoporotic fractures in the elderly[J]. *Bone*, 2005,118(11): 1190-1195.
- [13] 戴哲浩, 戴如春, 萧毅, 等. 骨质疏松症药物治疗进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010,16(11): 894-906.
- [14] Santen RJ, Pinkerton J, McCartney C, et al. Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogen as hormone replacement therapy [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017,86(1): 16-23.
- [15] 周春秋. 45 例坤泰胶囊应用于改善围绝经期症状的疗效观察分析[J]. *医学理论与实践*, 2017,30(9): 1340-1342.
- [16] 孙建新, 徐静. 坤泰胶囊治疗围绝经期妇女桡骨远端骨折疗效研究[J]. *西南国防医药*, 2016,26(1): 69-71.

(收稿日期: 2019-05-07;修回日期: 2019-07-02)