

槲皮素对双膦酸盐治疗老年性骨质疏松患者骨代谢指标改善效果的分析

刘军* 刘峰 闫楚奇 朱耿耀 王海侠

徐州市中心医院,江苏 徐州 221000

中图分类号: R589.5;R969.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 07-1044-05

摘要: **目的** 观察槲皮素对双膦酸盐类治疗老年性骨质疏松患者骨代谢指标的影响。**方法** 216 例老年性骨质疏松患者(收治时间:2017 年 1 月至 2018 年 1 月)以信封随机分组法分为常规对照组(共 108 例,双膦酸盐+骨健康补充剂治疗 6 个月)和槲皮补充组(共 108 例,以双膦酸盐+骨健康补充剂+槲皮素治疗 6 个月)。分析常规对照组和槲皮补充组的主客观疗效(总有效率、ODI 评分、SF-36 评分及 VAS 视觉评分)、骨密度及骨代谢指标(CTX-1、BALP、BGP、tPINP、PTH)的差异。**结果** 与治疗前比较,槲皮补充组和常规对照组治疗后的前臂远端骨密度、BALP 及 SF-36 评分均提升,而 VAS 评分、ODI 评分、PTH、BGP、CTX-1、tPINP 均下降(P 均 <0.05),但槲皮补充组前臂远端骨密度、BALP 及 SF-36 评分的升幅更大,VAS 评分、ODI 评分、PTH、BGP、CTX-1、tPINP 的降幅更大。槲皮补充组临床总有效率(87.04%)显著优于常规对照组(68.52%)($P<0.05$)。**结论** 补充槲皮素辅助双膦酸盐治疗老年性骨质疏松患者,可显著改善患者骨密度指标、疼痛症状、功能障碍情况及骨代谢指标的异常表达,提升患者生活质量。

关键词: 槲皮素;维生素 D3;降钙素;双膦酸盐;骨质疏松;骨代谢

Effect of quercetin supplementation on bone metabolism in elderly osteoporosis patients treated with bisphosphonates

LIU Jun*, LIU Feng, YAN Chuqi, ZHU Gengyao, WANG Haixia

Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221000, China

* Corresponding author; LIU Jun, Email: sxl2810@163.com

Abstract: Objective To observe the effect of quercetin on bone metabolism in osteoporotic elderly patients treated with bisphosphonates. **Methods** Two hundred and sixteen senile patients with osteoporosis (admission time: 2017.1-2018.1) were divided into routine control group (108 cases, treated with bisphosphonates + bone health supplement for 6 months) and quercetin supplement group (108 cases, treated with bisphosphonates + bone health supplement + quercetin for 6 months). The differences of subjective and objective efficacy (total effective rate, ODI score, SF-36 score, and VAS visual score), bone mineral density, and bone metabolic index (CTX-1, BALP, BGP, tPINP, PTH) between the conventional control group and quercetin supplement group were analyzed. **Results** Compared with those before the treatment, BMD, BALP, and SF-36 scores of the distal forearm in both quercetin supplementation group and conventional control group increased, while VAS, ODI score, and bone metabolic index (PTH, BGP, CTX-1, tPINP) decreased (all $P < 0.05$). BMD, BALP, and SF-36 of the distal forearm in quercetin supplementation group increased more (all $P < 0.05$), and VAS, ODI, and bone metabolism index (PTH, BGP, CTX-1, tPINP) decreased more. The total clinical effective rate of quercetin supplementation group (87.04%) was significantly better than that of routine control group (68.52%, $P < 0.05$). **Conclusion** Quercetin supplementation can significantly relieve the abnormal level of bone mineral density, pain symptom, dysfunction, and bone metabolism in elderly patients with osteoporosis, and improve the quality of life of the patients.

Key words: quercetin; vitamin D3; calcitonin; bisphosphonate; osteoporosis; bone metabolism

老年性骨质疏松症是一种多种因素(如绝经、骨代谢异常等)引起的骨密度、骨质量下降性疾病,其中骨代谢异常是老年性骨质疏松症发生的主要病

* 通信作者: 刘军,Email:sxl2810@163.com

因^[1]。疼痛、脊柱变形、易骨折等临床表现不仅影响到老年性骨质疏松症患者生活质量,也会带来沉重的社会负担^[2]。当前骨质疏松症并无特异性的治疗方法,主要以钙剂、维生素、二膦酸盐等来改善症状和提升骨密度^[3-4]。但这些治疗方案虽能在一定时间内改善患者临床症状和骨密度,但均有其局限性,如容易打破患者骨代谢平衡而影响骨重塑过程,就是表现较为显著的一种局限性^[5],因此,保持骨代谢指标动态平衡一直是老年性骨质疏松症临床治疗的关键。槲皮素是临床常见的祛痰药物,但也具有调控骨吸收、骨形成的药理功效,然而槲皮素应用于老年骨质疏松临床防治的研究未见报道^[6]。鉴于此,本研究以 216 例老年性骨质疏松患者为受试对象,探讨槲皮素对双膦酸盐治疗老年性骨质疏松患者骨代谢指标改善效果的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 216 例老年性骨质疏松患者(收治时间:2017 年 1 月至 2018 年 1 月,均接受二膦酸盐治疗)为受试对象。对象纳入标准:(1)避免种族、性别对研究结果的影响,故纳入对象均为 70 周岁以上的汉族男性;(2)纳入对象签署知情同意书,且符合骨质疏松症诊断标准(BMD 检测 T 值 ≤ -2.5)。对象排除标准:(1)选取药物有明显副作用者,6 个月内曾应用双膦酸盐类药、激素、钙剂等药物者;(2)诊断为继发性骨质疏松症者;(3)心、肝、肾病史及全身性免疫性病史者。将患者按信封随机分组法分为槲皮补充组和常规对照组。槲皮补充组共 108 例,平均年龄(73.48 $\pm$ 5.43)岁(年龄跨度 73~82 岁);平均病程(4.03 $\pm$ 0.71)年(病程跨度 6 个月~7 年);平均骨密度-1.19 $\pm$ 0.23(骨密度跨度-2.3~-0.8)。常规对照组共 108 例,平均年龄(74.07 $\pm$ 5.54)岁(年龄跨度 73~86 岁);平均病程(4.11 $\pm$ 0.73)年(病程跨度 6 个月 3~6 年);平均骨密度-1.21 $\pm$ 0.26(骨密度跨度-2.4~-1.1)。槲皮补充组和常规对照组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

常规对照组以二膦酸盐阿仑膦酸钠片(购自 Merck Sharp & Dohme Italia SPA 公司)+钙尔奇碳酸钙 D3 片(购自惠氏制药)治疗 6 个月,槲皮补充组在常规对照组治疗方案基础上补充槲皮素(厂商:上海研生实业有限公司,药品批文:CS-0020-0807,药品规格:50 mL/瓶,槲皮素含量 200 μ g/mL)。各项药物

具体用法为:二膦酸盐用量:(70 mg)1 片/次,1 次/d;钙尔奇碳酸钙 D3 片用量:(600 mg)1 片/次,2 次/d;槲皮素用量:2 mL/次,2 次/d。两组均给予运动量临床指导,保持每周 2~3 次室外散步。

1.3 观察指标

1.3.1 骨密度检测:均行前臂远端骨密度测定,测定时间为治疗前和治疗 6 个月后,采用双能量调射线骨密度仪(购自北京泽澳医疗科技)测定。

1.3.2 主观疗效指标:以疼痛程度 VAS 视觉评价、ODI 功能障碍评价、生活质量 SF-36 评分为指标,评价时间为治疗前和治疗 6 个月后。

1.3.3 骨代谢指标:于治疗前和治疗 6 个月后分别取晨空腹静脉血 2 mL,采用 ELISA 法行骨碱性磷酸酶(BALP)、I 型胶原联蛋白羧基末端肽(CTX-1)、I 型胶原氨基酸延长肽(iPINP)检测,采用放射免疫法测定甲状旁腺激素(PTH)、骨钙素(BGP)检测,检测试剂盒均购自武汉博士德公司。

1.3.4 临床疗效:以《实用骨科学》^[7]和《骨质疏松症中国白皮书》^[8]为疗效评价参考标准:显效:骨质密度大幅度提升(高于 0.06 g/cm²),且临床症状基本消失;有效:骨质密度提升不显著(提升 0.00~0.06 g/cm²),但临床症状基本消失;无效:骨质密度下降(降低,且临床症状无改善或加重)。

1.4 统计学方法

所有实验数据采用 SPSS 20.0 软件包分析,VAS 评分、ODI 评分、PTH 等数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行以 t 检验,不良反应、临床疗效以频率(%)表示,行以 χ^2 检验。 P 值 <0.05 ,则差异具有显著性,反之不显著。

2 结果

2.1 槲皮补充组和常规对照组的骨密度分析

治疗前的前臂远端骨密度对比,槲皮补充组和常规对照组治疗前的前臂远端骨密度对比差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,槲皮补充组和常规对照组治疗后的前臂远端骨密度均提升,但槲皮补充组治疗的升幅高于常规对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 槲皮补充组和常规对照组的骨密度比较($\bar{x}\pm s$,g/cm²)
Table 1 Comparison of bone mineral density between quercetin supplemented group and control group ($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

组别	治疗前	治疗后	t	P
常规对照组($n=108$)	0.76 $\pm$ 0.18	0.84 $\pm$ 0.20	2.386	0.000
槲皮补充组($n=108$)	0.74 $\pm$ 0.17	0.99 $\pm$ 0.31	6.032	0.028
t	0.684	0.863		
P	0.483	0.005		

2.2 槲皮补充组和常规对照组的主观疗效分析

槲皮补充组和常规对照组治疗前的主观疗效指标(VAS 视觉评分、ODI 评分、SF-36 评分)对比差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,槲皮补

充组和常规对照组治疗后的主观疗效指标(VAS 视觉评分、ODI 评分)均下降,而主观疗效指标 SF-36 评分提升,但槲皮补充组治疗后的降幅(或升幅)高于常规对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 槲皮补充组和常规对照组的主观疗效比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of subjective efficacy between quercetin supplemented group and conventional control group ($\bar{x}\pm s$)					
主观疗效指标	组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
VAS 视觉评分	常规对照组(<i>n</i> = 108)	6. 14±0. 87	4. 61±0. 63	11. 789	0. 000
	槲皮补充组(<i>n</i> = 108)	6. 22±0. 83	2. 03±0. 41	35. 814	0. 000
	<i>t</i>	0. 682	26. 773		
	<i>P</i>	0. 483	0. 000		
ODI 评分	常规对照组(<i>n</i> = 108)	63. 21±8. 23	46. 16±6. 04	13. 334	0. 000
	槲皮补充组(<i>n</i> = 108)	63. 42±8. 19	30. 48±4. 54	26. 456	0. 000
	<i>t</i>	0. 201	16. 384		
	<i>P</i>	0. 793	0. 000		
SF-36 评分	常规对照组(<i>n</i> = 108)	54. 29±6. 66	68. 43±7. 89	11. 776	0. 000
	槲皮补充组(<i>n</i> = 108)	54. 38±6. 74	87. 25±8. 83	10. 324	0. 000
	<i>t</i>	0. 184	12. 038		
	<i>P</i>	0. 831	0. 000		

2.3 槲皮补充组和常规对照组的骨代谢指标分析

槲皮补充组和常规对照组治疗前的骨代谢指标(PTH、BALP、BGP、CTX-1 及 tPINP)对比差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,槲皮补充组和

常规对照组治疗后的骨代谢指标(PTH、BGP、CTX-1、tPINP)均下降,而骨代谢指标 BALP 提升,但槲皮补充组治疗后的降幅(或升幅)高于常规对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 槲皮补充组和常规对照组的骨代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of bone metabolism indexes between quercetin supplemented group and conventional control group ($\bar{x}\pm s$)					
指标	组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
PTH/(ng/mL)	常规对照组(<i>n</i> = 108)	65. 96±8. 85	46. 27±6. 24	13. 708	0. 000
	槲皮补充组(<i>n</i> = 108)	65. 84±8. 57	34. 88±5. 13	22. 821	0. 000
	<i>t</i>	0. 912	18. 652		
	<i>P</i>	0. 258	0. 000		
BALP/(U/L)	常规对照组(<i>n</i> = 54)	62. 04±15. 85	74. 42±17. 86	10. 085	0. 000
	槲皮补充组(<i>n</i> = 54)	61. 73±15. 98	81. 33±19. 55	18. 561	0. 000
	<i>t</i>	1. 032	13. 712		
	<i>P</i>	0. 321	0. 000		
BGP/(ng/mL)	常规对照组(<i>n</i> = 54)	26. 51±5. 39	20. 16±3. 75	13. 709	0. 000
	槲皮补充组(<i>n</i> = 54)	26. 62±5. 45	13. 23±2. 54	24. 384	0. 000
	<i>t</i>	0. 284	15. 254		
	<i>P</i>	0. 756	0. 000		
CTX-1 (ng/L)	常规对照组(<i>n</i> = 54)	73. 37±13. 16	56. 08±10. 19	13. 381	0. 000
	槲皮补充组(<i>n</i> = 54)	73. 84±13. 09	43. 67±8. 71	19. 159	0. 000
	<i>t</i>	0. 518	15. 773		
	<i>P</i>	0. 439	0. 000		
tPINP/(ng/mL)	常规对照组(<i>n</i> = 54)	65. 81±11. 23	56. 17±9. 42	9. 297	0. 000
	槲皮补充组(<i>n</i> = 54)	65. 64±13. 94	40. 37±9. 70	17. 725	0. 000
	<i>t</i>	0. 492	11. 384		
	<i>P</i>	0. 384	0. 000		

2.4 槲皮补充组和常规对照组的临床疗效分析

槲皮补充组和常规对照组无严重不良反应,仅常规对照组 1 例患者轻微头晕,且自行缓解。槲皮

补充组临床总有效率(87. 04%)显著优于常规对照组(68. 52%)($P<0.05$),具体疗效数据见表 4。

表 4 槲皮补充组和常规对照组临床疗效比较 (n/%)

Table 4 Comparison of clinical effect between quercetin supplement group and routine control group (n/%)

组别	显效	有效	无效	总有效
常规对照组 (n=108)	28/25.93	46/42.59	36/31.48	74/68.52
槲皮补充组 (n=108)	40/37.04	52/50.00	14/12.96	94/87.04
χ^2				6.134
P				0.039

3 讨论

骨骼是具有明显激素依赖性的机体组织,骨代谢动态失衡是诱发老年性骨质疏松症的重要原因,如骨营养吸收和骨生成能力就是骨代谢失衡中的两个关键环节^[9-10],因此,在老年性骨质疏松症防治中,确保骨代谢的动态平衡具有重要的临床意义。当前,临床并无特异性的老年性骨质疏松症防治方案,多以钙剂、维生素、二膦酸盐等来改善症状和提升骨密度,但作为激素依赖性的机体组织,上述药物在骨质疏松症防治中具有较多应用局限^[11]。研究显示,钙剂、维生素、二膦酸盐等药物虽能在一定时间内改善老年性骨质疏松症患者临床症状,但这些药物容易打破患者骨重塑过程的动态平衡,同时药物应用也存在不良反应较多的弊端,因此在骨质疏松症治疗中疗效欠佳^[12-13]。

槲皮素是具有雌激素拮抗剂活性的雌激素类物质,其雌激素拮抗剂活性包括抗菌、抗肿瘤、抗病毒等^[14]。但近年研究显示,槲皮素也具有骨代谢稳定方面的药理作用。冯建军等^[15]通过动物实验观察了槲皮素对去卵巢大鼠血清骨钙素和股骨Ⅰ型胶原蛋白水平的影响,结果显示槲皮素具有类雌激素样作用,可有效降低去卵巢大鼠的血清骨钙素水平、提高股骨Ⅰ型胶原蛋白水平,但作用效果与剂量存在明显的相关性。顾艺婧等^[16]初步探讨了槲皮素在治疗雌激素缺乏骨质疏松症中的作用,其研究显示槲皮素可通过抑制细胞衰老挽救由雌激素缺乏导致的骨丢失,这可能成为绝经后骨质疏松症治疗的新手段。另外,卞伟等^[17]的动物实验显示,槲皮素能促进骨髓间充质干细胞的增殖和骨向分化,这可能是其促进骨折愈合、防治骨质疏松症的细胞学机制之一,然而槲皮素应用于老年性骨质疏松临床防治的研究未见报道。

大量学者认为老年性骨质疏松症与骨钙调节激素、骨吸收指标、骨形成等骨代谢指标失衡有关,但

具体产生机制当前并无确切定论^[18-19]。倪增耀^[20]通过血清检测骨质疏松患者骨代谢指标(PTH、BALP、BGP、CTX-1、tPINP)发现,老年性骨质疏松患者血清骨代谢指标均低于骨质正常人群,且BALP、PTH表达水平下降和BGP、CTX-1、tPINP表达水平上升与骨质疏松严重程度具有相关性。王其飞等^[21]认为PTH作为一种重要骨钙调节激素,是人体内促进成骨细胞分化及促进骨质形成的重要激素之一,PTH失衡是骨质疏松患者的重要表现之一,与骨质疏松症病情严重程度密切相关。骨形成指标可衡量成骨细胞成熟度、物理活性,BALP下调及BGP上调与骨质疏松患者病情密切相关^[22-23]。另外也有研究显示骨吸收指标(如CTX-1、tPINP等)的上调与骨影响吸收速率相关,可促进骨质疏松症患者病情发展^[24]。关于老年性骨质疏松症治疗的研究较多,但尚未涉及到槲皮素对老年性骨质疏松症患者骨代谢水平的影响。本研究结果证实,与常规对照组治疗后比较,槲皮补充组患者治疗后的BALP表达水平上调幅度更大,PTH、BGP、CTX-1、tPINP表达水平下调幅度更大(P均<0.05)。提示在常规治疗方案基础上,补充槲皮素治疗老年性骨质疏松患者,可显著改善其骨代谢指标的异常表达,促进骨吸收和骨形成。同时本研究结果还显示,槲皮补充组患者的骨密度改善情况优于常规对照组,槲皮补充组临床总有效率(87.04%)显著优于常规对照组(68.52%),提示补充槲皮素可能是二膦酸盐治疗老年性骨质疏松症临床疗效提升的关键因素。

综上所述,本研究结果证实,在常规治疗方案基础上,补充槲皮素治疗老年性骨质疏松患者,可显著改善患者骨密度指标、疼痛症状、功能障碍情况及骨代谢指标的异常表达,提升患者生活质量,这可能是提升降常规治疗方案临床疗效的关键因素。虽然样本量较小,机制研究不够扎实等使本研究存在一定的研究局限,虽然本研究中槲皮补充组和常规对照组无严重不良反应,提示槲皮素补充治疗并无毒副作用,但骨质疏松发病过程极其复杂,本研究中的槲皮素在治疗骨质疏松起到了一定的作用,但仍需后续与研究的进一步观察。

【参 考 文 献】

[1] 张晨.老年性骨质疏松症的诊断及治疗分析[J].中国社区医师,2017,33(24):78,80.

[2] 陈小香,谭新,邓伟民.老年男性骨密度与身体成分相关性的

- 研究[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(10):1296-1299.
- [3] 袁忠.降钙素治疗老年性骨质疏松症疼痛临床疗效研究[J].当代医学,2018,24(3):6-8.
- [4] Lucia DW, Antika EJ, Lee YH, et al. Dietary phlorizin enhances osteoblastogenic bone formation through enhancing β -catenin activity via GSK-3 β inhibition in a model of senile osteoporosis [J]. J Nutritional Biochemistry, 2017, 49(32):484-493.
- [5] Sajjad MP, Sakineh SB, Shahab AK, et al. Association between sleep duration and osteoporosis risk in middle-aged and elderly women: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Metabolism, 2017, 69(9):668-691.
- [6] 郑红,唐薇,角建林,等.槲皮素通过促进成骨分化治疗去势骨质疏松症大鼠的分子机制[J].中药药理与临床,2017,33(5):16-20.
- [7] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].第4版.北京:人民军医出版社,2016:1517-1528.
- [8] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会.骨质疏松症中国白皮书[M].中华健康管理学杂志,2016,3(3):148-154.
- [9] Chen WW, Nicholas PK. Male osteoporosis awareness in the elderly: an analysis of dual-energy X-ray absorptiometry use in Australia between 1995 and 2015 [J]. J Clin Densitometry, 2016, 17(23):384-396.
- [10] 焦桂梅,安思琪,陈长香,等.中高龄老年人衰弱程度与老年性骨质疏松症的相关性探讨[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(3):376-379,384.
- [11] 丁超,孙强.老年性骨质疏松症相关问题研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(3):372-375.
- [12] 张海英.苡蓉健肾丸配合阿仑磷酸钠治疗肾阳虚型老年性骨质疏松症疗效观察[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [13] 李萍,李潇潇,赵荣生.双膦酸盐用于老年性骨质疏松治疗有效性和安全性的系统评价[J].中国临床药理学杂志,2018,34(2):177-180.
- [14] Jayanti P, Gokhale HS, Mahajan SS. Quercetin loaded nanoemulsion-based gel for rheumatoid arthritis: In vivo and in vitro studies [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 112: 135-137.
- [15] 冯建军,邹浩,朱海燕,等.槲皮素对去卵巢大鼠血清骨钙素和股骨I型胶原蛋白水平的影响[J].中医正骨,2016,28(7):10-13.
- [16] 顾艺婧,傅稼耀,武文婧,等.槲皮素通过抗骨相关细胞衰老作用治疗雌激素缺乏骨质疏松症的初步研究[J].同济大学学报(医学版),2019,40(3):274-280.
- [17] 卞伟,孙宏,刘凯,等.槲皮素对骨质疏松大鼠骨生物力学性能及骨代谢的影响[J].吉林中医药,2016,36(8):814-817.
- [18] Yuan LY, Fu SH, Bai YG, et al. Relationship between age, osteoporosis and coronary artery calcification detected by high-definition computerized tomography in Chinese elderly men [J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2018, 14(18):1213-1227.
- [19] Toshio HW, Koichiro OM, Morihiko MD, et al. The effects of selective estrogen receptor modulator treatment following hormone replacement therapy on elderly postmenopausal women with osteoporosis [J]. Nitric Oxide, 2016, 24(4):919-931.
- [20] 倪增耀.降钙素辅助治疗对老年性骨质疏松所致腰背痛患者疼痛、骨密度及骨代谢指标的影响[J].中华全科医学,2017,15(12):2071-2073.
- [21] 王其飞,郑繁荣,孙哲,等.甲状旁腺素基因 rs1459015 多态性与老年性骨质疏松性骨折患者骨代谢标志物的相关性[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(6):561-565.
- [22] Chang CS, Chang YF, Chang MW, et al. Inverse relationship between central obesity and osteoporosis in osteoporotic drug naive elderly females: The tianliao old people (TOP) study [J]. J Clin Densitometry, 2016, 16(2):883-889.
- [23] 邹兰灵.阿托伐他汀联合阿仑磷酸钠治疗老年性骨质疏松的临床疗效及安全性观察[J].医学理论与实践,2018,31(7):1011-1012.
- [24] Kherad MS, Mellström DL, Rosengren BE, et al. The number and characteristics of prevalent vertebral fractures in elderly men are associated with low bone mass and osteoporosis [J]. Bone Joint J, 2016, 97(8):546-561.

(收稿日期:2019-06-12;修回日期:2019-08-12)