

· 临床研究 ·

杜仲壮骨胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症临床研究

戴少川*

厦门大学附属第一医院骨伤科, 福建 厦门 361000

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 11-1489-04

摘要: 目的 探索杜仲壮骨胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症临床疗效。**方法** 158 例绝经后骨质疏松症患者随机分为治疗组($n=79$)和对照组($n=79$)。对照组给予雷洛昔芬治疗, 治疗组给予杜仲壮骨胶囊联合雷洛昔芬治疗, 为期治疗 12 个月。检测治疗前后两组患者股骨颈、腰椎及髋部的骨密度, 同时测定血清骨代谢指标: 骨碱性磷酸酶(BALP)、I 型胶原 N-端前肽(PINP) 和血清 I 型胶原交联 C-末端肽(S-CTX)、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)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 93.67%, 而对照组的为 78.48%, 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、髋部及腰椎密度都有不同程度的升高, 其中治疗组骨密度变化更明显, 和对照组比较差异有明显的统计学意义($P<0.05$); 同时各组血清 S-CTX、PINP 和 ALP 水平均降低, BALP 和 BGP 水平均升高, 而治疗组改变更明显, 两组比较差异有明显的统计学意义($P<0.05$)。两组患者药物不良反应比较差异有明显的统计学意义($P>0.05$)。**结论** 杜仲壮骨胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症, 安全有效, 较雷洛昔芬单独治疗效果更佳。

关键词: 绝经后骨质疏松症; 骨密度; 杜仲壮骨胶囊; 雷洛昔芬。

Clinical study of Duzhong Zhuanggu capsule combined with raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporosis

DAI Shaochuan*

Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, 361000, China

* Corresponding author; DAI Shaochuan, Email: 2477661821@qq.com

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Duzhong Zhuanggu capsule combined with raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** 158 cases of postmenopausal osteoporosis were randomly divided into treatment group ($n=79$) and control group ($n=79$). The control group was treated with raloxifene, and the treatment group was treated with Duzhong Zhuanggu capsule combined with raloxifene for 12 months. The bone mineral density of the femoral neck, lumbar spine and hip, the levels of serum bone alkaline phosphatase (BALP), type I procollagen N-terminal propeptide (PINP), serum type I collagen cross-linked C-terminal peptide (S-CTX), alkaline phosphatase (ALP) and osteocalcin (BGP) were measured before and after treatment. The total effective rate and adverse drug reactions were recorded in both groups. **Results** The total effective rate of the treatment group was 93.67%, while that of the control group was 78.48%, there was significant difference between the two groups ($P<0.05$). After 12 months treatment, the BMD of the femoral neck, hip and lumbar in both groups increased to some extent. The changes of bone mineral density in the treatment group were more obvious than those in the control group ($P<0.05$). At the same time, the levels of serum S-CTX, PINP and ALP in each group were decreased, the levels of BALP and BGP were increased, while the changes in the treatment group were more obvious. There was significant difference between the two groups ($P<0.05$). The difference between two groups of patients on adverse drug reactions was statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Duzhong Zhuanggu capsule combined with raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporosis is safe and effective, which is better than raloxifene alone.

Key words: postmenopausal osteoporosis; bone mineral density; Duzhong Zhuanggu capsule; raloxifene

* 通信作者: 戴少川, Email: 2477661821@qq.com

由于全球人口日益普遍老龄化, 骨质疏松症已成为社会重大的健康和经济负担; 骨质疏松症被认

为是绝经后妇女的主要公共卫生问题,导致骨质疏松性骨折后的发病率和死亡率明显增加^[1-2]。据统计,中国有 9000 多万人患有骨质疏松症^[3]。雌激素在女性骨代谢中作用重大,由于雌激素水平降低导致雌激素对骨吸收的抑制作用大幅度降低,引起更年期后 5 至 7 年内女性骨质快速流失,最后出现骨质疏松症^[4-5]。雌激素替代疗法成为预防和治疗绝经后妇女骨质疏松的首选,但是药物不良反应如妇科肿瘤严重影响这种治疗方案的实施。雷洛昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂,用于预防和治疗绝经后妇女的骨质疏松症,且没有雌激素治疗的不良反应^[6]。中医药近年来逐渐引起人们的关注。根据中国特有的历史文化环境和社会背景,中医药在临床上已被广泛应用于预防和治疗骨质疏松症等多种骨病。鉴于雷洛昔芬对绝经后骨质疏松症治疗的效果以及中医药在中国人群中认可,我们临床上使用杜仲壮骨胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症,取得不错的疗效,现汇报如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 9 月至 2016 年 10 月在我院就诊的 312 例绝经期女性骨质疏松患者为入选对象。纳入标准:女性,年龄 55 ~ 65 岁,自然绝经,一般状况及精神状况较好。通过检测腰椎(L₁₋₄)或股骨颈骨密度(bone mineral density, BMD)水平来诊断患者骨量是否正常或骨质疏松症^[7]: T 值 $< -2.5SD$ 为骨质疏松症;排除标准:患有慢性内分泌系统疾病如甲状腺疾病或糖尿病;急性或慢性内科疾病如心脏、肝脏和肾脏疾病;和使用甾体药物(泼尼松龙、地塞米松和倍他米松);在过去 6 个月内使用激素疗法(HT);或在过去的 2 年中使用抗骨质疏松药物(雷洛昔芬和双膦酸盐);有吸烟史或饮酒史的女性也被排除在外。

最终本研究共纳入 158 例绝经后骨质疏松症患者作为研究对象,患者随机分为治疗组和对照组,每组 79 例。治疗组年龄为 58.3 ± 5.2 岁,身高为

158.3 ± 6.4 cm,体重为 55.78 ± 7.98 kg;对照组年龄为 58.7 ± 5.7 岁,身高为 157.9 ± 6.5 cm,体重为 56.02 ± 7.56 kg。两组受试者在基线资料方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

所有患者均自愿签署知情同意书。所有患者均给予 1 g 葡萄糖酸钙片和 1.0 μg 骨化三醇作为基础治疗。对照组给予盐酸雷洛昔芬片(礼来苏州制药有限公司分装,国药准字 J20130029)治疗,每次 60 mg(1 片),每日 1 次,口服。治疗组在对照组治疗的基础上添加杜仲壮骨胶囊(贵州汉方药业有限公司,国药准字 Z52020444)治疗,1 次 3 粒,1 日 3 次,口服。两组患者治疗为期均为 12 个月。

1.3 观察指标

治疗前后用美国 Hologic 公司生产的 QDR 2000 型双能 X 线骨密度仪测定患者腰椎(L₁₋₄)、股骨颈及髌部的骨密度;检测治疗前后骨代谢指标:主要包括骨碱性磷酸酶(BALP)、I 型原胶原 N-端前肽(PINP)和血清 I 型胶原交联 C-末端肽(S-CTX)、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)水平,治疗前后均通过全自动生化仪测定;疗效判定标准^[8] 显效:疼痛完全消失,骨密度检查显示骨质密度增加;有效:疼痛明显缓解,或骨密度检查未见骨质密度下降;无效:和治疗前比较,各方面均无改善。有效率 = (显效 + 有效) / $n \times 100\%$ 。同时记录不良反应情况。

1.4 统计学处理

数据应用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料比较采用 χ^2 检验,组间比较采取 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者骨密度比较

治疗前,两组患者各部位的 BMD 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 个月,两组患者各部位的骨密度较治疗前明显上升($P < 0.05$),而治疗组的 BMD 较对照组上升更为显著($P < 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后两组患者的骨密度比较($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

Table 1 The change of bone mineral density before and after treatment ($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

组别	时间	股骨颈	髌部	腰椎 L ₁₋₄
治疗组	治疗前	0.652 ± 0.092	0.663 ± 0.087	0.766 ± 0.112
	治疗后	0.829 ± 0.103 ^{*#}	0.845 ± 0.106 ^{*#}	0.926 ± 0.108 ^{*#}
对照组	治疗前	0.651 ± 0.078	0.668 ± 0.093	0.769 ± 0.107
	治疗后	0.755 ± 0.101 [*]	0.762 ± 0.092 [*]	0.812 ± 0.114 [*]

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

2.2 治疗前后两组骨代谢指标比较

治疗前,两组骨代谢指标水平比较,差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者 S-CTX、PINP 及 ALP 水平较治疗前明显下降($P < 0.05$),而

BALP 及 BGP 水平较治疗前明显提高($P < 0.05$),而治疗组上述指标较对照组改变更为明显($P < 0.05$);见表 2。

表 2 两组患者骨代谢指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of bone metabolic indexes before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	BALP/(mg/L)	S-CTX/(mg/L)	PINP/(μg/L)	ALP/(IU/L)	BGP/(μg/L)
治疗组	治疗前	15.02 ± 2.13	0.442 ± 0.078	43.23 ± 5.45	118.23 ± 9.34	3.35 ± 0.38
	治疗后	23.87 ± 3.57 ^{*#}	0.291 ± 0.065 ^{*#}	26.93 ± 4.23 ^{*#}	125.34 ± 12.24 ^{*#}	4.32 ± 0.65 ^{*#}
对照组	治疗前	14.92 ± 2.09	0.435 ± 0.082	43.32 ± 5.21	119.12 ± 10.05	3.39 ± 0.42
	治疗后	15.23 ± 1.93 [*]	0.348 ± 0.078 [*]	35.23 ± 4.34 [*]	95.54 ± 8.54 [*]	3.03 ± 0.37 [*]

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

2.3 两组患者临床疗效比较

治疗组的治疗总有效率为 93.67%,而对照组的治疗总有效率为 78.48%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy of the two groups

组别	人数	显效	有效	无效	有效率(%)
对照组	79	24	38	17	78.48
治疗组	79	30	44	5	93.67 [*]

注:与对照组比较,^{*} $\chi^2 = 6.349, P < 0.05$ 。

2.4 不良反应

治疗期间,治疗组 7 例患者发生便秘和胃肠道反应,对照组出现 5 便秘和胃肠道反应,但均在对症处理后缓解。两组药物反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

骨质疏松症被认为是老年人群中最常见的疾病之一,因此应该考虑对这种疾病进行有效的治疗。为了探索杜仲壮骨胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症的可行性和安全性,本研究选取 158 例绝经后骨质疏松症的患者作为研究对象,随机分为 2 组,即治疗组及对照组,两组均给予钙剂作为基础治疗;对照组患者给予雷洛昔芬治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用杜仲壮骨胶囊进行治疗,为期研究 12 个月。观察二组患者腰椎(L₁₋₄)、股骨颈及髌部骨密度、S-CTX、PINP、ALP、BALP 及 BGP 水平的改变,治疗有效率情况及药物不良反应。研究的结果表明与单纯使用雷洛昔芬治疗,杜仲壮骨胶囊联合雷洛昔芬的治疗组患者的腰椎及股骨颈骨密度提高更为明显,且明显改善血清骨代谢指标的水平,且增加药物治疗有效率、不增加药物不良反应。这些

结果表明杜仲壮骨胶囊联合雷洛昔芬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,增加治疗有效率,且不增加药物不良反应,是一种可行的治疗方案。

骨组织的形成和吸收之间的动态平衡受成骨细胞和破骨细胞的调控,随着年龄的增长,特别是对于绝经后妇女,当骨吸收率超过骨形成速率时,骨组织结构会被破坏^[9],这会增加骨质疏松症的风险。关于绝经后骨质疏松症治疗,雌激素替代治疗可预防雌激素缺乏引起的骨质流失,但会增加子宫癌或乳腺癌的风险。选择性雌激素受体调节剂已被开发作为组织特异性雌激素激动剂,且被证实可用于治疗绝经后骨质疏松症。雷洛昔芬是一种第二代选择性雌激素受体调节剂,用于预防和治疗绝经后妇女骨质疏松症的药物,且没有雌激素治疗时的不良反应^[10]。该药物作为雌激素激动剂作用于骨和其他几个组织,并抑制骨质流失和降低骨折风险;同时,它作为雌激素拮抗剂作用于子宫且可以降低子宫癌的风险^[11]。我们研究再次证实了雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症的可行性,可以有效改善患者骨代谢异常,且增加骨密度。

由于中国特有的历史文化环境和社会背景,中医药在临床上已被广泛应用于预防和治疗骨质疏松症等多种骨病。近年来,随着国家及社会对中国传统医药的重视,中药被用于治疗骨质疏松症越来越受到人们的认可。与其他化学合成药物相比,由于不良反应少,更适合长期应用,且价格适中,中医的治疗效果深受民众支持。经过十多年的临床实践,经验总结归纳了补肾强骨中药对治疗骨质疏松症具有潜在作用的指导思想^[12]。杜仲壮骨胶囊根据补肾强骨指导思想,选用杜仲、人参、三七、当归、秦艽、

独活、狗骨胶、淫羊藿、续断、大血藤、寻骨风、黄芪等十多味中药制作而成,具有较好的壮骨的效果。

本研究结果表明,杜仲壮骨胶囊可增强雷洛昔芬的效果,可以增加改善患者骨密度及骨代谢方面作用,同时对患者症状影响明显。关于我们认为这和杜仲壮骨胶囊发挥抗骨质疏松的作用有密切的联系,杜仲壮骨胶囊在调节患者骨转换、减少骨量丢失的同时,如淫羊藿类激素作用可以进一步降低雌激素水平对骨代谢的影响,骨吸收被强烈的抑制,因此治疗组的骨吸收指标更低,同时杜仲壮骨胶囊具有较好的补肾强骨的功效,促进骨形成,BALP 及 BGP 水平提高很好佐证这点,且未增加雷洛昔芬的不良反应,表明本研究所采取的药物剂量安全可靠。但是我们研究也有其不足之处,首先就是样本数量较少,且为一家医疗中心所得到数据;且观察治疗时间较短,只有 12 个月;再者患者的年龄区间较小,身体状况都较好。因此后续大样本,多家医院及深层次机制研究需要探索。

【参 考 文 献】

- [1] 孙艳格,阮祥燕,杜雪平,等. 骨质疏松性骨折风险预测简易工具筛查社区绝经后妇女骨量异常的效果评价[J]. 中国全科医学, 2016,19(14): 1620-1624.
 - [2] Chen H, Hayashi T, Zhou X, et al. Sophisticated imaging technology in the assessment of osteoporosis risk [M]. InTech, 2012.
 - [3] Yubo G, Yu L, Liming X, et al. Salvia miltiorrhiza: an ancient Chinese herbal medicine as a source for anti-osteoporotic drugs [J]. J Ethnopharmacol, 2014,155(3): 1401-1416.
 - [4] Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, et al. Are biochemical markers of bone turnover representative of bone histomorphometry in 370 postmenopausal women [J]? J Clin Endocrinol Metabol, 2015,100(12): 4662.
 - [5] 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.
 - [6] Gallant MA, Brown DM, Hammond M, et al. Bone cell-independent benefits of raloxifene on the skeleton: a novel mechanism for improving bone material properties [J]. Bone, 2014,61(4): 191.
 - [7] 吴文. 2011 年原发性骨质疏松症诊治指南—新指南解读 [C]. 2011 广东康复科学学术大会暨广东省康复医学会科主任论坛, 2011.
 - [8] 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.
 - [9] Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases [J]. Science, 2000,289(5484): 1508.
 - [10] Brennan TC, Rizzoli RP. Selective modification of bone quality by PTH, pamidronate, or raloxifene [J]. J Bone Miner Res, 2009,24(5): 800.
 - [11] Iamas AZ, Caliman IF, Dalpiaz PL, et al. Comparative effects of estrogen, raloxifene and tamoxifen on endothelial dysfunction, inflammatory markers and oxidative stress in ovariectomized rats [J]. Life Sciences, 2015,124: 101-109.
 - [12] Zhu H, Ling Q, Garnero P, et al. The first multicenter and randomized clinical trial of herbal Fufang for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2012, 23(4): 1317.
- (收稿日期: 2018-03-02;修回日期: 2018-04-10)
-
- (上接第 1432 页)
- [3] 高峰,杜宁. 药物干预对去卵巢大鼠关节软骨代谢的影响[J]. 中国骨伤,2008,3(21):196-199.
 - [4] 侍晓辰,张卫东,周仕萍. 雷洛昔芬对绝经后乳腺癌 VEGF、Ki-67、CD34 抗原表达的影响[J]. 天津医药,2012,40(3): 206-208.
 - [5] 谢江涛,罗珊. 有氧运动配合雷洛昔芬对骨生物力学性能影响的研究[J]. 四川体育科学,2014,8(4):40-58.
 - [6] 覃裕,邱冰,朱思刚,等. 仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松症的疗效及其对骨代谢及骨转换指标的影响分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(9):1056-1060.
 - [7] 张萌萌,张艳会,毛未贤,等. 1084 例女性 TRACP、CTX-1、BALP、BGP、钙磷代谢指标与 BMD 相关性[J]. 中国骨质疏松杂志,2013,19(9):902-906.
 - [8] 倪力刚,王伟,李春雯,等. 仙灵骨葆胶囊对骨质疏松性髋部骨折的研究近况[J]. 中国骨质疏松杂志,2011,17(11): 1014-1018.
 - [9] 朱太咏,张戈,付汝田,等. 仙灵骨葆改善骨质疏松大鼠股骨骨生物力学性能的作用及机制研究[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(11):2058-2092.
 - [10] 徐丛,徐飞,杜元良,等. 绝经后女性不同 Singh 指数骨扫描电镜特点[J]. 中国老年学杂志,2016, 36(2):936-938.
 - [11] 曹译. 鹿茸对去卵巢大鼠所致骨质疏松症治疗作用的研究及鹿茸中硫酸软骨素的提取[D]. 吉林大学,2005.
 - [12] 邢燕,毕宏焱,张倩楠,等. 骨质疏松常用中成药介绍[J]. 中国骨质疏松杂志,2013,19(1):83-85.
- (收稿日期: 2018-08-20;修回日期: 2018-08-24)