

利维爱及中药补肾法防治绝经后妇女骨质疏松症的临床对比研究

赵光 徐则李 邵琼星 冯嘉丽 薛建平 王先广 杨寒星 黎汝 李艳娟

【摘要】 目的 观察利维爱及补肾中药对绝经后骨质疏松症的防治作用。**方法** 对 35 例绝经妇女每日顿服利维爱 1.25 mg, 34 例绝经妇女口服强骨胶囊 1 粒/次, 3 次/d。观察其治疗前后临床症状, 骨密度及代谢生化指标及副作用。**结果** 服药前后两组临床症状均明显改善, 骨密度有所上升。利维爱组尿 Ca/Cr、尿 HOP/Cr、血 Ca 水平明显改善, 补肾中药组骨代谢生化指标改善不明显, 但利维爱组副作用较补肾中药组大。**结论** 直接应用性激素治疗组在防治绝经后骨质疏松方面效果更显著, 补肾中药组在改善症状及维持骨量方面疗效显著且副作用小, 对用性激素替代治疗有禁忌或顾虑及不能耐受其副作用的患者, 是一种有效的治疗途径。

【关键词】 补肾法; 骨质疏松; 绝经后妇女

Confarison of livial and kidney-invigorating traditional Chinese medicine in prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. ZHAO Guang, XU Zeli, SHAO Qiongxing, et al. Workers' Hospital, Fourth Institute of Railway Survey and Design, Wuhan 430063, China

【Abstract】 Objective To compare livial and kidney-invigorating traditional Chinese medicine in postmenopausal osteoporosis. **Methods** 35 postmenopausal women took 1.25 mg livial daily and 34 postmenopausal women took 3 Qianggu capsules daily. Then we observed their clinical symptoms, bone mineral density (BMD), bone biochemical index and side effect. **Results** The clinical symptoms in both groups were improved remarkable. BMD increased significantly in livial group, but not significantly in traditional Chinese medicine group. Urine calcium creatinine ratio (Ca/Cr), hydroxyproline creatinine ratio (HOP/Cr), and serum calcium in livial group were improved markedly, but did not change significantly in traditional Chinese medicine group. However, the side effect in livial group is greater. **Conclusions** Livial has evident effect on bone metabolism indices. Traditional Chinese medicine remarkably relieves clinical symptoms, maintains bone quantity, and has less side effect. Hence, kidney-invigorating traditional Chinese medicine is reummended instead of hormone in patients not fit for hormone replacement therapy.

【Key words】 Kidney invigoration; Osteoposis; Postmenoposal women

目前关于运用性激素替代和中药补肾法防治绝经后骨质疏松症的临床报道已不少, 但多未严格进行对照观察。为了科学地体现两者各自的优势与特点, 我们从 1998 年 8 月至 2000 年 4 月间, 使用利维爱与强骨胶囊治疗绝经后妇女骨质疏松进行了比较研究。结果表明: 应用性激素替代治疗组在防治绝经后骨质疏松方面效果显著; 补肾中药组在改善症状方面也有一定疗效, 且副作用小, 特别适用于对性激素治疗有禁忌症或顾虑及不能耐受性激素替代治

疗副作用的患者。

材料和方法

1. 病例选择: 从妇科学普查参检的绝经妇女中随机抽出 70 例自愿参加本研究的妇女。年龄在 45 ~ 68 岁之间, 平均年龄 56.17 岁, 绝经年限为 1 ~ 19 年; 平均 6.25 年, 均无心血管病史, 无心、肝、肾、乳腺及生殖器肿瘤等器质性病变, 受试前至少 6 个月未使用过性激素及影响骨代谢的药物。以上病例随机分 2 组, 每组 35 例, 2 组间资料差异无显著性 ($P > 0.05$), 其中 1 例因出国资料不全未列入。

2. 给药方法: 利维爱 [由荷兰欧加农公司生产,

批号(9190301)],每日晚饭后服 1.25 mg;强骨胶囊[由中国中医研究院西苑医院研制,四川省中药研究所提供,批号(990101)], 0.18 g/Tid,餐后温开水送服,2组均治疗6个月。

3. 观察指标及检查方法:(1)临床症状与体征观察:腰背四肢疼痛:0分,无疼痛;2分,偶有发作,负重或活动时疼痛;4分,反复发作,休息痛;6分,持续发作,不易缓解,需服止痛药。(2)双能 X 线骨密度仪美国 Hologic-2000PLUS 型测量 L₂₋₄及髌部骨密度。(3)空腹尿钙、尿肌酐应用意大利 CONNY616 全自动生化分析仪,采用上海科华及台湾元生试剂盒测定。(4)血骨钙素(BGP)、血降钙素(CT)及空腹尿羟脯氨酸采用放免法测定(试剂分别由天津四方生物试剂及南京建成生物工程研究所提供),检测步骤均按试剂盒上说明进行。所有样本同批测定,批内变异系数<5%。以上实验室指标均于治疗前后各检测一次(骨密度检测在武汉华科大同济医学院协和医院

完成)。
4. 统计学处理:采用自身对照法进行配对统计,计算资料用($\bar{x} \pm s$)表示,差异用 *t* 检验。

结 果

1. 临床效果评定标准见表 1,治疗前后比较 *P* < 0.01。

表 1 两组骨痛积分治疗前后变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(人)	治疗前	治疗后
利维爱组	35	6.06 ± 1.83	3.06 ± 1.41
强骨胶囊组	34	6.84 ± 3.27	2.68 ± 2.47

2. 腰椎及髌部骨矿含量测定结果,两组骨矿含量均增加,见表 2。

3. 骨代谢生化指标:利维爱组尿钙与尿肌酐比值(Ca/Cr),尿羟脯氨酸与尿肌酐比值(HOP/Cr),血钙治疗前后差异均有显著性(*P* < 0.01)见表 3,强骨胶囊组血生化无明显变化(*P* > 0.05)。

表 2 两组服药前后骨密度情况(g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	例数(人)	髌部		腰椎 2-4	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
利维爱组	35	0.652 ± 0.09	0.703 ± 0.108 *	0.783 ± 0.118	0.826 ± 0.127 *
强骨胶囊组	34	0.631 ± 0.082	0.656 ± 0.095	0.776 ± 0.106	0.781 ± 0.103

注:与治疗前比较 * *P* < 0.05

表 3 利维爱组治疗前后各项骨代谢生化指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	尿 Ca/Cr	尿 HOP/Cr	血 ALP(IU/L)	血 BGP(μg/L)	血 CT(ng/L)	血 Ca(mmol/L)
治疗前	0.146 ± 0.08	11.17 ± 2.27	63.81 ± 11.88	5.96 ± 3.2	30.36 ± 3.75	2.24 ± 0.12
治疗后	0.103 ± 0.08 *	9.25 ± 2.26 *	60.24 ± 10.67	5.16 ± 1.91	40.54 ± 3.30	2.49 ± 0.01 *

注:与治疗前比较 * *P* < 0.01

4. 副作用:利维爱组有 3 例服药后出现肝区不适,2 例出现皮肤搔痒,3 例阴道出血,补肾中药组有 3 例出现便秘。

讨 论

绝经后妇女雌激素水平下降是骨质加速丢失,导致骨质疏松症的重要发病原因之一^[1]。

利维爱是一种人工合成“模仿性腺”的甾体激素,在体内主要有 3 种代谢产物:3α 羟基 OD₁₄,3β 羟基 OD₁₄及 Δ⁴ 同分异构体,这些代谢产物具有弱雌、孕、雄 3 种激素活性^[2,3]。

根据中医“肾主骨”的理论,肾藏精,精生髓;肾精不足,肾气虚衰是导致原发性骨质疏松症的重要原因^[4]。强骨胶囊的主要成分为骨碎补,该药性味

苦温,入心、肾二经。既往研究及临床实践表明,补肾中药可调整卵巢功能及雌激素水平,能有效控制妇女更年期症状^[5]。

从治疗效果看,两组在改善症状方面的疗效显著。利维爱所具有的雌激素活性能减少骨矿丢失,雄激素、孕激素活性还具有刺激骨形成,增加骨小梁骨量的作用。补肾中药能延缓和抑制骨质进一步丢失,从而阻止骨质疏松的发展。

尿 Ca/Cr,尿 HOP/Cr 的排出量与骨吸收率有明显关系,可作为反映骨无机盐代谢的生化指标^[6]。利维爱组治疗前后差异有显著性,说明骨吸收受到明显抑制,骨量得以保存;补肾中药组差异无显著性,但有好转趋势,有利于绝经后妇女的骨代谢水平向正态平衡方向逆转,防止骨质的进一步丢失。

利维爱组有 3 例肝区不适患者,查肝功能有 2 例正常,1 例转氨酶增高,停药后肝区不适消失,两周后复查转氨酶正常,可见肝损伤呈可逆性;2 例皮肤瘙痒者,其中 1 例还出现皮疹,停药后消失;3 例阴道出血者,其中 2 例为服药一个月后少量出血,未停药,未再出血;1 例呈周期性出血(1 次/月)量似生育期月经量,行 B 超检查,提示子宫内膜 < 5 mm,诊刮送病检提示为增生期子宫内膜,未停药,到目前为止未发现明显恶化倾向。补肾中药组有 3 例出现便秘,2 例通过调整饮食结构,增加运动后好转,有 1 例需服缓泻剂后好转。

通过两组的对照研究发现,直接应用性激素治疗组在防治绝经后骨质疏松方面效果更显著,但补肾中药组在改善症状方面疗效也显著且副作用小,并兼有维持骨量的作用。对应用性激素替代治疗有

禁忌或顾虑及不能耐受性激素替代治疗副作用的人,是一种有效的治疗途径。

参 考 文 献

- 1 Lindsay R. Osteoporosis and its relationship to estrogen. *Contemp Obstet Gynecol*, 1984, 63: 201-202.
- 2 De Visser J. Endocrinological studies with (7 α , 17 β -hydroxy-7-methyl-19-norpregn-5(10)-en-20Yn-3-one [(OrgOD14)] . *Arzneim Forsch*, 1984, 34: 1010-1011.
- 3 Kjcovic PM. Placebo controlled, cross-over study of effects of Org OD14 in menopausal women. *Reproduction*, 1982, 6: 81-82.
- 4 李永春,王树歧,刘汝琛,等. 肾主骨. 见:李永春,主编. 中医大词典. 北京:人民卫生出版社出版,1984. 185-186.
- 5 林畅荣. 绝经后和老年性骨质疏松症的治疗进展. *中华老年医学杂志*, 1992, 11: 317-318.
- 6 张万钟. 绝经后骨质疏松症的诊断. *实用妇产科杂志*, 1995, 11: 236-237.

(收稿日期:2004-03-25)

(上接第 364 页)

参 考 文 献

- 1 王文健. 肾主骨理论与中西医结合治疗骨质疏松症的研究. *中国骨质疏松杂志*, 1998, 4: 42-44.
- 2 肖建德,阎德文,刘景芳,等. 中药龟丝补骨片对绝经后早期妇女性激素和钙调节激素的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8: 258-262.
- 3 Uebelhart D, Gineyts E, Chapuy MC, et al. Urinary excretion of pyridinium cross-links: a new marks of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Miner*, 1990, 21: 310.
- 4 Brown JP. Serum bone Gla protein: a specific marker for bone formation in

postmenopausal osteoporosis. *Lancet*, 1984, 19: 1091.

- 5 蔡桂英,葛雪琳,魏玲,等. 血清骨钙素水平的观察. *中国骨质疏松杂志*, 1999, 5(2): 29-32.
- 6 Garnero P, Shih WJ, Gineyts E. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79: 1693-1700.
- 7 李芳芳,李恩,宋士军,等. 补肾方剂及不同分离组份对成骨细胞增殖分化的影响. *中国骨质疏松杂志*, 1998, 4(3): 71-73.
- 8 李芳芳,李恩,佟晓旭,等. 补肾、健脾和活血化瘀方药对去卵巢大鼠骨质疏松的比较性研究. *中国骨质疏松杂志*, 1998, 4: 5-9.
- 9 肖建德,肖强兵,阎德文,等. 中药龟丝补骨片防治大鼠类固醇性骨质疏松的实验研究. *中国骨质疏松杂志*, 2001, 7: 343-345.

(收稿日期:2003-10-12)

(上接第 392 页)

cium channels are involved in the proliferative effect of bisphosphonates on osteoblastic cells *in vitro*. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 2050-2056.

- 16 Gomez-garcia L, Esbrit P, Carreno L, et al. Alendronate interacts with the inhibitory effect of on parathyroid hormone-related protein expression in human osteoblastic cell. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 78-87.
- 17 Sanna S, Virtanen H, Kalervo V, et al. Alendronate inhibits invasion of PC-3 prostate cancer cells by affecting the mevalonate pathway. *J Cancer Res*, 2002, 62: 2708-2714.
- 18 Schmitz AP, Govek EE, Bottner B, et al. rho GTPases: signaling, migration and invasion. *Exp Cell Res*, 2000, 261: 1-12.

- 19 Fromigie O, Laurence L, Body JJ. Bisphosphonates induce breast cancer cell death *in vitro*. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 2211-2221.
- 20 Bellahcene A, Bonjean K, Fedarko NS, et al. Bone sialoprotein mediates human endothelial cell attachment and migration and promotes angiogenesis. *Circ Res*, 2000, 86: 885-891.
- 21 Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302: 1055-1061.
- 22 Daniele S, Bruno V, Giordano D, et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2003, 9: 2893-2897.

(收稿日期:2004-01-06)