

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.02.001

• 临床研究 •

强骨胶囊联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症 临床研究

彭红玲

武汉中西医结合骨科医院(武汉体育学院附属医院)骨内科,武汉 430079

摘要 目的 评价强骨胶囊联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 6 月—2021 年 7 月本科室治疗的 90 例 PMOP 患者,根据随机数字表法随机分为 3 组,每组 30 例。所有患者均予以碳酸钙 D₃ 片口服,强骨胶囊组予以强骨胶囊口服,唑来膦酸组予以唑来膦酸注射液静脉滴注,联合组予以强骨胶囊口服联合唑来膦酸注射液静脉滴注。治疗 1 年后,比较 3 组患者治疗前后视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、骨密度(bone mineral density, BMD)、骨转换标志物(bone turnover markers, BTMs)水平变化。**结果** 治疗后,联合组 VAS、血清 I 型胶原 C-末端肽交联(C-terminal telopeptide of type 1 collagen, CTX)、血清 I 型原胶原 N-端前肽(procollagen type 1 N-terminal propeptide, P1NP)、血清抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP)水平显著低于强骨胶囊组、唑来膦酸组($P < 0.05$);联合组 BMD、血清骨钙素(osteocalcin, OC)水平显著高于强骨胶囊组、唑来膦酸组($P < 0.05$)。**结论** 强骨胶囊联合唑来膦酸治疗 PMOP 可显著缓解患者疼痛,升高 BMD 水平,改善骨代谢指标。

关键词 强骨胶囊;唑来膦酸;绝经后骨质疏松症;骨代谢

中图分类号 R271.11+6;R58 **文献标志码** A

Clinical Study of Qianggu Capsule Combined with Zoledronic Acid in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

PENG Hongling

Department of Osteology, Wuhan Orthopaedics Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Affiliated Hospital of Wuhan Sports University), Wuhan 430079, China

Abstract Objective To evaluate the clinical efficacy of Qianggu capsule combined with zoledronic acid in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP). **Methods** Ninety patients with PMOP who were treated in our department from June 2020 to July 2021 were randomly divided into three groups according to the random number table method, with 30 patients in each group. All patients were given calcium carbonate D₃ tablets orally, Qianggu capsule group was treated with Qianggu capsule orally, zoledronic acid group was treated with zoledronic acid injection intravenous drip, combined group was treated with Qianggu capsule orally combined with zoledronic acid injection intravenous drip. After one year of treatment, the changes of visual analog scale (VAS), bone mineral density (BMD), and bone turnover markers (BTMs) in the three groups were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the levels of VAS, serum C-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX), serum procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP), and serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP) in the combined group were significantly lower than those in the Qianggu capsule group and zoledronic acid group ($P < 0.05$). The levels of BMD and serum osteocalcin (OC) in the combined group were significantly higher than those in the Qianggu capsule group and zoledronic acid group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qianggu capsule combined with zoledronic acid in the treatment of PMOP could significantly relieve the pain of patients, increase BMD level, improve bone metabolism indicators.

Key words Qianggu capsule; zoledronic acid; postmenopausal osteoporosis; bone metabolism

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是女性绝经后常见疾病, 女性绝经后卵巢功能衰退, 引起体内雌激素水平显著下降, 导致骨代谢紊乱, 骨吸收大于骨形成, 出现低骨量、骨组织显微结构退行性病变, 骨脆性和骨折易感性增加, 从而引发疼痛、骨折甚至畸形等一系列临床症状。一项流行病学研究显示, PMOP 发病率在绝经女性中占 32.5%, 随着年龄增长其发病率也逐步增高, 70 岁以上患病率高达 52.9%~68%^[1]。随着人口老龄化进程的加快, 寻找一种安全有效的防治措施, 具有重要的临床意义和社会价值。目前临床上防治措施以药物干预为主, 主要目标为改善患者临床相关症状、维持骨量和骨质量。唑来膦酸属于骨吸收抑制剂, 是治疗骨质疏松症的有效药物之一。强骨胶囊主要成分为骨碎补总黄酮, 具有补肾强骨、活血止痛的作用, 已被证实能有效缓解骨质疏松性疼痛、改善骨量^[2-4]。为证实中西医结合能否使治疗效果进一步提高, 本研究采用强骨胶囊联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月—2021 年 7 月本科室治疗的 90 例 PMOP 患者, 根据随机数字表法随机分为 3 组, 每组 30 例。强骨胶囊组, 年龄 (64.34±6.51) 岁, 病程 (5.43±3.56) 年; 唑来膦酸组, 年龄 (63.42±6.65) 岁, 病程 (5.52±3.27) 年; 联合组, 年龄 (62.23±7.02) 岁, 病程 (5.47±3.61) 年。3 组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: 年龄 50~75 岁的女性; 绝经 1 年以上; 符合《原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017 版)》^[5] 中相关诊断标准, 骨密度 (bone mineral density, BMD) T-值 ≤ -2.5 ; 有腰背疼痛等症状, 但可适度自主活动; 近 6 个月内未接受相关治疗; 患者签署知情同意书, 经本院伦理委员会批准。

排除标准: 严重心脑血管疾病及糖尿病患者; 肝肾功能异常者; 甲状腺及甲状旁腺功能异常者; 有治疗骨质疏松类及激素类药物用药史者; 继发性骨质疏松者; 恶性肿瘤患者; 口腔牙周疾病者; 药物过敏者; 依从性差, 无法配合完成治疗或检测者。

1.3 治疗方法

所有患者均予以碳酸钙 D₃ 片 (惠氏制药有限公司, 国药准字 H10950029) 口服, 1 粒/次, 1 次/d, 连续服用 1 年。

强骨胶囊组: 在碳酸钙 D₃ 片的基础上予以强骨胶囊 (北京岐黄制药有限公司, 国药准字 Z20030007) 口服, 1 粒/次, 3 次/d, 连续服用 1 年。

唑来膦酸组: 在碳酸钙 D₃ 片的基础上予以唑来膦酸注射液 (正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字 H20113138) 静脉滴注, 5 mg/次, 1 次/年。

联合组: 在碳酸钙 D₃ 片的基础上予以强骨胶囊口服和唑来膦酸注射液静脉滴注, 用法用量同强骨胶囊组、唑来膦酸组。

1.4 观察指标

疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS): 比较 3 组患者治疗前、治疗 1 年后 VAS 评分, 总分为 0~10 分。患者疼痛完全消失, 无痛感, 记 0 分; 患者感觉轻微疼痛, 可耐受, 不影响睡眠, 记 1~3 分; 患者感觉有明显的疼痛, 且影响休息, 但可耐受者, 记 4~6 分; 患者感觉腰背部有剧烈的疼痛, 严重影响睡眠, 并且疼痛难忍, 记 7~10 分。

BMD: 采用双能 X 线吸收法 (dual energy X-ray absorptionmetry, DXA) 检测, 对比 3 组患者治疗前、治疗 1 年后 BMD 水平。

骨转换标志物 (bone turnover markers, BTMs): 治疗前及治疗 1 年后, 分别采取 3 组患者空腹静脉血, 检测其血清中抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP)、I 型胶原 C-末端肽交联 (C-terminal telopeptide of type 1 collagen, CTX)、骨钙素 (osteocalcin, OC) 及 I 型原胶原 N-端前肽 (procollagen type 1 N-terminal propeptide, P1NP) 等骨代谢指标。

观察患者用药后不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用方差分析, 两两比较采用 SNK 法; 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VAS、BMD 比较

治疗前, 3 组患者 VAS、BMD 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 3 组患者 BMD 水平均显著升高 ($P<0.05$), 且联合组显著高于强骨胶囊组、唑来膦酸组 ($P<0.05$); VAS 评分均显著降低 ($P<0.05$), 且联合组显著低于强骨胶囊组、唑来膦酸组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者 VAS、BMD 比较 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	VAS(分)	BMD(g/cm ²)
强骨胶囊组	治疗前	6.46±1.37	0.419±0.031
	治疗后	3.05±1.43*	0.517±0.036*
唑来膦酸组	治疗前	6.16±1.24	0.410±0.029
	治疗后	2.95±1.13*	0.539±0.026*
联合组	治疗前	6.51±1.33	0.420±0.032
	治疗后	1.56±0.55* ^{△▲}	0.739±0.016* ^{△▲}

与治疗前比较* $P<0.05$, 与强骨胶囊组比较[△] $P<0.05$, 与唑来膦酸组比较[▲] $P<0.05$

2.2 BTMs 比较

治疗前, 3 组患者 BTMs 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 3 组患者 OC 水平均显著升高

表 2 3 组患者 BTMs 比较 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	OC(μg/L)	CTX(μg/L)	P1NP(ng/mL)	TRACP(U/L)
强骨胶囊组	治疗前	30.24±3.59	0.87±0.18	47.67±7.05	5.13±0.69
	治疗后	33.58±4.37*	0.61±0.46*	34.01±7.12*	3.59±0.47*
唑来膦酸组	治疗前	31.85±3.55	0.91±0.47	48.68±7.14	4.96±0.84
	治疗后	34.76±4.45*	0.67±0.26*	35.07±7.16*	3.41±0.26*
联合组	治疗前	30.75±3.74	0.90±0.45	49.48±7.24	5.08±0.74
	治疗后	36.76±4.65* ^{△▲}	0.59±0.26* ^{△▲}	27.07±7.09* ^{△▲}	2.91±0.26* ^{△▲}

与治疗前比较* $P<0.05$, 与强骨胶囊组比较[△] $P<0.05$, 与唑来膦酸组比较[▲] $P<0.05$

3 讨论

PMOP 是原发性骨质疏松症的主要类型, 常表现为周身疼痛、脊柱变形、骨畸形、活动能力下降、骨折风险及死亡率增加, 对患者身体、心理以及生活质量产生极大影响。发病主要与绝经后雌激素分泌减少有关, 引起破骨细胞活性增强, 使得骨代谢平衡遭到破坏, 骨吸收大于骨形成, 所以维持破骨细胞与成骨细胞动态平衡是治疗本病的关键。目前西医治疗药物主要有抑制骨吸收和促进骨形成 2 大类, 唑来膦酸为双磷酸盐, 属于抑制骨吸收类药物, 现在临床应用广泛, 能够明显抑制破骨细胞活性、减少骨丢失, 增加骨密度、降低骨折风险, 可有效减轻 PMOP 患者骨痛症状, 改善患者骨代谢相关血清指标并提高 BMD 水平^[5-7]。

根据本病临床表现, 可归属于中医学“骨痿”范畴, 《素问》曰:“骨枯而髓减, 发为骨痿。”肾主骨生髓, 肾精不足, 骨髓生化乏源, 则骨骼失养, 逐渐发展成骨痿。若先天禀赋不足或年老体虚, 以致肾气亏损, 肾精不足, 髓失所养, 髓空骨软, 则发为本病。肾精不足是导致 PMOP 的直接病因, 肾虚为本, 血瘀为标, 引发一系列临床症状。肾主骨, “骨痿者补肾以治之”, 补

($P<0.05$), 且联合组显著高于强骨胶囊组、唑来膦酸组 ($P<0.05$); CTX、P1NP、TRACP 水平均显著降低 ($P<0.05$), 且联合组显著低于强骨胶囊组、唑来膦酸组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不良反应比较

整个用药治疗过程中, 强骨胶囊组未出现不良反应; 唑来膦酸组出现发热 3 例, 关节痛 4 例, 不良反应发生率为 23.3% (7/30); 联合组出现发热 2 例, 关节痛 2 例, 不良反应发生率为 13.3% (4/30)。唑来膦酸组与联合组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。以上不良反应, 未做任何处理, 患者均可自行缓解。

肾强骨、活血化瘀是中医药治疗骨质疏松的基本治则。临床研究^[8-9]也证实, 补肾法治疗骨质疏松具有确切疗效。强骨胶囊主要成分为骨碎补总黄酮, 具有补肾强骨、活血止痛的功效, 可用于 PMOP 的治疗^[10]。现代药理学研究^[11]表明, 骨碎补可促进骨细胞分化、增殖, 加速骨形成, 同时使骨髓间充质干细胞向成骨细胞增殖、分化, 并抑制骨细胞凋亡, 从而改善骨密度, 促进骨形成, 还具有抗炎、镇痛的作用。CTX、TRACP 是骨抑制指标, 在骨吸收抑制剂治疗骨质疏松症过程中, BTMs 有助于了解病情进展, 评估药物疗效, 反映患者治疗依从性。OC、P1NP 属骨形成标志物, 能够很好地评估成骨细胞状态、活性, 从而评价药物疗效。本项研究结果显示, 3 组患者治疗后 VAS 评分及 CTX、P1NP、TRACP 水平均较治疗前明显降低, 且联合组显著低于强骨胶囊组、唑来膦酸组; 3 组患者治疗后 BMD、OC 水平均较治疗前明显升高, 且联合组显著高于另外 2 组。表明在缓解疼痛症状、改善成骨细胞、促进骨形成方面, 中西医结合即强骨胶囊联合唑来膦酸治疗的临床疗效优于单独用药的情况。在不良反应方面, 强骨胶囊组未出现不良反应, 唑来膦酸组与联合组偶见低热、关节痛, 未予特殊处理, 患者均可自行缓解; 说明联合用药并未增加不

良反应,临床应用安全性较高。

当然本研究也有不足的地方,骨质疏松的防治是一项需要长时间序贯治疗的过程^[12],受很多因素的影响,如饮食结构、运动、内科疾病等,这些影响因素是难以取得完全一致的;本次研究设定治疗时间为 1 年,治疗后各项指标改善均取得了满意效果,但远期疗效尚待随访后以进一步研究。

综上所述,强骨胶囊联合唑来膦酸治疗 PMOP 可显著缓解患者疼痛,升高 BMD 水平,改善骨代谢指标,临床疗效确切,值得推广使用。

参 考 文 献

- [1] 汤淑女,尹香君,余卫,等. 中国 40 岁及以上绝经后女性骨质疏松症患病率及其影响因素研究[J]. 中华流行病学杂志,2022,43(4):509-516.
- [2] 高辉,徐苓. 强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症、骨量减少的疗效及安全性评价[J]. 中国骨质疏松杂志,2011,17(8):727-730.
- [3] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗骨质疏松症临床应用指南(2021 年)[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(4):393-404.
- [4] 马勇,司誉豪,徐力立,等. 强骨胶囊与维生素 D 对骨质疏松性骨折患者治疗有效性及安全性的系统评价[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(9):1218-1223,1249.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017 版)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-444.
- [6] 代月娥,刘柳,文传兵,等. 唑来膦酸对女性骨质疏松病人的疗效观察及对骨代谢物的影响[J]. 中国疼痛医学杂志,2019,25(1):62-65.
- [7] 杨志新,杨磊,钱阳晶. 唑来膦酸对骨质疏松患者骨痛、骨密度和血清骨代谢标志物的影响[J]. 解放军医药杂志,2017,29(4):85-88.
- [8] 陈泰弘,李荣. 补肾活血法治疗绝经后骨质疏松症的 Meta 分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(2):205-213.
- [9] 刘保新,张鑫,蔡迎峰,等. 补肾活血方治疗绝经后骨质疏松症临床研究[J]. 山东中医杂志,2022,41(7):733-737.
- [10] 谢雁鸣,刘垲,姜俊杰,等. 绝经后骨质疏松症中医临床实践指南(征求意见稿)[J]. 中国中药杂志,2021,46(22):5992-5998.
- [11] 谌顺清,梁伟,张雪妹,等. 骨碎补化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2021,46(11):2737-2745.
- [12] 李梅,章振林,夏维波. 骨质疏松症药物治疗的必由之路:长程序贯治疗[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2021,14(5):441-446.

(收稿日期:2022-10-05)

· 科技人物 ·

秦 川 1959 年 10 月生,女,汉族,山东青岛人,中共党员。现任中国医学科学院医学实验动物研究所所长,教授。

主要从事实验病理学研究。曾主持重大专项、国家 863 计划等国家级项目 20 余项,创建了比较医学学科,创建了传染病动物模型体系,评价了全球首批 SARS 疫苗、甲流疫苗、手足口病疫苗、H7N9 疫苗,保障了 700 余个科研项目实施,被誉为“比较医学引领者”。发表 SCI 论文 80 余篇,出版专著 14 部,获得专利 10 项。

曾获全国创新争先奖、“全国三八红旗手”称号。曾任传染病防治重大专项实验动物技术平台项目负责人。