

· 临床研究 ·

仙灵骨葆胶囊治疗糖皮质激素性骨质疏松症的临床疗效观察

吴剑静¹, 温利平², 吴云刚¹, 沈权¹, 韩艳¹

(温州医学院附属第一医院, 浙江 温州 325000; 2.温州医学院附属第二医院)

【摘要】 目的:评价仙灵骨葆胶囊对糖皮质激素性骨质疏松症的临床疗效。方法:自 2005 年 6 月至 2007 年 8 月,将 50 例骨质疏松患者随机分为治疗组和对照组。在应用糖皮质激素治疗的同时治疗组给予仙灵骨葆胶囊口服,对照组给予骨化三醇与钙尔奇 D 口服。在治疗前、后评价中医证候积分,应用双能 X 线吸收法测定腰椎和股骨近端的骨密度,观察有关骨代谢指标,包括血全段甲状旁腺素、骨钙素、血钙、血磷以及尿钙和尿磷的变化及不良反应等。结果:治疗 6 个月后,两组患者的中医证候积分下降,每组治疗前后比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$),而且治疗组较对照组下降明显 ($P<0.05$)。腰椎和股骨近端骨密度均升高,每组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组血骨钙素较治疗前下降 ($P<0.05$),而组间无明显差异。对照组治疗后血钙较治疗前升高 ($P<0.05$),与治疗组治疗后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组患者血全段甲状旁腺素、尿钙和血、尿磷治疗前后及组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组治疗过程中曾出现高钙血症 1 例。结论:两组药物在防治糖皮质激素所致骨质疏松症方面均有很好的临床效果,但仙灵骨葆胶囊疗效更为显著。

【关键词】 骨密度; 糖皮质激素; 骨化三醇; 骨质疏松; 中药疗法

Effects of Xianling Gubao capsules (仙灵骨葆胶囊) for the treatment of bone loss induced by glucocorticoid WU Jian-jing*, WEN Li-ping, WU Yun-gang, SHEN Quan, HAN Yan*. The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To study the clinical effects of Xianling Gubao capsules (仙灵骨葆胶囊) for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Methods:** From 2005.6 to 2007.8, 50 patients with primary glomerulonephritis treated with glucocorticoids were divided into two groups randomly. The treatment group were dealt with Xianling Gubao capsules (仙灵骨葆胶囊), and the control group with calcitriol and Caltrate D 600. TCM Synrdome integral before and after treatment were estimated. And the bone mineral density (BMD) of lumbar spine and femoral neek was measured by dual-energy X-ray absorptionmetry (DEXA). Osteocalcin, intact parathyroidhormone (IPTH), urine excretion of calcium and phosphorus, serum calcium and phosphorus were detected before and after treatment, and adverse effects were investigated too. **Results:** TCM Synrdome integral in two groups decreased apparently ($P<0.05$), which decreased more apparently in the treatment group than that in control group ($P<0.05$). BMD of lumbar spine and femoral neek increased in two groups ($P<0.05$), but there were no statistical deferences between them ($P>0.05$). Serum osteocalcin after treatment reduced significantly in two groups ($P<0.05$) compared with pre-treatment, but there were no statistical deferences between the treatment and the control group ($P>0.05$). In the control group, serum calcium after treatment increased significantly ($P<0.05$), but there were no statistical deferences compared with the treatment group ($P>0.05$). There were no statistical deferences in intact parathyroidhormone, urine excretion of calcium and phosphorus, serum phosphorus in the treatment and the control group before and after therapy. **Conclusion:** Both the treatment group and the control group have clinical effects in prevention and treatment of GC-induced osteoporosis, but the treatment group has more remarkable therapeutic effect and less adverse effects.

Key words Bone density; Glucocorticoids; Calcitriol; Osteoporosis; Treatment with Chinese herbs

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2009, 22(3): 193-195 www.zggszz.com

目前防治骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 的药物以西药为主,如雌激素、双磷酸盐、降钙素等,但并不能从根本上逆转疾

病,且存在不良反应大、价格昂贵、不能持久应用等问题。一些初步的临床实验观察提示,中医药治疗骨质疏松症与西药相比有其明显的特点和优势。本研究采用补肾健骨中药制剂仙灵骨葆胶囊防治糖皮质激素 (GC) 诱发 OP,通过观察患者骨

通讯作者:吴剑静 E-mail:wjj@medmail.com.cn

密度及骨代谢相关指标的变化评价其效果。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2005 年 6 月至 2007 年 8 月在门诊及住院需长期使用糖皮质激素,病情稳定,经定量 CT(QCT)骨密度检查(BMD)诊断为骨质疏松患者 50 例,其中原发性肾脏疾病 33 例,系统性红斑狼疮 17 例。均使用最低有效剂量糖皮质激素治疗原发病,观察治疗期间每例患者均服用每日剂量大于 5 mg 强的松或相对等的其他糖皮质激素。

1.2 分组方法 按就诊顺序将病例分为仙灵骨葆治疗组和骨化三醇与钙尔奇 D 对照组各 25 例,治疗前两组患者的性别、年龄、体重指数(BMI)、中医证候病情及服用激素时间等一般资料经统计学处理无显著差异,均为 $P>0.05$ 。见表 1。

表 1 两组患者治疗前一般情况比较($\bar{x}\pm s, n=25$)

Tab.1 Comparison of general conditions between two groups before treatment($\bar{x}\pm s, n=25$)

项目	治疗组	对照组	t 或 χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	39.71 \pm 7.53	37.92 \pm 8.41	0.793	0.432
性别(男/女)	14/11	12/13	0.321	0.571
体重指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	20.75 \pm 4.85	21.25 \pm 3.78	0.407	0.686
中医证候病情(轻/中/重)	12/9/4	10/10/5	0.346	0.841
激素服用时间($\bar{x}\pm s$,年)	5.65 \pm 3.12	5.85 \pm 2.96	0.233	0.817

病例纳入标准:①西医诊断标准,为有长期使用糖皮质激素的病史。骨密度检查根据 WHO 推荐的标准,即 T 值低于正常青年人的平均值(即骨峰值)1 个标准差(SD),但在 2.5 个标准差以上为骨量减少;T 值低于正常青年人的平均值 2.5 个标准差;②中医诊断标准,参照《中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则》^[1]。

排除因其他疾病或其他药物引起的继发性骨质疏松症。除外既往有上消化道疾病如消化性溃疡、食管炎和消化不良等病史,肝肾功能不良的患者,除外过去 3 个月内曾使用过激素替代疗法、降钙素及二膦酸盐者。

1.3 治疗方法 在应用糖皮质激素治疗同时,治疗组给予仙灵骨葆胶囊(贵州同济堂制药有限公司),每次 3 粒,每日 2 次;对照组给予骨化三醇胶囊(上海罗氏制药有限公司)0.25 μ g+钙尔奇 D 片(惠氏制药有限公司)600 mg,每日 1 次,晨起口服。以下检测均在入选时及治疗后 6 个月检测。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 中医证候计分法 参照《中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则》的方法,将腰脊疼痛、腰膝酸软 2 个主症和脊背叩痛、下肢痿软、不能持重、眩晕耳鸣 4 个次症分别分为 4 个等级,分别按主症 0、2、4、6,次症 0、1、2、3 的权重进行计分,各项计分之之和即为中医证候计分。

1.4.2 疗效判定标准 采用《中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则》的标准。骨质疏松症疗效评定标准:显效,疼痛症状完全消失,骨密度检查显示骨密度增加;有效,症状明显缓解,骨密度检查显示骨密度未有任何变化;无效,和治疗前相比较,各方面均无改善。

1.4.3 中医证候疗效判定标准 临床痊愈:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:临床症状、体征

明显改善,证候积分减少 70%~95%;有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 30%~70%;无效:临床症状、体征无明显改善,证候积分减少 $<30\%$ 。

1.4.4 血生化指标 血清甲状旁腺素(PTH)及骨钙素(BGP)的检测应用放免法;血钙、血磷、24 h 尿钙、磷的检测应用全自动生化分析仪。

1.4.5 骨密度测定 采用美国 LUNAR 公司 DPX-L 型双能 X 线骨密度仪,治疗前后对受试者腰椎及股骨近端(包括股骨颈、Ward 三角、大转子)进行 BMD 测定。

进行药物治疗的同时,要求所有患者低盐、低脂膳食,多食乳制品、豆制品、虾类等,通过饮食增加元素钙摄入。戒掉生活不良习惯,如饮酒、饮浓咖啡、饮浓茶、饮碳酸饮料、吸烟等。适当日照每天超过 0.5 h(狼疮患者不宜),进行适当的体育锻炼,可以采用走路、跑步或爬楼梯等各种形式,每天 0.5 h。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 10.0 统计软件。治疗前、后各指标比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验。

2 治疗结果

2.1 两组患者疗效分析 根据疗效标准,治疗组显效 10 例,有效 8 例,无效 7 例;对照组显效 8 例,有效 9 例,无效 8 例,两组比较, $P=0.623>0.05$,差异无统计学意义($P>0.05$),说明两组临床疗效相当。

2.2 两组患者中医证候积分治疗前后比较 见表 2。两组患者治疗后中医证候总积分较治疗前均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);同时治疗组治疗后中医证候积分下降,与对照组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$),可见治疗组对中医证候的改善优于对照组。其中治疗组治疗后主症腰脊疼痛、腰膝酸软及次症脊背叩痛、眩晕耳鸣证候积分明显下降,与对照组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$),但次症下肢痿软、不能持重证候积分与对照组治疗后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 治疗前后生化指标比较 两组患者治疗后骨钙素(BGP)水平较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),组间比较差异无统计学意义;对照组治疗后血钙升高,与治疗前比较差异有统计学意义,与治疗组治疗后比较差异有统计学意义, $P<0.05$ 。两组治疗后血清 PTH、血磷和 24 h 尿钙、磷的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 治疗前后 BMD 值比较 治疗前两组腰椎 BMD 值差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组腰椎、股骨颈 BMD 值均有增加,与治疗前比差异有统计学意义($P<0.05$),但 A、B 组腰椎 BMD 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.5 不良反应 使用骨化三醇与钙尔奇 D 治疗 GC 诱发 OP 的过程中,出现腹痛、腹泻、便秘、恶心、呕吐不适等消化道症状 3 例,出现高钙血症 1 例。而服用仙灵骨葆胶囊所有患者中仅有 1 例出现腹痛、恶心等症状。

3 讨论

本研究发现,治疗后两组患者骨质疏松症状和体征均有明显改善,但治疗组治疗后中医证候总积分改善优于对照组,说明两组药物均有良好的临床疗效,但仙灵骨葆在改善骨质疏松中医证候方面效果更佳。腰、股骨近端 BMD 值较治疗前

表 2 两组患者中医证候积分治疗前后变化比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of TCM syndrome integral between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

症状体征	治疗组(n=25)		对照组(n=25)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰脊疼痛	3.12±1.67	0.93±0.85 ^{●▲}	2.98±1.52	1.38±0.72 [●]
腰膝酸软	2.63±1.25	0.94±0.65 ^{●▲}	2.45±1.23	1.39±0.73 [●]
脊背叩痛	1.81±0.76	0.57±0.48 ^{●▲}	1.75±0.85	0.86±0.45 [●]
下肢痿软	2.03±0.54	1.65±0.72 [●]	2.12±0.64	1.78±0.35 [●]
不能持重	1.51±0.35	0.48±0.65 [●]	1.68±0.42	0.71±0.75 [●]
眩晕耳鸣	1.12±0.55	0.73±0.58 ^{●▲}	1.18±0.65	1.08±0.55
证候总积分	12.22±3.24	5.30±3.16 ^{●▲}	12.16±3.75	7.20±3.25 [●]

注:●与本组治疗前比较, P<0.05;▲与对照组治疗后比较, P<0.05, 下同

Note:●Compared with pretreatment, P<0.05;▲Compared with control group after treatment, P<0.05. Follows the same

表 3 两组患者治疗前后骨代谢指标的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of index of bone metabolism between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	时间	血 PTH(pg/ml)	BGP(μg/L)	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	24 h 尿钙(mmol/L)	24 h 尿磷(mmol/L)
治疗组	25	疗前	43.65±21.42	5.86±2.36	2.43±0.25	1.21±0.27	8.75±3.74	14.46±6.65
		疗后	41.63±15.75	4.08±2.15 [●]	2.52±0.21 [▲]	1.33±0.35	9.03±4.95	13.75±5.78
对照组	25	疗前	45.44±21.35	6.15±1.43	2.35±0.22	1.24±0.26	8.23±4.82	15.46±5.66
		疗后	46.14±18.70	3.85±0.56 [●]	2.65±0.21 [●]	1.35±0.33	7.25±3.45	13.15±5.35

表 4 两组患者治疗前后骨密度的变化($\bar{x}\pm s$, mg/cm³)

Tab.4 Comparison of BMD between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, mg/cm³)

组别	例数(例)	时间	腰椎 BMD	股骨近端 BMD
治疗组	25	疗前	78.2±11.85	65.1±9.25
		疗后	82.8±12.9 ^{●▲▲}	70.4±10.9 ^{●▲▲}
对照组	25	疗前	78.6±10.95	64.8±8.5
		疗后	83.15±11.85 [●]	71.2±9.75 [●]

注:▲▲与对照组治疗后比较, P>0.05

Note:▲▲Compared to control group after treatment, P>0.05

均有提高,但两组间无显著差异,说明两组治疗后均提高患者腰椎、股骨近端的 BMD,从而降低骨质疏松骨折的发生率。骨形成指标血 BGP 在治疗后均明显下降,但两组间无显著差异,提示由于糖皮质激素对骨的形成具有抑制作用,导致 BGP 下降而治疗组与对照组药物均不能逆转此作用。治疗后对照组血 Ca 高于治疗组,说明服用骨化三醇与钙尔奇 D 可以促进血 Ca 升高,这与其药理作用相符。治疗前后两组血甲状旁腺素、血磷、尿钙、尿磷的变化均不明显,说明应用糖皮质激素的患者对上述指标影响不明显。可见,两组药物在防治 GC 所致 OP 方面均有很好的临床效果,但仙灵骨葆胶囊疗效更为显著且不良反应小。

目前仙灵骨葆胶囊组合物中有多味已被研究证实具有治疗 OP 的作用。淫羊藿水提物及其总有效部位对去势及应用维 A 酸、肾上腺皮质激素及羟基脲造成的大鼠 OP 模型,均有一定的预防和治疗作用,其机制与改善骨代谢,调节体内酶和激素的水平,促进蛋白质合成、核酸代谢及增强下丘脑-垂体-性腺轴及肾上腺轴、胸腺轴等分泌系统的功能有关^[2]。续

断提取液能使去卵巢大鼠骨量明显增加,骨结构明显改善,其疗效是由于抑制骨吸收与骨形成,降低骨高转换率^[3]。补骨脂具有较弱雌激素样作用,其丙酮提取物的非极性部分能增加大鼠骨强度,提高血中无机磷酸盐水平。体外实验表明,补骨脂的乙醇粗提物、醋酸乙酯萃取部位及其中的单体黄酮补骨脂宁和补骨脂甲素均能促进成骨样细胞 UMR106 增殖和分化^[4]。丁寅等^[5-6]报道了丹参注射液有促进小鼠成骨细胞样细胞 MC3T3-E1 的 ALP 活性,并抑制小鼠骨髓培养中破骨细胞的生成。全方补肾益精、调和冲任、强筋骨,以维持机体性激素尤其是雌激素的正常水平。仙灵骨葆胶囊防治骨质疏松的机制可能是通过对机体的全身性、多环节作用来实现的。

参考文献

- [1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社, 2002. 356-360.
- [2] 马慧萍,贾正平,白孟海,等. 淫羊藿总黄酮对大鼠实验性骨质疏松生化学指标的影响. 中国药理学通报, 2003, 19(2): 187.
- [3] 王林, 汪建平. 骨质疏松症的预防和治疗进展. 西北药学杂志, 2003, 18(5): 234-236.
- [4] Xiong Z, Wang D, Xu Y, et al. Osteoblastic differentiation bioassay and its application to investigating the activity of fractions and compounds from Psoralea corylifolia L. Pharmazie, 2003, 58 (12): 925-928.
- [5] 丁寅,相马俊一,山本照子. 丹参对骨髓培养中破骨细胞生成的影响. 实用医学杂志, 1999, 15(1): 10-12.
- [6] 丁寅,相马俊一,山本照子. 丹参对成骨细胞株 MC3T3-E1 细胞碱性磷酸酶活性及 DNA 合成影响的实验研究. 华西口腔医学杂志, 1996, 14(2): 104-108.

(收稿日期:2008-11-10 本文编辑:李为农)