

补肾健骨胶囊联合唑来膦酸注射液和碳酸钙 D3 治疗老年骨质疏松症的临床研究

都 海, 易泽洪, 杨国齐, 刘光勇, 马 俊, 刘建伟, 康兵文, 赵 明, 彭德全, 肖 波
郫县人民医院 骨科, 四川 成都 611730

摘 要: **目的** 探讨补肾健骨胶囊联合唑来膦酸注射液和碳酸钙 D3 片治疗老年骨质疏松症的临床疗效。**方法** 选择 2012 年 5 月—2015 年 1 月在郫县人民医院骨科接受医治的 114 例骨质疏松症患者为研究对象, 所有患者按照治疗方法的不同分为对照组和治疗组, 每组各 57 例。所有患者均口服碳酸钙 D3 片, 1 片/次, 1 次/d。在此基础上对照组静脉滴注唑来膦酸注射液, 5 mg 加入生理盐水 250 mL 中, 1 次/月, 每次滴注不少于 15 min。治疗组在对照组基础上口服补肾健骨胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 12 个月。观察两组患者的临床疗效, 比较骨代谢指标以及骨密度 (BMD)、骨钙素 (BGP)、骨形态发生蛋白 (BMP-2) 及视觉模拟 (VAS) 评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 82.46%、94.74%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血钙 (S-Ca)、血磷 (S-P) 明显增高, 碱性磷酸酶 (ALP) 显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 L2-L4 BMD、股骨颈 BMD、BGP、BMP-2 均明显增加, VAS 评分明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组、治疗组的不良反应发生率分别为 7.02%、8.77%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 补肾健骨胶囊联合唑来膦酸注射液和碳酸钙 D3 片治疗老年骨质疏松症具有较好的临床效果, 可有效增加患者 BMD, 明显改善骨代谢, 减少骨量流失, 值得临床推广应用。

关键词: 补肾健骨胶囊; 唑来膦酸注射液; 碳酸钙 D3; 骨质疏松症

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)04-0521-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.027

Clinical study of Bushen Jiangu Capsules combined with Zoledronic Acid Injection and calcium carbonate D3 in treatment of aged osteoporosis

DU Hai, YI Ze-hong, YANG Guo-qi, LIU Guang-yong, MA Jun, LIU Jian-wei, KANG Bing-wen, ZHAO Ming, PENG De-quan, XIAO Bo

Department of Orthopedics, Pixian County People's Hospital, Chengdu 611730, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Bushen Jiangu Capsules combined with Zoledronic Acid Injection and Calcium Carbonate D3 Tablets in treatment of aged osteoporosis. **Methods** Patients (114 cases) with aged osteoporosis in the Department of Orthopedics of Pixian County People's Hospital from May 2012 to January 2015 were enrolled in this study. According to the different treatment plans, patients were divided into control group (57 cases) and treatment group (57 cases). All patients were *po* administrated with Calcium Carbonate D3 Tablets, 1 tablet/time, once daily. The patients in the control group were *iv* administered with Zoledronic Acid Injection, 5 mg Zoledronic Acid Injection added into normal saline 250 mL, once monthly, and the infusion times were not less than 15 min. The patients in the treatment group were *po* administered with Bushen Jiangu Capsules on the basis of the control group, 4 capsules/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 12 months. After treatment, the efficacy was observed, and bone metabolic markers, BMD, BGP, BMP-2, and VAS scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 82.46% and 94.74%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, S-P and S-Ca in two groups were significantly increased, but ALP was obviously decreased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference

收稿日期: 2016-01-15

作者简介: 都 海 (1982—), 男, 四川简阳人, 主治医师, 研究方向是骨外科疾病的诊疗。Tel: 13408484285 E-mail: duhai285@163.com

between two groups ($P < 0.05$). After treatment, L2-L4 BMD, femoral neck BMD, BGP, and BMP-2 in two groups were significantly increased, but VAS scores were obviously decreased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The incidences of adverse reactions in the control and treatment groups were 8.77% and 7.02%, respectively, but there was no significant difference between two groups. **Conclusion** Bushen Jiangu Capsules combined with Zoledronic Acid Injection and Calcium Carbonate D3 Tablets has clinical curative effect in treatment of aged osteoporosis, can effectively increase BMD, significantly improve the bone metabolism, and reduce the loss of bone mass, which has a certain clinical application value.

Key words: Bushen Jiangu Capsules; Zoledronic Acid Injection; Calcium Carbonate D3 Tablets; aged osteoporosis

骨质疏松症是一种全身骨代谢性疾病, 机体骨骼系统发生退行性病变, 致使骨组织结构破坏, 骨量减少, 进而导致骨脆性增加, 同时也增加了骨折的危险性^[1]。研究表明, 当骨量降低在 12% 以上时, 就会引起不同程度的骨痛, 如果不进行及时有效的治疗, 当骨量丢失超过骨量峰值的 30% 时, 患者就会有随时发生骨折的风险^[2]。因此寻找安全、有效地治疗骨质疏松症的方案对减轻患者痛苦、降低致残率以及提高患者生活质量有重要意义。当前临床上常用骨吸收抑制类和促进骨形成类药物治疗骨质疏松症, 虽然具有很好的疗效, 但副作用也不容易忽视。补肾健骨胶囊具有滋补肝肾、强筋健骨的功效, 用于骨质疏松症的治疗具有较好的疗效^[3]。碳酸钙 D3 可补充机体所需要的钙元素, 其口服吸收效果好, 主要在肝和脂肪组织中分布, 并在肝和肾脏处代谢为有活性的骨化三醇^[4]。唑来膦酸是一种新的双膦酸盐, 能够对破骨细胞进行直接抑制, 并对成骨细胞的功能具有直接影响, 诱导破骨细胞凋亡, 促进骨质形成^[5]。基于上述药物作用, 本研究对骨质疏松症患者采用补肾健骨胶囊联合唑来膦酸注射液和碳酸钙 D3 治疗, 取得了满意的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2012 年 5 月—2015 年 1 月在郫县人民医院骨科接受医治的 114 例骨质疏松症患者为研究对象, 所有患者均符合骨质疏松症的诊断标准^[6]。其中男 59 例, 女 55 例; 年龄 64~78 岁, 平均年龄 (69.58 ± 6.27) 岁; 病程 2~9 年, 平均病程 (5.71 ± 1.42) 年。

入选标准: 无严重肝肾功能障碍者; 未曾用过本实验药物者; 无自身免疫性疾病者; 非过敏体质者; 排除合并甲亢、甲减、糖尿病等影响骨代谢疾病者; 排除肿瘤和放疗化疗患者; 均签署知情同意书者。

1.2 分组

所有患者按照治疗方法的不同分为对照组和治疗组, 每组各 57 例。对照组男 30 例, 女 27 例; 年龄 65~78 岁, 平均 (69.52 ± 6.27) 岁; 病程 2~9 年, 平均 (5.71 ± 1.32) 年。治疗组男 29 例, 女 28 例; 年龄 64~77 岁, 平均 (69.53 ± 6.25) 岁; 病程 3~8 年, 平均 (5.68 ± 1.35) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

1.3 治疗方法

所有患者均口服碳酸钙 D3 片 (惠氏制药有限公司生产, 规格为每片含钙 600 mg/维生素 D3 125 U, 产品批号 L90024), 1 片/次, 1 次/d。在此基础上对照组静脉滴注唑来膦酸注射液 [瑞士诺华制药有限公司生产, 规格 100 mL : 5 mg (以唑来膦酸无水物计) /支, 产品批号 20120305], 5 mg 加入生理盐水 250 mL 中, 1 次/月, 每次滴注不少于 15 min。治疗组在对照组基础上口服补肾健骨胶囊 (健民药业集团股份有限公司生产, 规格 0.58 g/粒, 产品批号 120208), 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 12 个月。

1.4 观察指标

分别于治疗前后空腹抽取外周静脉血 5 mL, 使用日本 Olympus Au600 全自动化生化分析仪对患者血钙 (S-Ca)、血磷 (S-P) 和碱性磷酸酶 (ALP) 等骨代谢生化指标进行检测; 骨密度 (BMD) 使用 DPX-MD 型骨密度测量仪测量; 骨钙素 (BGP)、骨形态发生蛋白 (BMP-2) 采用酶联免疫法检测。试剂盒均购买于德国罗氏诊断公司。

采用视觉模拟 (VAS) 评分来评价患者疼痛, 即使用一条长约 10 cm 的游动标尺, 一面标有 10 个刻度, 以 0 分为无痛, 10 分为剧痛, 患者自行在直尺上标记^[7]。

1.5 疗效评定^[8]

痊愈: 患者没有响应的临床症状和体征, VAS

评分为0分, BMD明显增加, 功能活动恢复正常; 显效: 患者的临床症状和体征基本上消失, VAS评分为1~5分, BMD明显增加, 功能活动基本恢复正常; 有效: 患者的临床症状和体征较前显著改善, VAS评分为6~8分, BMD部分增加, 功能活动显著改善; 无效: 患者的临床症状、体征、BMD、功能活动与治疗前没有明显变化, 甚至加重, VAS评分大于8分。

1.6 不良反应观察

观察患者疼痛和腹泻、疲劳和肌肉酸痛等不良反应发生情况。

1.7 统计分析

采用SPSS 19.0软件, 连续变量分析使用 t 检验, 率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效的比较

治疗后, 对照组治愈17例, 显效21例, 有效

9例, 总有效率为82.46%; 治疗组治愈23例, 显效27例, 有效4例, 总有效率为94.74%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$), 见表1。

2.2 两组患者骨代谢指标的比较

治疗后, 两组S-P、S-Ca明显增高, ALP显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$), 见表2。

2.3 两组患者BMD、BGP、BMP-2及VAS评分的比较

治疗前两组患者BMD、BGP、BMP-2及VAS评分间均没有明显差别。治疗后, 两组患者L2-L4 BMD、股骨颈BMD、BGP、BMP-2均明显增加, VAS评分明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$), 见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	57	17	21	9	10	82.46
治疗	57	23	27	4	3	94.74*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组患者骨代谢指标的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=57$)

Table 2 Comparison on pulmonary function changes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=57$)

组别	观察时间	S-P/(mmol·L ⁻¹)	S-Ca/(mmol·L ⁻¹)	ALP/(IU·L ⁻¹)
对照	治疗前	2.21±0.33	1.59±0.37	164.43±13.51
	治疗后	1.67±0.37*	1.77±0.31*	113.53±7.65*
治疗	治疗前	2.20±0.32	1.57±0.36	164.47±13.46
	治疗后	1.46±0.35*▲	1.93±0.34*▲	93.38±6.72*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组患者BMD、BGP、BMP-2及VAS评分的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=57$)

Table 3 Comparison on BMD, BGP, BMP-2, and VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=57$)

组别	观察时间	L2-L4 BMD/(g·m ⁻³)	股骨颈BMD/(g·m ⁻³)	BGP/(μg·L ⁻¹)	BMP-2/(ng·L ⁻¹)	VAS评分/分
对照	治疗前	0.65±0.15	0.65±0.14	31.37±3.43	63.78±7.52	6.28±1.35
	治疗后	0.74±0.13*	0.78±0.16*	34.68±4.35*	76.47±7.68*	2.89±0.33*
治疗	治疗前	0.64±0.14	0.63±0.13	31.35±3.41	63.76±7.45	6.26±1.37
	治疗后	0.86±0.12*▲	0.82±0.17*▲	37.86±4.32*▲	82.53±8.74*▲	1.35±0.27*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组患者不良反应发生情况的比较

在治疗过程中,对照组有2例出现肌肉酸痛,2例疲劳,不良反应发生率为7.02%;治疗组有1例出现肌肉酸痛,2例腹泻,2例疲劳,不良反应发生率为8.77%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

骨质疏松症多发生于绝经后的妇女和老年人,随着人体年龄的不断增加,机体内分泌就会发生紊乱、骨代谢失调等因素会使体内单位体积的骨量逐渐减少,骨小梁之间的间隙不断增加,骨基质逐渐减少,使得骨强度逐渐减低^[9]。骨质疏松症临床上常以沿脊柱两旁扩散的腰痛为主要表现,给患者的日常生活带来极大影响。当前临床上多倡导联合用药进行治疗。而钙是维持机体神经、肌肉、骨骼以及细胞膜和毛细血管通透性必不可少的因素,因此给予补充维生素D使其参与机体钙、磷的代谢过程,对于促进骨质形成具有重要意义^[10]。

目前临床上常用碳酸钙D3来补充机体所需要的钙元素,其口服吸收效果好,药物主要在肝和脂肪组织中分布,并在肝和肾脏处代谢为有活性的骨化三醇^[4]。唑来膦酸是一种新的能够特异性作用于骨的双膦化合物,对矿化骨骼有很高的亲和力,能够选择性地作用于骨骼,促进骨质形成。有关研究表明,唑来膦酸可以直接抑制破骨细胞,诱导破骨细胞凋亡,还可以与骨相互结合来阻断破骨细胞对矿化骨以及软骨的吸收。当其进入骨细胞后,就可在骨吸收活跃的部位聚集,对FPP合成酶进行直接抑制,通过对破骨细胞蛋白合成进行抑制,诱导破骨细胞凋亡^[5, 11]。补肾健骨胶囊是由熟地黄、山茱萸(制)、山药、狗脊、淫羊藿、当归、泽泻、牡丹皮、茯苓、牡蛎(煅)组成的中药制剂,具有滋补肝肾、补血活血、强筋健骨及收敛固精等功效^[12]。基于上述药物作用,本研究对骨质疏松症患者采用补肾健骨胶囊联合唑来膦酸注射液和碳酸钙D3治疗,取得了满意的临床疗效。

本研究,治疗组的总有效率为94.74%,明显比对照组高(82.46%)。与治疗前比较,两组患者S-P、S-Ca均明显增高,ALP明显降低($P<0.05$)。与治疗前比较,两组患者腰椎L2-L4 BMD、股骨颈

BMD、BGP以及BMP-2均明显增加,而VAS评分则明显降低($P<0.05$)。说明补肾健骨胶囊联合唑来膦酸注射液和碳酸钙D3治疗老年骨质疏松症疗效确切。

总之,补肾健骨胶囊联合唑来膦酸注射液和碳酸钙D3治疗老年骨质疏松症具有较好的临床效果,可有效增加患者BMD,明显改善骨代谢和骨转换状态,减少骨量流失,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陶国权,刘忠厚.老年性骨质疏松[M].北京:北京科学技术出版社,1998:535-543.
- [2] 杨红云,塔拉,崔秀梅,等.骨质疏松症中医辨证分型与治疗[J].现代中西医结合杂志,2012,21(19):2123-2124.
- [3] 王建.中医学概论[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2007:159-172.
- [4] 伍汉文,邓小戈,王艳林.钙与骨代谢和骨质疏松症的关系[J].湖南医科大学学报,1998,23(3):261-264.
- [5] 张青,赵蓓初,李建力.唑来膦酸的药理作用及临床应用[J].实用临床医药杂志,2006,10(7):132-134.
- [6] 中国老年学学会骨质疏松委员会“骨质疏松诊断标准”学科组.中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)[J].中国骨质疏松杂志,2000,6(1):1-3.
- [7] 曹卉娟,邢建民,刘建平.视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用[J].中医杂志,2009,50(7):600-602.
- [8] 中华人民共和国卫生部.中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:356-360.
- [9] Ziller V, Kostev K, Kyvernitakis I, et al. Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis--analysis using a large scale, representative, longitudinal German database[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012, 50(5): 315-322.
- [10] Belaya Z E. Should we really compare absolute risk reduction in different trials on osteoporosis: comment on the article by Ringe JD and Doherty JG[J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(12): 1669-1671.
- [11] 张健,张文怡,任媛媛.唑来膦酸对体外破骨细胞性骨吸收影响的研究[J].口腔颌面修复学杂志,2009,10(6):331-334.
- [12] 丁桂芝,周勇,李榕,等.补肾法对骨质疏松大鼠骨代谢影响的作用机理探讨[J].中国中医骨伤科,1995,3(3):1-4.