

左归丸联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

魏圣青

武汉市中医医院 骨科, 湖北 武汉 430014

摘要: **目的** 观察左归丸联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效。**方法** 选取2014年2月—2016年2月在武汉市中医医院确诊的绝经后骨质疏松症患者152例,随机分为对照组和治疗组,每组各76例。对照组患者于早餐前30 min凉开水口服阿仑膦酸钠肠溶片,1片/次,1次/d;治疗组患者在对照组的基础上口服左归丸,9 g/次,2次/d。两组患者均连续治疗3个月。比较两组患者治疗前后临床疗效、骨密度变化,以及血清碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)和1,25-(OH)₂D₃水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为76.32%和92.11%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者腰L2~L4、双髋、右侧股骨颈的骨密度均较治疗前显著升高,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者骨密度指标显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者ALP、1,25-(OH)₂D₃均显著升高,BGP显著降低,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组ALP、1,25-(OH)₂D₃和BGP水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 左归丸联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松患者比单用阿仑膦酸钠治疗的临床效果优势明显,且不良反应较轻,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 左归丸;阿仑膦酸钠肠溶片;绝经后骨质疏松症;临床效果;骨密度;碱性磷酸酶;骨钙素

中图分类号: R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)06-1048-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.020

Clinical study on Zuogui Pills combined with alendronate sodium in treatment of postmenopausal osteoporosis

WEI Sheng-qing

Department of Orthopedics, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Zuogui Pills combined with alendronate sodium in treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Patients (152 cases) with postmenopausal osteoporosis in Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine from February 2014 to February 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 76 cases. Patients in the control group were *po* administered with Alendronate Sodium Enteric-coated Tablets with cold boiled water 30 min before breakfast, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Zuogui Pills on the basis of the control group, 9 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, clinical efficacy, bone mineral density, ALP, BGP, and 1,25-(OH)₂D₃ in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 76.32% and 92.11%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the bone mineral density of waist L2 to L4, bilateral hip, and right femoral neck in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the bone mineral density in the treatment group was significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ALP and 1,25-(OH)₂D₃ levels in two groups were significantly increased, BGP was significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the levels of ALP, 1,25-(OH)₂D₃ and BGP in treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical effect of Zuogui Pills combined with alendronate sodium is more obvious than only alendronate sodium therapy in treatment of postmenopausal osteoporosis with mild adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Zuogui Pills; Alendronate Sodium Enteric-coated Tablets; postmenopausal osteoporosis; clinical effect; bone mineral density; ALP; BGP

收稿日期: 2017-01-10

作者简介: 魏圣青 (1979—), 男, 主治医师, 主要从事骨科方面疾病研究。Tel: 13607179730 E-mail: 9017812@qq.com

随着年龄增长,绝经后女性容易引起骨质疏松症,其发病原因为雌激素缺乏导致低骨量和骨脆性增强,且发病率高达 40%^[1-2]。该病常会发生骨折后的骨痛、骨骼变形,严重影响中老年女性的生活质量。目前,骨质疏松症的治疗药物主要包括抗骨吸收药物和骨形成促进剂,前者包括降钙素、雌激素及二膦酸盐类等,后者有甲状旁腺激素多肽类,以及其他药物,如钙制剂和促进钙吸收剂^[3]。阿仑膦酸钠通过抑制破骨细胞微骨形成和破骨细胞的活性,诱导破骨细胞凋亡,使骨的形成超过骨吸收,从而增加骨密度,改善患者临床症状^[4]。中医认为骨质疏松症多肾虚、气血不足,治疗应补肾活血化痰^[5]。目前治疗骨质疏松症中药方剂多在六味地黄丸、左归丸等基本方基础上形成。左归丸具有滋阴补肾的功效,为临床治疗骨质疏松的常用药物之一,具有抑制破骨细胞的分化、干扰 TGF- β /Smad 信号通路、抑制成骨细胞 IL-1、IL-6 表达而发挥抗骨质疏松作用^[6]。近年来,研究报道显示中西药联合治疗骨质疏松症患者临床疗效较好且不良反应少^[7]。本研究对 2014 年 6 月—2016 年 6 月在武汉市中医医院就治并确诊的绝经后骨质疏松患者给予左归丸联合阿仑膦酸钠治疗,取得较好的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

纳入 2014 年 2 月—2016 年 2 月在武汉市中医医院门诊和住院治疗的绝经后骨质疏松 152 例,所有患者均符合中国老年学学会骨质疏松委员会关于骨质疏松症的诊断标准^[8],且经测量骨密度(BMD)后,BMD 均低于绝经前 1.5 个或以上标准差。患者年龄 48~73 岁,平均年龄(54.3 $\pm$ 4.2)岁;病程 1~7 年,平均病程(5.8 $\pm$ 2.7)年。

纳入标准:(1)患者均为原发性骨质疏松,绝经期均超过 1 年;(2)符合中国人骨质疏松症建议诊断标准;(3)入选患者均签署知情同意书。

排除标准:(1)继发性骨质疏松患者;(2)严重心血管疾病、恶性肿瘤或其他严重疾病患者;(3)残疾、其他原因导致骨骼畸形、丧失劳动力患者;(4)受试前 3 个月内曾服用影响骨代谢的药物;(5)因疾病或其他原因禁止使用该研究药物者。

1.2 药物

阿仑膦酸钠肠溶片由石药集团欧意药业有限公司生产,含阿仑膦酸 10 mg/片,产品批号 20140113;左归丸由仲景宛西制药股份有限公司生产,规格 0.1

g/粒,产品批号 6140123。

1.3 分组与治疗方法

152 例患者随机分为对照组和治疗组,每组各 76 例,其中对照组年龄 49~72 岁,平均年龄(55.2 $\pm$ 3.8)岁,病程 1~6.8 年,平均病程(5.7 $\pm$ 2.5)年。治疗组年龄 48~73 岁,平均年龄(53.8 $\pm$ 2.9)岁,病程 1.2~7 年,平均病程(5.9 $\pm$ 3.1)年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者于早餐前 30 min 凉开水口服阿仑膦酸钠肠溶片,1 片/次,1 次/d;治疗组患者在对照组基础上口服左归丸,9 g/次,2 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.4 疗效判定标准^[9]

显效:BMD 增加明显,腰背疼痛症状明显好转或消失;有效:BMD 轻度增加,腰背疼痛症状缓解;无效:BMD 保持不变或下降,腰背疼痛症状无变化甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

应用 DPX-L 型双能 X 线骨密度仪测量治疗前后患者腰 L2~L4、双髋、右侧股骨颈密度;观察治疗前后两组患者血清碱性磷酸酶(ALP)及血清骨钙素(BGP),1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 水平,ALP 采用对硝基磷酸动力学法测定,BGP、1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 采用酶联免疫吸附剂测定。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗过程胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹泻等不良反应情况,治疗后 1 个月内对患者肝肾功能,血常规、尿常规进行检查评估。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组显效 26 例,有效 32 例,无效 18 例,总有效率为 76.32%;治疗组显效 38 例,有效 32 例,无效 6 例,总有效率为 92.11%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者骨密度比较

治疗后,两组患者腰 L2~L4、双髋、右侧股骨颈的 BMD 均较治疗前显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者

BMD 升高程度显著优于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 ALP、BGP 和 25-(OH)₂D₃ 比较

治疗后, 两组 ALP、1,25-(OH)₂D₃ 均较治疗前

显著升高, BGP 较治疗前显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 ALP、1,25-(OH)₂D₃ 和 BGP 水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	76	26	32	18	76.32
治疗	76	38	32	6	92.11*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on bone density between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	腰椎 L2-L4 骨密度/(g·cm ⁻²)		双髋骨密度/(g·cm ⁻²)		右侧股骨颈骨密度/(g·cm ⁻²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	76	0.64±0.12	0.73±0.13*	0.60±0.09	0.66±0.09*	0.65±0.11	0.68±0.12*
治疗	76	0.65±0.12	0.82±0.14*▲	0.62±0.11	0.75±0.13*▲	0.64±0.09	0.73±0.13*▲

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 ALP、BGP、1,25-(OH)₂D₃ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on ALP, BGP, and 1,25-(OH)₂D₃ between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ALP/(U·L ⁻¹)		BGP/(ng·mL ⁻¹)		1,25-(OH) ₂ D ₃ /(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	76	64.08±11.87	69.43±12.21*	16.12±2.09	13.08±1.84*	12.13±3.76	16.54±4.01*
治疗	76	63.98±12.01	80.02±14.34*▲	15.98±2.14	10.02±1.26*▲	11.98±3.85	20.21±4.18*▲

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

治疗过程中对照组患者发生 5 例胃肠道相关不良反应, 发生率为 6.6%; 治疗组患者发生 6 例, 发生率为 7.9%, 两组比较差异无统计学意义。两组患者血常规、尿常规均无明显异常, 肝肾功能也无明显异常。

3 讨论

骨质疏松的女性患者中绝大部分发生在绝经后, 常见症状为骨痛、骨畸形、骨折, 可导致劳动能力下降, 严重影响着患者的日常生活和身心健康^[10]。阿仑膦酸钠是骨吸收抑制剂类治疗骨质疏松药。药理研究表明: 阿仑膦酸钠通过诱导成骨细胞分泌抑制因子抑制消灭破骨细胞从而抑制骨吸收; 具有亲和磷酸钙作用, 通过吸附于骨组织中羟基磷灰石结晶可抑制结晶前体物质形成, 增加骨密度, 维持骨结

构^[11]; 阿仑膦酸钠能增加碱性磷酸酶活性从而促进骨基质矿化^[12]。汪冉等^[13]对阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松患者临床疗效进行研究, 表明阿仑膦酸钠能改善患者疼痛症状, 增加骨密度, 同时具有不良反应轻的优点, 同时本文也指出阿仑膦酸钠为治疗绝经后妇女的首选治疗骨质疏松药物。

中医认为骨质疏松症属“骨痿”范畴, 主要因肾精亏损, 气血津液不足, 筋骨失于濡养致筋弛骨痿, 从而导致骨质疏松症^[5]。黄颀慈等^[7]等发现, 以六味地黄丸、左归丸等为基本组方, 在此基础上取舍而成为中医治疗主要方案。故本研究在阿仑膦酸钠治疗基础上加用左归丸以滋补肝肾、活血化瘀。左归丸方中以熟地黄为君药, 甘温滋补, 滋肾填精; 同时佐山茱萸补益肝肾、枸杞子益精血、龟板胶、菟丝子等阳中求阴、补肝肾, 强筋骨, 滋补肝血^[14]。

药理学表明,左归丸的含药血清具有促进 ALP 的表达,提高细胞基质钙化,通过干预细胞外信号调节激酶、转化生长因子和相关蛋白信号通路,从而调节成骨细胞的生长和分化,治疗骨质疏松。左归丸还能够上调或下调成骨细胞中相关蛋白的表达而抑制破骨细胞。另外也有研究表明,对于激素引起的骨质疏松,左归丸能增加成骨细胞活性增加骨量,提高大鼠血清中 BGP 水平^[3]。本研究是对绝经后骨质疏松患者在服用钙尔奇的基础上给予左归丸联合阿仑膦酸钠治疗,治疗总有效率为 92.11%,并且能显著改善患者的腰椎 L2-L4、双髋、右侧股骨颈三项骨密度,同时改善血清 ALP、BGP、1,25-(OH)₂D₃水平。绝经后骨质疏松属于原发性骨质疏松,本研究表明对于原发性骨质疏松患者给予滋阴补肾作用的左归丸,提高单用阿仑膦酸钠的治疗效果,治疗优势更为明显。

综上所述,化学药物与中药联合使用给绝经后骨质疏松患者提供一种新的治疗思路,优于单一西药治疗。本研究采用左归丸联合阿仑膦酸钠治疗绝经后患者效果较为显著,不良反应较轻,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 835-840.
- [2] 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治指南(2011 年) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [3] 常睿洁. 骨质疏松症的中西药治疗进展 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(13): 1498-1503.
- [4] 边志颖, 刘丽华, 李彩格, 等. 阿仑膦酸钠肠溶片预防和治疗绝经后妇女骨质疏松症的相关研究 [J]. 临床荟萃, 2012, 27(5): 386-389.
- [5] 胡永红, 李丽春, 梁 燕, 等. 中医药治疗肾阳虚型骨质疏松症研究进展 [J]. 河北中医学报, 2012, 27(4): 42-43.
- [6] 关 媛. 左归丸治疗绝经后骨质疏松的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [7] 李晓彤. 中西医结合治疗骨质疏松 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(13): 74.
- [8] 中国老年学学会骨质疏松委员会中医药与骨病学科组. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1023-1028.
- [9] 邱贵兴, 裴福兴, 胡慎明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则) [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8(5): 371-374.
- [10] 谢雁鸣, 宇文亚, 董福慧, 等. 原发性骨质疏松症中医临床实践指南(摘录) [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7): 1886-1890.
- [11] 张殿乙, 李雅男, 张 楠. 特立帕肽联合阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(8): 1231-1235.
- [12] 戴永红, 韩新明, 董明林. 阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨代谢的影响 [J]. 北方药学, 2014, 11(10): 30-31.
- [13] 汪 冉, 赵志芳, 杨永宏, 等. 阿仑膦酸钠肠溶片对绝经后骨质疏松症的疗效观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(3): 273-275.
- [14] 秦 梦, 陈元川, 郭海玲, 等. 左归丸、右归丸对成骨细胞骨硬化蛋白的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2262-2266.