

六味地黄丸联合唑来膦酸治疗妇女绝经后骨质疏松的临床研究

陈思圆¹, 冯柏林¹, 郭伟雄¹, 魏劲松¹, 辛 健^{2*}

1. 广东医科大学附属第一医院 骨科中心, 广东 湛江 524000

2. 山东中医药大学附属医院 脊柱骨科, 山东 济南 250014

摘要: **目的** 探讨六味地黄丸联合唑来膦酸治疗妇女绝经后骨质疏松的临床效果。**方法** 选取2015年6月—2017年1月广东医科大学附属第一医院收治的86例绝经后骨质疏松患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各43例。对照组静脉滴注唑来膦酸注射液, 5 mg/次, 1次/年。治疗组在此基础上口服六味地黄丸, 8丸/次, 3次/d。所有患者均连续治疗12个月。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后视觉模拟(VAS)评分、简明健康状况调查量表(SF-36)评分、腰椎1~4骨质密度(BMD)、全髋关节骨BMD、左侧股骨颈BMD、I型原胶原氨基端前肽(PINP)、 β -胶原降解产物(β -CTX)、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为79.07%、95.35%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组VAS评分、血清PINP、 β -CTX、ALP及BGP水平显著降低, SF-36评分、腰椎1~4 BMD值、全髋关节骨BMD值、左侧股骨颈BMD值显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组VAS评分、血清PINP、 β -CTX、ALP及BGP水平低于对照组, SF-36评分、腰椎1~4 BMD值、全髋关节骨BMD值、左侧股骨颈BMD值高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 六味地黄丸联合唑来膦酸治疗妇女绝经后骨质疏松具有较好的临床疗效, 可有效缓解患者疼痛症状, 增加骨密度, 提高生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 六味地黄丸; 唑来膦酸注射液; 绝经后骨质疏松; 视觉模拟评分; 简明健康状况调查量表评分; 骨质密度; I型原胶原氨基端前肽

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)05-1140-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.030

Clinical study of Liuwei Dihuang Pills combined with zoledronic acid in treatment of postmenopausal osteoporosis in women

CHEN Si-yuan¹, FENG Bo-lin¹, GUO Wei-xiong¹, WEI Jin-song¹, XIN Jian²

1. Centre of Orthopedics, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China.

2. Department of Spinal Bone, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China.

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effects of Liuwei Dihuang Pills combined with zoledronic acid in treatment of postmenopausal osteoporosis in women. **Methods** Patients (86 cases) with postmenopausal osteoporosis in Affiliated Hospital of Guangdong Medical University from June 2015 to January 2017 were randomly divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Zoledronic Acid Injection, 5 mg/time, once yearly. Patients in the treatment group were po administered with Liuwei Dihuang Pills on the basis of the control group, 8 pills/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the VAS score, SF-36 score, lumbar vertebrae 1~4 BMD, total hip bone BMD, left femoral neck BMD, PINP, β -CTX, ALP, and BGP in two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 79.07% and 95.35%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, VAS score, PINP, β -CTX, ALP, and BGP in two groups were significantly decreased, but SF-36 score, lumbar vertebrae 1~4 BMD, total hip bone BMD, left femoral neck BMD were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, VAS score, PINP, β -CTX, ALP, and BGP in the treatment group were lower than those in the control group, but SF-36 score, lumbar vertebrae 1~4 BMD, total hip bone BMD, left femoral neck BMD were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P <$

收稿日期: 2018-01-17

作者简介: 陈思圆, 医师, 主要从事脊柱骨科等方面的研究。E-mail: gdlinwenhua123@163.com

*通信作者 辛 健, 副主任医师, 研究方向: 脊柱创伤、退变性疾病。E-mail: xinjiandocor@126.com

0.05)。 **Conclusion** Liuweidihuang Pills combined with zoledronic acid has significant clinical effect in treatment of postmenopausal osteoporosis in women, and can effectively relieve pain symptoms, also can increase bone density and improve life quality, which has a certain clinical application value.

Key words: Liuweidihuang Pills; Zoledronic Acid Injection; postmenopausal osteoporosis; VAS score; SF-36 score; BMD; PINP;

绝经后骨质疏松属更年期妇女的易发疾病,指由骨组织细胞微结构改变、骨量减少等引起的一种全身骨骼疾病。绝经后妇女因卵巢功能衰退、雌激素水平明显下降,导致骨吸收大于骨形成,继而造成骨量减少、骨骼脆性增加,因此极易发生骨折^[1]。患者临床表现以腰酸背痛、脆性骨折、脊柱变形等为主,具有发病率高、风险性高、病程长等特点,若未及时有效干预,可增加骨折风险,同时由骨折引起的骨骼变形、疼痛等并发症极大影响女性身心健康与生活质量^[2]。临床治疗绝经后骨质疏松以抑制骨吸收药物为主。唑来膦酸为第3代双磷酸盐药物,主要通过强化骨组织结合能力、抗骨吸收等作用,缓解患者临床症状,是当前治疗绝经后骨质疏松的常用药物,但其单一用药效果仍不甚理想^[3]。六味地黄丸属中药复方制剂,由熟地黄、酒萸肉、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻6味中药经现代制药技术生产而来,有滋阴补肾之效,主治骨蒸潮热、腰膝酸软、肾阴亏损之症^[4-5]。因此,本研究对绝经后骨质疏松患者采用六味地黄丸联合唑来膦酸进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年6月—2017年1月广东医科大学附属医院收治的86例绝经后骨质疏松患者,均满足骨质疏松的诊断标准^[6]。其中年龄50~70岁,平均年龄(64.4±3.7)岁;绝经3~17年,平均(8.3±1.8)年;体质指数(BMI)为17.5~27.2 kg/m²,平均(23.5±1.4) kg/m²;病情分级:轻度15例,中度56例,重度15例。

入选标准 (1)均为绝经后女性;(2)年龄50~70岁;(3)绝经时间>2年;(4)腰椎或髋部总量骨密度T值≤-2.5 SD;(5)血钙及肾功能正常者;(6)自愿受试,签订知情同意书。

排除标准 (1)入组前近6个月内接受降钙素、雌激素、维生素D等影响骨代谢的相关药物治疗者;(2)肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者;(3)长期服用糖皮质激素者;(4)对本研究药物过敏或过敏体质者;(5)甲状腺功能亢进、骨肿瘤等其他

因素所致的继发性骨质疏松者;(6)精神障碍、依从性差等无法配合治疗者;(7)合并类风湿性关节炎者。

1.2 药物

六味地黄丸(浓缩丸)由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产,每8丸重1.44 g,产品批号140912、160224;唑来膦酸注射液由正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格100 mL:5 mg,产品批号141122、160317。

1.3 治疗方法

采用随机数字表法将这86例患者随机分成治疗组(43例)与对照组(43例)。其中治疗组年龄50~68岁,平均年龄(63.6±3.4)岁;绝经3~16年,平均(7.8±2.6)年;BMI 17.5~26.9 kg/m²,平均(22.9±1.6) kg/m²;病情分级:轻度8例,中度28例,重度7例。对照组年龄52~70岁,平均年龄(65.2±2.8)岁;绝经4~17年,平均(8.5±2.4)年;BMI为18.3~27.2 kg/m²,平均(23.8±1.2) kg/m²;病情分级:轻度7例,中度28例,重度8例。两组基线资料相比差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注唑来膦酸注射液,5 mg/次,1次/年,滴注时间≥15 min/次,用药后嘱患者多饮水,以促进药物代谢。治疗组在此基础上口服六味地黄丸,8丸/次,3次/d。所有患者均连续治疗12个月。治疗期间忌辛辣食物,并禁用止痛药物、壮骨片、性激素类或糖皮质激素等相关药物。

1.4 疗效判定标准^[7]

显效:经骨密度检测仪检查显示患者各部位骨质密度(BMD)增高,疼痛完全消失;**有效:**经检测未见BMD减少,疼痛明显减轻;**无效:**以上各方面均无改善。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

(1)视觉模拟评分法(VAS)及36条简明健康状况调查量表(SF-36)评分:VAS评分反映患者治疗前后疼痛变化情况,无痛感记为0分,剧痛难忍记为10分,患者根据疼痛程度进行评估^[8];SF-36

共36个条目,包含躯体疼痛、生命活力、精神健康、情感职能等8个维度,用于评价患者生存质量,总分100分,分值越高表示生存质量越好^[9]。(2)通过双能X线BMD仪(美国Hologic,型号Discovery Wi11)测定每位患者治疗前后腰椎1~4、全髋关节骨和左侧股骨颈BMD值。(3)所有患者于治疗前后选用自动生化检测仪(日本日立,型号7676),采用免疫放射法检测I型原胶原氨基端前肽(PINP)、 β -胶原降解产物(β -CTX)、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)血清水平。

1.6 不良反应

对所有患者治疗过程中因药物而引发的不良反应(包括低血压、胸痛、便秘、恶心、低钙血症、腹泻等)进行详细记录。

1.7 统计学分析

运用统计软件SPSS 22.0处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效20例,有效14例,总有效率为79.07%;治疗组中显效25例,有效16例,总有效率为95.35%,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VAS评分和SF-36评分比较

治疗后,两组患者VAS评分显著降低,SF-36评分显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组VAS评分低于对照组,SF-36评分高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组各部位BMD比较

治疗后,两组腰椎1~4、全髋关节骨、左侧股骨颈BMD均显著增加,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组腰椎1~4、全髋关节骨、左侧股骨颈BMD值显著高于对照组,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	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	43	20	14	9	79.07
治疗	43	25	16	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组VAS评分和SF-36评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VAS score and SF-36 score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分		SF-36 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	7.92 $\pm$ 1.22	5.35 $\pm$ 1.36*	57.93 $\pm$ 11.68	76.84 $\pm$ 13.23*
治疗	43	8.13 $\pm$ 1.19	3.79 $\pm$ 0.97* Δ	59.06 $\pm$ 12.17	87.15 $\pm$ 11.55* Δ

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

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

表3 两组各部位BMD比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on BMD in different parts between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	腰椎1~4/(g $\cdot$ cm $^{-2}$)	全髋关节骨/(g $\cdot$ cm $^{-2}$)	左侧股骨颈/(g $\cdot$ cm $^{-2}$)
对照	43	治疗前	0.69 $\pm$ 0.36	0.54 $\pm$ 0.11	0.51 $\pm$ 0.32
		治疗后	0.87 $\pm$ 0.12*	0.76 $\pm$ 0.29*	0.74 $\pm$ 0.21*
治疗	43	治疗前	0.71 $\pm$ 0.54	0.50 $\pm$ 0.31	0.52 $\pm$ 0.19
		治疗后	0.98 $\pm$ 0.23* Δ	0.91 $\pm$ 0.13* Δ	0.89 $\pm$ 0.26* Δ

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

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

2.4 两组 PINP、 β -CTX、ALP、BGP 比较

治疗后, 两组血清 PINP、 β -CTX、ALP 及 BGP 水平均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异

有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 PINP、 β -CTX、ALP 及 BGP 显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组 PINP、 β -CTX、ALP、BGP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on PINP, β -CTX, ALP and BGP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PINP/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	β -CTX/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALP/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	BGP/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	43	治疗前	69.97 $\pm$ 5.64	0.54 $\pm$ 0.16	71.91 $\pm$ 3.42	19.03 $\pm$ 1.42
		治疗后	39.45 $\pm$ 7.26*	0.41 $\pm$ 0.19*	66.33 $\pm$ 6.49*	14.87 $\pm$ 1.85*
治疗	43	治疗前	70.13 $\pm$ 6.17	0.52 $\pm$ 0.27	72.07 $\pm$ 5.68	11.25 $\pm$ 1.37
		治疗后	25.37 $\pm$ 5.98* [▲]	0.19 $\pm$ 0.23* [▲]	54.15 $\pm$ 4.75* [▲]	18.96 $\pm$ 1.22* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生乏力 1 例, 腹泻 1 例, 失眠 1 例, 不良反应发生率为 6.98%; 治疗组发生乏力 1 例, 腹泻 2 例, 失眠 1 例, 不良反应发生率为 9.30%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

绝经后骨质疏松病因繁杂, 一般认为本病的发生发展可能与细胞因子表达紊乱、活性维生素 D 缺乏、绝经后性激素分泌减少、甲状旁腺激素增高、不良生活方式、免疫功能失调及峰值骨量降低等因素密切相关, 其中女性雌激素分泌下降可能是诱发绝经后骨质疏松的主要原因^[10]。雌激素直接作用于成骨细胞, 能增加骨量, 并维持骨形成与骨吸收平衡, 绝经后雌激素水平下降, 骨吸收大于骨形成, 进而出现高转换型骨质疏松。当前治疗绝经后骨质疏松的主要措施包括激素替代疗法、维生素 D、降钙素、甲状旁腺素、补钙、双磷酸盐二磷酸盐及有关中医中药等^[11]。唑来膦酸为含氮双膦酸化合物, 属第 3 代双磷酸盐药物, 是当前临床治疗绝经后骨质疏松的一线药物, 具有选择性抑制破骨细胞合成、抑制骨吸收过程等药理作用^[12]。

绝经后骨质疏松可归属于“骨痿”“骨痹”等范畴。中医认为妇女绝经后精血亏虚、冲任虚衰、肾气衰弱, 以致骨髓化源不足, 难以营养骨骼, 而使骨髓空虚, 继而发病^[13]。因此肝肾亏虚是本病的主要病机, 其治则应以补益肝肾为主。六味地黄丸为中成药, 由 6 味中药组成, 可肝、脾、肾三阴并补, 尤以补肾阴为主, 正好切合绝经后骨质疏松的中医病机要点。现代药理研究证实六味地黄丸能提高机

体造血功能, 使骨髓造血微环境维持平衡; 还可促进成骨细胞的增殖与分化; 并能提高股骨 BMD 和骨矿含量; 保护肝肾, 促进骨折愈合, 调节钙磷代谢; 同时还能增强机体免疫代谢功能等多重药理作用^[14]。

本研究结果显示, 对照组和治疗组的总有效率分别为 79.07%、95.35%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组 VAS 评分较对照组治疗后显著更低、SF-36 总分明显更高, 提示绝经后骨质疏松采取六味地黄丸联合唑来膦酸治疗在减轻患者疼痛、改善生活质量、提升整体治疗效果上更有帮助。同时本研究中两组治疗期间均未见严重药物不良反应, 可见绝经后骨质疏松患者对本联合用药方案的耐受性良好。

BMD 是评估骨质量的一个重要指标, 能反映患者骨质疏松程度。绝经后骨质疏松患者伴有 BMD 下降, 主要表现为腰椎、全髋关节骨等机体各部位 BMD 值减少^[15]。有报道显示正常妇女机体骨代谢处于动态平衡状态, 绝经后该平衡被打破, 骨代谢出现异常^[16]。PINP 是 I 型胶原氨基端的延伸段, 在 I 型胶原成熟后自行断裂, 其血清水平能体现出成骨细胞合成骨胶原的能力, 在骨质疏松患者体内 PINP 增高; β -CTX 是 I 型胶原的降解产物, 可作为骨吸收的特异性标志物, 当机体骨吸收进程加快时, 其血清水平会明显上升^[17]。ALP 由成骨细胞产生, 参与骨形成, 在骨质疏松病理过程中其分泌量会持续增加; BGP 主要由成骨细胞分泌, 可反映成骨细胞的活跃状态, 绝经后骨质疏松患者体内骨代谢为高转换型, 因此血清中 BGP 处于高表达状态^[18]。本研究中治疗组治疗后腰椎 1~4、

全髋关节骨和左侧股骨颈部位 BMD 值较对照组均显著更高,血清 PINP、 β -CTX、ALP 及 BGP 水平均明显更低;可见六味地黄丸联合唑来膦酸疗法的效果确切。

综上所述,六味地黄丸联合唑来膦酸治疗妇女绝经后骨质疏松具有较好的临床疗效,可有效缓解患者疼痛症状,增加骨密度,提高生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 马俊岭,郭海英,侯钦午.绝经后骨质疏松症的病因病理[J].淮海医药,2010,28(5):471-472.
- [2] 冯琳.浅谈绝经后骨质疏松症的临床特点、预防及护理[J].安徽卫生职业技术学院学报,2015,14(4):98-99.
- [3] 李佩芳,宁宁.唑来膦酸注射液治疗骨质疏松症的研究进展[J].华西药学杂志,2016,31(4):436-438.
- [4] 许柳,张树峰.六味地黄丸的药理作用及临床应用研究[J].河北医学,2013,19(4):616-619.
- [5] 叶英响,冯超,翁夏蒙,等.六味地黄丸粉体粒径与其破壁率和溶出度的相关性研究[J].中草药,2016,47(12):2108-2112.
- [6] 中国老年学学会骨质疏松委员会.骨质疏松症诊断标准学科组.中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014版)[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(9):1007-1010.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:356-360.
- [8] 宗行万之助.疼痛的估价—用特殊的视觉模拟评分法作参考(VAS)[J].疼痛学杂志,1994,2(4):153.
- [9] 李鲁,王红妹,沈毅.SF-36健康调查量表中文版的研制及其性能测试[J].中华预防医学杂志,2002,36(2):109-113.
- [10] 叶雪清.绝经后骨质疏松症的病因和危险因素[J].实用妇产科杂志,1995,11(5):229-230.
- [11] 王柄棋,孙雨晴,陈翔,等.绝经后骨质疏松症药物治疗的现状与思考[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(6):818-823.
- [12] 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.
- [13] 马伟,牟慧琴,马占洋.绝经后骨质疏松症中医病因病机研究概况[J].中医杂志,2012,53(13):1152-1154.
- [14] 吴梅艳,李平.六味地黄丸的药理作用及临床运用综述[J].世界中西医结合杂志,2014,9(9):1023-1025.
- [15] 叶龙,陈林,吕龙龙,等.绝经后女性骨质疏松性椎体骨折与腰椎体骨密度的相关性[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(6):771-776.
- [16] 易伟莲,廖德权,林柏云,等.绝经后骨质疏松症患者性激素、细胞因子及骨代谢指标的变化及关系[J].检验医学,2012,27(4):296-298.
- [17] 王智存,施婕,邹远妩,等.骨代谢生化指标对骨质疏松的诊断价值[J].实用医技杂志,2016,23(1):70-72.
- [18] 庄洪,邵敏.绝经后骨质疏松症患者骨密度及骨代谢参数的调查研究[J].中国骨质疏松杂志,2002,8(2):145-147.