

左归丸联合鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的临床研究

马 腾, 刘殿鹏, 高 笛

安阳市第六人民医院 骨科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 探讨左归丸联合鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的临床效果。**方法** 选取2016年1月—2017年6月安阳市第六人民医院收治的126例老年骨质疏松症患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各63例。对照组肌肉注射注射用鲑鱼降钙素, 50 U/次, 1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服左归丸, 9 g/次, 2次/d。两组均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后两组患者症状积分、不同部位骨密度(BMD)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、骨碱性磷酸酶(BALP)、酸性磷酸酶(TRACP)、尿脱氧吡啶啉排泄率(D-Pyr/Cr)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80.95%、93.65%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组各项症状积分、总分、TNF- α 、BALP、TRACP、尿中D-Pyr/Cr值均显著降低, 跟骨、Ward三角区、全髌骨、腰椎L₂₋₄的BMD值较治疗前均显著增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组各项症状积分、总分、TNF- α 、BALP、TRACP、尿中D-Pyr/Cr值均显著低于对照组, 跟骨、Ward三角区、全髌骨、腰椎L₂₋₄的BMD值较治疗前均显著增高, 高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 左归丸联合鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症具有较好的临床疗效, 可明显减轻患者的临床症状, 增加骨密度, 调控骨代谢平衡, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 左归丸; 注射用鲑鱼降钙素; 骨质疏松症; 骨密度; 骨碱性磷酸酶; 酸性磷酸酶; 尿脱氧吡啶啉排泄率

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)06-1476-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.041

Clinical study on Zuogui Pills combined with salmon calcitonin in treatment of senile osteoporosis

MA Teng, LIU Dian-peng, GAO Di

Department of Orthopaedics, Anyang People's Hospital No.6, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of Zuogui Pills combined with salmon calcitonin in treatment of senile osteoporosis. **Methods** Patients (126 cases) with senile osteoporosis in Anyang People's Hospital No.6 from January 2016 to June 2017 were randomly divided into control (63 cases) and treatment (63 cases) groups. Patients in the control group were administered with Salmon calcitonin for injection, 50 U/time, once daily. Patients in the treatment group were 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, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of symptoms integral, BMD of different parts, TNF- α , BALP, TRACP, and D-Pyr/Cr of urine in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group were 80.95% and 93.65%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, symptoms integrals, total integral, TNF- α , BALP, TRACP, and D-Pyr/Cr of urine in two groups were significantly decreased, but BMD of calcaneal, ward triangle, total hip, and lumbar 2-4 were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, symptoms integrals, total integral, TNF- α , BALP, TRACP, and D-Pyr/Cr of urine in the treatment group were lower than those in the control group, but BMD of calcaneal, ward triangle, total hip, and lumbar 2-4 were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zuogui Pills combined with salmon calcitonin has significant clinical effect in treatment of senile osteoporosis, and can significantly reduce clinical symptoms, and can increase bone density and regulate bone metabolism balance, which has a certain clinical application value.

Key words: Zuogui Pills; Salmon calcitonin for injection; osteoporosis; BMD; BALP; TRACP; D-Pyr/Cr

收稿日期: 2018-02-26

作者简介: 马 腾, 主治医师, 研究方向是骨外科学。E-mail: doctorma321@163.com

骨质疏松症属常见骨骼疾病,是指以骨组织微结构损坏、骨量降低、骨脆性增加、骨折风险较高等为特征的全身性骨病,多发于60岁以上老人。本病初期临床表现并不明显,但随着病情进展,患者会逐渐出现疼痛、脊柱变形、脆性骨折等后果^[1]。老年骨质疏松症的危害性在于能引发骨质疏松性骨折,这是本病最严重的并发症,可造成患者致残及致死,严重威胁生命健康。然而值得注意的是骨质疏松症是可有效防治的,目前临床对于该病主要的针对性防治手段有基础措施、药物干预和康复治疗^[2]。鲑鱼降钙素为骨吸收抑制剂,有增加骨量、减少骨量丢失和破骨细胞数量、抑制破坏性骨吸收等作用,是当前广泛用于治疗骨质疏松症的降钙素类制剂^[3]。左归丸是中药复方制剂,有滋肾补阴、填精益髓之功效,主治腰酸膝软、真阴不足等症^[4]。因此,本研究对老年骨质疏松症采取左归丸联合鲑鱼降钙素进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2017年6月安阳市第六人民医院收治的126例老年骨质疏松症患者,均满足原发性骨质疏松症的诊断标准^[5]。其中男49例,女77例;年龄60~75岁,平均年龄(65.7±3.7)岁;病程1~9年,平均病程(5.5±1.7)年;体质量指数(BMI)18.7~26.8 kg/m²,平均BMI(21.4±1.6)kg/m²。

入选标准:(1)60岁≤年龄≤75岁;(2)入组前近3个月内未有骨吸收抑制剂、骨形成促进剂、中药等抗骨质疏松症药物治疗史;(3)依从性高,已签订知情同意书,自愿受试;(4)用药期间无长期卧床病史或肢体制动史。

排除标准:(1)由内分泌系统疾病(如高钙血症、神经性厌食、库欣综合征)、胃肠道疾病(吸收不良、胰腺疾病、炎性肠病)、血液系统疾病(淋巴瘤、血友病、多发性骨髓瘤)等疾病而致的继发性骨质疏松症者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)骨质疏松由长期服用抗病毒药物、抗凝剂、甲状腺激素、糖皮质激素等药物因素引起者;(4)过敏体质或对本研究药物过敏者;(5)合并感冒、肝肾功能不全、糖尿病、精神疾病等其他疾病者;(6)未按规范用药致疗效无法评估者;(7)近6个月内有脆性骨折史者。

1.2 药物

左归丸由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药

厂生产,规格每10粒重1g,产品批号150812;注射用鲑鱼降钙素由湘北威尔曼制药股份有限公司生产,规格50U/瓶,产品批号150905。

1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将126例患者随机分成对照组和治疗组,每组各63例。其中对照组男性23例,女性40例;年龄60~73岁,平均年龄为(65.2±3.4)岁;病程2~9年,平均病程为(5.7±1.4)年;BMI 18.7~26.3 kg/m²,平均BMI(21.1±1.5)kg/m²。治疗组男性26例,女性37例;年龄63~75岁,平均年龄为(66.1±4.0)岁;病程1~8年,平均病程(5.2±1.9)年;BMI 19.1~26.8 kg/m²,平均BMI(21.6±1.7) kg/m²。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

每位患者均予以相同的基础治疗,调整生活方式。对照组肌肉注射注射用鲑鱼降钙素,50U/次,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服左归丸,9g/次,2次/d。两组均连续治疗3个月。

1.4 疗效判定标准^[6]

显效:双能X线吸收检测法(DXA)测定骨密度增加,疼痛完全消失;有效:DXA检查未见骨密度减少,疼痛明显好转;无效:以上各方面(骨密度、疼痛症状)较治疗前均无改善。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

(1)采用4级评分法(无、轻、中、重)对所有患者治疗前后腰背疼痛、腰膝酸软、下肢疼痛等骨质疏松症状的严重程度分级量化,分别记为0、1、2、4分,症状越重得分越高^[6]。(2)运用DXA检测跟骨、Ward三角区、髌骨、腰椎L2~4等部位骨密度(BMD)。(3)肿瘤坏死因子(TNF)- α 、骨碱性磷酸酶(BALP)血清水平采取酶联免疫法测定,抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)采用对硝基苯酚(PNP)比色法检测。(4)尿中尿脱氧吡啶啉(D-Pyr)、肌酐(Cr)水平依次选用化学发光免疫法、肌氨酸氧化酶法测定,并计算尿脱氧吡啶啉排泄率(D-Pyr/Cr)。

1.6 不良反应观察

对所有患者用药期间由药物而致的疼痛、恶心、乏力等不良反应进行仔细监测、记录。

1.7 统计学分析

采取统计软件SPSS 20.0处理数据,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表

示, 两组间比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 19 例, 有效 32 例, 总有效率为 80.95%; 治疗组显现 23 例, 有效 36 例, 总有效率为 93.65%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状积分比较

治疗后, 两组各项症状积分及总分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组各项症状积分及总分均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组不同部位 BMD 比较

治疗后, 两组跟骨、Ward 三角区、全髌骨、腰椎 L₂₋₄ 的 BMD 值较治疗前均显著增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后,

治疗组跟骨、Ward 三角区、全髌骨、腰椎 L₂₋₄ 的 BMD 值显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 TNF- α 、BALP、TRACP、D-Pyr/Cr 水平比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、BALP、TRACP、尿中 D-Pyr/Cr 值均显著减低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 TNF- α 、BALP、TRACP、尿中 D-Pyr/Cr 值均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗过程, 对照组发生头疼 1 例, 恶心 1 例, 乏力 1 例, 不良反应发生率为 4.76%; 治疗组发生头疼 1 例, 恶心 1 例, 腹泻 1 例, 乏力 1 例, 不良反应发生率为 6.34%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

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	总有效率/%
对照	63	19	32	12	80.95
治疗	63	23	36	4	93.65*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状积分比较 ($\bar{x} \pm s, n=63$)

Table 2 Comparison on symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n=63$)

组别	观察时间	腰背疼痛积分	腰膝酸软积分	下肢疼痛积分	下肢痿弱积分	步履艰难积分	总分
对照	治疗前	2.65 ± 0.52	2.48 ± 0.63	2.57 ± 0.49	2.72 ± 0.34	2.14 ± 0.53	12.87 ± 1.23
	治疗后	1.34 ± 0.27*	1.54 ± 0.31*	1.28 ± 0.32*	1.63 ± 0.29*	0.96 ± 0.27*	7.19 ± 1.05*
治疗	治疗前	2.58 ± 0.59	2.36 ± 0.60	2.43 ± 0.51	2.78 ± 0.42	2.03 ± 0.48	12.58 ± 1.35
	治疗后	0.77 ± 0.13*▲	1.03 ± 0.11*▲	0.89 ± 0.15*▲	1.24 ± 0.21*▲	0.65 ± 0.10*▲	4.26 ± 0.47*▲

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 两组不同部位 BMD 比较 ($\bar{x} \pm s, n=63$)

Table 3 Comparison on BMD of different parts between two groups ($\bar{x} \pm s, n=63$)

组别	观察时间	BMD/(g·cm ⁻²)			
		跟骨	Ward 三角区	全髌骨	腰椎 L ₂₋₄
对照	治疗前	0.70 ± 0.10	0.51 ± 0.09	0.56 ± 0.09	0.75 ± 0.16
	治疗后	0.74 ± 0.12*	0.55 ± 0.10*	0.61 ± 0.14*	0.80 ± 0.12*
治疗	治疗前	0.68 ± 0.09	0.50 ± 0.10	0.58 ± 0.15	0.73 ± 0.14
	治疗后	0.78 ± 0.10*▲	0.59 ± 0.08*▲	0.67 ± 0.12*▲	0.85 ± 0.11*▲

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4 两组 TNF- α 、BALP、TRACP、D-Pyr/Cr 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=63$)

Table 4 Comparison on TNF- α , BALP, TRACP, and D-Pyr/Cr between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=63$)

组别	观察时间	TNF- α ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	BALP/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	TRACP/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	D-Pyr/Cr/($\text{nmol}\cdot\text{mmolCr}^{-1}$)
对照	治疗前	5.78 \pm 0.67	52.54 \pm 7.17	5.38 \pm 1.42	5.97 \pm 1.68
	治疗后	4.31 \pm 0.56*	48.76 \pm 5.98*	4.43 \pm 1.29*	4.71 \pm 1.59*
治疗	治疗前	5.95 \pm 0.74	50.86 \pm 6.75	5.21 \pm 1.53	6.18 \pm 1.74
	治疗后	3.72 \pm 0.49* \blacktriangle	43.29 \pm 4.83* \blacktriangle	3.87 \pm 1.04* \blacktriangle	3.96 \pm 1.45* \blacktriangle

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

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

3 讨论

骨质疏松症是一种与增龄相关的骨科常见病,近年来随着我国人口老龄化的加剧,本病已成为当下重要的公共健康问题。骨质疏松症的发病可能是多重危险因子共同作用的结果,目前临床将本病的危险因素分为不可控因素(包括脆性骨折家族史、老龄化、种族、女性绝经)和可控因素(如影响骨代谢的药物与疾病、不健康生活方式)^[7]。药物干预是临床抗骨质疏松症的重要手段,当前可用于防治骨质疏松症的药物种类较多,有骨吸收抑制剂(雌激素、双膦酸盐、降钙素)、骨形成促进剂(甲状旁腺激素类似物)、中药(人工虎骨粉制剂、淫羊藿苷类制剂、骨碎补总黄酮制剂)及其他机制类药物(锶盐、维生素K₂类、活性维生素D及其类似物)等^[8]。

鲑鱼降钙素属钙代谢调节剂,可通过调节钙磷代谢、降低骨钙丢失、刺激成骨细胞形成、抑制破骨细胞活性、阻止溶骨等途径,参与骨代谢,增加患者BMD,同时本品还具有缓解骨痛的作用^[9],是治疗骨质疏松症的常用药物。骨质疏松症可归属于“骨枯”“骨痹”等范畴,中医学认为人至老年,天癸渐竭,加之过劳无度、久病血虚,而致肾精亏虚、肝肾阴虚、精亏髓减、骨失所养,故而发病^[10]。因此肝肾阴虚是导致老年骨质疏松症的中医基础病机。左归丸是中成药,由枸杞子、鹿角胶、山药、熟地黄、龟板胶、牛膝等8味中药经现代制药技术研制而成,有滋补肝肾、填精壮骨之功。现代药理研究证实左归丸具有调节免疫、改善骨代谢(包括降低骨钙素活性、促进骨保护素分泌)、调节肝再生等多种药理作用^[11]。本研究中给予左归丸联合鲑鱼降钙素治疗的治疗组治疗3个月后总有效率达93.65%较予以鲑鱼降钙素治疗的对照组(80.95%)明显升高,且较对照组而言,治疗后治疗组各项骨质疏松症状积分及总分均显著更低;提示老年骨质疏松症采取左归丸联合鲑鱼降钙素治疗对增强患者

骨密度、缓解症状等更有帮助。此外本研究中老年患者药物不良反应均以轻微头疼、恶心、腹泻等症状为主,两组不良反应发生率均较低;可见老年骨质疏松症患者对左归丸联合鲑鱼降钙素疗法的耐受性较高。

BMD是诊断骨质疏松症、评估药物疗效及预测骨折风险的重要客观依据,其中DXA测量是目前公认的骨骼强度评估手段。受免疫系统持续低度活化的因素影响,致使机体长期处于促炎性反应状态,TNF- α 作为炎性介质,能通过诱导核因子- κB 受体活化体配体(RANKL)和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)表达,抑制成骨细胞、刺激破骨细胞,导致骨量不断减少,参与骨质疏松的发病过程^[12]。骨重建失衡是骨质疏松症的主要发病机制,体内骨代谢(包括骨形成与骨吸收)处于高转换状态,且骨形成和骨吸收呈负平衡,呈现出进行性骨丢失。BALP为骨形成特异性标志物,正常生理状况下,此同工酶主要在成骨细胞中合成并储存,当机体处于骨质疏松病理状态下,成骨细胞被过度激活,大量BALP释放入血,引起血中BALP大幅增高^[13]。TRACP、D-Pyr/Cr均属于骨吸收特异性标志物,其中TRACP主要存在于活化的巨噬细胞和成熟破骨细胞中,当骨吸收亢进时,破骨细胞异常活跃,同样致使过量TRACP释放入血^[14];D-Pyr基本上只存在于骨骼I型胶原纤维中,当破骨细胞功能亢进,D-Pyr作为胶原交联结构的降解产物被释放入血,中间不再被利用或降解,直接从尿中排出,D-Pyr/Cr可特异而敏感的反映骨吸收状况^[15]。本研究中治疗组治疗后各部位(跟骨、Ward三角区、全髌骨、腰椎L₂₋₄)BMD值均显著高于对照组,血清TNF- α 、BALP、TRACP水平及尿中D-Pyr/Cr值均更低;提示左归丸联合鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的效果确切。

综上所述,左归丸联合鲑鱼降钙素治疗老年骨

质疏松症具有较好的临床疗效,可明显减轻患者的临床症状,增加骨密度,调控骨代谢平衡,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 文天林,孙天胜,王玲.骨质疏松症的临床表现及诊断[J].人民军医,2010,53(9):664-665.
- [2] 王桐桐,温强,韩玉萍,等.骨质疏松症的治疗进展[J].标记免疫分析与临床,2015,22(10):1062-1068.
- [3] 杨毅梅,徐戎,陈淑娟,等.国产鲑鱼降钙素注射液生物活性和人体生物利用度研究[J].中国药理学通报,2001,17(1):70-73.
- [4] 王义周,刘妍,王蕾.左归丸与右归丸的药理研究进展[J].浙江中医药大学学报,2010,34(1):116-117.
- [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.
- [6] 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,2002:358-359.
- [7] 徐巨梁,叶变良.骨质疏松症危险因素及社区防治现状[J].中国全科医学,2016,19(A1):296-297.
- [8] 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)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,20(5):413-443.
- [9] Furuichi H, Fukuyama R, Izumo N, *et al.* Bone-anabolic effect of salmon calcitonin on glucocorticoid-induced osteopenia in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23(8): 946-951.
- [10] 张学娅,许东云,张颖,等.从“肝肾同源”论探讨骨质疏松症病因病机及其治疗原则[J].辽宁中医杂志,2011,38(12):2362-2363.
- [11] 尹芳,王璐,金国琴.左归丸的临床应用与实验研究进展[J].江苏中医药,2017,49(10):82-85.
- [12] 尹晓红,张西波.血清细胞因子在老年骨质疏松患者中的变化及临床意义[J].中国矫形外科杂志,2015,23(9):862-864.
- [13] 阮光强.骨转换生化标志物在骨质疏松症治疗中的临床应用[J].临床和实验医学杂志,2011,10(2):111-112.
- [14] 阙文君,冯正平.骨转换生化标志物的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(5):575-579.
- [15] 贾成瑶,李萍.尿吡啶啉和脱氧吡啶啉是骨吸收特异性生化标志物[J].中国临床康复,2002,6(15):2256-2257.