

藤黄健骨胶囊联合唑来膦酸治疗老年原发性骨质疏松的临床研究

冯小兵¹, 彭阳², 吴天昊¹, 杨琨¹

1. 泸州市人民医院 骨科, 四川 泸州 646000

2. 陆军军医大学第一附属医院 关节外科, 重庆 400038

摘要:目的 探讨藤黄健骨胶囊联合唑来膦酸注射液治疗老年原发性骨质疏松的临床疗效。方法 选取2016年5月—2017年4月泸州市人民医院收治的老年原发性骨质疏松患者120例为研究对象,按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组静脉滴注唑来膦酸注射液,5 mg加入到生理盐水500 mL中,滴速30滴/min,静滴时间不低于30 min,1次/年。治疗组在对照组治疗基础上口服藤黄健骨胶囊,1 g/次,2次/d。两组患者连续治疗12个月。观察两组的临床疗效,比较两组的血清因子水平、骨密度(BMD)、视觉模拟评分法(VAS)评分。结果 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为78.33%、91.67%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组基质金属蛋白酶13(MMP-13)、MMP-13/TIMP-1显著降低,金属蛋白酶抑制因子(TIMP-1)明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血清因子水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组腰椎、股骨颈、Wards三角区的BMD明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组BMD明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组VAS评分明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组VAS评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 藤黄健骨胶囊联合唑来膦酸注射液治疗老年原发性骨质疏松具有较好的临床疗效,可调节骨代谢指标,提高骨密度,减少疼痛,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 藤黄健骨胶囊; 唑来膦酸注射液; 老年原发性骨质疏松; 血清因子; 骨密度; VAS评分

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)07-1788-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.052

Clinical study on Tenghuang Jiangu Capsules combined with zoledronic acid in treatment of senile primary osteoporosis

FENG Xiao-bing¹, PENG Yang², WU Tian-hao¹, YANG Kun¹

1. Department of Orthopedics, Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, China

2. Department of Joint Surgery, The First Affiliated Hospital to Army Medical University (South West Hospital), Chongqing 400038, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Tenghuang Jiangu Capsules combined with Zoledronic Acid Injection in treatment of senile primary osteoporosis. **Methods** Patients (120 cases) with senile primary osteoporosis in Luzhou People's Hospital from May 2016 to April 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were iv administered with Zoledronic Acid Injection, 5 mg added into normal saline 500 mL, the drop speed was 30 drops/min, and the drop time was not less than 30 min, once yearly. Patients in the treatment group were po administered with Tenghuang Jiangu Capsules on the basis of the control group, 1 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and serum levels of factors, BMD, and VAS scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 78.33% and 91.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, MMP-13 and MMP-13/TIMP-1 levels in two groups were significantly decreased, but the TIMP-1 levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum levels of factors in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the BMD of lumbar vertebrae, femoral neck and Wards triangle in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group

收稿日期: 2018-04-24

作者简介: 冯小兵(1981—),男,四川泸州人,主治医师,本科,主要从事创伤骨科、关节外科及骨病研究。E-mail: 22082625@qq.com

($P < 0.05$). And the BMD in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, VAS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the VAS scores in the treatment group were significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tenghuang Jiangu Capsules combined with Zoledronic Acid Injection has clinical curative effect in treatment of senile primary osteoporosis, can regulate bone metabolism index, increase BMD, and reduce patient's pain, which has a certain clinical application value.

Key words: Tenghuang Jiangu Capsules; Zoledronic Acid Injection; primary osteoporosis; serum levels of factor; BMD; VAS score

原发性骨质疏松是临床常见的代谢性骨性病，主要临床特征为骨总量减少、骨脆性增加、骨微结构改变等，好发于中老年人^[1]。唑来膦酸是临床防治原发性骨质疏松的主要药物之一，具有生物利用度高、半衰期长、依从性好等优势，广泛用于骨质疏松的治疗^[2]。中药在临床中广泛用于原发性骨质疏松的治疗，在减轻疼痛、改善关节功能、不良反应低等方面具有独特的优势^[3]。藤黄健骨胶囊是中药复方制剂，具有补血益肾、止痛的功效，适用于颈椎病、大骨节病、脊柱炎等病变^[4]。因此本研究选取2016年5月—2017年4月泸州市人民医院收治的120例老年原发性骨质疏松患者采用藤黄健骨胶囊联合唑来膦酸注射液治疗，探讨了其疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年5月—2017年4月泸州市人民医院收治的老年原发性骨质疏松患者120例为研究对象，其中男40例，女80例；年龄53~76岁，平均(62.08±7.12)岁；病程4~16年，平均(10.90±2.08)年；体质量指数(25.17±2.10) kg/m²。

诊断标准：西医符合《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识（第三稿，2014版）》中相关标准^[5]，全身无力，腰背部明显疼痛，呈加重趋势，轻微外伤可导致骨折，或伴有脊椎后凸畸形；X线片显示股骨上端、骨盆、脊柱等部位骨质稀疏，椎体为鱼尾样双凹形，胸椎为楔形变等；经双能X线骨密度测量仪检测呈阳性征象。中医符合《中药新药临床研究指导原则》中肝肾不足证相关标准^[6]，主症包括腰脊疼痛、酸软无力；次症包括目眩、不能持重；舌红或淡，脉细弱。

纳入标准：符合西医和中医肝肾不足证的诊断标准；年龄53~76岁；患者自愿进入本研究，签订知情同意书。

排除标准：继发性骨质疏松症；过敏体质；心脑血管、肝肾功能、造血功能、神经功能、凝血功能等严重病变者；残疾、晚期畸形、无劳动力、新

鲜骨折者；1个月激素、降钙素等相关治疗史；恶性肿瘤、其他急慢性感染者。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法分为对照组和治疗组，每组各60例。对照组男21例，女39例，年龄54~76岁，平均年龄(62.12±7.09)岁，病程4~15年，平均病程(10.87±2.10)年，体质量指数(25.20±2.11) kg/m²。治疗组男19例，女41例；年龄53~75岁，平均年龄(62.03±7.15)岁；病程4~16年，平均病程(10.93±2.04)年；体质量指数(25.13±2.09) kg/m²。两组的性别、年龄、病程、体质量指数对比差异无统计学意义，具有可比性。

所有患者均给予常规对症治疗，包括健康宣教、运动指导、饮食控制、补钙、维生素D等。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，产品批号20160318），5 mg加入到生理盐水500 mL中，滴速30滴/min，静滴时间不低于30 min，1次/年。治疗组在对照组治疗的基础上口服藤黄健骨胶囊（甘肃省西峰制药有限公司生产，规格0.25 g/粒，产品批号20160321、20160729），1 g/次，2次/d。两组患者均连续治疗12个月。

1.3 临床疗效评价标准

参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》中骨质疏松症的疗效标准拟定^[6]。显效：疼痛症状基本消失，骨密度（BMD）较治疗前增加；有效：疼痛症状明显减轻，BMD较治疗前无下降；无效：与治疗前对比各方面均无好转。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血清因子水平 采集患者治疗前后晨起空腹肘静脉血5~8 mL，使用深圳迈瑞BS-380型全自动生化分析仪检测骨代谢指标的水平，采用酶联免疫吸附法检测基质金属蛋白酶13（MMP-13）、金属蛋白酶抑制因子（TIMP-1）水平，计算MMP-13/TIMP-1。

1.4.2 BMD的测定 使用美国 GE Lunar iDXA 型 双能 X 线骨密度测量仪检测患者治疗前后腰椎、股骨颈、Wards 三角区的 BMD。

1.4.3 视觉模拟评分法 (VAS) 采用 VAS 评估患者治疗前后的疼痛程度^[7]。制作一个 0~10 cm 的横线, 0 代表无痛, 10 分代表剧烈疼痛, 无法忍受, 患者根据自身疼痛程度标记相应刻度。

1.5 不良反应观察

观察两组患者在治疗过程中药物不良反应的发生情况。

1.6 统计学处理

全部数据录入 SPSS 15.0 处理分析, 疗效、不良反应等计数资料采用百分率表示, 组间对比行 χ^2 检验, 骨代谢指标、BMD 等计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布的计量资料, 组间对比采用独立 t 检验, 组内对比采用配对 t 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 28 例, 有效 19 例, 总有效率为 78.33%; 治疗组显效 34 例, 有效 21 例, 总有效率为 91.67%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者血清因子水平比较

治疗后, 两组 MMP-13、MMP-13/TIMP-1 显著降低, TIMP-1 明显升高, 同组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清因子水平明显优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 BMD 比较

治疗后, 两组腰椎、股骨颈、Wards 三角区的 BMD 明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 BMD 明显高于对照组, 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	60	28	19	13	78.33
治疗	60	34	21	5	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 2 Comparison on serum levels of factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	观察时间	MMP-13/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TIMP-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	MMP-13/TIMP-1
对照	治疗前	41.05 \pm 8.23	133.98 \pm 28.14	0.31 \pm 0.09
	治疗后	35.29 \pm 7.31*	158.65 \pm 30.36*	0.24 \pm 0.06*
治疗	治疗前	41.28 \pm 8.17	134.73 \pm 27.48	0.32 \pm 0.08
	治疗后	29.30 \pm 6.49* [▲]	172.41 \pm 32.09* [▲]	0.16 \pm 0.05* [▲]

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 两组腰椎、股骨颈、Wards 三角区的 BMD 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison on BMD of lumbar vertebrae, femoral neck and Wards triangle between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	观察时间	BMD/($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)		
		腰椎	股骨颈	Wards 三角区
对照	治疗前	0.73 \pm 0.15	0.65 \pm 0.13	0.48 \pm 0.14
	治疗后	0.81 \pm 0.10*	0.71 \pm 0.09*	0.56 \pm 0.08*
治疗	治疗前	0.72 \pm 0.14	0.63 \pm 0.12	0.47 \pm 0.13
	治疗后	0.87 \pm 0.08* [▲]	0.77 \pm 0.06* [▲]	0.63 \pm 0.07* [▲]

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 两组疼痛程度比较

治疗后, 两组 VAS 评分明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 VAS 评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 4 Comparison on VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	观察时间	VAS 评分
对照	治疗前	6.76 ± 1.52
	治疗后	3.35 ± 0.86*
治疗	治疗前	6.83 ± 1.47
	治疗后	2.49 ± 0.72* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组均无明显不良反应发生, 治疗安全可靠。

3 讨论

原发性骨质疏松的病情呈进行性发展, 若不及时有效的控制, 可引起骨骼畸形, 极易发生骨折, 严重威胁患者的身心健康。目前临床治疗原发性骨质疏松以药物治疗为主。唑来膦酸属于双磷酸盐药物, 通过抑制骨重塑和骨吸收, 诱导破骨细胞凋亡来发挥防治骨质疏松的作用^[8]。唑来膦酸仅需 1 年注射治疗 1 次, 能显著提高患者的依从性, 其临床作用优于阿仑膦酸钠、伊班膦酸钠、利塞膦酸钠等其他双磷酸药物。

中医理论认为, 原发性骨质疏松属于中医“骨痿”的范畴, 其基本病机为肾气不足, 筋骨失养, 脾胃虚弱, 气血生化失源, 四肢缺乏濡养, 价值肝失调达, 气滞血瘀, 血行不畅, 形成骨痿^[9]。中医治疗的原则为补肾益精、活血化瘀。藤黄健骨胶囊是由熟地黄、鹿衔草、骨碎补(烫)、肉苁蓉、淫羊藿、鸡血藤、莱菔子(炒) 7 味中药组成, 具有补肾益精、强筋壮骨、活血止痛的功效。现代药理研究表明, 藤黄健骨胶囊能促进骨细胞增殖, 提高钙水平, 降低血液黏稠度, 提高骨密度, 抑制破骨细胞活性等^[10]。

MMP-13 是降解 I、II、III 型胶原蛋白的主要细胞因子, 能酶解胶原蛋白分子上的螺旋结构, 尤

其对具有透明软骨特征的 II 型胶原蛋白的酶解能力最强, 导致机体胶原蛋白水平降低^[11]。MMP-13 在骨胶原蛋白代谢早期具有重要临床作用, 与骨密度密切相关。骨质疏松症患者的 MMP-13 明显高于正常人群^[12]。TIMP-1 是由骨细胞分泌的蛋白酶抑制剂, 主要抑制 MMP 等活性因子的表达, 调控骨基质代谢的平衡^[13]。健康人群机体内 MMP-13、TIMP-1 之间相互作用, 相互影响, MMP-13/TIMP-1 保持相对平衡。MMP-13/TIMP-1 与骨代谢、骨密度具有相关性。骨质疏松患者 MMP-13/TIMP-1 较高, MMP-13 表达过度, 而 TIMP-1 表达较低, 对 MMP-13 抑制作用较弱, 导致患者骨密度明显降低^[14]。本研究结果表明, 治疗组治疗后 TIMP-1 高于对照组, MMP-13、MMP-13/TIMP-1 低于对照组, 提示藤黄健骨胶囊能有效调节原发性骨质疏松患者的 MMP-13、TIMP-1 水平, 改善机体骨胶原蛋白代谢状态, 此可能是其发挥疗效的作用机制之一。

BMD 是反映骨质量和骨强度的重要指标, 是可预测骨折风险的敏感指标。检测 BMD 水平变化对评估治疗骨质疏松药物的疗效具有重要意义^[15]。本研究结果发现, 治疗组治疗后腰椎、股骨颈、Wards 三角区的 BMD 明显高于对照组, 提示藤黄健骨胶囊能进一步提高原发性骨质疏松的 BMD, 提高骨质量和骨强度, 其可能的机制与其调节骨代谢作用有关。本研究结果还发现, 治疗组治疗后 VAS 评分的降低程度明显优于对照组, 提示藤黄健骨胶囊可显著减轻原发性骨质疏松的疼痛程度。

综上所述, 藤黄健骨胶囊联合唑来膦酸注射液治疗老年原发性骨质疏松具有较好的临床疗效, 可调节骨代谢指标, 提高骨密度, 减少疼痛, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 秦集斌, 宋洁富, 薛旭红. 原发性骨质疏松症的病因学研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 511-514.
- [2] 张春燕, 任晓蕾, 张海英, 等. 唑来膦酸注射液对原发性骨质疏松患者体温的影响 [J]. 医药导报, 2017, 36(2): 213-215.
- [3] 魏 戊, 章轶立, 谢雁鸣. 原发性骨质疏松症中医药防治策略与研究方法 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(1): 5-9.
- [4] 陈志冲, 李 彬, 李金郑. 西医常规联合藤黄健骨片治疗原发性骨质疏松症(肾虚血瘀型)40 例临床观察 [J].

- 中医药导报, 2015, 21(8): 62-64.
- [5] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 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.
- [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: 356-360.
- [7] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 34.
- [8] 孔瑞娜, 高洁, 张菊, 等. 唑来膦酸对女性骨质疏松症的疗效及其对骨标志物的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(4): 496-501.
- [9] 申浩, 魏戌, 谢雁鸣, 等. 绝经后骨质疏松症骨折危险因素及中医症状相关性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(1): 50-56.
- [10] 朱蜀云, 马素英. 藤黄健骨胶囊联合温针灸治疗原发性骨质疏松症的临床研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(1): 29-33.
- [11] 甘宁, 戴焱. 血清基质金属蛋白酶-13 对绝经后骨质疏松骨密度和骨代谢的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2014, 22(4): 18-20.
- [12] 唐鹏, 孟国林, 董鑫, 等. 基质金属蛋白酶对原发性骨质疏松及骨质疏松骨折发病机制的影响 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2012, 5(2): 140-144.
- [13] 戴焱, 甘宁. 血清基质金属蛋白酶 13 及其抑制因子在绝经后妇女骨代谢中的浓度变化 [J]. 中国综合临床, 2013, 29(10): 1013-1016.
- [14] 褚青波. 骨质疏松患者血清 MMP 相关指标及骨胶原指标的变化研究 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(5): 619-620.
- [15] 朱秀芬, 彭志坚, Lin B, 等. 骨质疏松性骨折人群跌倒风险、骨密度、肌力和体脂的相关性 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(1): 53-57.