

骨愈灵胶囊联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

杨通宝, 李翔, 鲁俊杰

郑州市骨科医院 骨科, 河南 郑州 450052

摘要: 目的 观察骨愈灵胶囊联合唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效。方法 选取 2018 年 3 月—2020 年 9 月郑州市骨科医院接收的 60 例绝经后骨质疏松症患者, 根据奇偶顺序将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组静脉滴注唑来膦酸注射液, 将 5 mg 唑来膦酸注射液溶于 100 mL 生理盐水中, 每 3~4 周给药 1 次。治疗组在对照组治疗的基础上口服骨愈灵胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。观察两组疗效, 对比两组治疗前后的腰椎正位(L₁₋₄)和左股骨颈的骨密度、视觉模拟疼痛评分法(VAS)评分、WHO 生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)评分、骨代谢指标。结果 治疗后, 治疗组的总有效率(93.33%)高于对照组(66.67%), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组腰椎正位(L₁₋₄)、左股骨颈的骨密度较治疗前升高($P < 0.05$), 且治疗组腰椎正位(L₁₋₄)、左股骨颈的骨密度较对照组高($P < 0.05$)。治疗后, 两组 VAS 评分降低, 心理状态评分、社会关系评分、生理功能评分、环境评分较治疗前升高($P < 0.05$), 且治疗组 VAS 评分较对照组低, 心理状态评分、社会关系评分、生理功能评分、环境评分均较对照组高($P < 0.05$)。治疗后, 两组骨钙素(BGP)、人骨碱性磷酸酶(BALP)水平均显著升高, I 型胶原交联羧基末端肽(CTX-I)水平较治疗前下降($P < 0.05$), 且治疗组 BGP、BALP 水平高于对照组, CTX-I 水平较对照组低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组血钙离子(Ca²⁺)组间比较无统计学差异。结论 骨愈灵胶囊联合唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松症, 可促进症状缓解, 有效改善骨代谢指标, 阻止骨质疏松症疾病进展, 提高患者生活质量。

关键词: 骨愈灵胶囊; 唑来膦酸注射液; 绝经后骨质疏松症; 骨密度; VAS 评分; WHOQOL-BREF 评分; 骨代谢指标

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)06-1236-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.027

Clinical study on Guyuling Capsules combined with zoledronic acid in treatment of postmenopausal osteoporosis

YANG Tong-bao, LI Xiang, LU Jun-jie

Department of Orthopaedics, Zhengzhou Orthopedic Hospital, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Guyuling Capsules combined with Zoledronic Acid Injection in treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Patients (60 cases) with postmenopausal osteoporosis in Zhengzhou Orthopedic Hospital from March 2018 to September 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were iv administered with Zoledronic Acid Injection, 5 mg added into normal saline 100 mL, once every 3—4 weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Guyuling Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the bone mineral density of lumbar vertebrae (L₁₋₄) and left femoral neck, VAS scores, WHOQOL-BREF scores, bone metabolism indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (93.33%) was higher than that of the control group (66.67%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the bone mineral density of lumbar spine (L₁₋₄) and left femoral neck in two groups were higher than that before treatment ($P < 0.05$), and the bone mineral density of lumbar spine (L₁₋₄) and left femoral neck in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the VAS scores of two groups were decreased, and the scores of psychological state, social relationship, physiological function, and environment in two groups were increased ($P < 0.05$). And the VAS scores of the treatment group was lower than that of the control group, and the scores of psychological state, social relationship, physiological function, and environment of the treatment group were

收稿日期: 2021-03-10

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(2017T02193)

作者简介: 杨通宝(1983—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为骨科疾病诊治。E-mail: yang282615475@163.com

higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BGP and BALP in two groups were significantly higher than those before treatment, but the levels of CTX-I in two groups were lower than that before treatment ($P < 0.05$). And the levels of BGP and BALP in treatment group were higher than those of control group, but the levels of CTX-I in treatment group was lower than that of control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistical difference of Ca^{2+} levels between two groups. **Conclusion** Guyuling Capsules combined with Zoledronic Acid Injection in treatment of postmenopausal osteoporosis can promote the remission of symptoms, effectively improve bone metabolism indexes, prevent the progression of osteoporosis, improve the quality of life of patients.

Key words: Guyuling Capsules; Zoledronic Acid Injection; postmenopausal osteoporosis; bone mineral density; VAS score; WHOQOL-BREF score; bone metabolism index

妇女绝经后, 卵巢分泌功能下降, 在生理上发生一系列变化, 如骨丢失量加速, 因此不少妇女在绝经期后会出现骨质疏松症。一般女性绝经后 5~10 年易发生绝经后骨质疏松症, 主要症状为腰背疼痛、呼吸功能下降, 若未能及时控制病情, 会导致患者骨折风险增加, 降低患者生活质量^[1]。目前临床上防治绝经后骨质疏松症的措施以药物干预为主, 主要目标为改善患者临床相关症状、维持骨量和骨质量。唑来膦酸为强效的骨代谢抑制药, 治疗骨质疏松症, 并可辅助改善骨破坏引起的疼痛^[2]。但单一的药物疗法始终达不到理想的疗效, 治疗方案有待优化。骨愈灵胶囊由三七、血竭、红花、当归、川芎、赤芍、乳香(制)、没药(制)、大黄、断续、骨碎补、五加皮、熟地黄、自然铜(煅)、白芍、硼砂 16 味中药组成, 具有消肿止痛、活血化瘀、强筋壮骨的功效, 用于骨质疏松、骨折的治疗^[3]。因此本研究选取郑州市骨科医院接收的 60 例绝经后骨质疏松症患者, 采用骨愈灵胶囊联合唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松症, 以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 3 月—2020 年 9 月郑州市骨科医院接收的 60 例绝经后骨质疏松症患者。其中患者年龄 51~74 岁, 平均年龄 (63.02 ± 5.36) 岁; 绝经年龄 46~63 岁, 平均绝经年龄 (53.83 ± 4.87) 岁; 体质指数 $20 \sim 30 \text{ kg/m}^2$, 平均体质指数 (24.61 ± 0.97) kg/m^2 。本研究已通过医院伦理学委员会批准进行。

纳入标准: (1) 符合原发性骨质疏松症的诊断标准^[4]; (2) 均有腰背疼痛等症状, 但可适度自主活动; (3) 近 6 个月内未接受相关治疗者; (4) 患者均签订知情同意书; (5) 患者年龄 > 50 岁, 停药时长 > 1 年。

排除标准: (1) 合并重要脏器功能障碍者; (2) 有骨质疏松症家族遗传史者; (3) 精神意识障碍患者; (4) 对研究用药物过敏者; (5) 伴有恶性肿瘤者; (6) 继发性骨质疏松症患者; (7) 依从性差, 无法配合治疗和检测者; (8) 有严重合并症, 未能控制者。

1.2 分组和治疗方法

根据奇偶顺序将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。其中对照组年龄 51~72 岁, 平均年龄 (62.84 ± 4.92) 岁; 体质指数 $20 \sim 28 \text{ kg/m}^2$, 平均体质指数 (24.59 ± 1.17) kg/m^2 ; 绝经年龄 48~63 岁, 平均绝经年龄 (53.94 ± 3.18) 岁。治疗组年龄 52~74 岁, 平均年龄 (63.19 ± 5.18) 岁; 体质指数 $21 \sim 30 \text{ kg/m}^2$, 平均体质指数 (24.63 ± 1.38) kg/m^2 ; 绝经年龄 46~63 岁, 平均绝经年龄 (53.71 ± 4.29) 岁。两组患者的一般资料无显著差异, 均衡可比。

两组均接受口服钙、维生素 D 的联合治疗, 同时调整生活方式, 如加强营养、充足日照、均衡膳食、限酒戒烟、规律运动等。对照组静脉滴注唑来膦酸注射液(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 20180119、20190224、20191114), 将 5 mg 唑来膦酸注射液溶于 100 mL 生理盐水中, 每 3~4 周给药 1 次。治疗组在对照组治疗的基础上口服骨愈灵胶囊(陕西天地人和药业有限公司生产, 规格 0.4 g/粒, 产品批号 20180215、20190416、20191015), 5 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 临床疗效判定依据^[5]

疼痛(包括全身骨痛、腰背疼痛等)症状消失, 双能 X 线吸收检测法测量显示骨质密度增加为显效。疼痛明显缓解, 双能 X 线吸收检测法测量显示骨质密度未下降为有效。治疗后疼痛、骨质密度等各方面均未见改善为无效。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 骨密度 于治疗前后使用 EXCELLUS 双能 X 射线骨密度仪 (上海艾迅医疗设备有限公司) 检测法测量两组患者腰椎正位 (L₁₋₄)、左股骨颈的骨密度。

1.4.2 疼痛情况 于治疗前后采用视觉模拟疼痛评分法 (VAS) 评分评价两组疼痛情况。VAS 评分总分 10 分, 0 分表示无痛; 1~3 分表示轻度疼痛; 4~6 分表示中度疼痛; 7~10 分表示重度疼痛, 分数越高则疼痛感越强^[6]。

1.4.3 生活质量情况 于治疗前后采用 WHO 生存质量测定量表简表 (WHOQOL-BREF) 评分评价两组生活质量情况。WHOQOL-BREF 包括心理状态、环境、生理功能、社会关系 4 个维度, 每项总分 100 分, 分数越高则生活质量越好^[7]。

1.4.4 骨代谢指标 治疗前后清晨采集两组患者 5 mL 空腹静脉血, 采用放射免疫法测定骨钙素 (BGP) 水平, 采用酶联免疫吸附试验检测人骨碱性磷酸酶 (BALP)、I 型胶原交联羧基末端肽 (CTX-I) 水平, 采用比色法测定血钙离子 (Ca²⁺)。所有检测操作严格按照配套试剂盒 (采购自上海焯雅生物科技有限公司) 说明书进行。

1.5 不良反应观察

观察患者用药后的不良反应发生情况, 包括头痛、发热、口干等。

1.6 统计学方法

本研究数据处理软件为 SPSS 21.0, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 采用 *t* 检验, 以率表示计数资料, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率 (93.33%) 高于对照组 (66.67%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组骨密度比较

治疗后, 两组腰椎正位 (L₁₋₄)、左股骨颈的骨密度较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且治疗组腰椎正位 (L₁₋₄)、左股骨颈的骨密度较对照组高 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组生活质量评分、VAS 评分比较

治疗后, 两组 VAS 评分降低, 心理状态评分、社会关系评分、生理功能评分、环境评分较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 VAS 评分较对照组低, 心理状态评分、社会关系评分、生理功能评分、环境评分较对照组高 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组骨代谢指标比较

治疗后, 两组 BGP、BALP 水平均显著升高, CTX-I 水平较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 BGP、BALP 水平高于对照组, CTX-I 水平较对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 Ca²⁺ 组间比较无统计学差异, 见表 4。

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	30	7	13	10	66.67
治疗	30	11	17	2	93.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组腰椎正位 (L₁₋₄)、左股骨颈的骨密度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 2 Comparison on bone mineral density of lumbar vertebrae (L₁₋₄) and left femoral neck between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	观察时间	腰椎正位 (L ₁₋₄) 骨密度/(g·cm ⁻²)	左股骨颈骨密度/(g·cm ⁻²)
对照	治疗前	0.59 ± 0.13	0.51 ± 0.09
	治疗后	0.68 ± 0.11*	0.66 ± 0.14*
治疗	治疗前	0.62 ± 0.14	0.54 ± 0.11
	治疗后	0.82 ± 0.15*▲	0.81 ± 0.09*▲

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 两组生活质量评分、VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)Table 3 Comparison on Quality of life scores and VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	观察时间	VAS 评分	心理状态评分	社会关系评分	生理功能评分	环境评分
对照	治疗前	5.89±0.74	57.76±8.11	61.33±7.35	64.35±7.31	62.29±7.25
	治疗后	2.91±0.67*	73.54±9.12*	72.31±8.26*	72.34±6.36*	74.31±6.22*
治疗	治疗前	5.82±0.65	57.23±7.25	61.53±6.87	63.89±8.43	62.96±6.32
	治疗后	1.84±0.49*▲	82.71±6.36*▲	83.98±6.95*▲	83.82±7.42*▲	82.09±6.25*▲

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 两组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)Table 4 Comparison on bone metabolism indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	观察时间	BGP/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	BALP/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	CTX-I/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	Ca^{2+} /($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	48.57±5.32	36.49±5.49	0.91±0.16	2.56±0.33
	治疗后	63.53±6.26*	49.10±4.32*	0.72±0.13*	2.58±0.25
治疗	治疗前	48.29±6.84	36.13±6.35	0.94±0.17	2.55±0.37
	治疗后	82.17±5.71*▲	64.64±4.27*▲	0.54±0.14*▲	2.59±0.29

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

对照组发生头痛 1 例, 发热 1 例, 口干 2 例, 不良反应发生率为 13.33%。治疗组发生头痛 2 例, 发热 2 例, 口干 2 例, 不良反应发生率为 20.00%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

骨质疏松症的危害是巨大的, 可引发脆性骨折, 同时绝经后骨质疏松症还可对患者消化系统脏器功能、心肺功能等器官机能产生不利影响。既往报道表明, 广东省江门地区男性 50~89 岁骨质疏松症患病率为 27.94%, 而女性 50~89 岁骨质疏松症患病率为 42.14%^[8]。研究发现, 女性从 50 岁开始骨量丢失的速度和幅度明显上升, 这种变化与女性绝经和衰老有关^[9]。绝经后发生骨质疏松症的原因主要是女性因绝经导致雌激素水平下降, 雌性激素可以促进成骨细胞增殖、分化, 同时还可降低外周血白细胞介素-1、白细胞介素-6 水平, 而白细胞介素-1、白细胞介素-6 可刺激破骨细胞成熟和促进骨吸收; 而雌激素的减少使对抗甲状旁腺激素增强破骨细胞活性的能力减弱, 加重骨吸收^[10]。这也就表明女性雌激素减少时, 可引起骨代谢呈现高转换状态, 从而造成以骨量持续丢失、骨强度降低、骨组织微结构破坏等为特征的常见骨骼疾病。

双膦酸盐是治疗骨质疏松症的一线治疗药物, 其中唑来膦酸是第 3 代双膦酸盐类药物, 抗骨质疏

松作用显著。注射后, 唑来膦酸能够优先分布于骨转化率高的部位, 抑制破骨细胞合成微骨架, 减少破骨细胞附着, 从而诱导破骨细胞凋亡; 同时还可特异性地抑制破骨活性, 抑制骨吸收^[11]。此外, 唑来膦酸还能激活成骨细胞, 正向骨平衡, 促进骨量增加^[12]。然而唑来膦酸长期用药易引起一定的不良反应, 降低患者耐受性。骨愈灵胶囊是由三七、骨碎补、血竭、红花、醋乳香等多味中药研制而成, 既往常用于骨折的治疗^[13]。本研究结果显示, 骨愈灵胶囊联合唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松症的疗效显著, 可提高患者骨密度, 减轻患者疼痛, 提高患者生活质量, 进一步改善疗效。分析原因可能是骨愈灵胶囊中的三七、血竭、红花化瘀止血、活血定痛, 骨碎补补肾活血, 醋乳香消肿痛, 组方中多种活性成分可能同时靶向多个分子/通路, 联合唑来膦酸注射液治疗时产生协同增效作用。杜增峰等^[14]研究表明骨愈灵胶囊联合注射用骨肽治疗骨质疏松症的疗效显著, 可减少骨量流失, 增加骨密度, 改善患者的骨代谢和骨转换状态。

CTX-I 为骨 I 型胶原降解物, 在严重骨质疏松情况下、破骨细胞活性较强时具有较高的水平^[15]。BGP、BALP 属骨形成标志物, 均可精确评价成骨细胞成熟^[16]。血清 Ca^{2+} 水平可以反映治疗中患者机体的钙水平, 从而指导用药^[17]。本研究结果证实, 骨愈灵胶囊联合唑来膦酸注射液可有效改善患者骨

代谢指标。药理研究证实^[18], 骨愈灵胶囊可促进骨对钙的吸收、消除肿胀、促进局部循环改善。两组 Ca^{2+} 比较未见明显差异, 可能与此类患者血钙水平通常处于正常水平有关, 因此两种治疗方案均可适用。两组不良反应发生率比较无明显差异, 提示骨愈灵胶囊联合唑来膦酸注射液治疗是一个较为安全可靠的治疗方案。

综上所述, 骨愈灵胶囊联合唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松症, 可促进症状缓解, 有效改善骨代谢指标, 阻止骨质疏松症疾病进展, 提高患者生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王 维, 赵学千, 贾育松, 等. 绝经后骨质疏松症发病机制的表观遗传学研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(8): 1235-1240.
- [2] 王 玲, 张 新, 白 云, 等. 唑来膦酸注射液联合骨肽注射液治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效及安全性分析 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(5): 915-918.
- [3] 孙以成, 林玉芳. 骨愈灵胶囊对绝经后骨质疏松症的疗效及骨代谢指标的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3): 416-418, 424.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Faiz K W. VAS--visual analog scale [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2014, 134(3): 323.
- [7] The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment [J]. *Psychol Med*, 1998, 28(3): 551-558.
- [8] 高建华, 郑健辉, 张瑞平, 等. 广东江门地区 2454 人骨密度测定及骨质疏松症患病情况调查 [J]. 中国全科医学, 2006, 9(5): 395-397.
- [9] 张秀梅, 王亚平, 魏玲格, 等. 跟骨定量超声法评价正常女性骨丢失和骨质疏松患病率 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8(3): 206-207, 194.
- [10] 智 信, 陈 晓, 苏佳灿. 绝经后骨质疏松症发病机制研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(11): 1510-1513, 1534.
- [11] 杨 益, 文俊恩, 赵 海, 等. 唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(16): 1953-1956.
- [12] 徐青青, 许 兵. 唑来膦酸联合髋关节置换治疗绝经后骨质疏松性股骨颈骨折临床效果分析 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14(4): 327-332.
- [13] 王成龙, 罗 岳, 李存宽. 骨创治疗仪联合骨愈灵胶囊辅助治疗创伤性骨折临床研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(12): 1333-1337.
- [14] 杜增峰, 贺耀耀, 马晓磊, 等. 骨愈灵胶囊联合注射用骨肽治疗骨质疏松症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1382-1385.
- [15] 刘俊恒, 潘继承, 倪黎刚, 等. 骨质疏松患者部分骨代谢指标测定的临床意义 [J]. 实用老年医学, 2012, 26(3): 213-214, 223.
- [16] 陈文军. 老年骨质疏松性骨折患者血清 BGP、BALP、TRACP-5b 表达的价值研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1870-1872.
- [17] 吴秋霞, 屈云鹤, 徐振华. N-MID、25-(OH)VitD、血清 Ca^{2+} 与绝经期 OP 所致髋骨骨折患者骨密度及骨折的关系 [J]. 实验与检验医学, 2020, 38(3): 478-479, 484.
- [18] 刘继平, 程 玥, 张恩户. 骨愈灵胶囊对实验性大鼠桡骨骨折不脱钙骨切片的骨形态计量学影响 [J]. 陕西中医, 2009, 30(4): 506-508.

【责任编辑 解学星】