

壮骨止痛胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

闫亮, 吕守正, 张健, 周治国

天津市宝坻区人民医院 脊柱关节外科, 天津 301800

摘要: **目的** 探讨壮骨止痛胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松的临床疗效。**方法** 选取2018年10月—2020年10月在天津市宝坻区人民医院骨科门诊治疗的108例绝经后妇女骨质疏松患者, 根据随机数字法分为对照组和治疗组, 每组各54例。对照组口服盐酸雷洛昔芬片, 60 mg/次, 1次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服壮骨止痛胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组患者连续服用药物8周。观察两组患者的临床疗效, 比较两组患者临床症状缓解时间、骨密度、骨硬化蛋白(SOST)、白细胞介素6(IL-6)、雌二醇(E₂)、钙、磷、碱性磷酸酶(ALP)水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率是98.15%, 显著高于对照组的81.48% ($P < 0.05$)。治疗组患者腰背疼痛、腰膝酸软、烘热汗出、心烦少寐症状缓解时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者骨密度、E₂水平显著升高, 但SOST、IL-6水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组骨密度、SOST、IL-6、E₂水平改善情况优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清钙水平显著提高, 但血清磷、ALP显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血液生化指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 壮骨止痛胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后妇女骨质疏松患者临床效果显著, 症状好转明显, 能有效提高骨密度, 值得临床借鉴与推广。

关键词: 壮骨止痛胶囊; 盐酸雷洛昔芬; 骨质疏松; 临床症状缓解时间; 骨硬化蛋白

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)08-1715-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.034

Clinical study of Zhuanggu Zhitong Capsules combined with raloxifene in treatment of postmenopausal osteoporosis

YAN Liang, LÜ Shou-zheng, ZHANG Jian, ZHOU Zhi-guo

Department of Spine and Joint Surgery, Tianjin Baodi District People's Hospital, Tianjin 301800, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Zhuanggu Zhitong Capsules combined with raloxifene in treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** A total of 108 postmenopausal women with osteoporosis treated in the orthopedic Outpatient Department of Tianjin Baodi District People's Hospital from October 2018 to October 2020 were selected and divided into control group and treatment group according to random number method, with 54 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Raloxifene Hydrochloride Tablets, 60 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Zhuanggu Zhitong Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and clinical symptom remission time, bone mineral density, osteosclerosis protein (SOST), interleukin-6 (IL-6), estradiol (E₂), calcium, phosphorus and alkaline phosphatase (ALP) levels were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate 98.15% in the treatment group was significantly higher than that in the control group (81.48%) ($P < 0.05$). In the treatment group, the relief time of the symptoms of low back pain, low back and knee soreness, hot heat sweating and restlessness were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, bone mineral density and E₂ levels in two groups were significantly increased, but SOST and IL-6 levels were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of bone mineral density, SOST, IL-6 and E₂ in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum calcium level in two groups was significantly increased, but serum phosphorus and ALP were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of blood biochemical indexes in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhuanggu Zhitong Capsules combined with raloxifene has remarkable clinical effect in treatment of postmenopausal osteoporosis, and can improve the symptoms and the bone mineral density obviously, which is worth clinical reference and promotion.

Key words: Zhuanggu Zhitong Capsule; Raloxifene Hydrochloride Tablets; Osteoporosis; remission time of clinical symptoms; SOST

收稿日期: 2021-02-20

作者简介: 闫亮, 主要从事脊柱关节外科疾病的诊疗。E-mail: wsy777@126.com

骨质疏松症是多因素引起的骨微结构破坏,导致骨密度和骨量降低,使骨发生脆性状态,严重时能造成骨折^[1],尤其是绝经后妇女发病率较高,因卵巢功能减退,机体内的雌激素降低,导致骨流失严重,主要特征多是腰背部疼痛、骨折和脊柱变形等^[2];又因本病的发生是一个长期的过程,其机制发生比较复杂,并因某种因素诱导使破骨细胞发生增生,甚至产生分化,同时激活破骨细胞加快骨吸收的进程引发疾病^[3]。中医学认为骨质疏松属于“骨痹”“骨痿”等范畴,多与肝、脾、肾有关,其基本病机为骨失所养,肾精亏虚而引发,其治法秉承“整体调节、辩证施治、既病防变”的原则,中药对机体发挥全方位的治疗,从而改善骨质疏松症状^[4]。壮骨止痛胶囊具有补益肝肾、壮骨止痛的功效,并能发挥类激素样的作用,还能增加骨细胞的活性,从而加快骨的形成^[5]。雷洛昔芬是选择性雌激素受体调节剂,能够防止绝经后妇女的骨流失,并降低疼痛及骨折的发生率^[6]。本研究的目的是探讨壮骨止痛胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后妇女骨质疏松的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 10 月—2020 年 10 月在天津市宝坻区人民医院骨科门诊治疗的 108 例绝经后妇女骨质疏松患者,年龄 45~57 岁,平均年龄(51.4 ± 1.3)岁;病程 2~8 年,平均病程(5.4 ± 1.3)年。

纳入标准:符合《骨质疏松诊疗和指南》诊断标准^[7];无严重脊柱侧弯、创伤及骨科手术后遗症;女性自然绝经者;此次治疗项目均经过患者本人和家属同意后,签订知情同意书。

排除标准:患有肝肾功能严重性患者;患有恶性肿瘤及血液性疾病者;对本研究药物过敏者;妊娠期妇女及哺乳期妇女;精神障碍者。

1.2 药物

盐酸雷洛昔芬片由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格 60 mg/片,产品批号 201711005、201907024;壮骨止痛胶囊由四川美大康药业股份有限公司生产,规格 0.45 g/粒,产品批号 201706006、201909018。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字法将 108 例绝经后妇女骨质疏松患者分为对照组和治疗组,每组各 54 例。其中对照组患者年龄 45~54 岁,平均年龄(50.4 ± 1.8)岁;

病程 2~6 年,平均病程(4.8 ± 1.4)年。治疗组患者年龄 47~57 岁,平均年龄(50.7 ± 1.2)岁;病程 3~8 年,平均病程(5.1 ± 1.7)年。两组临床资料比较无差异,具有可比性。

对照组患者口服盐酸雷洛昔芬片,60 mg/次,1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服壮骨止痛胶囊,4 粒/次,3 次/d。两组患者均连续服用药物 8 周。

1.4 临床疗效判断标准^[8]

显效:药物治疗后患者临床症状基本消失;有效:药物治疗后患者临床症状有所好转;无效:患者临床症状未见变化,有甚者趋于加重状态。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状缓解时间 治疗期间,嘱患者观察身体出现的腰背疼痛、腰膝酸软、烘热汗出、心烦少寐等临床症状缓解情况,同时记录相应缓解时间。

1.5.2 骨密度测定 在治疗前后所有患者均采用 XR-64 型双能 X 线骨密度仪进行骨密度水平测定,其中测量的部位包括腰椎和股骨胫骨,均由 1 名医师进行每次记录对比。

1.5.3 血浆生化水平 所有患者治疗前后抽取静脉血液 3 mL,采用 URIT-8021A 全自动生化仪进行血清钙、磷、碱性磷酸酶(ALP)水平测定,严格按照试剂盒说明进行操作。

1.5.4 骨硬化蛋白 嘱患者清晨空腹抽取上肢静脉 5 mL,置入内含有抗凝剂的试管中,使用离心机(半径 10 cm, 3 000 r/min)离心 10 min,分离出血清,保存在-40 °C 冰箱中待检;采用酶联免疫吸附法进行骨硬化蛋白(SOST)、白细胞介素 6(IL-6)、雌二醇(E₂)水平测定,严格按照 EILSA 试剂盒说明书进行操作。

1.6 药物不良反应

对患者治疗期间进行药物发生的恶心、潮红、头痛、腿痛性痉挛等不良反应事件进行监测。

1.7 统计学分析

所有数据采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理,计数资料运用 χ^2 检验进行比较分析,以百分比表示;计量数据用 t 检验进行比较,用 $\bar{x} \pm s$ 描述。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组患者总有效率是 98.15%,显著高于对照组的 81.48% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组临床症状缓解时间比较

通过观察临床症状缓解时间发现, 治疗组患者腰背疼痛、腰膝酸软、烘热汗出、心烦少寐症状缓解时间均短于对照组 ($P<0.05$), 见表2。

2.3 两组骨密度、SOST、IL-6、E₂水平比较

治疗后, 两组患者骨密度、E₂水平显著升高, 但SOST、IL-6水平显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组骨密度、SOST、IL-6、E₂水平改善情况优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表3。

2.4 两组血液生化指标比较

治疗后, 两组患者血清钙水平显著提高, 但血清磷、ALP显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组血液生化指标改善优于对照组 ($P<0.05$), 见表4。

2.5 两组药物不良反应比较

对照组发生恶心2例, 潮红3例, 头痛1例, 腿痛性痉挛3例, 不良反应发生率是16.67%, 治疗组发生恶心1例, 潮红1例, 腿痛性痉挛1例, 不良反应发生率是5.56%, 治疗组不良反应发生率显著低于对照组 ($P<0.05$)。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	54	24	20	10	81.48
治疗	54	42	11	1	98.15*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组临床症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptom relief time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	临床症状缓解时间/d			
		腰背疼痛	腰膝酸软	烘热汗出	心烦少寐
对照	54	6.71 $\pm$ 3.27	7.13 $\pm$ 3.46	4.36 $\pm$ 0.84	5.57 $\pm$ 0.67
治疗	54	4.22 $\pm$ 2.41*	5.16 $\pm$ 2.14*	2.97 $\pm$ 0.64*	3.83 $\pm$ 0.21*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组骨密度、SOST、IL-6、E₂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on bone mineral density, SOST IL-6, and E₂ between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	骨密度/(g·cm ⁻²)	SOST/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)
对照	54	治疗前	0.69 $\pm$ 0.12	15.33 $\pm$ 1.75	79.46 $\pm$ 8.34	31.84 $\pm$ 9.71
		治疗后	0.74 $\pm$ 0.23*	13.28 $\pm$ 0.84*	34.21 $\pm$ 4.16*	54.72 $\pm$ 8.63*
治疗	54	治疗前	0.68 $\pm$ 0.09	16.12 $\pm$ 1.64	78.68 $\pm$ 7.27	32.79 $\pm$ 9.88
		治疗后	0.91 $\pm$ 0.17*▲	10.19 $\pm$ 0.77*▲	11.34 $\pm$ 2.25*▲	77.39 $\pm$ 7.48*▲

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 两组血液生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on blood biochemical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	血清钙/(mmol·L ⁻¹)		血清磷/(mmol·L ⁻¹)		ALP/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	54	1.68 $\pm$ 0.29	2.23 $\pm$ 0.48*	2.56 $\pm$ 0.77	1.71 $\pm$ 0.34*	98.61 $\pm$ 7.42	83.14 $\pm$ 5.24*
治疗	54	1.88 $\pm$ 0.43	2.62 $\pm$ 0.61*▲	2.61 $\pm$ 0.59	1.29 $\pm$ 0.21*▲	97.84 $\pm$ 7.55	48.79 $\pm$ 4.35*▲

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

3 讨论

骨质疏松症是以骨量减少、骨质微观结构退化为特征的,致使脆性增加而易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病,随着绝经后妇女的年龄逐渐增加,雌激素水平不断下降,致使骨量无症状丢失,长期发展可引起局限性的腰背疼痛,脊柱弯曲等症状发生,极大影响绝经后妇女的身心健康^[9-10]。中医学认为骨质疏松症归属于“骨痹”等范畴,古代医书《素问·阴阳应象大论》指出:“肾主骨生髓,……其在天为寒,在地为水,在体为骨,在脏为肾”等,与肝、脾、肾三脏有关,其治法多以滋养肝肾、温肾壮阳、益髓健骨、祛风止痛为主,从而缓解患者的相关临床症状^[11]。中药制剂治疗本病历史比较悠久,具有治疗全面、副作用少等特点,其中壮骨止痛胶囊是由淫羊藿、补骨脂、女贞子、枸杞子、骨碎补、狗脊、川牛膝7味中药组成,具有补益肝肾、接骨续筋、壮骨止痛、强身健骨的功效^[12]。雷洛昔芬是一种苯并噻吩复合物,作为选择性雌激素受体调节剂,对雌激素作用的组织有选择性的激动或拮抗活性^[13]。

本研究结果显示,治疗组总有效率高于对照组;治疗组患者腰背疼痛、腰膝酸软、烘热汗出、心烦少寐症状缓解时间短于对照组,表明壮骨止痛胶囊与雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松症临床疗效明显,临床症状有效控制。IL-6水平升高是因雌激素水平降低而引发,能够诱发破骨细胞分化,并促进骨吸收超过骨形成,从而引发本病的发生;E₂水平降低能够使破骨细胞活跃,进而降低了钙盐沉积,致使骨量丢失引发疾病^[14];SOST水平升高能够负向调节骨代谢,最终抑制骨形成,导致骨质疏松的发生^[15]。研究结果显示,治疗组患者治疗后的骨密度、E₂水平高于对照组;治疗组患者治疗后SOST、IL-6水平低于对照组,表明壮骨止痛胶囊与雷洛昔芬能调节内分泌系统,以达到提高雌激素水平的效果,并能够有效改善骨质疏松状态,有效降低炎症反应情况^[16]。

综上所述,壮骨止痛胶囊联合雷洛昔芬治疗绝经后妇女骨质疏松患者临床效果显著,症状好转明

显,能有效提高骨密度,值得临床借鉴与推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘学军. 骨质疏松症 [J]. 中国矫形外科杂志, 2006, 14(21): 1668-1670.
- [2] 林 华, 陈 新, 张咏梅, 等. 绝经后妇女骨质疏松与骨关节炎的相关性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(5): 488-489.
- [3] 胡 军, 张 华, 牟 青. 骨质疏松症的流行病学趋势与防治进展 [J]. 临床荟萃, 2011, 26(8): 729-731.
- [4] 傅 鹏. 中医治疗骨质疏松的临床分析 [J]. 中华中西医结合杂志, 2008, 6(6): 64-65.
- [5] 章才干. 壮骨止痛胶囊治疗骨质疏松症40例 [J]. 中医杂志, 2013, 54(16): 1417-1418.
- [6] 王 亮, 马远征, 张 妍, 等. 盐酸雷洛昔芬治疗绝经后妇女骨质疏松临床研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(7): 824-824.
- [7] 马远征, 王以朋, 刘 强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 13(9): 164-166.
- [8] 肖建德. 实用骨质疏松学 [M]. 北京: 科学出版社, 2004: 75-81.
- [9] 刘保新. 《中药新药临床研究指导原则》与绝经后骨质疏松症的辨证论治 [J]. 中国美容医学, 2010, 19(3): 133, 135.
- [10] 陈 阳, 马剑雄. 老年性骨质疏松骨折研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(9): 835-839.
- [11] 杜 斌, 闵 正. 中医药辨证治疗骨质疏松症的临床研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2004, 12(1): 55-56.
- [12] 董文渊. 壮骨止痛胶囊改善骨质疏松疼痛的效果分析 [J]. 健康必读, 2019, 11(1): 106-107.
- [13] 李灵芝, 张永亮, 王 火. 雷洛昔芬抗骨质疏松症研究进展 [J]. 天津药学, 2000, 12(4): 3-5.
- [14] 陈红英, 万天真. 绝经后骨质疏松症与血清 IL-6、雌激素浓度关系的临床研究 [J]. 河南大学学报: 医学科学版, 2001, 20(3): 24-25.
- [15] 李 嫚, 郭慧, 罗穗豫. 绝经后骨质疏松症妇女血清 SOST 及 25-OH-VD 水平与骨密度的相关性 [J]. 临床心身疾病杂志, 2020, 26(3): 16-19.
- [16] 刘 云, 罗晓婷, 李 崇, 等. 雌激素治疗绝经后骨质疏松症的研究进展 [J]. 实用临床医学, 2020, 21(10): 91-96.

[责任编辑 金玉洁]