

骨松康合剂联合地诺单抗治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

赵 强¹, 段涤云^{2*}

1. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710000

2. 咸阳市秦都区钓台镇卫生院, 陕西 咸阳 712043

摘要: **目的** 探讨骨松康合剂联合地诺单抗治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 3 月—2020 年 3 月在陕西省中医医院治疗的 86 例绝经后骨质疏松症患者, 根据用药的差别分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组腹部皮下注射地舒单抗注射液, 120 mg/次, 1 次/4 周; 治疗组在对照组基础上口服骨松康合剂, 30 mL/次, 3 次/d。两组患者均治疗 12 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者 ADL、Lysholm、VAS 评分及骨代谢和骨密度指标。**结果** 经治疗, 对照组和治疗组总有效率分别为 81.40%、97.67% ($P < 0.05$)。经治疗, 两组 ADL 评分和 Lysholm 评分明显升高, 而 VAS 评分明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组评分项目明显好于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清骨碱性磷酸酶 (BALP)、前脂肪细胞因子 1 (Pref-1)、骨钙素 (BGP)、I 型前胶原氨基端原肽 (PINP)、组织蛋白酶 K (Cathe K) 和抗酒石酸性磷酸酶 (TRACP-5b) 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组比对照组更低 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者腰椎 L₂₋₄、股骨颈、Ward's 三角区骨密度水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组升高更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 骨松康合剂联合地诺单抗治疗绝经后骨质疏松症可有效改善患者骨痛, 改善骨代谢指标及骨密度, 提高患者日常活动能力, 改善膝关节功能。

关键词: 骨松康合剂; 地舒单抗注射液; 绝经后骨质疏松症; 骨密度; 骨代谢; 骨碱性磷酸酶; 骨钙素

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)10-2115-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.10.024

Curative study on Gusongkang Mixture combined with dinosumab in treatment of postmenopausal osteoporosis

ZHAO Qiang¹, DUAN Di-yun²

1. Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an 710000, China

2. Xianyang Diaotai Town Health Center of Qindu District, Xianyang 712043, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Gusongkang Mixture combined with dinosumab in treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Patients (86 cases) with postmenopausal osteoporosis in Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine from March 2017 to March 2020 were divided into control and treatment groups based on different treatments, and each group had 43 cases. Patients in the control group were abdominal subcutaneous injected with Denosumab Injection, 120 mg/time, once every 4 weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Gusongkang Mixture, 30 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the scores of ADL, Lysholm and VAS, and the indexes of bone metabolism and the bone mineral density in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rates of the control group and the treatment group were 81.40% and 97.67%, respectively ($P < 0.05$). After treatment, the ADL score and Lysholm score in two groups were significantly increased, while the VAS score was significantly decreased ($P < 0.05$), and the score items of the treatment group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of BALP, Pref-1, BGP, PINP, Cathe K, and TRACP-5b in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the BMD of lumbar vertebrae L₂₋₄, femoral neck, and Ward's triangle in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gusongkang Mixture combined with dinosumab in treatment of postmenopausal

收稿日期: 2021-04-15

基金项目: 陕西省名中医传承工作室建设项目 (陕中医药发 2019019)

作者简介: 赵 强, 男, 硕士, 主要从事骨科工作。E-mail: zhaoliang2067@163.com

*通信作者: 段涤云, 女, 主治医师, 研究方向为内科相关疾病。E-mail: 51359672@qq.com

osteoporosis can effectively improve the bone pain, bone metabolic index and bone mineral density, ameliorate the daily activity and the function of knee joint

Key words: Gusongkang Mixture; Denosumab Injection; postmenopausal osteoporosis; bone mineral density; bone metabolism index; BALP; BGP

绝经后骨质疏松症为绝经后女性常见的一种骨代谢性疾病,是因骨质合成与骨质吸收失衡所致,其发病在绝经女性中占 30%~50%,而绝经期在 20 年以上者该病的患病率高达 56%^[1]。临床上以骨痛、脊柱变形、骨折等为主要症状,严重者可导致活动受限以及不能生活自理,增加褥疮、肺部感染等风险,给患者及其家庭带来严重负担^[2]。地诺单抗是一种骨吸收抑制剂,具有抑制破骨细胞活化与发展,减少骨吸收、促进骨密度增加作用^[3]。骨松康合剂具有补益肝肾、壮骨止痛的功效^[4]。所以,本研究对绝经后骨质疏松症患者给予骨松康合剂联合地诺单抗进行治疗,旨在探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2017 年 3 月—2020 年 3 月在陕西省中医医院治疗的 86 例绝经后骨质疏松症患者为研究对象,均符合绝经后骨质疏松症的诊断标准^[5]。年龄 54~78 岁,平均年龄 (65.37±1.23) 岁,绝经年限 3~15 年,平均年限 (6.53±1.16) 年。

排除标准:(1) 过敏者;(2) 伴糖尿病患者;(3) 伴有低钙血症者;(4) 伴严重肝肾功能障碍者;(5) 伴免疫功能低下者;(6) 近期服用免疫抑制剂者;(7) 伴精神疾病者;(8) 未取得知情同意者。

1.2 药物

地舒单抗注射液由 Amgen Manufacturing Limited 生产,规格 60 mg/瓶,产品批号 170205、180107、190213;骨松康合剂由广西大力神制药股份有限公司生产,规格 30 mL/瓶,产品批号 170218、180913、190503。

1.3 分组及治疗方法

根据用药差别分为对照组和治疗组,每组各 43 例。对照组年龄 54~77 岁,平均年龄 (65.13±1.08) 岁,绝经年限 3~14 年,平均年限 (6.39±1.07) 年。治疗组年龄 54~78 岁,平均年龄 (65.52±1.48) 岁,绝经年限 3~15 年,平均年限 (6.74±1.39) 年。两组患者一般资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组者均给予补钙等常规处置。对照组腹部皮

下注射地舒单抗注射液,120 mg/次,1 次/4 周;治疗组在对照组基础上口服骨松康合剂,30 mL/次,3 次/d。两组患者均治疗 12 个月进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:疼痛完全消失,骨密度检查显示骨密度增加。有效:疼痛明显缓解,骨密度检查未见骨密度下降。无效:和治疗前相比较,各方面均无改善。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 ADL 评分^[7]:满分 100 分,得分越高说明日常生活活动能力越强,ADL 评分>60 分为生活基本自理;Lysholm 评分^[8]:该量表通过疼痛、肿胀度、不安定度等 8 个方面的评价评估,得分 0~100 分,得分越高,膝关节功能越。VAS 评分^[9]:采用视觉模拟评分法,在纸上画一条 10 cm 横线,标注 10 个刻度,横线的一端为 0,表示无痛,另一端为 10,表示难以忍受的疼痛。

1.5.2 骨代谢指标 采用 ELISA 法测定两组血清骨碱性磷酸酶 (BALP)、前脂肪细胞因子 1 (Pref-1)、骨钙素 (BGP)、I 型前胶原氨基端原肽 (PINP)、组织蛋白酶 K (Cathe K)、抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRACP-5b) 水平,试剂盒均购于武汉纯度生物科技有限公司,均严格按照说明书进行。

1.5.3 骨密度指标 应用双能 X 线骨密度仪检测两组腰椎 L_{2~4}、股骨颈、Ward's 三角区骨密度 (BMD)。

1.6 不良反应观察

对过敏、低钙血症、失眠、便秘、四肢痛及胃肠道不适等药物相关反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。两组骨代谢指标、相关量表评分、骨密度的对比行 *t* 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗,对照组和治疗组患者总有效率分别为 81.40%、97.67%,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 ADL、Lysholm 和 VAS 评分对比

经治疗, 两组 ADL 评分和 Lysholm 评分明显升高, 而 VAS 评分明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组 ADL、Lysholm 和 VAS 评分明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组骨代谢指标比较

经治疗, 两组患者 BALP、Pref-1、BGP、PINP、Cathe K、TRACP-5b 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且

治疗组骨代谢指标改善比对照组更明显 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组骨密度指标对比

经治疗, 两组患者腰椎 L₂₋₄、股骨颈、Ward's 三角区 BMD 骨密度水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组升高更明显 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

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 | 43 | 28 | 7 | 8 | 81.40 |
| 治疗 | 43 | 37 | 5 | 1 | 97.67* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 ADL、Lysholm 和 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparisons on ADL, Lysholm, and VAS between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | ADL 评分 | Lysholm 评分 | VAS 评分 |
|----|-----|------|----------------|-----------------|---------------|
| 对照 | 43 | 治疗前 | 58.72 ± 8.53 | 49.58 ± 9.91 | 6.96 ± 0.47 |
| | | 治疗后 | 73.43 ± 9.51* | 73.26 ± 10.28* | 3.47 ± 0.25* |
| 治疗 | 43 | 治疗前 | 58.67 ± 8.49 | 49.52 ± 9.87 | 6.93 ± 0.45 |
| | | 治疗后 | 87.35 ± 9.64*▲ | 84.41 ± 12.35*▲ | 1.12 ± 0.16*▲ |

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 两组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 3 Comparison on bone metabolism indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

| 组别 | 观察时间 | BALP/(U·L ⁻¹) | Pref-1/(μg·L ⁻¹) | BGP/(μg·L ⁻¹) | PINP/(μg·L ⁻¹) | Cathe K/(ng·L ⁻¹) | TRACP-5b/(U·L ⁻¹) |
|----|------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 248.79 ± 26.58 | 0.48 ± 0.15 | 22.18 ± 3.56 | 59.89 ± 7.51 | 33.56 ± 2.41 | 6.89 ± 1.17 |
| | 治疗后 | 214.37 ± 15.82* | 0.37 ± 0.11* | 15.82 ± 1.45* | 43.75 ± 4.47* | 28.93 ± 1.72* | 4.25 ± 0.32* |
| 治疗 | 治疗前 | 248.72 ± 26.53 | 0.47 ± 0.16 | 22.15 ± 3.52 | 59.86 ± 7.48 | 33.53 ± 2.37 | 6.87 ± 1.14 |
| | 治疗后 | 171.34 ± 15.62*▲ | 0.23 ± 0.08*▲ | 10.26 ± 1.36*▲ | 39.87 ± 4.32*▲ | 25.71 ± 1.63*▲ | 2.43 ± 0.26*▲ |

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 两组骨密度指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on bone mineral density between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | 腰椎 L ₂₋₄ 骨密度/(g·cm ⁻³) | 股骨颈骨密度/(g·cm ⁻³) | Ward's 三角区骨密度/(g·cm ⁻³) |
|----|-----|------|---|------------------------------|-------------------------------------|
| 对照 | 43 | 治疗前 | 0.65 ± 0.07 | 0.64 ± 0.11 | 0.40 ± 0.05 |
| | | 治疗后 | 0.87 ± 0.11* | 0.73 ± 0.13* | 0.57 ± 0.11* |
| 治疗 | 43 | 治疗前 | 0.67 ± 0.06 | 0.62 ± 0.12 | 0.41 ± 0.03 |
| | | 治疗后 | 0.99 ± 0.14*▲ | 0.87 ± 0.15*▲ | 0.72 ± 0.14*▲ |

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

绝经后骨质疏松症的发生是因机体内雌激素水平下降所致骨纤维结构退变、单位体积内骨含量减少、骨密度降低所致的骨代谢性疾病。随着我国人口老龄化不断加速,骨质疏松的患者数量也逐渐增多,特别是绝经后女性的发病率逐渐增高,是导致绝经后女性骨痛、驼背、骨折和致残的主要因素^[1]。

地诺单抗是一种特异性靶向核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 抑制剂,其可同破骨细胞和其前体细胞表面同 RANKI 结合,进而阻碍 RANKL 同 RANK 受体结合,阻止破骨细胞生存、存活和功能的发挥,从而使骨的吸收减少,增加骨皮质和骨质疏松的骨量与强度^[3]。骨松康合剂是由杜仲、食醋、焦糖色素、大叶骨碎补、山梨酸、蜂王浆、鸡子壳、枸橼酸、广山药、蜂蜜等制成的复方制剂,具有补益肝肾、壮骨止痛的功效^[4]。因此,本研究对照绝经后骨质疏松症患者在给予地诺单抗治疗的同时还给予口服骨松康合剂进行治疗,取得满意效果。

BALP 由成骨细胞合成,骨吸收亢进状态下可以升高该物质水平,进而出现代偿性骨形成^[10]。Pref-1 的表达下降可促使骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,进而维持机体骨密度和骨矿化水平^[11]。BGP 反映骨细胞活跃状况及骨代谢状态,骨质疏松症患者合成的 BGP 在骨矿中沉积减少,骨吸收促使骨矿沉积的 BGP 进入至血液中增多,则血清 BGP 水平异常增高^[12]。PINP 为骨形成标志物,在骨质疏松症患者异常升高^[13]。Cathe K 是一种溶酶体半胱氨酸蛋白水解酶,为降解骨基质蛋白的关键蛋白酶,在骨吸收过程中有着重要作用^[14]。TRACP-5b 主要由破骨细胞合成,是反映破骨细胞活性和骨质吸收的重要指标^[15]。本研究中,经治疗,两组血清 BALP、Pref-1、BGP、PINP、Cathe K、TRACP-5b 水平均改善,且治疗组最明显。说明骨松康合剂联合地诺单抗治疗绝经后骨质疏松症可有效改善患者骨代谢水平。此外,经治疗,对照组和治疗组总有效率分别为 81.40% 和 97.67%; 两组 ADL 评分、Lysholm 评分、VAS 评分均改善,且治疗组最明显; 两组腰椎 L₂₋₄、股骨颈、Ward's 三角区骨密度水平均改善,且治疗组最明显。说明骨松康合剂联合地诺单抗治疗绝经后骨质疏松症效果显著。

综上所述,骨松康合剂联合地诺单抗治疗绝经

后骨质疏松症可有效改善患者骨痛,促进骨代谢指标及骨密度改善,有利于提高患者日常活动能力,改善膝关节功能,有着良好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kanis J A, McCloskey E V, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Osteoporosis Int*, 2013, 24(1): 23-57.
- [2] 何涛, 杨定焯, 刘忠厚. 骨质疏松症诊断标准的探讨 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(2): 151-156.
- [3] 钟旭丽, 封宇飞, 张君莉. 新型骨吸收抑制剂地诺单抗的药理与临床研究 [J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(5): 389-392.
- [4] 蒋珍藕, 龙杰超, 骆园, 等. 骨松康合剂防治骨质疏松的实验研究 [J]. *湖南中医药导报*, 2004, 7(1): 53-55.
- [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疗指南 (2017) [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 20(5): 413-443.
- [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] 王瑞华. 日常生活活动能力 (ADL) 的测定 [J]. *中国医刊*, 1994, 25(4): 7.
- [8] 刘颖, 杨少峰, 陈丽霞. 膝关节炎患者膝关节功能与生存质量的研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24(12): 1092-1094.
- [9] 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.
- [10] 谢作棒, 沈皆亮, 郝杰, 等. 骨代谢生化指标对预测绝经后骨质疏松性椎体骨折的临床意义 [J]. *创伤外科杂志*, 2018, 20(5): 346-349.
- [11] 梁胡贞, 贲吕金, 钟雪群. 绝经后骨质疏松症患者血清雌激素水平与前脂肪因子-1 及瘦素水平的相关性分析 [J]. *中国实用医药*, 2020, 15(29): 104-106.
- [12] 李凝旭, 黄莺, 涂艳, 等. 绝经后女性骨密度与雌激素水平、免疫细胞因子和骨代谢指标的相关性研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(8): 1201-1204.
- [13] 甘卫冬, 眭承志, 林振原, 等. 绝经后骨质疏松症患者血清 ICTP、PINP 与血脂相关性的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(9): 1191-1194.
- [14] 丁琦, 邢桂红, 秦晓丹, 等. 绝经后骨质疏松症患者血清 β -CTX、Cathe K 和 OPG 水平变化及其临床意义 [J]. *山东医药*, 2020, 60(22): 35-38.
- [15] 潘奇, 陈黔, 钱黎. 绝经后骨质疏松症患者血清 TRACP-5b、Hcy、BAP 水平变化及诊断效能 [J]. *山东医药*, 2017, 57(35): 58-60.

[责任编辑 金玉洁]