

壮骨止痛胶囊联合特立帕肽治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

杨贤玉, 董胜利, 刘帅, 李来好, 李凤希

平煤神马医疗集团总医院 脊柱骨科, 河南 平顶山 467000

摘要: **目的** 探讨壮骨止痛胶囊联合特立帕肽治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 1 月—2021 年 10 月平煤神马医疗集团总医院收治的 126 例绝经后骨质疏松症患者, 采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 63 例。对照组皮下注射特立帕肽注射液, 20 μg /次, 1 次/d, 注射部位选择下腹部或大腿。治疗组在对照组基础上口服壮骨止痛胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组疗程均为 6 个月。观察两组临床疗效; 并比较治疗前后两组主要部位骨密度 (BMD) 值, 相关症状评分, 原发性骨质疏松症患者生活质量量表 (OQOLS) 总分及血清骨转换标志物 [I 型前胶原 N-端前肽 (PINP)、I 型胶原交联 C-末端肽 β -降解产物 (β -CTX)] 和白细胞介素 (IL)-33、IL-17、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 92.1%, 显著高于对照组的 79.4% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组腰椎 L₁₋₄、髋部股骨颈、全髋 BMD 值均显著增加 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组主要部位 BMD 值增加更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组腰背疼痛、下肢抽筋、腰膝酸软、步履艰难、持重困难评分均显著降低, OQOLS 总分则均显著升高 ($P < 0.05$); 且均以治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 PINP、 β -CTX 水平比治疗前均显著上升 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组对血清 PINP、 β -CTX 水平的升高作用较对照组更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 IL-33 和 IGF-1 水平均显著上升, 血清 IL-17 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 绝经后骨质疏松症应用壮骨止痛胶囊联合特立帕肽治疗的总体疗效确切, 能安全有效地增加患者骨强度, 减轻腰背疼痛等症状, 提高生活质量, 改善体内骨代谢活动, 并可进一步上调血中 IL-33、IGF-1 及下调血中 IL-17 水平。

关键词: 壮骨止痛胶囊; 特立帕肽注射液; 绝经后骨质疏松症; 骨转换标志物; 炎症因子; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号: R982

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)09-2087-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.033

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

YANG Xian-yu, DONG Sheng-li, LIU Shuai, LI Lai-hao, LI Feng-xi

Department of Spinal and Orthopedics Surgery, General Hospital of Pingmei Shenma Group, Pingdingshan 467000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Zhuanggu Zhitong Capsules combined with teriparatide in treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** A total of 126 patients with postmenopausal osteoporosis admitted to General Hospital of Pingmei Shenma Group from January 2020 to October 2021 were selected. All patients were divided into control group and treatment group by random number table method, with 63 cases in each group. Patients in the control group were sc administered with Teriparatide Injection, 20 μg /time, once daily, the injection site was chosen as the lower abdomen or thigh. 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 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated. The bone mineral density (BMD) values of the main parts, the related symptom scores, the total score of the quality of life scale (OQOLS), and the serum bone turnover markers [Type I procollagen N-terminal propeptide (PINP), type I collagen cross-linked C-terminal peptide β -degradation product (β -CTX)] and interleukin (IL)-33, IL-17, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 92.1%, which was significantly higher than that of the control group (79.4%, $P < 0.05$). After treatment, BMD values of lumbar L₁₋₄, hip femoral neck and whole hip were significantly increased in the two groups ($P < 0.05$), and the BMD values of main parts in the treatment group were increased more significantly after treatment ($P < 0.05$).

收稿日期: 2022-06-04

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目 (21B320035)

作者简介: 杨贤玉, 研究方向是脊柱骨病的诊疗。E-mail: cdd3251@163.com

After treatment, the scores of low back pain, lower extremity cramps, low back and knee tenderness, difficult walking and difficulty in weight holding were significantly decreased, and the total score of OQOLS was significantly increased in the two groups ($P < 0.05$). The improvement was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum PINP and β -CTX levels of the two groups were significantly increased compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the increase of serum PINP and β -CTX levels in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-33 and IGF-1 in the two groups were significantly increased, and the serum IL-17 water was significantly decreased ($P < 0.05$). The improvement was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhuanggu Zhitong Capsules combined with teriparatide has a definite overall curative effect in the treatment of postmenopausal osteoporosis. It can safely and effectively increase the bone strength of patients, relieve symptoms such as low back pain, improve the life quality, and improve the bone metabolic activity in the body. It can further up-regulate the levels of IL-33 and IGF-1 in blood and down-regulate the levels of IL-17 in blood.

Key words: Zhuanggu Zhitong Capsules; Teriparatide Injection; postmenopausal osteoporosis; bone turnover markers; inflammatory factors; insulin-like growth factor-1

绝经后骨质疏松症是与增龄相关的以雌激素降低为主要原因、以骨强度[骨密度(BMD)和骨质量]下降为特征、常伴脆性骨折等并发症的绝经后女性疾病。我国中老年人骨质疏松问题较为突出,据估计 2020 年患者人数增至 2.866 亿人,2050 年预计将上升至 5.333 亿人,女性患病率为男性的 3 倍,其中大多数为绝经后女性,调查显示,国内 50 岁及 65 岁以上女性骨质疏松症患病率分别为 32.1%、51.6%^[1-2]。该病常隐匿发生,初期无明显症状,一旦出现疼痛、骨骼畸形等临床表现时往往即已发生骨折,并易进一步引发肺炎、深静脉血栓、尿路感染、多脏器功能障碍等并发症,同时患者可出现恐惧、焦虑、睡眠障碍、暴躁等精神症状,是增加绝经后女性患病率和死亡率的重要因素,严重危害中老年女性身心健康。目前,基本补充剂、中医药、激素及抗骨质疏松药物(骨形成促进剂、骨吸收抑制剂)等药物治疗是绝经后骨质疏松症的主要治疗方案^[3]。特立帕肽是甲状旁腺素类似物,具有促进骨生长、减少骨折风险等作用,是治疗骨质疏松症的促骨形成类新药^[4]。壮骨止痛胶囊是中药制剂,有补益肝肾、壮骨止痛之功效,适用于肾虚血瘀型骨质疏松症^[5]。因此,本研究对绝经后骨质疏松症采取壮骨止痛胶囊联合特立帕肽进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 10 月平煤神马医疗集团总医院收治的 126 例绝经后骨质疏松症患者,年龄 47~65 岁,平均年龄(56.3 ± 4.7)岁;绝经时间 2~9 年,平均时间(4.4 ± 0.8)年;骨质疏松症病程 1~7 年,平均病程(3.9 ± 1.1)年;体质指数(BMI) 18.9~27.0 kg/m²,平均 BMI (22.1 ± 1.7)

kg/m²。

纳入标准:(1)患者均符合绝经后骨质疏松症的诊断标准^[6];(2)无精神异常;(3)45~65 岁,女性;(4)肝肾功能正常;(5)近期未接受抗骨质疏松治疗;(6)无特立帕肽使用禁忌证;(7)绝经时间 ≥ 1 年;(8)自愿签订知情同意书;(9)骨代谢呈低转换。

排除标准:(1)继发性骨质疏松症;(2)合并重要器官功能障碍、肿瘤性疾病或造血系统疾病者;(3)存在骨代谢异常疾病(先天性或获得性)、影响维生素 D 和钙吸收与代谢的消化系统疾病、影响骨代谢的免疫性疾病(如类风湿性关节炎等)和内分泌疾病(如肾上腺、甲状腺等疾病)、多发性骨髓瘤等其他影响骨代谢的疾病;(4)伴有严重骨关节炎、脊柱侧凸等临床脊柱变形病史而影响 BMD 测量者;(5)长期服用糖皮质激素等影响骨代谢的药物;(6)新鲜骨折;(7)严重畸形、残疾、丧失劳动力等病情严重者;(8)对壮骨止痛胶囊中任何成分过敏。

1.2 药物

特立帕肽注射液由 Lilly France 生产,规格 20 μ g:80 μ L,2.4 mL/支,产品批号 20191207、20210109;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 1911084、2012073。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 63 例。其中对照组年龄 47~64 岁,平均年龄(55.9 ± 4.3)岁;绝经时间 2~9 年,平均时间(4.5 ± 0.7)年;骨质疏松症病程 2~6 年,平均病程(3.7 ± 0.9)年;BMI 18.9~26.5 kg/m²,平均 BMI (22.3 ± 1.8) kg/m²。治疗组年龄 50~65 岁,

平均年龄 (56.7 ± 4.9) 岁; 绝经时间 2~8 年, 平均时间 (4.3 ± 1.0) 年; 骨质疏松症病程 1~7 年, 平均病程 (4.0 ± 1.2) 年; BMI $19.1 \sim 27.0 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI (21.8 ± 1.6) kg/m^2 。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者均采取相同的健康生活方式 (如规律运动、均衡营养、戒烟限酒等)、补充钙和维生素 D、心理调节等基础措施, 对照组皮下注射特立帕肽注射液, $20 \mu\text{g}/\text{次}$, 1 次/d, 注射部位选择下腹部或大腿。治疗组患者在对照组基础上口服壮骨止痛胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组疗程均为 6 个月。

1.4 疗效判定标准^[7]

显效: BMD 增加, 疼痛等症状完全消除; 有效: BMD 未下降, 疼痛等症状明显缓解; 无效: 各方面比治疗前均未见改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 BMD 治疗前后运用双能 X 射线骨密度仪 (韩国 OsteoSys 公司, 型号 EXA-3000) 测定患者主要部位 (腰椎 L₁₋₄、髌部股骨颈和全髌部位) BMD 值。

1.5.2 症状评分 治疗前后根据各项症状的严重程度 (无、轻、中、重) 对其进行分级量化, 其中腰背疼痛分别计 0、3、6、9 分, 下肢抽筋、腰膝酸软均分别计 0、2、4、6 分, 步履艰难、持重困难均分别计 0、1、2、3 分; 评分越高则症状越严重^[8]。

1.5.3 原发性骨质疏松症患者生活质量量表

(OQOLS) 评分 包含 5 个维度 (即生理、心理、疾病、社会、满意度) 共 75 个条目, 每个条目计 1~5 分, OQOLS 满分为 375 分, 得分越高则生活质量越好^[9]。

1.5.4 血清学指标 治疗前后采集患者空腹肘静脉血 5 mL 并离心 (3 000 r/min, 15 min) 制备血清标本, 分装冻存待检; 选用酶标仪 (山东莱恩德公司, 型号 LD-96A) 检测血清 I 型前胶原 N-端前肽 (PINP)、I 型胶原交联 C-末端肽 β -降解产物 (β -CTX)、白细胞介素 (IL)-33、IL-17 和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1), 操作均按酶联免疫法试剂盒 (购自北京普赞生物) 说明书执行。

1.6 不良反应观察

记录患者治疗期间药物不良反应情况。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 23.0 统计软件包处理数据, 计数资料以百分比表示, 行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 92.1%, 显著高于对照组的 79.4% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组主要部位 BMD 值比较

治疗后, 两组腰椎 L₁₋₄、髌部股骨颈、全髌 BMD 值均显著增加 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组主要部位 BMD 值增加更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

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	63	20	30	13	79.4
治疗	63	25	33	5	92.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组主要部位 BMD 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on BMD values of main parts between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	腰椎 L ₁₋₄ 骨密度/($\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)		髌部股骨颈骨密度/($\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)		全髌骨密度/($\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	0.66 ± 0.15	$0.72 \pm 0.13^*$	0.69 ± 0.13	$0.75 \pm 0.11^*$	0.67 ± 0.16	$0.71 \pm 0.12^*$
治疗	63	0.65 ± 0.14	$0.78 \pm 0.11^{*\Delta}$	0.70 ± 0.15	$0.81 \pm 0.09^{*\Delta}$	0.65 ± 0.14	$0.75 \pm 0.10^{*\Delta}$

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

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

2.3 两组相关症状评分和 OQOLS 总分比较

治疗后, 两组腰背疼痛、下肢抽筋、腰膝酸软、步履艰难、持重困难评分均显著降低, OQOLS 总分则均显著升高 ($P < 0.05$); 且均以治疗组改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清骨转换标志物水平比较

治疗后, 两组患者血清 PINP、 β -CTX 水平比治

疗前均显著上升 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组对血清 PINP、 β -CTX 水平的升高作用较对照组更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清 IL-33、IL-17 和 IGF-1 水平比较

治疗后, 两组血清 IL-33 和 IGF-1 水平均显著上升, 血清 IL-17 水均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 两组相关症状评分和 OQOLS 总分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on related symptom scores and OQOLS total scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	腰背疼痛评分		下肢抽筋评分		腰膝酸软评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	7.02 $\pm$ 1.01	3.11 $\pm$ 0.78*	4.22 $\pm$ 0.73	2.30 $\pm$ 0.51*	4.97 $\pm$ 0.75	2.53 $\pm$ 0.62*
治疗	63	6.99 $\pm$ 0.95	2.85 $\pm$ 0.66* [▲]	4.25 $\pm$ 0.70	1.96 $\pm$ 0.47* [▲]	5.01 $\pm$ 0.71	2.11 $\pm$ 0.55* [▲]

组别	n/例	步履艰难评分		持重困难评分		OQOLS 总评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	2.01 $\pm$ 0.43	0.95 $\pm$ 0.28*	2.13 $\pm$ 0.42	1.18 $\pm$ 0.33*	236.08 $\pm$ 57.30	271.45 $\pm$ 51.07*
治疗	63	1.98 $\pm$ 0.39	0.66 $\pm$ 0.17* [▲]	2.10 $\pm$ 0.41	0.99 $\pm$ 0.21* [▲]	234.89 $\pm$ 60.22	307.64 $\pm$ 42.13* [▲]

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 两组血清骨转换标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum bone turnover marker levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PINP/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		β -CTX/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	35.42 $\pm$ 8.35	129.60 $\pm$ 34.81*	0.22 $\pm$ 0.06	0.45 $\pm$ 0.11*
治疗	63	33.57 $\pm$ 7.63	171.43 $\pm$ 38.69* [▲]	0.24 $\pm$ 0.07	0.61 $\pm$ 0.12* [▲]

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 5 两组血清 IL-33、IL-17 和 IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum IL-33, IL-17 and IGF-1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-33/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)		IL-17/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)		IGF-1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	9.21 $\pm$ 2.33	18.14 $\pm$ 3.25*	141.30 $\pm$ 28.35	103.61 $\pm$ 21.07*	88.96 $\pm$ 17.32	115.32 $\pm$ 32.06*
治疗	63	10.48 $\pm$ 2.19	27.95 $\pm$ 4.07* [▲]	139.87 $\pm$ 30.22	88.45 $\pm$ 16.59* [▲]	90.15 $\pm$ 15.99	142.07 $\pm$ 28.45* [▲]

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

2.6 两组不良反应比较

对照组有头晕 2 例, 恶心、肢体疼痛各 1 例, 不良反应发生率是 6.3%; 治疗组出现头晕 2 例, 头痛、腹胀、恶心各 1 例, 不良反应发生率是 7.9%。两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

3 讨论

绝经后骨质疏松症是常见的全身代谢性骨骼疾

病, 随着人均寿命的延长和老龄化的加剧, 其发病率正逐年攀升, 骨质疏松和骨折造成的社会、家庭负担大幅增加, 并严重影响中老年女性生活质量。雌激素水平下降是该病最重要的发病机制之一, 正常机体中骨代谢的动态平衡基于破骨细胞和成骨细胞之间的稳态, 女性绝经后卵巢功能衰退, 致使雌激素分泌减少, 从而通过一系列信号通路发挥负性

调节作用,引起骨代谢失衡及骨量流失,最终导致骨质疏松症^[10]。此外,绝经后骨质疏松症的发生发展还与氧化应激、肠道菌群、炎症反应、铁过载等因素有关。骨质疏松又称“静悄悄的流行病”,骨折是其主要发现途径,极易造成不良后果,因此积极寻找安全有效的方案降低骨折风险、提高患者骨质量及生活质量,是绝经后骨质疏松症的主要治疗目标。促进骨形成是目前的重要思路之一,特立帕肽作为其代表药物,可通过调节肾小管磷酸盐与钙的重吸收、增强成骨细胞活性、增加肠道钙吸收等途径,调控骨骼合成与分解代谢,刺激松质骨重建及骨小梁与皮质骨生长,促进骨膜形成,改善骨小梁微结构,最终起到促进骨生长和改善骨质量的作用^[11]。然而绝经后骨质疏松症的发病是多因素、多靶点、多环节共同作用的结果,故单一方向的治疗效果仍有较大提升空间。

中医药治疗绝经后骨质疏松症具有整体调节、防治结合、辨证施治等优势,作用面广且不良反应少。根据疾病特点,绝经后骨质疏松症可归为中医学“骨痿”“骨痹”等范畴,绝经后女性肝肾不足,气虚而运血无力,肾主骨生髓,肾气亏虚则骨髓不生,骨骼失养,故其病机以肾虚为本,此外与瘀血密切相关,因而肾虚血瘀为其常见证型,治疗上以“补肾益精、活血化瘀”为基本大法。壮骨止痛胶囊是由补骨脂、川牛膝、淫羊藿、女贞子等 7 味中药材,经现代制药工艺精制而成的中药胶囊剂,具有滋补肝肾精血、化瘀止痛、活血壮骨等功效,使肾气得补,骨髓得充,筋骨强壮,从而调节机体整体状态。李劲平等^[12]研究发现,壮骨止痛胶囊可通过提高 BMD、改善骨生物力学性能、调节钙磷代谢激素和细胞因子表达及延缓骨质疏松病理形态学改变等多层次药效作用,达到治疗绝经后骨质疏松症的目的。同时 1 项动物实验表明,壮骨止痛胶囊抗绝经后骨质疏松症的作用可能与上调成骨相关转录因子抗体(OSX)和骨桥蛋白(OPN)表达,从而促进骨细胞分化与增殖有关^[13]。此外,闫亮等^[14]研究显示,壮骨止痛胶囊辅助西药治疗绝经后骨质疏松症能有效调节内分泌系统及炎症反应,对改善骨质疏松状态有显著效果。本研究显示,在特立帕肽基础上加用壮骨止痛胶囊治疗的治疗组总有效率达 92.1%,较单一使用特立帕肽的对照组(79.4%)显著提高,且治疗后治疗组对患者主要部位(腰椎 L₁₋₄、髌部股骨颈和全髌)BMD 值的提高作用及对相关症

状评分和 OQOLS 总分的改善效果均较对照组更显著;另外,两组药物不良反应均少而轻微。说明绝经后骨质疏松症采用以上联合方案治疗可获得较为满意的疗效和安全性。

骨转换失衡是骨质疏松症的关键病理机制,骨转换标志物作为骨基质和骨细胞的合成与分解产物,其在血清中水平变化可动态反映骨代谢状态、早期监测治疗效果及预测骨折风险。有文献指出,对于早期绝经后骨质疏松症患者而言,体内骨代谢处于高转换状态(即成骨细胞与破骨细胞均异常激活,且后者活性更强),此时宜选用抗骨吸收药物进行干预;当随着绝经年限的延长,体内成骨细胞与破骨细胞的活性均逐渐下降,骨代谢逐渐向低转换状态(但破骨细胞活性仍大于成骨细胞)转变,表现为血清 PINP、 β -CTX 水平呈下降趋势^[15]。其中 PINP 主要来源于增殖的成纤维细胞和成骨细胞,由骨 I 型胶原在成骨状态下分泌并裂解形成,其含量降低提示 I 型胶原合成减少,是反映骨形成状态的高敏感指标^[16]。 β -CTX 属于骨吸收特异性标志物,在骨吸收过程中, β -CTX 随 I 型胶原分子的降解而释放入血,其水平下降反映骨质疏松症患者机体破骨细胞活性降低^[17]。本研究选取的试验对象为低转换型绝经后骨质疏松症,为此选择的抗骨质疏松药物为促骨形成代表药物—特立帕肽。本研究显示治疗后,治疗组对血清 PINP、 β -CTX 水平的升高作用较对照组更显著;提示在特立帕肽基础上加用壮骨止痛胶囊治疗绝经后骨质疏松症能明显改善患者体内成骨细胞与破骨细胞活性,并使前者活性更强,从而有利于促骨形成。

此外,雌激素缺乏引起的炎症因子改变可与骨骼重塑及免疫系统相互作用,参与绝经后骨质疏松症的发生发展。IL-33 属于辅助性 T 细胞(Th) 2 型细胞因子,是内源性调节骨细胞活性的重要因子,可通过抑制核转录因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)依赖性破骨细胞活化、减少促破骨细胞生成因子产生、抑制骨髓前体细胞分化为破骨细胞及促进破骨细胞向巨噬细胞分化等多重途径,相对减少破骨细胞数量,从而缓解绝经后骨质疏松症患者炎症性骨丢失,故 IL-33 可能是一种骨保护因子^[18]。IL-17 是 Th17 分泌的特征性细胞因子,在骨质疏松病理生理过程中与 IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子协同发挥促进其他促炎介质(如 IL-6、IL-8、基质金属蛋白酶等)释放及相对增强破骨细

胞吸收能力等作用,从而引起骨代谢负平衡,发挥潜在的骨破坏功能^[19]。IGF-1 是一种多肽蛋白,可通过抑制骨髓间质中胶原酶转录、与骨组织中受体结合促进胰岛素受体底物磷酸化、增加胶原和非胶原蛋白表达、刺激参与骨转换细胞的启动分化或有丝分裂等途径,来调控骨细胞的生长、增殖及代谢,在骨重建中发挥重要作用^[20]。本研究显示,治疗后治疗组血清 IL-33、IGF-1 水平均显著高于对照组,而血清 IL-17 水平显著低于对照组;提示壮骨止痛胶囊与特立帕肽二者联合在上调绝经后骨质疏松症患者体内骨保护因子和促骨形成因子表达及抑制体内促骨吸收因子表达方面更具优势。

综上所述,绝经后骨质疏松症应用壮骨止痛胶囊联合特立帕肽治疗的整体效果确切,能安全有效地增加患者骨强度,减轻腰背疼痛等症状,提高生活质量,改善体内骨代谢活动,并可进一步上调血中 IL-33、IGF-1 及下调血中 IL-17 水平,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Si L, Winzenberg T M, Jiang Q, *et al*. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050 [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(7): 1929-1937.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(4): 317-378.
- [3] 郑蹦蹦, 王佳明, 余迎奇, 等. 绝经后骨质疏松症的药物治疗研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(18): 3675-3681.
- [4] 骆天红, Blair J M, Sorsaburu S. 特立帕肽(重组人甲状旁腺素 1-34)在骨质疏松治疗中的应用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(12): 后插 3-后插 9.
- [5] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准新药转正标准(第 83 册)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 76-79.
- [6] 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]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 20(5): 413-443.
- [7] 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.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药治疗原发性骨质疏松症临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2015-11-03) [2022-05-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20151103120001444.html>.
- [9] 刘健, 蔡太生, 吴萍陵, 等. 原发性骨质疏松症患者生活质量量表的信度与效度研究 [J]. 中国临床心理学杂志, 2004, 12(2): 131-132.
- [10] 雷欣东, 于慧, 龙琼, 等. 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, 2021, 27(11): 1681-1684.
- [11] 张颖, 彭永德. 骨质疏松症治疗新药特立帕肽 [J]. 世界临床药物, 2004, 25(12): 725-729.
- [12] 李劲平, 曾英, 雷晓明, 等. 壮骨止痛胶囊抗实验性绝经后骨质疏松作用的三维组学分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(16): 3203-3207.
- [13] 梁琼, 向旺, 邹佳, 等. 壮骨止痛胶囊调控 OSX、OPN 蛋白对去势大鼠成骨细胞分化的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(3): 311-315.
- [14] 闫亮, 吕守正, 张健, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(8): 1715-1718.
- [15] 郑丹. 骨代谢指标、甲状旁腺素和维生素 D 在不同绝经年限的绝经后女性中的变化 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [16] 李晓峰, 徐大霞, 王闯, 等. 骨代谢生化标志物在原发性骨质疏松症药物治疗中的应用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(13): 1193-1197.
- [17] 刘莉莉, 张忠英, 陈亮, 等. 血清 β -胶原降解产物及骨钙素联合检测评价骨转换的意义 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(2): 268-270.
- [18] 耿庆贺, 王申, 翟怀远, 等. 绝经后骨质疏松症患者血清 IL-33 水平变化及临床意义 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(1): 66-68.
- [19] 罗干, 顾祖超, 孙天威, 等. Th17/Treg 细胞平衡关系及其相关细胞因子在绝经后骨质疏松症发病机制中的作用研究 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(16): 2752-2754.
- [20] 翁玉蓉, 朱燕飞. 绝经后骨质疏松症患者血清 IL-6、骨钙素 N 端中分子、骨碱性磷酸酶、雌二醇及 IGF-1 水平的变化及意义 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(12): 2672-2674.

[责任编辑 金玉洁]