

芪骨胶囊联合重组特立帕肽治疗骨质疏松症的临床研究

刘羽, 李鹏, 王国旗

南阳医学高等专科学校第一附属医院 骨科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 观察芪骨胶囊联合注射用重组特立帕肽治疗骨质疏松症的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 1 月—2021 年 3 月南阳医学高等专科学校第一附属医院收治的 111 例骨质疏松症患者, 根据治疗方案的不同将所有患者分为对照组 (54 例) 和治疗组 (57 例)。对照组患者大腿或腹部皮下注射注射用重组特立帕肽, 20 μg /次, 1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服芪骨胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。28 d 为 1 个疗程, 共治疗 6 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组的骨密度、骨吸收和骨形成指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 94.74%, 高于对照组患者的总有效率 77.78%, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组腰椎 L₂₋₄、股骨颈、桡骨远端 1/3 处的骨密度均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组的腰椎 L₂₋₄、股骨颈、桡骨远端 1/3 处的骨密度高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 I 型原胶原 C-端前肽 (PICP)、骨特异性碱性磷酸酶 (BALP)、骨钙素 (BGP) 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且治疗后, 治疗组的血清 PICP、BALP、BGP 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRACP)、I 型胶原 C-末端肽交联 (S-CTX) 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组的血清 TRACP、S-CTX 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 芪骨胶囊联合注射用重组特立帕肽治疗骨质疏松症具有较好的临床疗效, 可有效改善机体骨密度, 调节血清 PICP、BALP、BGP、TRACP、S-CTX 水平。

关键词: 芪骨胶囊; 注射用重组特立帕肽; 骨质疏松症; 骨密度; I 型原胶原 C-端前肽; 骨特异性碱性磷酸酶; 骨钙素; 抗酒石酸酸性磷酸酶; I 型胶原 C-末端肽交联

中图分类号: R982

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)11-2578-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.026

Clinical study on Qigu Capsules combined with recombinant teriparatide in treatment of osteoporosis

LIU Yu, LI Peng, WANG Guo-qi

Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical therapeutic effect of Qigu Capsules combined with Recombinant Teriparatide for injection in treatment of osteoporosis. **Methods** Patients (111 cases) with osteoporosis in the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College from January 2020 to March 2021 were divided into the control group (54 cases) and the treatment group (57 cases) according to different treatment plans. Patients in the control group were sc administered with Recombinant Teriparatide for injection in thigh or abdomen, 20 μg /time, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Qigu Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. A course of treatment had 28 d, and patients in two groups were treated for 6 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the bone density in different parts, bone resorption and bone formation markers in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.74%, which was higher than that (77.78%,) of the control group, with a significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the bone mineral density of lumbar vertebra L₂₋₄, femoral neck, and distal 1/3 of radius in two groups were increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and after treatment, the bone mineral density of lumbar vertebra L₂₋₄, femoral neck, and distal 1/3 of radius in treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of PICP, BALP, and BGP in two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and after treatment, the serum levels of PICP, BALP, and BGP in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TRACP and S-CTX

收稿日期: 2022-08-19

基金项目: 河南省科技计划项目 (182102310466)

作者简介: 刘羽 (1980—), 男, 河南南阳人, 副主任医师, 本科, 研究方向为慢性骨科疾病诊治。E-mail: zichouyinmou999@126.com

in two groups were decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). And after treatment, the serum levels of TRACP and S-CTX in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qigu Capsules combined with Recombinant Teriparatide for injection has clinical curative effect in treatment of osteoporosis, can effectively improve the body's bone mineral density and regulate the serum levels of PICP, BALP, BGP, TRACP, and S-CTX.

Key words: Qigu Capsules; Recombinant Teriparatide for injection; osteoporosis; bone mineral density; PICP; BALP; BGP; TRACP; S-CTX

骨质疏松症是以骨量变化、骨组织微结构破坏为特征的骨质代谢疾病,其发病机制复杂,可能与免疫系统紊乱、氧化应激或微小核糖核酸异常表达有关^[1]。骨质疏松症无明显临床症状,唯一的潜在后果便是骨折。据统计,在亚洲,髌部骨折的发病率在过去 30 年中已经上升了 2~3 倍^[2]。临床上有关骨质疏松症的治疗方案各种各样,但均以抗骨质疏松药物为主要基础。重组特立帕肽是一种人甲状旁腺激素类似物,可有效刺激骨的形成,增加骨质,逆转骨微结构破坏^[3]。但有部分患者经治疗后效果一般,且长期使用的不良反应风险增加。芪骨胶囊是一种中药制剂,可以促进骨形成,改善骨密度^[4]。本研究选取南阳医学高等专科学校第一附属医院收治的 111 例骨质疏松症患者,探讨芪骨胶囊联合注射用重组特立帕肽的临床疗效,旨在为临床使用提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 3 月南阳医学高等专科学校第一附属医院收治的 111 例骨质疏松症患者。其中男 48 例,女 63 例;年龄 45~72 岁,平均 (53.71 ± 4.92) 岁;病程 1~10 年,平均 (4.58 ± 0.63) 年;体质量指数 $21 \sim 32 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.64 \pm 1.34) \text{ kg/m}^2$ 。研究方案通过医院医学伦理委员会批准(批号:伦审 2019-096)。

纳入标准:(1)符合原发性骨质疏松症的诊断标准^[5];(2)出现有腰背疼痛渐进性加重,多部位骨痛;(3)对本研究用药无过敏症者。

排除标准:(1)合并重要器官功能损害;(2)合并类风湿性关节炎等骨代谢疾病;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)半年内曾服用影响骨代谢的药物者;(5)正在参与影响本研究结果的其他临床试验者。

1.2 分组和治疗方法

根据治疗方案的不同将所有患者分为对照组(54 例)和治疗组(57 例)。其中对照组男 23 例,女 31 例;年龄 45~71 岁,平均年龄 (53.39 ± 4.41) 岁;病程 1~8 年,平均 (4.42 ± 0.75) 年;体质量

指数 $21 \sim 32 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.40 \pm 1.62) \text{ kg/m}^2$ 。治疗组男 25 例,女 32 例,年龄 46~72 岁,平均年龄 (54.01 ± 5.28) 岁;病程 2~10 年,平均 (4.73 ± 0.88) 年;体质量指数 $21 \sim 31 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.87 \pm 1.75) \text{ kg/m}^2$ 。两组患者的一般资料对比无差异,具有临床可比性。

两组患者均给予适当的营养支持和运动疗法等常规干预。对照组患者每日大腿或腹部皮下注射注射用重组特立帕肽[信立泰(苏州)药业有限公司生产,规格 200 IU (20 μg)/瓶,产品批号 20191205、20200625、20210107],20 μg /次,1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服芪骨胶囊(厦门中药厂有限公司生产,规格 0.55 g/粒,产品批号 20191012、2020420、20201014),3 粒/次,3 次/d。28 d 为 1 个疗程,共治疗 6 个疗程。

1.3 临床疗效判定依据^[6]

治愈:症状消失,骨折愈合,骨矿含量、骨密度测定值均在正常范围。好转:症状基本消失,骨矿含量、骨密度测定值接近正常。无效:均未达到上述治疗效果。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 骨密度 使用美国 Lunar 公司 DEXA 双能 X 线骨密度仪检测两组患者治疗前后的腰椎 L₂₋₄、桡骨远端 1/3 处、股骨颈的骨密度。

1.4.2 血清骨吸收和骨形成指标 采集两组患者治疗前后空腹外周静脉血 4 mL,使用美国 Beckman Coulter 公司 Allegray64 RCentrifuge 离心机离心处理,离心半径 8 cm,3 500 r/min 离心 14 min,分离上清液。采用酶联免疫吸附法检测骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、I 型原胶原 C-端前肽(PICP)、I 型胶原 C-末端肽交联(S-CTX)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)、骨钙素(BGP)水平,相应试剂盒均购自武汉艾美捷科技有限公司。

1.5 不良反应观察

观察两组患者的不良反应发生情况,如呕吐、面色潮红、头痛、心悸乏力等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以率表示, 组间行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 94.74%, 高于对照组的总有效率 77.78%, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组骨密度比较

治疗后, 两组腰椎 L_{2~4}、股骨颈、桡骨远端 1/3 处的骨密度均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组的腰椎 L_{2~4}、股骨颈、桡骨远端 1/3 处的骨密度高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组骨形成指标比较

治疗后, 两组血清 PICP、BALP、BGP 水平均

较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且治疗后, 治疗组的血清 PICP、BALP、BGP 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组骨吸收指标比较

治疗后, 两组患者血清 TRACP、S-CTX 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$)。且治疗后治疗组患者的血清 TRACP、S-CTX 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者均出现不良反应, 但组间不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

3 讨论

美国两亿人中就会有 1 千万的患者患有骨质疏松症^[7]。而在我国, 患有骨质疏松症的人口约占总人口的 5.6%。可见骨质疏松症已成为全球的多发病和常见病, 给整个社会带来了沉重的医疗负担。骨

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	54	16	26	12	77.78
治疗	57	20	34	3	94.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on bone mineral density between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	骨密度/(g·cm ⁻³)		
			腰椎 L _{2~4}	桡骨远端 1/3 处	股骨颈
对照	54	治疗前	0.63 ± 0.08	0.58 ± 0.10	0.62 ± 0.10
		治疗后	0.82 ± 0.13*	0.68 ± 0.13*	0.74 ± 0.05*
治疗	57	治疗前	0.65 ± 0.06	0.55 ± 0.11	0.64 ± 0.09
		治疗后	0.91 ± 0.11*▲	0.77 ± 0.12*▲	0.86 ± 0.06*▲

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 两组血清 PICP、BALP、BGP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of PICP, BALP, and BGP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PICP/(μg·L ⁻¹)	BALP/(U·L ⁻¹)	BGP/(μg·L ⁻¹)
对照	54	治疗前	95.28 ± 10.21	23.39 ± 5.32	11.70 ± 2.85
		治疗后	114.63 ± 12.93*	31.85 ± 4.25*	14.96 ± 3.05*
治疗	57	治疗前	94.34 ± 11.55	23.97 ± 4.28	12.14 ± 2.94
		治疗后	134.58 ± 15.62*▲	42.14 ± 5.08*▲	16.32 ± 3.41*▲

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 TRACP、S-CTX 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum levels of TRACP and S-CTX between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TRACP/(U·L ⁻¹)	S-CTX/(ng·mL ⁻¹)
对照	54	治疗前	5.79±0.82	0.90±0.12
		治疗后	3.30±0.66*	0.69±0.13*
治疗	57	治疗前	5.84±0.75	0.93±0.14
		治疗后	2.34±0.56*▲	0.55±0.11*▲

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	呕吐/例	面色潮红/例	头痛/例	心悸乏力/例	发生率/%
对照	54	1	0	1	1	5.56
治疗	57	1	1	1	1	7.02

骨质疏松形成的主要原因为: 随着年龄增长, 激素水平下降, 各项机能退化, 骨形成量减少, 骨破坏量增加, 继而导致总骨量持续丢失, 引起骨质强度下降, 引发骨质疏松, 轻微的外力即可造成微小骨折。因此增加骨量、降低骨折发生率是治疗骨质疏松症的关键所在^[8]。

重组特立帕肽可通过刺激成骨细胞成熟, 增加皮质和小梁骨量, 改善骨密度, 是目前治疗骨质疏松症合成代谢的药物, 在一定程度上可降低骨折风险^[9]。周芸帆等^[10]发现注射用重组特立帕肽可显著提高骨密度、缓解骨质疏松症状。而李曼等^[11]研究认为, 重组特立帕肽辅助其他抗骨质疏松药物治疗可获得比单药治疗更好的临床效果。但对于重组特立帕肽联合治疗药物的具体方案, 临床上尚无统一标准。中医认为骨质疏松症属“骨痹”范畴, 病位在肾、肝、脾、胃, 治疗宜健脾和胃、补益肝肾、活血化瘀。芪骨胶囊的主要组分为何首乌、石斛、黄芪、肉苁蓉、菊花、淫羊藿、骨碎补, 具有滋养肝肾、强筋健骨的功效^[12]。本研究结果显示, 治疗后治疗组的腰椎 L₂₋₄、桡骨远端 1/3 处、股骨颈的骨密度均大于对照组, 总有效率高于对照组, 提示芪骨胶囊联合注射用重组特立帕肽治疗骨质疏松症可有效改善机体骨密度, 进一步优化疗效。大量的临床试验表明注射用重组特立帕肽、芪骨胶囊可减缓骨量丢失, 提高骨密度, 联合用药可产生协同增效作用^[13-14], 且两组不良反应发生率组间比较无差异, 也表明这是一个安全有效的治疗方案。

骨质疏松主要与骨吸收、骨形成平衡紊乱有关,

而在这紊乱过程中又涉及了多种细胞因子异常分泌现象。I 型胶原是人体最丰富的胶原蛋白形式, 是骨组织中唯一的胶原, 而 PICP 是从构成 I 型胶原纤维分子中释出的胶联, 是反映成骨细胞活动、骨形成的常见指标^[15]。BALP 可在被磷脂酶裂解后释放到血液循环中, 在成骨细胞的细胞表面表达, 与骨形成率呈正相关^[16]。BGP 能够提示成骨细胞活性, 其水平会随着年龄的升高和骨更新率的变化而改变^[17]。TRACP 是最近发现的骨吸收和破骨细胞活性的良好标志物, 参与了骨吸收的生理病理过程^[18]。S-CTX 是 I 型胶原蛋白的降解产物, 可有效反映机体骨吸收程度^[19]。本研究结果显示, 芪骨胶囊联合注射用重组特立帕肽治疗可有效调节血清 PICP、BALP、BGP、TRACP、S-CTX 水平, 提示芪骨胶囊治疗骨质疏松症的主要作用可能与改善骨形成、骨吸收有关。既往的药理研究也证实芪骨胶囊具有促进骨形成, 改善骨性能的作用, 适用于治疗骨质疏松^[14]。

综上所述, 芪骨胶囊联合注射用重组特立帕肽治疗骨质疏松症具有较好的临床疗效, 可有效改善机体骨密度, 调节血清 PICP、BALP、BGP、TRACP、S-CTX 水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李焱, 窦群立, 杨锋. "肾为封藏之本"理论与原发性骨质疏松症发病机制的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(9): 1369-1372.
- [2] 崔爽爽, 赵丽坤, 马信龙. 中国老年髋部骨折流行病学

- 和疾病经济负担研究现状 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(3): 567-570.
- [3] Deng J, Feng Z, Li Y, *et al.* Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-34) are similar to those of alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Medicine* (Baltimore), 2018, 97(47): e13341.
- [4] 戈颖莹, 陈永法, 薛小鑫, 等. 芪骨胶囊与仙灵骨葆胶囊治疗原发性骨质疏松症的成本效果分析 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(12): 2356-2361.
- [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.
- [6] 中国人民解放军总后勤部卫生部, 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [J]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 131.
- [7] 马文学. 老年骨质疏松症患者的流行病学特点及相关危险因素分析 [J]. 中国综合临床, 2019, 35(6): 557-561.
- [8] 史作兵, 朱光勇. 骨质疏松症的预防与治疗进展 [J]. 中国乡村医药, 2015, 22(17): 85-86.
- [9] 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.
- [10] 周芸帆, 杨刚毅, 李伶, 等. 重组人甲状旁腺素 (1-34) 与降钙素治疗绝经后骨质疏松临床观察 [J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(2): 238-240.
- [11] 李曼, 王春, 姜敏, 等. 重组人甲状旁腺素 1-34 联合钙尔奇 D 治疗绝经后女性骨质疏松疗效观察 [J]. 安徽医药, 2012, 16(10): 1500-1502.
- [12] 陆彬彬, 高爱国. 重组人甲状旁腺素 1-34 治疗绝经后骨质疏松症的临床研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(11): 1506-1509.
- [13] 范兴, 杨成梓, 包侠萍, 等. 芪骨胶囊 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1257-1261.
- [14] 彭鹏, 张艺曦, 庄至坤, 等. 芪骨胶囊在中西医结合治疗髋关节置换术后女性患者中的临床应用效果 [J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(9): 16-17.
- [15] 王抒, 张军宁, 乔田奎. 血清 I 型前胶原氨基端前肽、I 型前胶原羧基端前肽、I 型胶原羧基端肽在骨转移性癌诊断中的应用 [J]. 中国临床医学, 2011, 18(4): 456-458.
- [16] Tripathi T, Gupta P, Sharma J, *et al.* Bone-specific alkaline phosphatase - A potential biomarker for skeletal growth assessment [J]. *J Orthod*, 2018, 45(1): 4-10.
- [17] 张浩, 王文瑀, 王莉梅, 等. 胸腰椎骨质疏松性骨折治疗后 BMD、BGP 变化的 Meta 分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(5): 699-703.
- [18] 潘奇, 陈黔, 钱黎. 绝经后骨质疏松症患者血清 TRACP-56、Hcy、BAP 水平变化及诊断效能 [J]. 山东医药, 2017, 57(35): 58-60.
- [19] 杨帅, 张红新, 古雪建. 老年骨质疏松性骨折患者血清 B-ALP、PTH、s-PINP 和 s-CTX 表达 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(2): 276-279.

[责任编辑 解学星]