

壮骨止痛胶囊联合伊班膦酸钠治疗原发性骨质疏松症的临床研究

陈元义¹, 孙博², 林晶¹, 洪梨³

1. 海口市第四人民医院 骨外科, 海南 海口 571126

2. 海南医学院第一附属医院 脊柱外科, 海南 海口 570102

3. 海口市第四人民医院 外科, 海南 海口 571126

摘要: **目的** 探讨壮骨止痛胶囊联合伊班膦酸钠治疗原发性骨质疏松症的临床疗效。**方法** 选取2018年12月—2021年12月海口市第四人民医院收治的86例原发性骨质疏松症患者, 随机分为对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组患者静脉滴注伊班膦酸钠注射液, 3 mg/次加入5%葡萄糖注射液250 mL中, 滴注时间不少于2 h, 每3个月注射1次。在对照组的基础上, 治疗组口服壮骨止痛胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组连续服药12个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状好转时间, 骨密度(BMD), 生活质量评分量表(SF-36)评分, 血清炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、I型前胶原氨基端前肽(PINP)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床总有效率95.35%明显高于对照组患者(81.39%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状好转时间均明显早于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者BMD、SF-36评分均明显升高($P < 0.05$), 且治疗组BMD、SF-36评分均明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清炎症因子IGF-1、PINP水平明显升高($P < 0.05$), 而IL-6、TNF- α 水平明显降低($P < 0.05$), 且治疗组这些指标水平明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 壮骨止痛胶囊联合伊班膦酸钠治疗原发性骨质疏松症效果确切, 能有效提高机体骨密度含量, 改善症状, 减弱体内炎症反应, 患者生活质量提高显著。

关键词: 壮骨止痛胶囊; 伊班膦酸钠注射液; 原发性骨质疏松症; 骨密度; 生活质量评分量表; I型前胶原氨基端前肽; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)08-2041-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.037

Clinical study on Zhuanggu Zhitong Capsules combined with ibandronate sodium in treatment of primary osteoporosis

CHEN Yuan-yi¹, SUN Bo², LIN Jing¹, HONG Li³

1. Department of Orthopedics, the Fourth People's Hospital of Haikou, Haikou 571126, China

2. Department of Spine Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China

3. Department of Surgery, the Fourth People's Hospital of Haikou, Haikou 571126, China

Abstract: Objective To explore the clinical study of Zhuanggu Zhitong Capsules combined with ibandronate sodium in treatment of primary osteoporosis. **Methods** Patients (86 cases) with primary osteoporosis in the Fourth People's Hospital of Haikou from December 2018 to December 2021 were randomly divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) group. Patients in the control group were iv administered with Sodium Ibandronate Injection, 3 mg/time added to 5% glucose injection 250 mL, drip time more than 2 hours, once every 3 months. 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 12 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the improvement time of symptom, bone mineral density, SF-36 scores, serum factor IGF-1, IL-6, TNF- α and PINP levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of 95.35% in the treatment group was significantly higher than that in the control group (81.39%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of BMD and SF-36 in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the scores of BMD and SF-36 in the treatment

收稿日期: 2023-04-06

基金项目: 海南省卫生计生科研计划项目(19A200104)

作者简介: 陈元义, 主治医师, 研究方向为骨质疏松。E-mail: chenyuanyi1024@163.com

group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum inflammatory factors IGF-1, and PINP was significantly increased, while the levels of IL-6, and TNF- α were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and the level of these indexes in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhuanggu Zhitong Capsules combined with ibandronate sodium in treatment of primary osteoporosis is effective, which can effectively increase the bone mineral density, improve the symptoms, weaken the inflammatory reaction *in vivo*, and improve the quality of life of patients.

Key words: Zhuanggu Zhitong Capsules; Sodium Ibandronate Injection; primary osteoporosis; BMD; SF-36; PINP; IGF-1

原发性骨质疏松症以骨量低下,骨微结构损坏,骨脆性增加,易发骨折为特征的全身性骨病^[1],是老年人的常见病、多发病,随着老龄化的扩大,该病呈上升趋势,而患者可无明显症状,但骨量仍在持续的流失,对患者的生活质量产生重大影响^[2]。祖国传统中医学认为该病属“骨痹”“骨痿”等范畴,其病位是肾、脾、肝等脏腑^[3]。病因由劳倦失养、过食咸味、外感热邪、阴邪伤肾等因素,引起肝肾亏虚、脾胃虚弱、瘀血阻络等病症,肾虚是其中最重要的因素^[4]。壮骨止痛胶囊具有补肾助阳、益气壮骨的功效,并能提高骨密度,从而延缓骨质疏松发生发展^[5]。伊班膦酸钠是破骨细胞的强效抑制剂,阻断多种原因所致的骨吸收增加,诱导破骨细胞凋亡^[6]。因此,本研究采用壮骨止痛胶囊联合伊班膦酸钠治疗原发性骨质疏松症。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2018 年 12 月—2021 年 12 月海口市第四人民医院收治的 86 例原发性骨质疏松症患者为研究对象,其中男 47 例,女 39 例;年龄 56~79 岁,平均年龄 (67.51 ± 1.29) 岁;病程 2~9.5 年,平均病程 (5.75 ± 0.31) 年;体质量指数 (BMI) (23.06 ± 1.41) kg/m^2 。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017 版)要点解读》^[7]诊断标准;(2)意识清晰;(3)患者同意签订知情书。排除标准:(1)合并有心脑血管、肝肾等严重基础疾病者;(2)药物过敏史;(3)吸烟及酗酒的患者;(4)患有免疫性疾病者;(5)精神性疾病及老年痴呆患者。

1.3 药物

伊班膦酸钠注射液由南京恒生制药有限公司生产,规格 1 mL:1 mg,产品批号 201807015、202210017。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 201810026、

202206029。

1.4 分组及治疗方法

随机数字法将患者分为对照组(43 例)和治疗组(43 例),其中对照组男 24 例,女 19 例;年龄 56~76 岁,平均年龄 (67.48 ± 1.23) 岁;病程 2~7.5 年,平均病程 (5.68 ± 0.34) 年;BMI (22.86 ± 1.46) kg/m^2 。治疗组男 23 例,女 20 例;年龄 58~79 岁,平均年龄 (67.54 ± 1.27) 岁;病程 3.5~9.5 年,平均病程 (5.23 ± 0.39) 年;BMI (22.94 ± 1.43) kg/m^2 。两组患者资料中性别、年龄、病程、BMI 比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均在每日常规口服钙剂。对照组患者静脉滴注伊班膦酸钠注射液,3 mg/次加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 中,滴注时间不少于 2 h,每 3 个月注射 1 次。在对照组的基础上,治疗组口服壮骨止痛胶囊,4 粒/次,3 次/d。两组连续服药 12 个月观察治疗效果。

1.5 疗效评价标准^[8]

显效:患者症状(腰膝冷痛、腰膝软无力等)好转明显,骨密度显著增加。有效:症状(腰膝痛、腰膝软无力等)有所改善,骨密度有所提高。无效:症状体征未见改变,骨密度降低。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状好转时间 观察患者出现的腰膝冷痛、腰膝酸软、行走无力、弯腰驼背等症状,比较治疗后好转时间情况,同时进行分析。

1.6.2 骨密度 所有患者在治疗前后对相关骨质进行评测,并采用双能 X 线骨密度仪(美国 Discovery CI 型)检测,对患者的骨密度(股骨颈骨、腰椎骨、股骨大转子骨)水平进行评估,测得结果记录相关指标数据进行分析。

1.6.3 生活质量评价 患者在用药前后进行生活质量的评估,采用生活质量评分量表(SF-36)^[9]评价,有 8 个维度(社会功能、精神健康、心理健康、生

理健康、躯体功能、整体健康、生理职能、心理职能)逐一测评,0~100分为评分标准,评分数越高表示生活质量越高。

1.6.4 血清因子测定 清晨患者空腹,采集肘部静脉血 5 mL,留存试管中,使用离心机分离 10 min 后(转速为 3 000 r/min),采用酶联免疫(ELISA)吸附法测定,并对白细胞介素-6(IL-6)、I 型前胶原氨基端前肽(PINP)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平进行检测,执行试剂盒说明操作。

1.7 不良反应

治疗过程中,记录因药物而引发的不良反应情况,进行相应分析。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件处理,计数资料以百分比表示,用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组临床总有效率为 95.35%,明显

高于对照组(81.39%, $P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状好转时间比较

治疗后,治疗组出现的腰膝冷痛、腰膝酸软、行走无力、弯腰驼背等症状好转时间均早于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组骨密度和 SF-36 评分分析

治疗后,两组患者骨密度、SF-36 评分均明显升高($P < 0.05$),且治疗组骨密度、SF-36 评分均明显高于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清学因子水平比较

治疗后,两组血清炎症因子 IGF-1、PINP 水平明显升高($P < 0.05$),而 IL-6、TNF- α 水平明显降低($P < 0.05$);且治疗组 IL-6、PINP、TNF- α 和 IGF-1 水平明显好于对照组($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后,两组的药物不良反应发生率比较差异无统计学意义,见表 5。

3 讨论

原发性骨质疏松症是常见的骨骼代谢性疾病,

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	21	14	8	81.39
治疗	43	33	8	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	腰膝冷痛好转时间/月	腰膝酸软好转时间/月	行走无力好转时间/月	弯腰驼背好转时间/月
对照	43	10.48 $\pm$ 1.53	9.57 $\pm$ 1.26	9.14 $\pm$ 1.19	10.67 $\pm$ 1.13
治疗	43	8.39 $\pm$ 1.27*	7.45 $\pm$ 1.08*	8.03 $\pm$ 1.32*	9.10 $\pm$ 1.25*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 BMD 和 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on bone mineral density and SF-36 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	骨密度/(g·cm ⁻²)			SF-36 评分
			股骨颈	腰椎骨	股骨大转子	
对照	43	治疗前	0.61 $\pm$ 0.20	0.69 $\pm$ 0.30	0.35 $\pm$ 0.21	52.43 $\pm$ 4.26
		治疗后	0.87 $\pm$ 0.32*	0.77 $\pm$ 0.41*	0.58 $\pm$ 0.33*	67.28 $\pm$ 5.19*
治疗	43	治疗前	0.63 $\pm$ 0.19	0.67 $\pm$ 0.29	0.36 $\pm$ 0.18	52.54 $\pm$ 4.35
		治疗后	0.96 $\pm$ 0.48*▲	0.98 $\pm$ 0.22*▲	0.82 $\pm$ 0.70*▲	80.67 $\pm$ 6.37*▲

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 两组血清学因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IGF-1/(μg·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	PINP/(mg·L ⁻¹)
对照	43	治疗前	49.58±8.19	96.56±11.27	57.15±6.04	41.84±9.16
		治疗后	35.29±6.45*	113.64±13.53*	40.18±4.59*	52.75±12.20*
治疗	43	治疗前	49.67±8.27	96.47±11.36	57.23±6.12	41.75±9.27
		治疗后	21.87±4.16*▲	159.28±15.49*▲	25.38±2.76*▲	65.48±14.05*▲

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 两组药物不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	腹痛/例	腹泻/例	皮疹/例	发生率/%
对照	43	1	1	2	1	11.63
治疗	43	1	0	1	1	6.98

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

该病发病隐匿,任何年龄均可发病,尤以老年性群体多见^[10]。且随着年龄增长,人体机能逐渐减退下降,最终导致人体骨代谢调节障碍^[11]。进而造成破骨与成骨结构发生改变,骨形成量减少,骨小梁变细断裂,骨皮质多孔变薄,导致骨破坏增加,发生总体的骨量丢失,骨的结构受到损害,最终出现腰膝疼痛、腰膝酸软、脊柱变形等临床症状形成骨质疏松^[12]。化学药在治疗骨质疏松症方面一直未取得令人满意的进展,且价格昂贵、不良反应较大等缺点,一直为多数患者所诟病,但在补充治疗的方面,中医有较好的疗效方法^[13]。中医学认为该病归“骨枯”“骨痿”范畴里,古书《素问·痿论》中记述:“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”^[14]。该病主要病机为脏腑气血亏虚,主要涉及肾、脾、肝三脏,其中以肾为主,肾能“主骨、生髓”,并且肾与骨有着密切联系^[15]。该病是以肾精亏虚为主,兼夹肝虚、脾虚、血瘀、寒湿等其他因素,气血运行不畅,瘀血痹阻,骨失濡养,则骨枯髓减,加速骨质代谢、吸收,最终引起骨质疏松^[16]。壮骨止痛胶囊由补骨脂、淫羊藿、枸杞子、女贞子、骨碎补、狗脊、牛膝共计 7 味中药材组成,诸药合用可有效增强骨密度,有效调节骨代谢能力,从而改善骨质疏松状态^[17-18]。伊班膦酸钠属二膦酸盐类药物,可明显增加骨质疏松症患者腰椎、股骨颈的骨密度,其注射后能在高骨转化部位聚集缓解病情^[19]。

本研究结果显示,治疗后与对照组比较,治疗

组出现的腰膝冷痛、腰膝酸软、行走无力、弯腰驼背等症状好转时间均较快。说明壮骨止痛胶囊与伊班膦酸钠一同治疗效果明显,可增强成骨细胞活性,阻止骨质流失,并能极大的缓解患者骨质疏松症状。本研究结果显示,与对照组比较,治疗组治疗后的 BMD、IGF-1、PINP 水平及 SF-36 评分均较高;治疗组治疗后 IL-6、TNF-α 水平均明显降低。说明中西医 2 种药物壮骨止痛胶囊与伊班膦酸钠联合治疗,能够改善骨密度,调节骨代谢,促进患者疼痛减弱和生活质量提高,还可抑制机体炎症反应,延缓病情进展。其中 IL-6 水平升高可刺激破骨细胞的发育,从而增加骨吸收超过骨形成而发病。IGF-1 是骨骼合成的生长因子,其水平降低能增加破骨细胞聚集,从而加重病情^[20]。TNF-α 是最强的骨吸收刺激因子,水平升高可促进破骨细胞前体增殖,使症状严重。PINP 是较敏感的骨形成标志物,其表达含量可直接反应骨质疏松的严重程度^[21]。

综上所述,壮骨止痛胶囊联合伊班膦酸钠治疗原发性骨质疏松症效果确切,能有效提高机体骨密度含量,改善症状,减弱体内炎性反应,患者生活质量提高显著,且药物安全有效,值得临床借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陶天遵,邱贵兴,朱汉民,等.原发性骨质疏松症的治疗与预防[J].中华骨与关节外科杂志,2015,8(5):813-816.

- [2] 孟迅吾. 原发性骨质疏松症的诊断和防治 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(3): 205-208.
- [3] 杨路昕, 蔡辉. 中医药治疗原发性骨质疏松症机制的实验研究进展 [J]. 河北中医, 2015, 37(10): 1583-1586.
- [4] 李晓昊, 邓伟民, 黄海, 等. 中医药治疗原发性骨质疏松症的研究进展 [J]. 华南国防医学杂志, 2012, 26(1): 86-88.
- [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] 李改丽, 呼永河, 张汝, 等. 伊班膦酸钠输注液和阿伦膦酸钠片防治老年性骨质疏松症的疗效对比研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(30): 3469-3472.
- [7] 章振林, 金小岚, 夏维波. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017版)要点解读 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 162-167.
- [8] 毛宾尧, 林圣洲. 临床骨科手册 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 394-412.
- [9] 魏常友, 冯曦兮. SF-36 量表在骨质疏松症患者生活质量评价中的应用研究 [J]. 四川医学, 2007, 28(12): 1354-1355.
- [10] 秦集斌, 宋洁富, 薛旭红. 原发性骨质疏松症的病因学研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 511-514.
- [11] Richards J B, Rivadeneira F, Inouye M, *et al.* Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: A genome-wide association study [J]. *Lancet*, 2008, 371(9623): 1505-1512.
- [12] Arlot M, Edouard C, Meunier P J, *et al.* Impaired osteoblast function in osteoporosis: Comparison between calcium balance and dynamic histomorphometry [J]. *Br Med J*, 1984, 289(6444): 517-520.
- [13] 朱汉民. 原发性骨质疏松症防治的进展和趋势 [J]. 老年医学与保健, 2003, 9(2): 67-68.
- [14] 刘海全, 秦佳佳, 赵王林, 等. 中医药治疗原发性骨质疏松症现状与展望 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1494-1495.
- [15] 周建江, 卫四来. 中医药治疗原发性骨质疏松症研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(7): 246-248.
- [16] 刘建春. 中医药治疗原发性骨质疏松症研究进展 [J]. 医药前沿, 2016, 6(11): 16-17.
- [17] 李金成. 原发性骨质疏松慢性腰痛患者采用依降钙素联合壮骨止痛胶囊治疗的临床效果分析 [J]. 中医杂志, 2021, 23(17): 681-384.
- [18] 刘乐平, 刘慧萍, 谢瑾如, 等. 壮骨止痛方有效成分关联分析 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1451-1460.
- [19] 汪丙昂, 李改丽, 姚一民, 等. 伊班膦酸钠注射液治疗超高龄老年性骨质疏松症疗效研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(32): 3707-3709.
- [20] 张胜利. 骨质疏松骨折愈合过程中 IGF-1、TGF- β 1、IL-6 基因表达及骨痂局部生物力学的实验研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2001.
- [21] 唐颂军, 宋力轶, 朱文峰, 等. 骨转换标志物 PINP 和 β -CTX 的测定在预测骨质疏松性骨折中的价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 17-19.

[责任编辑 金玉洁]