复方鹿茸健骨胶囊联合唑来膦酸治疗骨质疏松症的临床研究

赵晓萌¹, 董柳宏², 崔泽军¹, 刘桓江¹, 孙辉¹, 李志强¹

1. 唐山市人民医院 骨科, 河北 唐山 063000

2. 唐山市人民医院 体检中心, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 探讨复方鹿茸健骨胶囊联合唑来膦酸注射液治疗骨质疏松症的临床疗效。**方法** 选取唐山市人民医院 2020 年 8 月—2023 年 2 月收治的 132 例骨质疏松症患者, 根据计算机随机排列法将患者分为对照组和治疗组, 各 66 例。对照组患者静脉滴注唑来膦酸注射液, 1 支/次, 1 次/4 周。治疗组在对照组基础上口服复方鹿茸健骨胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 6 个月。比较两组的临床疗效、疼痛程度、骨密度、血清骨代谢指标和血清炎症反应指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 (92.42%) 比对照组高 (80.30%), 组间差异显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的数字疼痛强度量表 (NRS) 评分均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的 NRS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组粗隆、股骨颈、腰椎的骨密度比治疗前大 ($P < 0.05$), 且治疗组粗隆、股骨颈、腰椎的骨密度比对照组更大 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清骨钙素 (BGP)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、白细胞介素-17 (IL-17) 水平显著降低, 血清骨特异性碱性磷酸酶 (BALP)、骨保护素 (OPG) 水平显著升高 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 BGP、MMP-9、IL-17 水平低于对照组, 血清 BALP、OPG 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方鹿茸健骨胶囊联合唑来膦酸注射液可显著提高骨质疏松症的疗效, 进一步提高骨密度, 调节骨代谢水平, 降低炎症反应。

关键词: 复方鹿茸健骨胶囊; 唑来膦酸注射液; 骨质疏松症; NRS 评分; 骨密度; 骨钙素; 骨特异性碱性磷酸酶; 骨保护素; 基质金属蛋白酶-9; 白细胞介素-17

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)03-0705-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.029

Clinical study on Compound Lurong Jiangu Capsules combined with zoledronic acid in treatment of osteoporosis

ZHAO Xiaomeng¹, DONG Liuhong², CUI Zejun¹, LIU Huanjiang¹, SUN Hui¹, LI Zhiqiang¹

1. Department of Orthopaedics, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China

2. Physical Examination Center, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Compound Lurong Jiangu Capsules combined with Zoledronic Acid Injection in treatment of osteoporosis. **Methods** Patients (132 cases) with osteoporosis in Tangshan People's Hospital from August 2020 to February 2023 were divided into control and treatment groups according to the computer random arrangement method, and each group had 66 cases. Patients in the control group were iv administered with Zoledronic Acid Injection, 1 dose/time, once every 4 weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Lurong Jiangu Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. The clinical efficacies, pain level, bone density, serum bone metabolism indicators, and serum inflammatory response indicators in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (92.42%) was higher than that of the control group (80.30%), and the difference between groups was significant ($P < 0.05$). After treatment, NRS score of two groups was lower than before treatment ($P < 0.05$), and NRS score of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the bone density of trochanter, femoral neck, and lumbar spine in both groups was higher than that before treatment ($P < 0.05$), and the bone density of trochanter, femoral neck, and lumbar spine in treatment group was higher than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BGP, MMP-9, and IL-17 were lower than before treatment, but the levels of BALP and OPG were higher than before treatment ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2023-11-18

基金项目: 河北省卫生健康委科研基金项目 (20211110)

作者简介: 赵晓萌 (1988—), 男, 主治医师, 硕士, 从事骨关节炎的治疗预防、创伤骨科骨肿瘤治疗。E-mail: zhaoxiaomeng1008@163.com

treatment, the levels of BGP, MMP-9, and IL-17 in the treatment group was lower than that in the control group, but the levels of BALP and OPG were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Lurong Jiangu Capsules combined with Zoledronic Acid Injection can significantly improve the curative effect of osteoporosis, further improve bone density, regulate bone metabolism and reduce inflammation.

Key words: Compound Lurong Jiangu Capsules; Zoledronic Acid Injection; osteoporosis; NRS score; bone density; BGP; BALP; OPG; MMP-9; IL-17

骨质疏松症是由于破骨细胞异常活跃, 影响成骨细胞功能, 导致骨质破坏、骨密度明显下降的病理状态^[1]。临床治疗骨质疏松症的药物包括双磷酸盐类、阿仑膦酸钠、依替膦酸二钠、唑来膦酸、维生素 D、依降钙素、雷洛昔芬等^[2]。唑来膦酸能抑制破骨细胞活性, 促进破骨细胞凋亡, 阻止骨吸收进程, 促进骨质生成, 增加骨密度, 具有良好的抗骨质疏松活性^[3]。复方鹿茸健骨胶囊能补肾壮骨、活血止痛、益精填髓, 可调节骨代谢, 减轻骨痛症状, 广泛用于骨质疏松症的治疗^[4]。本研究选取唐山市人民医院收治的 132 例骨质疏松症患者使用复方鹿茸健骨胶囊联合唑来膦酸注射液治疗, 观察临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取唐山市人民医院 2020 年 8 月—2023 年 2 月收治的 132 例骨质疏松症患者。其中男 43 例, 女 89 例; 年龄 45~82 岁, 平均 (64.56±9.23) 岁; 病程 1~8 年, 平均 (4.54±1.64) 年; 体质量 43~83 kg, 平均 (62.18±14.20) kg。本研究通过唐山市人民医院伦理委员会批准(伦理编号 SQ20230112)。

纳入标准: (1) 符合骨质疏松症的诊断标准^[5]; (2) 自愿完成所有研究内容; (3) 签订知情同意书。排除标准: (1) 对复方鹿茸健骨胶囊、唑来膦酸过敏; (2) 内分泌系统、肿瘤、代谢性疾病等引起的骨质疏松; (3) 器官严重功能不全; (4) 近 3 个月服药影响骨代谢的药物; (5) 残疾、失去劳动力者; (6) 血液系统、神经系统病变; (7) 精神异常。

1.2 药物

复方鹿茸健骨胶囊由长春白求恩制药有限公司生产, 规格 0.36 g/粒, 批号 20200613、20210409、20220103、20230104。唑来膦酸注射液由正大天晴药业集团股份有限公司生产, 规格 4 mg/支, 批号 H2007011、H2104121、H2202131、H2302012。

1.3 分组与治疗方法

根据计算机随机排列法将患者分为对照组和治疗组, 各 66 例。对照组中男 20 例, 女 46 例; 年龄

46~82 岁, 平均 (64.82±9.10) 岁; 病程 1~8 年, 平均 (4.72±1.46) 年; 体质量 44~83 kg, 平均体质量 (62.31±14.08) kg。治疗组中男 23 例, 女 43 例; 年龄 45~80 岁, 平均 (64.30±9.36) 岁; 病程 1~7 年, 平均 (4.36±1.82) 年; 体质量 43~82 kg, 平均 (62.05±14.32) kg。两组患者的资料未见明显差异, 具有可比性。

对照组患者静脉滴注唑来膦酸注射液, 1 支/次, 1 次/4 周。治疗组患者在对照组基础上口服复方鹿茸健骨胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 6 个月。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显效: 无疼痛, 骨密度增加; 有效: 疼痛减轻, 骨密度未降低; 无效: 疼痛、骨密度均未改善。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 疼痛程度 使用数字疼痛强度量表 (NRS) 对所有患者的疼痛程度进行评估。NRS 评分分值 0~10 共 11 点分值, 患者根据自身感受标记相应的评分^[7]。

1.5.2 骨密度 在治疗前后使用品源 DXA-800E 型 X 线骨密度仪测定患者粗隆、股骨颈、腰椎处的骨密度。

1.5.3 血清指标 在治疗前后采集患者外周血标本进行血浆指标分析, 在西门子 IMMULITE 1000 型化学发光免疫仪上采用酶联免疫吸附法测定血清骨代谢指标骨特异性碱性磷酸酶 (BALP)、骨钙素 (BGP)、骨保护素 (OPG) 水平, 采用化学发光免疫法检测血清炎症反应指标基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、白细胞介素-17 (IL-17) 水平, 试剂盒均购自武汉吉立德生物公司。

1.6 不良反应观察

观察患者出现口干、皮疹、乏力、便秘、消化道反应情况

1.7 统计学处理

以 SPSS 25.0 软件分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以 t 检验比较, 计数资料以 χ^2 检验比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率 (92.42%) 比对照组高 (80.30%), 组间比较差异显著 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组疼痛程度比较

治疗后, 两组的 NRS 评分均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的 NRS 评分低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组骨密度比较

治疗后, 两组粗隆、股骨颈、腰椎的骨密度比治疗前大 ($P < 0.05$), 且治疗组粗隆、股骨颈、腰椎的骨密度比对照组更大 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清骨代谢指标比较

治疗后, 两组的血清 BGP 水平显著降低, 血清 BALP、OPG 水平显著升高 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 BGP 水平低于对照组, 血清 BALP、OPG 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	66	27	26	13	80.30
治疗	66	31	30	5	92.42*

与对照组相比: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ compared with the control group.

表 2 两组 NRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NRS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NRS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	66	5.40 ± 1.52	3.04 ± 0.87*
治疗	66	5.69 ± 1.47	2.35 ± 0.62* [▲]

与同组治疗前相比: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ compared with the same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ compared with the control group after treatment.

表 3 两组粗隆、股骨颈、腰椎骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on bone mineral density of trochanteric, femoral neck, and lumbar spine between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	粗隆骨密度/(g cm ⁻²)	股骨颈骨密度/(g cm ⁻²)	腰椎骨密度/(g cm ⁻²)
对照	66	治疗前	0.66 ± 0.10	0.64 ± 0.08	0.65 ± 0.09
		治疗后	0.78 ± 0.11*	0.71 ± 0.09*	0.74 ± 0.11*
治疗	66	治疗前	0.67 ± 0.09	0.63 ± 0.07	0.63 ± 0.08
		治疗后	0.87 ± 0.13* [▲]	0.78 ± 0.11* [▲]	0.83 ± 0.13* [▲]

与同组治疗前相比: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ compared with the same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ compared with the control group after treatment.

表 4 两组血清骨代谢相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of related indexes of bone metabolism between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BALP/(μg L ⁻¹)	BGP/(μg L ⁻¹)	OPG/(pmol L ⁻¹)
对照	66	治疗前	16.08 ± 5.25	6.73 ± 1.16	10.13 ± 1.94
		治疗后	21.92 ± 6.76*	5.06 ± 1.05*	12.26 ± 2.02*
治疗	66	治疗前	15.37 ± 5.08	6.82 ± 1.09	10.26 ± 1.78
		治疗后	27.04 ± 7.24* [▲]	4.01 ± 0.83* [▲]	14.97 ± 2.05* [▲]

与同组治疗前相比: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ compared with the same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ compared with the control group after treatment.

2.5 两组血清炎症反应指标比较

治疗后, 两组的血清 MMP-9、IL-17 水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组血清 MMP-9、IL-17 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗组不良反应发生率为 9.09%, 与对照组的不良反应发生率 6.06% 比较。组间差异无统计学意义, 见表 6。

表 5 两组的血清 MMP-9、IL-17 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum levels of MMP-9 and IL-17 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MMP-9/(ng mL ⁻¹)	IL-17/(pg mL ⁻¹)
对照	66	治疗前	237.18 ± 61.29	138.55 ± 16.13
		治疗后	166.74 ± 36.36*	119.46 ± 14.50*
治疗	66	治疗前	238.91 ± 60.13	139.82 ± 15.79
		治疗后	124.05 ± 31.47*▲	103.22 ± 13.08*▲

与同组治疗前相比: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ compared with the same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ compared with the control group after treatment.

表 6 两组不良反应发生率比较

Table 6 Comparison on the incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	口干/例	便秘/例	消化道反应/例	皮疹/例	乏力/例	发生率/%
对照	66	1	0	1	1	1	6.06
治疗	66	2	2	1	0	1	9.09

3 讨论

骨质疏松症是由于多种原因引起的骨脆性增加、骨骼结构改变、骨质降低的代谢性骨病变, 主要症状表现为腰背疼痛、驼背、身长缩短等, 具有较高的骨折发生风险^[8]。我国骨质疏松症的患病人群日益增多, 该疾病已成为影响老年人身心健康的重要疾病^[9]。

唑来膦酸是一种双磷酸盐制剂, 能抑制骨吸收, 促进骨质生成, 延缓骨重塑进程, 广泛用于骨质疏松症的治疗^[10]。中医将骨质疏松症归为“骨痿”的病症范畴, 其根本病机为肝肾不足, 精血亏少, 髓少骨枯, 肾阳亏虚, 血行不畅, 气滞血瘀, 筋骨失养^[11]。复方鹿茸健骨胶囊由龟板、紫河车、鹿茸等组成, 能补精益肾、强筋壮骨、益精填髓, 符合该病的病机^[12]。本研究结果显示, 治疗组的总有效率比对照组高, NRS 评分低于对照组, 粗隆、股骨颈、腰椎的骨密度高于对照组, 结果表明复方鹿茸健骨胶囊联合唑来膦酸可显著提高骨质疏松症的疗效, 减轻患者的疼痛程度, 提高骨密度。

BALP 是骨形成标志物, 与成骨细胞活性呈正相关, 常用于骨质疏松症的诊断^[13]。BGP 是反映骨形成的重要指标, 与成骨细胞的活性密切相关, 成骨细胞的活性受到抑制后, 血液中 BGP 水平会显著升高^[14]。OPG 是反映骨吸收状态的重要指标, 常用

于反映骨代谢状态, 骨质疏松症患者 OPG 的水平显著低于正常人群^[15]。本研究结果显示, 治疗组的血清 BALP、BGP 低于对照组, 血清 OPG 高于对照组。结果表明, 方鹿茸健骨胶囊联合唑来膦酸可调节骨质疏松症患者骨代谢水平, 进而促进骨质的形成。

MMP-9 主要由成骨细胞分泌, 能促使细胞外基质降解, 加重骨质破坏, 与骨损伤程度呈正相关^[16]。IL-17 是典型炎症因子, 能介导多种炎症因子分泌, 诱导破骨细胞骨吸收, 加重骨质损伤^[17]。本研究结果显示, 治疗组的血清 MMP-9、IL-17 水平低于对照组。结果显示, 复方鹿茸健骨胶囊联合唑来膦酸能显著降低骨质疏松症的炎症反应, 减轻骨质破坏。

综上所述, 复方鹿茸健骨胶囊联合唑来膦酸注射液可显著提高骨质疏松症的疗效, 进一步提高骨密度, 调节骨代谢水平, 降低炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱汉民. 《原发性骨质疏松症诊疗指南》解读 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26(5): 289-294.
- [2] 王斌. 骨质疏松症药物防治方法简释 [J]. 中医药学刊, 2004, 22(3): 474-476.
- [3] 刘湘湘. 唑来膦酸对老年骨质疏松症患者骨密度和疼痛程度及骨代谢的影响 [J]. 临床合理用药, 2023,

- 16(15): 106-109.
- [4] 李绍军, 王旭凯, 罗宗键, 等. 复方鹿茸健骨胶囊治疗原发性骨质疏松症疗效评价 [J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(6): 1085.
- [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]. 中国全科医学, 2017, 20(32): 3963-3982.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [J]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 356-360.
- [7] 张作记. 行为医学量表手册 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 485.
- [8] 吕遐, 扶琼. 原发性骨质疏松症的研究进展与最新指南解读 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(5): 319-322.
- [9] 马宗军, 王一农. 骨质疏松症流行病学研究现状 [J]. 国际骨科学杂志, 2007, 28(5): 315-316.
- [10] 林家民, 李娟, 张帆. 唑来膦酸钠联合碳酸钙 D3 片治疗骨质疏松症的疗效及其骨生化指标的变化 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2021, 50(6): 756-760.
- [11] 刘雨, 孙理军, 胡勇, 等. 从“五脏使人痿”探讨糖皮质激素性骨质疏松症的病机及辨治 [J]. 环球中医药, 2022, 15(5): 812-814.
- [12] 马海丽, 胡艳红, 李万森. 复方鹿茸健骨胶囊联合骨化三醇治疗老年骨质疏松症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1473-1477.
- [13] 吴乃宝, 郭忠. 血清 BALP、IL 测定在骨质疏松症的应用评价 [J]. 中国实验诊断学, 2006, 10(5): 559-560.
- [14] 李冠, 罗伟军. 血清 BGP、Cathe K、25-(OH)-VD 联合检测对骨质疏松症患者病情程度变化的判定价值 [J]. 包头医学院学报, 2020, 36(2): 73-74.
- [15] 姚华龙. PTH、CRP、OPG/PYR 比值在老年骨质疏松症中的临床意义 [J]. 检验医学, 2022, 37(12): 1146-1150.
- [16] 马立峰, 郭艾. 基质金属蛋白酶与原发骨质疏松症 [J]. 国际骨科学杂志, 2010, 31(6): 378-380.
- [17] 宋陈惠, 王海瑜, 刘小平, 等. 血清白介素-17 与骨质疏松症相关性的 Meta 分析 [J]. 循证医学, 2019, 19(6): 344-348.

【责任编辑 解学星】