

丹杞颗粒联合地舒单抗治疗骨质疏松症的临床研究

汪海华, 方大标, 叶宏伟

黄山首康医院 骨科, 安徽 黄山 245000

摘要: **目的** 探讨丹杞颗粒联合地舒单抗注射液治疗骨质疏松症的临床疗效。**方法** 将黄山首康医院在 2022 年 7 月—2024 年 5 月收治的 92 例骨质疏松症患者作为研究对象, 按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组 46 例。对照组单次皮下注射地舒单抗注射液, 每 6 个月 1 次。治疗组在对照组基础上温开水冲服丹杞颗粒, 1 袋/次, 2 次/d, 3 个月为 1 个疗程, 持续治疗 2 个疗程。两组在治疗 6 个月后统计治疗效果。比较两组的治疗效果、全身骨痛程度、骨密度、血清指标。**结果** 治疗组的总有效率为 93.48%, 对照组的总有效率为 78.26%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 VAS 评分均低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的 VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的股骨颈、腰椎 L₁~L₄、Wards 三角区骨密度高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的股骨颈、腰椎 L₁~L₄、Wards 三角区骨密度高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清 N 端中段骨钙素 (N-MID)、 β -I 型胶原羧基端肽 (β -CTX) 水平低于治疗前, 血清 I 型前胶原羧基端肽 (PICP) 水平高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 N-MID、 β -CTX 水平低于对照组, 血清 PICP 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清白细胞介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 IL-17、TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 丹杞颗粒联合地舒单抗注射液可提高骨质疏松症的临床疗效, 减轻全身骨痛程度, 提高骨密度, 调节骨代谢指标, 减轻炎症反应。

关键词: 丹杞颗粒; 地舒单抗注射液; 骨质疏松症; VAS 评分; 股骨颈骨密度; 腰椎 L₁~L₄ 骨密度; Wards 三角区骨密度; N 端中段骨钙素; β -I 型胶原羧基端肽; I 型前胶原羧基端肽; 白细胞介素-17; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R982 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)11-2892-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.025

Clinical study of Danqi Granules combined with denosumab in treatment of osteoporosis

WANG Haihua, FANG Dabiao, YE Hongwei

Department of Orthopedics, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan 245000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Danqi Granules combined with Denosumab Injection in treatment of osteoporosis. **Methods** 92 Patients with osteoporosis in Huangshan Shoukang Hospital from July 2022 to May 2024 were selected, and were divided into control group and treatment group by random number table method, with 46 cases in each group. Patients in the control group were sc administered with Denosumab Injection every 6 months. On the basis of the control group, patients in the treatment group were po administered with Danqi Granules with warm water, 1 bag/time, twice daily, for 3 months as one course of treatment, and continued for 2 courses of treatment. After 6 months of treatment, the treatment effects of the two groups were statistically analyzed. Treatment efficacy, degree of systemic bone pain, bone density, and serum indicators between two groups were compared. **Results** The total effective rate of the treatment group was 93.48%, while the total effective rate of the control group was 78.26%, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the VAS scores of both groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the VAS scores of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the bone density of the femoral neck, lumbar vertebrae L₁—L₄, and Ward's triangle in both groups was higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the bone densities of the femoral neck, lumbar vertebrae L₁—L₄, and Wards triangle in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum N-terminal mid segment osteocalcin (N-MID) and β -type I collagen carboxy terminal peptide (β -CTX) in both groups were lower than those before treatment, and the level of serum type I procollagen carboxy terminal peptide (PICP) was higher than those before treatment ($P < 0.05$).

收稿日期: 2024-08-19

作者简介: 汪海华 (1988—), 男, 主治医师, 本科, 研究方向为脊柱微创。E-mail: whh438722@163.com

The serum levels of N-MID and β -CTX in the treatment group were lower than those in the control group, but the serum PICP level was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum interleukin-17 (IL-17) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in both groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the serum levels of IL-17 and TNF- α in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Danqi Granules combined with Denosumab Injection can improve the clinical efficacy of osteoporosis, reduce systemic bone pain, increase bone density, regulate bone metabolism indicators, and alleviate inflammatory reactions.

Key words: Danqi Granules; Denosumab Injection; osteoporosis; VAS score; bone density of the femoral neck; bone density of lumbar vertebrae L₁ — L₄; bone density of Ward's triangle area; N-MID; β -CTX; PICP; IL-17; TNF- α

骨质疏松症的主要病理特征为单位体积内骨组织减少, 临床表现以全身性骨痛为主, 好发于老年人, 明显增加了骨折的风险, 威胁患者的身心健康^[1]。临床治疗骨质疏松症的常用药物包含双磷酸盐、雷洛昔芬、骨化三醇、造骨药物、单抗类药物等^[2]。地舒单抗为核因子- κ B 受体激活蛋白配体 (RANKL) 的人源克隆抗体, 有助于抑制破骨细胞的活性, 减轻骨微结构, 提高骨密度, 临床常用于骨质疏松症的治疗^[3]。丹杞颗粒由熟地黄、山茱萸(蒸)、泽泻、山药、淫羊藿、牡丹皮、茯苓、枸杞子、牡蛎等组成, 能补肝益肾、健脾渗湿、养阴补血、强筋壮骨, 可促进钙吸收, 降低钙流失, 调节骨代谢平衡, 提高骨密度, 临床用于骨质疏松症的治疗^[4]。本研究将黄山首康医院收治的 92 例骨质疏松症患者作为研究对象, 使用丹杞颗粒联合地舒单抗注射液治疗, 观察其临床效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

将黄山首康医院在 2022 年 7 月—2024 年 5 月收治的 92 例骨质疏松症患者作为研究对象, 男 28 例, 女 44 例; 年龄 57~79 岁, 平均 (62.32 ± 6.76) 岁; 病程 2~8 年, 平均 (5.19 ± 1.25) 年; 平均身体质量指数 (BMI) (23.16 ± 2.18) kg/m²。本研究通过黄山首康医院医学伦理委员会批准 (审批号 20220601-03)。

纳入标准: (1) 符合原发性骨质疏松症的诊断标准^[5]; (2) 近 3 个月内未进行抗骨质疏松治疗; (3) 了解本研究, 签订书面的知情同意书。

排除标准: (1) 活动性骨折; (2) 继发性骨质疏松症; (3) 对丹杞颗粒、地舒单抗过敏; (4) 机体主要器官严重病变; (5) 精神异常; (6) 其他自身免疫系统、内分泌系统。

1.2 药物

丹杞颗粒, 规格 12 g/袋, 邯郸制药股份有限公司, 批号 20220518、20230304、20240106。地舒单

抗注射液, 规格 60 mg/支, Amgen Manufacturing Limited (AML), 批号 2205132、2303072、2401095。

1.3 分组与治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组 46 例。对照组中男 15 例, 女 31 例; 年龄 57~79 岁, 平均 (62.48 ± 6.97) 岁; 病程 2~8 年, 平均 (5.06 ± 1.13) 年; 平均 BMI (23.27 ± 2.09) kg/m²。治疗组中男 13 例, 女 33 例; 年龄 58~78 岁, 平均 (62.16 ± 6.55) 岁; 病程 2~8 年, 平均 (5.32 ± 1.37) 年; 平均 BMI (23.05 ± 2.27) kg/m²。两组资料无明显差异, 存在可比性。

对照组单次皮下注射地舒单抗注射液, 每 6 个月 1 次。治疗组患者在对照组基础上温开水冲服丹杞颗粒, 1 袋/次, 2 次/d, 3 个月为 1 个疗程, 持续治疗 2 个疗程。两组患者在治疗 6 个月后统计治疗效果。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈: 骨密度复常, 症状、体征均消失; 好转: 骨密度有所增加, 骨折发病率下降, 肌无力、骨痛减轻; 无效: 未达到好转标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 全身骨痛程度 分别于治疗前后使用视觉模拟评分 (VAS) 法评估患者的全身骨痛程度, 分值 0~10 分, VAS 评分分值越小疼痛越轻^[7]。

1.5.2 骨密度 在治疗前后使用韩国澳思托 EXA-3000 型双能 X 射线骨密度检测仪对患者股骨颈、腰椎 L₁~L₄、Wards 三角区骨密度进行评估。

1.5.3 血清指标 在治疗前后抽取患者的外周血标本, 以 3 000 r/min 离心 5 min, 静置后取血清, 在科瑞迪 HB-104C 型发光免疫分析仪上采用放射免疫法测定血清中 N 端中段骨钙素 (N-MID)、 β -I 型胶原羧基端肽 (β -CTX)、I 型前胶原羧基端肽 (PICP) 的水平, 选取深圳中烁生物公司生产的试剂盒。采用酶联免疫法测定血清中白细胞介素-17 (IL-

17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平, 选用天津怡森源生物公司生产的试剂盒。

1.6 不良反应观察

记录患者出现腕腹不适、腹泻、乏力、贫血、恶心的情况。

1.7 统计学处理

将数据录入 SPSS 29.0 分析, 计数资料的比较行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以独立 t 检验进行组间比较, 以配对 t 检验进行组内比较。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

由表 1 可知, 治疗组的总有效率为 93.48%, 对照组的总有效率为 78.26%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 两组全身骨痛程度比较

由表 2 可知, 治疗后, 两组的 VAS 评分均低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的 VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.3 两组骨密度比较

由表 3 可知, 治疗后, 两组的股骨颈、腰椎 L₁~L₄、Wards 三角区骨密度高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的股骨颈、腰椎 L₁~L₄、Wards 三角区骨密度高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.4 两组血清骨代谢指标比较

由表 4 可知, 治疗后, 两组的血清 N-MID、 β -CTX 水平低于治疗前, 血清 PICP 水平高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 N-MID、 β -CTX 水平低于对照组, 血清 PICP 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.5 两组血清炎症指标比较

由表 5 可知, 治疗后, 两组的血清 IL-17、TNF- α 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 IL-17、TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.6 两组药物不良反应比较

由表 6 可知, 对照组和治疗组的不良反应发生率分别为 6.52%、8.70%, 可见两组不良反应发生率未见明显差异。

表 1 两组的总有效率比较

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	46	10	26	10	78.26
治疗	46	13	30	3	93.48*

与对照组相比: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ compared with control group.

表 2 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	VAS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	46	5.20 $\pm$ 1.53	3.86 $\pm$ 1.04*
治疗	46	5.37 $\pm$ 1.41	2.77 $\pm$ 0.91*▲

相较于同组治疗前: * $P < 0.05$; 相较于对照组治疗后: ▲ $P < 0.05$

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

表 3 两组股骨颈、腰椎 L₁~L₄、Wards 三角区骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on bone mineral densities of femoral neck, lumbar L₁—L₄, wards triangle between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	股骨颈骨密度/(g·cm ⁻³)	腰椎 L ₁ ~L ₄ 骨密度/(g·cm ⁻³)	Wards 三角区骨密度/(g·cm ⁻³)
对照	46	治疗前	0.59 $\pm$ 0.15	0.72 $\pm$ 0.09	0.61 $\pm$ 0.07
		治疗后	0.68 $\pm$ 0.12*	0.83 $\pm$ 0.11*	0.68 $\pm$ 0.08*
治疗	46	治疗前	0.58 $\pm$ 0.13	0.71 $\pm$ 0.08	0.60 $\pm$ 0.06
		治疗后	0.79 $\pm$ 0.11*▲	0.94 $\pm$ 0.12*▲	0.74 $\pm$ 0.08*▲

相较于同组治疗前: * $P < 0.05$; 相较于对照组治疗后: ▲ $P < 0.05$

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

表 4 两组血清 N-MID、β-CTX、PICP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on serum levels of N-MID, β-CTX, and PICP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	N-MID/(ng·mL ⁻¹)	β-CTX/(ng·mL ⁻¹)	PICP/(μg·L ⁻¹)
对照	46	治疗前	39.08±2.16	0.65±0.13	39.40±6.92
		治疗后	34.66±8.90*	0.49±0.08*	45.63±7.63*
治疗	46	治疗前	38.99±3.57	0.63±0.12	39.72±6.68
		治疗后	32.29±1.56*▲	0.41±0.06*▲	52.35±8.01*▲

相较于同组治疗前: * $P<0.05$; 相较于对照组治疗后: ▲ $P<0.05$
* $P<0.05$ compared with the same group before treatment; ▲ $P<0.05$ compared with the control group after treatment.

表 5 两组血清 IL-17、TNF-α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison on serum levels of IL-17 and TNF-α between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)
对照	46	治疗前	150.56±21.36	32.50±5.51
		治疗后	124.48±19.47*	26.13±4.42*
治疗	46	治疗前	152.92±20.47	32.71±5.28
		治疗后	108.39±14.58*▲	23.04±3.76*▲

相较于同组治疗前: * $P<0.05$; 相较于对照组治疗后: ▲ $P<0.05$
* $P<0.05$ compared with the same group before treatment; ▲ $P<0.05$ compared with the control group after treatment.

表 6 两组不良反应情况
Table 6 Adverse reactions of two groups

组别	n/例	脘腹不适/例	腹泻/例	乏力/例	贫血/例	恶心/例	发生率/%
对照	46	0	1	0	1	1	6.52
治疗	46	1	1	1	0	1	8.70

3 讨论

骨质疏松症会造成机体骨量下降和骨微结构改变,骨性变脆,患者早期无典型症状,逐渐出现全身骨痛、乏力等症,在摔倒、跌倒后易发生骨折,严重威胁生活质量^[8]。随着老龄化加剧,骨质疏松症的患病人群明显增加,给家庭和社会增加了沉重的负担,已成为重要的公共社会问题^[9]。

地舒单抗通过特异性和高亲和力与 RANKL 相结合,阻止 RANK 的活性,进而阻止破骨细胞增殖和活化,阻止骨量减小,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”的范畴,其主要病机为机体肾精亏虚,骨精化生不足,血液运行不利,导致血脉不畅,筋骨失养^[11]。丹杞颗粒能补肝益肾、益精填髓、强筋壮骨、益精养血,符合该病的病机^[12]。本研究结果发现,治疗组的总有效率比对照组高,全身骨痛程度低于对照组,提示丹杞颗粒联合地舒单抗可提高骨质疏松症的临床疗效,进一步减轻全身骨痛程度。

N-MID 在骨组织转化中形成,与骨质疏松症患者骨密度呈负相关^[13]。β-CTX 可反映破骨细胞的活性,与骨破坏程度、骨吸收活性呈正相关^[14]。PICP 反映胶原蛋白的合成速度,在机体含量较为稳定,可体现促骨形成效果^[15]。本研究发现,治疗组的血清 N-MID、β-CTX 水平低于对照组,血清 PICP 水平高于对照组,且治疗组的股骨颈、腰椎 L₁~L₄、Wards 三角区骨密度高于对照组,提示丹杞颗粒联合地舒单抗有助于调节骨质疏松症患者的骨代谢水平,进而增加骨密度的水平。

IL-17 可通过促进 IL-6、TNF-α 等炎症因子表达,继而诱导破骨细胞、骨髓基质细胞表达 RANKL 水平,加快破骨细胞成熟,加快骨吸收进程^[16]。TNF-α 通过与破骨细胞、骨髓基质细胞上相关受体结合,促进 RANKL、IL-1β 的分泌,促进破骨细胞分化,加重骨质的破坏^[17]。本研究结果显示,治疗后,治疗组患者的血清 IL-17、TNF-α 水平低于对照组,提示丹杞颗粒联合地舒单抗有助于减轻骨质疏松症

的炎症反应,进而减轻对破骨细胞的影响。

综上所述,丹杞颗粒联合地舒单抗注射液可提高骨质疏松症的临床疗效,减轻全身骨痛程度,提高骨密度,调节骨代谢指标,减轻炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邢小平. 原发性骨质疏松症诊治思考 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2021, 59(6): 1-4.
- [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] 夏维波. 地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(6): 499-508.
- [4] 陈仕雄, 黄涛, 郭祥, 等. 丹杞颗粒联合阿法骨化醇片对老年骨质疏松患者骨强度的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1688-1690.
- [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] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 360.
- [7] 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.
- [8] 盛辉, 李文君, 盛春君, 等. 骨质疏松症诊治的转化医学研究进展 [J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(8): 641-

645.

- [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] 杨蕾, 周广平, 付勤, 等. 地舒单抗在骨质疏松初始、序贯、联合治疗等方面的临床研究进展 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2024, 17(2): 176-181.
- [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] 刘成功, 李万森, 杨小东, 等. 丹杞颗粒联合唑来膦酸治疗老年骨质疏松症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 485-488.
- [13] 孙耀辉, 刘莎莎, 赖晓娟, 等. 血清 N-MID、TPICP 与 β -CTX 水平检测在骨质疏松症中的临床意义 [J]. 川北医学院学报, 2024, 39(7): 904-907.
- [14] 唐颂军, 宋力轶, 朱文峰, 等. 骨转换标志物 PICP 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.
- [15] 张萌萌, 徐又佳, 侯建明, 等. 骨质疏松实验室诊断及影响因素专家共识 2022 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(9): 1249-1259.
- [16] 张金磊, 孔令俊, 韩升龙, 等. IL-17 诱导骨质疏松症的作用机制分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(12): 1861-1865.
- [17] 马京星, 张鑫, 骆春联. 骨质疏松患者血清 BAP 和 TNF- α 测定的临床意义 [J]. 医学信息, 2012, 25(10): 115.

[责任编辑 解学星]