

丹杞颗粒联合唑来膦酸治疗老年骨质疏松症的临床研究

刘成功, 李万森, 杨小东, 田艳娟, 高大红, 马海丽

驻马店市中心医院 综合内科, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 探讨丹杞颗粒联合唑来膦酸治疗骨质疏松症的有效性与安全性。**方法** 选取驻马店市中心医院于2016年7月—2017年7月收治的骨质疏松症患者118例,根据入院顺序分成对照组和治疗组,每组各59例。对照组患者静脉滴注唑来膦酸注射液,100 mL/次,1次/年;治疗组在对照组基础上口服丹杞颗粒,1袋/次,2次/d。两组患者均治疗12个月。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者 Oswestry 功能障碍指数和 SF-36 评分及骨代谢指标水平和不良反应情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为84.75%和96.61%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者 Oswestry 功能障碍指数显著降低($P < 0.05$),SF-36 评分显著升高($P < 0.05$),且治疗组 Oswestry 功能障碍指数和 SF-36 评分情况明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清骨源性碱性磷酸酶、 β 骨胶原交联和骨钙素 N 端中分子片断水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗组这些骨代谢指标水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗期间,对照组患者药物不良反应发生率为18.64%,明显高于治疗组的5.08%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丹杞颗粒联合唑来膦酸治疗骨质疏松症疗效显著,安全性高,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 丹杞颗粒; 唑来膦酸注射液; 骨质疏松症; 骨源性碱性磷酸酶; β 骨胶原交联; 不良反应

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)02-0485-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.047

Clinical study on Danqi Granules combined with zoledronic acid in treatment of senile osteoporosis

LIU Cheng-gong, LI Wan-sen, YANG Xiao-dong, TIAN Yan-juan, GAO Da-hong, MA Hai-li

Department of General Medicine, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of Danqi Granules combined with zoledronic acid in treatment of senile osteoporosis. **Methods** Patients (118 cases) with osteoporosis in Zhumadian Central Hospital from July 2016 to July 2017 were divided into control and treatment groups according to the order of hospitalization, and each group had 59 cases. Patients in the control group were iv administered with Zoledronic Acid Injection, 100 mg/time, once a year. Patients in the treatment group were po administered with Danqi Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 12 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the Oswestry dysfunction indexes, SF-36 scores, the levels of bone metabolic markers and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 84.75% and 96.61% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Oswestry dysfunction indexes in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but SF-36 scores were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the Oswestry dysfunction indexes and SF-36 scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum bone alkaline phosphatase, beta-collagen crosslinking and N-MID Osteocalcin levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of bone metabolic markers in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the control group was 18.64%, which was significantly higher than 5.08% in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Danqi Granules combined with zoledronic acid has significant curative effect on senile osteoporosis with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Danqi granules; Zoledronic Acid Injection; osteoporosis; bone alkaline phosphatase; beta-collagen crosslinking; adverse reaction

收稿日期: 2018-07-30

作者简介: 刘成功(1980—),男,河南汝南人,主治医师,研究方向为内分泌与代谢病。E-mail: 15039638786@163.com

骨质疏松症是临床骨科的常见疾病,是一组以骨组织量减少、骨微结构损坏及骨脆性增加为临床特点的代谢性骨疾病^[1]。临床上骨质疏松症的治疗除运动、营养、预防摔跤等常规措施外,主要依靠药物治疗,包括抑制骨吸收和促进骨形成等^[2]。唑来膦酸是一种双磷酸盐制剂,常作为临床骨质疏松症的一线治疗药物,其主要药理作用是抑制骨吸收,从而诱导破骨细胞凋亡,达到治疗骨质疏松目的^[3]。丹杞颗粒是一种中成药制剂,主要由熟地黄、泽泻、山茱萸、茯苓、山药、淫羊藿、枸杞子、牡蛎等中药材组成,具有补肾壮骨的功效^[4]。本研究将丹杞颗粒与唑来膦酸联合用于骨质疏松症的治疗,取得了较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取驻马店市中心医院2016年7月—2017年7月收治的骨质疏松症患者118例进行临床研究,所有患者入组后经诊断均符合《原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)》中对骨质疏松症的诊断^[5],并通过了驻马店市中心医院伦理委员会的审查,签订了知情同意书。118例骨质疏松症患者中男27例,女91例,年龄57~79岁,平均年龄 (64.89 ± 9.13) 岁,身体质量指数 $20 \sim 23 \text{ kg/m}^2$,平均身体质量指数为 $(22.78 \pm 3.69) \text{ kg/m}^2$ 。

1.2 药物

唑来膦酸注射液由Novartis Pharma Stein AG生产,规格100 mL:5 mg,产品批号16021610;丹杞颗粒由邯郸制药股份有限公司生产,规格12 g/袋,产品批号160308。

1.3 分组和治疗方法

根据患者入院顺序分成对照组和治疗组,每组各59例,其中对照组男13例,女46例,年龄57~77岁,平均年龄 (64.37 ± 9.25) 岁,身体质量指数 $20 \sim 23 \text{ kg/m}^2$,平均身体质量指数 $(22.88 \pm 3.51) \text{ kg/m}^2$;治疗组男14例,女45例,年龄58~79岁,平均年龄 (65.13 ± 9.02) 岁,身体质量指数 $20 \sim 23 \text{ kg/m}^2$,平均身体质量指数 $(22.61 \pm 3.85) \text{ kg/m}^2$ 。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注唑来膦酸注射液,100 mL/次,1次/年;治疗组在对照组基础上口服丹杞颗粒,1袋/次,2次/d。两组患者均治疗12个月。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:治疗后患者骨密度明显增加,且疼痛感

完全消失;有效:治疗后患者骨密度未见减少,且疼痛感明显好转;无效:治疗后患者骨密度和疼痛症状均较治疗前无改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 Oswestry 功能障碍指数^[7] 采用Oswestry功能障碍指数评分对患者治疗前后的功能障碍情况进行评价,该量表包括自理能力、站立、疼痛强度等10个项目,每个项目分为6个选项,对应分值为0~5分,分值越高患者的功能障碍越明显。

1.5.2 SF-36 评分^[8] 采用SF-36评分量表对患者整体生活质量进行评价,该表分成8个项目,总分越高表明患者生存质量越好。

1.5.3 骨代谢指标水平 分别采用骨源性碱性磷酸酶检测试剂盒、 β -骨胶原交联检测试剂盒以及骨钙素N端中分子片断检测试剂盒对患者血清中骨源性碱性磷酸酶检测试剂盒、 β -骨胶原交联和骨钙素N端中分子片断水平进行检测。

1.6 不良反应观察

对两组患者治疗期间的药物不良反应情况进行收集、统计。

1.7 统计学处理

本次研究中的数据均采用SPSS 19.0软件进行处理,其中临床有效率、不良反应发生率等计数资料采用卡方检验进行检验,而Oswestry功能障碍指数和SF-36评分情况以及血清血清碱性磷酸酶、 β -骨胶原交联和骨钙素N端中分子片断水平等资料均采用 t 检验进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效17例,有效33例,无效9例,临床总有效率为84.75%;治疗组显效20例,有效37例,无效2例,临床总有效率为96.61%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组Oswestry功能障碍指数和SF-36评分比较

治疗后,两组患者Oswestry功能障碍指数显著降低,SF-36评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组Oswestry功能障碍指数和SF-36评分情况明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组骨代谢指标水平比较

治疗后,两组患者血清骨源性碱性磷酸酶、 β

骨胶原交联和骨钙素 N 端中分子片断水平较治疗前均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些骨代谢指标水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 两组发生的不良反应有发热、恶心、呕吐、咳嗽、肾功能异常、低血压, 对照组和治疗组的药物不良反应发生率分别为 18.64%、5.08%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

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	59	17	33	9	84.75
治疗	59	20	37	2	96.61*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 Oswestry 功能障碍指数和 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on Oswestry dysfunction indexes and SF-36 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Oswestry 功能障碍指数		SF-36 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	59	41.95 $\pm$ 6.92	23.73 $\pm$ 2.35*	50.96 $\pm$ 7.92	76.21 $\pm$ 9.25*
治疗	59	42.67 $\pm$ 6.73	13.49 $\pm$ 1.27* [▲]	51.27 $\pm$ 7.32	89.76 $\pm$ 10.37* [▲]

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 3 两组骨代谢指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of bone metabolic markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	骨源性碱性磷酸酶/(U·L ⁻¹)		β 骨胶原交联/(ng·mL ⁻¹)		骨钙素 N 端中分子片断/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	59	80.95 $\pm$ 5.48	61.72 $\pm$ 3.53*	0.39 $\pm$ 0.19	0.28 $\pm$ 0.14*	17.15 $\pm$ 2.18	13.98 $\pm$ 0.81*
治疗	59	81.49 $\pm$ 5.37	48.67 $\pm$ 2.63* [▲]	0.37 $\pm$ 0.16	0.21 $\pm$ 0.12* [▲]	16.73 $\pm$ 2.34	10.37 $\pm$ 1.63* [▲]

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	发热/例	恶心、呕吐/例	咳嗽/例	肾功能异常/例	低血压/例	发生率/%
对照	59	3	3	2	2	1	18.64
治疗	59	1	1	1	0	0	5.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

骨质疏松症是临床常见的代谢性骨病, 据统计全球骨质疏松症患者大约有 2 亿人次, 主要以绝经期妇女或老年男性患者为主, 不但严重影响着患者的生活质量, 同时还增加了骨折等创伤性风险, 因此如何预防并治疗骨质疏松症已成为全球性研究重

点^[9]。我国是人口大国, 老年人口比例逐渐上升, 骨质疏松症 50 岁以上女性的发病率在 20.7%, 男性发病率为 14.4%, 对老年人群造成了较大影响。

唑来膦酸是第 3 代双磷酸盐制剂, 是目前临床上治疗骨质疏松症的一线药物, 对于矿化骨具有显著的亲和力, 可选择性作用于骨骼组织, 静脉注射

后便可在高骨转化部位进行聚集。唑来膦酸的具体作用机制尚不清楚,但相关研究表明唑来膦酸可以抑制破骨细胞的活性而促使破骨细胞凋亡,另外它还可以通过阻断破骨细胞对矿化骨的吸收,进而发挥治疗骨质疏松的作用^[10]。丹杞颗粒是一种中药制剂,中医认为其具有补肾壮骨的功效,临床药理研究表明丹杞颗粒可促进钙离子的吸收并向骨内转移,促进骨基质胶原的合成,从而提升骨质韧性水平,提升骨密度^[4]。

骨源性碱性磷酸酶是一种成骨细胞合成的酶类,当体内钙离子减少时可导致成骨细胞转化成活性成骨细胞,以致患者血清骨源性碱性磷酸酶水平显著上升,因此其水平可反映骨组织早期病变^[11]。 β 骨胶原交联是 I 型胶原的分解产物,是诊断并反映骨吸收水平的重要指标^[12]。骨钙素是由成骨细胞分泌的一种基质蛋白,是一种反映成骨细胞功能的重要指标,但是骨钙素在血液中并不稳定,易水解成骨钙素 N 端中分子片断,因此临床常用骨钙素 N 端中分子片断作为反映骨转换的生化指标^[13]。本研究结果发现,治疗后两组患者的血清骨源性碱性磷酸酶、 β 骨胶原交联和骨钙素 N 端中分子片断水平较治疗前均显著改善,且治疗组比对照组患者改善的更显著,说明丹杞颗粒与唑来膦酸联合治疗骨质疏松症可显著抑制骨吸收水平并增强骨形成水平,从而平衡骨吸收和骨形成状态。治疗后,两组患者的 Oswestry 功能障碍指数和 SF-36 评分均较治疗前显著改善,且治疗组比对照组患者改善更显著,说明丹杞颗粒联合唑来膦酸可显著改善患者的功能障碍水平并提升患者生活质量水平,为彻底治愈该病提供了良好的基础。另外,治疗组的临床有效率和不良反应发生率均显著优于对照组,说明丹杞颗粒联合唑来膦酸不但可以减轻骨质疏松治疗药物对患者的毒副作用,而且可明显提升临床治疗效果。

综上所述,丹杞颗粒联合唑来膦酸治疗骨质疏松症疗效显著,安全性高,具有临床应用价值。

参考文献

- [1] 丁桂芝. 骨质疏松症防治进展 [J]. 临床内科杂志, 1993, 10(6): 17-18.
- [2] 谭平. 骨质疏松症的治疗进展 [J]. 中国组织工程研究, 2003, 7(21): 3013.
- [3] 赵良春, 肖涟波. 唑来膦酸治疗骨质疏松症的临床应用进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(3): 59-62.
- [4] 曼鹿. 凝聚国药精髓跨越强骨颠峰—我国首个中药防治骨质疏松新品“抗骨松”牌丹杞颗粒成功问世 [J]. 慢性病学杂志, 2006, (1): 51.
- [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] 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: 358-359.
- [7] 俞红, 白跃宏. 简式中文版 Oswestry 功能障碍指数评定下背痛患者的信度及效度分析 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2010, 32(2): 125-127.
- [8] 王素华, 李立明, 李俊. SF-36 健康调查量表的应用 [J]. 中国社会医学杂志, 2001, 18(1): 4-8.
- [9] 章振林. 骨质疏松流行病学现状 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89(42): 2953-2955.
- [10] 郭丙杰, 张东洋, 李少华. 唑来膦酸联合碳酸钙 D3 治疗骨质疏松症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(2): 203-206.
- [11] 胡芯源. 骨源性碱性磷酸酶预测骨质疏松骨折患者再骨折的意义 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(6): 640-643.
- [12] 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.
- [13] 甘洁民, 张月丽, 施泓, 等. 血清骨钙素 N 端中分子片段的测定及临床应用 [J]. 检验医学, 2003, 18(4): 216-218.