

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

马海丽, 胡艳红, 李万森

驻马店市中心医院 全科医疗科, 河南 驻马店 463000

摘要: 目的 探讨鹿茸健骨胶囊联合骨化三醇胶丸治疗骨质疏松有效性和安全性。方法 选取2016年9月—2017年8月在驻马店市中心医院治疗的骨质疏松症患者141例,随机分成对照组(70例)和治疗组(71例)。对照组患者口服骨化三醇胶丸,0.25 μg/次,3次/d。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。两组患者均连续治疗6个月。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者骨代谢指标水平、骨密度水平及症状积分、骨疼痛程度及生活质量评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为84.29%和95.77%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清人骨碱性磷酸酶(BALP)和I型胶原羧基末端肽(CTX)水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗组患者BALP和CTX水平明显低于对照组患者($P < 0.05$)。治疗后,两组患者腰椎L₁~L₄、股骨颈、大转子部位骨密度水平均显著升高($P < 0.05$),且治疗组患者上述部位骨密度水平明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者骨疼痛VAS评分和症状积分均显著降低($P < 0.05$),生活质量评分均显著升高($P < 0.05$),且治疗组患者症状积分、骨疼痛程度和生活质量评分明显好于对照组($P < 0.05$)。**结论** 复方鹿茸健骨胶囊联合骨化三醇胶丸治疗骨质疏松疗效显著,不但能够增高患者骨密度及改善骨代谢指标,而且还能改善患者临床症状并提升患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 复方鹿茸健骨胶囊; 骨化三醇胶丸; 骨质疏松; 骨代谢指标; 骨密度; 生活质量评分; 人骨碱性磷酸酶

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)05-1473-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.045

Clinical study on Compound Lurong Jiangu Capsules combined with calcitriol in treatment of senile osteoporosis

MA Hai-li, HU Yan-hong, LI Wan-sen

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

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of Compound Lurong Jiangu Capsules combined with calcitriol in treatment of senile osteoporosis. **Methods** Patients (141 cases) with osteoporosis in Zhumadian Central Hospital from September 2016 to August 2017 were randomly divided into control (70 cases) and treatment (71 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Calcitriol Soft Capsules, 0.25 μg/time, three times daily. 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. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the bone metabolic indexes levels, the bone mineral density level, the symptom scores, degree of bone pain scores and quality of life scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 84.29% and 95.77% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum BALP and CTX levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the bone mineral density of L₁ — L₄ of lumbar vertebra, collum femoris and femur rotor in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), and the bone mineral density level in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the VAS and symptom scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the quality of life scores were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Lurong Jiangu Capsules combined with calcitriol has significant curative effect on senile osteoporosis, which can not only increase bone density and improve bone metabolism, but also improve clinical symptoms and improve patients' quality of life, which has a certain clinical

收稿日期: 2018-10-09

作者简介: 马海丽(1988—),女,主治医师,研究方向为内分泌与代谢性疾病。E-mail: mahaili@163.com

application value.

Key words: Compound Lurong Jiangu Capsules; Calcitriol Soft Capsules; osteoporosis; bone mineral density; quality of life score; BALP

原发性骨质疏松症是一种因骨质量和骨密度下降而造成的骨微结构破坏或者骨脆性增加的全身代谢性疾病,临床上可以根据其发病原因分成绝经后骨质疏松症、老年性骨质疏松症以及特发性骨质疏松^[1]。目前对于原发性骨质疏松症的治疗主要依靠药物进行,其治疗机制主要在于抑制骨吸收和促进骨形成^[2]。骨化三醇是维生素D重要的代谢产物,临床上具有调节钙离子平衡、刺激成骨细胞活性等作用,临床常用于骨质疏松的治疗^[3]。复方鹿茸健骨胶囊是一种中药制剂,中医临床上认为其具有补肾壮骨、活血止痛的功效,常用于骨质疏松引起的腰背疼痛、腰膝酸软、下肢疼痛等症状治疗^[4]。本研究将复方鹿茸健骨胶囊与骨化三醇胶丸联合用于骨质疏松症的治疗,结果发现临床疗效显著,安全性好。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年9月—2017年8月在驻马店市中心医院进行诊治的骨质疏松症患者141例进行研究,其中男22例,女119例,年龄56~79岁,平均年龄(66.73±11.27)岁,绝经后骨质疏松症85例,老年性骨质疏松症39例,特发性骨质疏松17例。

纳入标准:均符合《原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)》中对骨质疏松的诊断标准^[5];均通过驻马店市中心医院伦理委员会的审查,并签订了知情同意书;患者年龄55~80岁;患者自愿配合进行临床研究。

排除标准:由内分泌疾病或肿瘤等引起的继发性骨质疏松;合并有其他严重心、肝、肾等功能不全疾病者;近期使用过影响骨代谢的糖皮质激素等药物者;不愿意配合研究人员者。

1.2 药物

骨化三醇胶丸由Catalent Germany Eberbach GmbH生产,规格0.25 μg/粒,产品批号B5607;复方鹿茸健骨胶囊由白求恩医科大学制药厂生产,规格0.36 g/粒,产品批号2016030512。

1.3 分组及治疗方法

141例骨质疏松症患者随机分成对照组(70例)和治疗组(71例),其中对照组男10例,女60例,

年龄56~79岁,平均年龄(69.51±11.37)岁,绝经后骨质疏松症42例,老年性骨质疏松症20例,特发性骨质疏松8例;治疗组男12例,女59例,年龄57~79岁,平均年龄(69.92±11.18)岁,绝经后骨质疏松症43例,老年性骨质疏松症19例,特发性骨质疏松9例。两组患者在性别、年龄及骨质疏松类型等一般资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服骨化三醇胶丸,0.25 μg/次,3次/d。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。两组患者均连续治疗6个月后对各项指标进行评价。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:患者骨疼痛完全消失,检查显示骨密度增加;有效:患者骨疼痛明显缓解,检查显示骨密度未下降;无效:与治疗前相比较各指标均无改善。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 骨代谢指标水平 分别于治疗前后采取患者静脉血,使用甲状旁腺激素(PTH)检测试剂盒(上海超研生物科技有限公司)、人骨碱性磷酸酶(BALP)检测试剂盒(上海沪震实业有限公司)和I型胶原羧基末端肽(CTX)检测试剂盒(上海抚生生物科技有限公司)对相应血清指标水平进行检测,检测具体方式为酶联免疫吸附法。

1.5.2 骨密度水平 采用艾克瑞双能量X射线骨密度仪(深圳市艾克瑞电气有限公司)对患者治疗前后的腰椎L₁~L₄、股骨颈、大转子部位的骨密度进行检测。

1.5.3 骨疼痛视觉模拟疼痛(VAS)^[7] 采用视觉模拟疼痛评分法,对患者骨疼痛程度进行评分,总分0~10分,分数越高表明疼痛越明显。

1.5.4 症状积分^[6] 根据骨质疏松患者的主要症状腰背疼痛、腰膝酸软、下肢疼痛、下肢痿弱、步履艰难、目眩进行评分,每项分为无、轻度、中度、重度,分别记为0~3分,总分越高表明骨质疏松症状越明显。

1.5.5 生活质量评分^[8] 采用原发性骨质疏松症病人生活质量评定量表对患者治疗前后的生活质量进

行评价, 总分为 430 分, 分数越高表明患者生活质量越佳。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.7 统计学处理

本次研究结果均采用 IBM SPSS 22.0 统计软件进行处理, 其中临床有效率等计数资料采用 χ^2 检验, 而骨代谢指标、骨密度水平、症状积分、骨疼痛程度评分以及生活质量评分等资料均采用 t 检验进行处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床效果比较

治疗后, 对照组显效 18 例, 有效 41 例, 无效 11 例, 总有效率为 84.29%; 治疗组显效 23 例, 有效 45 例, 无效 3 例, 总有效率为 95.77%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者骨代谢指标水平比较

治疗后, 两组患者血清 BALP、CTX 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 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 BALP 和 CTX 水平明显低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者骨密度水平比较

治疗后, 两组患者腰椎 $L_1 \sim L_4$ 、股骨颈、大转子部位骨密度水平较治疗前均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者上述部位骨密度水平明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者症状积分、骨疼痛程度及生活质量评分比较

治疗后, 两组患者骨疼痛 VAS 评分和症状积分较治疗前均显著降低, 生活质量评分较治疗前均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者症状积分、骨疼痛程度和生活质量评分明显好于对照组, 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/% | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 70 | 18 | 41 | 11 | 84.29 |
| 治疗 | 71 | 23 | 45 | 3 | 95.77* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组骨代谢指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on bone metabolic indexes levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | PTH/(pg·mL ⁻¹) | | BALP/(μg·L ⁻¹) | | CTX/(μg·L ⁻¹) | |
|----|-----|----------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 70 | 58.24 ± 7.95 | 55.73 ± 8.69 | 23.97 ± 3.95 | 19.23 ± 3.59* | 0.95 ± 0.34 | 0.62 ± 0.26* |
| 治疗 | 71 | 55.89 ± 8.38 | 53.67 ± 7.52 | 24.68 ± 3.87 | 16.17 ± 3.15* [▲] | 0.98 ± 0.32 | 0.37 ± 0.15* [▲] |

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 两组骨密度水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on bone mineral density levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 腰椎 $L_1 \sim L_4$ /(g·cm ³) | | 股骨颈/(g·cm ³) | | 大转子/(g·cm ³) | |
|----|-----|---|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 70 | 0.74 ± 0.12 | 0.90 ± 0.16* | 0.60 ± 0.13 | 0.78 ± 0.16* | 0.56 ± 0.05 | 0.67 ± 0.19* |
| 治疗 | 71 | 0.72 ± 0.15 | 1.07 ± 0.24* [▲] | 0.62 ± 0.11 | 0.95 ± 0.21* [▲] | 0.54 ± 0.07 | 0.88 ± 0.15* [▲] |

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 两组症状积分、骨疼痛程度及生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on symptom scores, degree of bone pain scores, and quality of life scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 骨疼痛 VAS 评分 | | 症状积分 | | 生活质量评分 | |
|----|-----|------------|-------------------------|------------|-------------------------|--------------|----------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 70 | 6.09±1.16 | 3.36±0.58* | 14.86±2.93 | 7.39±1.87* | 293.16±24.19 | 357.59±29.98* |
| 治疗 | 71 | 6.17±1.13 | 2.41±0.45* [▲] | 14.97±2.85 | 4.17±1.38* [▲] | 289.64±26.79 | 398.69±34.75* [▲] |

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

2.5 两组患者不良反应比较

两组患者治疗期间均未出现明显的药物不良反应, 安全性均较高。

3 讨论

全球骨质疏松患者约有 2 亿人次, 是临床骨科较为常见的全身代谢性骨疾病, 主要以绝经期妇女和老年性患者为主。我国是人口大国, 随着老龄化程度的加重, 骨质疏松症的发病率逐年上升, 不但对患者生活质量造成了较大影响, 而且对老年患者骨折性创伤也埋伏了较大风险^[9]。骨质疏松症的发病原因较多, 其中原发性骨质疏松发病的主要原因包括绝经期体内技术水平的紊乱、老年骨流失的增加以及原因未明的特发性骨质疏松, 而继发性骨质疏松的发病与慢性肾脏疾病、营养性疾病、结缔组织疾病、内分泌疾病以及血液系统疾病等相关, 主要是原发性疾病造成的骨结构破坏引起^[10]。

骨化三醇是一种体内重要的代谢产物, 主要是肾脏将体内 25-羟基维生素 D₃ 转化成骨化三醇发挥药理作用, 但骨质疏松患者体内 25-羟基维生素 D₃ 本身不足, 因此体外补充也可发挥相同的药理作用。骨化三醇可通过促进骨质合成、调节体内 Ca²⁺ 平衡、刺激成骨细胞活性来增加骨密度和骨质量, 进而达到治疗骨质疏松的目的^[11]。复方鹿茸健骨胶囊是一种中药制剂, 其主要组分包括三七、紫河车、杜仲、龟甲、鹿茸、水蛭、制何首乌以及砂仁等, 全方合用在中医理论上可发挥补肾壮骨、活血止痛的功效。临床药理学研究表明复方鹿茸健骨胶囊具有明显的促进骨形成和抑制骨吸收的作用, 对骨质疏松有较好的治疗效果^[4]。本研究结果显示, 治疗组患者临床总有效率要显著高于对照组, 且治疗组在骨质疏松症状改善、骨疼痛 VAS 评分以及生活质量提升等方面均要优于对照组, 说明复方鹿茸健骨胶囊可以在骨化三醇胶丸治疗骨质疏松的基础上增加治疗效果, 减轻患者疼痛等各项临床症状, 同时提升患者生活质量方面都发挥了协同增效的作用。

另外本研究结果发现治疗组患者在腰椎 L1~L4、股骨颈、大转子部位的骨密度水平增加方面均要明显优于对照组, 两组间差异明显, 说明复方鹿茸健骨胶囊与骨化三醇胶丸的联用对增加患者骨密度具有显著作用。

骨代谢生化指标在临床上主要分成钙磷调节指标、骨吸收标志物、骨形成标志物 3 种, 本研究中血清 PTH、BALP、CTX 指标对骨质疏松患者 3 类指标均进行了评价。PTH 是一种甲状旁腺合成的调节体内钙磷水平的主要激素, 在维持骨吸收和骨形成之间的平衡具有重要作用^[12]。BALP 是一种成骨细胞细胞外的糖蛋白, 对骨骼的生长、发育具有重要作用, 当骨矿化受到阻碍时可导致血清骨碱性磷酸酶显著升高, 因此被认为是骨形成最为精确的生化指标^[13]。CTX 是骨中有机物的主要成分, 当破骨细胞活性增高导致 I 型胶原被降解时, 血清内 CTX 水平可显著升高, 因此常用 CTX 水平来反映破骨细胞骨吸收活性^[14]。本研究结果显示治疗后两组患者血清 PTH 水平与治疗前无显著差异, 且治疗后两组间相比差异亦无显著, 说明骨化三醇无论在单独使用或者与复方鹿茸健骨胶囊联合应用治疗骨质疏松症时均不影响患者体内钙磷水平的稳定, 有利于促进骨形成与骨吸收之间的平衡, 而治疗后两组患者血清 BALP、CTX 水平均较治疗前显著降低, 且治疗组患者较对照组患者降低的更显著, 说明复方鹿茸健骨胶囊在促进骨形成和抑制骨吸收方面有较大优势, 对促进骨质疏松的恢复效果明显。

综上所述, 复方鹿茸健骨胶囊联合骨化三醇胶丸治疗骨质疏松疗效显著, 不但能够增高患者骨密度及改善骨代谢指标, 而且还能改善患者临床症状并提升患者生活质量, 值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] 谢雁鸣, 宇文亚, 董福慧, 等. 原发性骨质疏松症中医临床实践指南(摘录)[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7): 1886-1890.

- [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] 翟翠云, 王洪光. 骨化三醇的临床应用与不良反应 [J]. 中国医药技术经济与管理, 2008, 2(9): 69-72.
- [4] 李凤才, 谢海泉, 邸琳, 等. 复方鹿茸健骨胶囊抗骨质疏松作用 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 789-791.
- [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] 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] 刘健, 蔡太生. 骨质疏松症患者生活质量的测评 [J]. 中国行为医学科学, 2003, 12(1): 114-116.
- [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] 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] Nuti R, Bonucci E, Brancaccio D, *et al.* 骨化三醇在骨质疏松症治疗中的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2001, 25(18): 50-51.
- [12] Lee S K, Lorenzo J A. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation [J]. *Endocrinology*, 1999, 140(8): 3552-3561.
- [13] 张萌萌. 中国老年学学会骨质疏松委员会骨代谢生化指标临床应用专家共识 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(11): 1263-1272.
- [14] 关明. I 型胶原羧基末端肽的测定及临床应用 [J]. 国际检验医学杂志, 1997, 18(6): 243-245.