

前研究已表明 TPO 是体内调节血小板生成的首要调节因子,此外 TPO 还具有显著的早期造血调控作用,促进红系和巨核系在内的各系干祖细胞增殖^[7-8]。此外 TPO 还可通过其受体的吸收、灭活来调控。研究表明,造模后骨髓抑制小鼠外周血中的血小板下降,微环境中的 TPO 上升。服用生血丸后,游离 TPO 的量逐渐下降,外周血中血小板的量也逐渐回升,达到一个血小板-TPO 的自稳状态。生血丸能明显有助于调节这种自稳状态。

粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是由单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞等多种细胞分泌产生的一种重要的造血生长因子,能选择性和特异性地刺激造血干细胞向中性粒细胞的定向增殖和分化。动员造血干细胞进入外周血,并可加速粒细胞成熟,增强中性粒细胞的吞噬能力^[9],增加内皮细胞黏附受体的表达,促进白细胞黏附^[10]。中性粒细胞水平具有 G-CSF 基因剂量依赖性。本实验结果显示,生血丸能上调 G-CSF 的表达,同时解释了外周

血中白细胞数上调的原因。

参考文献:

- [1] 严苏纯,祝彼得,陈志伟.几种骨髓抑制性贫血小鼠模型的研究[J].成都中医药大学学报,2007,30(1):31-34
- [2] 祝晓玲,祝彼得.黄芪注射液对小鼠骨髓细胞增殖周期的影响[J].中药材,2000,23(10):625-627
- [3] 刘屏,王东晓,陈若芸,等.儿茶素对骨髓细胞周期及造血生长因子基因表达的作用[J].药学学报,2004,39(6):424-428
- [4] Maxwell P H, Ferguson D J P, Nicholls L G, et al. Sites of erythropoietin production [J]. *Kidney Int*, 1997, 51: 393
- [5] Hermine O, Beru N, Pech N, et al. An autocrine role for erythropoietin in mouse hematopoietic cell differentiation [J]. *Blood*, 1991, 78: 2253-2260
- [6] 郭平,王继峰,王升启.芍药苷对放射线致血虚证小鼠骨髓 EPO 和 G-CSF 基因表达的影响[J].山东中医药大学学报,2005,29(3):236-239
- [7] Drachman J G. Role of thrombopoietin in hematopoietic stem cell and progenitor regulation [J]. *Curr Opin Hematol*, 2000, 7(3): 183
- [8] Fujiwara T, Harigae H, Kameoka J, et al. A case of familial thrombocytosis: possible role of altered thrombopoietin production [J]. *Hematol*, 2004, 76(4): 395
- [9] 冯彦斌,苑晓玲,善亚君,等. G-CSF 受体胞内区结合蛋白 COXII 的分子克隆及相互作用验证 [J]. 生命科学研究, 2004, 8(1): 15
- [10] Fuste B, Mazzara R, Escolar G, et al. Granulocyte colony stimulating factor increases, expression of adhesion receptors on endothelial cells through activation of p38 MAPK [J]. *Haematologica*, 2004, 89(5): 578

复方鹿茸健骨胶囊治疗原发性骨质疏松症的 II 期临床观察

李凤才¹, 谢海泉¹, 冷向阳^{2*}

(1 白求恩医科大学制药厂, 吉林 长春 130012; 2 长春中医学院附属医院, 吉林 长春 130021)

骨质疏松症是一种骨量减少和骨组织显微结构受损,继而引起骨骼脆性增加和骨折危险度增高的系统性骨骼疾病,临床上常表现为疼痛,身长缩短、驼背、骨折等。其中以腰背部的疼痛最为常见,而骨折是其最严重的并发症。骨质疏松症是老年性疾病中的一种多见病、常见病,属中医的“骨痿”、“骨痹”的范畴。复方鹿茸健骨胶囊是长春中医学院附属医院骨科张文泰教授与白求恩医科大学制药厂共同研制开发的中药复方制剂,由鹿茸、制首乌、龟甲、杜仲、紫河车、当归等组成,具有补肾壮骨、活血止痛的功效,主要治疗原发性骨质疏松症(肝肾不足证)^[1]。现将其 II 期临床试验研究报道如下。

1 资料和方法

1.1 西医诊断标准:参照中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组 1999 年 10 月 22 日制定的《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二

稿)》^[2]:必须具备全身疼痛,多以腰背疼痛为明显,轻微外伤可致骨折;或脊柱后突畸形;或骨密度减少 2 个标准差以上者。

1.2 中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则》第 3 辑中的“中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则”^[3]的评定要求制定。肝肾不足证:腰背疼痛、腰膝酸软、足跟疼痛,以及头目眩晕、耳鸣耳聩、夜尿频数等症状,舌质或偏红或淡,脉或沉细或弦细,骨质疏松症见上述证候者。

1.3 病理纳入及排除标准

1.3.1 纳入病理标准:(1)具有典型的骨质疏松症临床症状,符合骨质疏松症西医诊断标准和中医辨证属肝肾不足证者;(2)年龄在 45~70 岁者;(3)自愿作为受试对象,签署知情同意书,并能接受试验药物剂型,保证完成疗程者。

1.3.2 排除病例标准:(1)不符合上述西医诊断及

①收稿日期:2010-05-09

作者简介:李凤才(1965—),男,吉林长春人,高级工程师,主要从事新药研究与开发工作。

Tel: (0431) 85888045 E-mail: xiehaiquan2003@163.com

中医辨证标准; (2) 年龄 45 岁以下, 70 岁以上者; (3) 有甲状旁腺功能亢进、骨软化症、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤等继发性骨质疏松症及其他严重合并症者; (4) 呈现明显驼背畸形、残疾及丧失劳动能力者。 (5) 患有严重心脑血管病, 肝、肾、肺及造血系统原发性疾病者。 (6) 在疗程观察期内, 由于各种原因, 如外出、居住地迁移等不能按要求随访者。

1.4 病例选择: 符合上述标准的患者共 401 例, 来自上海中医药大学临床药理基地 81 例, 福建中医药大学研究院 80 例, 中国中医研究院骨伤科研究所 80 例, 吉林大学中日联谊医院 80 例, 辽宁省人民医院 80 例。随机分为治疗组 301 例, 男性 61 例, 女性 240 例, 平均年龄 (61.20 ± 6.99) 岁, 平均体质量 (60.21 ± 9.34) kg, 绝经年数 (11.78 ± 6.57) 年; 对照组 100 例, 男性 22 例, 女性 78 例, 平均年龄 (61.07 ± 7.24) 岁, 平均体质量 (61.54 ± 9.57) kg。两组患者在年龄、性别分布、病程分布、病情等级、生化指标以及骨密度等方面经统计学处理, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 故两组资料具有可比性。

1.5 治疗方法: 实验组试验用药为复方鹿茸健骨胶囊, 生产批号: 991001, 规格: 0.36 g/粒, 由白求恩医科大学制药厂提供。口服每次 5 粒, 每日 3 次, 温水送服。对照药为骨质疏松康颗粒, 生产批号: 990803, 由东港制药有限公司生产, 规格: 12 g/袋。口服, 每次 1 袋, 每日 3 次, 温水送服。两组疗程均为连续 6 个月。

1.6 中医症状积分标准

1.6.1 主症: ①腰背疼痛: 无疼痛, 无叩压痛记 0 分; 偶尔疼痛, 轻度压痛记 2 分; 疼痛较重, 需常变换体位, 有叩压痛记 4 分; 疼痛显著, 持续不已, 需服药方能缓解, 有明显叩压痛记 6 分; ②腰膝酸软: 无症状记 0 分; 偶尔发生, 不影响生活和工作记 2 分; 较多发生, 不愿参加活动, 服药可减轻记 4 分; 持续存在, 影响生活和工作, 服药也不易缓解记 6 分。

1.6.2 次症: ①足跟疼痛: 无疼痛记 0 分; 偶尔疼痛记 1 分; 持续存在, 尚可忍受记 2 分; 持续存在, 难以忍受记 3 分; ②头目眩晕: 无症状记 0 分; 偶尔出现, 不影响日常生活记 1 分; 反复出现, 活动后加重需服药记 2 分; 频繁发作, 不能正常工作记 3 分; ③耳鸣耳聋: 无症状记 0 分; 偶尔发生, 听力轻度减退记 1 分; 时常发生, 听力中度减退记 2 分; 持续发生, 听力重度减退记 3 分; ④夜尿频数: 夜间小便次数不超过 1 次记 0 分; 夜间小便次数为 2 次记 1 分; 夜间小便次数为 3 次记 2 分; 夜间小便次数为 4 次或 4 次以

上记 3 分; ⑤舌苔: 薄白记 0 分; 白腻记 1 分; 舌质: 淡红记 0 分; 偏红、红绛记 1 分; ⑥脉象: 平记 0 分; 沉细、弦细记 1 分。

1.7 疗效评定标准: 临床控制: 主要症状消失, 积分值下降 $\geq 95\%$, 骨量增加 $\geq 2\%$; 显效: 主要症状明显改善, $70\% \leq$ 积分值下降 $\leq 95\%$, 骨量增加 $\geq 2\%$; 有效: 主要症状有所缓解, $30\% \leq$ 积分值下降 $\leq 70\%$, $0.5\% \leq$ 骨量增加 $\leq 2\%$; 无效: 主要症状无明显改善, 积分值下降小于 30% , 骨量增加 $< 0.5\%$ 。

1.8 观察指标: 治疗前后两组患者中医证候积分变化和治疗后两组患者的临床症状总疗效。治疗前采用双能 X 线骨密度仪 (DEXA) 测定两组患者腰椎第 2~4 椎体骨密度。测定治疗前后两组患者生化指标, 即血清钙 (Ca)、磷 (P) 及碱性磷酸酶 (ALP) 的变化。

1.9 安全性观察: 在用药前及疗程结束时各检测 1 次。包括一般体格检查, 血、尿、粪常规检查, 心电图、肝功能、肾功能 (尿素氮、肌酐) 检查。

1.10 统计学处理: 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 定性资料采用卡方或 Fisher 确切概率法; 单向有序资料用 Mann-Whitney test 对治疗组与对照组的均衡性进行比较。

2 结果

2.1 中医证候积分变化: 治疗前两组主症与次症相互比较无明显差异 ($P > 0.05$); 与本组治疗前比较两组患者积分差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后组间比较, 主症亦有统计学意义 ($P < 0.05$), 次症无统计学意义 ($P > 0.05$), 即治疗组和对照组都能明显缓解原发性骨质疏松症患者症状, 但治疗组相对于对照组效果显著, 见表 1。

表 1 治疗前后两组中医证候积分结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Scores results on integral syndrome of traditional Chinese medicine between two groups by pre and post treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		主症	次症	主症	次症
治疗	301	7.99 $\pm$ 2.10	5.17 $\pm$ 1.76	2.07 $\pm$ 2.04 [*]	1.37 $\pm$ 1.34 [*]
对照	100	7.98 $\pm$ 2.30	5.22 $\pm$ 2.00	2.88 $\pm$ 2.47 [△]	1.73 $\pm$ 1.51 [*]

与本组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$

与对照组治疗后比较: [△] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs pre treatment of same group

[△] $P < 0.05$ vs post treatment of control group

2.2 治疗前后临床症状总疗效的变化: 两组总有效率无显著差异 ($P > 0.05$), 但两组等级检验有显著差异 ($P < 0.01$), 即治疗组和对照组都有较好的疗

效,总有效率相当,但治疗组的显效率明显高于对照组,见表 2。

表 2 治疗后两组症状疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of efficacy on syndrome between two groups by post treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	临床控制/ 例	显效/ 例	有效/ 例	无效/ 例	总有效率/ %
治疗	301	85	126 [*]	83	7	97.7
对照	100	16	34	44	6	94.0

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 治疗前后骨密度变化: 治疗组治疗前后比较,腰椎骨密度明显增加 ($P < 0.01$),股骨颈增加不明显;对照组治疗前后比较腰椎骨、股骨颈骨密度增加均不明显;治疗组与对照组治疗前后骨密度增加幅度(差值)比较,治疗组明显优于对照组 ($P < 0.01$)。表明复方鹿茸健骨胶囊治疗后可明显提高腰椎骨骨密度,疗效明显优于骨质疏松颗粒,见表 3。

表 3 治疗前后两组骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of BMD between two groups by pre and post treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	腰椎/($g \cdot cm^{-2}$)
治疗	治疗前	201 0.790 $\pm$ 0.101
	治疗后	201 0.818 $\pm$ 0.098 [*]
	前后差	0.028 $\pm$ 0.046 ^{Δ}
对照	治疗前	65 0.795 $\pm$ 0.091
	治疗后	65 0.805 $\pm$ 0.098
	前后差	0.010 $\pm$ 0.038

与本组治疗组比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs pre treatment of same group; $\Delta P < 0.05$ vs control group

2.4 血钙、磷、碱性磷酸酶变化: 两组治疗前后 Ca、P、ALP 比较,差别无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 4。

2.5 安全性: 在试验过程中,治疗组血、尿、大便常规,ALT、BUN、Cr 和心电图未出现明显异常或异常加重者,对人体生命体征等一般情况也无不良影响,患者用药依从性较好,患者服药期间无严重不良反应发生,说明复方鹿茸健骨胶囊用药安全。

表 4 治疗后血 Ca、P、ALP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum Ca, P, and ALP between two groups by post treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Ca/ ($mmol \cdot L^{-1}$)	P/ ($mmol \cdot L^{-1}$)	ALP/ ($U \cdot L^{-1}$)
治疗	301	2.289 $\pm$ 0.165	1.270 $\pm$ 0.155	81.27 $\pm$ 27.54
对照	100	2.315 $\pm$ 0.172	1.243 $\pm$ 0.122	80.56 $\pm$ 27.84

3 讨论

骨质疏松症是一种骨量减少和骨组织显微结构受损,继而引起骨骼脆性增加和骨折危险度增高的

系统性骨骼疾病,临床上常表现为疼痛,身长缩短、驼背、骨折等。其中以腰背部的疼痛最为常见,而骨折是其最严重的并发症。骨质疏松症是老年性疾病中的一种常见病,属中医的“骨痿”、“骨痹”的范畴。中医药治疗骨病的历史悠久,近几年来中医药已成为研究的热点。从中医中药联合调整人体机能的观点出发,按标本兼治的原则合理组方,寻找一个突破口,是一有望获满意疗效的可行途径。研制开发出治疗骨质疏松安全有效的中药,必将为解决广大骨质疏松患者疾苦做出贡献,并产生极大的社会及经济效益。

复方鹿茸健骨胶囊是长春中医学院附属医院骨科张文泰教授的经验方,全方由鹿茸、制首乌、龟甲、杜仲、紫河车、当归等组成,具有补肾壮骨、活血止痛的功效。临床前药效学研究表明该方可抑制去卵巢所造成的骨质疏松症大鼠的骨量丢失,增加骨强度和骨密度,对维甲酸所致的骨质疏松症大鼠,用药组的骨质量、骨长度、骨密度和骨强度均明显高于对照组。病理学研究表明该药可增强骨质疏松症大鼠成骨细胞活性,减少破骨细胞数量。

通过临床观察,两种药物均是治疗骨质疏松的有效药物。但在主症腰背疼痛、腰膝酸软方面,治疗组与对照组有明显差异,说明治疗组在改善腰背疼痛、腰膝酸软方面的疗效明显优于对照组。而在次症头目眩晕、耳鸣耳聋、夜尿频数等方面两组无显著差异。在骨密度方面,经统计学分析,两组在腰椎骨密度疗效方面有显著差异,而在髋部的 3 个部位骨密度疗效两组无显著差异。说明鹿茸健骨胶囊在提高腰椎密度方面的作用优于对照药。同时治疗前后两组的一般体检及血、尿、便常规,心、肝功能检查,结果表明两组药物均有较好的安全性。统计显示腰椎骨密度治疗组有效率 83.1%,对照组有效率 66.2%;中医证候疗效显效率治疗组 71%,对照组 50%;有效率治疗组 97.7%,对照组 94%;两组疗效比较差别有统计学意义。不良事件发生率治疗组 2.32%,对照组 2%,说明复方鹿茸健骨胶囊对骨质疏松有较好疗效,使用安全。

参考文献:

- [1] 李凤才,谢海泉,邱琳,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.
- [2] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 1.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗骨质疏松症的临床指导原则《中药新药临床研究指导原则》第三辑[S]. 1997.