

健肾方联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松的临床观察

李中万¹ 杨广钢¹ 姚丽云¹ 徐绍俊^{1△} 付小勇¹ 潘永雄¹

[摘要] 目的:评价健肾方联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松的临床疗效。方法:选取 2016 年 1 月至 2017 年 2 月于本院就诊的绝经后骨质疏松症女性患者共 80 例,随机分为联合组和对照组,联合组采用健肾方联合唑来膦酸进行治疗,对照组仅采用唑来膦酸治疗,对比两组患者治疗前、治疗后 6 个月的骨密度和临床症状,比较两组的血清 E2,OPG 和 IGF-Ⅰ 水平。结果:两组患者治疗前的 T 值对比差异无统计学意义($t=1.360, P=0.178$),治疗后 6 个月联合组的 T 值显著高于对照组,差异有统计学意义($t=7.227, P<0.01$);两组患者治疗前的 VAS 评分对比差异无统计学意义($t=0.320, P=0.750$),治疗后 6 个月联合组的 VAS 评分显著低于对照组,差异有统计学意义($t=5.597, P<0.01$);治疗后 6 个月联合组的血清 E2,OPG 和 IGF-Ⅰ 水平均显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$),而对照组的血清 OPG 和 IGF-Ⅰ 水平也显著上升,差异有统计意义($P<0.05$),治疗后 6 个月联合组的血清 E2,OPG 和 IGF-Ⅰ 水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应发生情况对比差异无统计学意义($\chi^2=0.721, P=0.396$)。结论:健肾方联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症患者,能显著提高其骨密度和缓解疼痛,同时能促进雌性激素的提高和骨形成,临床应用安全性良好。

[关键词] 健肾方;唑来膦酸;骨密度;骨质疏松症;骨保护素

[中图分类号] R274.39 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2018)07-0025-04

Clinical Observation of Renal Tonal Prescription Combined with Zoledronic Acid in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

LI Zhongwan¹ YANG Guanggang¹ YAO Liyun¹
XU Shaojun^{1△} FU Xiaoyong¹ PAN Yongxiong¹

¹Guangzhou Orthopedic Hospital, Guangzhou 510045, China.

Abstract Objective: To evaluate the clinical effect of renal tonal prescription combined with zoledronic acid in the treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods:** A total of 80 patients with postmenopausal osteoporosis were randomly divided into two groups: combined group and control group ($n=40$ for each group). The control group was treated with zoledronic acid only, and the combined group were treated with renal tonal prescription combined with zoledronic acid. The bone mineral density and clinical symptoms were compared between the two groups before treatment and 6 months after treatment. Serum E2, OPG and IGF-I levels were also compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference in T value between the two groups before treatment ($t=1.360, P=0.178$). The T value of the combined group was significantly higher than that of the control group after 6 months ($t=7.227, P<0.01$). There was no significant difference between the two groups in the VAS score before treatment ($t=0.320, P=0.750$), the VAS score of the combined group was significantly lower than that of the control group ($t=5.597, P<0.01$). The levels of serum E2, OPG and IGF-I were significantly increased in the combined group 6 months after treatment, and the levels of serum OPG and IGF-I in the control group were significantly increased ($P<0.05$), and the levels of serum E2, OPG and IGF-Ⅰ in the combined group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2=0.721, P=0.396$). **Conclusion:** Renal tonal prescription combined with zoledronic acid in the treatment of postmenopausal osteoporosis can significantly improve its bone density and

relieve pain, and promote the improvement of estrogen and bone formation, and the clinical application is safe.

Keywords: renal tonal prescription; zoledronic acid; bone mineral density; osteoporosis; osteoprotegerin

基金项目:广东省中医药局科研课题(20172116)

¹广州市正骨医院(广州, 510045)

[△]通信作者 E-mail: 290936029@qq.com

绝经后骨质疏松症是女性卵巢功能衰退导致雌性激素下降引起全身骨质量下降的代谢性疾病^[1]。由于其发病具有普遍性,雌性激素的下降引起破骨细胞活性增加,使骨量丢失加速,形成了骨质疏松症^[2]。目前对于绝经后骨质疏松症的临床治疗方案中,采用唑来膦酸盐具有针对性地抑制破骨细胞,能显著地减少骨量的流失,对绝经后骨质疏松症具有确切的防治作用^[3]。目前在骨质疏松的治疗中,多种单味中药以及复方制剂均在实验和临床中取得了一定的效果^[4]。健肾方冲剂是本院治疗骨质疏松症的特色中药复方制剂,通过多年的临床应用及病例观察,取得了较好的疗效,研制成冲剂后,有效含量得到提高,还方便使用。本着以“肾主骨,生髓”的中医理论,针对性使用补肾益精的中药调理机体,既往的研究已经表明其能显著抑制骨吸收,并提高体内雌性激素水平^[5]。目前绝经后骨质疏松的治疗是临床治疗的难题,单一使用钙剂、骨化三醇、唑来膦酸等虽然能取得疗效,但其具体的临床疗效仍不理想。健肾方按其方药组成以及目前的临床研究中并未有确切的证据表明其抗骨质疏松的具体机理,因此本研究在设计研究方案时,充分考虑到既能使患者达到临床的受益,又能证明健肾方的疗效,采用联合用药的设计。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月至2017年2月于本院骨科门诊就诊病例80例,根据就诊先后顺序进行编号,取随机数字法将80例患者随机分为联合组(唑来膦酸联合健肾方治疗组)和对照组(唑来膦酸治疗组),每组40例。

1.2 诊断标准

1.2.1 中医诊断标准 参照《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)》^[6]中肾阳虚证临床表现:1)腰背冷痛,酸软,驼背,活动受限,畏寒喜暖,遇冷腰痛加重,下肢为甚,尿频;2)舌淡苔白,脉弱等。

1.2.2 西医诊断标准(基于骨密度测定) 可参照世界卫生组织(WHO)-2.5SD的标准,也可以根据中国人群的实际采用中国老年学学会骨质疏松委员会(OCCGS)建议的-2.0SD或者骨量下降25%作为诊断标准。

1.3 纳入标准

1)综合上述诊断标准;2)女性,年龄50~80岁;3)合并明确的腰背部或髋膝部疼痛症状;4)骨密度(Bone Mineral Density, BMD)的 $T \leq -2.5$;5)医院伦理委员会审核并患者知情同意。

1.4 排除标准

1)合并自身免疫系统疾病;2)体质量肥胖的患者($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$);3)合并甲状腺相关的代谢疾病或

恶性肿瘤;4)对唑来膦酸过敏或健肾方冲剂过敏;5)合并严重的心、肝、肾功能不全。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 所有纳入研究的患者均行常规检查,评估心肺肝肾功能,并由本研究小组专门对患者进行具体的研究方案解释,让患者了解方案并签署同意书。所有参与者均给予基础的补钙处理:碳酸钙D3片(元素钙600 mg,维生素D3 125 IU,钙尔奇)和骨化三醇(罗盖全,0.25 μg)处理。碳酸钙D3片1次/d,1片/次。骨化三醇1次/d,1片/次。连续服药6个月。

1)联合组:给予唑来膦酸联合健肾方治疗。具体用法:静脉滴注注射用唑来膦酸5 mg(密固达,诺华)后给予100 mL 0.9% NaCl溶液静滴,只注射1次。健肾方冲剂方药为广州市正骨医院院内协定处方,组成为:杜仲15 g,牛膝15 g,金狗脊15 g,威灵仙15 g,木瓜15 g,桑寄生30 g,熟地15 g,川断15 g,金樱子15 g,千斤拔30 g,山茱萸10 g,枸杞子12 g,1次/d,水煎服,每周服用5次,连续服用6个月。

2)对照组:仅使用唑来膦酸进行治疗。

1.5.2 评价指标 分别在治疗前和治疗后6个月对所有患者进行如下检测。1)骨密度(BMD)评价:采用双能X线骨密度测量仪测量腰椎和髋部BMD,计算其平均T值。2)对比两组患者的骨质疏松疼痛症状评分,具体采用VAS评分法进行,总分为0~10分,分数越高表明症状越严重。3)两组患者的血清相关指标评估:空腹抽取静脉血10 mL,3 000 r/min离心15 min,取血清,存放于-20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,成批待测。测量两组的血清雌性激素E2,骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)、和胰岛素生长因子(Insulin-like Growth Factor-I, IGF-I),具体方法采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行,试剂盒购自Abcam公司,具体步骤按照产品说明书进行。

1.6 统计学方法

采用SPSS 24.0统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布资料的计量资料两组比较采用独立t检验,计数资料比较采用 $\bar{x} \pm s$ 检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

纳入80例患者中,所有患者均获得随访,其中联合组患者的平均年龄为(65.5 ± 6.5)岁,对照组的平均年龄为(66.9 ± 7.0)岁,两组对比差异无统计学意义($t = 0.892, P = 0.374$);其中联合组患者的平均体质量指数为 22.8 ± 1.6 ,对照组的平均体质量指数为 23.0 ± 1.2 ,两组对比差异无统计学意义($t = 0.653, P = 0.515$)。

2.2 干预前后的骨密度对比

其中两组患者治疗前差异无统计学意义($t=1.360, P=0.178$), 治疗后 6 个月两组患者均较治疗前显著上升, 差异有统计学意义($P<0.01$), 其中治疗后 6 个月联合组显著高于对照组, 差异有统计学意义($t=7.227, P<0.01$), 见表 1.

表 1 两组患者治疗前和治疗后 6 个月骨密度对比($\bar{x}\pm s$)					
组别	例数	治疗前	治疗后 6 个月	t	P
联合组	40	-2.68 ± 0.15	-2.10 ± 0.25	13.479	<0.01
对照组	40	-2.72 ± 0.12	-2.43 ± 0.15	10.808	<0.01
t		1.360	7.227		
P		0.178	<0.01		

2.3 干预前后的 VAS 评分对比

其中两组患者治疗前的 VAS 评分对比差异无统计学意义($t=0.320, P=0.750$), 治疗后 6 个月两组患者的 VAS 评分均较治疗前显著下降, 差异有统计学意义($P<0.01$), 其中治疗后 6 个月联合组的 VAS 评

分显著低于对照组, 差异有统计学意义($t=5.597, P<0.01$), 见表 2.

表 2 两组患者治疗前和治疗后 6 个月的 VAS 评分对比($\bar{x}\pm s$)					
组别	例数	治疗前	治疗后 6 个月	t	P
联合组	40	4.70 ± 0.97	2.55 ± 0.75	15.227	<0.01
对照组	40	4.63 ± 1.13	3.55 ± 0.85	5.359	<0.01
t		0.320	5.597		
P		0.750	<0.01		

2.4 两组患者的血清相关指标对比

其中两组患者治疗前的血清 E2, OPG 和 IGF- I 水平对比差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后 6 个月其中联合组的血清 E2, OPG 和 IGF- I 水平均显著上升, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而对照组的血清 OPG 和 IGF- I 水平也显著上升, 差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗后 6 个月联合组的血清 E2, OPG 和 IGF- I 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 3.

表 3 两组患者治疗前后的血清相关指标对比($\bar{x}\pm s$)							
组别	例数	治疗前			治疗后 6 个月		
		E2(pmol/L)	OPG(pg/mL)	IGF- I ($\mu\text{g/L}$)	E2(pmol/L)	OPG(pg/mL)	IGF- I ($\mu\text{g/L}$)
联合组	40	50.9 ± 6.5	141.4 ± 17.1	25.2 ± 9.4	61.5 ± 9.9	159.9 ± 17.5	33.7 ± 9.9
对照组	40	49.5 ± 6.2	140.4 ± 16.7	24.2 ± 10.1	49.7 ± 7.9	147.7 ± 15.8	29.4 ± 8.5
t		0.971	0.266	0.481	5.867	3.257	2.084
P		0.334	0.791	0.632	<0.010	0.002	0.040

2.5 两组患者不良反应发生情况

其中联合组 6 个月出现 2 例肝功能异常和 2 例肾功能异常, 对照组出现 1 例肝功能异常和 1 例肾功能异常, 两组不良反应发生情况对比差异无统计学意义($\chi^2=0.721, P=0.396$). 所有患者均停止使用当前药物, 并采用护肝和保护肾功能等对症处理后指标均在 2 周内降至正常范围.

3 讨论

女性绝经后骨质疏松症是影响中老年女性生活质量的最主要骨科疾病之一. 由于雌性激素的下降是导致绝经后骨质疏松发生的最主要原因^[6], 因此目前包括采取激素替代、基础钙补充、抑制破骨细胞活性等多种治疗手段均在女性绝经后骨质疏松症中广泛进行应用, 但其具体效果仍未见理想, 特别女性随着年龄增大, 其骨质疏松越发严重^[7], 因此, 采用多种治疗方案进行综合防治是目前主要的治疗策略^[8]. 唑来膦酸盐具有针对性地抑制破骨细胞, 该药物为每年使用 1 次, 具有减少骨质流失及预防脆性骨折的效果. 中医其以“肾主骨, 生髓”为基础理论, 表明了补肾生髓的疗法是中医理论中治疗骨质疏松症的主要原则之一^[9], 健肾方冲剂方药为广州市正骨医院院内验方, 其组成包括: 杜仲、牛膝、金狗脊、威灵仙、木瓜、桑寄生、熟地、川断、金樱子、千斤拔、山茱萸、枸杞子^[10], 其中桑寄生、狗

脊、千斤拔祛风湿而强筋骨, 威灵仙通经络祛风湿止痛, 配熟地、枸杞子、山茱萸、牛膝、川断补益肝肾、充盈血海, 杜仲强壮益精, 木瓜舒筋通络, 金樱子固肾缩尿, 组合应用以达到补益肝肾, 强筋壮骨的效果^[11]. 因此, 本研究旨在评价健肾方联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松的临床效果.

本研究结果表明, 两组患者经系统治疗 6 个月后, 其 BMD 均显著提高, 在基础的钙剂补充上, 联合应用健肾方和唑来膦酸, 其能更显著地提高 BMD, 且效果优于单用唑来膦酸治疗. 这结果确认了联合应用健肾方和唑来膦酸的具体疗效. 同时通过对比两组患者治疗后 6 个月的疼痛 VAS 评分, 进一步明确了联合健肾方在骨质疏松治疗期间对疼痛控制的效果, 既往也有研究^[12,13]表明, 威灵仙、狗脊等化学成分具有显著的抑制疼痛和抗炎的效果, 这可能是联合应用健肾方和唑来膦酸能发挥更好的镇痛效果的具体原因. 此外, 现代药理研究也证明了祛风除湿类中药消炎止痛效果显著^[14,15]. 比较两组患者的血清 E2, 其中联合组患者的血清 E2 在治疗后 6 个月显著提高, 而对照组并未产生显著影响, 这可能是由于牛膝、川断、千斤拔具有类雌激素的效果^[16,17], 在长期的服用期间对雌性激素进行了一定的补充. 血清 OPG 额 IGF- I 水平是反映骨代谢的重要指标, 均具有促进骨形成的作用, 因此

联合健肾方和唑来膦酸进一步促进了骨的形成,也减少了骨质的流失,表明联合健肾方和唑来膦酸能更好的调节骨的代谢情况。

本研究跟踪随访 6 个月,服用联合应用健肾方和唑来膦酸的患者其肝肾功能情况并未显著高于单纯使用唑来膦酸的患者,表明联合应用健肾方和唑来膦酸是比较安全的。但唑来膦酸既往存在对肾功能具有潜在损害的风险,这可能是两组患者出现肾功能异常的主要因素,而对照组中 1 例肝功能异常考虑由自身作息原因导致,而健肾方中的桑寄生成分也具有潜在肝功能损害的风险,但肝肾功能损害的原因比较多,具体是否由于本研究中药物导致仍需要进一步鉴定分析。对于老年人多合并肝肾功能异常的情况,在治疗的过程中仍需要定期复查和监测肝肾功能的变化,以预防药物导致的不良反应。

综合上述,健肾方联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症患者,能显著提高其骨密度和缓解疼痛,同时能促进雌性激素的提高和骨形成,临床应用安全性良好。

参考文献

- [1] Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(3): 254-262.
- [2] Liu HF, Liu Y, Yang L, et al. Pulse electromagnetic field treatment curative effect observation of postmenopausal osteoporosis [J]. Journal of biomedical engineering, 2014, 31(1): 48-52.
- [3] 覃裕, 邱冰, 朱思刚, 等. 唑来膦酸盐联合脉冲电磁场治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(8): 945-948.
- [4] 吴海洋, 索欢, 王平. 绝经后骨质疏松症的临床中药治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(2): 241-244.
- [5] 李保林, 利云峰, 谭建伟, 等. 健肾方冲剂对绝经后骨质疏松性腰椎骨折患者的骨代谢指标影响[J]. 中医正骨, 2007, 19(9): 4-5.
- [6] 葛继荣, 郑洪新, 万小明, 等. 中医药防治原发性骨质疏松

- 症专家共识(2015)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1023-1028.
- [7] Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review[J]. Ann Intern Med, 2014, 161(10): 711- 723.
- [8] James SJ, Mirza SB, Culliford DJ, et al. Baseline bone mineral density and boneturnover in pre-operative hip and knee arthroplasty patients[J]. Bone Joint Res, 2014, 17(1): 14-19.
- [9] Zhao WC, Song LJ, Wen KH, et al. Research progress of longspur epimedium for anti-osteoporosis[J]. China Medical Herald, 2012, 25: 20-22.
- [10] 曾湘骏, 何健东, 阙敏强, 等. 健肾方治疗老年人工髋关节置换术后股骨头假体周围骨质疏松[J]. 中医药临床, 2016, 28(8): 1142-1145.
- [11] 徐伟锋, 叶健, 吴连国. 强骨饮对骨质疏松性股骨颈骨折患者全髋关节置换术后血清骨代谢生化指标和骨密度的影响[J]. 中医正骨, 2015, 27(2): 12-16.
- [12] 闫欣. 威灵仙外用对小鼠致痛模型的影响[J]. 河南职工医学院学报, 2013, 25(5): 551- 554.
- [13] 苗明三, 于舒雁, 魏荣瑞. 不同品种威灵仙外用抗炎镇痛作用研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(8): 465-470.
- [14] 甄朋超, 王倩倩, 刘钢. 夏季贴敷膏治疗膝关节骨性关节炎(膝痹病-风寒湿痹型)的临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(12): 21-23.
- [15] 周明旺, 王晓萍, 李盛华. 中医药在膝骨性关节炎治疗中的应用现状[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(4): 75-78.
- [16] 曾春兰, 钟正贤, 卢文杰, 等. 大叶千斤拔的药理作用研究[J]. 中医药导报. 2011, 17(7): 79-81.
- [17] 周菊峰, 黄兰芳, 胡伟, 等. 气相色谱/质谱和化学计量学解析法用于千斤拔挥发性成分的分析[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(7): 1308-1312.

(收稿日期: 2017-10-03)