

# 金天格胶囊对原发 I 型骨质疏松症患者下肢功能的影响

袁一峰<sup>1</sup> 黄小生<sup>1</sup> 杨依然<sup>1</sup> 刘康<sup>2</sup> 史晓林<sup>2△</sup>

**[摘要]** 目的:探讨金天格胶囊对原发 I 型骨质疏松症患者下肢功能的影响。方法:采用临床随机对照的方法,将 160 例符合纳入标准的原发 I 型骨质疏松患者随机分为对照组和治疗组;治疗组给予金天格胶囊;对照组给予钙尔奇 D 片。疗程为 12 周。治疗前后分别比较患者的 SPPB(简易机体功能评估量表),TUG(计时起走测试),BMD(骨密度),RASM(四肢骨骼肌指数)以及股四头肌力,SPPB 包括 5 次坐立测试、串联站立测试和 2.44 m 行走测试。结果:除 RASM 外,治疗组的各项研究指标均优于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组则同治疗前差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:金天格胶囊能够有效地改善和增强原发 I 型骨质疏松患者的下肢功能,减少患者发生跌倒事件的概率,从而起到有效预防骨质疏松性骨折的效果。

**[关键词]** 金天格胶囊;原发 I 型骨质疏松症;下肢功能

**[中图分类号]** R274.39 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2019)08-0024-04

## Study on Effect of Jintiang Capsules on Lower Limb Function in Patients with Primary Type I Osteoporosis

YUAN Yifeng<sup>1</sup> HUANG Xiaosheng<sup>1</sup> YANG Yiran<sup>1</sup> LIU Kang<sup>2</sup> SHI Xiaolin<sup>2△</sup>

<sup>1</sup> The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Traditional Medical University, Hangzhou 310053, China;

<sup>2</sup> The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Traditional Medical University, Hangzhou 310005, China.

**Abstract Objective:** To investigate the effect of Jintiang capsules on lower limb function in patients with primary type I osteoporosis. **Methods:** 160 patients with primary type I osteoporosis who met the inclusion criteria were randomly divided into control group and treatment group by clinical randomized control method. The treatment group was given Jintiang capsules and the control group was given calcium carbonate and vitamin D3 tablets. The course of treatment was 12 weeks. The SPPB(short physical performance battery), TUG(timed up and go test), BMD (bone density), RASM (skeletal muscle index of limbs) and quadriceps muscle strength of the patients were compared before and after treatment, and the SPPB included five sitting test, tandem standing test and 2.44 m walking test. **Results:** Except for RASM, all the research indexes in the treatment group were better than before, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between the control group and the group before treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Jintiang capsules can effectively improve and enhance the lower limb function of patients with primary type I osteoporosis, reduce the probability of falling events in patients, and thus effectively prevent osteoporotic fractures.

**Keywords:** Jintiang capsules; primary type I osteoporosis; lower limb function

原发 I 型骨质疏松症,即绝经后骨质疏松症(Postmenopausal Osteoporosis, PMOP),是绝经后妇女易患的一种以骨吸收加快,骨形成不足,骨显微结构退变以致骨的脆性增加,骨折危险性上升为特征的全身性疾病。据统计,PMOP 的发生率为 38%<sup>[1]</sup>,而女性骨质疏松性骨折的发生率高达 40%<sup>[2]</sup>。防治 OP 就是为了防治骨质疏松性骨折,而要想降低骨折率最主要的就是要降低跌

倒率,提高下肢肌肉力量和神经肌肉的协调性是预防跌倒的关键。本研究采用金天格胶囊与钙尔奇 D 进行随机对照研究,观察它们在影响下肢功能方面的效果。

### 1 研究对象与方法

#### 1.1 研究对象

患者均来源于浙江中医药大学附属第二医院门诊患者及骨质疏松患者中心活动的参与者,共 160 例,随机分成治疗组 80 例,对照组 80 例。研究起止时间为 2018 年 9 月 1 日至 2018 年 11 月 23 日,共 12 周。

#### 1.2 诊断标准

采用 WHO 推荐的诊断标准:1)基于 DXA(双能

<sup>1</sup> 浙江中医药大学第二临床医学院(杭州,310053)

<sup>2</sup> 浙江中医药大学附属第二医院

△通信作者 E-mail:xlshi-2002@163.com

X 线)测定,BMD 低于同性别、同种族健康成人平均值的 2.5 个标准差,即  $T < -2.5$ ,为骨质疏松症;2)妇女绝经期达 5 年以上,年龄在 70 岁以内,同时患有骨质疏松症的,可认为是原发 I 型骨质疏松症<sup>[3]</sup>。凡确诊为原发 I 型骨质疏松症的患者均可纳入观察对象。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)近 3 个月内无使用治疗骨质疏松症相关药物;3)患者为正常绝经年龄妇女,精神状况好,能自主活动,非继发性骨质疏松;4)同意参与本项研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)不符合诊断标准和纳入标准;2)长期或近期服用其他治疗骨质疏松的药物,且不能停止;3)患有神经肌肉病变,多发性骨髓瘤,关节畸形,慢性风湿性关节炎,骨软化症,甲状旁腺功能亢进等可能影响患者行动能力的疾病及继发性骨质疏松症;4)精神病患者,晚期因各种原因丧失劳动力者及过敏体质;5)合并主要脏器和造血系统严重原发性疾病;6)参加其他临床试验的患者。

1.5 剔除标准

1)依从性差,未按规定用药,无法判断疗效;2)中途退出试验,以及疗程过半后退出试验;3)随访时丢失病例。

1.6 方法

1.6.1 治疗方法 1)治疗组:口服金天格胶囊,3 次/d,3 粒/次,疗程 12 周。2)对照组:口服钙尔奇 D 片 600 mg,1 次/d,饭后服,疗程 12 周。

1.6.2 药品来源 1)金天格胶囊,由浙江中医药大学附属第二医院西药房提供,金花企业(集团)股份有限公司,国药准字 Z20030080。2)钙尔奇 D(碳酸钙 D3 片),由浙江中医药大学附属第二医院西药房提供,惠氏制药有限公司,国药准字 H10950029。

1.6.3 疗效评定方法 观察指标包括 SPPB(简易机体功能评估量表),TUG(计时起走测试),BMD,RASM 及股四头肌力。采集患者试验前后的指标数据。

SPPB:包括以下 3 项内容,即 5 次坐立测试、串联站立测试和 2.44 m 行走测试<sup>[4]</sup>。1)5 次坐立测试:让患者快速地起立坐下 5 次,起立时必须站直才可坐下,与此同时患者保持双臂交叉在胸前,防止其借用手臂支撑或者借助助力器完成起立,记录时间。2)串联站立测试:由专业人员向患者示范 3 个姿势(双脚合并、半串联站立、串联站立),这三个姿势困难度依次上升,并开始计时,当受试者出现位移或需要测试者来保持平衡时即结束计时。3)2.44 m 行走测试:让患者以最快速度行走 2.44 m,走 2 次,选取其中费时最短的一次,若仅完成 1 次则记录该时间。

TUG:患者着日常鞋服,坐在座椅上(椅座高约 45 cm,扶手高约 20 cm),身体倚在靠背上,双手平置于扶手上。若使用助行具,则将助具握于手中。在离座椅 3 m 远的地面上贴 1 条彩色胶带或划 1 条肉眼可见的粗线或放一个明显的标志物。当测试者发出“开始”的指令后,患者从座椅上站起。站稳后,按照日常行走的步态,向前走 3 m,经过粗线或标志物后转身,走回座椅前,再次转身后坐下,倚在靠背上,记下时间。整个过程中禁止给予患者任何辅助性的帮助。测试前允许患者练习 1~2 次,保证患者理解并顺利完成测试。

BMD:采用双能 X 线骨密度测量仪测量  $L_1 \sim L_4$  正位的骨密度。测试时患者摘除任何影响测量值的饰物,由专业人员指导患者摆好体位及操作仪器。

RASM:采用双能 X 线骨密度测量仪测定受试者全身肌量。四肢骨骼肌肌量=双上肢骨骼肌肌量+双下肢骨骼肌肌量,RASM=四肢骨骼肌肌量/身高(m)<sup>2</sup>。

股四头肌力:采用等长肌力测试仪(日本欧技 GT-30)测量两组患者的股四头肌平均肌力及最大肌力,具体方法:在测试前一天,患者保持日常生活并避免剧烈运动。在测试当天,患者穿着舒适的衣服和鞋子,在测试之前,测试者向患者简要介绍本次测试目的和流程,允许患者进行简单热身运动,避免在下肢关节或肌肉上产生挫伤或拉伤以及由于身体活动不足而进行测试。受试者在力测量椅上以 60°膝关节屈曲进行屈曲和伸展膝关节的最大等长收缩,并且每次进行膝关节屈曲或膝关节伸展 3 次,每次施力时间为 5 s。

1.7 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计软件对所得数据进行统计学分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,治疗前后组内比较采用配对  $t$  检验,组间比较采用成组  $t$  检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

本研究最终确定并纳入原发 I 型骨质疏松症患者 142 例。治疗组入组 80 例,完成 72 例,失访 6 例,中途退出 2 例;对照组入组 80 例,完成 70 例,失访 4 例,中途退出 6 例。年龄、病程等基线数据经成组  $t$  检验比较,两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 治疗组与对照组基线数据对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄/岁	病程/年
治疗组	67±7	5.59±2.97
对照组	69±7	6.00±3.05
$t$	1.401	0.757
$P$	0.164	0.451

2.2 SPPB 评估结果

与治疗前相比,治疗组 SPPB 三项指标(5 次坐立测试、串联站立测试、2.44 m 行走测试)成绩均有明显提

高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2;对照组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3;治疗后,两组进行组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3.

表 2 SPPB 治疗组治疗前后对比( $\bar{x}\pm s,s$ )

组别	5 次坐立		串联站立		2.44 m 行走	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	8.83±1.82	10.47±1.76	8.02±1.91	10.26±1.31	1.85±0.40	1.55±0.30
<i>t</i>	5.729		7.317		4.795	
<i>P</i>	0.001		0.005		0.003	

表 3 SPPB 对照组治疗前后对比( $\bar{x}\pm s,s$ )

组别	5 次坐立		串联站立		2.44 m 行走	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.22±1.80	8.87±2.00	7.92±1.84	7.80±1.85	1.88±0.35	1.85±0.36
<i>t</i>	1.118		0.347		0.561	
<i>P</i>	0.268		0.730		0.577	

注:治疗后,治疗组与对照组的组间比较,SPPB 各项的 *t* 值依次为 4.706( $P=0.008$ ),8.531( $P=0.027$ ),4.873( $P=0.002$ ).

2.3 TUG 及 BMD 评估结果

1)TUG 与治疗前相比,治疗组的成绩得到明显提高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组则无明显变化,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后进行组间比较,治疗组优于对照组,差异有统计学意义( $P<$

0.05)。2)BMD 治疗后,治疗组 BMD 数值明显高于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组治疗后无明显提高,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4.

表 4 TUG 及 BMD 治疗前后对比( $\bar{x}\pm s$ )

组别	TUG/s		<i>t</i>	<i>P</i>	BMD/(g·cm <sup>-3</sup> )		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	9.83±1.41	7.53±1.48	8.459	0.008	0.523±0.073	0.728±0.073	15.918	0.005
对照组	9.66±1.51	9.81±1.38	0.545	0.588	0.533±0.071	0.535±0.074	0.176	0.861
<i>t</i>	0.618	8.783			0.497	14.446		
<i>P</i>	0.538	0.002			0.620	<0.001		

2.4 RASM 及股四头肌力评估

与治疗前相比,两组 RASM 无明显变化,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。但在股四头肌力的比较中,与治疗前相比治疗组有明显提高,差异有统计学意义

( $P<0.05$ );而对照组则无明显变化,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后组间比较,治疗组优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5.

表 5 RASM 及股四头肌力治疗前后对比( $\bar{x}\pm s$ )

组别	RASM/(kg·m <sup>-2</sup> )		<i>t</i>	<i>P</i>	股四头肌力/N		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	6.03±0.60	6.09±0.49	0.114	0.782	12.94±1.70	14.94±2.23	5.274	0.011
对照组	6.04±0.65	6.02±0.59	0.136	0.892	13.22±1.76	12.78±1.75	1.452	0.152
<i>t</i>	0.082	0.079			0.880	5.931		
<i>P</i>	0.935	0.891			0.380	0.025		

3 讨论

本次研究中对照组采用钙尔奇 D 而未采用活性维生素 D,是基于骨质疏松症的治疗需要补充钙剂及维生素 D<sup>[5]</sup>. 钙尔奇 D 可同时提供元素钙 600 mg 以及维生素 D3 125IU,而活性维生素 D 只能提供维生素 D,所以从不影响患者病情角度考虑,选用钙尔奇 D 更加人性化。

SPPB 包括串联站立测试、2.44 m 行走测试、5 次坐立测试,是由美国国立卫生研究院(NIH)下属国家老龄问题研究所(NIA)开发的一种测量躯体综合能力

的工具<sup>[6]</sup>。TUG 则是加拿大吉尔大学开发的一种躯体综合能力评估方法。SPPB 和 TUG 在临床实践中被认为可简便、可靠地评估老年人平衡能力、协调功能等躯体功能,并可用于预测跌倒风险<sup>[7]</sup>。

3.1 跌倒与下肢功能的关系

跌倒是指突发的、不自主的、非故意的体位改变,最终倒在地上或更低的平面上。而下肢肌力减退与平衡功能受损,是跌倒发生的主要危险因素<sup>[8]</sup>。老年人的神经肌肉功能随着年龄的增加而逐渐减退,下肢肌力、平衡协调功能明显下降,不稳定性增加,跌倒的概

率就会不断上升。下肢神经肌肉系统的协调性和平衡性是以下肢肌力为基础的,当下肢肌力不能达到一定程度时,平衡协调功能就会受损,就会发生站立不稳,导致跌倒事件的发生。从生物力学角度分析,老年人下肢肌力减退,收缩能力降低,足着地、踝跖屈和屈膝等动作缓慢,伸髋不够充分,摆动腿抬高程度下降,行走缓慢拖拉,甚至导致平衡障碍、难以站立、步态不稳,便会极易发生跌倒<sup>[9]</sup>。

### 3.2 肌力与骨质疏松的相关性分析

BMD 与肌力有着密切的关系。美国学者 Frost 博士指出,在神经系统调控下的肌肉质量是决定骨强度的重要因素。这种肌肉对骨强度所产生的控制作用远大于非肌因素。老年人出现骨质疏松症是因为生物力学调控系统发生了变化,其原因是肌肉力量的降低,导致骨的应力水平下降<sup>[10]</sup>。而骨结构与骨量正取决于这种应力的大小,Weinans 等<sup>[11]</sup>认为骨结构与骨量主要与肌肉所产生的应力负荷调节有关,这种机械负荷调节作用可刺激成骨细胞不断地形成新骨,从而改善骨结构,增加骨量。肌肉的应力负荷包括了动态负荷即肌力和静态负荷即肌肉本身重量,对于 BMD 影响最大的则是肌力<sup>[12]</sup>。

### 3.3 骨质疏松最严重的并发症——骨折

骨质疏松症是以骨量减少,骨微结构被破坏和骨脆性增加为特点的一种全身性骨病。因其特性,所以极易发生骨折事件,据国外文献报道,骨质疏松性骨折患者平均每年增加约 150 万,远远超过糖尿病、中风等疾病所造成的危害<sup>[13,14]</sup>,严重影响到了患者的生活质量和生命安全。骨质疏松性骨折发病的部位多且复杂包括肱骨近端、桡骨远端、脊柱胸腰段和髋关节周围,同时由于骨的脆性增加,低能量损伤后即可发生骨折。涉及到关节面的骨折往往十分严重,多半有软组织与韧带的损伤,增加了治疗难度。同时,由于患者多为高龄人士,常常伴有多种并发症如心脑血管疾病、肾功能疾病、糖尿病、呼吸系统疾病等基础疾病,免疫能力相对低下,机体代偿功能差,进行外科手术治疗则易出现较高的致死率与致残率,若进行保守治疗,则病程会变得十分漫长,甚至难以痊愈。根据最新原发性骨质疏松诊疗指南(2017)<sup>[15]</sup>,骨质疏松性骨折的愈合初始阶段与一般骨折相同,但是在 8 周以后,骨质疏松性骨折患者的破骨细胞仍然非常活跃,胶原纤维的形成缺乏,骨吸收旺盛,矿化减少,新骨的形成及骨痂的成熟都较为延迟,同时软骨痂的组织成分、显微结构和骨量出现异常改变,因而愈合时间较正常迟缓,易发生骨折延迟愈合,甚至不愈合。另外,在卧床制动时期,患者缺乏运动,导致骨量加速减少,其原理等同失用性骨丢失,因而使骨质疏松更加严重。

因此增强下肢肌力,提高患者的平衡协调功能,预防跌倒,从主管上减少骨质疏松性骨折事件的发生,对于骨质疏松患者来说无疑是十分必要的。

### 3.4 金天格作用机制及其对下肢功能的影响

金天格胶囊,其主要的原料药人工虎骨,是中国药品生物制品检定所利用仿生学原理研制而成,其所含的成份与天然虎骨基本相同,是国内首个治疗原发性骨质疏松症的 I 类新药<sup>[16]</sup>。人工虎骨,主要来自猫科动物的骨骼,含丰富的骨胶原蛋白,是参与骨形成的重要有机质<sup>[17]</sup>;陈鸿颜等<sup>[18]</sup>发现金天格胶囊能够在短时间内促进成骨细胞活性,抑制破骨细胞活性,有效调节骨代谢平衡。

在本次研究中,笔者发现金天格胶囊在提高患者骨密度水平的基础上,有效地提高了在 SPPB 和 TUG 等检测机体平衡协调能力方面的成绩,而 RASM 前后无变化则显示出其并无增加骨骼肌量的效果。但是,虽未能增加肌量,股四头肌力水平却有了明显提高,表明金天格胶囊能够在提高患者骨密度水平的基础上,增强患者的股四头肌力,有助于患者平衡协调功能的进一步提高,从主观上减少了跌倒事件发生的概率,预防了骨折的发生,有效地提高了患者的生活质量,保证了患者的生命安全。但本次研究中存在设计不够合理的缺陷,对照组及治疗组应同时加用活性维生素 D 以获得更好的临床疗效。

### 参考文献

- [1] LUPSA B C, INSOGNA K. Bone health and osteoporosis [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015, 44(3): 517-530.
- [2] 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)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 4(1): 2-17.
- [3] 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疗指南(2017)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(2): 127-150.
- [4] MATHIAS S, NAYAK U S, ISAACS B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1986, 67(6): 387-389.
- [5] 刘刚, 唐璐, 刘晶晶. 阿仑膦酸钠联合钙尔奇 d 治疗老年骨质疏松 62 例 [J]. *中国老年学*, 2012, 32(18): 4070-4071.
- [6] GURALNIK J M, FERRUCCI L, PIEPER C F, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2000, 55(4): 221-231.
- [7] ZHU K, DEVINE A, LEWIS J R, et al. Timed up and go' test and bone mineral density measurement for fracture prediction [J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(18): 1655-1661.
- [8] 刘元标, 励建安. 老年人跌倒与平衡及步态异常 [J]. *中国康复理论与实践*, 2012, 18(1): 5-8.
- [9] 任海静, 胡景萍, 任海妹. 老年人肌力减退及预防的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(21): 5484-5487.