

恒古骨伤愈合剂治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

陈剑明^{1△} 徐丁¹ 汪帅伊¹ 黄善昭¹ 王娜¹

[摘要] **目的:**探讨并分析恒古骨伤愈合剂治疗绝经后骨质疏松症(PMOP)临床疗效及安全性。**方法:**选取2017年6月至2018年6月本院收治的206例PMOP患者为研究对象,采用随机数字表法分为治疗组(103例)和对照组(103例)。对照组给予碳酸钙D3片和阿法骨化醇软胶囊治疗;治疗组在对照组基础上给予恒古骨伤愈合剂治疗,两组均连续治疗12个月。比较两组治疗效果,治疗前后骨密度(BMD)、血清骨代谢指标、安全性指标及不良反应。**结果:**治疗组治疗总有效率为89.32%,对照组治疗总有效率76.69%,两组差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组骨密度(BMD)及血清Ⅰ型前胶原N端前肽(PINP)均明显高于治疗前,血清Ⅰ型胶原羧基末端肽(β -CTX)明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组BMD, PINP, β -CTX改善程度均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组安全性指标差异无统计学意义($P > 0.05$),两组治疗期间不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**恒古骨伤愈合剂治疗PMOP临床疗效显著,能有效提高骨密度,升高血清PINP水平,降低 β -CTX水平,且不影响肝肾功能,未明显增加不良反应发生率。

[关键词] 恒古骨伤愈合剂;绝经后骨质疏松症;骨密度

[中图分类号] R681 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2020)08-0046-04

Clinical Study of the Osteoking in Treating Postmenopausal Osteoporosis

CHEN Jianming^{1△} XU Ding¹ WANG Shuaiyi¹ HUANG Shanzhao¹ WANG Na¹

¹Ningbo No. 6 Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang China.

Abstract **Objective:** To study the clinical effect and safety of osteoking in treating postmenopausal osteoporosis(PMOP). **Methods:** 206 PMOP patients admitted to our hospital from June 2017 to June 2018 were randomly divided into treatment group(103 cases) and control group(103 cases). The former were treated with calcium carbonate D3 tablets and alfacalcidol soft capsules, while the treatment group added osteoking on the basis of the control group. Both groups were continuously treated for 12 months. The curative effect, bone mineral density(BMD), serum bone metabolism indexes, security indexes and adverse reactions were recorded. **Results:** The overall effective rate in the treatment group was higher than that in the control group(89.32% vs 76.69%, $P < 0.05$). The BMD and serum type I procollagen amino terminal peptide(PINP) levels in both groups were increased significantly and the serum type I collagen carboxyl terminal peptide(β -CTX) levels were decreased significantly after treatment($P < 0.05$), while better changes in BMD, PINP and β -CTX were observe in treatment group($P < 0.05$). No significant changes in security index or adverse reactions were found between the two groups after treatment($P > 0.05$). **Conclusion:** Osteoking is markedly effective on the treatment of PMOP. It can effectively improve the BMD, increase serum PINP levels, and reduce β -CTX levels without affecting the liver and kidney function or significantly increasing the incidence of side effects.

Keywords: osteoking; postmenopausal osteoporosis; bone mineral density

绝经后骨质疏松症(Postmenopausal Osteoporosis, PMOP)为中老年妇女常见进行性退行性病变,多于绝经后5~10年发病,随着病情的发展可导致骨折,

严重影响患者的身心健康和生活质量^[1]。目前用于防治PMOP的西药主要分为合成代谢类和抗骨吸收类两种,但均存在价格昂贵、副作用大等缺点^[2]。我国传统医学将骨质疏松归于“骨痿”“骨痹”范畴,治疗骨质疏松症以补肾益精、健脾益气、活血祛瘀为基本治法^[3]。滇产彝药恒古骨伤愈合剂常应用于骨折、骨坏死等症治疗,近期许多动物研究发现,恒古骨伤愈合剂

基金项目:浙江省卫生厅科研基金(2018KY722)

¹浙江宁波市第六医院(浙江 宁波, 315040)

[△]通信作者 E-mail: cjmdn01710@163.com

对于骨质疏松也具有明显的延缓作用^[4],但在临床研究中却少有报道。鉴于此,本研究以 PMOP 患者为研究对象,探讨恒古骨伤愈合剂治疗 PMOP 的临床疗效及安全性,旨在为 PMOP 的中药治疗提供新的途径。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

随机选取 2017 年 6 月至 2018 年 6 月期间本院收治的 206 例 PMOP 患者为研究对象,随机分为两组,治疗组 and 对照组 103 例。本研究经本院伦理委员会批准同意。

1.2 PMOP 诊断标准

基于中华医学会确定的原发性骨质疏松症诊疗指南(2011 年)^[5],基于双能 X 线吸收法(DEXA)测量结果 T 值:1) $T \geq -1.0$ 正常;2) $-1.5 < T < -1.0$ 低骨量;3) $T \leq -2.5$ 骨质疏松;4) $T \leq -2.5$ + 脆性骨折为严重骨质疏松症。

1.3 纳入标准

1)年龄>55 岁的绝经后妇女,符合 PMOP 诊断标准;2)无试验药物过敏史及禁忌证;3)患者知情同意,能积极配合。

1.4 排除标准

1)患者有心、肺、内分泌、肝、肾、造血系统等严重原发性基础疾病者;2)兼用了其它治疗方法,无法判断疗效者;3)患有其他代谢性骨病和肿瘤骨转移者。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 对照组给予碳酸钙 D3 片(惠氏制药,国药准字 H10950029)治疗,每日 1 次,每次 1 片,同时给予阿法骨化醇软胶囊(昆明贝克,国药准字 J20080075)治疗,每日 1 次,每次 1 粒。连续服用 12 个月。

治疗组在对照组基础上加用恒古骨伤愈合剂(云南克雷斯制药股份有限公司,国药准字 Z20025103),主要成分包括红花、三七、人参、黄芪、杜仲、鳖甲、洋金花、钻地风、陈皮等。每两日服用 1 次,1 次服用 25 mL。连续服用 12 个月。

1.5.2 临床疗效评价方法 疗程结束后根据中医证候积分^[3]减少幅度评价临床治疗疗效。痊愈:腰脊疼

痛等临床症状完全消失或基本消失,中医证候积分减少 90%以上。显效:腰脊疼痛等临床症状明显改善,中医证候积分减少 70%~90%。有效:腰脊疼痛等临床症状有所改善,中医证候积分减少 30%~69%。无效:腰脊疼痛等临床症状无明显改善,中医证候积分减少不足 30%。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.5.3 骨密度测量方法 于治疗前、后,采用定量 CT 法(QCT)检测患者骨密度值,测量仪器为 SIE-MENS SOMATOM Definition AS+ 128 层 MSCT/128 层螺旋 CT 仪(德国西门子)。测量部位为腰椎 $T_{12} \sim S_1/L_2 \sim L_4$ 。CT 扫描参数:管电压 120 kV,管电流 250 mA,矩阵 512×512 ,视野 FOV 500,重建层厚 1 mm。

1.5.4 血清骨代谢指标测量方法 于治疗前后,采集患者空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,小心吸取上清,于-20℃保存。采用 Elecsys2010 电化学发光全自动免疫分析仪检测血清 I 型前胶原 N 端前肽(PINP)、血清 I 型胶原羧基末端肽(Type I Collagen Carboxyl Terminal Peptide, β -CTX)水平。

1.5.5 安全性评价 于治疗前后,定期查血、尿、粪常规、肝肾功能、心电图等,其中重点关注肝肾功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)和内生肌酐清除率(Ccr)。

记录两组治疗期间不良反应发生情况,包括腹胀便秘、恶心、发热、肝肾功能等,统计不良反应发生率。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。计数数据用百分率(%)表示,组间比较行卡方检验,等级资料比较行秩和检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,均为双侧检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

纳入研究的患者共 206 例,治疗组和对照组各 103 例,两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	绝经时间/年	体质量指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	病程/年
治疗组	64.32±4.38	15.23±6.53	22.62±2.05	2.77±0.85
对照组	64.56±4.63	15.68±6.94	22.68±2.11	2.83±0.91
t	0.382	0.479	0.207	0.489
P	0.703	0.632	0.836	0.625

2.2 两组治疗疗效比较

治疗组治疗总有效率高干对照组,差异有统计学

意义($P < 0.05$),提示治疗组治疗此病的疗效更好,见表 2。

表 2 两组治疗疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	8(7.77%)	37(35.92%)	47(45.63%)	11(10.68%)	92(89.32%)
对照组	3(2.91%)	19(18.45%)	57(55.34%)	24(23.30%)	79(76.69%)
统计检验量	$Z=13.680$				$\chi^2=5.817$
P	<0.001				0.016

2.3 治疗前后两组骨密度、骨代谢指标的组内及组间比较

两组治疗后骨密度、血清 PINP 均明显高于治疗前,血清 β -CTX 明显低于治疗前,差异有统计学意义

($P<0.05$);治疗组治疗后骨密度及血清 PINP 水平高于对照组, β -CTX 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示两种疗法均可改善患者骨密度、骨代谢,见表 3。

表 3 两组患者骨密度及骨代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	骨密度/($\text{mg}\cdot\text{cm}^{-3}$)		PINP/($\text{ng}\cdot\text{cm}^{-3}$)		β -CTX/($\text{ng}\cdot\text{cm}^{-3}$)	
	治疗前	治疗 12 个月后	治疗前	治疗 12 个月后	治疗前	治疗 12 个月后
治疗组	64.40 ± 1.13	$71.21\pm2.54^{12)}$	4.38 ± 0.78	$11.38\pm3.62^{12)}$	1.11 ± 0.2	$0.38\pm0.11^{12)}$
对照组	64.51 ± 1.24	$69.37\pm1.98^{1)}$	4.43 ± 0.84	$10.03\pm3.54^{1)}$	1.09 ± 0.18	$0.50\pm0.13^{1)}$

注:1)与本组治疗前比较, $P<0.05$;2)与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.4 两组治疗期间安全性比较

两组治疗期间血、尿、粪常规、心电图及肝肾功能未见明显异常,两组 ALT 和 Ccr 在治疗前后未见明显波动,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组与对照组的比较中不良反应主要有腹胀便秘(8(7.77%)与 7(6.80%))、恶心(4(3.88%)与 3(2.91%))、发热(5(4.85%)与 3(2.91%)),但总发生率(17(16.50%)与 13(12.50%))比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示两种疗法治疗此病安全性均较好。

3 讨论

根据世界卫生组织估算,全世界骨质疏松患者已超过 2 亿人,PMOP 患者约占 80%,而 50%绝经后妇女的骨折与骨质疏松有关。绝经后约有 35%~40%的妇女发生骨质疏松症^[6],可见骨质疏松症已经成为影响中老年人群十分常见的健康问题,尤其是老年女性,发病率高于男性 3~4 倍^[7],是需要关注的重点人群。常用于防治 PMOP 的西药主要包括合成代谢类药物、抗骨吸收类药物。如合成代谢类药物中特立帕肽虽能显著提高腰椎骨密度,降低骨折发生率,但是价格昂贵且副作用大。抗骨吸收药物中双磷酸盐类药物虽能显著提高骨密度和降低骨折危险系数,但容易引起肠胃道不适^[8]。

骨质疏松症在我国传统医学中属于“骨痿”“骨痹”范畴,绝经后妇女肾气亏损,骨失所养,脾失温煦,运化功能失调,所以 PMOP 病机为脾肾虚、气滞血瘀^[9]。中药的精华是复方,中药复方多组份、多靶点、多途径、多时段的作用特点及其与基因、蛋白表达的关联是一个复杂的网络系统,能很好地体现祖国医学的整体观和辨证施治原则^[10]。滇产彝药恒古骨伤愈合剂是云南具有自主知识产权的国家中药保护品种药物,临床主要应用于骨折、骨坏死等症。袁鑫等^[11]以绝经后骨

质疏松和骨质疏松性骨折模型树鼯为研究对象,结果发现恒古骨伤愈合剂能有效改善树鼯体成分,提高骨质量。罗德军等^[12]骨质疏松相关的临床研究显示,鲑鱼降钙素联合恒古骨伤愈合剂治疗腰椎骨质疏松性骨折疗效显著,但该研究是联合用药,而且治疗的是骨质疏松引起的腰椎骨折,所以很难体现恒古骨伤愈合剂在临床上对于骨质疏松症的治疗作用。本研究采用恒古骨伤愈合剂治疗 PMOP 患者,结果显示,治疗组治疗总有效率显著高于对照组,治疗 12 个月后,治疗组骨密度明显高于对照组,提示恒古骨伤愈合剂能提高 PMOP 患者骨密度,改善 PMOP 患者临床症状。分析原因,恒古骨伤愈合剂主要成分为三七、红花、陈皮、钻地风、洋金花、黄芪、人参、杜仲、鳖甲^[13]。三七具有散瘀止血,消肿定痛作用,红花具有活血通经,散瘀止痛作用,陈皮具有理气健脾,燥湿化痰作用,钻地风具有舒筋活络,祛风活血作用,洋金花具有止痛镇静作用,黄芪、人参具有益气补虚作用,杜仲具有补益肝肾、强筋壮骨作用,鳖甲具有滋阴潜阳,退热除蒸作用^[14]。诸药合用共奏补肾益精、健脾益气、活血祛瘀功效,从而改善 PMOP 证候。此外,本研究采用 QCT 测量骨密度^[15],主要原理是利用 CT 机的高分辨率扫描,再经过专业的固态羟基磷灰石体模和人体的衰减射线比较,最后通过计算得出人体的骨矿含量数值。相对于 DXA 检测, QCT 排除了骨皮质增生骨对检测结果的影响,更灵敏反映骨密度变化,有助于提升诊断准确率^[16]。

临床中多采用骨代谢标志物进行抗骨质疏松症治疗的监测,国际骨质疏松联盟推荐 PINP 及 β -CTX 为敏感性较好骨转换生化标志物^[17]。PINP 是骨形成标志物,能反映成骨胶原合成能力, β -CTX 是骨吸收标志物,能反映破骨细胞吸收旧骨能力。本研究结果发现治疗后治疗组血清 PINP 水平明显高于对照组, β -

CTX 水平明显低于对照组,提示恒古骨伤愈合剂能有效升高血清 PINP 水平,降低 β -CTX 水平,使患者体内骨代谢降低,骨量丢失减缓,骨吸收减少,骨形成作用增强,从而提高 PMOP 治疗疗效。另外,本研究两组治疗过程中 ALT 及 Ccr 未见明显波动,不良反应发生率比较亦无明显差异,提示恒古骨伤愈合剂治疗不影响肝肾功能,未明显增加不良反应发生率。

综上所述,本研究通过临床研究证实恒古骨伤愈合剂在 PMOP 患者治疗中具有一定作用,且安全可靠,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 赵敏,何承建.骨填充网袋治疗骨质疏松性椎体骨折不愈合的疗效观察[J].中国中医骨伤科杂志,2019,27(12):74-75.
- [2] MCCLUNG M R. Drug holidays in women treated for postmenopausal osteoporosis [J]. Menopause, 2018, 25(10):1152-1154.
- [3] 李沛,潘富伟.骨质疏松症中医证候分布规律及相关性研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2014,22(1):110-114.
- [4] 吴超,唐薇,赵宏斌,等.恒古骨伤愈合剂对骨折树鼩血液生理和脏器系数的影响[J].中国比较医学杂志,2017,27(11):1-5.
- [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] WADE S W,STRADER C,FITZPATRICK L A,et al. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries[J]. Arch Osteoporos, 2014, 9(1): 182-208.
- [7] 龚戡芳,郑舟军,余晓明,等.4 297 例浙江省中老年人骨质疏松患病率及骨密度 SOS 值参考范围的调查研究[J].

现代预防医学,2015,42(23):104-106.

- [8] CRAMER J A,GOLD D T,SILVERMAN S L,et al. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2017, 18(8):1023-1031.
- [9] 李中万,杨广钢,姚丽云,等.健肾方联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松的临床观察[J].中国中医骨伤科杂志, 2018,26(7):25-28.
- [10] 李颖,姜志强,黄宏兴,等.补肾健脾中药复方预防椎体成形术后再骨折的随访研究[J].中国骨质疏松杂志, 2017, 23(5):667-671.
- [11] 袁鑫,构建林,吴超,等.恒古骨伤愈合剂对绝经后骨质疏松和骨质疏松性骨折模型树鼩体成分的影响[J].中国药房,2018,29(18):28-31.
- [12] 罗德军,赵宏斌,周旭,等.鲑鱼降钙素联合恒古骨伤愈合剂治疗腰椎 OPF 疗效分析[J].中华内分泌外科杂志, 2011,5(3):158-160.
- [13] 罗标.恒古骨伤愈颗粒薄层鉴别方法研究[J].河北中医, 2010,32(8):1226-1226.
- [14] 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.
- [15] TROY K L,MANCUSO M E,JOHNSON J E,et al. Bone adaptation in adult women is related to loading dose: A 12-month randomized controlled trial[J]. J Bone Miner Res, 2020. doi:10.1002/jbmr.3999.
- [16] 丁柱,朱兆洪,李国岩.骨密度测量诊断骨质疏松研究概况[J].中国中医骨伤科杂志,2004,12(3):46-49.
- [17] FAZMIN I T, HUANG CL-H, JEEVARATNAM K. Bisphosphonates and a trial fibrillation: revisiting the controversy[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020. doi:10.1111/nyas.14332.

(收稿日期:2020-01-12)

(上接第 45 页)

- [11] 余伟,王蕾,何思峰,等. X 射线透视辅助徒手法与 CT 三维图像导航下颈椎椎弓根置钉准确率的对比[J].中国组织工程研究,2017,21(11):1758-1763.
- [12] GHORI A, LE H V, MAKANJI H, et al. Posterior fixation techniques in the subaxial cervical spine[J]. Cureus, 2015, 7(10):e338.
- [13] PARK J H, JEON S R, ROH S W, et al. The safety and accuracy of freehand pedicle screw placement in the subaxial cervical spine: a series of 45 consecutive patients[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2014, 39(4):280-285.
- [14] 刘博,孙永强,王同明,等.三维重建可视化系统可增强下颈椎椎弓根钉置入的准确性[J].中国组织工程研究, 2016, 20(17):2519-2525.
- [15] BAYLEY E, ZIA Z, KERSLAKE R, et al. The ipsilateral lamina-pedicle angle: can it be used to guide pedicle screw placement in the sub-axial cervical spine? [J]. Eur Spine

J, 2010, 19(3):458-463.

- [16] CHAZONO M, TANAKA T, KUMAGAE Y, et al. Ethnic differences in pedicle and bony spinal canal dimensions calculated from computed tomography of the cervical spine: a review of the English-language literature[J]. Eur Spine J, 2012, 21(8):1451-1458.
- [17] NISHINOME M, IIZUKA H, IIZUKA Y, et al. An analysis of the anatomic features of the cervical spine using computed tomography to select safer screw insertion techniques[J]. Eur Spine J, 2013, 22(11):2526-2531.
- [18] SAKAMOTO T, NEO M, NAKAMURA T. Transpedicular screw placement evaluated by axial computed tomography of the cervical pedicle[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2004, 29(22):2510-2514.

(收稿日期:2019-12-21)