

加味龟鹿养骨汤联合甲状旁腺激素对绝经后骨质疏松患者身体成分的影响

董重阳¹ 陈欣² 刘岩³ 董秋梅¹

(1 内蒙古医科大学中医学院,呼和浩特,010110; 2 内蒙古医科大学附属医院重症医学科,呼和浩特,010050; 3 内蒙古医科大学附属医院医务部,呼和浩特,010050)

摘要 目的:观察加味龟鹿养骨汤联合甲状旁腺激素对绝经后骨质疏松患者身体成分的影响。方法:选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月内蒙古医科大学附属医院收治住院的绝经后骨质疏松患者 54 例,记录年龄、BMI、病情等临床资料,根据随机数字表法分为对照组和观察组,每组 27 例,2 组患者均采用甲状旁腺激素治疗,观察组在对照组的治疗基础上加用中药汤剂-加味龟鹿养骨汤,观察中医证候疗效、血清 25-羟维生素 D(25-OH-VD)水平、骨钙素(BGP)及 β -I 型胶原羧基端肽(CTX)、骨密度等指标,评价加味龟鹿养骨汤对 PMOP 患者的作用。结果:治疗后观察组有效治愈率(96.29%)明显高于对照组(85.18%),差异有统计学意义($P < 0.05$);在治疗后, L_{1-4} 、股骨颈及股骨大转子的 BMD 差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后 CTX 及 BGP 显著减少,25-OH-VD 水平增加,而观察组比对照组更为明显($P < 0.05$);在 12 个月的随访中,观察组没有新的骨折发生,对照组 2 例患者出现新的骨折,包括髌骨骨折 1 例,桡骨远端骨折 1 例。结论:加味承气汤对急性重症胰腺炎患者有一定的临床疗效,可调节患者 25-OH-VD、BGP、CTX 水平,增加患者骨密度,有效治疗绝经后骨质疏松症患者。

关键词 加味龟鹿养骨汤;甲状旁腺激素;绝经后骨质疏松

Study on the Effects of Jiawei Guilu Yanggu Decoction Combined with Parathyroid Hormone on the Body Composition of Patients with Postmenopausal Osteoporosis

Dong Chongyang¹, Chen Xin², Liu Yan³, Dong Qiumei¹

(1 College of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; 2 Department of Intensive Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 3 Medical Administration Division, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Jiawei Guilu Yanggu Decoction combined with parathyroid hormone on the body composition of patients with postmenopausal osteoporosis. **Methods:** Fifty-four patients with postmenopausal osteoporosis who were admitted in Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from January 2013 to December 2015 were selected, and clinical data of age, BMI, and state of illness were recorded. By using lot method, all patients were randomly divided into control group (27 cases) and research group (27 cases) and were treated with parathyroid hormone therapy. On the basis of control group, the research group was added Jiawei Guilu Yanggu Decoction. The indicators of the effect of TCM syndromes, the levels of serum 25 hydroxyvitamin D (25-OH-VD), osteocalcin (BGP), β -I type collagen carboxy terminal peptide (CTX), and bone density were observed, and the effects of Jiawei Guilu Yanggu Decoction on patients with PMOP were evaluated. **Results:** After treatment, the effective cure rate of the patients in the research group was 96.29%, which was significantly higher than that 85.18% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); After treatment, the BMD of L_{1-4} , femoral neck and femoral greater trochanter were significantly different ($P < 0.05$), and the difference between the research group and the control group was statistically significant ($P < 0.01$); After treatment, the levels of CTX and BGP were significantly decreased and the level of 25-OH-VD was significantly higher. The research group was more significant than control group ($P < 0.05$); During the 12 months' follow-up, no fracture occurred in the research group, and 2 cases of fracture occurred in the control group, including 1 case of hip fracture and 1 case of distal radius fractures. **Conclusion:** Jiawei Guilu Yanggu Decoction has a certain clinical efficacy in patients with severe acute pancreatitis. It can adjust the levels of 25-OH-VD, BGP, and CTX, increase bone mineral density, and effectively treat patients with postmenopausal osteoporosis.

Key Words Jiawei Guilu Yanggu Decoction; Parathyroid hormone; Postmenopausal osteoporosis

基金项目:内蒙古医科大学科技百万工程项目(YKD2016KJBW014)

作者简介:董重阳(1982.09—),男,在读博士,主治医师、讲师,研究方向:中医相关疾病的诊断与治疗,E-mail:jingzhiguan_imimh@163.com

通信作者:董秋梅(1963.10—),女,硕士,主任医师,教授,研究方向:中医相关疾病的诊断与治疗,E-mail:d.qium@163.com

中图分类号:R289.5;R271

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.036

骨质疏松性骨折,其中女性的发病率为75%以上,后遗症多出现残疾,亦是老年女性一个主要的死亡原因^[1],在我国的医疗卫生中是一个难题。虽然在过去的20年中,骨质疏松症的治疗方案大大扩展,但目前能够恢复大多数患者此疾病的骨骼完整性的药物没有被批准。目前用于治疗绝经后骨质疏松症(Postmenopausal Osteoporosis, PMOP)的药物可分为两类。参与骨代谢的一般有4种激素,分别是甲状旁腺激素、血清25-羟维生素D、降钙素及雌激素^[2]。甲状旁腺激素合成代谢剂特立帕肽,一般用于重度骨质疏松症的患者。严重的骨质疏松症往往需要多种药物的连续使用,但鉴于目前有效的抗骨质疏松药物较少,而特立帕肽只能使用18~24个月^[3]。故中医药联合治疗骨质疏松症在长期使用上的优势凸显。PMOP肾阳虚型患者表现为腰膝酸痛、腰背冷痛、筋骨萎软;神疲乏力、精神不振、易疲劳;畏寒怕冷、四肢发凉;小便清长、余沥不尽、尿少或夜尿频多;听力下降或耳鸣;记忆力减退、嗜睡、多梦、自汗等症状,PMOP的发生与性激素的水平降低密切相关^[4],故中医在治疗此病证型上予以温补肾阳,强壮筋骨之药物。本研究观察中医药对骨质疏松症的临床效果,加味龟鹿养骨汤联合甲状旁腺激素对绝经后骨质疏松患者身体成分的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月至2015年12月内蒙古医科大学附属医院门诊收治的绝经后骨质疏松患者54例,年龄50~75岁,均为闭经,雌激素水平减少的自然或人为绝经女性;将选取患者按照随机数字表法随机分为2组。对照组27例,年龄56~75岁,平均年龄 (66.1 ± 7.9) 岁,体质量指数 (25.5 ± 3.7) kg/m²,临床骨折年龄>45岁14例(52%);观察组27例,年龄55~73岁,平均年龄 (65.1 ± 6.2) 岁,体质量指数 (23.8 ± 4.1) kg/m²,临床骨折年龄>45岁10例(37%)。2组年龄、BMI、病情等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。

1.2 诊断标准 依照WHO规定的骨质疏松症诊断标准,所有患者均确诊为骨质疏松症。

1.3 纳入标准 纳入标准^[5]:1)主症为腰背痛或四肢骨痛,次症为腰膝酸软、肢体麻木、形寒肢冷等肾阳虚者;2)年龄≥50岁,自末次月经期至少36个月

(或子宫切除术后,FSH水平>40 U/L);3)骨质疏松的诊断标准参照WHO标准, t 值>-1.0为正常、 $-2.5 < t$ 值<-1.0为骨量减少, t 值<-2.5为骨质疏松;4)高骨折风险:高骨折风险定义为骨密度T分数≤-2.5在脊柱、髋关节,或股骨颈;T分数-≤2至少有一个骨密度的独立危险因素(50岁后,父母50岁后骨折,髋部骨折,甲状腺功能亢进症史,无法手臂抬高,无法从椅子上坐起或吸烟),或T分数-≤1伴有脆性骨折史。这些条件导致在10年内有骨折风险。

1.4 排除标准 1)治疗前有骨质疏松治疗史严重肝肾功能不全;2)近期使用过钙剂、双磷酸盐、激素类等影响骨质代谢的药物;3)有胃肠手术史;4)患骨转移性肿瘤、多发性骨髓瘤、甲状腺功能亢进、维生素D缺乏症(血清水平低于20 ng/mL),其他先天性或后天性骨疾病,电离辐射治疗后;5)无法接受12个月以上随访观察。

1.5 治疗方法 所有研究对象签署书面知情同意书,同意单盲法研究治疗。2组皆使用特立帕肽注射液20 μg 每日皮下注射(Forteo,礼来公司,印第安纳波利斯)。观察组在特立帕肽的基础上接受加味龟鹿养骨汤的方药:鹿角胶12 g、龟板胶12 g、人参3 g、枸杞20 g、煅龙骨30 g、煅牡蛎30 g、骨碎补15 g、川续断15 g、黄芪30 g、山药15 g、茯苓15 g、泽泻15 g、山茱萸15 g、牡丹皮15 g。若腹胀者,加佛手15 g;大便秘结,加制首乌15 g、火麻仁15 g;纳呆,加炒麦芽15 g、炒谷芽15 g、焦山楂15 g。1剂/d,水煎2次,过滤取汁400 mL,早晚分服。疗程为6个月。

1.6 观察指标与评价标准 中医证候疗效:中医证候积分变化参照《中药新药临床研究指导原则》中“中药新药治疗原发性骨质疏松临床研究指导原则”的标准(2002年国家药政监督管理局)^[6]。根据其治疗前后积分值变化情况评定,治愈:症状完全消失;显效:症状消失,或症状积分减少≥2/3;有效:症状减轻,积分减少≥1/3, <2/3;无效:症状无减轻甚或加重,积分减少<1/3。治愈、显效和有效计数率为治疗有效治愈率。

其他疗效评价:1)骨密度检查:双能X线骨密度仪(DEXA)测定治疗前和治疗后的腰椎骨密度(L₁₋₄)和髋部(股骨颈,Ward三角区、大转子)。记录治疗前后腰椎、髋关节、股骨颈骨密度(BMD)的变化。2)治疗前及治疗后血清25-羟维生素D水平

([25-(OH)₂-VitD₃])、骨钙素 (Bone Glaprotein, BGP) 及 β-I 型胶原羧基端肽 (I Type of Collagen C-terminal Telopep-Quide, CTX) 测定。3) 随访: 随访 12 个月, 观察是否有任何新骨折发生。

不良反应变化: 参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则 (试行)》判断标准^[7]。观察记录是否有恶心、呕吐、头晕等不良反应。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料采用率表示, 组间采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较 经治疗后, 观察组治疗有效治愈率 (96.29%, 26/27) 明显高于对照组 (85.18%, 23/27), 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

2.2 2 组骨密度检查结果比较 治疗前 2 组腰椎及髌部间的骨密度差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。然而, 在治疗后, L₁₋₄、股骨颈及股骨大转子的 BMD 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 观察组与对照组比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后骨密度检查结果 ($\bar{x} \pm s$, g/cm²)

组别	腰椎骨 (L ₁₋₄)	股骨颈	大转子
对照组 (<i>n</i> = 27)			
治疗前	0.82 ± 0.11	0.64 ± 0.06	0.52 ± 0.10
治疗后	0.83 ± 0.12 *	0.70 ± 0.10 *	0.57 ± 0.09 *
观察组 (<i>n</i> = 27)			
治疗前	0.86 ± 0.10	0.63 ± 0.09	0.52 ± 0.10
治疗后	0.89 ± 0.16 *△	0.76 ± 0.14 *△	0.60 ± 0.14 *△

注: 与同组治疗前比较, * *P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, △ *P* < 0.05

2.3 2 组血清学指标及不良事件比较 2 组治疗前 25-OH-VD、BGP、CTX 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗后 CTX 及 BGP 显著减少, 25-OH-VD 水平增加, 而观察组比对照组变化更为明显 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 2 组 PMOP 治疗前后血清学指标及不良事件 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	25-OH-VD	BGP	CTX
对照组 (<i>n</i> = 27)			
治疗前	32.2 ± 8.5	46.3 ± 26.1	0.34 ± 0.15
治疗后	46.6 ± 7.4 *	23.7 ± 21.3 *	0.30 ± 0.12
观察组 (<i>n</i> = 27)			
治疗前	0.30 ± 0.12	43.9 ± 20.2	0.41 ± 0.22
治疗后	54.3 ± 10.3 *△	18.5 ± 23.7 *△	0.23 ± 0.19 *△

注: 与同组治疗前比较, * *P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, △ *P* < 0.05

在 12 个月的不良事件 (MACE) 的随访中, 观察组没有新的骨折发生, 对照组 2 例患者出现新的骨折, 包括髌部骨折 1 例, 桡骨远端骨折 1 例。

3 讨论

本研究对 PMOP 患者采用中西医结合治疗的方法。在西医传统治疗中, 患者接受了甲状旁腺激素治疗, 伴肾阳虚者予加味龟鹿养骨汤。本研究证明, 特立帕肽结合中药治疗 PMOP 有很大的优势。值得注意的是, 这种治疗方案下的骨代谢的刺激比单用特立帕肽更大, CTX 及 BGP 显著减少, 25-OH-VD 水平增加。特立帕肽这一机制可能是特立帕肽刺激患者大量休眠人 RANKL 抑制破骨细胞前体, 大幅增加绝经妇女的 BMD^[8], 应该注意的是, 同时使用特立帕肽及中药治疗后治疗妇女的 BMD 得到明显的改善。同样值得一提的是, 治疗 24 周的 BMD 变化在髌关节和股骨颈更为显著, 两测量部位的骨皮质的比例最高。已被证明骨密度是一个可靠的, 骨质疏松症药物治疗患者的抗骨折疗效的预测指标。本研究有几个局限性。首先, 研究的规模较小, 治疗方案较为单一。再者, 骨密度不是唯一的金标准, 故通过检测血液 25-OH-VD、BGP、CTX 的变化, 可间接反映骨骼代谢的状况^[9-11], 研究显示经治疗后患者 25-OH-VD、BGP、CTX 得以改善, 防治骨质疏松有效。

这些颗粒剂由鹿角胶, 龟板胶, 人参, 枸杞子, 煅龙骨, 煅牡蛎, 骨碎补, 续断, 黄芪, 山药, 茯苓, 泽泻, 山茱萸, 牡丹皮组成, 有补益肾阳的作用。实验研究表明, 骨碎补可增加骨密度, 调节降钙素、甲状旁腺素等^[12], 促进骨形成, 降低骨吸收; 续断对 PMOP 患者有较好的疗效^[13]; 黄芪总黄酮可增加骨质疏松大鼠的 BMD^[14], 亦可防治大鼠的骨质疏松症。此研究示加味龟鹿养骨汤可调节患者 25-OH-VD、BGP、CTX 水平, 增加患者骨密度, 治疗 PMOP 患者有效。绝经后的妇女, 雌激素下降, 因此增加骨转换, 故临床上在骨质疏松患者开始治疗之前考虑这些因素, 可建议补充激素药物^[15]。

参考文献

[1] 刘素香, 王玉环. 国外社区老年人骨质疏松性骨折综合干预研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(14): 4081-4083.
[2] 肖海英, 卢艳慧, 李春霖, 等. 老年男性血清 25-羟维生素 D 及甲状旁腺激素水平与代谢综合征的关系[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(36): 2828-2832.
[3] 卫红艳, 朱梅. 甲状旁腺素治疗骨质疏松研究进展[J]. 药品评价, 2013, 10(5): 40-44.

- (2017 版)[J]. 传染病信息,2017,16(3):705-720.
- [2] Ji JY, Huang kh, Xu lf. Relationship between HIF-1 α expression after TACE and recurrence and metastasis of hepatoma[J]. International Journal of Medical Radiology,2012,35(4):349-352.
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志,2001,9(6):324.
- [4] Ferlay J, shin HR, Bray F, Forman D, MAthers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide; IARC Cancer Base NO. 10. France; International agency for research on cancer; 2010, <http://gobocan. Iarc. fr. factsheet. asp> [EB/OL]. Accessed 2 January, 2012.
- [5] Guan QL, Ji WZ, REN WX, et al. The influence of serum HIF-1 α and VEGF content on the prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after TACE[J]. J Intervent Radiol, 2014, 23(2):142-146.
- [6] Ji JY, Huang kh, Xu lf. Relationship between HIF-1 α expression after TACE and recurrence and metastasis of hepatoma[J]. International Journal of Medical Radiology, 2012, 35(4):349-352.
- [7] Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signaling-in control of vascular function[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(5):359-371.
- [8] Semenza GL, Wang GL, A nuclear factor induced by hypoxia viade novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation[J]. Mol Cell Biol, 1992, 12:5447-5454.
- [9] Hu YL, DeLay M. Jahanqiri A, et al. Hypoxia-induced autophagy promote tumor cell survival and adaptation to antiangiogenic treatment in glioblastoma[J]. Cancer Res, 2012, 72:1773-1783.
- [10] Bridges JP, Lin S, Ikegami M, et al. Conditioni hypoxia inducible factor-1 α induction in embryonic pulmonary epithelium impairs maturation and augments lymphangiogenesis[J]. Dev Biol, 2012, 362:24-41.
- [11] Lewis JA. Digoxin blocks tumor growth through HIF-1 α inhibition[J]. Curr Top Med Chem, 2009, 9(1):117.
- [12] Qi F, Li A, Inagaki Y, et al. Antitumor activity of extracts and compounds from the skin of the toad Bufo garizans Cantor[J]. Int Immunopharmacol 2011, 11:342-349.
- [13] 蒋淑莲, 文剑, 杜建霞. 华蟾素增强细胞因子诱导的杀伤细胞对肝癌细胞的杀伤活性[J]. 中国生化药物杂志, 2007, 28(3):164-166.
- [14] 余建国. 华蟾素注射液联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌临床观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2013, 18(1):32-33.
- [15] 李佳, 曾宝珠, 赵宁. 华蟾素注射液动脉置管灌注治疗晚期原发性肝癌 60 例[J]. 北方药学, 2017, 14(4):79.

(2017-10-23 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 395 页)

- [4] 王雯馨. 绝经后骨质疏松症中医证型分布特点及其发病因素探讨[D]. 北京:北京中医药大学, 2013.
- [5] 周晓清, 陈晓钢, 胡小吾, 等. 特立帕肽预防骨质疏松患者腰椎融合术后椎弓根螺钉松动的前瞻性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3):285-287.
- [6] 卢宁. 唑来膦酸联合特立帕肽治疗绝经后骨质疏松症对骨密度影响的临床观察[J]. 世界临床药物, 2013, 34(3):168-171.
- [7] 夏孟红, 吕志芬, 陈宇航, 等. 骨转换标志物在红斑狼疮骨质疏松治疗的应用[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(14):2060-2063.
- [8] 黎立, 司裕. 强骨胶囊联合鲑鱼降钙素针剂治疗对老年骨质疏松性压缩骨折患者骨密度及骨代谢的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(16):1809-1811, 1815.
- [9] 张维东. 髓内钉固定联合补肾续断汤治疗股骨干骨折的疗效观察[J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(4):102.
- [10] 郭小玲, 甘国兴, 易仲媛, 等. 壮骨止痛方对去卵巢骨质疏松大鼠血清瘦素及长形受体的影响[J]. 中医药导报, 2016, 22(12):21-24.
- [11] 陈晓云, 顾军花, 戴清漪, 等. 滋肾青芪颗粒对系统性红斑狼疮糖皮质激素导致骨代谢异常的调节作用[J]. 世界中医药, 2016, 11(4):650-652.
- [12] 匡立华, 贾庆运, 谭国庆, 等. 骨碎补防治骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(8):1000-1004.
- [13] 牛银波, 潘亚磊, 李晨睿, 等. 续断防治骨质疏松的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(7):892-894.
- [14] 陈华庭, 王虎, 郑菁, 等. 黄芪总黄酮提取物对维甲酸所致大鼠骨质疏松的影响[J]. 中国药师, 2005, 8(11):895-897.
- [15] 王敏娇, 司家文, 沈国芳. 促进骨形成的甲状旁腺激素:作用及机制[J]. 中国组织工程研究, 2015, 15(19):2405-2409.

(2017-03-14 收稿 责任编辑:杨觉雄)