

骨疏康冲剂防治原发性骨质疏松症的临床观察*

李书琴¹ 裴著果¹ 刘英敏¹ 刚丕寰² 潘丽丽¹ 蒋淑媛²

曲陆荣¹ 潘作东¹ 张云岐¹ 崔少千¹ 李 莉¹

内容提要 目的:观察中药骨疏康冲剂(简称骨疏康)防治原发性骨质疏松症疗效及机理。方法:随机选择骨密度(BMD)低于同性别峰值骨量 1 个标准差且不伴合并症,未经防治的骨量减少及骨质疏松症患者 197 例;其中女性 176 例,自然绝经 1 年以上;男性 21 例,70 岁以上。女性按本人自愿分为 3 组,观察组 101 例,口服骨疏康,每次 1 袋(12g),每日 3 次,并服用碳酸钙,每次 300mg,每日 2 次,连续 6 个月;单钙组 23 例,单服等量钙剂;空白对照组(简称空白组)52 例,不服药物,用以观察骨量自然下降情况;男性均为观察组,服药同女性观察组。各组用药前、治疗 6 个月后检测 L_{2-4} BMD 和骨代谢相关指标。结果:观察组(女、男)治疗 6 个月后 BMD 下降减缓,且较治疗前有增加,女性观察组有效率为 91.1%,平均 BMD 增加 3.1%;男性观察组有效率为 95.2%,平均 BMD 增加 3.9%;单钙组及空白组 BMD 均下降(1.8%)。观察组抗酒石酸盐酸性磷酸酶(TRAP)明显下降,雌二醇、睾酮明显增加,高密度脂蛋白胆固醇升高。单钙组治疗后 TRAP 下降,其他指标差异无显著性。结论:骨疏康有增加性(雌、雄)激素、抑制骨吸收,减缓骨量丢失,增加 BMD 的作用,能有效地防治骨质疏松症。本药还能增加高密度脂蛋白胆固醇,对心血管疾病的防治有益。

关键词 中药 骨质疏松症 骨密度 性激素

Clinical Study on Effect of Gushukang Granule in Preventing and Treating Primary Osteoporosis LI Shu-qin, PEI Zhu-guo, LIU Ying-min, et al The Second Clinical College of China Medical University, Shenyang (110003)

Objective: To investigate the effect and mechanism of Gushukang granule (GSKG), a Chinese herbal preparation, in preventing and treating primary osteoporosis. **Methods:** The total of 197 patients of osteoporosis, whose bone mineral density (BMD) was below 1 standard deviation of the peak bone mass of same sex, with no complications and had not been treated were selected. Among them, 176 were menopausal females for over 1 year and 21 males aged over 70. The females were voluntarily divided into three groups, the 101 cases in the observed group were treated with GSKG 12 g, three times a day and calcium carbonate 300 mg, twice a day, orally taken for 6 months; the 23 cases in the positive control group were treated with equal volume of calcium preparation alone and the 52 cases in the blank control group were untreated. All the males were treated in the same way as that in the observed group of female. The BMD level of lumbar vertebrae 2-4 and other related to indexes of bone were determined before and 6 months after treatment. **Results:** BMD level in the two control groups lowered by 1.8% after 6 months. While in the observed group, BMD lowered slowly or even increased, after 6 months the average BMD increased by 3.1% in females and by 3.9% in males. The effective rate was 91.1% in females and 95.2% in males. After treatment, the levels of tartrate-resistant acid phosphate decreased, estradiol, testosterone and high density lipoprotein increased in the female observed group, while the above-mentioned indexes unchanged in the control groups. **Conclusion:** GSKG has the effects in increasing sex hormones (both estrogen and androgen), inhibiting bone absorption, slowing down bone mass loss and elevating BMD, it could prevent and treat osteoporosis effectively. Besides, it could increase the level of high density lipoprotein so as to benefit prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Key words Chinese herbal medicine, osteoporosis, bone mineral density, sex hormones

* 本课题为国家“九五”攻关项目(No. 96-906-05-04)

1. 中国医科大学第二临床学院(沈阳 110003) 2. 辽宁省中医研究院

原发性骨质疏松症是与年龄或(和)卵巢功能衰退⁽¹⁾相关、全身性衰老性疾病,发病人群广泛,所致骨折危害严重,因此,探讨本病有效防治办法是国内外学者高度关注的问题。西药有一定效果,但大多作用单一,且有一定副作用,不适用于长期使用,尤其雌激素的治疗潜在的危险性令人堪忧^(2,3)。

中医药防治骨质疏松症独具特色。但用现代医学标准如何客观评价其疗效,探讨其机理,是开发中医药防治骨质疏松症新途径的基础。中医学认为原发性骨质疏松症为肾虚所致,补肾壮骨是中医学经典理论,骨疏康冲剂(简称骨疏康)根据中医学补肾、益气、养血的治则组方。1997 年 6 月~2000 年 4 月期间陆续应用骨疏康对原发性骨质疏松症患者 197 例进行防治研究,现将结果报告如下。

资料与方法

1 临床资料 在辽宁地区选择骨密度(BMD)低于同性别峰骨量 1 个标准差,除外内分泌、肝、肾、风湿、免疫等各种慢性病未进行防治的骨量减少或骨质疏松症患者 197 例。其中,女性年龄 ≥ 41 岁,自然绝经 1 年以上 176 例;男性年龄 ≥ 70 岁 21 例。女性按本人自愿分为 3 组,观察组为 101 例,单钙组为 23 例,空白组为 52 例,男性均为观察组。观察组:女性,年龄 53~69 岁,平均(60.3 \pm 3.7)岁;绝经年限为 3~14 年,平均(7.3 \pm 2.8)年;体重指数(BMI)为 25.8 \pm 4.1;L₂₋₄BMD 0.600~0.863g/cm²,平均(0.773 \pm 0.134)g/cm²。男性,年龄 70~79 岁,平均(73 \pm 3)岁;L₂₋₄BMD 0.673~0.871g/cm²,平均(0.804 \pm 0.122)g/cm²。单钙组:女性,年龄 51~67 岁,平均(58.0 \pm 4.9)岁;绝经年限 3~10 年,平均(7.0 \pm 2.6)年;BMI 为 24.6 \pm 5.8;L₂₋₄BMD 0.580~0.855g/cm²,平均(0.768 \pm 0.127)g/cm²。空白组:女性,年龄 52~67 岁,平均(58.1 \pm 4.2)岁;绝经年限 3~10 年,平均(7.0 \pm 2.7)年;BMI 为 25.0 \pm 3.6;L₂₋₄BMD 0.613~0.857g/cm²,平均(0.759 \pm 0.135)g/cm²。各组各指标组间比较,差异无显著性(F 值分别为 0.37,0.61,0.65,0.63,均 P>0.05),有可比性。

2 用药方法 观察组(男、女):口服骨疏康(丹东东港制药厂生产,生产批号 96-01-06;主要成分:黄芪、丹参、淫羊藿等,每袋 12g,含生药 28g)每次 1 袋,每日 3 次,并加服碳酸钙(北京医院提供),每次 300mg,每日 2 次,连服 6 个月。单钙组:单服等量钙剂,空白组:不服任何药。

3 观察项目 (1)临床症状:逐项填写临床观察

表格,观察临床症状(骨痛症状、骨折)程度、缓解时间。对骨痛症状进行评分,其标准如下:无痛记 0 分,轻度疼痛记 1 分,中度疼痛但可忍受记 2 分,重度疼痛难忍受记 3 分。(2)BMD 检测:于治疗前、治疗 6 个月后检测 L₂₋₄BMD,采用 Norland RX-36 双能 X 线骨密度检测仪(DXA)检测,腰椎检测精确度 CV=0.6%~1.0%。(3)一般生化检测:治疗前、后检测血、尿常规,肝功能(转氨酶、白/球蛋白),肾功能(尿素氮、肌酐),血脂(血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)),采用自动生化监测仪检测。(4)骨代谢及相关指标的检测:血钙(Ca):采用邻甲酚酞络合酮比色法;磷(P):采用磷钼酸紫外直接测定法;碱性磷酸酶(ALP):采用酶动力学法;抗酒石酸盐酸性磷酸酶(TRAP):采用酶法,试剂购于北京中生生物工程高技术有限公司。性激素(雌二醇(E₂)、睾酮(T)、促卵泡生长素(FSH)、促黄体生成素(LH)、肾上腺皮质激素(COR)均采用 ELISA 法,试剂为天津四方化工有限公司进口分装试剂,其批内、批间误差均在允许范围内,仪器采用日本产 7170 全自动生化检测仪。

4 统计学方法 BMD 和骨生化指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较及自身对照采用配对 t 检验,统计软件用 SPSS 8.0。骨痛症状按用药前后评分的变化计数、BMD 变化率按疗效判定标准(下述)统计有效病例数,采用 χ^2 检验。

结 果

1 疗效判定标准 根据国内专家的建议标准及统计学公式^(4,5),按照 DXA 精密度,临床采用 90%可信区间,BMD 变化率(Δ)=(BMD₂-BMD₁)/BMD₁×100% $\Delta > 2\%$ 为显效, $\Delta < -2\%$ 为无效, $2\% > \Delta > -2\%$ (为检测误差,BMD 不变)为有效。

2 BMD 结果

2.1 各组治疗前后 Δ 的比较 观察组(女)有效率(Δ 上升加不变者)为 91.1%, Δ 平均增加 3.1%;观察组(男)有效率为 95.2%, Δ 平均增加 3.9%。单钙组有效率 52.2%;空白组(仅有 BMD 的下降或不变)不变率为 42.3%,后两组 Δ 平均都下降 1.8%。观察

表 1 各组治疗前后 BMD 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BMD(g/cm ²)		t 值
		治疗前	治疗后	
观察(女)	101	0.773 \pm 0.134	0.795 \pm 0.141*	2.28
(男)	21	0.804 \pm 0.122	0.845 \pm 0.136*	2.82
单钙	23	0.768 \pm 0.127	0.774 \pm 0.212	0.84
空白	52	0.759 \pm 0.135	0.748 \pm 0.131	1.97

注:与本组治疗前比较,*P<0.05

表 2 观察组(女)与单钙组治疗前后骨代谢及相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Ca (mmol/L)	P	ALP	TRAP	T (IU/L)	LH	FSH	COR (mmol/L)	E ₂ (ng/L)
观察 疗前	2.49±0.20	1.25±0.19	68.4±18.4	4.05±1.10	0.10±0.03	31.4±17.9	41.0±21.2	380.9±124.2	17.8±7.7
(30) 疗后	2.51±0.15	1.25±0.17	69.2±18.1	2.69±0.64**	0.15±0.15*	31.0±17.8	44.4±21.3	369.8±124.2	20.4±15.1**
单钙 疗前	2.28±0.11	1.27±0.11	64.4±17.7	3.98±1.08	0.12±0.18	32.4±10.3	42.9±19.6	320.2±85.6	17.0±8.6
(23) 疗后	2.30±0.14	1.26±0.14	63.5±15.8	3.43±0.73*	0.13±0.09	30.0±11.0	41.8±17.8	336.7±77.3	15.0±9.3

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ ()内为例数
组(女)与单钙组及空白组比较差异均有显著性($\chi^2=18.2$, $\chi^2=41.2$, $P<0.01$)。

2.2 各组治疗前后 BMD 变化比较 见表 1。观察组治疗后 BMD 与治疗前比较差异有显著性($P<0.05$)其他两组差异无显著性。

3 观察组(女)与单钙组治疗前后骨代谢及相关指标比较 见表 2。观察组(女)治疗后 TRAP 下降,T、E₂ 上升,与治疗前比较差异均有显著性($t=6.49$, $t=2.14$, $t=4.18$, $P<0.01$, $P<0.05$, $P<0.01$)。单钙组治疗后 TRAP 下降,与治疗前比较差异有显著性($t=2.5$, $P<0.05$)其他各指标差异无显著性。

4 观察组 79 例女性患者治疗前后血脂变化 治疗前、后各指标分别为:TC(5.63 ± 0.97)mmol/L、(5.71 ± 0.94)mmol/L;TG(2.15 ± 1.66)mmol/L、(2.13 ± 1.49)mmol/L;HDL-C(1.56 ± 0.36)mmol/L、(1.61 ± 0.35)mmol/L;LDL-C(2.58 ± 0.53)mmol/L、(2.58 ± 0.61)mmol/L。且 HDL-C 与治疗前比较差异有显著性($t=2.3$, $P<0.05$)而 TC、TG 及 LDL-C 差异无显著性。

5 临床随访结果和药物副作用 观察组患者治疗后 2 个月内临床症状逐渐缓解,疼痛减轻或消失(疼痛评分下降)所有病例随访 1~3 年,无 1 例骨折,大多数感到机体抵抗力增强,少有感冒。9 例(7.4%)治疗初期有轻度恶心、腹胀、腹泻,继续治疗 1 周后自然缓解,各组血、尿常规、肝、肾功能治疗前后均无改变。

讨 论

BMD 的增减是评价药效的客观指标,鉴于骨量的增减速度慢,幅度小,因此检测中严密控制各种误差,采用精确度高的仪器是十分重要的^(4,5)。鉴于原发性骨质疏松症患者的 BMD 是一个不断下降的参数,尤其绝经后 BMD 通常以每年 2%~4% 的速度下降。因此,衡量药物的防治效果,不仅应评价骨量增加,还应把骨量的稳定、骨量自然下降速度的减缓一并考虑。

抑制骨吸收是减缓骨量丢失的关键,TRAP 存在于破骨细胞内,反应破骨细胞活性。绝经后妇女 TRAP 升高是骨吸收增强的表示。观察组治疗后

TRAP 下降明显。表明骨疏康有抑制破骨细胞活性,减缓骨吸收的作用。观察组(女)T、E₂ 明显增高,说明该药是通过增加性激素起防治作用,单钙组无此作用。此点与雌激素替代疗法作用相同,而雌激素的防治效果国内外均已肯定。雌激素抑制骨吸收,刺激骨形成,从病因上达到防治作用。雄激素是蛋白合成的促进剂,促进胶原的形成,利于钙盐沉着且可转化成雌激素。性腺功能的衰减在人体衰老的过程中起举足轻重的作用,用药后性激素增加,可能对延缓衰老有所补益。但 LH、FSH、COR 等激素水平没有改变,本药如何增加性激素的作用机制尚需要探讨。用药后 HDL-C 上升,将会对心血管病的预防有积极作用。

本项目的前期研究动物实验证实骨疏康加钙组的效果优于单用骨疏康组,单用骨疏康组的生化结果表明骨疏康对骨吸收的抑制和对骨形成有促进作用^(6,7)。鉴于中国老年人尤其缺钙的特点,对老年人补钙应属保健常规。补钙及维生素 D 在一定程度上能延缓骨量的丢失,其有效程度取决于机体对钙调节的各因素。服用有效的防治骨质疏松症并有促进骨形成作用的药物,必然会引起成骨和矿化增加,更需补充成骨原料。因此,在骨质疏松症治疗中合并应用钙剂利于增加疗效。

少数患者有轻微服药反应,可能与药物的剂型有关,就口感与方便而言,冲剂不如片剂和胶囊,但优于汤剂,而效果不如汤剂,由于中药有效成分尚不清楚,不能纯化,用量远大于西药,这是长期广泛应用的障碍。因此在肯定疗效和机理的情况下,中药的现代化研究是中药开发的关键。

参 考 文 献

1. Riggs BL, Melton LJ. Involution osteoporosis. New Engl J Med 1986 314:1686—1696.
2. Collaborative group on hormonal factor in breast cancer. Breast cancer and HRT: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Lancet 1997;350: 1047—1059.
3. 薛 延主编.骨质疏松诊断与治疗指南.北京:科学出版社,

1999:212.

4. 杨定焯, 安 珍. 骨密度测量应用中的几个问题. 中国骨质疏松杂志 2000 ;(1):14—18.
5. 杨定焯, 安 珍, 李金祥. DXA 骨密度测量中精确度和准确度的意义. 中国骨质疏松杂志 1998 ;(3):5—8.
6. 崔少千, 王海义, 李书琴, 等. 骨疏康冲剂与钙剂联合应用防

治维甲酸大鼠骨质疏松的实验研究. 中国骨质疏松杂志 1999 ;(2):74.

7. 崔少千, 李书琴, 王海义, 等. 骨疏康冲剂防治大鼠骨质疏松症的生化学研究. 辽宁药物与临床 2000 ;(3):107.

(收稿 2000-10-24 修回 2000-12-30)