

骨化三醇联合仙灵骨葆治疗女性骨质疏松症的临床研究

王明钢 段 斐 周 军 于宝占

摘 要 **目的** 通过骨化三醇联合仙灵骨葆、阿仑膦酸钠分别治疗女性症状型骨质疏松症患者,对比骨密度、疼痛感觉、碱性磷酸酶指标改善情况观察其疗效,考察骨化三醇联合仙灵骨葆对骨质疏松症具体临床效果,提供临床参考。**方法** 选取河北省徐水县原发性骨质疏松症女性患者 90 人,随机分为两组,每组 45 人,分别使用骨化三醇胶丸 + 仙灵骨葆胶囊(A 组),阿仑膦酸钠(B 组)治疗 6 个月,对比骨密度、疼痛感觉、碱性磷酸酶指标改善情况。**结果** A 组完成治疗 38 人,B 组完成治疗 36 人;两组治疗 6 个月后骨密度、疼痛感觉、碱性磷酸酶指标均明显改善($P < 0.05$),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组个别患者出现药物不良反应,均程度较轻,停药后症状可逆,但是联合用药组有更好的患者依从性。**结论** 骨化三醇胶丸联合仙灵骨葆胶囊治疗女性骨质疏松症有良好疗效。

关键词 骨化三醇 仙灵骨葆 阿仑膦酸钠 女性骨质疏松症 骨密度

[中图分类号] R681 [文献标识码] A

Clinical Study of Calcitriol Combined with Xianlinggubao in the Treatment of Women with Osteoporosis. Wang Minggang, Duan Fei, Zhou Jun, et al. Department of Orthopedics, Central Hospital of Geophysical Prospecting for Petroleum Affiliated to Hebei University, Hebei 072555, China

Abstract **Objective** To explore the clinical effects of Calcitriol combined with Xianlinggubao in the treatment of women with osteoporosis by determination in alendronate, bonedensity contrast, the feeling of pain, alkaline phosphatase indicators and provide clinical reference. **Methods** Ninty female patients with primary osteoporosis in Xushui county of Hebei province were randomly divided into 2 groups, each group consisted of 45 people respectively, the patients in group A were treated with Calcitriol Soft Capsules + Xianlinggubao capsule, the patients in group B were treated with alendronate sodium. After treating for 6 months, the bone mineral density, alkaline phosphatase enzymes, and the feelings of pain were examined and analyzed. **Results** The results indicated that the bone density, the feeling of pain, alkaline phosphatase indexes were significantly improved in all the patients who were received the treatment for 6 months ($P < 0.05$). There was no significant differences between the 2 groups ($P > 0.05$), some individual patients had adverse drug reactions, the degrees were not serious, the side effects could disappeared soon after stopping taking the medicines. but the patients received combined treatment had better patient compliance. **Conclusion** There are significant effects of Calcitriol soft capsules combined with Xianlinggubao capsule in the treatment of women patients with osteoporosis.

Key words Calcitriol; Xianlinggubao; Alendronate; Women with osteoporosis; Bone mineral density

骨质疏松症(osteoporosis)是多种原因引起的一组骨病,骨组织有正常的钙化,钙盐与基质呈正常比例,以单位体积内骨组织量减少为特点的代谢性骨病变。随着我国老年人口的增加,骨质疏松症发病率处于上升趋势,在我国乃至全球都是一个值得关注的健康问题^[1]。本研究对比仙灵骨葆胶囊、骨化三醇胶丸联合应用与阿仑膦酸钠治疗骨质疏松症的临床效果,以为临床医师优选治疗方案提供依据。本试验为随机、单盲、组间相互对照临床试验。

资料与方法

1. 材料:选取河北省徐水县原发性女性骨质疏松症患者

90 人,使用双能 X 线吸收测定法(DEXA)测量腰椎及尺桡骨远端骨密度、10 分法疼痛量表测定其疼痛程度、全自动生化分析仪测定血液碱性磷酸酶后,随机分为两组,每组 45 人,分别使用骨化三醇胶丸、仙灵骨葆胶囊,阿仑膦酸钠治疗 6 个月,对比骨密度、疼痛感觉、碱性磷酸酶指标改善情况,并加以统计学分析。(1)患者纳入标准^[2]:患者女性,年龄 55 ~ 92 岁,骨密度(bone mineral density, BMD) ≤ -2.5 ,伴发/不伴发骨痛;或至少一处脆性骨折(尺桡骨远端、腰椎、股骨近端等)病史。(2)患者排除标准:①继发性骨质疏松症患者,如服用激素,甲状旁腺功能障碍等;②合作性差患者;③生化检查异常;④对仙灵骨葆、骨化三醇或阿仑膦酸钠过敏患者。

2. 方法:(1)90 名患者从 01 编到 90 号,采用数字表法随机分为两组,每组 45 例,将两组随机分为骨化三醇胶丸 + 仙灵骨葆胶囊(A 组)、阿仑膦酸钠治疗组(B 组),各组就诊患者

作者单位:072555 河北大学附属石油物探中心医院骨科

通讯作者:段斐,教授,电子信箱:feidian9999@sina.com

按事先编号逐一入组,入组后观察治疗 6 个月。(2)两组患者基本资料比较:各指标 P 值均 >0.05 ,差异无统计学意义,提示分组均衡,具有可比性(表 1、表 2)。A 组:每日口服骨化三醇胶丸,0.25 μ g,每日 2 次;同时口服仙灵骨葆胶囊,3 粒,每日 2 次。骨化三醇胶丸:0.25 μ g $\times$ 10 粒胶丸,生产厂家:上海罗氏制药有限公司,国药准字 J20100056。仙灵骨葆胶囊:0.5g $\times$ 30 粒,生产厂家:贵州同济堂制药有限公司,国药准字 Z20025337。B 组:阿仑膦酸钠片 10mg,晨起口服,每日 1 次。阿仑膦酸钠片:10mg $\times$ 6 片/盒,生产厂家:石药集团欧意药业

有限公司,国药准字 H10980109。两组均每日补充碳酸钙 500mg,每日 1 次(步长碳酸钙咀嚼片,0.5g $\times$ 36 粒,生产企业:陕西步长制药有限公司,国药准字 H61020054)。

表 1 两组患者年龄、闭经时长、体重、身高比较($\bar{x}\pm s$)

分组	n	年龄(岁)	闭经时长(年)	体重(kg)	身高(cm)
A 组	38	65.4 $\pm$ 7.3	15.6 $\pm$ 6.4	54.3 $\pm$ 7.4	153 $\pm$ 6.2
B 组	36	64.7 $\pm$ 8.2	15.2 $\pm$ 7.1	55.1 $\pm$ 8.7	151 $\pm$ 5.9
t		0.132	0.316	0.208	1.062
P		0.369	0.097	0.167	0.351

表 2 两组治疗前疼痛指数 VAS、骨密度 BMP(g/cm^2)及骨特异性碱性磷酸酶 B-ALP($\mu\text{g}/\text{L}$, $\bar{x}\pm s$)

分组	疼痛指数	骨密度(g/cm^2)			骨特异性碱性磷酸酶($\mu\text{g}/\text{L}$)
		L_{1-4}	股骨近端	桡骨远端	
A 组($n=38$)	5.45 $\pm$ 1.54	0.836 $\pm$ 0.055	0.732 $\pm$ 0.066	0.578 $\pm$ 0.063	26.2 $\pm$ 3.0
B 组($n=36$)	5.33 $\pm$ 1.17	0.842 $\pm$ 0.048	0.725 $\pm$ 0.061	0.572 $\pm$ 0.067	26.6 $\pm$ 2.5
t	0.358	0.519	0.473	0.420	0.701
P	0.722	0.606	0.638	0.676	0.485

3. 评价指标:(1)骨密度(bone mineral density,BMD):使用双能 X 线吸收测定法(DEXA)测量腰椎及尺桡骨远端、股骨近端骨密度,仪器为:通用电气医疗系统(中国)有限公司,X 射线骨密度仪 DPX Bravo 型。(2)疼痛指标:疼痛以 10 分视觉量表法,1 分疼痛最轻,10 分疼痛最重,由患者自行打分。(3)骨特异性碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase,B-ALP):使用全自动生化分析仪测定治疗前后血液中骨碱性磷酸酶水平,仪器为:HITACHI 7080 型。

4. 统计学方法:定量资料均符合正态性检验,采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。基线期对各指标做方差齐性检验做分组均衡性分析,组内前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。统计分析采用 SPSS 19.0 软件, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 随访结果:A 组有 2 例服药两周后出现胃肠道

反应,退出实验;3 例出现颈胸部皮疹难以耐受退出;2 例失访;实际完成实验 38 例。B 组 3 例因发生鼻炎并拒绝注射治疗退出,3 例出现头晕、恶心症状退出,2 例出现多发皮疹退出,1 例失访;实际完成实验 36 例。

2. 治疗 6 个月后效果:见表 3、表 4。组内比较,两组治疗前后疼痛指数、骨特异性碱性磷酸酶变化均有显著性($P<0.05$)。组间比较,两组间疼痛指数、骨特异性碱性磷酸酶变化差异无统计学意义($P>0.05$)。但 A 组疼痛缓解时间普遍比 B 组靠前。组内比较,两组治疗前后多部位 BMD 值均有显著性改善变化($P<0.01$),提示治疗有效。组间比较,A 组数值改善更加明显,但无统计学差异($P>0.05$)。

表 3 6 个月后两组疼痛指数 VAS、骨密度 BMP 与骨特异性碱性磷酸酶 B-ALP 数值

分组		VAS	BMP(g/cm^2)			B-ALP($\mu\text{g}/\text{L}$)
			L_{1-4}	股骨近端	桡骨远端	
A 组($n=38$)	治疗前	5.45 $\pm$ 1.54	0.836 $\pm$ 0.055	0.732 $\pm$ 0.066	0.578 $\pm$ 0.063	26.2 $\pm$ 3.0
	治疗后	4.16 $\pm$ 1.51	0.867 $\pm$ 0.052	0.748 $\pm$ 0.070	0.599 $\pm$ 0.066	20.4 $\pm$ 4.8
B 组($n=36$)	治疗前	5.33 $\pm$ 1.17	0.842 $\pm$ 0.048	0.725 $\pm$ 0.061	0.572 $\pm$ 0.067	26.6 $\pm$ 2.5
	治疗后	4.19 $\pm$ 1.09	0.862 $\pm$ 0.058	0.736 $\pm$ 0.064	0.588 $\pm$ 0.066	21.4 $\pm$ 4.1

表 4 治疗 6 个月后两组疼痛指数 VAS、骨密度 BMD、骨特异性碱性磷酸酶 B-ALP 变化情况

分组	VAS	BMD L_{1-4} (g/cm^2)	BMD 股骨近端(g/cm^2)	BMD 桡骨远端(g/cm^2)	B-ALP($\mu\text{g}/\text{L}$)
A 组($n=38$)	-1.61 $\pm$ 1.05*	0.046 $\pm$ 0.041**	0.019 $\pm$ 0.022**	0.023 $\pm$ 0.014**	-6.74 $\pm$ 2.48*
B 组($n=36$)	-1.25 $\pm$ 0.94*	0.035 $\pm$ 0.029**	0.015 $\pm$ 0.011**	0.018 $\pm$ 0.014**	-6.04 $\pm$ 2.55*
t	-1.529	1.386	1.012	1.426	-1.187
P	0.131	0.170	0.315	0.158	0.239

* $P<0.05$, ** $P<0.01$

讨 论

骨质疏松症女性多于男性,常见于绝经后妇女和老年人。此病发病缓慢,以骨骼疼痛、易于骨折为特征,严重影响患者生存质量。其治疗周期漫长,花销昂贵,已成为全球性公共健康问题。

本研究中,B 组阿仑膦酸钠使用 6 个月后,患者多部位骨密度、疼痛感觉、骨特异性碱性磷酸酶等指标均有明显改善,证实该药治疗骨质疏松症患者,不单可使骨质量(骨结构、骨力学性能)明显提高,能有效降低骨质吸收破坏,而且使卧床老人减轻骨痛,明显改善生活质量,减少并发症,与多篇报道结果一致^[3-5]。

阿仑膦酸钠在消化道中能分解出氨基,对消化道产生强烈的刺激作用,因此要求早餐前站立服用,并饮用大量水,30min 内患者不得躺卧,这对伴有严重骨痛造成了较大困难。即使这样,B 组该药消化道症状发生率达 6 人(13%),对比 A 组消化道症状 2 人(4%)。

本研究 A 组骨化三醇 + 仙灵骨葆口服治疗骨质疏松症患者 6 个月后,患者骨密度平均提高 4.1% (0.088g/cm²),与治疗前相比有统计学差异 ($P < 0.01$)。与 B 组相比无统计学差异 ($P > 0.05$)。骨化三醇的化学名为 1,25(OH)₂D₃,是对骨和钙代谢最具有生物学作用的一种活性 VitD,通过促进肠道、肾小管对钙的重吸收,直接抑制甲状旁腺激素(PTH)合成和分泌,促进骨形成。有研究认为骨化三醇对增加脊椎骨质效果较好,但对髋部作用不明显^[6]。本研究中,骨化三醇与仙灵骨葆合用,腰椎密度增加 5.9%,股骨近端增加 6.4%,桡骨远端增加 5.8%,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

祖国传统医学认为“肾主身之骨髓”,骨质疏松是肾中精气不足的表现。按照“虚则补之”的治则,骨质疏松症的治疗当以“补肾阳”、“益精气”为主要治疗原则。基于这一理论,仙灵骨葆用淫羊藿为主要药物,配以续断、补骨脂、知母、丹参等制得的具有补肾壮骨、补肾壮阳作用的中药合剂。其中君药淫羊藿具有调节神经内分泌、阻止体内雌激素持续下降功能;续断补肝肾、善治肾虚腰痛,并行血脉,能续筋接骨,愈合骨折;丹参能够活血通络,养血止痛;诸药合用共起活血通络、滋补肝肾、强筋壮骨之功效^[7]。其主要作用机制为阻止体内雌激素持续下降而阻止骨量继续丢失^[8];其内含的主要有效成分淫羊藿苷可升高人成骨细胞中骨形成蛋白 2(BMP-2)mRNA 的表达,促进骨生成有关,但单独使用该药,起效较慢^[9]。吴文等^[10]观察到单独使用该药 + 钙剂 6 个月

时骨密度无明显变化,12 个月才出现有统计学意义的增加。本研究中采用中西医结合用药方法,两药相互协同,起效时间明显缩短。

骨特异性碱性磷酸酶 B-ALP 反映骨转换率,骨质疏松症患者骨快速转换,骨吸收大于骨生成,治疗前数值均较高,治疗有效时数值下降。A、B 两组均显示此明显变化,与骨密度增加是一致的,提示了治疗的有效性。本研究中 A 组疼痛改善时间(4 周左右)明显早于 B 组(6 周左右),可能与骨化三醇 + 仙灵骨葆不但能显著改善患者骨质,而且仙灵骨葆胶囊含有丹参等活血通络药物,可以起到促进组织内致炎致痛物质尽早吸收而有关。但在 6 个月后两组患者在疼痛感觉改善方面比较无统计学差异。A 组采用口服法服药,无特殊要求,患者耐受性好,不良反应轻微,未发现肝肾损坏、异常结石钙化等严重并发症,仅 2 例出现胃肠道反应、3 例皮疹,停药后症状很快缓解。

综上所述,笔者认为骨化三醇联合仙灵骨葆是治疗原发骨质疏松症的一种有效、方便的治疗方案,值得临床采纳推广。当然,本研究尚存在样本略小,观察周期仍较短的局限性,尚待进一步完善。

参考文献

- 1 T6th E, Csopor E, Meszros S, *et al*. The effect of intranasal Alendronate therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures—an open label study [J]. *Bone*, 2005, 36 (1): 47–51
- 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(3): 5–6
- 3 李征宇, 刘建, 孟国林, 等. 不同给药方案阿仑膦酸钠治疗绝经后妇女骨质疏松症 18 个月效果研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(4): 354–357
- 4 张立娟, 张秀珍. 阿仑膦酸钠治疗绝经后妇女骨质疏松症的临床研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2009, 25(8): 479–481
- 5 林勇, 李龙英, 熊萍, 等. 阿仑膦酸钠治疗糖尿病并发骨质疏松症的临床研究 [J]. *四川医学*, 2012, 33(8): 1350–1351
- 6 朱赛华, 应丽萍. 阿仑膦酸钠联合骨化三醇治疗绝经后妇女骨质疏松症的疗效观察 [J]. *现代实用医学*, 2011, 23(4): 442
- 7 余武, 李敬会, 余国英. 阿仑膦酸钠针剂联合仙灵骨葆胶囊对高龄男性老年骨质疏松症患者骨密度的影响 [J]. *广东医学*, 2012, 33 (9): 1323
- 8 张秀珍, 韩峻峰, 钱国峰, 等. 仙灵骨葆对 PMO 骨密度及 IL-6、TNF- α 、IGF-I 的影响 [J]. *骨质疏松杂志*, 2004, 10(2): 92
- 9 陈倩, 王会中, 高德禄. 血液中骨代谢生化指标在老年性骨质疏松症中的应用价值 [J]. *中国医刊*, 2012, 47(3): 24–27
- 10 吴文, 李东风, 智喜梅, 等. 仙灵骨葆对绝经后妇女骨质疏松的防治作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2005, 22(3): 191–192

(收稿日期: 2013-10-18)

(修回日期: 2013-11-14)