

杜仲颗粒与鲑降钙素注射液联合常规疗法 治疗原发性骨质疏松症临床观察

王小华

绍兴市立医院老年内科, 浙江 绍兴 312000

[摘要] 目的: 观察在常规西医疗法基础上予杜仲颗粒联合鲑降钙素注射液治疗原发性骨质疏松症 (POP) 肝肾不足证的疗效。方法: 选取 116 例 POP 肝肾不足证患者, 随机分为对照组和治疗组各 58 例。2 组均予调整生活方式、适量运动等常规干预, 对照组口服碳酸钙 D₃ 片与阿仑膦酸钠片, 治疗组在对照组基础上予杜仲颗粒联合鲑降钙素注射液治疗。2 组疗程均为 6 月。比较 2 组患者治疗前后的肝肾不足证症状评分、骨密度 (BMD)、血清中骨硬化蛋白 (SOST) 和 Dickkopf-1 (DKK-1) 水平, 评价治疗后的临床疗效。结果: 治疗组总有效率为 96.55%, 高于对照组 (82.76%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组腰脊疼痛、步履艰难、目眩、酸软少力评分均较治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗组各项评分均低于对照组 ($P < 0.01$)。2 组腰椎正位 (L₂₋₄) 和右股骨颈的 BMD 均较治疗前升高 ($P < 0.01$), 治疗组 2 项 BMD 值均高于对照组 ($P < 0.01$)。2 组血清中 SOST 和 DKK-1 水平均较治疗前下降 ($P < 0.01$), 治疗组 2 项指标水平均低于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 在常规西医疗法基础上予杜仲颗粒联合鲑降钙素注射液治疗 POP 肝肾不足证疗效确切, 可有效改善患者的临床症状、促进骨形成, 降低患者血清中的 SOST 和 DKK-1 水平可能是其疗效途径之一, 值得进一步探讨。

[关键词] 原发性骨质疏松症 (POP); 肝肾不足证; 中西医结合疗法; 杜仲颗粒; 鲑降钙素注射液; 骨密度 (BMD); 骨硬化蛋白 (SOST); Dickkopf-1 (DKK-1)

[中图分类号] R681 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2018) 04-0113-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.04.030

Clinical Observation of Duzhong Granules and Calcitonin Salmon Injection Combined with Routine Therapy for Primary Osteoporosis

WANG Xiaohua

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect of Duzhong granules combined with calcitonin salmon injection on the basis of routine western therapy for primary osteoporosis (POP) with liver and kidney deficiency syndrome. **Methods:** Selected 116 cases of patients with liver and kidney deficiency syndrome and divided them into the control group and the treatment group randomly, 58 cases in each group. Both groups received routine intervention of adjusting lifestyle and taking moderate exercise. The control group received calcium carbonate and vitamin D₃ tablets and alendronate sodium tablets orally for treatment, while the treatment group additionally received Duzhong granules combined with calcitonin salmon injection based on the treatment of the control group. Both groups received treatment for 6 months. Compared changes of symptom scores of liver and kidney deficiency syndrome and levels of bone mineral density (BMD), and sclerostin (SOST) and Dickkopf-1 (DKK-1) in serum of patients in both groups before and after treatment. Evaluated the clinical effect after treatment. **Results:** The total effective rate was 96.55% in the treatment group, being higher than that in the control group which was 82.76%, the difference being significant ($P < 0.05$). Scores of pain in lumbar and spine, difficulty in walking, dizziness, soreness and weakness as well as myasthenia in both groups were all decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$). Each scores above in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). The BMD value of anterior position of lumbar spine (L₂₋₄) and right neck of femur in both groups was all increased when compared with that before treatment ($P < 0.01$). The two BMD value in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.01$). Levels of

[收稿日期] 2018-01-03

[作者简介] 王小华 (1979-), 男, 主治医师, 主要从事老年内科疾病诊治工作。

SOST and DKK-1 in serum in both groups were all decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$). Levels of the above two indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The therapy of Duzhong granules combined with calcitonin salmon injection on the basis of routine western therapy has definite curative effect in treating POP with liver and kidney deficiency syndrome, which can effectively improve clinical symptoms and promote bone formation of patients. Reducing the levels of SOST and DKK-1 in serum of patients probably is one of the therapeutic approaches, which is worthy of further discussion.

Keywords: Primary osteoporosis(POP); Liver and kidney deficiency syndrome; Integrated Chinese and western medicine therapy; Duzhong granules; Calcitonin salmon injection; Bone mineral density(BMD); Sclerostin(SOST); Dickkopf-1(DKK-1)

原发性骨质疏松症(Primary osteoporosis, POP)是骨科常见病。据报道,在我国范围内,60岁以上骨质疏松症患者为2900万人左右,50岁以上人群骨折总患病率为26.6%^[1]。POP的主要病理表现为骨量低下、骨微结构损坏,增加了骨的脆性,导致骨折易发生。现代医学治疗POP主要采用骨吸收抑制剂和骨形成促进剂,如雌激素、降钙素等,有一定临床疗效,但存在不良反应较多、远期疗效不确定以及一些药物对老年人不适用等缺点^[2-3]。POP属中医学骨痿、骨痹等疾病范畴,多由肝肾不足、筋骨失养所致^[4]。杜仲颗粒由杜仲、杜仲叶组成,具有补肝肾、强筋骨等功效,对防治POP性腰背疼痛效果明显^[5]。降钙素可抑制骨吸收,是临床治疗POP的常用药^[6]。本研究在常规西医疗法基础上采用杜仲颗粒和鲑降钙素注射液治疗肝肾不足型POP,收效明显,现总结报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年1月—2017年3月在本院就诊的POP患者,共116例,按照随机数字表法分为对照组和治疗组各58例。对照组男19例,女39例;年龄55~69岁,平均(62.79±7.51)岁;病程1.5~5年,平均(2.17±0.24)年;平均体重(60.75±6.82)kg;平均身高(1.65±0.21)cm。治疗组男17例,女41例;年龄59~70岁,平均(62.35±7.44)岁;病程1~5年,平均(2.26±0.26)年;平均体重(60.36±6.76)kg;平均身高(1.64±0.18)cm。2组临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 依据《中国人骨质疏松症建议诊断标准专家共识(第三稿·2014版)》^[7]拟定POP诊断标准:①周身痛,以腰背部疼痛为主,逐渐加重;②多伴脊柱后突畸形;③骨密度(BMD)≤-2.5SD。

1.3 辨证标准 依据《中药新药临床研究指导原则

(试行)》^[8]拟定肝肾不足证辨证标准。主症:腰脊疼痛,膝软少力,患部痿软微热。次症:手足心热,不能持重,失眠多梦,男子遗精,女子经少或闭经,眩晕耳鸣,舌质偏红或淡、少苔,脉细数。

1.4 纳入标准 符合POP诊断标准,辨证属肝肾不足证;年龄50~70岁,男女不限;1月内未采取相关治疗;心、肝、肾等脏器无严重功能异常;首次确诊者;患者知情,且签署知情协议书。

1.5 排除标准 继发性POP者;伴轻度骨折者;对所用药品过敏者;伴严重干扰骨代谢疾病者;长期应用激素治疗者;伴残疾、畸形者。

2 治疗方法

2.1 基础治疗 依据《原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)》^[9]拟定疗法。调整生活方式:包括避免嗜烟、酗酒,慎用影响骨代谢的药物,均衡膳食,摄入富含钙、低盐以及适量蛋白质的食物,适量户外活动,适当进行骨骼肌力量和协调性锻炼、康复训练等;补充骨健康基本钙物质。

2.2 对照组 碳酸钙D₃片(惠氏制药有限公司),每次口服1片,每天1次;阿仑膦酸钠片(厦门华澄制药有限公司),每次口服70mg,每周1次。

2.3 治疗组 在对照组用药基础上予杜仲颗粒(贵州圣济堂制药有限公司),开水冲服,每次1袋,每天2次;鲑降钙素注射液(昆明积大制药股份有限公司),皮下或肌肉注射,每次10~20μg,每天1次。

2组疗程均为6月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①肝肾不足证症状评分:依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中骨质疏松症状分级量化标准,评价患者治疗前后的腰脊疼痛、酸软少力、步履艰难、目眩,按症状分级记分为无(0分)、轻度(1分)、中度(2分)和重度(4分)。②BMD:使用

DPX-MD型测量仪在治疗前后测定腰椎正位(L₂₋₄)和右股骨颈的BMD,重复3次,均值为最终结果。③血清中骨硬化蛋白(SOST)和Dickkopf-1(DKK-1)水平:早晨空腹状况下经肘静脉采血约3 mL,常规离心,分离血清存于-20℃,应用酶联免疫吸附法测定。

3.2 统计学方法 使用SPSS18.0软件包进行数据分析。计量数据符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对t检验,组间比较采用独立样本t检验;计数资料以 χ^2 检验进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]拟定。显效:疼痛基本消失,BMD增加,70%≤中医证候积分减少<95%。有效:疼痛明显缓解,BMD未见减少,30%≤中医证候积分减少<70%。无效:疼痛和BMD未见改善,中医证候积分减少<30%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率为96.55%,高于对照组(82.76%),差异有统计学意义($\chi^2=5.95, P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	58	19	29	10	82.76
治疗组	58	27	29	2	96.55 ^①

与对照组比较,① $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后肝肾不足证症状评分比较 见表2。治疗后,2组腰脊疼痛、目眩、步履艰难、酸软少力评分均较治疗前下降($P < 0.01$),治疗组各项评分均低于对照组($P < 0.01$)。

表2 2组治疗前后肝肾不足证症状评分比较($\bar{x} \pm s, n=58$) 分

组别	时间	腰脊疼痛	目眩	步履艰难	酸软少力
对照组	治疗前	3.21±0.34	3.14±0.33	3.18±0.34	3.06±0.32
	治疗后	1.82±0.21 ^①	1.80±0.21 ^①	1.83±0.20 ^①	1.78±0.19 ^①
治疗组	治疗前	3.15±0.35	3.09±0.35	3.24±0.36	3.01±0.33
	治疗后	0.81±0.10 ^②	0.78±0.09 ^②	0.85±0.10 ^②	0.75±0.09 ^②

与本组治疗前比较,① $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.01$

4.4 2组治疗前后BMD比较 见表3。治疗后,2组腰椎正位(L₂₋₄)和右股骨颈的BMD均较治疗前升高($P < 0.01$),治疗组2项BMD值均高于对照组($P < 0.01$)。

表3 2组治疗前后BMD比较($\bar{x} \pm s$) g/cm³

组别	n	时间	腰椎正位(L ₂₋₄)	右股骨颈
对照组	58	治疗前	0.679±0.080	0.617±0.071
	58	治疗后	0.720±0.085 ^①	0.653±0.075 ^①
治疗组	58	治疗前	0.682±0.085	0.615±0.072
	58	治疗后	0.757±0.089 ^②	0.671±0.081 ^②

与本组治疗前比较,① $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.01$

4.5 2组治疗前后血清中SOST和DKK-1水平比较 见表4。治疗后,2组血清中SOST和DKK-1水平均较治疗前下降($P < 0.01$),治疗组2项指标水平均低于对照组($P < 0.01$)。

表4 2组治疗前后血清中SOST和DKK-1水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	SOST(ng/mL)	DKK-1(μg/mL)
对照组	58	治疗前	22.44±2.60	2.99±0.34
	58	治疗后	18.01±2.26 ^①	1.85±0.23 ^①
治疗组	58	治疗前	22.58±2.76	2.92±0.33
	58	治疗后	14.25±1.86 ^②	1.31±0.15 ^②

与本组治疗前比较,① $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,② $P < 0.01$

5 讨论

POP多从肝肾论治。《医经精义》曰:“肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者,肾之所合也;髓者,肾精所生,精足则髓足;髓在骨内,髓足者则骨强。”若肾中精血亏虚,精不充髓,骨髓化生无源,骨枯髓空,则易引起骨骼软弱不坚、腰脊屈曲短缩、下肢难以负重、骨质疏松。《景岳全书·痿论》载:“肾者,水脏也,今水不胜火,则骨枯而髓虚,故足不任身,发为骨痿。”肝藏血,肾藏精,精血互化,肝肾同源。《素问·痿论》云:“肝主身之筋膜。”肝主筋、束骨利关节,与肢体运动有关,肝之气血充盛,筋膜得其所养,则筋力强健,运动灵活。故POP多由肾精亏虚、肝血不足等所致,故当以补肝肾、益精血、壮筋骨为治则。

杜仲颗粒由杜仲、杜仲叶组成,有补肝肾、强筋骨、安胎、降血压等功效,常用于治疗肾虚腰痛、高血压病、先兆流产以及胎动不安等病症^[10]。杜仲味甘,性温,可补肝肾、强筋骨、调理冲任、固经安胎。杜仲叶微辛、性温,可补肝肾、强筋骨。研究证实,杜仲颗粒可减轻POP患者的疼痛,提高BMD与体内的骨钙素、骨碱性磷酸酶、碱性磷酸酶水平^[3]。

降钙素是由甲状腺滤泡旁细胞分泌的一种多肽激素,可抑制破骨细胞活性和骨吸收,改善钙平衡,减慢骨量丢失,同时也可改善神经组织血供和神经细胞的营养状态,扩张硬膜外软组织血管,减轻局部水肿,以及抑制前列腺素合成而发挥抗炎镇痛的效果^[6,11]。采用碳酸钙 D₃ 片与阿仑膦酸钠片治疗骨质疏松症可取得一定的效果,但整体疗效较低,同时药物存在的胃肠不适等不良反应,会影响患者的依从性与药物的使用期限、治疗效果。

本研究结果显示,治疗组总有效率高于对照组,提示加用杜仲颗粒联合鲑降钙素注射液治疗肝肾不足型 POP 疗效更佳。治疗组腰脊疼痛、目眩、步履艰难、酸软少力评分均低于对照组,提示加用杜仲颗粒联合鲑降钙素注射液可有效改善患者的临床症状。治疗组腰椎正位(L₂₋₄)和右股骨颈的 BMD 均高于对照组,提示加用杜仲颗粒联合鲑降钙素注射液可促进骨形成。

SOST 是由骨细胞分泌的糖蛋白,是一种抑制成骨细胞形成的重要负性调节骨量因子,其经 LRP5/6 干扰 Wnt 信号通路的传递,对成骨细胞的分化有抑制作用,同时可促进成骨细胞凋亡。有文献报道,抑制 SOST 对骨质疏松症状具有缓解效果^[12]。DKK-1 是富半胱氨酸蛋白家族成员,可抑制骨形成的 Wnt 信号通路,对成骨细胞的分化有抑制或阻断作用,从而破坏骨的形成^[13]。本研究结果显示,治疗组血清中 SOST 和 DKK-1 水平均低于对照组,提示加用杜仲颗粒和鲑降钙素注射液治疗可进一步降低患者血清中的 SOST 和 DKK-1 水平,促进骨形成,对 POP 发挥治疗作用。

综上所述,在常规西医疗法基础上予杜仲颗粒联合鲑降钙素注射液治疗 POP 肝肾不足证疗效确切,可有效改善患者的临床症状、促进骨形成,降低血清中的 SOST 和 DKK-1 水平可能是其疗效途径之一,值得进一步探讨。

[参考文献]

[1] 林诗富,潘富文,刘英杰,等. 补肾健骨方治疗原发性

骨质疏松症 50 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(18): 192-195.

[2] Das S, Crockett JC. Osteoporosis: a current view of pharmacological prevention and treatment[J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 31(7): 435-448.

[3] 马少华, 马勇. 中药治疗原发性骨质疏松症效应机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(12): 1490-1494.

[4] 段广珍, 唐震, 孔双, 等. 肾骨胶囊治疗肝肾不足证原发性骨质疏松症临床试验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(3): 107-110.

[5] 张贤, 蔡建平, 汤建华, 等. 杜仲颗粒剂治疗原发性骨质疏松性腰背痛临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(10): 8-9.

[6] 李德梅, 蔡莉莉, 李丽娜, 等. 补肾壮骨方联合鲑降钙素治疗老年骨质疏松症临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(3): 21-23.

[7] 中国老年学会骨质疏松委员会, 骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 356-359.

[9] 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.

[10] 刘敏, 何叶. 黄体酮联合杜仲颗粒治疗妊娠期黄体不足致先兆流产的疗效研究[J]. 陕西中医, 2017, 38(2): 226-227.

[11] 龚兆阳, 吴春雷, 胡思进. 中药熏洗配合鲑降钙素针剂治疗腰椎管狭窄症的临床观察[J]. 海峡药学, 2013, 25(11): 133-134.

[12] Semenov M, Tamai K, He X. SOST is a ligand for LRP5/ LRP6 and a Wnt signaling inhibitor[J]. J Biol Chem, 2005, 280(29): 26770-26775.

[13] Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, et al. Sclerostin and DKK1 in postmenopausal osteoporosis treated with denosumab[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(11): 2259-2263.

(责任编辑: 吴凌)