

仙灵骨松胶囊防治糖皮质激素诱发 骨质疏松症的临床观察

李志英¹ 刘保国² 李显平²

摘要 目的:研究仙灵骨松胶囊和福善美(阿仑膦酸钠)防治糖皮质激素(GC)诱发的骨质疏松症(OP)的作用,并对其临床疗效、副作用进行比较。方法:选择需长期服用GC的患者,随机分为治疗组(治疗1组及治疗2组)和预防组(预防1组及预防2组),分别给予仙灵骨松胶囊和福善美口服,观察治疗前后骨密度(BMD)、骨代谢相关指标的变化及副作用等。结果:治疗1组、治疗2组患者治疗后腰椎及股骨近端的骨密度均较治疗前明显提高($P < 0.05$),血骨钙素(BGP)、尿吡啶啉(U-PYD)/Cr、尿脱氧吡啶啉(U-DPD)/Cr较治疗前显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而血钙、血磷的变化不明显($P > 0.05$);预防1组、预防2组患者用药后腰椎及股骨近端的骨密度、血BGP均较治疗前有所提高,U-PYD/Cr、U-DPD/Cr有所下降,但差异无显著性($P > 0.05$),血钙、血磷的变化亦不明显($P > 0.05$)。结论:两种药物在防治GC所致OP方面均有很好的临床效果,但仙灵骨松胶囊疗效更为显著且副作用小。

主题词 糖皮质激素类/副作用 骨质疏松/中医药疗法 @仙灵骨松胶囊

Clinical Observation on Xianling Gusong Capsules for Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

Li Zhiying¹, Liu Baoguo², Li Xianping²

(1. Medical College of Hebei College of Engineering, Hebei 056029; 2. Affiliated Hospital of Hebei College of Engineering)

Objective: To observe effect of Xianling Gusong Capsules and Fosamax in prevention and treatment of osteoporosis(OP) induced by glucocorticoid(GC), and to compare their clinical therapeutic effects and adverse effects. **Methods:** The patients needing long-term administration of GC were randomly divided into treatment group I, treatment group II, prevention group I, and prevention group II, and they were treated with oral administration of Xianling Gusong Capsules and Fosamax, respectively. Bone mineral density(BMD), indexes of bone metabolism before and after treatment and adverse effects were investigated. **Results:** In the two treatment groups, BMD of L₂₋₄ and neck of femur significantly increased($P < 0.05$), and BGP, urinary pyridinoline(U-PYD)/creatinine(Cr) and urinary deoxy-pyridinoline(U-DPD)/Cr significantly decreased after treatment($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Blood Ca and P did not have significant change($P > 0.05$). In the prevention groups, after treatment, BMD of L₂₋₄ and neck of femur, BGP, U-PYD/Cr, U-DPD/Cr, and blood Ca and P levels did not significant changes($P > 0.05$). **Conclusion:** Both Xianling Gusong Capsules and Fosamax have clinical effects in prevention and treatment of GC-induced osteoporosis, but Xianling Gusong Capsules has more remarkable therapeutic effect and less adverse effects.

Key Words Glucocorticoids/adverse effects; Osteoporosis/TCM therapy; @Xianling Gusong Capsules

骨质疏松症(OP)是以骨量减少、骨微结构退变和骨脆性增加为主要病理特征的一类慢性骨代谢疾病。长期大剂量应用糖皮质激素(GC)是诱发OP的主要因素之一,尽管停药后可有一定恢复,但对于一些需长期应用GC的患者仍十分棘手。目前防治OP的药物以西药为主,如雌激素、降钙素等,但价格昂贵且副作用多,不能持久应用。近年来中药防治OP已显示出安全、有效的优势,故本研究主要采用补肾健脾中药仙灵骨松胶囊防治GC诱发OP,通过观察患者骨密度及骨代谢相关指标的变化评价其效果。

1 临床资料

参照《实用内科学》有关诊断标准^[1],选择1999年

10月~2004年12月河北工程学院附属医院门诊和住院因患系统性红斑狼疮(SLE)、皮炎、类风湿性关节炎、肾病综合征等需长期应用GC治疗的患者90例,其中SLE 36例、皮炎19例、类风湿性关节炎17例、肾病综合征18例,年龄18~51岁,平均(36 ± 6.4)岁,应用GC时间0~50个月,平均(19.3 ± 11.5)个月。

2 治疗及观察方法

2.1 分组及治疗方法:选择长期服用GC已诱发OP的患者为治疗组53例(符合1999年北京OP诊断标准^[2]),随机分为治疗1组30例,治疗2组23例;同时选择开始应用GC还未发生OP的患者为预防组37例,随机分为预防1组20例,预防2组17例,各组之间临床资料及使用GC情况等差异均无显著性($P > 0.05$),具有可比性。治疗1组和预防1组同时加服仙灵骨松胶囊(组成:淫羊藿200g,仙茅150g,巴戟天200g,人参150g,当归200g,紫河车150g,知母150g,

基金项目:河北省中医药管理局资助项目(05115)

1 河北工程学院医学院中医学教研室,邯郸市丛台区83号(056029)

2 河北工程学院附属医院

收稿日期:2005-06-01;修回日期:2005-09-08

附表 治疗组患者治疗前后骨密度及骨代谢相关指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BMD ($L_2 \sim 4, g/cm^3$)	BMD(股骨近 端, g/cm^3)	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	BGP($\mu g/L$)	U-PYD/Cr	U-DPD/Cr
治疗 1 组	治疗前	30	0.783 $\pm$ 0.118	0.652 $\pm$ 0.09	2.48 $\pm$ 0.21	1.27 $\pm$ 0.12	9.69 $\pm$ 3.89	152.6 $\pm$ 66.1	38.9 $\pm$ 11.5
	治疗后	30	0.826 $\pm$ 0.127*	0.703 $\pm$ 0.108*	2.50 $\pm$ 0.17	1.26 $\pm$ 0.13	6.86 $\pm$ 4.02**	105.2 $\pm$ 42.3**	30.4 $\pm$ 15.6*
治疗 2 组	治疗前	23	0.787 $\pm$ 0.109	0.647 $\pm$ 0.082	2.46 $\pm$ 0.20	1.25 $\pm$ 0.15	10.01 $\pm$ 3.56	154.2 $\pm$ 45.9	39.6 $\pm$ 9.4
	治疗后	23	0.831 $\pm$ 0.119*	0.711 $\pm$ 0.097*	2.49 $\pm$ 0.16	1.25 $\pm$ 0.16	6.91 $\pm$ 3.98**	104.8 $\pm$ 40.7**	30.9 $\pm$ 14.8*

与本组治疗前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

上药 2/3 水煎取液, 1/3 共为细末, 两者混合烘干装零号胶囊备用, 每粒折合生药 3g, 每次 3 粒, 每日 3 次, 疗程 6 个月; 治疗 2 组和预防 2 组同时加服福善美(美国默沙东公司生产) 10mg, 每日 1 次, 疗程 6 个月。

2.2 观察指标及方法: 采用美国 Norland 公司 XR-36 型双能 X 线骨密度仪, 治疗前后对受试者腰椎及股骨近端(包括股骨颈、Ward 三角、大转子) 进行骨矿物质含量(骨密度, BMD) 测定。同时空腹状态下测定患者骨代谢相关指标, 即血钙、磷、骨钙素(BGP)、尿吡啶啉与肌酐比值(U-PYD/Cr)、尿脱氧吡啶啉与肌酐比值(U-DPD/Cr)。

2.3 统计学方法: 数据采用平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 用 SPSS10.0 统计软件分析处理, 组间比较采用 t 检验。

3 治疗结果

3.1 治疗组患者治疗前后骨密度及骨代谢相关指标变化比较: 附表表示, 治疗 1 组、2 组患者治疗后 $L_2 \sim 4$ 、股骨近端的骨密度均较治疗前显著提高($P < 0.05$), 血 BGP、U-PYD/Cr、U-DPD/Cr 则显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而血钙、血磷的变化不明显($P > 0.05$)。治疗后两组各项指标差异均无显著性($P > 0.05$)。

3.2 预防组患者用药前后骨密度及骨代谢相关指标变化比较: 预防组患者用药后 $L_2 \sim 4$ 、股骨近端的骨密度、血 BGP 均较用药前有所提高, U-PYD/Cr、U-DPD/Cr 则有所下降, 但差异无显著性($P > 0.05$), 血钙、血磷的变化亦不明显。疗程结束后预防 1 组与预防 2 组各项指标比较差异均无显著性($P > 0.05$)。

3.3 不良反应: 使用仙灵骨松胶囊与福善美预防、治疗 GC 诱发 OP 的过程中, 均出现不同程度的副作用, 症状主要有腹痛、腹泻、便秘、头痛、恶心、呕吐、溃疡、皮疹等, 其中以消化道症状尤为突出。服用仙灵骨松胶囊的 50 例患者中累计有 36 例出现上述症状, 而服用福善美的 40 例患者中, 出现不良反应者为 58 例次, 可见福善美的不良反应发生率明显高于仙灵骨松胶囊($P < 0.01$)。

4 讨论

GC 是治疗 SLE、皮肤炎等风湿性疾病及其他难

治性疾病的主要药物, 长期、大剂量应用 GC 可导致骨丢失和骨质疏松。多数学者认为 GC 可使骨的形成降低而吸收增加, 由此诱发 OP。研究发现, GC 可抑制原始骨细胞增生和成骨细胞活性, 并抑制胶原生成^[2]和骨钙素的合成^[4], 促进成骨细胞的凋亡, 降低其功能, 使骨形成延迟并减少^[5], 同时增加破骨细胞的生成, 促进破骨细胞的活性, 减少骨形成, 增加骨吸收^[6], 使骨的强度和硬度下降。

低骨量是预测骨折危险性增加的最确切的指标^[7], 患者 BMD 的变化是判断骨质疏松骨丢失率及药物疗效的重要客观依据。BGP 由非增殖期成骨细胞合成与分泌, 是骨形成的特异性标志, 根据其血浓度水平可了解骨转移是否活跃^[8], PYD 主要存在于骨和软骨中, DPD 主要存在于骨和牙齿中, 两者在尿中的浓度不受饮食与运动的影响, 均为骨吸收的特异性标志^[9]。骨成熟后, 骨组织处于破骨细胞对旧骨吸收和成骨细胞形成新骨的动态平衡中, 任何导致骨吸收超过骨形成的因素均可促进骨量减少和骨质疏松的发生, 因此协调骨形成和骨吸收之间的平衡是维持正常骨代谢的重要环节, 机体则通过激素的动态平衡来调节。

本研究发现, 仙灵骨松胶囊和福善美治疗后 BMD 较治疗前显著提高, 骨形成指标血 BGP 和骨吸收指标尿 PYD 和 DPD 均明显下降, 说明两药都可抑制骨吸收和降低骨转换率而减少骨量丢失, 但治疗后两组间各项指标差异无显著性; 预防 1 组、预防 2 组用药后 BMD、血 BGP 均有所提高, U-PYD/Cr、U-DPD/Cr 则有所下降, 但差异无显著性, 用药后两组各项指标比较差异亦无显著性; 治疗前后两组血钙、血磷的变化均不明显, 说明给予仙灵骨松胶囊后不会引起高钙血症。可见, 两种药物在防治 GC 所致 OP 方面均有很好的临床效果, 但仙灵骨松胶囊疗效更为显著且副作用小。

中医学虽无骨质疏松这一病名, 但根据其所述临床症状及发病机理, 与“骨痹”、“骨痿”等的描述颇为相似。肾具有主骨生髓的功能, 髓由肾中精气所化生, 骨有赖于髓的滋养, 肾中精气是否充足, 直接影响骨的生长发育。冲任二脉亦有赖于肾中精气的充养, 冲任之本在肾, 肾中精气亏虚, 精不化血, 则冲任血海匮乏。“天

癸”由肾中精气化生,可促进性腺的发育,主要通过冲任二脉来协调机体的性激素水平,肾—天癸—冲任三个环节中以肾中精气为主导,以天癸来调节,通过冲任的通盛、相资来实施,对骨形成和骨吸收的协调平衡起着重要作用。仙灵骨松胶囊由仙茅、淫羊藿、巴戟天、人参、紫河车、当归、知母等药物组成,《本草备要》记载淫羊藿可“补命门,益精气,坚筋骨”,现代药理学研究证实其可调整卵巢功能及雌激素水平,能延缓和抑制骨吸收并降低骨转换率,减少骨量丢失,阻止骨质疏松的发展,体外实验已证实其对破骨细胞有直接抑制作用^[10],其提取物可以抑制骨髓来源的破骨细胞的分化形成^[11],同时又促进成骨细胞合成分泌碱性磷酸酶和Ⅰ型胶原,促进成骨细胞分化,从而促进骨形成^[12]。巴戟天具有“补肾益精”的功能,人参大补元气、健脾,以资“后天之本”,助气血生化之源,当归补血和血,知母泻相火以协调冲任。全方补肾益精,调和冲任,强筋骨,以维持机体性激素尤其是雌激素的正常水平。仙灵骨松胶囊防治骨质疏松的机制可能是通过对机体的全身性、多环节作用来实现的。

参考文献

- 1 陈灏珠主编. 实用内科学. 北京:人民卫生出版社,1997:1812,2080,2086,2093.
- 2 刘忠厚,杨定焯,朱汉民,等. 中国人原发性骨质疏松症诊断标准(试

行). 中国骨质疏松杂志,1999,5(1):1.

- 3 Kim CH, Cheng SL, Kim GS. Effects of dexamethasone on proliferation, activity, and cytokine secretion of normal human bone marrow stromal cells: possible mechanisms of glucocorticoid-induced bone loss. J Endocrinol, 1999, 162(3): 371~379.
- 4 Sasaki N, Kusano E, Ando Y, et al. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(3): 479~482.
- 5 Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest, 1998, 102(2): 274~282.
- 6 Patschan D, Loddenkemper K, Buttgeriet F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Bone, 2001, 29(6): 498~505.
- 7 Cooper C, Wickham C, Walsh K. Appendicular skeletal status and hip fracture in the elderly: 14-year prospective data. Bone, 1991, 12(5): 361~364.
- 8 De Leo V, Ditto A, la Marca A, et al. Bone mineral density and biochemical marker of bone turnover in peri and postmenopausal women. Calcif Tissue Int, 2000, 66(4): 263~267.
- 9 刘忠厚主编. 骨质疏松学. 北京:科学出版社,1998:219.
- 10 陈坤,于世风,史凤芹,等. 黔岭藿对体外培养的破骨细胞作用的研究. 中国骨质疏松杂志,1996,2(3):59.
- 11 郑洪军,吕振华,胡有谷. 淫羊藿对体外培养破骨细胞的影响. 中华实验外科杂志,2000,17(5):460~461.
- 12 刘素彩,孔德娟,赵京山,等. 淫羊藿甙对大鼠成骨细胞增殖与分化的影响. 中国中医基础医学杂志,2001,7(8):28~30.

 东华原医疗
DONGHUAYUAN MEDICAL

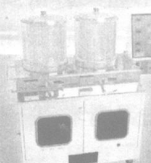
垂询热线: 800-810-0359
ISO9001 质量认证企业

开创科学煎药新领域

20000多家医院、药店、诊所
正在使用



- ▶ 优良的品质
- ▶ 卓越的性价比
- ▶ 完善的售后服务体系
- ▶ 知名品牌 值得信赖



各种包装耗材

北京东华原医疗设备有限责任公司

地址: 北京市中关村昌平科技园区振超路1号

电话: 010-89718013

传真: 010-89715217

邮编: 102206

网址: www.donghuagroup.com

www.cnki.net