

补肾活血中药联合补钙剂治疗老年骨质疏松症 100 例临床研究

张晓君* 聂晶 熊静芳 王青平 孙文丽

(杭州市红十字会医院, 浙江省杭州市环城东路 208 号, 310004)

基金项目: 浙江省中医药优秀青年人才基金项目(2011ZQ016)

* 通讯作者: jun_ping@163.com, 13777877038

[摘要] 目的 评价补肾活血中药联合补钙剂治疗老年男性骨质疏松症(OP)的疗效及其可能作用机制。方法 将老年男性 OP 患者 200 例随机分为治疗组和对照组各 100 例。在口服钙尔奇 D 基础上治疗组给予补肾活血胶囊, 对照组给予阿仑磷酸钠片口服治疗, 疗程为 1 年, 随访 6 个月。观察两组治疗前后不同时间及随访时疼痛积分, 检测腰椎(L2-4)、左髋部骨密度(BMD)及血清 I 型前胶原氨基端前肽(PINP)、 β -I 型胶原羧基端肽(β -CTX), 检测空腹血清白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)。结果 治疗后 6 个月、1 年及随访 6 个月时两组患者疼痛积分较治疗前均明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗后 1 年及随访 6 个月时治疗组疼痛积分低于对照组($P < 0.05$)。治疗 1 年后两组腰椎、左髋部 BMD 较治疗前均提高($P < 0.05$)。治疗组治疗后 1 年及随访 6 个月时 PINP、 β -CTX 均明显改善, 且优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后 1 年两组 IL-1 β 、IL-6 降低, IGF-1 升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗组 IL-6、IGF-1 改善更显著($P < 0.05$)。结论 补肾活血中药联合补钙剂能改善老年男性 OP 患者骨痛症状, 调节 IL-1 β 、IL-6、IGF-1 水平, 改善骨转换, 提高骨密度。

[关键词] 骨质疏松症; 补肾活血; 白细胞介素 1 β ; 白细胞介素 6; 胰岛素样生长因子-1

Clinical Study on Kidney-Supplementing Blood-Quickening Medicinal Combined with Western Medicine for 100 Cases of Senile Osteoporosis

ZHANG Xiaojun, NIE Jing, XIONG Jingfang, WANG Qingping, SUN Wenli

(Hangzhou Red Cross Hospital, Zhejiang Province 310004)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy of kidney-supplementing blood-quickening medicinal for senile osteoporosis and its intervention effect on interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and study on its possible mechanism. **Methods** Two hundred male patients with senile osteoporosis were randomized into the treatment group and control group, with 100 in each. The treatment group was given kidney-supplementing blood-quickening capsule. The control group was given Alendronate Sodium Tablets. Both groups were also given Caltrate D. All the patients were treated for 1 year and followed up for 6 months. The pain integration was observed. The dual-energy X-ray absorptiometry was used to detect the bone mineral density (BMD) of lumbar spine (L2-4) and left hip. The serum procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) and β -I collagen C-terminal peptide (β -CTX) was detected by electrochemiluminescence immunoassay. The serum levels of IL-6, IL-1 β and IGF-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Adverse reactions were monitored in both groups. **Results** The pain integrations were significantly improved in both groups after 6-month and 1-year treatment and 6-month follow-up ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The pain integrations in the treatment group were significantly lower than those in the control group after 1-year treatment and 6-month follow-up ($P < 0.05$). The BMD of lumbar spine (L2-4) and left hip was significantly increased in both groups after 1-year treatment ($P < 0.05$). The PINP and β -CTX was significantly improved in the treatment group after 1-year treatment and 6-month follow-up ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), with a significant difference between groups ($P < 0.05$). The levels of IL-6 and IL-1 β were significantly decreased but IGF-1 level was significantly increased in both groups after 1-year treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), especially IL-6 and IGF-1 in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Kidney-supplementing blood-quickening medicinal can relieve bone pain of osteoporosis in the aging male, regulate the levels of IL-1 β , IL-6 and IGF-1, improve bone turnover and increase bone density without obvious adverse reaction.

Keywords osteoporosis; kidney-supplementing blood-quickening medicinal; interleukin-1 β ; interleukin-6; insulin-like growth factor-1

随着老龄化时代的到来, 骨质疏松症(OP)已成为世界范围内的一个主要健康问题^[1]。男性 OP 发病人数逐年增多, 骨质疏松对老年男性的生活质量

和生命健康的影响日益突出^[2-3]。我们前期应用补肾活血法治老年男性 OP 患者取得较好疗效^[4-5], 本研究观察补肾活血中药治疗老年男性 OP

的临床疗效及其对白细胞介素-1 β (IL-1 β)、胰岛素生长因子-1(IGF-1)的干预作用,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

OP 诊断及分度标准参照《中国人骨质疏松症建议诊断标准》(第二稿)^[6]。

1.2 纳入标准

符合以上诊断及分度标准;男性且年龄>60岁;临床表现为腰背、下肢疼痛;签署知情同意书。

1.3 排除标准

继发性 OP 患者;其他严重疾病干扰骨代谢者;3 个月内使用过其他影响骨代谢药物者;心、肝、肾等重要脏器功能衰竭者。

1.4 一般资料

200 例原发性 OP 患者均来自 2011 年 6 月至 2012 年 12 月杭州市红十字会医院,采用随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 100 例,年龄 62~89 岁,平均(78.42 $\pm$ 9.38)岁;病程 10 个月~11 年,平均(6.44 $\pm$ 3.32)年;中度 78 例,重度 22 例。对照组 100 例,年龄 61~90 岁,平均(77.98 $\pm$ 10.12)岁;病程 9 个月~11 年,平均(6.49 $\pm$ 6.14)年;中度 83 例,重度 17 例。两组患者年龄、病程、病情等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均予补充钙剂:钙尔奇 D(每片含元素钙 600 mg, VitD3 125U, 惠氏百药制药有限公司,批号:130221)1 片,每日 1 次,口服。

治疗组给予补肾活血胶囊。组成:淫羊藿 15 g, 杜仲 15 g, 续断 15 g, 鹿角胶 15 g, 熟地黄 30 g, 山萸肉 20 g, 菟丝子 20 g, 牛膝 15 g, 黄芪 30 g, 山药 30 g, 当归 12 g, 延胡索 12 g, 红花 12 g 等。由杭州市红十字会医院药剂科提供,每粒含生药 4 g,每次 4 粒,每天 3 次。

对照组给予阿仑膦酸钠片(商品名:福善美,杭州默沙东制药有限公司,规格:70 mg/片,批号:120511),每次 70 mg,每周 1 次,清晨 300 ml 温开水送服,30 min 后进食。

两组患者疗程均为 1 年,治疗结束后 6 个月随访。两组治疗期间禁用其他抗骨质疏松药物及影响骨代谢药物。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 临床症状 治疗前及治疗 6 个月后、1 年后

及治疗结束 6 个月随访时记录两组患者腰背、下肢疼痛变化情况,计分参照文献^[7]拟定:1~3 度计 2 分,4~6 度计 4 分,7~9 度计 6 分。

2.2.2 骨密度(BMD)检测 治疗前后及随访时双能 X 线吸收法(DEXA)^[8]测量正位腰椎(L2-4)、左侧髌部(股骨颈、股骨粗隆、Wards 三角)骨密度。仪器: MEDIX90 数字双能 X 线骨密度仪(法国 MEDILINK 公司)。方法:平仰卧位进行腰椎(L2-4)正位骨扫描,双下肢屈膝位扫描左髌部,每次检查前均用腰椎模型进行仪器精密度质控测试,变异系数(CV)为 0.40%(允许范围为 $\pm 1.5\%$)。

2.2.3 骨代谢生化指标 治疗前后及随访时采用电化学发光免疫分析法(ELCIA)^[9-10]检测血清 I 型前胶原氨基端前肽(PINP)、 β -I 型胶原羧基端肽(β -CTX)。Roche 公司 MDDULARANALYT-ICSE170 全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂测定。

2.2.4 细胞因子测定 治疗前后 ELISA 法检测空腹血清白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 、IGF-1;IL-1 β (目录号:DLB50)、IL-6(目录号:HS600B)、IGF-1(目录号:DG100)酶联免疫定量试剂盒均为美国 R&D Systems 公司产品。

2.2.5 不良反应 监测血常规、尿常规及肝功能、肾功能、心电图等。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计分析软件。检验各组资料的正态分布情况,非正态分布资料经自然对数转换后进行分析,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料采用 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。

3 结果

最终完成治疗及随访者共 191 例,脱落 9 例,其中治疗组 4 例,对照组 5 例,脱落病例均为不能坚持服药治疗。

3.1 两组患者治疗前后不同时间及随访时疼痛积分比较

表 1 示,治疗前两组患者疼痛积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个月后、1 年后及随访时两组疼痛积分均较治疗前明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗 1 年及随访时治疗组疼痛积分明显低于同时点对照组($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后不同时间及随访 6 个月时 BMD 及骨代谢指标水平比较

表 2 示,两组患者治疗前各指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗 1 年及随访

表 1 两组患者治疗前后不同时间及随访时疼痛积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 6 个月后	治疗 1 年后	随访时
治疗组	6.58±2.02(100)	4.33±1.92(96)*	1.98±1.23(96)**△	2.65±0.99(96)**△
对照组	6.22±2.13(100)	4.24±2.32(95)*	2.55±1.09(95)**	3.92±1.76(95)*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组同时时间比较,△ $P<0.05$;()内为例数

表 2 两组患者治疗前后不同时间及随访时 BMD 及骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BMD(g/cm ²)		PINP(ng/ml)	β-CTX(ng/L)
			腰椎	左腕关节		
治疗组	治疗前	100	0.704±0.073	0.664±0.122	27.35±8.72	623.84±98.31
	治疗 1 年后	96	0.766±0.169*	0.702±0.073*	46.33±11.30*△	336.32±87.67**
	随访时	96	0.772±0.069*	0.711±0.167*	45.68±9.83*△	339.32±102.55**△
对照组	治疗前	100	0.712±0.060	0.669±0.096	26.94±10.21	619.93±101.55
	治疗 1 年后	95	0.770±0.112*	0.690±0.187*	30.72±8.54	323.76±84.35**
	随访时	95	0.763±0.158*	0.688±0.069*	27.25±10.33	368.91±96.51**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组同时时间比较,△ $P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后 IL-1β、IL-6、IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-1β(pg/ml)	IL-6(pg/ml)	IGF-1(ng/ml)
治疗组	治疗前	100	104.32±36.75	138.62±33.57	94.32±21.42
	治疗 1 年后	96	95.35±19.51*	92.46±20.13**△	167.51±33.40**△
对照组	治疗前	100	105.19±40.24	140.33±36.58	95.22±18.47
	治疗 1 年后	95	89.76±20.37*	116.23±32.10*	105.23±29.51*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗 1 年后比较,△ $P<0.05$

时 BMD 与治疗前比较均明显提高($P<0.05$),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组治疗 1 年及随访时 PINP、β-CTX 均较治疗前明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组治疗 1 年及随访时 β-CTX 较治疗前明显改善($P<0.01$)。治疗组治疗 1 年 PINP、随访时 PINP 和 β-CTX 与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后 IL-1β、IL-6、IGF-1 水平比较

表 3 示,两组患者治疗前 IL-1β、IL-6、IGF-1 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1 年后两组 IL-1β、IL-6 降低,IGF-1 升高,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗组治疗 1 年后 IL-6、IGF-1 与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而 IL-1β 差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.4 不良反应

治疗过程中,对照组出现轻度恶心及食欲下降 9 例,腹胀 5 例,未经特殊处理。两组均未出现其他明显不良反应。

4 讨论

OP 患者病程长,严重者可致骨折,致残致畸,临床治疗棘手^[11-12]。OP 属中医学“骨痿”范畴,骨痿之本在于肾。老年人“久病入络、久病多瘀”,《医林改错》指出“痛不移处”或“诸痹证疼痛”定有瘀血。临床及实验研究也证实肾虚、血瘀与 OP 发生、发展

及疼痛症状的发生密切相关^[13-14]。

本方着重补肾填精益髓、活血通络止痛,方中淫羊藿、杜仲、菟丝子、鹿角胶等温肾阳补肾气;熟地黄、山萸肉等滋肾阴填精髓;红花、延胡索、牛膝等化瘀通络止痛;黄芪健脾补气,并助气旺而血行,使诸药补而不滞。熟地黄可加强肾小球系膜细胞促进成骨细胞增殖和分泌碱性磷酸酶、骨桥蛋白的功能^[15]。熟地黄、淫羊藿、黄芪水煎液可抑制骨吸收,降低骨转换,其含药血清可刺激成骨细胞在体外的增殖与分化增强分泌 I 型胶原的能力^[16-17]。牛膝、红花、菟丝子等具有一定的植物雌激素作用^[18]。研究显示,补肾健脾活血方能上调成骨细胞抗凋亡和增殖基因,上调成骨基因和胶原基因,抑制破骨细胞增殖基因,重塑骨重建基因表达良性平衡^[19]。

IL-6 是骨吸收的重要启动因子,可以刺激破骨细胞的增殖和功能表达,血中 IL-6 水平随增龄而增高,在 OP 患者中显著升高,与骨密度明显相关^[20]。IL-1、IL-6 等细胞因子在慢性痛的调控中具有重要作用,参与神经病理性疼痛的产生和维持^[21];IL-6 升高的程度与疼痛密切相关,激活神经元上的 IL-6 受体可提高神经元兴奋性,产生中枢敏化,导致痛阈降低^[22]。IGF-1 是骨形成与骨吸收之间重要的联系因子,可以加强胶原蛋白表达,分泌碱性磷酸酶(AKP)和骨钙素(BGP),同时抑制间质中胶原酶转

录,减少骨胶原降解,维持骨量^[23]。研究显示,老年男性骨密度降低与 IGF-1 水平降低及 IL-1、IL-6 增加等密切相关^[24]。PINP 是 I 型前胶原蛋白在特异性蛋白水解酶作用下分离出的特异性产物,按 I 型胶原合成的 1:1 比例释放入血,可反映成骨细胞的活性和骨形成速率,是骨形成标志物^[9-10]。β-CTX 和 PINP 国际骨质疏松基金会 (IOF) 推荐的敏感性较好的骨转换生化标志物^[8]。骨转换标志物的测定不仅可了解骨代谢状况、识别骨质疏松发生的风险,同时可监测骨质疏松的治疗效果。

本研究结果显示,治疗组治疗后疼痛症状明显缓解,且优于对照组 ($P < 0.05$),PINP 水平升高,β-CTX 水平降低 ($P < 0.05$),骨代谢改善,骨密度较治疗前提高,同时 IL-1、IL-6 呈下降趋势,IGF-1 水平提高 ($P < 0.05$),停药随访 6 个月时,各指标仍维持稳定。提示中医药通过改善老年患者肝肾亏虚、瘀血阻滞的病理状态,发挥持续性作用,治疗 OP 疗效确切,尤其对于改善老年男性患者腰背、下肢疼痛具有优势,与阿仑膦酸钠片比较,疗效更具持久性。其治疗机制可能与调节 IL-1β、IL-6、IGF-1 等细胞因子水平,改善骨重建微环境,改善老年男性 OP 患者的骨重建相关。

参考文献

- [1]Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics[J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6(2):99-105.
- [2]Haney EM, Bliziotes MM. Male osteoporosis: new insights in an understudied disease[J]. Curr Opin Rheumatol, 2008, 20(4):423-428.
- [3]Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men[J]. Endocrinol Metab Clin N Am, 2007, 36(2):399-419.
- [4]张晓君,何炳荣,聂晶. 补肾活血胶囊治疗老年男性骨质疏松症临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(2):307-311.
- [5]张晓君,聂晶. 补肾活血胶囊治疗高龄男性骨质疏松症疼痛的临床观察[J]. 药学进展, 2009, 33(6):274-278.
- [6]刘忠厚,杨一焯,朱汉民,等. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1):1-3.
- [7]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, 2002:358.
- [8]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疗指南(2011 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1):2-15.
- [9]Hari-Kumar KV, Muthukrishnan J, Verma A, et al. Correlation between bone markers and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis[J]. Endocr Pract, 2008, 14(9):1102-1107.
- [10]Kiryow E, Kaminiski G. Place of biochemical markers of bone turnover in guidelines for diagnosis and treatment of osteoporosis [J]. Pol Merkur Lekarski, 2008, 25(148):386-389.
- [11]Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures[J]. Osteoporos Int, 2006, 17(12):1726-1733.
- [12]韦庆. 益肾强骨汤治疗老年性骨质疏松疼痛 40 例小结[J]. 中医药导报, 2012, 18(4):93-94.
- [13]Uchio Y, Ochi M, Adachi N, et al. Intraosseous hypertension and venous congestion in osteonecrosis of the knee[J]. Clin Orthop, 2001, 384(3):217-223.
- [14]谢晋军,周贞学. 活血补肾强骨固疏汤联合鹿瓜多肽注射液治疗老年骨质疏松患者 90 例[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(12):2308-2309.
- [15]吴锋,林日阳,何立群. 经熟地鳖甲煎剂含药血清培养的肾系膜细胞对成骨细胞增殖和分化的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2012, 33(3):374-377.
- [16]邢国胜. 四味中药对去卵巢大鼠骨质疏松及体外对成骨细胞增殖与分化影响的实验研究[D]. 天津:天津医科大学, 2005.
- [17]郭海玲,王翔,徐宇,等. 黄芪调控体外培养大鼠成骨细胞 I 型胶原蛋白的表达[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(7):1257-1261.
- [18]牛建昭,赵丕文,王继峰,等. 补骨脂等 5 种中药植物雌激素活性的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(10):676-681.
- [19]陈希,梁祖建,邵敏,等. 补肾健脾活血方对骨质疏松症信号转导基因表达的调控作用[J]. 新中医, 2008, 40(3):60-62.
- [20]罗南萍,李金花,王瑞山,等. IL-4、IL-6、IL-10 及骨代谢指标与老年男性骨质疏松症的关系[J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(1):32-33.
- [21]Warkins LR, Maier SF. Beyond nervous: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states[J]. Physiol Rev, 2002, 82(4):981-1011.
- [22]Lee KM, Jeon SM, Cho HJ. Tumor necrosis factor receptor I induces interleukin-6 up regulation through NF-κB in a rat neuropathic pain model[J]. Eur J Pain, 2009, 13(8):794-806.
- [23]Joseph F, Ahmad AM, UI-Haq M, et al. Effects of growth hormone administration on bone mineral metabolism, parathyroid hormone sensitivity and parathyroid hormone secretory rhythm in postmenopausal women with established osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(5):721-729.
- [24]Agnusdei D, Gentilella R. GH and IGF-1 therapeutic agents for osteoporosis[J]. J Endocrinol Invest, 2005, 28(8 Suppl):32-36.

(收稿日期:2013-05-07;修回日期:2013-07-01)

[编辑:叶晨]