

· 临床研究 ·

强骨胶囊治疗骨质疏松早期骨量减少的临床观察

Clinical observation on treatment for osteopenia at the earlier period of osteoporosis with Strong Bone capsule

王和鸣¹ 田金洲² 彭淑莲³ 沈霖⁴ 吴育宁⁴ 林炳辉¹ 葛继荣¹

WANG Heming, TIAN Jinzhou, PENG Shulian, SHEN Lin, WU Yuhing, LIN Binghui, GE Jirong

【关键词】 骨质疏松; 黄酮类 【Key words】 Osteoporosis; Flavones

强骨胶囊是中国中医研究院西苑医院与岐黄药业科技投资有限责任公司共同开发研制的治疗原发性骨质疏松症(肾阳虚证)的中药二类新药。根据国家药品监督管理局 1998XL-131 批文,由福建省中医药研究院主持进行强骨胶囊治疗骨质疏松早期骨量减少(肾阳虚证)临床试验,评价强骨胶囊的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 骨质疏松早期骨量减少患者共 121 例,强骨胶囊试验组 61 例,骨松宝颗粒对照组 60 例。平均年龄:试验组(60.95±4.63)岁,对照组(61.03±5.25)岁。性别:试验组男 11 例,女 50 例;对照组男 13 例,女 47 例。病程:试验组(5.87±4.11)年,对照组(5.03±5.33)年。骨痛病情程度:试验组轻度 10 例,中度 47 例,重度 4 例;对照组轻度 8 例,中度 48 例,重度 4 例。中医证候病情:试验组轻度 22 例,中度 26 例,重度 3 例;对照组轻度 22 例,中度 36 例,重度 2 例。骨密度分级:试验组轻度 8 例,中度 14 例,重度 39 例;对照组轻度 9 例,中度 14 例,重度 37 例。一般资料经统计学处理无显著性差异,均为 $P>0.05$,说明两组病例具有可比性。

1.2 病例选择及诊断标准 纳入病例标准、排除病例标准:参照《中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则》^[1]和《中药新药治疗肾阳虚证的临床研究指导原则》^[2]制定。

1.3 腰背四肢疼痛分级评分方法 根据疼痛的程度分为五级:负重后疼痛,记 1 分;活动痛,记 2 分;休息痛,记 3 分;运动受限,记 4 分;服止痛药,记 5 分。每级又分轻、中、重 3 种程度,依次记为 1、2、3 分,最高积分 15 分,无疼痛记 0 分。轻度为偶发,中度为介于轻度和重度之间,重度为持续发作。腰背四肢疼痛:无疼痛 0 分,负重痛 1×(1、2、3)分,活动痛 2×(1、2、3)分,休息痛 3×(1、2、3)分,运动受限 4×(1、2、3)分,服止痛药 5×(1、2、3)分。骨痛病情分级:轻度骨痛为 1 级;中度骨痛为 2 级或 3 级;重度骨痛为 4 级或 5 级。

1.4 中医症状分级及计分方法 参照《中药新药治疗肾阳虚证的临床研究指导原则》制定。下肢无力:无记 0 分;行走 1 000 m 以上,感下肢酸软无力记 2 分;介于两者之间记 4 分;

站立、行走即感下肢酸软无力记 6 分。畏寒肢冷:无记 0 分;手足发冷记 1 分;四肢发冷记 2 分;全身发冷,得温不解记 3 分。下肢抽筋:无记 0 分;偶有抽筋记 1 分;每天有抽筋,但疼痛程度较轻记 2 分;每天有抽筋,但疼痛程度较重记 3 分。目眩:无记 0 分;偶有目眩,但不影响日常生活记 1 分;时有目眩,劳累后加重,影响日常生活记 2 分;动则目眩,甚则晕倒,严重影响日常生活记 3 分。夜尿频多:无记 0 分;每夜尿 1~2 次记 1 分;每夜尿 3~4 次记 2 分;每夜尿 5~6 次记 3 分。舌象:正常记 0 分;舌质淡,舌体胖,边有齿痕,苔白记 1 分。脉象:正常记 0 分;脉沉迟无力记 1 分。中医证候病情分级:轻度,中医证候积分≤9 分;中度,10 分≤中医证候积分≤20 分;重度,中医证候积分≥21 分。

1.5 方法与药物 为多中心治疗,采取双盲双模拟方法。由福建省中医药研究院、北京中医药大学附属东直门医院、北京中医医院、武汉同济医科大学附属协和医院 4 家单位共同完成。试验组:强骨胶囊,每次 1 粒(每粒 0.18 g),每日 3 次,强骨胶囊由四川省中药研究所提供,批号:990101。骨松宝颗粒安慰剂由北京昌平制药厂生产,批号:990423。对照组:骨松宝颗粒,每次 1 袋(每袋 10 g),每日 3 次,骨松宝颗粒由贵州富华药业有限责任公司生产,批准文号:黔卫药准字(1996)第 100079 号,批号:981004。强骨胶囊安慰剂由四川省中药研究所提供,批号:990102。安慰剂的外包装、外观、气味基本与被模拟药相同。

1.6 观测指标 安全性观测:一般项目:血压、心率、心律;血、尿、便常规;心电图、肝功能(GPT)、肾功能(BUN、Cr)。疗效性观测:相关症状及体征,包括中医肾阳虚证、骨质疏松症特有症状及临床体征等。骨密度测量:采用双能 X 线骨密度仪(检查部位:L₂₋₄、股骨颈、股骨粗隆)。血清钙、血清磷、血清碱性磷酸酶及尿羟脯氨酸、尿钙:治疗前后进行检查。X 线骨质改变:治疗前后进行腰椎正位片检查。疗程 3 个月。

1.7 统计处理方法 等级资料用 Ridit 检验,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验。

2 结果

2.1 疗效判定

2.1.1 中医证候体征疗效判定标准 参照《中药新药治疗肾阳虚证的临床研究指导原则》、《中药新药治疗骨质疏松症的

1. 福建省中医药研究院,福建 福州 350003;2. 北京中医药大学附属东直门医院;3. 北京中医医院;4. 武汉同济医科大学附属协和医院

临床研究指导原则》制定。以中医证候积分判定中医证候疗效。疗效指数(n)=[(治疗前积分-治疗后积分)÷治疗前积分]×100%，临床痊愈：肾阳虚的症状、体征消失；疗效指数≥90%。显效：肾阳虚的症状、体征明显改善；70%≤疗效指数<90%。有效：肾阳虚的症状、体征均有好转；30%≤疗效指数<70%。无效：肾阳虚的症状、体征无改善；疗效指数<30%。

2.1.2 骨痛疗效判定标准 临床痊愈：骨痛症状消失。显效：骨痛症状明显好转，积分降低 1 个级别以上。有效：骨痛症状减轻，积分降低 1 度以上，但不足 1 个级别。无效：骨痛症状无改善。

2.1.3 单项症状疗效评定标准 临床痊愈：症状消失。显效：症状明显好转，由+++→+。有效：症状好转，由+++→

++，或++→+。无效：症状无改变，或减轻不明显。

2.1.4 不良反应分级 判定不良反应与药物之间的关系：有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关。

2.1.5 安全性分级 分四级：一级，安全；二级，比较安全；三级，有安全性问题；四级，因严重不良反应中止治疗或安全性指标检查明显异常。

2.2 治疗结果

2.2.1 中医证候疗效(见表 1)

2.2.2 骨痛疗效(见表 2)

2.2.3 骨密度变化(见表 3)

2.2.4 中医症状(见表 4)

2.2.5 中医证候积分(见表 5)

2.2.6 生化检测(见表 6)

表 1 各组患者中医证候疗效比较(例, %)

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	愈显率	总有效率
试验组	61	17 (28.87)	20 (32.79)	21 (34.43)	3 (4.9)	60.66	95.08
对照组	60	5 (8.33)	14 (23.33)	31 (51.67)	10 (16.67)	31.67	83.33

注：愈显率=临床痊愈率+显效率(以下均同)，总有效率=临床痊愈率+显效率+有效率(以下均同)。

试验组与对照组比较：Ridit 分析 $u = 3.4252, P < 0.01$ ，说明强骨胶囊对中医证候的疗效明显优于骨松宝颗粒。

表 2 各组患者骨痛疗效比较(例, %)

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	愈显率	总有效率
试验组	61	23 (37.71)	20 (32.79)	13 (23.31)	5 (8.20)	70.49	91.80
对照组	60	8 (13.33)	21 (35.00)	20 (33.33)	11 (18.33)	48.33	81.67

注：试验组与对照组比较，Ridit 分析： $u = 3.4252, P < 0.01$ ，说明强骨胶囊对中医证候的疗效明显优于骨松宝颗粒。

表 3 各组患者(骨量丢失在 13%~24%之间)治疗前后骨密度值变化比较[BMD(g/cm²)] ($\bar{x} \pm s$)

组别	部位	例数	治疗前	治疗后	差值
试验组	L ₂₋₄	25	0.9310±0.0350	0.9312±0.0507	0.0002±0.0357
对照组		24	0.9351±0.0462	0.9271±0.0544	-0.0080±0.0267
试验组	股骨颈	23	0.7304±0.0244	0.7276±0.0421	-0.0028±0.0372
对照组		28	0.7462±0.0243	0.7495±0.0442	0.0033±0.0286
试验组	股骨粗隆	12	0.5770±0.0335	0.6085±0.0793	0.0315±0.0775
对照组		14	0.5870±0.0283	0.5926±0.0511	0.0056±0.0313

注：试验组与对照组 3 个部位的骨密度变化比较，均为 $P > 0.05$ ，无显著性差异。

表 4 两组患者治疗后中医症状疗效比较

组别	试验组(n=61)						对照组(n=60)						两组比较	
	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)	u	P
下肢无力	37	28	1	8	0	100	45	21	4	11	9	80.00	2.5453	<0.05
畏寒肢冷	39	25	2	7	5	87.18	43	24	3	12	1	90.70	0.4811	>0.05
下肢抽筋	54	51	1	2	0	100	49	33	1	9	6	81.82	2.4681	<0.05
目眩	48	32	1	6	9	81.25	32	12	0	9	11	65.63	2.2383	<0.05
夜尿频多	50	14	1	9	26	48.00	53	13	0	5	35	33.96	1.0509	>0.05

注：说明试验组对下肢无力、下肢抽筋、目眩等症的疗效优于对照组。

表 5 各组患者中医证候积分治疗前后变化比较

组别	例数	治疗前	治疗后	差值	自身比较		组间比较	
		($\bar{x} \pm s$)	($\bar{x} \pm s$)		($\bar{x} \pm s$)	t	P	t
试验组	61	12.53±4.55	3.26±3.18	-9.26±3.46	20.90	<0.001	3.39	<0.01
对照组	60	12.50±5.40	5.57±3.99	-6.93±4.09	13.13	<0.001		

注：由表 5 可见试验组对中医证候的疗效优于对照组。

表 6 各组患者治疗前后血、尿生化检测变化比较

项目	组别	例数	疗前 ($\bar{x} \pm s$)	疗后 ($\bar{x} \pm s$)	差值 ($\bar{x} \pm s$)	自身比较		组间比较	
						t	P	t	P
血碱磷酸酶 (IU/L)	试验组	60	65.09 ± 19.33	73.66 ± 22.39	8.57 ± 18.99	3.44	<0.001	1.18	>0.05
	对照组	60	66.33 ± 17.47	71.31 ± 19.04	4.98 ± 13.38	2.84	<0.05		
血钙 (mmol/L)	试验组	60	2.31 ± 0.14	2.33 ± 0.12	0.02 ± 0.13	1.19	>0.05	0.36	>0.05
	对照组	59	2.29 ± 0.13	2.30 ± 0.13	0.01 ± 0.17	0.45	>0.05		
血磷 (mmol/L)	试验组	60	1.08 ± 7.21	1.09 ± 0.16	0.01 ± 0.19	0.41	>0.05	0.93	>0.05
	对照组	59	1.05 ± 0.13	1.10 ± 0.16	0.04 ± 0.14	2.16	<0.05		
尿钙 (mmol/24 h)	试验组	58	3.40 ± 1.78	3.11 ± 2.56	-0.29 ± 2.29	0.96	>0.05	1.30	>0.05
	对照组	56	3.24 ± 1.60	3.27 ± 1.75	0.03 ± 1.75	0.13	>0.05		
尿羟脯氨酸 (mg/24 h)	试验组	58	14.34 ± 7.24	13.06 ± 8.76	-1.28 ± 11.60	0.84	>0.05	0.97	>0.05
	对照组	57	13.36 ± 7.83	14.21 ± 10.37	0.85 ± 12.05	0.53	>0.05		

由表 6 可见,血清碱性磷酸酶:治疗后各组患者均升高,试验组和对照组患者治疗前后自身变化比较,分别为 $P < 0.001$ 和 $P < 0.05$,有显著性差异;试验组与对照组患者组间变化比较, $P > 0.05$,无显著性差异。血清钙、血清磷、尿钙、尿羟脯氨酸均无显著性差异。

2.2.7 安全性检测 试验组:尿常规:治疗前 3 例患者尿 LEU(++),治疗后 2 例恢复正常,1 例无明显变化;2 例患者尿 RLD(+++),治疗后 1 例恢复正常,1 例无明显变化。GPT:治疗前 1 例患者 GPT 轻度升高,治疗后无明显变化。追问病史,该患者患有脂肪肝,长期服用降脂药物。心电图:治疗前有 12 人异常,分别为左心肥厚劳损、ST-T 改变等,治疗后未见明显变化。对照组:尿常规:治疗前 2 例患者尿 LEU(+++),治疗后恢复正常;2 例 PRO(+),治疗后恢复正常。GPT:60 例患者治疗前均在正常范围,治疗后复查 58 例患者,有 1 人升高,追问病史,该患者在疗程结束时,正感冒、发烧。心电图:治疗前有 19 人异常,分别为:ST-T 改变、左前分支传导阻滞等、房早,治疗后 5 人恢复正常,14 人无明显变化。其它检测均在正常范围。

2.2.8 不良反应 试验组:2 例患者用药后出现轻度便秘,不需要加服通便药物,通过饮食调整可自行缓解。1 例患者出现轻度口干。对照组:1 例患者用药后出现轻度便秘,不需要加服通便药物,通过饮食调整可自行缓解。3 例患者出现轻度口干。1 例患者出现轻度腹泻,可自行缓解。以上患者

均继续服用治疗药物。

3 讨论

强骨胶囊由骨碎补总黄酮组成,具有补肾、壮骨、强筋、活血的功能。据 1995 年版药典记载,骨碎补性味苦温,归肝肾经,具有补肾、壮骨、强筋、活血、续伤的功效。临床试验表明:①强骨胶囊治疗骨质疏松早期骨量减少中医证候总有效率为 95.08%,骨松宝颗粒总有效率为 83.33%,显然,强骨胶囊的疗效明显优于骨松宝颗粒($P < 0.01$)。②强骨胶囊对骨量减少的骨痛总有效率为 91.80%,优于骨松宝颗粒总有效率为 81.67%,且强骨胶囊对患者下肢抽筋、下肢无力、畏寒肢冷、目眩、夜尿频多等症状也有很好的疗效。③强骨胶囊组、骨松宝颗粒组各部位骨密度治疗前后自身比较均无显著性差异,这可能与治疗时间有关。④强骨胶囊组血清碱性磷酸酶治疗后患者均升高,治疗前后自身比较, $P < 0.01$,有非常显著性差异,说明强骨胶囊具有促进成骨样作用,这与强骨胶囊早期研究一致^[3]。⑤临床治疗中强骨胶囊组有个别患者出现轻度便秘和口干及胃脘不适,但均未影响继续服药治疗。

参考文献

- 1 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社, 2002. 356-360.
- 2 谢雁鸣. 强骨胶囊抗维甲酸所致大鼠骨质疏松症的实验研究. 中药新药与临床药理, 1998, 9(4): 217-220.

(收稿:2003-09-01 编辑:李为农)

· 读者·作者·编者 ·

生物力学研究文稿的写作须知

骨伤科生物力学是一门新兴的边缘学科,是力学、物理学、解剖学、生理学等多门学科的交叉学科。由于生物力学等边缘学科的迅速发展,给骨伤的救治,正确、合理、有效地治疗提供可靠的理论依据。为此,本刊专设了“生物力学研究”栏目,为使该栏目文章便于广大读者阅读和理解,要求有关生物力学实验和计算的文章,必须有力学实验模型或力学计算模型(注意说明计算的边界条件和初始条件);并提供有关实验装置原理的示意图或受力分析图。欢迎赐稿。

本刊编辑部