# 基于中医学“治未病”理论研究密骨颗粒治疗骨量减少的多中心临床试验*

许金海[1]，王国栋[1]，叶　洁[1**]，马传凤[1]，夏　烨[1]，沈琪幸[1]，闵鸿祥[1]，梅一南[3]，方娅贝[4]，王生宝[5]，范春兰[6]，王　轶[7]，董　毅[8]，王拥军[1,2]，莫　文[1,2**]，施　杞[1,2]

（1. 上海中医药大学附属龙华医院　上海　200032；2. 上海中医药大学脊柱病研究所　上海　200032；3. 上海市青浦区中医医院　上海　201700；4. 上海市静安区彭浦新村街道社区卫生服务中心　上海　200040；5. 上海市浦东新区上钢社区卫生服务中心　上海　201315；6. 上海市浦东新区南码头社区卫生服务中心　上海　201204；7. 上海市浦东新区洋泾社区卫生服务中心　上海　200135；8. 上海市宝山区大场社区卫生服务中心　上海　201900）

**摘　要：**目的 探讨密骨颗粒治疗骨量减少的有效性及临床应用的安全性。方法 采用实用性随机对照方法，将6家分中心分为试验组和对照组，试验组给予密骨颗粒，对照组给予钙尔奇D，疗程为12个月，治疗前、治疗后6、12月时行骨代谢、骨密度、血常规、肝肾功能等检查，并记录VAS与SF-36评分，观察患者的不良反应。结果 ①两组患者腰椎BMD值治疗前后无变化；试验组髋部BMD在治疗12月时优于对照组（$P<0.05$）。②两组患者骨代谢比较，PTH、β-CTX、BGP、S-Ca与治疗前比较均有上升（$P<0.05$），组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；25-羟维生素D（25-Hydroxyvitamin D，25-OH-D）治疗6、12月均有下降（$P<0.05$）；PINP试验组无变化，对照组在治疗后6、12月均有下降（$P<0.05$）；ALP两组治疗前后均无变化（$P>0.05$）；试验组S-P在治疗后12月时升高（$P<0.05$），对照组无明显变化（$P>0.05$）。③两组患者治疗后6、9、12月腰痛VAS评分均下降（$P<0.05$），组间比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。试验组在治疗9、12月后患者的SF-36PCS及MCS功能评分高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；④两组均未出现严重不良反应。结论 密骨颗粒可以增加髋骨骨量，减少骨量丢失，降低患者躯体疼痛，提高患者的生活质量，并且有较好的安全性。

**关键词：**骨量减少　健腰密骨颗粒　实用性随机对照　临床研究

doi: 10.11842/wst.20180530001　　中图分类号：R2-031　　文献标识码：A

骨质疏松症（osteoporosis，OP）是最常见的骨骼疾病，是一种以骨量低，骨组织微结构损坏，导致骨脆性增加，易发生骨折为特征的全身性骨病。随着社会老龄化问题越来越严重，骨质疏松症病人日益增多，寻

收稿日期：2019-09-18

修回日期：2019-10-19

*　上海市申康项目（16CR3074B）：健腰密骨颗粒治疗骨量减少性腰痛的多中心临床研究，负责人：叶洁；上海市卫计委项目（ZY3-LCPT-1-1003）：上海市骨退行性病中医临床研究基地建设，负责人：莫文；国家自然科学基金委员会（81603635）：芪麝丸调控NF-kB介导COX-2/PGE2信号通路降低根性神经痛的作用机制，负责人：叶洁；上海市科委项目（16401930600）：筋痹颗粒异病同治慢性筋骨病的随机双盲、双模拟、平行对照临床研究，负责人：叶洁；上海市卫计委项目（ZYKC201701003）：骨质疏松症社区-综合医院防治网络的运作与远程互动管理，负责人：莫文；上海市卫计委项目（ZY（2018-2020）-FWTX-4002）：上海市中医骨伤科联盟建设，负责人：莫文；上海市卫计委项目（20164Y81）：脊柱骨盆矢状位平衡对腰椎间盘突出症发病的影响及功能锻炼的干预作用，负责人：许金海。

**　通讯作者：叶洁，副主任医师，主要研究方向：中医药防治骨退行性病变的研究；莫文，主任医师，博士生导师，主要研究方向：中医药防治脊柱脊髓损伤的研究。

找有效的治疗已成为目前研究的热点。目前的研究主要集中在骨质疏松症确诊后的干预，而对骨量减少的治疗缺乏研究，由于骨质疏松确诊后其病情往往已是难以逆转。因此，必须强调在不可逆、结构性损害发生之前即在骨量减少时，早期采取措施来预防骨量的进一步减少，缓和或制止骨质疏松的发展，具有重要的研究意义。

为评价健腰密骨颗粒治疗骨量减少的有效性和安全性，我们于2015年12月至2018年1月对191例骨量减少患者进行了实用性随机对照试验研究，现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 诊断标准

参考中华老年学会骨质疏松委员会[1]：通过选用双能量X线吸收检测（Dual energy X-ray, DXA）检查腰椎2-4、股骨颈的骨密度，进行骨量减少的筛选。标准为：T值-1.0至-2.5之间为骨量减少。

### 1.2 纳入与排除标准

#### 1.2.1 纳入标准

运用骨密度检测，T值-1.0至-2.5之间，诊断为骨量减少患者；女性年龄50-80岁；男性年龄60-80岁；过去3个月内没有接受过任何抗骨质疏松药物治疗；可以遵循医嘱并按时服用药物；自愿签署知情同意书，并愿意接受随访。

#### 1.2.2 排除标准

继发性骨质疏松症、严重心脑血管疾病/造血系统疾病等内科疾病、肝肾功能异常（ALT、AST为正常上限1.5倍以上，血肌酐大于正常值上限）、过敏体质、精神病或老年痴呆患者，以及近6个月内接受过骨质疏松症药物治疗（不包括补钙和维生素D），或其他可能影响骨钙代谢的药物者。

### 1.3 研究对象

研究对象来来源于6家社区卫生服务中心，上海市静安区彭浦新村街道社区卫生服务中心，上海市浦东新区洋泾社区卫生服务中心，上海市浦东新区上钢社区卫生服务中心，上海市浦东新区南码头社区卫生服务中心，上海市宝山区大场社区卫生服务中心和上海市青浦区中医医院。2016年4月-7月，通过车载骨密度检测车下社区进行骨质疏松及骨量减少筛查，共计625例；符合纳入标准的骨量减少患者191例。该研究方案于2015年8月3日通过上海中医药大学附属龙华龙华医院伦理委员会审核（伦理编号：2015LCSY41）。

### 1.4 研究方法

#### 1.4.1 分组方法

本研究采用实用性随机对照临床研究，将6家中心抽签腰编为1-6号分中心，从随机数字表[2]中的第8行第33列开始，依次读取三位数作为一个随机数录于编号下，然后将全部6个随机数从小到大编序号（数据相同的按先后顺序编序号），规定所编序号1-3号为试验组，4-6号为对照组。按照此方法，上海市静安区彭浦新村街道社区卫生服务中心，上海市浦东新区上钢社区卫生服务中心，上海市浦东新区南码头社区卫生服务中心3家分中心所入选病例为试验组；上海市浦东新区洋泾社区卫生服务中心，上海市宝山区大场社区卫生服务中心和上海市青浦区中医医院3家分中心入选病例为对照组。

#### 1.4.2 治疗方法

试验组：密骨颗粒，由黄芪15 g，淫羊藿12 g，墨旱莲12 g，补骨脂12 g，丹参9 g，青风藤9 g，牛膝9 g。由四川新绿色药业科技发展有限公司成免煎颗粒，剂量3.2 g每袋，每日2次，每次1袋，每天2次，疗程12个月。

对照组：钙尔奇D600（碳酸钙D3片，苏惠氏-百宫制药有限公司生产，国药准字H10950029），每片含碳酸钙1.5 g（可提供元素钙600 mg），维生素D3 125国际单位。每瓶30片，每日1次，每次1片，疗程12个月。

#### 1.4.3 观察指标及方法

（1）主要疗效指标

治疗前、治疗第6、12月时腰部、髋部的骨密度（Hologic公司，010-0575型骨密度仪器）。

（2）次要疗效指

①骨代谢指标：治疗前、6、12月25-羟基维生素D（25OHD，批号：30243306）、甲状旁腺激素（PTH，批号：30266602）、骨钙素（BGP，批号：34013501）、总I型胶原氨基端延长肽（PINP，批号：29730501）、β-胶原特殊序列（β-CTX，批号：29186201）、碱性磷酸酶（ALP，批号：36417801）、血清磷（S-P，批号：35180801）、血清钙（S-Ca，批号：35203101），试剂盒采用罗氏公司生产。②疼痛及生活质量评分：记录患者治疗前、3、6、9、12月时的腰背部疼痛VAS评分、SF-36生存质量评分。

（3）安全性指标

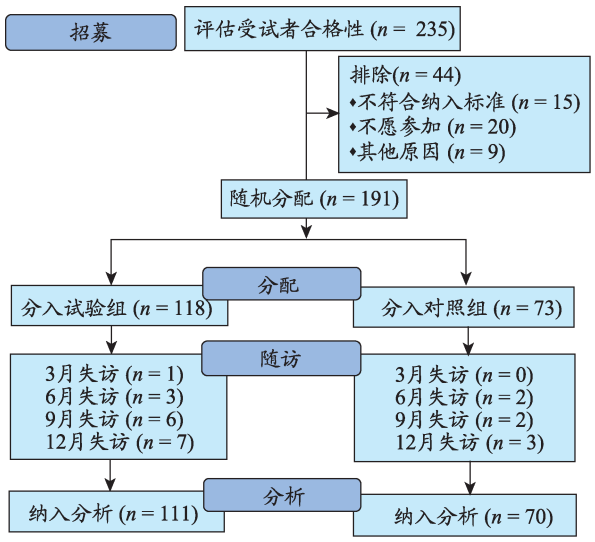


**图1　受试者临床流程图**

**表1　受试者基线特征**

| 基线特征 | 试验组($n$ = 118) | 对照组($n$ = 73) | $P$ 值 |
|---|---|---|---|
| 性别(女/男) | 96/22 | 54/19 | 0.227 |
| 年龄(年) | 66.45 ± 6.75 | 64.51 ± 7.29 | 0.06 |
| 绝经时间(年) | 16.52 ± 6.34 | 15.12 ± 7.22 | 0.56 |
| BMI指数 | 24.34 ± 3.28 | 23.94 ± 2.52 | 0.378 |
| 腰椎BMD | 0.881 ± 0.08 | 0.894 ± 0.10 | 0.78 |
| 腰椎T值 | −1.53 ± 0.71 | −1.50 ± 0.81 | 0.72 |
| 髋部BMD | 0.739 ± 0.27 | 0.802 ± 0.08 | 0.05 |
| 髋部T值 | −1.37 ± 0.69 | −1.23 ± 0.59 | 0.06 |
| VAS评分 | 3.52 ± 2.17 | 3.49 ± 2.65 | 0.843 |
| SF-36(PCS) | 43.77 ± 8.42 | 44.30 ± 7.42 | 0.969 |
| SF-36(MCS) | 45.92 ± 8.17 | 44.07 ± 7.18 | 0.955 |

治疗前、治疗第6、12月时患者血常规、肝功能(ALT、AST)、肾功能(BUN、Cr)。

### 1.5　统计学方法

应用SPSS 21.0软件进行统计分析,按统计指导原则,采用全分析集(Full analysis set, FAS)和符合方案集(Per protocol set, PPS)进行统计分析。对于基线特征及主要疗效指标变量选用FAS和PPS。对一般情况等计数资料采用描述性统计、$\chi^2$检验;计量质料满足正态分布和方差齐性采用$t$检验;不满足正态分布或方差齐性采用Wilcoxon符号检验。

## 2　结果

### 2.1　临床流程图

两组共纳入符合方案的原发性骨质疏松早期骨量减少191例,试验组118例,对照组73例;第6月随访,试验组脱落4例;对照组共脱落0例,第12月随访,试验组失访7例,对照组失访3例,最后纳入统计的病例为对照组111例,对照组为70例(图1)。

**表2　两组患者腰椎、髋部骨密度变化情况**

| | 组别 | 治疗前 | 治疗后6月 | 治疗后12月 |
|---|---|---|---|---|
| 腰椎BMD | 试验组 | 0.881 ± 0.08 | 0.869 ± 0.08 | 0.865 ± 0.11 |
| | 对照组 | 0.894 ± 0.10 | 0.874 ± 0.12 | 0.865 ± 0.13 |
| 腰椎T值 | 试验组 | −1.53 ± 0.71 | −1.70 ± 0.65 | −1.71 ± 0.99 |
| | 对照组 | −1.50 ± 0.81 | −1.68 ± 1.05 | −1.72 ± 1.05 |
| 髋部BMD | 试验组 | 0.739 ± 0.27 | 0.764 ± 0.09 | 0.760 ± 0.10$^{\Delta}$ |
| | 对照组 | 0.802 ± 0.08 | 0.803 ± 0.09 | 0.556 ± 0.18 * |
| 髋部T值 | 试验组 | −1.37 ± 0.69 | −1.48 ± 0.67 | −1.53 ± 0.65$^{\Delta}$ |
| | 对照组 | −1.23 ± 0.59 | −1.27 ± 0.63 | −2.06 ± 1.02* |

注:与治疗前相比,*$P$ < 0.05; 两组间相比,$^{\Delta}P$ < 0.05.

### 2.2　基线资料

两组患者性别、年龄、BMI、骨密度、治疗前背部疼痛VAS评分、SF-36生活质量评分(MCS)比较差异均无统计学意义($P$ > 0.05),基线一致(表1)。

### 2.3　两组治疗前后骨密度比较

两组腰椎BMD值在治疗前、治疗后6、12月时,前后比较无差异,组间比较无差异($P$ > 0.05)。两组髋部BMD值,试验组在6月时提升3.32%,12月时较基线时提高2.84%,但差异无统计学意义($P$ > 0.05);对照组在治疗后6月时与治疗前无明显变化,治疗后12月时与治疗前比较明显下降,差异有统计学意义($P$ < 0.05);试验组髋部骨密度在治疗后12月时优于对照组,差异有统计学意义($P$ < 0.05)(表2)。

### 2.4　两组治疗前后骨代谢指标比较

两组患者25-羟基维生素D治疗后6和12月均下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P$ < 0.05);组间比较,治疗后6月时试验组低于对照组($P$ < 0.05),治疗后12月两组间比较无差异。两组患者甲状旁腺激素(PTH)、β-胶原特殊序列(β-CTX)、骨钙素(BGP)、血钙(S-Ca)治疗后6月和治疗后12月均有明显上升,与治疗前比较差异有统计学意义($P$<0.05),不同时间点组间比较无差异。试验组总I型胶原氨基端延长肽(PINP)水平在治疗前后无变化,对照组在治疗后6、12月与治疗前比较均明显下降,且差异有统计学意义($P$ < 0.05);组间比较,治疗后6月时试验组高于对照组($P$ < 0.05),治疗后12月两组间比较无差异。两组患者碱性磷酸酶(ALP)在治疗前后无明显变化。试验组

表3 两组患者骨代谢指标变化情况

| | 组别 | 治疗前 | 治疗后6月 | 治疗后12月 |
|---|---|---|---|---|
| 25(OH)D | 试验组 | 23.98 ± 9.61 | 20.35 ± 6.12*$^{\Delta}$ | 18.25 ± 6.37* |
| | 对照组 | 23.92 ± 8.00 | 23.04 ± 6.21 | 19.19 ± 6.47* |
| PTH | 试验组 | 2.98 ± 1.53 | 4.13 ± 1.51* | 4.03 ± 1.58* |
| | 对照组 | 2.68 ± 0.97 | 3.70 ± 1.15* | 4.26 ± 1.36* |
| β-CTx | 试验组 | 0.295 ± 0.16 | 0.390 ± 0.20* | 0.394 ± 0.18* |
| | 对照组 | 0.220 ± 0.09 | 0.369 ± 0.19* | 0.376 ± 0.18* |
| PINP | 试验组 | 45.24 ± 16.10 | 46.56 ± 17.93$^{\Delta}$ | 42.79 ± 18.79 |
| | 对照组 | 48.69 ± 18.03 | 40.05 ± 14.67* | 43.61 ± 17.75* |
| BGP | 试验组 | 14.41 ± 4.98 | 17.48 ± 6.24* | 15.72 ± 5.55* |
| | 对照组 | 13.92 ± 5.00 | 16.96 ± 5.84* | 16.29 ± 7.09* |
| ALP | 试验组 | 74.43 ± 18.98 | 73.88 ± 17.21 | 76.21 ± 23.91 |
| | 对照组 | 76.67 ± 22.14 | 70.68 ± 17.14 | 73.33 ± 24.85 |
| S-P | 试验组 | 1.12 ± 0.15 | 1.08 ± 0.14 | 1.18 ± 0.15** |
| | 对照组 | 1.14 ± 0.17 | 1.09 ± 0.15 | 1.18 ± 0.14 |
| S-Ca | 试验组 | 2.265 ± 0.11 | 2.345 ± 0.12* | 2.348 ± 0.09* |
| | 对照组 | 2.260 ± 0.09 | 2.378 ±0.09* | 2.345 ± 0.08* |

注：与治疗前相比，*$P < 0.05$; 两组间相比，$^{\Delta}P < 0.05$.

血磷在治疗12月后稍有升高，与治疗前比较差异有统计学意义（$P < 0.05$），对照组血磷在治疗前后无变化（表3）。

### 2.5 两组治疗前后VAS评分比较

经治疗后，两组患者腰背部疼痛在治疗后3月与治疗前无明显差异（$P > 0.05$）。两组患者治疗后6、9、12月与治疗前比较，腰背部疼痛均有所下降（$P < 0.05$）。两组患者不同时间点VAS评分比较差异均无统计学意义（$P > 0.05$）（表4）。

### 2.6 两组SF-36评分比较

在患者的生活质量评分生理功能（PCS）改变方面，试验组患者PCS评分在治疗后6、9、12月与治疗前比较明显提高，对照组患者的PCS评分在治疗后9、12月与治疗前比较明显提高，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。两组间比较，在治疗9月、12月后患者的PCS改变量，试验组高于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）（表5-1）。

在患者的生活质量评分心理功能（MCS）改变方面，试验组患者MCS评分在治疗后6、9、12月与治疗前比较明显提高。对照组患者的MCS评分在治疗后9、12月与治疗前比较明显提高，差异有统计学意义（$P< 0.05$）。两组间比较，在治疗9、12月后患者的MCS改变量，试验组高于对照组，差异有统计学意义（$P< 0.05$）（表5-2）。

### 2.7 安全性评价

试验组有4例第一次服药后感觉胃部不适感，恶心但未呕吐，嘱咐患者服中药冲剂与温开水漱口后，患者未再次出现不适反应，未退出试验。对照组有6例患者诉开始服药后第1、2天出现胃脘部隐痛，轻度恶心，6例患者均曾有慢性萎缩性胃炎病史，后症状缓解，未退出试验。试验组有5例出现肝功能ALT水平增高，对照组7例ALT水平增高，但都排除与本次服药

表4 两组患者治疗前后VAS评分比较（Median(Q1-Q3)）

| | 治疗前 | 治疗后3月 | 治疗后6月 | 治疗后9月 | 治疗后12月 |
|---|---|---|---|---|---|
| 试验组 | 3.00 (2.00-4.625) | 3.00 (1.95-4.00) | 2.15 (1.20-3.175)* | 1.70 (0.60-2.30)* | 1.00 (0.30-1.80)* |
| 对照组 | 3.00 (1.00-6.00) | 2.80 (1.00-4.00) | 2.00 (0.90-3.00)* | 2.00 (0.00-3.00)* | 1.00 (0.00-2.00)* |
| *Z* | -0.22 | -0.20 | -1.64 | -0.04 | -1.72 |
| *P* | 0.86 | 0.84 | 0.10 | 0.97 | 0.09 |

注：与治疗前相比，*$P < 0.05$.

表5-1 两组治疗前后SF-36评分生理功能PCS评分比较（Median(Q1-Q3)）

| PCS | 治疗前 | 治疗后3月 | 治疗后6月 | 治疗后9月 | 治疗后12月 |
|---|---|---|---|---|---|
| 试验组 | 63.375 (44.25-76.875) | 66.00 (47.125-79.813) | 76.375 (58.00-83.69)* | 93.00 (83.625-96.75) * | 85.00 (78.38-92.13)* |
| 对照组 | 72.25 (50.875-86.50) | 73.50 (52.00-86.50) | 80.25 (51.00-87.875) | 89.00 (83.25-92.875) * | 84.25 (60.13-91.63) * |
| *Z* | 7.34 | 6.72 | 0.56 | 4.49 | 5.20 |
| *P* | 0.01 | 0.01 | 0.45 | 0.03 | 0.02 |

注：与治疗前相比，*$P < 0.5$.

表5-2　两组治疗前后SF-36评分心理功能MCS评分比较(Median(Q1-Q3)

| MCS | 治疗前 | 治疗后3 m | 治疗后6 m | 治疗后9 m | 治疗后12 m |
|---|---|---|---|---|---|
| 试验组 | 71.15<br>(55.43-78.43) | 71.375<br>(57.75-80.00) | 84.06<br>(70.56-89.81) * | 92.63<br>(86.75-94.30) * | 88.00<br>(82.56-92.13) * |
| 对照组 | 68.50<br>(60.67-73.81) | 69.50<br>(61.17-75.69) | 76.88<br>(67.77-81.81) | 88.31<br>(80.13-93.70)* | 81.50<br>(73.38-92.88)* |
| *Z* | 0.43 | 0.30 | 10.75 | 11.70 | 5.35 |
| *P* | 0.51 | 0.58 | 0.00 | 0.00 | 0.02 |

注:与治疗前相比,*$P < 0.05$.

相关。试验组和对照组未出现严重不良事件发生。

## 3　讨论

随着人口老龄化社会的到来,骨质疏松及骨量减少研究成为热的。2018年10月国家卫生健康委员会发布的中国骨质疏松症流行病学调查显示[3],50岁以上中国女性骨质疏松患病率为32.1%,65岁女性为51.6%,同时显示我国骨量减少人群庞大,50岁以上骨量减少率为46.4%,未患骨质疏松的50岁以上女性骨量减少率更是达到了67.6%,是骨质疏松症的高危人群。目前国内外研究多集中在骨质疏松症,而对骨量减少人群的干预治疗较少,因此基于中医"治未病"理论,对骨量减少人群采取及时有效的防控措施,预防和延缓骨质疏松症的发生,具有重要意义。

骨质疏松症归属于中医"骨痿"、"骨痹"范畴。《医经精义》:"肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者肾之所合也"。《素问·上古天真论》通过女子七七、男子八八的生理特性阐述了人的年龄与肾精盛衰的关系,由渐渐充盛到缓缓亏虚,揭示生、长、壮、老、已是生命轴的演变规律。现代研究也证明,人的骨量随年龄变化的规律与中医学"肾主骨"理论相符合[4]。密骨颗粒是上海中医药大学终身教授施杞根据"肾主骨"的理论及临床实践,利用补肾填精法治疗骨质疏松症的临床验方[5],该方以黄芪、淫羊藿为君药;墨旱莲、补骨脂为臣药;青风藤、丹参为佐药;怀牛膝为使药,全方配伍具有益气补肾、化瘀通络、强筋壮骨之功[6]。前期基础研究显示密骨方能够作用于成骨细胞,促进骨形态发生蛋白(BMP-7)、骨钙素(OC)、骨髓间充质干细胞(BMSCs)的表达[7],增加椎体骨小梁数目和厚度[8],同时抑制破骨细胞的活性,降低骨吸收,延缓减少骨量的丢失,最终起到防治骨质疏松的作用[9]。

本临床试验结果显示,服用密骨颗粒的骨量减少患者在6月、12月时腰部骨密度变化不明显,髋部骨密度在6月时提升3.32%,12月时较基线提高2.84%,而单纯服用钙尔奇D者髋部骨密度在12月时明显下降;骨转化指标方面,两组患者骨吸收标志物血清I型胶原交联羧基末端肽(β-CTX)均呈上升趋势,钙尔奇D组患者骨形成标志物血清I型原胶原氨基端前肽(PINP)明显下降,处于骨代谢的负平衡状态,而密骨颗粒组患者PINP水平基本维持不变,另一种骨形成标志物骨钙素(BGP)水平明显上升,这与两者对髋部骨密度影响的差异是相符合的。在临床症状的改善情况方面,两者患者在服药6月后腰背部的疼痛评分开始下降,在12月时仍存在下降趋势;密骨颗粒组患者6月后在躯体和心理健康方面均优于钙尔奇D组患者。

针对骨量减少人群,目前指南推荐包括补充钙剂、维生素D和调整生活方式等措施来防治骨质疏松及脆性骨折的发生[10]。本研究是第一次采用多中心、阳性药对照临床试验,通过1年时间内骨密度、骨代谢指标、生化指标以及临床症状的变化,证明单独使用中药复方治疗骨量减少患者的临床有效性和安全性。在同类型的研究中,王和鸣[11]、谢雁鸣[12]等报道服用强骨胶囊3个月骨量减少患者,能有效的减低患者骨痛,改善患者的下肢抽筋无力、畏寒肢冷、目眩、夜尿频多等中医证候,总有效率91.80%,但对腰部、股骨颈和髋部的骨密度均无明显变化;另一项服用强骨胶囊12周治疗1043例骨量减少患者的大开放性试验中[13],也出现了类似的结果;与本研究不同的是,这些研究的中药持续干预时间均未超过6个月,也没有反映骨代谢敏感性标志物PINP、β-CTX的变化情况。

目前中药复方治疗骨质疏松症或者骨量减少研究均显示具有改善患者临床症状的作用,但骨密度反应并不一致,这可能与中药复杂的多器官、多靶点作用机制相关。本研究结果显示中药干预后髋部骨密度在6月时出现逆转趋势,提升3.32%,12月时有所回落,但较基线时提高2.84%,这与一项常规剂量仙灵骨

葆治疗原发性骨质疏松症的多中心、随机对照、安慰剂临床研究结果相似[14](6月时腰椎骨密度提升2.11%,12月时提升1.1%),但两组均没有达到统计学显著差异的水平。这与我们在密骨方及其拆方临床前动物研究中显著提高骨量的结果存在明显差异[7,8],其可能的原因包括人群性别及治疗时机等因素。我们招募的118例患者中,包括22例男性患者,人群平均年龄为66.45岁,其中女性平均绝经时间为15.8年;而在动物实验中,中药的干预往往在大鼠去势造模后不久便开始进行。有学者提出,对于骨质疏松而言,在绝经后的5-10年骨量快速丢失期防治更容易,而不是去扭转已经丢失的骨量,我们事后经过亚组分析也表明密骨颗粒对绝经时间较短的女性患者更有效,这说明密骨颗粒的治疗时机有待进一步研究。这也意味着含有选择性雌激素受体的中草药及复方(如淫羊藿),对绝经后第一个10年内的骨量减少或者骨质疏松人群更加有效,早期绝经后女性的预防性试验有待未来探索。另外一个不可忽视的原因可能来源于钙剂和维生素D的影响,虽然维生素D补充是否有利于提高骨密度、降低骨折风险尚存争论[15,16],但多数文献或指南支持维生素D和钙剂联合补充有利于骨质疏松的防治,为了维持骨的正常功能,血清25—羟维生素D水平不能低于20 ng·mL$^{-1}$[17,18]。中国老年学学会骨质疏松委员会建议[19],维生素D缺乏的骨量减少患者,应补充足够剂量的维生素D,使25OHD水平达到50 nmol·L$^{-1}$以上;本研究过程中,密骨颗粒或钙尔奇D组患者血清25OHD始终维持在20 nmol·L$^{-1}$水平,也可能是影响骨量提高的因素。因此中药复方联合钙剂及足量维生素D的干预方案有待积极探索。

我们亦注意到本研究的局限性,为了保证患者的依从性,我们采用的是一种实用性随机对照的试验方法,即将6个研究中心的治疗方案进行了随机化,而非对每例入组的患者进行随机分组,两组患者的样本量亦存在一定差异。对照组有1家研究中心来源于郊区,城区与郊区人群文化背景、饮食习惯等个体差异对结果的影响有待探索;密骨颗粒中含有的淫羊藿成分,但本研究雌激素依赖性器官(乳房及子宫)未纳入安全性观察指标;研究人群为老年性骨量减少人群,而非绝经后10年内的女性人群;为期1年的随访很难解释密骨颗粒干预初期骨密度增加而后期骨密度降低现象。

综上所述,服用密骨颗粒6月和12月时可以增加髋部骨密度,降低骨流失,降低躯体疼痛,改善骨量减少人群的生活质量和临床症状,防治骨质疏松的发生,体现了中医药未病先防的思想。通过对骨密度及骨转换指标分析,使用中药联合钙剂和维生素D的综合治疗方案,可能更有利于骨量减少患者骨密度的保持与恢复,从而降低骨质疏松及骨折的风险。未来的研究可以进一步设置严格的研究对象(绝经后早期3-5年内),更长的干预周期(1-3年),配合健康管理(抗阻力及负重锻炼方法)等,将雌激素依赖性器官(乳房及子宫)的变化设为安全性指标,以骨质疏松性及骨折作为预防的研究终点,为骨量减少提供更科学、更有效的研究方案,最终防止骨质疏松及骨折的发生。

## 参考文献


1 刘忠厚. 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): 4-6.

2 孙振球. 医用统计学(第二版). 北京: 人民卫生出版社, 2002: 832-833.

3 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018). 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1541-1567.

4 赵玉堂, 刘凯军, 李金花, 等. 骨矿含量与肾虚、肾主骨关系的研究. 中国骨质疏松杂志, 1996, 2(3): 9-21.

5 施祀, 谢可永. 补肾填精法防治绝经后骨质疏松症的临床研究. 上海中医药杂志, 1996(10): 2-7.

6 施杞. 石氏伤科施杞临证经验集萃. 北京: 科学出版社, 2016: 52-53.

7 崔镇海, 杨洲, 赵长伟, 等. 不同剂量健腰密骨片对骨形成和小鼠骨髓间充质干细胞BMP-7、OC表达的影响. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2754-2757.

8 唐德志, 杨洲, 笪巍伟, 等. 不同剂量健腰密骨片对骨形成和小鼠骨髓间充质干细胞中BMP-7表达的影响. 上海中医药杂志, 2016, 50(7): 72-93.

9 杨洲, 唐德志, 姚长风, 等. 健腰密骨片对成骨细胞增殖分化和BMP信号通路报导基因活性的影响. 上海中医药大学学报, 2014, 28(5): 80-83.

10 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(2017). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-444.

11 王和鸣, 葛继荣, 田金洲, 等. 强骨胶囊(骨碎补总黄酮)治疗骨质疏松症骨痛的疗效观察. 中国中医骨伤科杂志, 2005, 13(6): 38-42.

12 谢雁鸣, 王和鸣, 沈霖, 等. 强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症(骨量减少)的临床研究. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(6): 482-486.

13 高辉, 徐苓. 强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症、骨量减少的疗效及

安全性评价. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(8): 727-730.
14 Zhu H M, Qin L, Garnero P, *et al*. The first multicenter and randomized clinical trial of herbal Fufang for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2012, 23(4): 1317-1327.
15 Zhao J G, Zeng X T, Wang J, *et al*. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2017, 318(24): 2466-2482.
16 Bolland M J, Leung W, Tai V, *et al*. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ*, 2015, 351: h4580.
17 Plante L, Veilleux L N, Glorieux F H, *et al*. Effect of high-dose vitamin D supplementation on bone density in youth with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled trial. *Bone*, 2016, 86: 36-42.
18 Lee D Y, Jee J H, Cho Y Y, *et al*. Serum 25-hydroxyvitamin D cutoffs for functional bone measures in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2017, 28(4): 1377-1384.
19 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 等. 维生素D与成年人骨骼健康应用指南(2014年标准版). 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1011-1030.

## A Pragmatic Multi-Centered Randomized Controlled Trial: Intervention of Osteopenia with the Use of Migu Granule Based on the Theory of "Preventive Treatment of Disease" in Chinese Medicine

*Xu Jinhai[1], Wang Guodong[1], Ye Jie[1], Ma Chuanfeng[1], Xia Ye[1], Shen Qixing[1], Mei Yinan[1], Fang Yabei[3], Wang Shengbao[4], Fan Chunlan[5], Wang Yi[6], Dong Yi[7], Wang Yongjun[8], Mo Wen[1,2], Shi Qi[1,2]*

*(1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Institute of Spine Disease, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 3. Qingpu District TCM Hospital, Shanghai 201700, China; 4. Pengpu New Village Community Health Service Center, Shanghai 200040, China; 5. Pudong New District Shanggang Community Health Service Center, Shanghai 201315, China; 6. Pudong New District Nan Matou Community Health Service Center, Shanghai 201204, China; 7. Pudong New District Yangjing Community Health Service Center, Shanghai 200135, China; 8. Baoshan District Dachang Community Health Service Center, Shanghai 201900, China)*

**Abstract:** Objective To evaluate the effectiveness and side-effect of treatment with Migu Granules for treatment of osteopenia. Methods The 6 clinical centers were divided into a treatment group ($n$=118) and a control group (n=73). The patients in the treatment group were treated with Migu Granule. Calcium D 600 was used in the control group. Patients received intervention for 6-months, and follow-up were conducted every 3 months and changes in VAS, SF-36 were recorded. Tests for changes in Bone Mass Density (BMD), bone metabolism indicators, blood routine test, liver and kidney function were carried out on the 6$^{th}$,12$^{th}$ month into intervention. Results ①There was no change in lumbar spine BMD before and after treatment in the 2 groups. The hip BMD in the treatment group was higher than that in the control group at 12 months after treatment ($P$ < 0.05). ② PTH, beta-CTX, BGP and S-Ca in the 2 groups increased in 6 months and 12 months after treatment ($P$ < 0.05), but there was no significant difference between the 2 groups at different time points ($P$ > 0.05); 25-hydroxyvitamin D decreased in 6 months and 12 months after treatment ($P$ < 0.05); PINP in the treatment group was not significantly changed, while that in the control group was significantly decreased in 6 months and 12 months after treatment ($P$ < 0.05); ALP in the 2 groups had no change before and after treatment ($P$ > 0.05); S-P in the treatment group increased in 12 months after treatment ($P$ < 0.05), while that in the control group had no significant change ($P$ > 0.05). ③The VAS scores of lumbar back pain in the 2 groups decreased after treatment in 6, 9 and 12 months ($P$ < 0.05), but there was no significant difference between the 2 groups at different time points ($P$ > 0.05). SF-36 PCS and MCS in the treatment group were higher than those in the control group after 9 and 12 months treatment ($P$ < 0.05). ④No serious adverse reactions occurred in the 2 groups. Conclusion Migu Granule can prevent the loss of bone mass in patients with osteopenia, improve physical pain and improve the quality of life, and has better safety.

**Keywords:** Osteopenia, Migu Granule, Practical randomized control, Clinical research

（责任编辑：周阿剑，责任译审：邹建华）