

金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症 660例临床疗效

张军 吴林生 孙树椿 石关桐 王和鸣 沈霖 陶有略

摘要: 目的 评价金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症的临床疗效和安全性。方法 入选原发性骨质疏松症患者 660 例, 完成 660 例, 采用多中心、随机、双盲对照试验设计分为 5 组, 其中泰格 1 组(人工虎骨健步虎潜丸) 120 例, 泰格 2 组(天然虎骨健步虎潜丸) 120 例, 泰格 3 组(金天格胶囊) 120 例, 泰格 4 组(天然虎骨胶囊) 120 例, 开放组(泰格 1 的开放组) 180 例。其中治疗组 420 例, 对照组 240 例, 男性 157 例, 女性 505 例, 年龄 41~50 岁, 按病程分为小于 1 a, 1~3 a, 3~5 a, 大于 5 a。各服用以上药物 3 次/d, 疗程 3 m。结果 5 组治疗原发性骨质疏松症显效率分别为 29.17, 30.83, 33.33, 27.50, 35.00%, 总有效率分别为 88.34, 84.16, 80.83, 80.83, 83.33%, 各组总体疗效无显著性差异; 各组患者治疗前后均不同程度提高骨密度, 各组间比较差异无显著意义 ($P > 0.05$); 从症状和体征改善方面, 各组治疗前后在腰背疼痛、腰膝酸软、下肢酸痛等改善具有非常显著性差异 ($P < 0.001$), 症状和体征起效时间各组 t 检验分析差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 各组不良反应无显著性差异。结论 金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症有效, 安全, 无不良反应。

关键词: 天然虎骨; 金天格胶囊; 人工虎骨; 骨密度; 原发性骨质疏松症

Clinical study on effect of JINTIANGE capsules for treatment of primary osteoporosis ZHANG Jun, WU Linsheng, SUN Shuchun, et al. Orthopedics and Traumatology Institute of China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of JINTIANGE capsules in treating primary osteoporosis. **Methods** Totally, 660 patients with primary osteoporosis were divided into 5 groups randomly and a multi-center randomized double-blind controlled trial was conducted. Different Chinese medicines were given to the 5 groups: Tiger 1 group: bionic tiger bone pill; Tiger 2 group: natural tiger bone pill; Tiger 3 group: JINTIANGE Capsules; Tiger 4 group: natural tiger bone capsule; Open group: open for Tiger 1 group. All of the groups were treated orally for 3 months with 3 capsules/pills tid. Dual energy X-ray absorptionmetry (DEXA) scanner was used for measuring BMD at spine (L_{2-4}) and hip. The blood Ca^{2+} , P concentration and alkali phosphatase activity were also detected. **Results** (1) The effective rate and total effective rate were 29.17 and 88.34% for Tiger 1 group, 30.83% and 84.16% in Tiger 2 group, 33.33 and 80.83% in Tiger 3 group and 27.50 and 80.83% in Tiger 4 group. The efficacy among the 4 groups showed no significant difference ($P > 0.05$). (2) The score of symptom and physical signs in all of the groups showed significant decrease after 3 months treatment ($P < 0.001$) indicating significant change in physical signs and symptoms after treatment. (3) The BMD measurement showed that all of the Chinese medicines could enhance spine and hip bone density without significant difference among all groups. (4) The efficacy difference between Tiger 1 and Tiger 3 were irrelevant ($P > 0.05$) to age, sex, illness and duration of disease. **Conclusions** JINTIANGE Capsules has the same efficacy on primary osteoporosis as the natural tiger bone pill and capsules. JINTIANGE Capsules will be the ideal Chinese medication for primary osteoporosis patients to enhance bone strength. The bionic tiger bone power would be possible to substitute the natural tiger bone as an important

作者单位: 100700 北京, 中国中医研究院骨伤科研究所(张军、吴林生、孙树椿); 上海中医药大学曙光医院临床药理基地(石关桐); 福建省中医药研究院临床药理基地(王和鸣、陶有略); 湖北省中医药研究院临床药理基地(沈霖)

通讯作者: 张军

ingredient in TCM for treatment of bone related diseases in the future.

Key words: Natural tiger bone; JINTIANG Capsule; Bionic tiger bone; Bone mineral density(BMD); Primary Osteoporosis

原发性骨质疏松症是一种以全身性的骨量、骨密度损失及骨组织的微观结构退化为特征,并引起骨的脆性增加、骨的强度降低,骨折的危险性增加^[1]。原发性骨质疏松症在中国 59 岁以上老年人口中发生率为 67.6%,骨质疏松症发生人数逐年上升,发生率也呈逐年上升趋势^[2],探讨本病有效的防治方法已成为国内外学者注意的热点问题。如何延缓骨质疏松症的进程,减少骨质疏松症所带来的骨折隐患,提高老年人的生活质量,成为医学界的重大课题。西药有一定效果,但大多作用单一,且有一定副作用,不能长期使用,尤其雌激素治疗的潜在危险性使人较难接受^[3]。中医学认为原发性骨质疏松属于“骨痿”范畴,补肾健骨是中医学经典理论。金天格胶囊又称为人工虎骨胶囊,其所含有效成份与天然虎骨基本相同,可以很好缓解骨质疏松症所出现的腰酸背痛,膝软无力,步履艰难等症状。为了评价其临床疗效、适应性和安全性,从 2000 年至 2002 年,我们应用泰格 1(人工虎骨健步虎潜丸)、泰格 2(天然虎骨健步虎潜丸)、泰格 3(金天格胶囊)、泰格 4(天然虎骨胶囊)对 660 例原发性骨质疏松症(肝肾不足,筋骨失养证)患者进行了系统的临床研究。

1 材料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例来源: 病例总数 660 例,其中治疗组 420 例,对照组 240 例。患者来源于中国中医研究院骨伤科研究所、湖北省中医药研究院临床药理基地、上海中医药大学曙光医院临床药理基地、福建省中医药研究院临床药理基地 4 家临床单位。其中,门诊患者 325 例,住院患者 335 例。治疗前 4 组在年龄、性别、病程、病情、中医症状分布、骨密度检查等方面,经统计学分析,差异无明显意义,具有可比性。

1.1.2 入选标准: ①西医诊断标准:参照 WHO 骨质疏松症标准^[4]及中国老年学学会骨质疏松委员会制定的《中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿)》^[5]。②中医辨证:参照《中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则》制定。凡确诊为原发性骨质疏松症,而又符合中医辨证者均可纳入观察对象。

1.1.3 排除标准: ①不符合诊断标准和纳入标准;②长期服用其他有关治疗药物,不能立即停止用药者;③甲状旁腺功能亢进,骨软化症,慢性风湿性关节炎,多发性骨髓瘤,继发性骨质疏松症;④年龄在 40 岁以下或 70 岁以上,妊娠或哺乳期妇女,过敏体质者,精神病患者,晚期畸形、残废、丧失劳动力者;⑤合并心、脑、肝、肾、肺和造血系统严重原发性疾病者;⑥参加其他临床试验的患者。

1.1.4 剔除标准: ①未按规定用药,无法判断疗效,或资料不全影响疗效或安全性判断者;②由于其他疾病中断试验者;③随访丢失病例者。

1.1.5 试验分组: 采取随机分组,双盲对照试验方法分配中国中医研究院骨伤科研究所泰格 1 号 90 例、泰格 2 号 30 例、泰格 3 号 30 例、泰格 4 号 30 例;湖北省中医药研究院临床药理基地泰格 1 号 90 例、泰格 2 号 30 例、泰格 3 号 30 例、泰格 4 号 30 例;上海中医药大学曙光医院临床药理基地泰格 1 号 60 例、泰格 2 号 30 例、泰格 3 号 30 例、泰格 4 号 30 例;福建省中医药研究院临床药理基地泰格 1 号 60 例、泰格 2 号 30 例、泰格 3 号 30 例、泰格 4 号 30 例。

1.2 试验方法

1.2.1 中医症状分级及记分方法: 参照《中药新药治疗骨质疏松症的临床研究指导原则》制定:①腰背疼痛(疼痛程度分为 0、1、2、3、4 级,按简化 McGee 疼痛标尺法分为 10 度):正常(-)疼痛消失 0 分;轻度(+)按简化 McGee 疼痛标尺法 1~3 度 2 分;中度(++)按简化 McGee 疼痛标尺法 4~6 度 4 分;重度(+++)按简化 McGee 疼痛标尺法 7~9 度 6 分。②腰膝酸软:正常(-)症状消失 0 分;轻度(+)多行走后稍有腰膝发酸感 1 分;中度(++)介乎两者之间 2 分;重度(+++)腰膝酸软无力,持续发生,不欲站立、行走 3 分。③下肢疼痛:正常(-)症状消失 0 分;轻度(+)按简化 McGee 疼痛标尺法 1~3 度 2 分;中度(++)按简化 McGee 疼痛标尺法 4~6 度 4 分;重度(+++)按简化 McGee 疼痛标尺法 7~9 度 6 分。④下肢痿弱:正常(-)症状消失 0 分;轻度(+)多行走后偶有下肢发酸 1 分;中度(++)介乎两者之间 2 分;重度(+++)站立、行走即感下肢酸软无力 3 分。⑤步履艰难:正常(-)行走自如 0 分;轻度(+)偶有行走不便感,百米之内无不适感 1 分;

中度(++)介乎轻重度之间 2 分; 重度(+++)站立、行走困难, 不能超过 10 m 3 分。⑥舌质: 异常(舌质见紫暗、绛、暗红或舌边有瘀斑、瘀点等)1 分; 正常(舌质见淡红)0 分。⑦舌苔: 异常(舌苔见黄、腻或干燥等)1 分; 正常(舌苔见薄白)0 分。⑧脉象: 异常(脉象见弦、紧、洪、涩、沉、迟、或浮、滑等)1 分; 正常(脉象见缓和)0 分。病情程度评估: 轻度: 积分 < 8 分; 中度: 积分 8 ~ 18 分; 重度: 积分 > 18 分。

1.2.2 服法及疗程: 1 日 3 次, 每次 3 粒, 共服 3 个月。

1.2.3 骨密度测定: 美国 LUNAR 骨密度仪测定腰椎、髋关节骨密度数值。

1.2.4 血生化检查: 血钙、血磷、碱性磷酸酶含量测定。

1.2.5 疗效判定标准: 显效: 疼痛消失, 症状体征记分下降 70% 以上, 骨密度仪检测骨密度提高 > 2%; 有效: 疼痛明显减轻, 症状体征记分下降 30% ~ 70% 之间或骨密度仪检测骨密度提高 1% ~ 2%; 无效: 治疗后症状未见明显变化, 症状体征记分下降 < 30%, 骨密度仪检测骨密度提高 < 1%。

1.2.6 统计学方法: 采用 SPSS 10.0 统计软件进行检验分析。所有剂量数据均以均数 ± 标准差表示, 用药前后比较采用配对 t 检验, 组间比较采用 χ^2 检验, t 检验, Ridit 分析, $P < 0.05$ 表示差异有显著意义。

2 结果

2.1 各组患者疗效分析

表 1 各组患者疗效分析表

组别	n	显效(%)	有效(%)	无效(%)	R
泰格 1	120	35(29.17)	71(59.17)	14(11.66)	0.5046
泰格 2	120	37(30.83)	64(53.33)	19(15.84)	0.4972
泰格 3	120	40(33.33)	57(47.50)	23(19.17)	0.5115
泰格 4	120	33(27.50)	64(53.33)	23(19.17)	0.4876
开放组	180	63(35.00)	87(48.33)	30(16.67)	0.5068

注: 如泰格 1 与泰格 2 相比较, 如 $U_{\text{泰格1泰格2}}$ (简称为 U_{12})

组间经 Ridit 分析, $U_{12} = 0.1984$, $U_{34} = 0.6408$, $U_{2\text{开}} = 0.4176$, P 值均 > 0.05。说明泰格 1、2 两组之间, 泰格 3、4 两组之间, 泰格 2、开放组两组之间差异均无显著性意义。

2.2 各组患者症状、体征治疗前后改善情况

2.2.1 各组患者腰背疼痛治疗前后改善情况

各组患者治疗前后改善比较 P 值均 < 0.001, 说明各组患者治疗后腰背疼痛症状明显改善。组间差值, 经 t 检验分析, $T_{12} = 0.2525$, $T_{34} = 1.3138$, $T_{2\text{开}} = 0.1015$, P 值均 > 0.05。说明泰格 1、2 两组之间, 泰格 3、4 两组之间, 泰格 2、开放组两组之间腰背疼痛的差异均无显著性意义。

2.2.2 各组患者腰膝酸软治疗前后改善情况

各组患者治疗前后改善比较 P 值均 < 0.001, 说明各组患者治疗后症状均明显改善。组间差值, 经 t 检验, $T_{12} = 1.2365$, $T_{34} = 0.4135$, P 值均 > 0.05。说明泰格 1、2 两组之间, 泰格 3、4 两组之间差异均无显著性意义; $T_{2\text{开}} = 2.3160$, P 值 < 0.05 说明泰格 2、开放组两组之间, 在腰膝酸软方面相比差异具有意义。

2.2.3 各组患者下肢酸痛治疗前后改善情况

表 2 各组患者腰背疼痛治疗前后分析表($\bar{x} \pm s$)

组别	n	疗前	疗后	差值	自身比较 t	P
泰格 1	120	4.3328 ± 1.4841	1.8175 ± 1.6964	2.5153 ± 1.4716	12.2221	< 0.001
泰格 2	120	4.4082 ± 1.6142	1.5918 ± 1.4897	2.5642 ± 1.5292	14.0474	< 0.001
泰格 3	120	4.2548 ± 1.7572	1.4082 ± 1.3800	2.7750 ± 1.8607	13.9607	< 0.001
泰格 4	120	3.9875 ± 1.6190	1.5083 ± 1.5088	2.4790 ± 1.6215	12.2723	< 0.001
开放组	180	4.2332 ± 1.4749	1.2913 ± 1.1463	2.8856 ± 1.5656	21.1343	< 0.001

注: 如泰格 1 与泰格 2 相比较, 如 $T_{\text{泰格1泰格2}}$ (简称为 T_{12}), 其他类似

表 3 各组患者腰膝酸软治疗前后分析表($\bar{x} \pm s$)

组别	n	疗前	疗后	差值	自身比较 t	P
泰格 1	120	1.8501 ± 0.6805	0.7866 ± 1.0316	1.0833 ± 0.6578	9.4282	< 0.001
泰格 2	120	1.7250 ± 0.6783	0.7833 ± 0.6573	0.9667 ± 0.7973	10.9246	< 0.001
泰格 3	120	1.6918 ± 1.0157	0.7168 ± 0.7526	0.9751 ± 0.8194	8.4489	< 0.001
泰格 4	120	1.6918 ± 0.9621	0.7168 ± 0.6752	0.9333 ± 0.7457	9.0867	< 0.001
开放组	180	1.8009 ± 0.9481	0.8293 ± 0.5654	1.1668 ± 0.6871	11.8056	< 0.001

表4 各组患者下肢酸痛治疗前后分析表($\bar{x} \pm s$)

组别	n	疗前	疗后	差值	自身比较 t	P
泰格1	120	3.9333±1.9347	1.5499±1.5049	2.3833±1.6259	10.6544	<0.001
泰格2	120	3.6083±1.8982	1.2250±1.2010	2.3833±1.6502	11.6258	<0.001
泰格3	120	3.3500±1.9218	1.2500±1.4556	2.0750±1.5368	9.5455	<0.001
泰格4	120	3.5083±1.7501	1.1085±1.3286	2.3750±1.3932	11.9393	<0.001
开放组	180	3.3167±1.7669	1.1333±1.2093	2.2001±1.5387	13.6805	<0.001

各组患者治疗前后改善比较 P 值均<0.001, 说明各组患者治疗后下肢酸痛症状均明显改善。组间差值, 经 t 检验分析, $T_{12}=0$, $T_{34}=1.5848$, $T_{2开}=0.9813$, P 值均>0.05。说明泰格1、2 两组之间, 泰格3、4 两组之间, 泰格2、开放组两组之间, 在下肢酸痛症状方面差异均无显著性意义。

2.2.4 各组患者下肢痿弱治疗前后改善情况

表5 各组患者下肢痿弱治疗前后分析表($\bar{x} \pm s$)

组别	n	疗前	疗后	差值	自身比较 t	P
泰格1	120	1.3667±0.8723	0.5168±0.5978	0.8333±0.6737	8.8073	<0.001
泰格2	120	1.4585±0.9000	0.7084±0.6709	0.8666±0.7056	7.3181	<0.001
泰格3	120	1.2665±1.0826	0.4999±0.4881	0.7916±0.7609	7.0720	<0.001
泰格4	120	1.1583±0.9794	0.4666±0.5085	0.6499±0.7978	6.8689	<0.001
开放组	180	1.3705±1.0354	0.5415±0.5224	0.7917±0.6212	9.5838	<0.001

表6 各组患者步履艰难治疗前后分析表($\bar{x} \pm s$)

组别	n	疗前	疗后	差值	自身比较 t	P
泰格1	120	1.0416±0.6820	0.3674±0.4932	0.6538±0.6301	8.7787	<0.001
泰格2	120	0.9750±0.7953	0.4916±0.5694	0.6518±0.7024	5.4132	<0.001
泰格3	120	1.0000±0.7658	0.3251±0.5248	0.6834±0.6380	7.9681	<0.001
泰格4	120	0.8490±0.7241	0.3832±0.5039	0.3583±0.5868	5.7863	<0.001
开放组	180	1.1001±0.7541	0.3541±0.4998	0.7251±0.6306	9.0315	<0.001

各组患者治疗前后改善比较 P 值均<0.001, 说明各组患者治疗后步履艰难症状明显改善。组间差值, 经 t 检验分析, $T_{12}=0.0232$, $T_{2开}=0.9422$, P 值均>0.05。说明泰格1、2 两组之间, 泰格2、开放组两组之间, 在步履艰难症状方面, 差异均无显著性意义。 $T_{34}=4.1100$, P 值<0.001, 说明泰格3、4 两组之间治疗前后改善比较具有非常显著性差异, 泰格3 改善步履艰难明显优于泰格4。

2.3 各组患者症状、体征起效时间情况

表7 各组患者症状、体征起效时间情况($\bar{x} \pm s$)

组别	n	起效时间
泰格1	120	1.3767±0.6916
泰格2	120	1.4725±0.5810
泰格3	120	1.3725±0.6368
泰格4	120	1.5150±0.6984
开放组	180	1.2541±0.6189

各组患者起效时间组间差值, 经 t 检验, $T_{12}=1.1621$, $T_{34}=1.6512$, P 值均>0.05。说明泰格1、2 两组之间, 泰格3、4 两组之间患者症状、体征的起效

各组患者治疗前后改善比较 P 值均<0.001, 说明各组患者治疗后下肢痿弱症状明显改善。组间差值, 经 t 检验分析, $T_{12}=0.3737$, $T_{34}=1.4086$, $T_{2开}=0.9690$, P 值均>0.05。说明泰格1、2 两组之间, 泰格3、4 两组之间, 泰格2、开放组两组之间, 在下肢痿弱方面差异均无显著性意义。

2.2.5 各组患者步履艰难治疗前后改善情况

时间差异均无显著性意义; $T_{2开}=3.0674$, P 值<0.05 说明泰格2、开放组两组之间, 患者症状、体征起效时间相比差异具有意义。泰格1 开放组的起效时间明显快于泰格2 的起效时间。

2.4 各组患者治疗后骨密度改善情况

2.4.1 各组患者治疗后腰部骨密度骨密度改善情况

表8 各组患者治疗后腰部骨密度骨密度提高分析表

组别	n	<1%	1~2%	>2%	R
泰格1	101	54	21	26	0.4912
泰格2	94	43	31	20	0.5094
泰格3	98	47	24	27	0.3507
泰格4	99	50	27	22	0.3410
开放组	123	69	25	29	0.4878

组间经 Ridit 分析, $U_{12}=0.4396$, $U_{34}=0.2360$, $U_{2开}=0.8813$, P 值均>0.05。说明泰格1、2 两组之间, 泰格3、4 两组之间, 泰格2、开放组两组之间在腰部骨密度骨密度提高方面相比较差异均无显著性意义。

2.4.2 各组患者治疗后髋部骨密度骨密度改善情况

表 9 各组患者治疗后髋部骨密度骨密度提高分析表

组别	<i>n</i>	< 1%	1~2%	> 2%	<i>R</i>
泰格 1	109	51	25	33	0.5295
泰格 2	116	65	27	24	0.4723
泰格 3	112	58	24	30	0.5075
泰格 4	111	59	29	23	0.4878
开放组	117	78	52	47	0.5216

组间经 Ridit 分析, $U_{12} = 1.4857$, $U_{34} = 0.5090$, $U_{2开} = 1.7594$, P 值均 > 0.05 。说明泰格 1、2 两组之间, 泰格 3、4 两组, 泰格 2、泰格 1 开放组两组之间, 在髋部骨密度骨密度提高方面相比较差异均无显著性意义。

3 讨论

3.1 原发性骨质疏松症是一种老年人常见病, 多发病, 但在过去的医疗活动中多不够重视, 认为这是自然规律。但随着人年龄的增加, 骨质疏松症所带来的骨折患病率不断增加。如何延缓骨质疏松症的进程, 减少骨质疏松症所带来的骨折隐患, 提高老年人生活质量, 成为医学界的重大课题。据报道, 美国每年有 130 万人由于骨质疏松而导致骨折, 年耗医疗费为 71 亿美元之巨。英国老年妇女因骨质疏松性骨折死亡人数超过子宫癌、子宫癌和乳癌的总和, 我国骨质疏松症患者约 9000 万人^[2]。随着社会的进步和生活质量的提高, 防治骨质疏松症已成为国内外医学界研究的重要课题, 应予以高度重视。

3.2 中国传统医学文献中无“原发性骨质疏松症”的病名, 但根据该病多有全身四肢关节、腰背疼痛的特征, 辨证当属“骨痹”的范畴。中国传统医学认为肾主骨藏精, 精充则髓足, 髓足则骨强。因丈夫“八八”、女子“七七”后, 天癸已竭, 肾虚精亏, 肾阳衰微, 阴阳俱虚, 无以藏真阴而寓元阳, 故而骨弱; 又虚邪交争, 则骨痛难忍, 深刻指出肾与骨质疏松的内在联系和因果关系。虎骨是猫科动物虎的骨骼, 在传统中医药中以虎骨入药具有悠久历史, 其功效主要是祛风止痛和强筋骨, 可以很好缓解骨质疏松症(骨痿)所出现的腰酸背痛, 膝软无力, 步履艰难等症状, 从而在一定程度上减少了骨质疏松症所带来的骨折隐患。目前虎的数量已非常稀少, 处于濒临灭绝的危险, 各国政府都制定了相关的法律保护, 严禁虎制品买卖和入药, 我国已于 1993 年 5 月将虎骨从《中国药典》中删除。但虎骨入药的疗效历来都获得肯定, 为了满足传统中医药治疗疾病的需要, 寻找虎骨

的良好替代品已成为临床上需要迫切解决的问题。

3.3 金天格胶囊是金花企业股份有限公司生产的国家一类新药, 其原料药又称为人工虎骨, 是由国家卫生部立项研发的课题, 由中国药品生物制品检定所利用仿生学原理研制成功, 其所含成份与天然虎骨基本相同, 是国内第一个治疗骨质疏松症的一类新药, 主治原发性骨质疏松症(肝肾不足, 筋骨失养证)。为了评价其临床疗效、适应性和安全性, 根据国家药品监督管理局(97)ZL-101 号文件精神, 按《中药新药审批办法》, 从 2000 年至 2002 年, 我们应用泰格 1(人工虎骨健步虎潜丸)、泰格 2(天然虎骨健步虎潜丸)、泰格 3(金天格胶囊)、泰格 4(天然虎骨胶囊)对 660 例原发性骨质疏松症(肝肾不足, 筋骨失养证)患者进行了系统的临床试验研究。治疗前各组在年龄、性别、病程、病情症状分布、骨密度检查等方面, 统计学无明显差异, 具有可比性。经过三个月的治疗后结果发现: (1)临床应用泰格 1、2、3、4 号对 660 例原发性骨质疏松症患者进行观察。双盲阶段泰格 1 号显效 35 例(29.17%), 总有效率 88.34%, 泰格 2 号显效 37 例(30.83%), 总有效率 84.16%, 泰格 3 号显效 40 例(33.33%), 总有效率 80.83%, 泰格 4 号显效 33 例(27.50%), 总有效率 80.83%。开放阶段泰格 1 号显效 63 例(35.00%), 总有效率 83.33%。各组经统计学分析表明总体疗效差异无显著性意义, 说明泰格 1(人工虎骨健步虎潜丸)、泰格 2(天然虎骨健步虎潜丸)、泰格 3(金天格胶囊)、泰格 4(天然虎骨胶囊)各组治疗原发性骨质疏松症疗效相当。(2)从症状和体征改善方面看, 泰格各组在腰背疼痛、腰膝酸软、下肢酸痛等治疗前后, 经统计学处理均具有非常显著性差异($P < 0.001$), 说明各组患者治疗后症状和体征均有明显改善。在双盲阶段各组患者治疗前后组间差值, 经 t 检验分析差异均无显著性意义($P > 0.05$), 说明泰格各组疗效相当。在开放阶段泰格 1 在腰背疼痛、腰膝酸软、下肢酸痛等症状方面的改善优于泰格 2。(3)从症状和体征起效时间分布方面看, 在双盲阶段各组患者起效时间之间相比较, 经 t 检验分析差异均无显著性意义($P > 0.05$), 说明泰格各组在症状和体征起效时间方面相当。在开放阶段泰格 1 在症状和体征起效时间方面快于泰格 2。(4)骨密度改善方面, 从骨密度检查结果看, 无论是髋部还是腰部各组患者治疗后均可以不同程度提高骨密度的骨密度, 但各组之间相比较, 差异均无显著性意义($P > 0.05$), 说明泰格各组在提高骨密度的骨密度方面疗

效相当。(5)经统计学分析发现,泰格1号、泰格3号在年龄、性别、病程和病情与疗效方面的比较,差异均无显著性意义($P>0.05$),说明泰格1号、泰格3号在年龄、性别、病程和病情方面与疗效无明显的相关性。(6)各组治疗前后进行了三大常规、X线检查(骨盆正位片含双侧股骨头、颈)、心电图、肝、肾功能等方面的检查,均未发生异常以及不良反应。

3.4 金天格胶囊的原料药来自动物骨骼,含丰富的骨胶原蛋白,是参与骨形成的重要有机基质^[6];同时,金天格胶囊还含有丰富的生物来源钙、磷、钙和磷是参与骨形成的重要无机基质。范玉明等^[7]发现金天格胶囊可改善骨质疏松大鼠骨小梁结构,提高碱性磷酸酶活性,降低耐酒石酸酸性磷酸酶活性,增加骨密度,提高骨折断力的作用,具有促进骨形成,抑制骨吸收的功效,且与天然虎骨的作用相近,为人工虎骨替代虎骨提供了部分实验依据。

3.5 通过以上临床试验说明,泰格1(人工虎骨健步虎潜丸)、泰格2(天然虎骨健步虎潜丸)、泰格3(金天格胶囊)、泰格4(天然虎骨胶囊)在治疗原发性骨质疏松症方面疗效可靠,效果相同。金天格胶

囊将成为全面提高骨质疏松症患者骨强度的最理想的治疗药物,人工虎骨粉今后有望成为天然虎骨的替代品。

【参 考 文 献】

- [1] 张伏元,邓展生,伍峰.原发性骨质疏松患病率调查.中国现代医学杂志,2003,13(4):48-52.
- [2] 赵燕玲,潘子昂,王石麟等.中国原发性骨质疏松症流行病学.中国骨质疏松杂志,1998,4(1):1-5,27.
- [3] 赵伟业,董碧蓉,欧雪梅,等.骨质疏松药物治疗的新近展及循证依据.中国骨质疏松杂志,2003,9(1):80-82,50.
- [4] Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res, 1994, 9(8): 1137-1141.
- [5] 唐海,罗先正,任素梅,等.中国人原发性骨质疏松症诊断标准探讨.中国骨质疏松杂志,1997,3(4):1-5.
- [6] 程栋,龙攀,周海艇,等.中医药治疗骨质疏松症研究近况.中国骨质疏松杂志,2003,9(1):86-89.
- [7] 范玉明,李瑞芬.人工虎骨对维甲酸所致大鼠骨质疏松作用的影响.中药药理与临床,2001;17(2):13-14.

(收稿日期:2005-08-19)

(上接第540页)

- [14] Johnson ML, Gong G, Kimberling W, et al. Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12-13). Am J Hum Genet, 1997, 60: 1326-1332.
- [15] 李江夏,龚瑶琴,刘奇迹,等.低密度脂蛋白受体相关蛋白5基因的基因组结构.中华医学遗传学杂志,2002,19:467-471.
- [16] Hartmann C, Tabin CJ. Dual roles of Wnt signaling during chondrogenesis in the chicken limb. Development, 2000, 127: 3141-3159.
- [17] Rawade G, Vayssiere B, Dunn F, et al. BMP-2 controls alkaline phosphatase expression and osteoblast mineralization by a Wnt autocrine loop. J Bone Miner Res, 2003, 18: 1842-1853.
- [18] Zhou S, Eid K, Glowacki J. Cooperation Between TGF β and Wnt Pathways During Chondrocyte and Adipocyte Differentiation of Human Marrow Stromal Cells. J Bone Mineral Res, 2004, 19: 463-470.
- [19] Kawakami Y, Capdevila J, Buscher D, et al. Wnt signals control FGF-dependent limb initiation and AER induction in the chick embryo. Cell, 2001, 104: 891-900.
- [20] Hartmann C, Tabin CJ. Wnt14 plays a pivotal role in inducing synovial joint formation in the developing appendicular skeleton. Cell, 2001, 104: 341-351.

- [21] Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The Role of the Wnt-Signaling Antagonist DKK1 in the Development of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma. N Engl J Med, 2003, 349: 2483-2494.
- [22] Ohnaka K, Tanguchi H, Kawate H, et al. Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 318(1): 259-264.
- [23] Mao BY, Davidson G, Marhold J, et al. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt β -catenin signaling. Nature, 2002, 417: 664-667.
- [24] Zorn AM. Wnt signalling: antagonistic Dkkopfs. Curr Biol, 2001, 11: R592-R595.
- [25] Figueroa DJ, Hess JF, Ky B, et al. Expression of the type I diabetes-associated gene LRP 5 in macrophages, vitamin A system cells, and the Islets of Langerhans suggests multiple potential roles in diabetes. J Histochem Cytochem, 2000, 48: 1357-1368.
- [26] Hoang BH, Kubo T, Healey JH, et al. Dickkopf3 Inhibits Invasion and Motility of Saos-2 Osteosarcoma Cells by Modulating the Wnt β -Catenin Pathway. Cancer Research, 2004, 64: 2734-2739.

(收稿日期2004-12-04)