

· 临床论著 ·

中药膏方、八段锦联合钙剂预防骨质疏松性椎体压缩骨折 PVP 术后再骨折的研究

刘保新¹ 蔡迎峰¹ 陈 兵^{1,2} 施 敏¹ 周剑鹏¹ 田天照¹ 秦启宁¹ 黄 鹏¹ 梁浩东¹

摘要 **目的** 观察中药膏方、改良八段锦第八式结合钙剂对骨质疏松性椎体压缩骨折(OVCF)经皮椎体成形术(PVP)后患者椎体再骨折及血清骨代谢指标、血清骨保护素(OPG)与核因子κB受体活化因子配体(RANKL)、骨密度、中医证候积分与平衡能力的影响。**方法** 将135例OVCF PVP术后患者随机分为对照A组、对照B组与治疗组,每组45例。各组均服用碳酸钙D₃咀嚼片,对照B组加用阿仑膦酸钠片及腰背肌锻炼,治疗组加中药膏方与改良八段锦第八式锻炼进行治疗。观察并检测治疗前,治疗6、12个月后的血清骨代谢指标[血清甲状旁腺素(PTH)、N端中段骨钙素(N-MID Ost)与I型原胶原降解产物(β-Cross I)]、OPG、RANKL、中医证候积分及平衡能力的变化,并观察治疗前及1年后股骨颈骨密度及PVP术后1~3年内椎体再骨折的发生率。**结果** 与本组治疗前比较,各组治疗6、12个月后中医证候积分均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与本组治疗6个月比较,各组治疗12个月后N-MID Ost、β-Cross I均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),平衡能力均改善($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与对照A组同期比较,对照B组及治疗组治疗6、12个月后N-MID Ost、β-Cross I、中医证候积分及RANKL均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与对照B组同期比较,治疗组治疗6、12个月后中医证候积分及RANKL/OPG均降低($P < 0.01$),平衡能力均改善($P < 0.01$, $P < 0.05$),OPG均升高($P < 0.01$)。治疗组治疗1年后骨密度提高($P < 0.01$),提高率优于对照A组与对照B组($P < 0.01$)。PVP术后1~3年对照A组、对照B组和治疗组分别有13例(28.9%)、6例(13.3%)与2例(4.4%)例椎体再骨折,三组椎体再骨折发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗组再骨折率低于对照A组($P < 0.01$)。**结论** 中药膏方、改良八段锦第八式结合钙剂可改善OVCF PVP术后患者的血清骨代谢指标、血清OPG与RANKL、骨密度、中医证候积分及平衡能力,降低椎体再骨折的发生率。

关键词 中药膏方; 八段锦; 骨质疏松症; 椎体压缩骨折; 经皮椎体成形术; 椎体再骨折

Effects of Traditional Chinese Medicine Paste and Baduanjin Combined with Calcium on Vertebral Re-fracture of Patients with Osteoporotic Vertebral Compression Fractures after Percutaneous Vertebroplasty

LIU Bao-xin¹, CAI Ying-feng¹, CHEN Bing^{1,2}, SHI Min¹, ZHOU Jian-peng¹, TIAN Tian-zhao¹, QIN Qi-ning¹, HUANG Peng¹, and LIANG Hao-dong¹ 1 Department of Orthopedics, The Affiliated TCM Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou (510130); 2 Department of Orthopedics, Third People's Hospital of Bijie, Guizhou (551700)

ABSTRACT Objective To explore the effects of traditional Chinese medicine(TCM) paste and Baduanjin combined with calcium on vertebral re-fracture and bone metabolism indexes, osteoprotegerin(OPG) and receptor activator nuclear factor kappa B ligand(RANKL) in serum, bone mineral density(BMD), TCM syndrome integral and balance ability of patients with osteoporotic vertebral compression fractures(OVCF) after percutaneous vertebroplasty(PVP). **Methods** Totally 135 cases with OVCF after PVP were randomly assigned to the control group A, the control group B, and the treatment group, 45 cases in each

基金项目: 广东省中医药局科研项目(No. 20181203); 广州市蔡迎峰名中医传承工作室建设项目(No. 穗卫中医[2019]1号); 国家自然科学基金资助项目(No. 81774378)

作者单位: 1. 广州医科大学附属中医医院骨伤科(广州 510130); 2. 贵州省毕节市第三人民医院骨科(贵州 551700)

通讯作者: 刘保新, Tel: 020-81226071, E-mail: liubaoxin898@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200822. 019

group. All the patients took calcium carbonate D3 chewable tablets orally, meanwhile, control group B was given alendronate sodium tablets and lumbar dorsal muscle exercise, while treatment group performed Baduanjin and received TCM paste. The changes of bone metabolism markers including parathyroid hormone (PTH), N-terminal middle osteocalcin (N-MID Ost) and type I primary collagen degradation product (β -Cross I), OPG and RANKL in serum, TCM syndrome score and balance ability were measured before treatment, and after 6 and 12 months of treatment. The BMD of femoral neck was measured before and after treatment for 1 year, and the incidence of vertebral re-fracture was estimated after PVP for 1–3 years.

Results Compared with baseline in the same group, the TCM syndrome scores in each group decreased after 6 and 12 months of treatment ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with 6-month treatment, N-MID Ost and β -Cross I reduced after 12 months of treatment in each group ($P < 0.01$, $P < 0.05$), and the balance abilities improved ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with the control group A of the same period, N-MID Ost, β -Cross I, TCM syndrome scores and RANKL decreased in the control group B and the treatment group after 6 or 12 months of treatment ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with the control group B of the same period, the TCM syndrome scores and RANKL/OPG decreased in the treatment group after 6 and 12 months of treatment ($P < 0.01$), the balance abilities improved ($P < 0.01$, $P < 0.05$), and OPG increased ($P < 0.01$). The BMD of the treatment group increased after 1 year of treatment ($P < 0.01$), and the improvement was better than that of the control group A and B ($P < 0.01$). After PVP for 1–3 years, there were 13 (28.9%), 6 (13.3%), and 2 (4.4%) cases with vertebral re-fractures in the three groups, respectively, which were statistically significant ($P < 0.01$), and the re-fracture rate in the treatment group was lower than that in control group A ($P < 0.01$).

Conclusions TCM paste and Baduanjin combined with calcium could improve the bone metabolism indexes, OPG and RANKL in serum, BMD, TCM syndrome integral as well as balance ability of patients with OVCF after PVP, and reduce the incidence of vertebral re-fracture.

KEYWORDS traditional Chinese medicine paste; Baduanjin; osteoporosis; vertebral compression fracture; percutaneous vertebroplasty; vertebral re-fracture

骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是一种与年龄相关, 以骨量低下、超微结构破坏, 致脆性增加易发生骨折为特征的退行性疾病^[1]。目前, 随着老年社会的到来, 该病的发病率逐年增加^[2]。OP 引起的骨痛与脆性骨折, 给患者造成了极大的痛苦。而脆性骨折是 OP 严重的并发症之一, 具有较高的病残率和死亡率^[3]。对于骨质疏松性椎体压缩骨折 (osteoporosis vertebral compression fracture, OVCF), 经皮椎体成形术/经皮椎体后凸成形术 (percutaneous vertebroplasty / percutaneous kyphoplasty, PVP/PKP) 已经成为其主要治疗方法, 但随着 PVP/PKP 的广泛应用, 术后椎体新发/再骨折的发生风险明显增加^[4]。临床中, 笔者采用中药膏方、改良八段锦第八式结合钙剂的综合方案预防 OVCF PVP 术后椎体再骨折, 临床效果满意, 总结如下。

资料与方法

1 诊断标准 OVCF 诊断标准参照文献 [5] 拟定: (1) 突发胸/腰背部疼痛, 无或轻微外伤史, 身高缩短和驼背; (2) 脊柱局部查体有压痛或叩击痛, 体位改

变时疼痛明显, 卧床休息时减轻或消失, 一般无下肢感觉异常、肌力减退及反射改变等神经损害表现, 但如椎体压缩程度和脊柱畸形严重, 也可出现神经功能损害表现; (3) 股骨颈或腰椎骨密度 (bone mineral density, BMD); T 值 $< -2.5 SD$; (4) 影像学表现: 在 X 线、CT 上, 陈旧性骨折椎显示终板硬化、骨质增生, 新鲜性骨折可观察到骨折线, MRI 检查新鲜骨折椎表现为 T1 低信号, T2 高信号, T2 脂肪抑制相高信号。

2 纳入标准 年龄 55~75 岁; BMD: T 值 $-4.8 SD \sim -2.5 SD$; 已行 PVP 手术, 可佩戴腰围下床活动; 3 个月内未行特殊的抗 OP 治疗; 签署知情同意书。

3 排除标准 有引起继发性 OP 的各种内分泌代谢疾病者 (如甲状旁腺功能亢进、甲亢等); 其他严重疾病干扰骨代谢者; 合并结核、肿瘤等疾病者; 合并有四肢新鲜骨折、关节感染、软组织损伤、残疾等影响运动者; 更年期症状明显者, 有抑郁症及其他精神疾病倾向者; 有严重心脑血管疾患及小脑疾患者; 双侧髋关节置换术后或内固定影响 BMD 检测者; 肌酐清除率 $< 35 \text{ mL/min}$ 。

4 剔除标准 纳入后按本研究所规定的方案治

疗不足半年;依从性差,未按规定用药或擅自服用可能影响疗效的药物;资料不全,无法进行安全性和有效性评价。

5 脱落标准 出现不良事件不适合继续接受试验者;受试者出现某些严重合并症或并发症、特殊生理变化等,医生判断不适宜继续接受试验;受试者撤回知情同意书要求退出。

6 一般资料 选择广州医科大学附属中医医院 2016 年 4 月—2018 年 4 月 OVCF PVP 术后患者 135 例,年龄 55~75 岁,采用随机数字表法分为对照 A 组、对照 B 组与治疗组,每组 45 例。各组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。本研究经广州医科大学附属中医医院伦理委员会审核批准 (No. 2018Nk019)。

表 1 各组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (例,男/女)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	BMD (g/cm^2 , $\bar{x}\pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)
对照 A	45	7/38	66.1 \pm 10.9	0.478 \pm 0.046	23.74 \pm 5.27
对照 B	45	8/37	64.4 \pm 11.9	0.468 \pm 0.037	24.49 \pm 6.08
治疗	45	9/36	65.6 \pm 10.5	0.473 \pm 0.064	22.34 \pm 4.59

7 治疗方法

7.1 对照 A 组 口服碳酸钙 D₃ 咀嚼片 (600 mg, 苏州惠氏制药,批号:L60800、M08500、R63130),每次 1 片,每天 2 次。每天摄入适量优质蛋白(豆类、牛奶、鱼类、瘦肉等,每日摄入蛋白 1.2~1.4 g/kg 体重),适当的日光浴及每天至少半小时的行走锻炼。

7.2 对照 B 组 在对照 A 基础上口服阿仑膦酸钠片 (70 mg, 杭州默沙东制药公司,批号:K007055, L005515, M013228) 70 mg/次,每周 1 次。加五点式腰背肌锻炼^[6]:患者去枕仰卧,双腿屈膝错开,以头、双肘、双足五点为支撑点,腰部用力上弓,腰臀抬高离床面,尽可能抬高,使身体成拱形,抵达最高点后坚持 10 s 后缓慢放下,放松 5 s 后继续,注意腰部运动时不宜过快,应保持匀速缓慢动作。锻炼活动应循序渐进,以患者不感到疲劳和疼痛为度。每次 10~15 个循环,每天锻炼 3 次。

由 3 名医师(副高 1 名、主治 2 名)组成锻炼指导小组,先制定规范并进行组内培训达成统一标准,每名患者由 1 名主治医师先进行指导,副主任医师 2~3 天后进行多次核查直到符合要求。

7.3 治疗组 在对照 A 组基础上,加中药膏方及改良八段锦第八式锻炼。中药膏方组成:鹿角胶 150 g(新疆)、龟板胶 100 g(山东)、阿胶 200 g(山

东)、枸杞子 200 g(宁夏)、党参 200 g(甘肃)、茯苓 150 g(安徽)、白术 100 g(浙江)、桑寄生 150 g(广西)、骨碎补 100 g(广东)、熟地黄 150 g(河南)、威灵仙 150 g(广西)、炙甘草 60 g(内蒙古)、怀牛膝 150 g(河南)、鸡血藤 200 g(广西)、丹参 150 g(山东)、神曲 100 g(四川)。将上述药物制成膏剂,每次 10 g,每日 2 次,开水调服。1 剂中药膏方服用 3 个月,停药 1 个月后再服下一剂,共服 2 剂。服用膏方期间,出现感冒、发热、腹泻等症状,应该暂停服用,等疾病痊愈后再服用^[7]。改良八段锦第八式^[8]:躯体直立(年龄大、体弱者背靠墙壁或树木直立),两足平行分开,与肩同宽,两膝关节屈曲 135°~170°,两手臂自然下垂,手指稍并拢,掌指向前。两眼平视前方,微张口,面带微笑,平稳呼吸,全身放松 2 min。随后在躯体直立、足跟不离地的情况下保持躯体平稳,不太吃力的情况下尽可能屈膝下蹲。接着双上臂伸直情况下慢慢上举到水平,保持躯体直立下慢慢随之站起,到身体直立时顺势将两脚跟向上提起,同时在上升的过程中慢慢匀速吸气到最满并憋气,停顿 10~15 s。再将两脚跟下落着地,着地的力量以感觉腰背部感觉轻微振动为度,双手臂随之顺势下落,在慢慢匀速呼气的过程中回到膝关节屈曲位。每次练习 7 个循环,每日 3 次。锻炼活动指导及质控同上。

8 观察指标及方法

8.1 骨代谢指标 治疗前及治疗 6、12 个月后,患者空腹(禁食 ≥ 12 h),晨采肘静脉血 3 mL,离心分离血清,采用罗氏 e601 型全自动电化学发光分析仪检测血清甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)、N 端中段骨钙素(N-terminal middle osteocalcin, N-MID Ost)与 I 型原胶原降解产物(type I primary collagen degradation product, β -Cross I)。

8.2 股骨颈 BMD 治疗前、治疗 12 个月,采用双光子 BMD 仪(M2428, Medlink Corporation, France)测量股骨颈的 BMD。BMD 提高率(%) = $(\text{BMD}_{\text{后}} - \text{BMD}_{\text{前}}) / \text{BMD}_{\text{前}} \times 100\%$ 。

8.3 中医证候积分 治疗前及治疗 6、12 个月后记录中医证候积分,参照《中药新药临床研究指导原则》^[9] OP 症状分级量表,分为 7 项,各项按照轻、中、重分别赋予数值 1、2、3 分,正常计 0 分。

8.4 平衡能力 治疗前及治疗 6、12 个月后检测平衡能力,包括动态平衡能力(闭目原地踏步、平衡木上行走)与静态平衡能力(闭眼单足站立、强化 Bomberg 测试)^[10]。检测时配医护人员各 1 名在患者身体两侧保护以防摔倒。

8.5 血清人骨保护素/核因子 κB 受体活化因子配体表达 治疗前及治疗 6、12 个月后,患者空腹(禁食 ≥ 12 h),晨采肘静脉血 5 mL,离心分离血清,-80 ℃ 保存。采用 OPG、RANKL 酶-联试剂盒(广州双尼生物有限公司,批号分别为 082249H1、152213H1)按照说明书检测血清人骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator nuclear factor kappa B ligand, RANKL)表达。

8.6 椎体再骨折发生率 观察 PVP 术后 1 年内并随访 PVP 术后 1~3 年椎体再骨折的发生率。椎体再骨折发生率(%) = 再骨折病例数/纳入病例总数 × 100%,同 1 例患者发生多次再骨折仅算 1 例。

9 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合方差齐性和正态分布,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用 LSD 检验,同组先后比较采用配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例流程(图 1) PVP 术后 0~6 个月,三组分别有 4 例、3 例与 1 例发生其他节段椎体再骨折,再

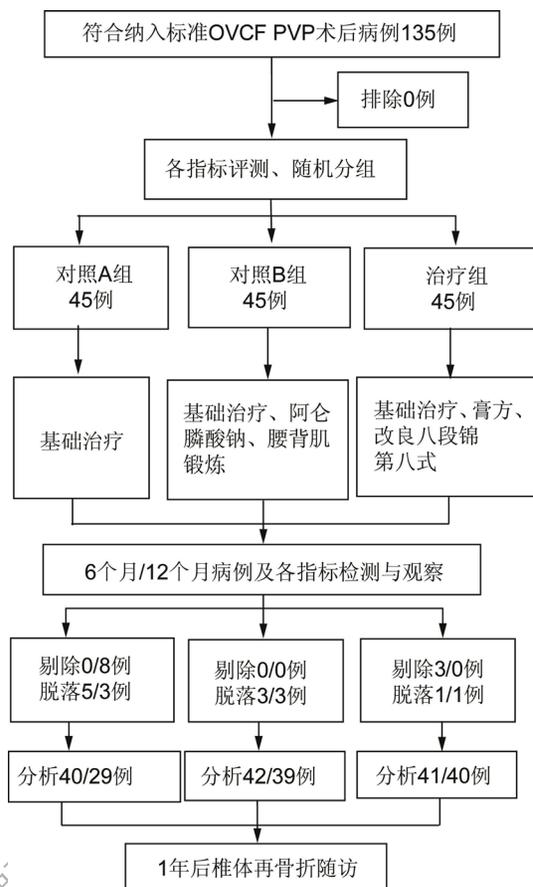


图 1 病例流程

次行 PVP 治疗,对照 A 组有 1 例因血钙较高 (>2.5 mmol/L)停用钙剂,治疗组有 3 例患者仅服用 1 剂膏方。6~12 个月三组分别有 3 例、2 例与 1 例发生再骨折而再次行 PVP 治疗,对照 A 组有 2 例自行加阿仑膦酸钠片口服,有 6 例自行加用骨化三醇胶丸口服,对照 B 组有 1 例因股骨粗隆间骨折终止疗程。随访时,三组分别有 6 例、1 例与 0 例再骨折。其他病例均完成疗程与随访。

2 各组再骨折发生率比较(表 2) 在 PVP 术后 1 年内,各组椎体再骨折发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.028, P=0.220$);术后 1~3 年随访,各组患者随访时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),椎体再骨折发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=9.138, P=0.010$),且治疗组低于对照 A 组($\chi^2=6.322, P=0.012$),但治疗组与对照 B 组,对照 B 组与对照 A 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。汇总观察与随访结果,三组患者 PVP 术后分别有 13、6、2 例椎体再骨折,三组椎体再骨折发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=10.489, P=0.005$),治疗组与对照 A 组比较,差异有统计学意义($\chi^2=9.680, P=0.002$),但治疗组与对照 B 组,对照 B 组与对照 A 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 各组患者 PVP 术后椎体再骨折发生率比较

组别	例数	1 年内 [例(%)]	随访		合计 [例(%)]
			时间(年, $\bar{x} \pm s$)	例数 [例(%)]	
对照 A	45	7(15.6)	1.8±0.4	6(13.3)	13(28.9)
对照 B	45	5(11.1)	1.7±0.4	1(2.2)	6(13.3)
治疗	45	2(4.4)	1.9±0.5	0(0.0)*	2(4.4)*

注:与对照 A 组同期比较, * $P < 0.05$

3 各组各时间点 PTH、N-MID Ost、β-Cross I 比较(表 3) 治疗前,各组患者血清 PTH、N-MID Ost、β-Cross I 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较,对照 A 组治疗 12 个月 N-MID Ost 降低($P < 0.05$),治疗 6、12 个月后 β-Cross I 降低($P < 0.01, P < 0.05$);对照 B 组及治疗组治疗 6、12 个月后,血清 PTH、N-MID Ost、β-Cross I 均降低($P < 0.01, P < 0.05$)。与本组治疗 6 个月比较,对照 B 组及治疗组 PTH 降低($P < 0.01$),各组 N-MID Ost、β-Cross I 均降低($P < 0.01, P < 0.05$)。与对照 A 组同期比较,对照 B 组治疗 12 个月后 PTH 降低($P < 0.01$),对照 B 组及治疗组治疗 12 个月后 N-MID Ost 降低($P < 0.01$),对照 B 组及治疗组治疗 6、12 个月后 β-Cross I 均降低($P < 0.01, P < 0.05$)。与对照 B 组

同期比较, 治疗组治疗 12 个月后 PTH 升高 ($P < 0.01$), β -Cross I 降低 ($P < 0.01$)。

4 各组治疗前后中医证候积分及平衡能力比较 (表 4) 治疗前, 各组患者中医证候积分与平衡能力比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 6、12 个月后, 三组间各指标比较差异有统计学意义 ($F_{中-6} = 16.554, P = 0.000; F_{中-12} = 90.336, P = 0.000; F_{闭目-6} = 22.391, P = 0.000; F_{闭目-12} = 13.423, P = 0.000; F_{平-6} = 16.528, P = 0.000; F_{平-12} = 34.303, P = 0.000; F_{单足-6} = 13.282, P = 0.000; F_{单足-12} = 21.522, P = 0.000; F_{强-6} = 6.905, P = 0.002, F_{强-12} = 7.093, P = 0.001$)。与本组治疗前比较, 各组治疗 6、12 个月后中医证候积分均降低 ($P < 0.01, P < 0.05$), 平衡能力均改善 ($P < 0.01, P < 0.05$)。与本组治疗 6 个月比较, 各组治疗 12 个月后中医证候积分均降低 ($P < 0.01, P < 0.05$), 闭目原地踏步、平衡木行走时间延长 ($P < 0.01, P < 0.05$), 治疗组治疗 12 个月后闭目单足站立时间延长 ($P < 0.05$), 对照 B 组强化 Romberg 时间延长 ($P < 0.05$)。与对照 A 组同期比较, 对照 B 组及治疗组治疗 6、12 个月后中医证候积分均降低 ($P < 0.01$), 闭目原地踏步、平衡木行走、闭目单足站立时间延长 ($P < 0.01, P < 0.05$); 治疗组治疗 6、12 个月

后强化 Romberg 时间延长 ($P < 0.01$)。与对照 B 组同期比较, 治疗组治疗 6、12 个月后中医证候积分均降低 ($P < 0.01$), 平衡能力均改善 ($P < 0.01, P < 0.05$)。

5 各组各时间点血清 OPG、RANKL 及 RANKL/OPG 比较 (表 5) 各组患者治疗前 RANKL、OPG 及其比值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在治疗 6、12 个月后, 三组间各指标差异均有统计学意义 ($F_{OPG-6} = 7.921, P = 0.001; F_{OPG-12} = 13.632, P = 0.000; F_{RANKL-6} = 10.350, P = 0.000; F_{RANKL-12} = 13.349, P = 0.000; F_{RANKL/OPG-6} = 8.269, P = 0.000; F_{RANKL/OPG-12} = 17.596, P = 0.000$)。与本组治疗前比较, 对照 A 组及对照 B 组治疗 6、12 个月后 OPG 均降低 ($P < 0.01, P < 0.05$), 治疗组治疗 12 个月后 OPG 升高 ($P < 0.01$); 对照 A 组治疗 12 个月后 RANKL 降低 ($P < 0.05$), 对照 B 组及治疗组治疗 6、12 个月后 RANKL 及 RANKL/OPG 均降低 ($P < 0.01, P < 0.05$)。与本组治疗 6 个月比较, 对照 A 组及对照 B 组治疗 12 个月后 OPG 均降低 ($P < 0.05$), 治疗组治疗 12 个月后 OPG 升高 ($P < 0.01$); 对照 B 组及治疗组治疗 12 个月后 RANKL 及 RANKL/OPG 均降低 ($P < 0.01, P < 0.05$)。与对照 A 组同期比较, 对照 B 组治疗 6、12 个月后 OPG 及 RANKL 均降低 ($P < 0.01$), 治疗组治疗

表 3 各组患者各时间点 PTH、N-MID Ost、 β -Cross I 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PTH (pg/mL)	N-MIDost (ng/mL)	β -Cross I (ng/mL)
对照 A	治疗前	45	58.53±11.50	42.09±8.86	0.78±0.13
	治疗 6 个月	40	57.05±11.05	40.10±6.41	0.76±0.12*
	治疗 12 个月	29	56.28±10.86	38.21±4.72* Δ	0.74±0.11** $\Delta\Delta$
对照 B	治疗前	45	59.73±10.59	40.56±10.68	0.80±0.13
	治疗 6 个月	42	50.19±11.14**	36.79±7.32*	0.69±0.14** Δ
	治疗 12 个月	39	45.13±8.70** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	32.26±6.46** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	0.63±0.12** $\Delta\Delta\Delta\Delta$
治疗	治疗前	45	60.78±10.57	41.11±10.11	0.78±0.13
	治疗 6 个月	41	52.49±11.11**	37.76±7.42*	0.68±0.14** Δ
	治疗 12 个月	40	47.13±8.77** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	33.88±7.29** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	0.61±0.12** $\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta$

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与本组治疗 6 个月比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与对照 A 组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与对照 B 组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

表 4 各组各时间点中医证候积分及平衡能力比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分(分)	闭目原地踏步(s)	平衡木行走(s)	闭目单足站立(s)	强化 Romberg(s)
对照 A	治疗前	45	7.4±1.0	8.3±1.7	8.2±1.7	10.4±2.0	17.3±6.1
	治疗 6 个月	40	7.3±0.8**	10.6±3.2**	8.7±1.5**	11.2±1.5**	19.2±6.0*
	治疗 12 个月	29	7.1±0.7** Δ	11.3±4.4** Δ	8.9±1.7** Δ	10.9±1.5*	19.2±5.6*
对照 B	治疗前	45	7.2±1.0	8.6±2.3	8.1±1.7	9.9±2.1	16.0±7.8
	治疗 6 个月	42	6.9±0.8** Δ	12.6±2.7** $\Delta\Delta$	9.9±2.1** Δ	13.0±3.3** Δ	19.5±9.0**
	治疗 12 个月	39	6.3±0.8** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	13.4±3.9** Δ	10.9±2.1** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	13.3±3.6** $\Delta\Delta$	20.3±8.9** Δ
治疗	治疗前	45	7.2±1.1	8.4±1.9	8.3±1.8	11.0±2.7	16.6±4.6
	治疗 6 个月	41	6.3±0.8** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	14.9±2.9** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	11.7±3.3** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	14.7±3.9** $\Delta\Delta\Delta\Delta$	24.4±6.1** $\Delta\Delta\Delta\Delta$
	治疗 12 个月	40	4.3±1.2** $\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta$	16.7±4.9** $\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta$	13.5±2.8** $\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta$	16.0±3.8** $\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta$	25.2±6.3** $\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta$

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与本组治疗 6 个月比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与对照 A 组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与对照 B 组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

表 5 各组各时间点血清 OPG、RANKL 含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	OPG (pg/mL)	RANKL (pg/mL)	RANKL/OPG
对照 A	治疗前	45	224.62±36.73	59.49±10.84	0.270±0.058
	治疗 6 个月	40	218.83±33.61*	57.78±11.01	0.268±0.059
	治疗 12 个月	29	217.52±37.21**△	55.62±9.98*	0.256±0.020
对照 B	治疗前	45	210.38±32.87	58.80±11.07	0.287±0.073
	治疗 6 个月	42	195.21±32.14**▲	50.36±11.24**▲	0.264±0.072*
	治疗 12 个月	39	190.18±28.40**△▲	46.51±9.94**△▲	0.247±0.048**△
治疗	治疗前	45	214.64±31.69	60.78±10.57	0.292±0.075
	治疗 6 个月	41	219.51±29.12 [○]	46.75±11.05**▲	0.216±0.059**▲ [○]
	治疗 12 个月	40	226.70±31.39*△ [○]	43.80±9.05**△▲	0.197±0.051**△▲ [○]

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组治疗 6 个月后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与对照 A 组同期比较,▲ $P<0.01$;与对照 B 组同期比较,[○] $P<0.01$

6、12 个月后 RANKL 及 RANKL/OPG 均降低 ($P<0.01$)。与对照 B 组同期比较,治疗组治疗 6、12 个月 OPG 升高 ($P<0.01$),RANKL/OPG 降低 ($P<0.01$)。

6 各组患者治疗前后 BMD 比较(表 6) 与本组治疗前比较,治疗组治疗 12 个月后患者 BMD 升高 ($P=0.000$),各组患者治疗后 BMD 增加率比较,差异有统计学意义 ($F=6.509$, $P=0.002$),且治疗组优于对照 A 组及对照 B 组 ($P=0.000$, $P=0.004$)。

表 6 各组患者治疗前后 BMD 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前 (g/cm ²)	治疗 12 个月 (g/cm ²)	增加率 (%)
对照 A	29	0.478±0.046	0.474±0.043	0.764±2.924
对照 B	39	0.468±0.037	0.471±0.039	1.044±3.687
治疗	40	0.473±0.064	0.483±0.064*	2.905±2.908 ^{△▲}

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照 A 组同期比较,△ $P<0.01$;与对照 B 组同期比较,▲ $P<0.01$

7 不良反应 在治疗期间,有 2 例患者服用阿仑膦酸钠时有轻度的恶心反应,未做特殊处理,症状自行消失。有 5 例服用膏方患者出现口苦、口干,让患者选择偏凉性食物(苦瓜、凉茶等)后缓解。

讨 论

研究表明,OVCF 保守治疗疗程长,并发症多,多主张采用 PVP/PKP 等微创手术治疗,但 PVP/PKP 术后椎体新发/再骨折的发生风险明显增加^[11]。目前,尽管有研究表明 PVP/PKP 手术本身会增加椎体邻近椎体再骨折的风险^[12],但大样本研究证实,PVP/PKP 手术本身并不会增加再发椎体骨折的风险,再发椎体骨折可能与 OP 的自然进程有关^[13]。对于椎体新发/再骨折的发生,预防主要是集中在抗 OP,抗 OP 药物主要是钙剂、维生素 D 类、膦酸盐类、雌激素类等,作用多偏重于抑制骨吸收,减轻骨质流失^[14,15],而中医既能抑制流失,又能促进成骨而提高 BMD,在预防

椎体再骨折方面具有一定的优势^[16]。近年来,因抗 OP 药物疗效的不足及相关副作用的影响,许多学者认为预防 OVCF 应更侧重于防摔倒训练^[17,18]。

OP 在中医学属于“骨痹”“骨痿”等范畴,基本治则为补肾健脾活血^[19,20]。中药膏方作为中医药的一种特殊剂型,对于慢性虚损性疾病如 OP、慢性咳嗽等具有比较好的疗疾或滋补作用^[21]。本研究所采用的膏方以龟鹿二仙胶为主方,龟鹿二仙胶中鹿角胶和龟板胶均为血肉有情之品配伍党参和枸杞子益气养阴,具有补肾填精益髓的作用,牛素生等^[22]研究证实该方可促进骨髓基质干细胞增殖,诱导其向成骨细胞分化。另以四君子汤益气健脾,以阿胶加强补血,以桑寄生、骨碎补、熟地黄、淮牛膝增强补肾壮骨,威灵仙、丹参、鸡血藤疏风通络止痛,神曲健脾和胃,消食调中,减轻膏方的厚腻。综合全方,该膏方具有补肾填精、益气健脾、通络止痛的作用。《中药新药临床研究指导原则》^[9]中“OP 症状分级量表”可分为腰背疼痛、腰膝酸软、下肢疼痛、下肢痿软、步履艰难与目眩七个方面,从具体内容分析,症状分级量表可比较全面地评估 OP 患者的整体与局部症状、体征状况,能够真实有效地评价中医治疗 OP 的临床疗效^[8]。在本研究中,该膏方配合改良八段锦第八式,相对于对照 A、B 组,可更好地改善患者的中医证候积分 ($P<0.01$),可以较好地改善患者的全身虚损与局部痹痛与痿软状况。从安全性上分析,该膏方仅有 5 例患者有轻度的口苦、口干反应,基本上无其他不良反应。

八段锦是我国古人创编的由八节不同动作组成的一套医疗、康复体操,虽历千年却经久不衰。对于 OP 患者来讲,运动疗法应严格避免扭曲应力以防发生脆性骨折^[23],本研究独取第八式,加入下蹲动作进行改良,目前已有研究表明下蹲动作可增加患者下肢的肌力与灵活性,提高 BMD^[24]。笔者前期研究也表明,改良八段锦第八式即可减轻了腰背疼痛程度,改善骨代

谢,又可提高 BMD 与平衡能力,获得了较好的临床效果,其疗效可能与人体垂直方向的应力刺激成骨、膀胱经的经气疏通及下蹲平衡锻炼等有关^[8]。

在本研究中,将传统医学中善治虚损疾病的中药膏方与传统的医疗体操相结合,并补充了基本的钙剂来预防 OVCF 患者 PVP 术后临近/其他椎体再骨折,充分发挥了中医学防治疑难病、慢性病的优势,以期起到抑制骨质流失,降低骨转换,并促进成骨,提高 BMD,降低摔倒几率,最终达到预防椎体再骨折的目的。

临床上,抗 OP 常用骨代谢生化指标与 BMD 来评价或监测其临床疗效。对老年患者来讲,BMD 的变化比较慢,是一个较长期的疗效指标,而骨代谢生化指标因其敏感度高、特异性强,能及时反应骨的转换情况,常用来监测临床干预措施的短中期疗效。目前,骨代谢生化指标很多,本研究选用 PTH、N-MID Ost 与 β -Cross I 三项指标来评估骨代谢与转换情况。其中,PTH 使骨代谢活跃,促进骨吸收; β -Cross I 是 β 胶原降解产物,是成熟 I 型胶原降解产生的羧基末端部,是骨吸收的重要指标;而 N-MID 是骨形成的标志,也是骨转换的标志,可直接反应成骨细胞的活性与数量变化^[25]。在本研究中,中药膏方、改良八段锦第八式与钙剂组成的综合方案明显改善了骨代谢指标:降低了血清 PTH、 β -Cross I 与 N-MID Ost 水平,降低了骨转换,抑制了骨质流失,疗效类似于阿仑膦酸钠 ($P>0.05$),这是抗 OP 治疗的前提。另外,从治疗 12 个月前后的 BMD 提高率来讲,治疗组明显优于两个对照组,提高了患者的股骨颈 BMD ($P<0.05$)。研究结果说明该方案在抑制破骨细胞作用的同时又具有一定的成骨作用。

近几年来,随着分子生物学的发展,多种信号通路的发现,OPG/核因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator of NF κ B, RANK)/RANKL 通路系统已被公认为骨代谢调节过程中的一个重要途径,系统中 OPG 能与破骨细胞前体分泌的 RANK 竞争性结合 RANKL,阻断 RANKL-RANK 信号通路,降低信号向破骨细胞传递,从而抑制破骨细胞分化、成熟,调控着骨重建与骨吸收的平衡,目前临床和实验研究中使用该指标(尤其是 RANKL/OPG 比值)常可从更深层次来评估骨代谢的情况及相关作用机制的探讨^[26]。本研究采用的综合方案降低了血清 RANKL 的水平,提高了血清 OPG 的表达,降低了 RANKL/OPG,其疗效优于阿仑膦酸钠 ($P<0.05$)。本研究结果从 OPG/RANK/RANKL 信号通路的角度证实了其作用机制。

从防摔倒的角度来看,本研究所采用的改良八段锦第八式锻炼避免了机体的扭曲样动作,动作简单,老少皆宜。从动静态的平衡指标检测的结果来看,该运动方式明显提高了患者的动静态平衡能力 ($P<0.01$),减少了摔倒受伤机会。本研究也发现,改良八段锦第八式对 OP 患者来讲,是一种简单安全、依从性好的运动方法。

综上所述,中药膏方、改良八段锦第八式在改善骨代谢,抑制骨质流失方面可起到类似或稍优于阿仑膦酸钠的临床效果,但在改善中医症状,提高 BMD 及平衡能力方面,前者明显优于后者。总之,本研究的防治方案可更好地抑制骨质流失,提高 BMD,减少摔倒情况,从而减少了 PVP 术后椎体新发/再骨折的发生率。

利益冲突: 作者一致认同,在个人、商业、学术、财务上无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Coughlan T, Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people [J]. Clin Med (Lond), 2014, 14(2): 187-191.
- [2] 彭莉红, 胡玉冰, 严红, 等. 健康体检人群骨质疏松状况调查 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(4): 443-445.
- [3] McCarthy J, Davis A. Diagnosis and management of vertebral compression fractures [J]. Am Fam Physician, 2016, 94(1): 44-50.
- [4] Li H, Yang DL, Ma L, et al. Risk factors associated with adjacent vertebral compression fracture following percutaneous vertebroplasty after menopause: a retrospective study [J]. Med Sci Monit, 2017, 23(5): 5271-5276.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨质疏松性椎体压缩性骨折诊疗与管理专家共识 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(5): 425-437.
- [6] 王斌. 五点式腰背肌长期锻炼对行腰椎后路减压内固定联合植骨融合术患者腰椎稳定性及腰背痛症状的影响 [J]. 颈腰痛杂志, 2018, 39(2): 223-225.
- [7] 张庆红, 武雯华, 张庆刚. 中药膏方的制备工艺及临床应用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(12): 18-19.
- [8] Liu BX, Chen SP, Li YD, et al. The effect of the modified eighth section of eight-section brocade on osteoporosis in postmenopausal women: a prospective randomized trial [J]. Medicine, 2015, 94(25): e911.
- [9] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 356-361.

- [10] 李艳霞, 李林, 程燕飞, 等. 社区空巢老人平衡能力现状及其影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(8): 4631-4632.
- [11] Yang S, Liu Y, Yang H, et al. Risk factors and correlation of secondary adjacent vertebral compression fracture in percutaneous kyphoplasty[J]. Int J Surg, 2016, 36(Pt A): 138-142.
- [12] 陈建常, 王鑫, 马在送, 等. 骨质疏松患者 PVP/PKP 术后新发椎体压缩性骨折相关危险因素[J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23(10): 902-907.
- [13] 曹源, 郭金超, 马超, 等. 骨水泥椎体强化与保守治疗骨质疏松椎体压缩性骨折再骨折风险的 Meta 分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2018, 28(9): 792-800.
- [14] Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline [J]. Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5): 1595-1622.
- [15] 叶向阳, 汤立新, 程省, 等. 骨密度对骨质疏松性椎体压缩性骨折 PKP 术后骨折再发风险的评估价值[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(2): 203-206.
- [16] 李颖, 姜志强, 黄宏兴, 等. 补肾健脾中药复方预防椎体成形术后再骨折的随访研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(5): 667-671.
- [17] Fontalis A, Kenanidis E, Kotronias RA, et al. Current and emerging osteoporosis pharmacotherapy for women: state of the art therapies for preventing bone loss [J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(9): 1123-1134.
- [18] Madureira MM, Takayama L, Gallinaro AL, et al. Balance training program is highly effective in improving functional status and reducing the risk of falls in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial [J]. Osteoporos Int, 2007, 18(4): 419-425.
- [19] 邓昶, 周明旺, 付志斌, 等. 骨质疏松症的中医病因病机及其治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8): 1105-1111.
- [20] 史晓林, 梁博程, 李春雯. 从“因虚致瘀”论原发性骨质疏松症病机[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(1): 111-114.
- [21] 王怀泽, 刘陆晨, 王峰. 基于肾主骨运用膏方治疗骨质疏松症用药规律及临床研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(6): 42-45.
- [22] 牛素生, 李楠, 张燕, 等. 龟鹿二仙胶诱导大鼠骨髓基质干细胞成骨分化作用及对 Wnt 通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(1): 72-78.
- [23] Lems WF, Raterman HG. Critical issues and current challenges in osteoporosis and fracture prevention. An overview of unmet needs [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2017, 9(12): 299-316.
- [24] Hamaguchi K, Kurihara T, Fujimoto M, et al. The effects of low-repetition and light-load power training on bone mineral density in postmenopausal women with sarcopenia: a pilot study [J]. BMC Geriatr, 2017, 17(1): 102.
- [25] 杨士军, 陆卫平, 谭维琴, 等. 围绝经期妇女 5 项指标水平的变化及相关分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(2): 213-214.
- [26] Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 142(7): 155-170.

(收稿: 2019-04-20 在线: 2020-09-22)

责任编辑: 赵芳芳