

· 临床论著 ·

益气温经方联合唑来膦酸治疗原发 I 型骨质疏松症
随机对照研究孙坚钢¹ 周 航¹ 黄 海¹ 袁一峰¹ 王 申¹ 何才剑¹ 房谋昊¹ 陈天鹏¹ 史晓林²

摘要 **目的** 观察益气温经方干预原发 I 型骨质疏松患者的疗效。**方法** 本研究于中国临床试验注册中心完成注册 (No. ChiCTR200034867)。将 180 例患者按随机数字表法分成基础用药组、唑来膦酸组和益气温经方组, 每组各 60 例。基础用药组予口服碳酸钙 D3 片 (每日 1 次, 每次 1 片) 和骨化三醇胶囊 (每日 2 次, 每次 1 粒) 治疗; 唑来膦酸组予基础用药及唑来膦酸 (唑来膦酸每年 1 次, 每次 5 mg); 益气温经方组予基础用药、唑来膦酸及益气温经方 (中药每日 2 次, 每次 1 袋)。4 个月为 1 个疗程 (连续服用 3 个月, 停药 1 个月), 试验期间共 9 个疗程。试验观察治疗前后 3、6、12 个月的疼痛 VAS 评分、Tinetti 平衡与步态评分、腰背肌和股四头肌肌力; 比较治疗前后 1、2、3 年的骨密度、血清 I 型前胶原氨基端前肽 (PINP)、I 型胶原交联 C-末端肽 (β -CTX)、骨折率。**结果** 试验过程中, 基础用药组脱落 7 例, 唑来膦酸组脱落 5 例, 益气温经组脱落 4 例, 最终有 164 例患者完成试验。(1) VAS 疼痛评分量表: 与本组治疗前比较, 治疗 3、6、12 个月后基础用药组、唑来膦酸组及益气温经组 VAS 均下降 ($P<0.01$); 治疗 3 个月后, 与基础用药组比较, 益气温经组 VAS 评分降低 ($P<0.05$); 治疗 6、12 个月后, 与唑来膦酸组、基础用药组比较, 益气温经组 VAS 评分降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。(2) Tinetti 平衡与步态评分: 与本组治疗前比较, 治疗 6 个月后, 益气温经组 Tinetti 评分上升 ($P<0.05$); 治疗 12 个月后唑来膦酸组、益气温经组 Tinetti 评分均上升 ($P<0.01$); 治疗 6、12 个月后, 与唑来膦酸组、基础用药组比较, 益气温经组评分更高 ($P<0.05$, $P<0.01$)。(3) 腰背肌和股四头肌肌力: 与治疗前比较, 治疗 3、6、12 个月后益气温经组腰背肌、股四头肌肌力上升 ($P<0.01$, $P<0.05$)。治疗 6 个月后, 与基础用药组比较, 益气温经组腰背肌和股四头肌肌力更高 ($P<0.05$); 治疗 12 个月后, 与唑来膦酸组、基础用药组比较, 益气温经组腰背肌和股四头肌肌力更高 ($P<0.05$)。(4) 骨密度: 与本组治疗前比较, 治疗 1、2 年后, 唑来膦酸组与益气温经组骨密度均上升 ($P<0.05$); 治疗 3 年后基础用药组骨密度下降, 唑来膦酸组和益气温经组上升 ($P=0.008$, $P<0.01$)。治疗 1 年后, 与基础用药组比较, 益气温经组骨密度更高 ($P=0.01$); 治疗 2 年后, 与基础用药组比较, 益气温经组骨密度更高 ($P<0.01$); 治疗 3 年后, 与唑来膦酸组、基础用药组比较, 益气温经组骨密度更高 ($P=0.026$, $P<0.01$)。(5) 骨代谢指标: 与本组治疗前比较, 治疗 1、2、3 年后唑来膦酸组和益气温经组 β -CTX 和 PINP 水平下降 ($P<0.01$, $P<0.05$)。治疗 1 年和 2 年后, 与基础用药组比较, 益气温经组 β -CTX 更低 ($P=0.026$, $P=0.001$); 治疗 3 年后, 与唑来膦酸组和基础用药组比较, 益气温经组 β -CTX 更低 ($P=0.048$, $P<0.01$)。治疗 2 年后, 与基础用药组比较, 益气温经组 PINP 降低 ($P=0.012$); 治疗 3 年后, 与唑来膦酸组比较, 益气温经组 PINP 升高 ($P=0.046$), 与基础用药组比较, 益气温经组 PINP 降低 ($P=0.025$)。(6) 骨折率: 治疗第 2 年内和治疗 3 年后总计, 3 组总体骨折率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.868$, $P=0.02$; $\chi^2=6.275$, $P=0.043$), 益气温经组与基础用药组比较降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 唑来膦酸联合基础用药和唑来膦酸联合益气温经方使用, 都能提升骨密度、降低 β -CTX、PINP、疼痛情况和骨折率, 但后者疗效更优; 唑来膦酸联合基础用药可以改善下肢平衡及肌力, 但联合益气温经方使用效果更显著。(研究注册编号: No. ChiCTR200034867)

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (No. 2018ZZ012); 浙江省中医药科技计划现代化专项 (No. 2020ZX009)

作者单位: 1. 浙江中医药大学第二临床医学院 (杭州 310053); 2. 浙江中医药大学附属第二医院骨二科 (杭州 310005)

通讯作者: 史晓林, Tel: 0571-85288294, E-mail: xlshi-2002@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20220422.073

关键词 益气温经方; 唑来膦酸; 骨质疏松; 下肢平衡功能; 骨密度; 骨代谢指标; 随机对照试验

Evaluation of the Efficacy of Yiqi Wenjing Decotion Combined with Zoledronic Acid on Primary Type I Osteoporosis : A Randomized Controlled Trial SUN Jian-gang¹, ZHOU Hang¹, HUANG Hai¹, YUAN Yi-feng¹, WANG Shen¹, HE Cai-jian¹, FANG Mou-hao¹, CHEN Tian-peng¹, and SHI Xiao-lin² *1 The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053); 2 The Second Department of Osteology, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310005)*

ABSTRACT Objective To observe the effect of Yiqi Wenjing Decotion (YQWJD) on patients with primary type I osteoporosis. **Methods** The protocol was registered in the Chinese Clinical Trial Registry (No. ChiCTR200034867). According to the random number table method, 180 patients were randomly assigned into three groups, basic medication group, zoledronic acid group and YQWJD group, 60 cases in each group. The basic medication group was given oral calcium carbonate D3 tablets (1 tablet once a day) and calcitriol capsule (1 tablet twice a day), the zoledronic acid group was given basic medicine and zoledronic acid (zoledronic acid once a year, each time 5 mg), and the YQWJD group was given basic medicine, zoledronic acid and YQWJD (once 1 bag, twice a day). A course of treatment was given every 4 months (taking it continuously for 3 months and stopping the drug for one month). There were 9 courses during the trial period. After treatment for 3, 6, 12 months, the VAS pain score, Tinetti balance and gait score, and muscle strength of lumbar dorsal muscle and quadriceps were compared, and after treatment for 1, 2, 3 years, the bone mineral density (BMD), procollagen I n-terminal propeptide (PINP), β -C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX) and bone fracture rate were compared. **Results** During the trial, 7 cases in the basic medication group, 5 cases in the zoledronic acid group and 4 cases in the YQWJD group dropped out. Finally, 164 patients completed the trial. (1) VAS pain score scale. Compared with before treatment, after 3, 6, 12 months of treatment, VAS score in the basic medication group, zoledronic acid group and YQWJD group decreased ($P < 0.01$). After 3 months treatment, compared with the basic medication group, the VAS score in the YQWJD group decreased ($P < 0.05$). Compared with the zoledronic acid group and the basic medication group after 6 and 12 months treatment, the VAS score decreased in the YQWJD group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). (2) Tinetti balance and gait score. Compared with before treatment, the Tinetti score of YQWJD group increased after 6 months treatment, and the Tinetti score of zoledronic acid group and YQWJD group increased after 12 months treatment ($P < 0.01$). Compared with the zoledronic acid group and the basic medication group after 6 and 12 months treatment, the Tinetti score increased in the YQWJD group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). (3) Muscle strength of lumbar dorsal muscle and quadriceps. Compared with before treatment, the muscle strength of lumbar dorsal muscle and quadriceps femoris increased after 3, 6, 12 months treatment ($P < 0.01$, $P < 0.05$). After 6 months of treatment, compared with the basic treatment group, the muscle strength of lumbar dorsal muscle and quadriceps femoris in YQWJD group was higher ($P < 0.05$). The muscle strength of lumbar dorsal muscle and quadriceps femoris in YQWJD group was higher than those in zoledronic acid group and basic medication group after 12 months treatment ($P < 0.05$). (4) BMD. Compared with before treatment, after 1 and 2 years of treatment, the BMD of zoledronic acid group and YQWJD group increased ($P < 0.01$). After 3 years of treatment, BMD of the basic medication group decreased, while zoledronic acid group and YQWJD group increased ($P = 0.008$, $P < 0.01$). After 1 year of treatment, compared with the basic medication group, the BMD of the YQWJD group was higher ($P = 0.01$). After 2 years, compared with the basic medication group, the BMD of the YQWJD group increased ($P < 0.01$). After 3 years, compared with the zoledronic acid group and the basic medication group, the BMD of the YQWJD group was also higher ($P = 0.026$, $P < 0.01$). (5) Bone Metabolism Index. Compared with before treatment, the levels of β -CTX and PINP in zoledronic acid group and YQWJD group decreased after 1, 2, 3 years of treatment ($P < 0.01$, $P < 0.05$). After 1 and 2 years of treatment, compared with the basic medication group, the β -CTX in the YQWJD group was lower ($P = 0.026$, $P = 0.001$); after 3 years of treatment, compared with the zoledronic

acid group and the basic medication group, the β -CTX in the YQWJD group decreased ($P=0.048$, $P<0.01$). After 2 years of treatment, compared with the basic medication group, the PINP in the YQWJD group decreased ($P=0.012$); after 3 years of treatment, compared with the zoledronic acid group, the PINP in the YQWJD group increased ($P=0.046$), and compared with the basic medication group decreased ($P=0.025$). (6) Fracture rate. In the second year of treatment and after 3 years of treatment, the overall fracture rate of the three groups was significantly different ($\chi^2=6.868$, $P=0.02$; $\chi^2=6.275$, $P=0.043$). Compared with the basic medication group, the fracture rate of the YQWJD group was lower ($P<0.05$). **Conclusion** Zoledronic acid combined with basic drugs and zoledronic acid combined with YQWJD can both increase BMD, and reduce β -CTX, PINP, pain and fracture rate, but the latter has better efficacy. Zoledronic acid combined with basic drugs can improve lower extremity balance and muscle strength, but combined with YQWJD has more significantly effect. (Study registration number: No. ChiCTR200034867)

KEYWORDS Yiqi Wenjing Decotion; zoledronic acid; osteoporosis; balance function of lower limbs; bone mineral density; bone metabolism index; randomized controlled trial

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 随着年龄的增长而进展, 有流行病学调查研究显示, 我国 65 岁以上人群 OP 患病率已经上升到 32%, 其中女性患病率远大于男性, 比例接近 5:1。随着人口老龄化的加剧, 这个比例还在不断上升^[1, 2]。据统计, 在老年人中, 大约 50% 的 OP 骨折发生在脊柱, 特别是胸腰椎。在所有的 OP 骨折中, 髌部骨折愈合最差, 病死率高^[3, 4]。OP 也是一种老年综合征, 可通过全身骨骼肌紊乱 (包括肌肉质量或肌力下降) 导致跌倒、骨折、身体残疾和死亡等后果^[5]。

目前, 唑来膦酸是临床上常用的抗吸收药物, 特立帕肽是常用的促进骨形成的药物^[6, 7]。静脉注射唑来膦酸钠疗法已被证明可以降低髌部、脊椎和非脊椎骨折的风险, 目前已在世界各地被批准用于治疗原发性 OP^[8, 9]。Ma F 等^[10]发现唑来膦酸联合特立帕肽用药能改善绝经后 OP 妇女骨代谢, 增加骨密度, 降低骨折风险。尽管目前唑来膦酸治疗 OP 的疗效十分明确, 但临床使用有不良反应多、骨密度改善具有平台期等局限性^[11]。与之不同的是, 中医药能够发挥辨证论治的特长, 能根据患者自身的特点治疗 OP。因此, 本研究通过下肢肌力、平衡功能、疼痛指数、骨代谢指标、骨密度、骨折率等方面的长期观察, 评价益气温经方联合唑来膦酸治疗 OP 临床疗效。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准: 符合《原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017)》^[12]: 双能 X 线测定腰椎骨密度 T 值 ≤ -2.5 为 OP; 或定量 (quantitative computed tomography, QCT) 的测定, 腰椎骨密度 (bone mineral density, BMD) $<80 \text{ mg/cm}^3$ 。且患病人群为 70 岁以下, 绝经后 5~10 年内的妇女, 可

诊断为原发性 I 型 OP。中医诊断标准: 凡确定为原发性 I 型 OP, 符合《绝经后骨质疏松症 (骨痿) 中医药诊疗指南 (2019 年版)》^[13]脾肾阳虚型标准, 主症: 腰背冷痛, 酸软乏力, 畏寒喜暖, 遇冷加重, 舌淡或胖, 苔白或滑, 脉沉细弱或沉弦迟。次症: 或驼背弯腰, 活动受限; 或小便不利, 小便频多; 或大便久泄不止, 五更泄泻; 或浮肿, 腰以下为甚, 按之凹陷不起。主症相同且符合次症任意 1 条即可确诊。

2 纳入标准 (1) 符合诊断标准者; (2) 年龄 55~70 岁, 绝经 5~10 年内女性患者; (3) 入组前未接受过唑来膦酸治疗; (4) 告知临床试验具体情况下, 签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 伴有严重基础性疾病, (2) 同时服用会影响骨代谢的药物患者; (3) 肝肾功能差、过敏体质患者; (4) 参加其他临床试验患者。

4 剔除和脱落标准 (1) 未遵从医嘱, 按规定服用药物者; (2) 由于不良反应不能耐受者; (3) 由于其他疾病中断本次临床试验者; (4) 随访丢失病历者。

5 样本量计算方法 根据课题组前期研究, 基础用药组、唑来膦酸组和益气温经组治疗 6 个月后 QCT 骨密度分别为 (59.69 ± 6.93) 、 (62.51 ± 7.21) 和 $(65.02 \pm 7.21) \text{ mg/cm}^3$, 采用 PASS 11 估算样本量, 设定 $\alpha=0.05$, power=90%, 估算样本量为 144。考虑失访率为 20%, 则需共纳入 180 例。

6 一般资料 该试验采取的是随机平行试验对照研究, 筛选 2017 年 10 月—2018 年 6 月在浙江中医药大学附属第二医院门诊或病房的原发 I 型 OP 患者 297 例, 最终纳入 180 例。采用信封法进行分组隐匿, 分配者将序列放入密封不透光的相同信封内, 每一例患者随机得到一个数字, 进行分组。按随机数字表法分成基础用药组、唑来膦酸组和益气温经

组, 每组各 60 例, 基础数据 (年龄、身高、体重、病程) 差异均无统计学意义 ($F=2.273$, $P=0.761$; $F=0.485$, $P=0.617$; $F=0.202$, $P=0.817$; $F=0.002$, $P=0.998$; 表 1)。试验过程中无采用盲法。本研究通过浙江中医药大学附属第二医院伦理委员会伦理审核 (No.2017 科研审 30 号), 在中国临床试验注册中心完成注册 (No. ChiCTR200034867)。

7 治疗方法 基础用药组口服碳酸钙 D3 片和骨化三醇胶囊治疗。碳酸钙 D3 片 (惠氏制药有限公司; 每片含碳酸钙 1.5 克, 维生素 D3 125 IU), 每日 1 次, 每次 1 片; 骨化三醇 (上海罗氏制药有限公司; $0.25 \mu\text{g}/\text{粒}$), 每日 2 次, 每次 1 粒。唑来膦酸组给予基础用药 + 唑来膦酸 (Novartis Pharma Schweiz AG; 100 mL:5 mg, 以唑来膦酸无水物计) 每年 1 次, 每次 5 mg, 静脉滴注, 时间不少于 15 min。益气温经组给予基础用药 + 唑来膦酸 + 益气温经方中药。益气温经方组成: 黄芪 30 g 忍冬藤 25 g 鸡血藤 15 g 续断 15 g 鹿角霜 15 g 杜仲 10 g 秦艽 10 g 防风 10 g 川芎 10 g 骨碎补 9 g 肉桂 5 g 炒蜂房 5 g, 由浙江中医药大学附属第二医院统一代煎, 每袋 200 mL, 每日 2 次, 每次 1 袋。

碳酸钙 D3 片、骨化三醇胶囊、中药服用均 4 个月为 1 个疗程 (连续服用 3 个月, 停药 1 个月, 在停药期间患者抽取清晨空腹静脉血, 进行血钙检查), 试验期间共 9 个疗程。

8 观察项目及疗效评定方法 随访时间 1 年内为每月 1 次, 第 2 和 3 年每 3 个月 1 次, 方式为电话随访、每月 1 次 OP 宣讲会、上门随访等。本次试验 1 年内: 分别比较治疗前, 治疗后 3、6、12 个月的视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分、Tinetti 平衡与步态评分、腰背肌和股四头肌肌力; 3 年内: 分别比较治疗前, 治疗后 1、2、3 年的 QCT、血清 I 型前胶原氨基端前肽 (procollagen I n-terminal propeptide, PINP)、I 型胶原交联 C — 末端肽 (β -C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX)、骨折率。

8.1 VAS 疼痛评分 用一条标有 10 个刻度的游动标尺, 每一刻度均为 1 分, 患者进行移动, 0 分代表患者无疼痛; 1~2 分, 轻微的疼痛, 不影响正常

生活; 3~5 分, 疼痛较为明显; 6~8 分, 疼痛非常剧烈; 9~10 分, 疼痛严重影响日常生活^[14]。

8.2 Tinetti 平衡与步态评分 患者取坐位, 先进行坐立平衡包括坐、起、立状态等 9 个项目, 满分 16 分; 后进行步态平衡包括起步、步高、步长、步态等 8 个项目, 满分 12 分。<19 分说明跌倒风险高, 19~24 分说明存在跌倒风险^[15]。

8.3 肌力 采用 BIODEX Sytem4 等速肌力测试训练系统, 测试当天患者避免剧烈运动, 穿着舒适的衣物, 测试前进行简单热身运动后躺在测试椅上, 测试速度为 $60^\circ/\text{s}$, 分别测试腰背肌伸肌群和股四头肌肌力, 每次测量重复 3 次, 取平均峰力矩 (Nm)。

8.4 骨密度和骨代谢指标 用 GE Healthcare Optima 型 QCT 骨密度仪测量 3 组患者治疗前后骨密度; 运用 AU5800 自动生化分析仪, 分析治疗前后 PINP 和 β -CTX。

8.5 骨折率 骨质疏松性椎体骨折判定标准: 轻微外力出现腰背部疼痛, 活动受限, 休息及保守治疗症状不能缓解者, 经 X 线、CT 或磁共振证实有椎体骨折。治疗 1、2、3 年后分别统计新发骨折人数^[16]。

9 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 年龄、身高、体重等基础数据采用方差分析, 组内前后比较使用重复测量方差分析, 组间两两比较使用单因素方差分析 LSD 多重比较, 骨折率采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 研究完成情况 (图 1) 试验过程中, 基础用药组脱落 7 例, 其中 3 例因其他疾病中止试验, 2 例因疗效不佳退出, 2 例失访; 唑来膦酸组脱落 5 例, 其中 2 例因不良反应结束治疗, 2 例因其他疾病退出治疗, 1 例失访; 益气温经组脱落 4 例, 其中 2 例因不良反应结束治疗, 1 例因疗效不佳退出治疗, 1 例失访。

根据符合方案集 (per-protocol analysis, PP) 对主、次要疗效指标分析: 实验过程中, 基础用药组 7 例、唑来膦酸组 5 例、益气温经组 4 例未完成观察, 因本实验跨度过大, 间隔两次实验指标可能差异较

表 1 3 组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)	病程 (年)
基础用药	60	60.47 ± 6.30	157.16 ± 6.45	59.74 ± 8.85	4.97 ± 2.68
唑来膦酸	60	61.35 ± 6.99	156.65 ± 6.95	59.10 ± 8.08	4.95 ± 2.60
益气温经	60	61.02 ± 6.24	157.43 ± 6.97	58.24 ± 8.15	4.93 ± 2.69

大,故不采用数据填补,共脱落 16 例(8.9%),最终有 164 例患者完成试验,基础用药组,47 例,唑来膦酸组 50 例,益气温经组 49 例。

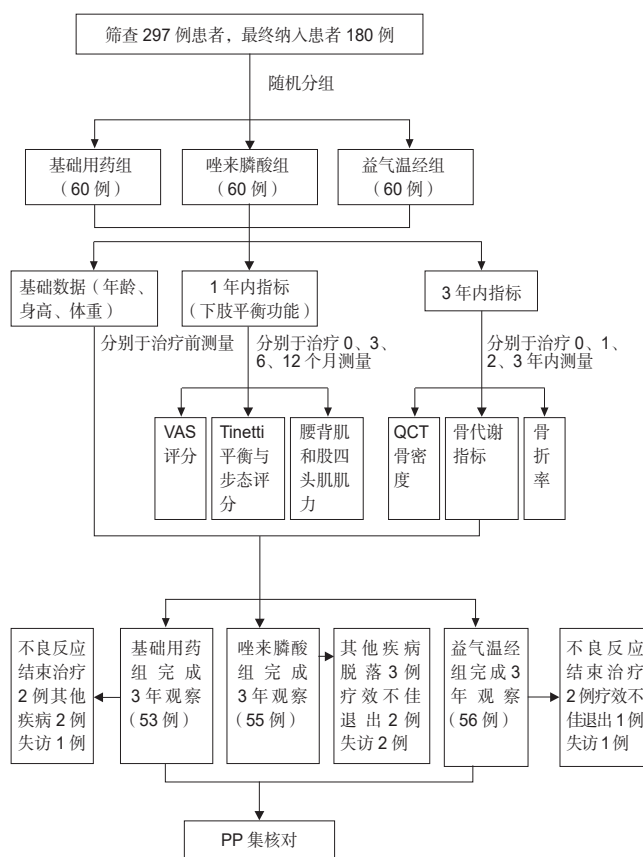


图 1 病例流程图

2 3 组 VAS 疼痛评分比较 (表 2) 治疗前, 3 组 VAS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与治疗前比较, 治疗 3、6、12 个月后基础用药组、唑来膦酸组及益气温经组 VAS 均下降 ($P<0.01$); 治疗 3 个月后, 与基础用药组比较, 益气温经组评分较低 ($P<0.05$); 治疗 6、12 个月后, 与唑来膦酸组、基础用药组比较, 益气温经组评分降低 ($P<0.01$)。

表 2 3 组患者 VAS 疼痛评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
基础用药	53	6.43 ± 1.32	5.47 ± 1.58*	4.66 ± 1.47*	3.38 ± 1.50*
唑来膦酸	55	6.47 ± 1.30	5.18 ± 1.40*	1.02 ± 1.23*	2.78 ± 1.32*
益气温经	56	6.36 ± 1.45	4.73 ± 1.70* [△]	3.32 ± 1.50* ^{△△}	2.11 ± 1.29* ^{△△▲}

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.01$; 与基础用药组比较, $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$; 与唑来膦酸组比较, $^{\Delta\Delta\Delta}P<0.01$

表 3 3 组患者 Tinetti 平衡与步态评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	组别	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
基础用药组	53	19.23 ± 1.46	19.25 ± 1.52	19.38 ± 1.32	19.62 ± 1.27
唑来膦酸组	55	19.31 ± 1.35	19.51 ± 1.51	19.60 ± 1.37	19.87 ± 1.74**
益气温经组	56	19.39 ± 1.32	19.79 ± 1.58	20.16 ± 1.41* [△]	20.80 ± 1.46* ^{△△▲}

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与基础用药组比较, $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$; 与唑来膦酸组比较, $^{\Delta\Delta\Delta}P<0.01$

3 3 组 Tinetti 平衡与步态评分比较 (表 3) 治疗前, 3 组 Tinetti 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与本组治疗前比较, 治疗 6 个月后, 益气温经组 Tinetti 评分上升 ($P<0.05$); 治疗 12 个月后唑来膦酸组、益气温经组 Tinetti 评分均上升 ($P<0.01$); 治疗 6、12 个月后, 与唑来膦酸组、基础用药组比较, 益气温经组评分更高 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

4 3 组腰背肌和股四头肌肌力比较 (表 4) 治疗前, 3 组腰背肌、股四头肌肌力比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与治疗前比较, 治疗 3、6、12 个月后益气温经组腰背肌、股四头肌肌力上升 ($P<0.01$, $P<0.05$)。

治疗 6 个月后, 与基础用药组比较, 唑来膦酸组和益气温经组腰背肌和股四头肌肌力更高 ($P<0.05$); 治疗 12 个月后, 与唑来膦酸组比较, 益气温经组腰背肌和股四头肌肌力更高 ($P<0.05$)。

5 3 组骨密度结果比较 (表 5) 治疗前, 3 组股骨密度比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与本组治疗前比较, 治疗 1、2 年后, 唑来膦酸组与益气温经组骨密度均上升 ($P<0.05$); 治疗 3 年后基础用药组骨密度下降, 唑来膦酸组和益气温经组上升 ($P=0.008$, $P<0.01$)。

治疗 1 年后, 与基础用药组比较, 益气温经组骨密度更高 ($P=0.01$); 治疗 2 年后, 与基础用药组比较, 益气温经组骨密度更高 ($P<0.01$); 治疗 3 年后, 与唑来膦酸组、基础用药组比较, 益气温经组骨密度更高 ($P=0.026$, $P<0.01$)。

6 3 组骨代谢指标比较 (表 6) 治疗前, 3 组 β -CTX 和 PINP 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与治疗前比较, 治疗 1、2、3 年后唑来膦酸组和益气温经组 β -CTX 和 PINP 水平下降 ($P<0.01$, $P<0.05$)。

治疗 1 年和 2 年后, 与基础用药组比较, 益气温

表 4 3 组患者腰背肌和股四头肌肌力比较 (N, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	腰背肌	股四头肌
基础用药	53	治疗前	83.68 ± 9.40	69.75 ± 12.48
		治疗 3 个月	82.53 ± 12.27	68.96 ± 12.31
		治疗 6 个月	83.68 ± 11.98	68.98 ± 10.88
		治疗 12 个月	84.70 ± 12.75	71.28 ± 11.88
唑来膦酸	55	治疗前	83.13 ± 12.28	70.58 ± 13.91
		治疗 3 个月	84.53 ± 11.37	71.44 ± 12.12
		治疗 6 个月	85.13 ± 10.59	71.44 ± 11.47
		治疗 12 个月	86.84 ± 10.46	71.38 ± 10.55
益气温经	56	治疗前	83.50 ± 11.76	71.64 ± 11.90
		治疗 3 个月	86.34 ± 13.23**	73.77 ± 10.95*
		治疗 6 个月	88.77 ± 10.89** [△]	75.43 ± 11.56* [△]
		治疗 12 个月	91.84 ± 10.51** ^{△▲}	75.79 ± 12.02* ^{△▲}

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与基础用药组比较, [△] $P<0.05$;与唑来膦酸组比较, [▲] $P<0.05$

表 5 3 组患者骨密度结果比较 (mg/cm³, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 1 年	治疗 2 年	治疗 3 年
基础用药	53	57.17 ± 8.01	57.25 ± 7.22	55.92 ± 6.58	55.30 ± 6.77**
唑来膦酸	55	56.84 ± 7.43	60.71 ± 6.98*	62.29 ± 6.58*	62.35 ± 6.60**
益气温经	56	57.75 ± 8.23	60.75 ± 6.84* [△]	63.04 ± 6.34* ^{△△}	65.12 ± 6.24** ^{△△▲}

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与基础用药组比较, [△] $P<0.05$, ^{△△} $P<0.01$;与唑来膦酸组比较, [▲] $P<0.05$

表 6 3 组骨代谢指标比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	β -CTX	PINP
基础用药	53	治疗前	0.430 ± 0.106	50.90 ± 12.10
		治疗 1 年	0.434 ± 0.107	51.94 ± 11.68
		治疗 2 年	0.433 ± 0.106	52.99 ± 1.482
		治疗 3 年	0.434 ± 0.113	52.69 ± 10.82
唑来膦酸	55	治疗前	0.437 ± 0.105	49.44 ± 11.59
		治疗 1 年	0.400 ± 0.101**	47.19 ± 11.17*
		治疗 2 年	0.388 ± 0.100**	46.00 ± 10.51*
		治疗 3 年	0.387 ± 0.097**	44.87 ± 8.72*
益气温经	56	治疗前	0.423 ± 0.123	50.13 ± 12.07
		治疗 1 年	0.386 ± 0.118** [△]	48.43 ± 11.75*
		治疗 2 年	0.365 ± 0.114** ^{△△}	47.94 ± 9.69* [△]
		治疗 3 年	0.347 ± 0.110** ^{△△▲}	48.54 ± 9.19* ^{△▲}

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与基础用药组比较, [△] $P<0.05$, ^{△△} $P<0.01$;与唑来膦酸组比较, [▲] $P<0.05$, ^{▲▲} $P<0.01$

经组 β -CTX 更低, 差异均有统计学意义 ($P=0.026$, $P=0.001$); 治疗 3 年后, 与唑来膦酸组和基础用药组比较, 益气温经组 β -CTX 更低 ($P=0.048$, $P<0.01$)。

治疗 2 年后, 与基础用药组比较, 益气温经组 PINP 降低 ($P=0.012$); 治疗 3 年后, 与唑来膦酸组比较, 益气温经组 PINP 升高 ($P=0.046$), 与基础用药组比较, 益气温经组 PINP 降低 ($P=0.025$)。

7 3 组骨折率比较 (表 7) 治疗第 1 年和第 3 年内, 3 组总体骨折率比较, 差异无统计学意义

($\chi^2=1.144$, $P=0.598$; $\chi^2=0.278$, $P=0.847$), 益气温经组骨折率与唑来膦酸组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 与基础用药组比较降低, 但组间对比统计学均无意义 ($P>0.05$); 治疗第 2 年内和治疗 3 年后总计, 3 组总体骨折率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.868$, $P=0.02$; $\chi^2=6.275$, $P=0.043$), 益气温经组骨折率与唑来膦酸组比较降低, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 与基础用药组比较降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 7 3 组患者骨折率比较 [例 (%)]

组别	例数	治疗 1 年	治疗 2 年	治疗 3 年	总计
基础用药	53	4 (7.5)	6 (11.3)	4 (7.5)	14 (26.4)
唑来膦酸	55	2 (3.6)	3 (5.5)	3 (5.5)	8 (14.5)
益气温经	56	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (5.4)	5 (9.1)

讨 论

在本次试验中发现, 唑来膦酸联合基础用药在提升骨密度、降低骨代谢指标 (尤其是 β -CTX)、降低骨折率等方面有其优势之处, 但在骨密度改善方面, 有部分患者在第 3 年用药时出现平台期, 而联合使用益气温经方的患者, 骨密度提升更为平稳, 且对于 β -CTX 和 PINP 有不同情况的改善, 说明相对于唑来膦酸, 益气温经方不单纯只是抑制骨吸收的作用, 而是双向调节, 临床更具有优势。在下肢平衡功

能、肌力等方面,基础用药组在治疗 3 年后可以提高下肢平衡、提升腰背肌肌力,但唑来膦酸联合基础用药组并未有良好表现,其治疗效果与基础用药无太大差别,结果差异无统计学意义,而联合使用益气温经方在此方面效果良好,表现为更好地降低疼痛、提升下肢步态稳定性、提升腰背肌和股四头肌肌力等。

众所周知,随着年龄的增长,由于肌肉骨骼和神经系统的退行性变化,人类机体面临着基本运动功能的逐渐退化,这表现为耐力、灵活性、力量和肌肉体积的显著下降^[17, 18]。Eaudart C 等^[19]已经证明,低骨密度和 OP 的存在与骨骼肌体积减少和肌肉无力有关。其他研究的证据也表明,与无 OP 的同龄人群相比,肌肉质量、力量和耐力都表现为不同程度地降低^[20]。

肌肉对于维持骨形态有着积极作用,骨骼肌肌力的下降,往往也会表现为患者下肢稳定性减退^[21]。Haines T 等^[22]研究显示,患有 OP 的女性通常以下肢肌肉无力为特征,这导致步态不稳定;McGrath RP 等^[23]的研究也显示提高肌肉力量可以降低骨质疏松的发生率。因此,增加肌肉力量,对于维持患者下肢平衡有着积极作用,也可以有效预防骨质疏松的发生发展。

唑来膦酸作为目前应用最广泛的抑制骨吸收之一,可以有效降低骨折发生率,而且这种药物吸附能力强,药物损失率低,周期长,一年只需注射一次^[24, 25]。但目前对于唑来膦酸对于肌肉力量的作用仍有争论,无明确研究可以表明注射唑来膦酸可以提高患者的肌力或者肌量^[26]。骨化三醇虽然可以通过 BMP-2/SMAD/Runx2 通路促进骨形成,也有提高下肢平衡和肌力的作用,但其单独使用对于骨密度以及骨代谢指标的改善作用还有所不足^[27-29]。

中医学中对 OP 和肌力减退有明确文献记载^[30, 31],如《黄帝内经》中将痿证分为筋、脉、肉、皮、骨五类,说明了现代医学中的 OP 和肌肉力量减少存在关联,而《素问集注》^[32]记载:“脾主运化水谷之精,以生养肌肉”,《医宗必读》^[33]也对肌力减退有所论述:“阳明虚则血气少,不能濡养宗筋……故足痿不用”。方中黄芪与鹿角霜共为君药,益气补肾,增髓生骨;杜仲,骨碎补补肝肾,强筋骨,川芎、鸡血藤、肉桂,益气通经活血,使气畅血活,骨骼得以营养,川续断、秦艽、忍冬藤强筋骨止痹痛。佐以蜂房、防风通达内外,使全方补益而不滞,温通而不过,诸药合用,益脾肾之阳气,补肝肾之不足,且强筋骨温经络,益气温经,主治脾肾阳虚型骨痿。

下肢肌力减退作为 OP 骨折的危险因素的重要性

被忽视 OP。事实上,很大一部分肌少症患者也患有 OP。而这一类型的患者跌倒和骨折的风险更高^[34, 35]。目前肌少症临床治疗仍以营养支持和激素治疗为主,疗效欠佳,而本次试验结果也表明益气温经方在提高肌力方面疗效较好。但其对于肌量的改变、以及治疗的作用机制尚未可知,这也是后续研究的重点。

整体实验完成良好,但过程仍有不足之处。在 3 年跟踪研究过程中,对于骨折率这一指标观察设计缺乏一定合理性。研究过程中有部分患者为 2 次骨折,但统计时未区分骨折率与再骨折率;研究纳入样本数量也存在不足,导致最后观察结果可能具有一定的偏差。

利益冲突:本研究与其他机构无利益冲突,作者署名排名无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(4): 317-318.
- [2] 白璧辉, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 我国近 5 年来骨质疏松症流行病学研究现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 253-258.
- [3] Cheng C, Wentworth K, Shoback DM. New frontiers in osteoporosis therapy[J]. Annu Rev Med, 2020, 71: 277-288.
- [4] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(10): 2359-2381.
- [5] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age Ageing, 2019, 48(1): 16-31.
- [6] Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Anti-fracture efficacy of zoledronate in subgroups of osteopenic postmenopausal women: secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. J Intern Med, 2019, 286(2): 221-229.
- [7] Zhao L, Yang X, Zhang Y. The Clinical effect of zoledronic acid combined with teriparatide in perverting recurrent fracture of osteoporotic vertebral compressive fractures in the elderly after percutaneous kyphoplasty[J]. Surgical Sci, 2021, 12(6): 161-173.
- [8] Ayub N, Faraj M, Ghatan S, et al. The treatment

- gap in osteoporosis[J]. J Clin Med, 2021, 10 (13): 3002.
- [9] Tian Peng, Liu Y, Li Zhi J, et al. Zoledronic acid in osteoporotic vertebral compression fractures treated with percutaneous kyphoplasty: a Meta-analysis [J]. Front Surgery, 2021, 8: 668551.
- [10] Ma F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH (1-34)] in postmenopausal osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26 (3): 503-511.
- [11] Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (8): 3163-3170.
- [12] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松诊疗指南 (2017) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25 (3): 281-290.
- [13] 中华中医药学会. 绝经后骨质疏松症 (骨痿) 中医药诊疗指南 (2019 年版) [J]. 中医正骨, 2020, 32 (2): 1-13.
- [14] 万丽, 赵晴, 陈军, 等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识 (2020 版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2020, 16 (3): 177-187.
- [15] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组. 骨质疏松性骨折诊疗指南 [J]. 中华骨科杂志, 2017, 37 (1): 1-10.
- [16] 中国老年保健医学研究会老龄健康服务与标准化分会, 《中国老年保健医学》杂志编辑委员会. 中国老年人跌倒风险评估专家共识 (草案) [J]. 中国老年保健医学, 2019, 17 (4): 47-48, 50.
- [17] Mamento-Villareal R, Aguirre L, Napoli N. Changes in thigh muscle volume predict bonemineral density response to lifestyle therapy in frail, obese older adults[J]. Osteoporos Int, 2014, 25 (2): 551-558.
- [18] Evinger I, Phu S, Duque G. Sarcopenia and osteoporotic fractures[J]. Clin Rev Bone Miner Metab, 2016, 14: 38.
- [19] Eaudart C, McCloskey E, Bruyere O. Sarcopenia in daily practice: assessment and management[J]. BMC Geriatr, 2016, 16 (1): 170.
- [20] Eederholm T, Cruz-Jentoft AJ, Maggi S. Sarcopenia and fragility fractures[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2013, 49: 111-117.
- [21] 宋学文, 白璧辉, 谢兴文, 等. 中老年人群体质形态、肌力、坐立平衡与骨质疏松相关性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26 (5): 625-630.
- [22] Haines T, Kuys SS, Morrison G, et al. Balance impairment not predictive of falls in geriatric rehabilitation wards[J]. J Gerontol Biol Sci Med Sci, 2008, 63 (5): 523-528.
- [23] Mcgrath RP, Kraemer WJ, Vincent BM, et al. Muscle strength is protective against osteoporosis in an ethnically diverse sample of adults[J]. J Strength Cond Res, 2017, 31 (9): 2586-2589.
- [24] Dhillon S. Zoledronic acid (reclast, aclasta): a review in osteoporosis[J]. Drugs, 2016, 76 (17): 1683-1697.
- [25] Liu Z, Li CW, Mao YF, et al. Study on zoledronic acid reducing acute bone loss and fracture rates in elderly postoperative patients with intertrochanteric fractures[J]. Orthopaedic surgery, 2019, 11 (3): 380-385.
- [26] Remzi B, Volkan A, Turgut T, et al. May zoledronic acid have negative effects on cognition and muscle performance?[J]. Ir J Med Sci, 2020, 189 (1): 191-196.
- [27] 林华, 朱秀芬, Brian L, 等. 骨化三醇干预绝经后骨质疏松妇女静态平衡功能 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11 (1): 94-99.
- [28] 陈敏敏, 吴筱蓉, 杜艳萍, 等. 骨化三醇对原发性低骨量患者血甲状旁腺素水平骨转换及肌力的作用 [J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38 (8): 864-868.
- [29] 王皓, 涂峰, 赵文斌, 等. 基于 BMP-2/SMAD/Runx2 通路探究骨化三醇胶囊对大鼠股骨骨折愈合的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28 (1): 47-51.
- [30] 李少华, 康石发, 孙坚钢, 等. 穴位贴敷疗法治疗绝经后及老年性骨质疏松症腰背疼痛的研究进展 [J]. 中医正骨, 2020, 32 (5): 43-45.
- [31] 房谋昊, 周航, 陈天鹏, 等. 从“治痿独取阳明”论治绝经后骨质疏松症 [J]. 中医正骨, 2021, 33 (8): 49-50, 55.
- [32] 张志聪著. 黄帝内经素问集注 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2014: 150-151.
- [33] 明·李中梓著. 医宗必读 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 312.
- [34] Levinger I, Phu S, Duque G. Sarcopenia and osteoporotic fractures[J]. Clin Rev Bone and Miner Metabol, 2016, 14 (1): 38-44.
- [35] 商海滨, 廉由之, 郭海玲, 等. 基于生物信息学探讨骨质疏松症与肌少症的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27 (10): 1458-1463.

(收稿: 2021-12-28 在线: 2022-06-02)

责任编辑: 汤 静