

补肾活血中药治疗骨质增生继发性腰痛疗效及对DKK1、SOST水平的影响

干群

[摘要] 目的 探讨补肾活血中药治疗骨质增生继发性腰痛疗效及对Wnt信号通路抑制剂1(DKK1)、骨硬化素蛋白(SOST)水平的影响。方法 选取110例骨质增生继发性腰痛患者,分为对照组(55例)和观察组(55例),分别给予单纯西医治疗和联用补肾活血中药治疗,比较两组患者近期疗效、中医证候积分、简化 McGill 量表评分、ODI评分、X射线检查评分、健康相关生活质量评分、DKK1、SOST水平及不良反应发生率等。结果 观察组患者治疗后中医证候各积分明显均低于对照组,差异有统计学意义(t 分别=2.77、3.91、4.06、3.50、2.69、3.07, P 均 <0.05);疼痛分级指数(PRI)、VAS、现时疼痛强度(PPI)评分亦明显低于对照组(t 分别=3.18、2.91、3.55, P 均 <0.05);ODI评分、X射线检查评分及健康相关生活质量评分均明显优于对照组 (t 分别=3.07、3.54、2.98, P 均 <0.05);DKK1和SOST水平均明显高于对照组(t 分别=2.85、3.16, P 均 <0.05)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.34, P>0.05$),但观察组总有效率优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=8.29, P<0.05$)。结论 补肾活血中药治疗骨质增生继发性腰痛可有效改善临床症状,促进肢体活动功能恢复,提高日常生活质量,调节DKK1和SOST水平,但不增加不良反应发生风险。

[关键词] 中医药; 骨质增生; 腰痛; DKK1; SOST

Effect of Bushen Huoxue prescription on secondary lumbago caused by bone hyperplasia and its effect on the levels of DKK1 and SOST GAN Qun. Department of Orthopedics, TCM Hospital of Zhoushan City, Zhoushan 316000, China.

[Abstract] Objective To investigate the effect of Bushen Huoxue prescription on secondary lumbago caused by bone hyperplasia and its effect on the levels of DKK1 and SOST. **Methods** Totally 110 patients with secondary lumbago caused by bone hyperplasia were selected and divided into the control group (55 cases) and the observation group (55 cases). The control group was only given western medicine treatment, and the observation group was given Bushen Huoxue prescription on the basis of the western medicine treatment. The clinical effects for short-term, the TCM scores, simplified McGill scale score, ODI score, X-ray examination score, the score of health related quality of life, DKK1 level, SOST level, and the adverse reaction incidence between two groups were compared. **Results** The TCM scores including six items of observation group after treatment were significantly lower than those of the control group ($t=2.77, 3.91, 4.06, 3.50, 2.69, 3.07, P<0.05$). The scores of PRI, VAS, and PPI of observation group after treatment were significantly lower than those of control group ($t=3.18, 2.91, 3.55, P<0.05$). The ODI score, X-ray examination score, and the score of health related quality of life of observation group after treatment were significantly better than control group ($t=3.07, 3.54, 2.98, P<0.05$). The levels of DKK1 and SOST of observation group after treatment were significantly higher than control group ($t=2.85, 3.16, P<0.05$). There was no significant difference in the adverse reaction incidence between two groups ($\chi^2=1.34, P>0.05$). The clinical efficacy for short-term of observation group were significantly better than control group ($\chi^2=8.29, P<0.05$). **Conclusion** Bushen Huoxue prescription efficiently improve the clinical symptoms of secondary lumbago caused by bone hyperplasia, promote the recovery of limb function, improve the quality of daily life, regulate the level of DKK1 and SOST and do not increase the risk of adverse reactions.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.04.013

作者单位: 316000 浙江舟山, 舟山市中医院中医骨科

[Key words] TCM; bone hyperplasia; lumbago;

DKK1; SOST

腰椎骨质增生是骨科常见疾病类型之一,多见于中老年人群;临床表现以腰部疼痛、程度不一骨质变形及神经系统受损症状为主,严重影响患者的生活质量^[1]。流行病学报道显示,50岁以上人群中合并腰椎间盘突出性病变比例接近95%,其中超过80%出现腰腿疼痛;而随着我国老龄化加重、生活工作方式改变,骨质增生继发性腰痛发病率和人数均呈逐年增高趋势^[2,3]。近年来大量研究证实中医药在改善腰椎骨质增生患者腰痛症状、改善肢体功能方面作用效果确切^[4]。本次研究旨在探讨补肾活血中药治疗骨质增生继发性腰痛疗效及对Wnt信号通路抑制剂1(dickkopf 1, DKK1)、骨硬化素蛋白(sclerostin, SOST)水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取舟山市中医院2014年1月至2015年12月收治的骨质增生继发性腰痛患者共110例,其中男性71例、女性39例;年龄55~75岁,平均(62.73±5.38)岁。纳入标准:①符合《临床骨伤科学》骨质增生继发性腰痛西医诊断标准^[5];②符合《中医内科常见病诊疗指南·中医疾病部分》肝肾不足中医辨证分型标准^[6];③患者家属签署知情同意书。排除:①入组前4周应用相关中药方剂患者;②其他原因导致腰腿疼痛患者;③有腰部外伤及手术史患者;④椎体发育畸形患者;⑤腰椎结核患者;⑥椎体肿瘤患者;⑦重要脏器功能不全患者;⑧有精神系统疾病患者;⑨对研究药物过敏患者;⑩临床资料不全的患者。本次研究方案经医院伦理委员会批准。入选患者根据治疗方案不同分为对照组和观察组,每组各55例。两组患者一般资料见表1。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁	病程/年
观察组	55	37/18	62.60±5.36	3.02±0.70
对照组	55	34/21	62.85±5.40	3.20±0.73

1.2 治疗方法 对照组患者采用单纯西医治疗,包括:①牵引,即仰卧位下固定腰带分别位于肋下、髂棘上方,水平方向进行间歇牵拉,牵引4 min后暂停30 s,牵引质量为自身体重50%,每次20 min,每天一次;②塞来昔布片(由波多黎各 Pfizer Limited生产)100 mg口服,每天二次。观察组患者则在此基础上配合补肾活血中药辅助治疗,方剂组分包括:熟地黄20 g、续断15 g、杜仲15 g、肉苁蓉15 g、牛膝15 g、

菟丝子15 g、天麻10 g、木瓜10 g、骨碎补10 g、补骨脂10 g、丹参10 g、白芍10 g及甘草8 g,1剂加水400 ml煎至200 ml,早晚顿服。两组患者治疗时间均为4周。

1.3 观察指标 ①中医证候积分:依据《中医病证诊断疗效标准》^[7],对关节、肌肉疼痛、屈伸不利、腰膝酸软、畏寒肢冷、苔薄白或少津及脉沉细弱或细数进行评分,每项分值0~6分,分值越高提示症状越严重;②疼痛程度:采用简化 McGill 量表评分^[8]进行评价,包括疼痛分级指数(pain rating index, PRI),视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)及现时疼痛强度(present pain intensity, PPI),分值越高提示疼痛程度越严重;③腰部功能:采用Oswestry功能障碍指数问卷表(oswestry disability index questionnaire, ODI)评分量表^[9]评价,包括疼痛强度、生活自理、提物、坐位、站立、步行、社会生活、影响睡眠及旅游,分值越高提示功能障碍程度越严重;④X射线评分分值0~6分,分值越高提示骨质增生越严重^[5];⑤生活质量:采用健康相关生活质量量表^[10]评价,分值越高提示生活质量越佳;⑥实验室指标:包括DKK1和SOST,检测仪器为COBAS FARA II型全自动生化分析仪(由瑞士ROCHE公司生产),检测方法采用酶联免疫吸附法;⑦记录患者治疗期间不良反应发生例数,包括胃部灼热、恶心呕吐、皮疹及胃痛;⑧临床疗效:显效,中医证候积分减分率>70%,腰部活动功能显著改善,且工作生活可正常参与;有效,中医证候积分减分率为30%~70%,腰部活动功能有所改善,但正常工作生活受限;无效,未达上述标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数×100%

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行数据分析。其中计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医证候积分比较见表2

由表2可见,观察组和对照组治疗后中医证候各项积分均比治疗前明显降低,差异有统计学意义(t 分别=3.41、4.05、3.80、3.36、2.98、3.52、3.07、3.26、3.60、4.10、2.98、3.24, P 均<0.05),且观察组患者治疗后中医证候各项积分明显均低于对照组,差异有统计学意义(t 分别=2.77、3.91、4.06、3.50、2.69、3.07, P 均<0.05)。两组治疗前中医证候各项积分比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.85、0.61、0.70、0.89、0.77、0.95, P 均>0.05)。

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较/分

组别	关节、肌肉疼痛	屈伸不利	腰膝酸软	畏寒肢冷	苔薄白或少津	脉沉细弱或细数	
观察组	治疗前	4.39 ± 1.05	4.08 ± 0.98	4.22 ± 0.94	3.83 ± 0.82	3.60 ± 0.90	3.80 ± 0.85
	治疗后	0.67 ± 0.15*#	0.69 ± 0.20*#	0.79 ± 0.18*#	4.10 ± 0.57*#	1.10 ± 0.25*#	0.74 ± 0.18*#
对照组	治疗前	4.41 ± 1.09	4.00 ± 0.95	4.26 ± 0.97	3.87 ± 0.84	3.53 ± 0.87	3.85 ± 0.88
	治疗后	1.70 ± 0.46*	1.54 ± 0.38*	1.46 ± 0.36*	0.72 ± 0.19*	0.77 ± 0.19*	0.75 ± 0.12*

注: *:与治疗前比较, P<0.05; #:与对照组比较, P<0.05。

2.2 两组患者治疗后简化 McGill 量表评分比较见表3

表3 两组患者治疗后简化 McGill 量表评分比较/分

组别	PRI	VAS	PPI	
观察组	治疗前	22.06 ± 2.75	8.20 ± 1.35	3.68 ± 0.60
	治疗后	4.10 ± 0.57*#	1.10 ± 0.25*#	0.74 ± 0.18*#
对照组	治疗前	22.14 ± 2.78	8.12 ± 1.32	3.72 ± 0.63
	治疗后	7.28 ± 0.80*	3.43 ± 0.68*	1.39 ± 0.30*

注: *:与治疗前比较, P<0.05; #:与对照组比较, P<0.05。

由表3可见, 观察组和对照组治疗后PRI、VAS、PPI评分均比治疗前明显降低 (t分别=3.15、3.41、3.70、3.29、2.90、4.05, P均<0.05), 且观察组患者治疗后PRI、VAS、PPI评分明显低于对照组 (t分别=3.18、2.91、3.55, P均<0.05)。两组治疗前PRI、VAS、PPI评分比较, 差异均无统计学意义 (t分别=0.94、0.78、1.05, P均>0.05)。

2.3 两组患者治疗后ODI评分、X 射线检查评分及健康相关生活质量评分比较见表4

表4 两组患者治疗后ODI评分、X 射线检查评分及健康相关生活质量评分比较/分

组别	ODI 评分	X 射线检查评分	健康相关生活质量评分	
观察组	治疗前	24.17 ± 2.62	4.62 ± 1.13	72.39 ± 1.50
	治疗后	5.92 ± 1.20*#	2.33 ± 0.52*#	97.62 ± 2.46*#
对照组	治疗前	24.31 ± 2.67	4.56 ± 1.10	72.44 ± 1.54
	治疗后	10.61 ± 1.83*	3.58 ± 0.79*	83.88 ± 1.98*

注: *:与治疗前比较, P<0.05; #:与对照组比较, P<0.05。

由表4可见, 观察组和对照组治疗后ODI评分、X 射线检查评分均较治疗前降低, 健康相关生活质量评分较治疗前升高, 差异均有统计学意义 (t分别

=3.04、3.11、3.68、3.56、2.87、4.11, P均<0.05), 且观察组患者治疗后ODI评分、X 射线检查评分及健康相关生活质量评分均明显优于对照组 (t分别=3.07、3.54、2.98, P均<0.05)。两组治疗前ODI评分、X 射线检查评分及健康相关生活质量评分比较, 差异均无统计学意义 (t分别=0.98、1.10、1.07, P均>0.05)。

2.4 两组患者治疗前后DKK1和SOST水平比较见表5

表5 两组患者治疗前后DKK1和SOST水平比较/pg/L

组别	DKK1	SOST	
观察组	治疗前	2.10 ± 0.43	1.79 ± 0.32
	治疗后	3.49 ± 0.81*#	3.82 ± 0.77*#
对照组	治疗前	2.06 ± 0.41	1.76 ± 0.30
	治疗后	2.71 ± 0.60*	2.65 ± 0.53*

注: *:与治疗前比较, P<0.05; #:与对照组比较, P<0.05。

由表5可见, 观察组和对照组治疗后DKK1、SOST水平较治疗前升高, 差异均有统计学意义 (t分别=2.33、2.50、2.46、2.71, P均<0.05), 且观察组患者治疗后DKK1和SOST水平均明显高于对照组 (t分别=2.85、3.16, P均<0.05)。两组治疗前DKK1、SOST水平比较, 差异均无统计学意义 (t分别=0.74、0.86, P均>0.05)。

2.5 两组患者不良反应发生率比较见表6

表6 两组患者不良反应发生率比较

组别	n	胃部灼热 /例	恶心呕吐 /例	皮疹 /例	胃痛 /例	总发生率 /%
观察组	55	5	1	1	2	16.36
对照组	55	3	2	0	1	10.91

由表6可见, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 (χ²=1.34, P>0.05)。

2.6 两组患者临床疗效比较见表7

由表7可见, 观察组患者总有效率优于对照组, 差异有统计学意义 (χ²=8.29, P<0.05)。

表7 两组患者临床疗效比较

组别	n	显效 / 例	有效 / 例	无效 / 例	总有效率 / %
观察组	55	28	22	5	90.91*
对照组	55	16	23	16	70.91

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

骨质增生是一类多发于腰、膝及颈部的常见骨质退行性疾病,患者因关节软骨、韧带及椎间盘等组织变性退化,继发出骨质增生,压迫周围血管、神经等软组织而导致相关症状发生^[8]。现代医学研究证实,腰椎骨质增生发生是以增加骨骼变面积方式降低单位面积骨骼所承受压力,提高脊柱或关节稳定性^[9];但增生腰椎骨质可能加重周围血管、神经等压迫程度,最终导致疼痛、肿胀及肢体功能障碍等继发病状,给日常工作生活带来极大困扰。

目前西医治疗腰椎骨质增生继发性腰痛尚无特效治疗手段,主要采用牵引、消炎镇痛及手术治疗等,尽管可在一定程度上缓解症状体征,但总体有效率不足70%,且难以延缓病情进展,在促进肢体功能恢复方面无法满足临床治疗需要^[10]。如何有效提高腰椎骨质增生继发性腰痛患者症状缓解率和肢体活动功能恢复有效率,改善临床预后越来越受到人们的关注。祖国传统医学认为骨质增生可归于“骨痹”、“痹症”范畴^[11];《黄帝内经》云:“肾主骨、肝主筋”,“七八肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极”;《证治汇补·腰痛》曰:“唯补肾为先,而后随邪之所见者以施治,标急则治标,本急则治本,初痛宜疏邪滞,理经隧,久痛宜补真元,养气血”。而《素问·脉要精微论》则载:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹”^[12,13];病者肝肾不足,气血亏虚,风寒湿邪乘虚侵入,久之气血瘀滞、运行失畅、不通则发为此病;故骨质增生继发性药物基本病机为肝肾不足、精血亏损,治应以补肾壮骨、活血活络为主。本次研究观察组患者所用补肾活血中药组方中,熟地黄滋阴补肾,续断温阳强筋,杜仲补肾壮骨,肉苁蓉温肝润燥,牛膝壮骨益肾,菟丝子益肾填精,天麻熄风发阳,木瓜舒筋活络,骨碎补壮骨止痛,补骨脂益肾壮阳,丹参活血祛瘀,白芍养血荣筋,而甘草则调和诸药,使髓内充,肝血得藏,筋络健旺而得标本兼治之功效。现代药理学研究证实,骨碎补提取物可有效降低大鼠神经根无菌性炎症水平,改善行为学变化;续断能够显著减少疼痛介质和炎症细胞因子释放水平;而丹

参酮成分则具有改善压迫区域血液流变学指标,提高微循环血流灌注量等作用^[14-16]。

本次研究结果中,配合补肾活血中药辅助治疗的患者治疗后中医证候积分显著均低于对照组($P < 0.05$);配合补肾活血中药辅助治疗的患者治疗后简化 McGill 量表评分明显低于对照组($P < 0.05$);配合补肾活血中药辅助治疗的患者治疗后ODI评分、X射线检查评分及健康相关生活质量评分均明显优于对照组($P < 0.05$),配合补肾活血中药辅助治疗的患者近期临床疗效明显优于对照组($P < 0.05$);提示中西医结合治疗骨质增生继发性腰痛在改善腰部疼痛症状,降低肢体活动功能障碍及提高日常生活质量方面优势明显;而配合补肾活血中药辅助治疗的患者治疗后DKK1和SOST水平均明显高于对照组($P < 0.05$),则证实中药方剂辅助用于骨质增生继发性腰痛患者治疗有助于上调DKK1和SOST水平,这可能是该方案具有更佳临床疗效关键机制之一。已有研究显示,骨质增生患者病情进展过程中骨代谢异常发挥着关键作用;其中Wnt信号传导通路在骨质形成中重要性已获得广泛认可,即Wnt信号激活后可刺激成骨细胞基因转录水平上升,加快骨质形成进程;而DKK1和SOST作为Wnt信号传导通路关键阻断因子,均能够通过紧密结合低密度脂蛋白5,6,抑制Wnt途径功能发挥,影响骨质形成进程。同时两组患者不良反应发生率无差异($P > 0.05$),则进一步说明补肾活血中药治疗骨质增生继发性腰痛安全性符合临床需要。

综上所述,补肾活血中药治疗骨质增生继发性腰痛可有效改善临床症状,促进肢体活动功能恢复,提高日常生活质量,调节DKK1和SOST水平,并未增加不良反应发生风险。

参考文献

- 1 Furukawa M, Kiyohara C, Horiuchi T, et al. Quality of life in Japanese female patients with systemic lupus erythematosus; evaluation using the short form 36 health survey[J]. Mod Rheumatol, 2016, 26(2): 240-247.
- 2 张海波, 傅警龙. 腰痹宁胶囊配合中药外敷治疗腰椎间盘突出症68例[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(6): 1068-1069.
- 3 田鑫, 刘志军, 常峥. 荣筋活血汤联合射频髓核消融术治疗盘源性腰痛的临床观察[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(7): 618-620.
- 4 冯军, 任蓉, 杨丽霞. 针药并用对腰椎间盘突出症患者疼痛指

- 数及功能障碍指数影响[J]. 上海针灸杂志, 2011, 30(3): 164-166.
- 5 孙树椿. 临床骨伤科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006. 888-896.
 - 6 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医疾病部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008. 129-131.
 - 7 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994. 48-49.
 - 8 Vieira S, Dibai -Filho AV, Brandino HE, et al. Abdominal muscle strength is related to the quality of life among older adults with lumbar osteoarthritis[J]. J Bodyw Mov Ther, 2015, 19(2): 273-277.
 - 9 Larrie-Baghal M, Bakhtiary AH, Asghar R, et al. Multiplying linear dimension techniques may predict the cross-sectional area of multifidus muscle at all levels of lumbar spine[J]. J Back Musculokelet Rehabil, 2012, 25(3): 171-176.
 - 10 杨鹤祥. 应用中医内治法治疗腰痛疾病的理论探究[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(4): 698-699.
 - 11 郝建军, 王翰屏, 洪少东, 等. 中药离子导入联合骨刺贴局部敷贴治疗骨质增生症54例临床观察 [J]. 中医杂志, 2011, 52(18): 1581-1583
 - 12 彭力亚, 王永凤. 自拟骨痹汤治疗骨质增生120例临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(7): 807.
 - 13 宋光虎. 温经通络法治疗腰椎骨质增生合并膨出型椎间盘突出症40例[J]. 中医杂志, 2011, 52(S1): 101-102.
 - 14 Guo J, Liu M, Yang D, et al. Suppression of Wnt signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation [J]. Cell Metab, 2010, 11(2): 161-171.
 - 15 Senolt L, Hulejova H, Krystufkova O, et al. Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(1): 71-74.
 - 16 Kamiya N, Kaartinen VM, Mishina Y. Loss-of-function of ACVR1 in osteoblasts increases bone mass and activates canonical Wnt signaling through suppression of Wnt inhibitors SOST and DKK1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 414(2): 326-330.

(收稿日期 2017-01-16)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第 403 页)

参考文献

- 1 Rachas A, Raffaitin C, Barbergateau P, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American heart association [J]. Circulation, 2014, 131(4): 29-322.
- 2 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2010[S]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 154-160.
- 3 赵冬. 我国人群脑卒中发病率、死亡率的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 23(3): 236-239.
- 4 徐嘉, 谢利. 表面肌电图对卒中病人患侧下肢肌张力评价的研究[J]. 中国伤残医学, 2012, 20(2): 5-7.
- 5 杨晓颜, 杜青, 周璇, 等. 助力电刺激训练对脑性瘫痪患儿核心稳定性的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(1): 25-29.
- 6 诺伊曼. 骨骼肌肉功能解剖学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2014: 401-402.
- 7 Reeves NP, Cholewicki J, Milner T, et al. Trunk antagonist co-activation is associated with impaired neuromuscular performance [J]. Experimental Brain Research, 2008, 188(3): 457-463.
- 8 黄强民, 范帅, 王凤湖. 脊柱旋转下不同非均匀姿势和持重时躯干肌的表面肌电活动规律 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(3): 204-209.
- 9 陈西希, 金荣疆, 张落明. 脑卒中后躯干肌的康复训练[J]. 按摩与康复医学旬刊, 2011, (3): 13-14.
- 10 王健, 金德闻. 康复医学领域的表面肌电应用研究[J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21(1): 6-7.

(收稿日期 2017-02-28)

(本文编辑 蔡华波)