

· 临床研究 ·

仲黄颗粒配合手术治疗骨量减少的腰椎间盘突出症 临床疗效及对 BMD、血清 OPG 水平的影响

吴亚东¹ 韦庆申¹ 鲁玉州² 王金国^{1*} 汉吉健¹ 史晓林³

1.日照市中医医院,山东 日照 276800

2.山东中医药大学,山东 济南 250355

3.浙江中医药大学第二附属医院,浙江 杭州 310005

中图分类号: R274.9;R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 06-0825-04

摘要: **目的** 观察仲黄颗粒配合腰椎后路椎间融合术 (posterior lumbar interbody fusion, PLIF) 治疗合并骨量减少的肝肾亏虚型腰椎间盘突出症的临床疗效,进一步探讨该方法的临床作用机理。**方法** 选取自 2014 年 5 月至 2017 年 6 月,日照市中医医院共收治的合并骨量减少的肝肾亏虚型腰椎间盘突出症患者 96 例,其中治疗组 48 例采用 PLIF 术后配合仲黄颗粒口服治疗;对照组 48 例采用 PLIF 术治疗。分别记录治疗前和治疗后 6 个月、12 个月 Oswestry 功能障碍指数 (oswestry disability index, ODI) 评分、骨密度 T 值及血清骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 水平三方面的变化及末次随访时不融合、融合器沉降及螺钉松动不良事件。**结果** 治疗组和对照组分别有 42 例、40 例患者获得随访,两组患者对临床疗效均较为满意,但治疗组满意度高于对照组,两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 仲黄颗粒可能通过升高血清 OPG 提高患者骨密度及术后长期临床疗效,从而减少术后植骨不融合、融合器沉降和螺钉松动不良事件的发生。

关键词: 仲黄颗粒;腰椎间盘突出症;骨量减少;骨保护素

Clinical study of Zhong Huang granule combined with operation in the treatment of Lumbar Disc Herniation complicated with osteopenia and its influence on BMD and serum OPG level

WU Yadong¹, WEI Qingshen¹, LU Yuzhou², WANG Jinguo^{1*}, HAN Jijian¹, SHI Xiaolin³

1. Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Rizhao 276800

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355

3. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China

* Corresponding author; WANG Jinguo, Email: wydzy6677@163.com

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of Zhong Huang granule combined with posterior lumbar interbody fusion (PLIF) in the treatment of Lumbar Disc Herniation of Liver-Kidney Asthenia type complicated with osteopenia, and to further explore the clinical mechanism of this method. **Methods** From May 2014 to June 2017, 96 cases with Lumbar Disc Herniation of Liver-Kidney Asthenia type complicated with osteopenia were selected, 48 cases in the treatment group were treated by PLIF combined with orally taking Zhong Huang granules. In the control group, 48 cases were treated by PLIF. ODI (Oswestry disability index) scores, bone density T-score and serum OPG (osteoprotegerin) levels were observed and recorded before and after treatment at 6 and 12 months, as well as the adverse events of non-fusion, fusion device settlement and screw loosening at the last follow-up. **Results** 42 patients in the treatment group were followed up, and 40 patients in the control group were followed up. Satisfactory clinical efficacy was achieved in both groups, but the treatment group was superior to the control group, with statistically significant difference. **Conclusion** Zhong Huang granule can increase the serum OPG level, improve bone density and long-term postoperative clinical efficacy, and reduce the incidence of postoperative screw loosening, fusion device settlement and non-fusion adverse events.

Key words: Zhong Huang granule; lumbar disc herniation; osteopenia; osteoprotegerin

* 通信作者: 王金国, Email: wydzy6677@163.com

腰椎间盘突出症 (lumbar disc herniation, LDH) 是骨科临床诊疗中最为常见的疾病之一^[1], 随着老

龄化社会的到来,同时合并骨量减少的人群逐年增加。外科手术是日前治疗本病的一个重要手段,其中腰椎后路椎间融合术 (posterior lumbar interbody fusion, PLIF) 是临床常见治疗腰椎间盘突出症的经典有效术式^[2]。对该类患者如果术后不重视骨质疏松症的治疗,可能会带来诸如植骨不融合、融合器沉降、椎弓根螺钉松动等问题,从而导致内固定失效、融合失败及生活质量的下降。而血清骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 水平的高低与骨骼更新的关联性逐渐被证实,是近年来治疗方案的常见选择位点。为此,笔者研究了 PLIF 手术配合仲黄颗粒对合并骨量减少的腰椎间盘突出症患者 Oswestry 功能障碍指数 (oswestry disability index, ODI) 评分、骨密度 T 值及血清 OPG 水平、术后的螺钉松动、融合器沉降、不融合的不良事件影响和可能的作用机理,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

观察对象均来源于日照市中医医院(以下简称“我院”)颈肩腰腿痛诊疗中心,2014年5月至2017年6月共收治合并骨量减少的单间隙腰椎间盘突出症患者96例。其中男33例,女63例,年龄46~67岁,平均58.6岁,病程1个月至12年,其中L3/4 16例、L4/5 54例、L5/S1 26例,以上病例均根据临床症状、体征和X线、CT、磁共振及骨密度检查确诊。

1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准:签署由我院伦理委员会批准的知情同意书者;骨密度T值<-1.0者;单节段腰椎间盘突出症经系统保守治疗6个月以上无效或虽病程短但症状、体征明显或伴有肌力下降与影像学改变相符者;中医症候诊断参照2011年版国家中医药管理局重点专科协作组制定的《腰椎间盘突出症中医诊疗方案(试行)》症见:腰腿痛缠绵日久,反复发作,乏力、不耐劳,劳则加重,卧则减轻,脉细无力等症。排除标准:既往有脊柱手术病史;合并心、脑、肝肾、胃肠溃疡、类风湿性关节炎、甲状旁腺功能亢进、软骨症、多发性骨髓瘤等可能对本研究产生干扰的疾病史;近3个月服用降钙素、活性维生素D3、皮质类固醇、性激素等可能影响骨代谢的药物;依从性差,预计不能完成规定疗程者等。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法:96例患者按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组48例。两组患者均采用抗骨

质疏松基础治疗:阿法迪三(0.5 μg/d)、钙尔奇D(1 200 mg/d);另外治疗组采用 PLIF 术后配合仲黄颗粒口服治疗;对照组采用 PLIF 术治疗。

1.3.1.1 手术方法:全麻成功后取俯卧位,腹部悬空,术区常规消毒铺巾,以病变阶段为中心取后正中切口长约5 cm,逐层切开并向两侧剥离椎旁肌至关节突关节外侧缘。根据特定的定位点和角度于双侧置入椎弓根钉。行全椎板减压后选择症状较重一侧显露硬膜囊及上下神经根。保护牵开神经根,处理椎间隙,注意保留上下骨性终板。撑开获得理想的椎间高度,临时锁紧对侧钉棒系统。椎间充分植入自体颗粒骨后,将填满颗粒骨融合器敲入椎间隙至合适深度。然后松开临时锁紧的螺母,将双侧椎弓根钉棒加压后再次锁紧,透视确认椎弓根螺钉及融合器位置良好,留置引流管,逐层关闭切口。

1.3.1.2 术后一般处理:术后常规使用抗生素24~48 h。一般术后第2天拔除引流管后进行腰背肌和下肢肌力功能锻炼,同时可在硬质腰围保护下下床活动。术后每月进行一次肝肾功能检测。

1.3.1.3 中药治疗:治疗组术后第2天开始中药仲黄颗粒冲服,每日一剂,开水冲至200 mL温服,连服12个月。为提高患者依从性,中药采用免煎颗粒(北京康仁堂药业有限公司提供)。

1.3.2 观察指标及疗效评定:从治疗前和治疗后6个月、12个月两组ODI评分、骨密度T值、血清OPG水平及末次随访时不融合、融合器沉降、螺钉松动不良事件4方面进行疗效评价。采用ODI问卷记录腰痛对患者日常生活的影响,分值越高表示功能障碍越严重;采用美国Norland公司生产的XR-36型双能X线骨密度仪测量腰椎(L1-L4)及左侧髌部的骨密度;血清OPG测定采用酶联免疫法,试剂盒采用美国OCT公司产品,严格按照说明书操作,使用血清分离管采血,血液凝结30 min后离心10 min获得血清,放置于-70℃保存集中进行检测。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,治疗前后ODI评分、骨密度T值及血清OPG变化采用重复测量的方差分析做治疗组和对照组、不同时间点的两两比较,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;螺钉松动、融合器沉降及植骨不融合不良事件采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者均顺利完成手术,术后均无椎间隙感

染、神经损伤、定位错误、脑脊液漏、切口感染等严重并发症发生。至末次随访,治疗组有 2 例患者失访、4 例患者不能按时服药退出;而对照组有 3 例失访、5 例患者退出。2 组患者性别、年龄、责任间隙、治疗前 ODI 评分、骨密度 T 值及血清 OPG 水平比较,差异无统计学意义。获得随访患者无药物性肝肾功能损害。

2.1 Oswestry 功能障碍指数

两组 Oswestry 功能障碍指数之间比较差异有统计学意义 ($F=40.965, P=0.000$), 不同时间点之间存在时间效应 ($F=1040.057, P=0.000$); 处理方法与时间因素存在交互效应 ($F=3.854, P=0.025$)。治疗组治疗 6 个月及 12 个月时 ODI 评分均低于治疗前 (P 均 $=0.000$); 对照组治疗 6 个月及 12 个月时 ODI 评分均低于治疗前 (P 均 $=0.000$), 差异有统计学意义。详见表 1。

表 1 两组患者 Oswestry 功能障碍指数比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

Table 1 ODI scores of the treatment group and control group (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 6 个月	术后 12 个月
治疗组 ($n=42$)	31.00 $\pm$ 3.86	10.31 $\pm$ 2.41 **	3.38 $\pm$ 2.08 **
对照组 ($n=40$)	31.45 $\pm$ 4.62	13.15 $\pm$ 2.60 **	7.00 $\pm$ 1.99 **

注:与治疗前比较, ** $P<0.01$ 。

表 3 两组患者血清 OPG 水平比较 (pg/mL)

Table 3 Serum OPG levels of the treatment group and control group (pg/mL)

组别	术前	术后 6 个月	术后 12 个月
治疗组 ($n=42$)	2490.32 $\pm$ 333.21	2707.06 $\pm$ 271.70 **	2954.48 $\pm$ 268.37 **
对照组 ($n=40$)	2493.46 $\pm$ 342.25	2523.58 $\pm$ 330.36	2644.09 $\pm$ 368.26 **

注:与治疗前比较, ** $P<0.01$ 。

2.4 不良事件比较

治疗组术后融合器沉降 1 例,螺钉松动 1 例;对照组融合器沉降 2 例,植骨不融合 2 例,螺钉松动 4 例;2 组不良事件比较差异有统计学意义 ($\chi^2=4.443, P=0.035$), 治疗组优于对照组。

3 讨论

随着人口老龄化社会的到来,越来越多合并骨量减少的腰椎间盘突出症患者需要进行内固定手术治疗^[3], PLIF 作为脊柱外科最常用的技术,得到广泛应用并取得了较好的临床疗效^[2]。当椎体骨质量下降时,椎弓根螺钉和骨接触面的机械稳定性有不同程度的降低,常常导致椎弓根钉松动、融合器沉降、植骨不融合,进而影响临床疗效^[4-8]。有学者通

2.2 骨密度变化

两组患者骨密度 T 值比较,差异有统计学意义 ($F=4.074, P=0.047$), 不同时间点之间存在时间效应 ($F=12.040, P=0.000$); 处理方法与时间因素存在交互效应 ($F=31.127, P=0.000$)。治疗组治疗 12 个月时骨密度 T 与治疗前对比差异有统计学意义 ($P=0.000$)。详见表 2。

表 2 两组患者 BMD 测定结果比较 (g/cm², $\bar{x} \pm s$)

Table 2 BMD of the treatment group and control group (g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 6 个月	术后 12 个月
治疗组 ($n=42$)	-1.91 $\pm$ 0.51	-1.77 $\pm$ 0.44	-1.56 $\pm$ 0.42 **
对照组 ($n=40$)	-1.92 $\pm$ 0.42	-1.91 $\pm$ 0.46	-1.99 $\pm$ 0.45

注:与治疗前比较, ** $P<0.01$ 。

2.3 血清 OPG 变化

两组之间血清 OPG 水平比较,差异有统计学意义 ($F=5.891, P=0.020$), 不同时间点之间存在时间效应 ($F=84.602, P=0.000$); 处理方法与时间因素存在交互效应 ($F=23.601, P=0.000$)。治疗组治疗 6 个月和 12 个月时血清 OPG 水平与治疗前对比差异有统计学意义 (P 均 $=0.000$), 对照组治疗 12 个月时血清 OPG 水平与治疗前对比差异有统计学意义 ($P=0.000$)。详见表 3。

过椎弓根强化、螺钉的重新设计以及改进椎弓根钉内固定方向等方面改善这一状况,虽有一定临床效果,但却不可避免会带来如骨水泥渗漏及热损伤、螺钉断裂、内脏和血管损伤等不良事件。骨质疏松症属中医的“骨萎”“腰痛病”或“骨痹”范畴,《黄帝内经》就有“腰背不举,骨枯而髓减”的描述。本病的病机多由禀赋不足、调养失宜、年老体衰等病因而引起。合理应用中医药可以调节人体的多种激素和微量元素平衡,具有抑制破骨细胞和促进成骨细胞生长等作用。如何发挥这一优势,有效提高不同骨质条件下椎弓根螺钉的稳定性、防止融合器沉降、提高脊柱融合质量从而保证手术效果,越来越受到临床医生的重视。

血清中 OPG 水平的高低与骨骼更新的关联性

逐渐被证实^[9-10],目前对其公认的生物学作用有促进钙磷及骨盐的沉积;抑制破骨细胞的增殖和激活,诱导其凋亡,为近年来治疗方案研究提供了新的位点。王吉利等^[11]发现补肾健脾活血方可能通过作用于 Bcl2 增加成骨细胞 BMP-2、OPG 蛋白的表达。通过众多研究^[12-13]表明,OPG 升高可能抑制破骨细胞活性,抑制骨吸收,促进骨形成。

仲黄颗粒(目前已获得山东省食品药品监督管理局医疗机构制剂注册批件,通用名称:仲黄颗粒,批准文号:鲁药制字 Z20170021)是我院骨伤科经典协定方,经前期动物实验及临床试验无明显肝肾功能损害,组方包括杜仲、熟地、淫羊藿、菟丝子、骨碎补、山茱萸、丹参、枸杞、当归、红花、白芍、黄芪等。主要功效为强筋健骨,补血活血。近年来中医药防治骨质疏松症越来越受到重视,目前证实主要有效成分包括骨碎补总黄酮、淫羊藿苷等^[14-15]。单味药药理研究发现杜仲能提高去势大鼠血清 AKP 含量,使骨形成增强^[16];骨碎补可提高血清 AKP 活性、促进血液中钙磷沉积,其主要成分总黄酮通过改变 IL-6、TNF- α 和 IL-4 浓度而影响破骨细胞的活性和骨转化,改善骨质量;另外,骨碎补总黄酮还具有减轻腰椎术后神经根水肿,降低毛细血管通透性,有利于术后快速康复^[17-18]。

本研究采用重复测量的方差分析统计分析试验数据,能够将处理方法、时间因素及时间与处理方法的交互因素准确描述,减少统计学 I 类错误的发生机率,增加结果的可信度。本研究结果表明,PLIF 手术配合仲黄颗粒和 PLIF 手术均可改善肝肾亏虚型腰椎间盘突出症患者不适症状,提高其生活质量,但治疗组明显优于对照组,治疗组可以提高术后患者血清 OPG 水平及骨密度,且治疗组螺钉松动、融合器沉降及不融合不良事件发生率与对照组比较差异有统计学意义。通过本研究,笔者认为仲黄颗粒可以通过提高血清 OPG 水平抑制间歇期破骨细胞的活性,促进骨形成,提高骨密度,从而减少内固定的松动、融合器沉降及不融合,提高 PLIF 手术优良率,有助于改善患者术后的长期临床疗效。随访过程中,部分患者因剂型原因依从性差而退出,故剂型有待进一步改进。

【参 考 文 献】

[1] 赵定麟.现代脊柱外科学[M].上海:上海世界图书出版公司,2017:1726-1727.

- [2] DiPaola CP, Molinari RW. Posterior lumbar interbody fusion[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2008, 16(3): 130-139.
- [3] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(3): 465-475.
- [4] 黄宇峰, 沈彬, 赵卫东, 等. 短节段固定融合结合人工椎体增强术治疗骨质疏松性胸腰椎骨折[J]. 创伤外科杂志, 2013, 15(2): 115-118.
- [5] Gazzeri R, Roperto R, Fiore C. Litanium expandable pedicle screw for the treatment of degenerative and traumatic spinal diseases in osteoporotic patients: preliminary experience[J]. Surg Technol Int, 2012, 22: 320-325.
- [6] Hayashi M, Nakashima T. Molecular mechanisms of the differentiation and activation of osteoclasts derived from hematopoietic cells[J]. Clin Calcium, 2014, 24(4): 487-500.
- [7] Charles JF, Aliprantis AO. Osteoclasts: more than 'bone eaters' [J]. Trends Mol Med, 2014, 20(8): 449-459.
- [8] Tatehara S, Miyamoto Y, Takechi M, et al. Osteoporosis influences the early period of the healing after distraction osteogenesis in a rat osteoporotic model[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2011, 39(1): 2-9.
- [9] Ahmed N, Dreier R, Gopferich A, et al. Soluble signalling factors derived from differentiated cartilage tissue affect chondrogenic differentiation of rat adult marrow stromal cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2007, 20(5): 665-678.
- [10] 李盛村, 鲍捷, 王静, 等. 骨保护素/核因子- κ B 受体活化因子配体/核因子- κ B 受体活化因子信号通路与骨质疏松的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2014, 24(3): 250-252.
- [11] 王吉利, 张志海, 黄宏兴, 等. Bcl2 促进 UMR-106 细胞 BMP-2、OPG 表达及补肾健脾活血方对其影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(7): 841-846.
- [12] 钱康, 范永升. 左归丸联合温和灸调节骨质疏松症模型大鼠 OPG/RANKL 轴的作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 881-885.
- [13] 刘康, 吴凤晴, 吴连国, 等. 骨碎补总黄酮对骨质疏松模型大鼠 OPG/RANKL/RANK 轴系统的影响[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(6): 653-655.
- [14] 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 版)[J]. 中国全科医学, 2017, 20(32): 3979.
- [15] 李祥雨, 姜劲挺, 李建国, 等. 骨质疏松症中医药防治研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2): 270-273.
- [16] 葛文杰, 张贤, 蔡建平. 杜仲对去势雌性骨质疏松大鼠骨代谢、骨生物力学的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(5): 417.
- [17] 刘玲玲, 曲玮, 梁敬钰. 骨碎补化学成分和药理作用研究进展[J]. 海峡药学, 2012, 24(1): 4.
- [18] 谢雁鸣, 许勇钢, 赵晋宁, 等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠骨密度和细胞因子 IL-6、IL-4、TNF- α 水平的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(1): 34.

(收稿日期: 2018-10-19; 修回日期: 2018-10-29)