

·临床研究·

低强度复合振动联合阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松患者骨密度的影响研究*

陈国仙¹ 王国荣¹ 李国山¹ 林宗锦¹ 杨俊华² 林国勇³ 曾清东¹

摘要

目的:观察低强度全身复合振动(whole-body vibration, WBV)联合阿仑膦酸钠(alendronate, ALE)对绝经后骨质疏松患者骨密度的影响情况。

方法:选择2014年8—12月门诊绝经后骨质疏松患者60例,随机分为WBV治疗组、ALE治疗组和WBV+ALE治疗组,每组20例;WBV治疗组是给予全身低强度复合振动(振动强度为0.5—0.8g,频率为45—55Hz,每次振动30min,每天1次,每周5次,周末休息2天,共6个月);ALE治疗组是每周口服1次阿仑膦酸钠70mg;WBV+ALE治疗组是给予全身复合振动及阿仑膦酸钠治疗。然后使用双能X线吸收骨密度仪测定所有志愿者治疗前后腰椎及髋部的骨密度。

结果:①腰椎骨密度在WBV治疗6个月后增加3.72%,ALE治疗组增加4.55%,WBV+ALE治疗组增加7.16%,三组治疗方法之间有显著性差异($P < 0.05$)。②髋部Neck骨密度, WBV治疗6个月后增加2.24%,ALE治疗组增加3.43%,WBV+ALE治疗组增加7.22%,三组治疗方法比较有显著性差异($P < 0.05$)。③大转子骨密度, WBV治疗6个月后增加2.10%,ALE治疗组增加4.90%,WBV+ALE治疗组增加7.63%,三组治疗方法之间比较有显著性差异($P < 0.05$)。④髋部Wards三角骨密度, WBV治疗6个月后增加5.00%,ALE治疗组增加7.13%,WBV+ALE治疗组增加9.04%,三组治疗方法之间比较有显著性差异($P < 0.05$)。

结论:WBV、ALE和WBV+ALE三种治疗方法均能改善绝经后老年妇女腰椎及髋部的骨密度,其中低强度WBV联合ALE能够更好提高绝经后腰椎及髋部BMD,可以为临床上绝经后骨质疏松的防治工作提供一种新的思路。

关键词 全身复合振动;阿仑膦酸钠;骨质疏松症;绝经后妇女;骨密度

中图分类号:R580, R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2017)-02-0182-05

Clinical observation of low-magnitude whole-body vibration combined with Alendronate on bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis/CHEN Guoxian, WANG Guorong, LI Guoshan, et al// Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017, 32(2): 182—186

Abstract

Objective: To observe the bone mineral density for patients with postmenopausal osteoporosis treated by low-magnitude whole-body vibration and alendronate.

Method: A total of sixty postmenopausal osteoporotic women were randomly divided into three groups (WBV n=20, ALE n=20 and WBV+ALE n=20). The level of WBV applied was 0.5—0.8 g at 45—55 Hz for 6 months(30min/d, 5d/week). ALE was administered in dose of 70 mg once a week. The BMD of lumbar (L2—L4), femoral neck, anter, and wards triangle region of hip was determined by dual-energy X-ray absorptiometry before and after treatment.

Result: ① The BMD in lumbar 2—4 after 6-months treatment showed that the average BMD was increased

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.02.011

*基金项目:福建省医学创新课题资助项目(2014-CXB-31);福建莆田市科技局资助项目(2012S01)

1 莆田市第一医院骨科,莆田,351100; 2 莆田市第一医院老年科; 3 莆田市第一医院呼吸内科

作者简介:陈国仙,男,博士,副主任医师; 收稿日期:2015-09-04

by 3.72% in WBV-group, by 4.55% in ALE-group, and by 7.16% in WBV+ALE-group. There were significant differences among three groups ($P < 0.05$). ② The BMD in femoral neck after 6-months treatment showed that the average BMD was increased by 2.24% in WBV-group, by 3.43% in ALE-group, and by 7.22% in WBV+ALE-group. There were significant differences among three groups ($P < 0.05$). ③ The BMD in anter of hip after 6-months treatment showed that the average BMD was increased by 2.10% in WBV-group, by 4.90% in ALE-group, and by 7.63% in WBV+ALE-group. There were significant differences among three groups ($P < 0.05$). ④ The BMD in wards triangle region of hip after 6-months treatment showed that the average BMD was increased by 5.00% in WBV-group, by 7.13% in ALE-group, and by 9.04% in WBV+ALE-group. There were also significant differences among three groups ($P < 0.05$).

Conclusion: Whole-body vibration, alendronate and combination treatment can increase the BMD in postmenopausal osteoporotic women, significantly. Furthermore, whole-body vibration combined with alendronate was more effective in improving the BMD in postmenopausal women.

Author's address Department of Orthopedic, the First Hospital of Putian City, Fujian Province, Putian, 351100

Key word whole-body vibration; Alendronate; osteoporosis; postmenopausal women; bone mineral density

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨组织微结构退化为特征,以致骨的脆性增高而骨折危险性增加的一种全身性系统性代谢性骨病。根据病因可分为原发性骨质疏松(包括绝经后骨质疏松和老年性骨质疏松)、继发性骨质疏松和特发性骨质疏松三类,其中以绝经后骨质疏松最常见。既往许多研究^[1]表明阿仑膦酸钠(alendronate, ALE)可以抑制骨的吸收,提高骨密度,目前ALE是临床上治疗骨质疏松最广泛的一线用药。近期的研究显示^[2-4],一定条件下复合振动(whole-body vibration, WBV)刺激可以促进成骨细胞或成骨样细胞的增殖和分化,抑制破骨细胞活性^[5-6],从而使得骨量增加,骨强度增强。低强度、高频的WBV无论在动物实验上^[7-8],还是在人的实验上均有程度不等的增加骨量效果^[9-11],是一种新型的、安全有效的治疗骨质疏松方法。本课题前期动物实验研究发现^[12],低强度WBV联合ALE药物具有更好防治骨质疏松的效果,并且证明了WBV能够增强ALE治疗骨质疏松的效果。本研究通过临床实验来观察WBV联合ALE治疗绝经后妇女骨质疏松的情况,从而为绝经后骨质疏松的长期临床防治工作提供更为安全有效的方案。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2014年8—12月在门诊选择绝经后妇女志愿者。纳入标准:所有志愿者经过双能X线吸收骨密

度测量仪测定骨密度 \leq 峰值骨密度2.5个标准差($T \leq 2.5SD$),符合WHO制定的骨质疏松诊断标准,同时伴或者不伴骨质疏松的临床症状,行动灵活方便,精神状态好,并可以坚持完成整个试验的志愿者。排除标准:①严重内科疾病,病情药物控制不良,比如高血压病、心脑血管疾病、神经系统性疾病引起平衡障碍等;②近期有各种手术未治愈病史;③合并全身代谢性疾病,影响骨代谢的疾病,比如:类风湿疾病、糖尿病、痛风等;④近期四肢关节损伤;⑤近期服用抗骨质疏松药物患者;⑥复合振动训练或口服阿仑膦酸钠时出现不良或不适应反应,立即终止试验;⑦排除继发性和特发性骨质疏松志愿者及其他不适合做复合振动治疗的志愿者。

本实验最终纳入合格绝经后妇女志愿者有60例,每个志愿者都签署知情同意书,其中女性年龄50—80岁,平均67.43岁,平均绝经年龄48.5岁,平均身高155.75cm,平均体重57.68kg,平均体重指数23.76。

1.2 设备和药物

复合振动仪(南方医科大学);双能X线吸收BMD仪(Hologic公司 美国);阿仑膦酸钠(默沙东公司)。

1.3 实验方法

将60例绝经后妇女志愿者按照随机分成WBV治疗组、ALE治疗组和联合治疗组,每组20例,然后对这三组志愿者采用不同治疗方法进行前瞻性研究其腰椎和髋部骨密度的变化情况。治疗前三组在年

龄、身高、体重及体重指数方面均无显著差异($P > 0.05$)。见表1。WBV治疗组给予全身低强度复合振动(振动强度为0.5—0.8g,频率为45—55Hz,每次振动30min,每天1次,每周5次,周末休息2天,共6个月);ALE治疗组每周口服1次阿仑膦酸钠70mg;WBV+ALE治疗组给予全身复合振动联合阿仑膦酸钠治疗。

1.4 骨密度检测指标

采用双能X线吸收骨密度测量仪测定腰椎L2—L4骨密度及髌部Neck、wards三角区和大转子骨密度,分别由专人在治疗开始前和治疗6个月后进行三组进行骨密度测定。

1.5 统计学分析

统计方法采用SPSS 13统计软件包统计,数据均以均数±标准差表示。每组治疗前后骨密度之间比较采用配对样本 t 检验,多组间独立样本比较采用单因素方差分析。

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	身高(cm)	体重指数(kg/m ²)
WBV组	20	68.3±8.4	57.4±5.4	156.0±3.8	23.6±2.6
ALE组	20	67.6±8.2	57.7±5.1	155.5±4.2	23.9±2.4
WBV+ALE组	20	66.4±9.9	57.9±5.5	155.8±3.5	23.7±2.2
F		0.233	0.036	0.103	0.060
P		0.793	0.965	0.902	0.941

2 结果

本实验过程中所有受试者依从性良好,均完成实验,无一例志愿者中途退出。受试者在进行复合振动治疗过程中未出现明显不良反应,在服用阿仑膦酸钠早期5例患者出现胃肠道不适反应,但对症处理后症状缓解,均顺利完成实验。本实验在治疗三个月后三组体重和体重指数同样无显著性差异($P > 0.05$)。

2.1 腰椎L2—L4平均骨密度

腰椎平均骨密度,在WBV治疗6个月后平均增加了3.72%,ALE治疗6个月后平均增加了4.55%,WBV+ALE治疗6个月后增加了7.16%,三种治疗方法前后比较均有显著性差异($P < 0.05$)。其中,与WBV治疗组比较,ALE明显提高腰椎L2—L4骨密度,与ALE治疗组比较,WBV+ALE治疗组进一步提高L2—L4的骨密度,其之间比较亦均有显著性差

异($P < 0.05$)。见表2。

2.2 髌部Neck骨密度

髌部Neck骨密度,在WBV治疗6个月后平均增加了2.24%,ALE治疗6个月后平均增加了3.43%,WBV+ALE治疗6个月后增加了7.22%,三种治疗方法前后比较均有显著性差异($P < 0.05$)。其中,与WBV治疗组比较和ALE治疗组比较,WBV+ALE治疗组同样更能提高髌部Neck的骨密度,其之间比较亦均有显著性差异($P < 0.05$)。见表3。

2.3 髌部大转子骨密度

髌部大转子骨密度,在WBV治疗6个月后平均增加了2.10%,ALE治疗6个月后平均增加了4.90%,WBV+ALE治疗6个月后增加了7.63%,三种治疗方法前后比较均有显著性差异($P < 0.05$)。其中,与WBV治疗组比较,ALE更能提高髌部大转子骨密度,与ALE治疗组比较,WBV+ALE治疗组同样更能提高髌部大转子的骨密度,其之间比较亦均有显著性差异($P < 0.05$)。见表4。

2.4 髌部Wards三角区骨密度

髌部Wards三角区骨密度,在WBV治疗6个月后平均增加了5.00%,ALE治疗6个月后平均增加了7.13%,WBV+ALE治疗6个月后增加了9.04%,三种治疗方法前后比较均有显著性差异($P < 0.05$)。其中,与WBV治疗组比较和ALE治疗组比较,WBV+ALE治疗组同样更能提高髌部Wards三角区的骨密度,其之间比较亦均有显著性差异($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

随着我国人口不断老年化,骨质疏松的患者越来越多,OP已成为我国日渐严重的、影响健康的公共社会问题。目前二膦酸盐类药物是治疗骨质疏松

组别	例数	治疗前	治疗6个月	t	P
WBV组	20	0.807±0.025	0.837±0.011 ^①	-5.099	<0.05
ALE组	20	0.814±0.019	0.851±0.011 ^②	-8.563	<0.05
WBV+ALE组	20	0.810±0.021	0.868±0.019	-9.687	<0.05
F		0.579	22.577		
P		>0.05	<0.05		

与WBV+ALE组比较:① $P < 0.05$;与WBV组比较:② $P < 0.05$

表3 3组患者治疗前后股骨颈骨密度变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗6个月	t	P
WBV组	20	0.670±0.028	0.685±0.014 ^①	-2.243	<0.05
ALE组	20	0.671±0.027	0.694±0.011 ^①	-3.688	<0.05
WBV+ALE组	20	0.665±0.029	0.713±0.018	-5.263	<0.05
F		0.204	19.379		
P		>0.05	<0.05		

与WBV+ALE组比较:①P<0.05

表4 3组患者治疗前后股骨大转子骨密度变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗6个月	t	P
WBV组	20	0.619±0.017	0.632±0.012 ^①	-2.526	<0.05
ALE组	20	0.612±0.016	0.642±0.011 ^②	-6.733	<0.05
WBV+ALE组	20	0.616±0.014	0.663±0.016	-10.566	<0.05
F		1.090	28.156		
P		>0.05	<0.05		

与WBV+ALE组比较:①P<0.05;与WBV组比较:②P<0.05

表5 3组患者治疗前后股骨 Wards三角区骨密度变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗6个月	t	P
WBV组	20	0.540±0.017	0.567±0.011 ^①	-5.957	<0.05
ALE组	20	0.533±0.011	0.571±0.006 ^①	-12.334	<0.05
WBV+ALE组	20	0.531±0.014	0.579±0.008	-13.188	<0.05
F		2.108	10.836		
P		>0.05	<0.05		

与WBV+ALE组比较:①P<0.05

的一线药物,二膦酸盐类药物主要机制^[14]是通过抑制破骨细胞活性减少骨吸收,还能抑制人或动物的骨细胞系和成骨细胞系凋亡,从而增加骨密度和抑制骨转换,起到治疗骨质疏松的效果。ALE是第三代二膦酸盐类药物的代表,与雌激素受体调节剂、降钙素和利塞膦酸钠进行对比研究显示ALE升高BMD的作用最强^[15]。Bone等^[16]临床研究显示接受ALE治疗10年后,其腰椎BMD增加13.7%,股骨颈BMD增加5.5%,大转子BMD增加10.2%。国内同样学者^[17]应用阿仑膦酸钠治疗骨质疏松患者可以不同程度提高BMD。本课题研究结果显示:在ALE治疗6个月后,腰椎L2—L4骨密度提高4.55%,髌部Neck骨密度提高3.43%,大转子骨密度提高4.90%,髌部Wards三角骨密度提高7.13%,本研究结果同以往国内外研究相似。国内研究报道ALE不良反应主要为腹痛、反酸、胃灼热等上消化道症状,从而限制某些患者使用该药物来防治OP。在本实验过程中同样出现5例受试者服用阿仑膦酸钠后有胃肠道不适反应,但经过对症处理后症状缓解,最终完成实

验过程。

近年来对应用物理疗法(力学、电磁学)防治OP的研究成为热门,机械振动是力学刺激形式之一。根据Wolff定律,骨重建是骨骼对机械应力的一个适应过程。骨重建过程中,骨骼在应力减少的地方骨吸收,而在应力集中的地方生长^[18]。振动运动对体外成骨细胞的作用一方面是振动在活体的传递所致的直接机械振动对成骨细胞周围环境施加的力学刺激;另一方面是活体神经肌肉组织对振动所引起的机体失衡反应而被动收缩对骨组织所施加的力学刺激。国外较多动物实验研究^[19]显示:复合振动能够改善骨的微结构,提高BMD,促进骨形成率增加,刺激骨生长;同样国内外较多临床研究^[20]显示:低强度WBV能促使患者腰椎及髌部BMD不同程度增加,从而防治绝经后妇女骨质疏松。本实验研究结果显示:在WBV治疗6个月后,腰椎骨密度增加3.72%,髌部Neck骨密度增加2.24%,大转子骨密度增加2.10%,髌部Wards三角骨密度增加5.00%,本研究结果同以往国外研究^[21]相似,进一步说明低强度WBV能够很好预防绝经后妇女骨质疏松。

本实验结果低强度WBV和ALE均能很好防治骨质疏松,但比起低强度WBV,ALE治疗能够更好提高绝经后妇女的腰椎L2—L4和股骨大转子骨密度,进一步说明对比低强度WBV,ALE能够更好防治绝经后妇女骨质疏松。根据本课题前期动物研究^[16]显示:对比单独运用ALE或WBV,ALE联合WBV能够更好抑制骨的吸收,降低骨的转换,改善胫骨近端骨的微结构和骨的生物性能,具有更好预防骨质疏松效果。所以本课题通过临床研究来进一步探讨低强度WBV联合ALE治疗绝经后骨质疏松的效果,从而为临床上提供一种更有效防治OP的思路。本实验结果显示:在低强度WBV联合ALE治疗6个月后,患者的腰椎骨密度会增加7.16%,髌部Neck骨密度会增加7.22%,大转子骨密度会增加7.63%,髌部Wards三角骨密度会增加9.04%,进一步说明低强度WBV联合ALE能够很好地提高绝经后妇女腰椎及髌部BMD。本实验结果显示:WBV、ALE和WBV+ALE三种方法治疗6个月后腰椎及髌部BMD具有显著性差异(P<0.05)。对比单独低强度WBV或ALE,低强度WBV联合ALE能够更好提高

绝经后妇女腰椎和髋部的骨密度。

本实验研究发现:低强度WBV和ALE均能够提高绝经后妇女腰椎及髋部的BMD,但是低强度WBV联合ALE能够更好提高绝经后腰椎及髋部BMD,本实验结果可以为临床上绝经后骨质疏松的防治工作提供一种新的思路。由于本实验的样本量较少,观察时间短,需要后续进一步临床研究。

参考文献

[1] Donaldson MG, Palermo L, Ensrud KE, et al. Effect of alendronate for reducing fracture by FRAX score and femoral neck bone mineral density: the Fracture Intervention Trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(8):1804—1810.

[2] Tanaka SM, Li J, Duncan RL, et al. Effects of broad frequency vibration on cultured osteoblasts[J]. *J Biomech*, 2003, 36(1):73—80.

[3] Nagatomi J, Arulanandam BP, Metzger DW, et al. Frequency- and duration-dependent effects of cyclic pressure on select bone cell functions[J]. *Tissue Eng*, 2001, 7(6):717—728.

[4] Li YJ, Batra NN, You L, et al. Oscillatory fluid flow affects human marrow stromal cell proliferation and differentiation[J]. *J Orthop Res*, 2004, 22(6):1283—1289.

[5] 陈国仙,陈建庭,郑帅,等.不同频率振动应力对RAW264.7细胞体外分化影响的实验研究[J].*中国康复医学杂志*,2014,29(1):9—13.

[6] 陈国仙,陈建庭,黄文华,等.不同频率振动应力对破骨细胞特异性基因及骨保护素/核因子 κ B受体活化因子配体表达的影响[J].*中国康复医学杂志*,2014,29(2):99—103.

[7] Judex S, Lei X, Han D, et al. Low-magnitude mechanical signals that stimulate bone formation in the ovariectomized rat are dependent on the applied frequency but not on the strain magnitude[J]. *J Biomech*, 2007, 40(6):1333—1339.

[8] Oxlund BS, Ørtoft G, Andreassen TT, et al. Low-intensity, high-frequency vibration appears to prevent the decrease in strength of the femur and tibia associated with ovariectomy of adult rats[J]. *Bone*, 2003, 32(1):69—77.

[9] Hannan MT, Cheng DM, Green E, et al. Establishing the compliance in elderly women for use of a low level mechanical stress device in a clinical osteoporosis study[J]. *Os-*

teoporos Int, 2004, 15(11):918—926.

[10] Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, et al. Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3):352—359.

[11] Ward K, Alsop C, Caulton J, et al. Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling conditions[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3):360—369.

[12] Chen GX, Zheng S, Qin S, et al. Effect of low-magnitude whole-body vibration combined with alendronate in ovariectomized rats: a random controlled osteoporosis prevention study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e96181.

[14] Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin[J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(10):1363—1374.

[15] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial[J]. *JAMA*, 2006, 296(24):2927—2938.

[16] Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(12):1189—1199.

[17] 刘石平,廖二元,伍贤平,等.尿I型胶原C末端肽和N末端肽排泄率与年龄、绝经和绝经后骨丢失的关系[J].*中华医学杂志*, 2006,86(16):371—375.

[18] Wolff J. The classic: on the inner architecture of bones and its importance for bone growth. 1870[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(4):1056—1065.

[19] Robling AG, Hinant FM, Burr DB, et al. Shorter, more frequent mechanical loading sessions enhance bone mass[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2002, 34(2):196—202.

[20] Xie L, Jacobson JM, Choi ES, et al. Low-level mechanical vibrations can influence bone resorption and bone formation in the growing skeleton[J]. *Bone*, 2006, 39(5):1059—1066.

[21] Gilsanz V, Wren TA, Sanchez M, et al. Low-level, high-frequency mechanical signals enhance musculoskeletal development of young women with low BMD[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(9):1464—1474.