

· 临床研究 ·

早期减重支持训练对脑卒中后骨质疏松症患者骨保护素和核因子- κ B 受体活化因子配体的影响

方针¹ 何帮剑² 杜深星³

¹浙江中医药大学附属第三医院, 杭州 310005; ²浙江中医药大学附属第一医院, 杭州 310006; ³温州医科大学附属东阳医院, 金华 322100

通信作者: 方针, Email: 2637794402@qq.com

【摘要】 目的 观察早期减重支持训练对卒中后骨质疏松症患者骨保护素(OPG)和核因子- κ B受体活化因子配体(RANKL)的影响。**方法** 将脑卒中后骨质疏松症患者60例随机分成治疗组和对照组,每组患者30例,对照组采用药物(密钙息、阿法骨化醇、福善美)联合常规康复训练进行治疗,治疗组在药物治疗方案的基础上增加早期减重支持训练。于治疗前、治疗3个月后、治疗6个月和出院1年后(随访时)检测2组患者的腰椎BMD和骨转化调节指标(包括OPG、RANKL、RANKL/OPG)。**结果** 2组患者骨密度(BMD)、OPG、RANKL、RANKL/OPG在治疗后均有一定程度的改善,对照组在治疗6个月后,其OPG和RANKL分别为(11.9±9.7)pmol/L和(290.7±87.0)pmol/L,与组内治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),对照组患者的OPG、RANKL和RANKL/OPG与组内治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗3、6个月和出院1年后,治疗组患者的BMD、OPG、RANKL、RANKL/OPG均显著改善,且均显著优于组内治疗前和对照组相同时间点,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 早期应用减重支持训练可显著下调脑卒中后骨质疏松症患者OPG、RANKL的表达,提高RANKL/OPG比率,改善BMD及其骨质疏松状态。

【关键词】 减重支持训练; 脑卒中; 骨质疏松症; 骨保护素; 核因子- κ B受体活化因子配体

基金项目:浙江省医药卫生科技计划一般研究项目(2011KYA117);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教发[2014]20号);国家中医药管理局“十二五”中医药重点学科(国中医药人教发[2012]32号)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.02.015

Early body weight-supported treadmill training retards osteoporosis after a stroke

Fang Zhen¹, He Bangjian², Du Shenxing³

¹The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China; ²The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China; ³Dongyang Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Jinhua 322100, China

Corresponding author: Fang Zhen, Email: 2637794402@qq.com

【Abstract】 Objective To observe any effect of early-stage body weight-supported treadmill training on the progression of osteoporosis after a stroke. **Methods** Sixty stroke survivors with osteoporosis were randomly divided into a treatment group and a control group, each of 30. Both groups were given routine medication including Miacalcin, α -D3 and Fosamax, along with standard rehabilitation training. The treatment group was additionally subjected to body weight-supported treadmill training. The bone mineral density (BMD), serum osteoprotegerin (OPG) and serum NF- κ B ligand receptor activator (RANKL) levels were measured for both groups before and after 3, 6 and 12 months of treatment. **Results** The average BMD, OPG and RANKL levels and the RANKL/OPG ratio in both groups improved with treatment. After 3, 6 and 12 months of treatment, all four average indicators were superior to those of the control group at the same time points. **Conclusion** Body weight-supported treadmill training can significantly retard the development of osteoporosis.

【Key words】 Treadmill training; Stroke; Osteoporosis

Funding: The General Research Program of Zhejiang's Provincial Medical and Health Science and Technology Plan (2011KYA117); Project supported by the Construction of Inheriting Studio of National Famous Old TCM Specialist-TCM Rehabilitation Disciplines (no. [2014]20); A key subject of China's State Administration of Traditional Chinese Medicine (no. [2012]32)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.02.015

脑卒中后骨质疏松已成为令人关注的偏瘫后并发症之一。脑卒中后废用性骨质疏松症的平均发生率为 31%,由此引起的髌关节骨折发生率比一般人群高 7 倍^[1-2]。脑卒中患者长期卧床和偏瘫侧肌肉无力常可引起继发性骨质疏松症。Ramnemark 等^[3]的研究发现,脑卒中患者肢体瘫痪 1 年后除头部及脊柱外,全身骨密度(Bonemineral density, BMD)下降 2%。目前,临床上往往容易忽视对脑卒中患者废用性骨质疏松症的预防和治疗,而废用性骨质疏松症治疗成功与否,对偏瘫患者的康复治疗效果具有直接影响^[4]。

尽管脑卒中后废用性骨质疏松症的发病机制尚未完全明确,但大多学者认为,运动的减少是骨量丢失最主要的原因^[1-4]。长期卧床或肢体运动障碍的人,骨矿含量呈进行性减少,而坚持运动的人骨矿含量明显增多,因此脑卒中后运动是防治骨质疏松症的最主要的方法。本研究旨在探讨早期减重支持训练对脑卒中后骨质疏松症的影响。

对象和方法

一、研究对象

诊断标准:凡有肌肉乏力、骨痛等症状的脑卒中患者,在除外肌肉和骨骼疾病外,均应考虑合并骨质减少与骨质疏松的可能^[1]。按照世界卫生组织(WHO)的 BMD 定量标准来定义骨质疏松症。

纳入标准:①符合上述 BMD 诊断标准;②符合全国第四次脑血管会议制定的《脑血管疾病分类(1995)》中脑卒中的诊断标准,并经头颅 CT 或 MRI 证实;③年龄≥60 岁;④病程<3 个月;⑤恢复期单侧或双侧肢体肌力≤4 级;⑥入院 1 周内完成规定的实验室检查;⑦患者生命体征稳定,无明显认知障碍,可接受动作性指令;⑧自愿接受治疗且填写知情同意书。

排除标准:①有严重心、肝、肾、严重糖尿病及其他内分泌系统器质性疾病;②发病前 3 个月内接受对骨钙代谢有影响药物及毒物者;③患者及其家属不配合;④下肢有骨关节病等限制活动的合并症。

脱落标准:①依从性差,不能按时接受治疗者或同时接受其他治疗者;②因资料不全等原因影响治疗效果评定者;③研究期间随访失访者;④由于经济、药物不良反应等各种原因未能完成全部检查治疗者。

选取 2011 年至 2014 年在浙江中医药大学附属第三医院康复科、针灸科、脑病科住院,且符合上述标准的脑卒中患者 60 例,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组患者 30 例(本研究经浙江中医药大学附属第三医院医学伦理学会批准,伦理学编号 ZCY20110062)。2 组患者的性别、平均年龄、平均脑卒中、病变性质和偏瘫侧别等方面组间比较,差异均无

统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 2 组患者一般资料

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	平均脑卒中病程 (d, $\bar{x}\pm s$)		
		男	女				
对照组	30	19	11	66.5±6.1	57.7±5.2		
治疗组	30	20	10	67.1±4.8	59.4±4.6		
组别	例数	病变性质(例)			偏瘫侧别(例)		
		脑梗死	脑出血	合并	右侧	左侧	双侧
对照组	30	19	7	4	20	7	3
治疗组	30	19	9	2	19	9	2

二、研究方法

对照组患者采用药物治疗,具体为每日肌肉注射鲑鱼降钙素(商品名为密钙息,瑞士山德士药厂生产)50 U,1 个月后改为隔日肌肉注射 50 U;每日口服阿法骨化醇(商品名为 α -D3,中外合资昆明贝克诺顿制药有限公司生产)0.25 $\mu\text{g}/\text{粒}$;同时每周联合服用阿仑膦酸钠(商品名为福善美,杭州默沙东制药有限公司生产)70 mg,晨起空腹用 200 ml 温开水送服,0.5 h 内不能平躺和进食,忌用牛奶、饮料及果汁送服。在药物治疗的基础上增加常规康复训练,包括辅助下的步行训练和自行车训练,以及抗阻训练等,每天 1 次,每次 1 h,每周训练 5 d。药物和常规康复训练均半年为 1 个疗程。

治疗组患者在对照组治疗方案的基础上增加早期减重支持训练,采用常州产 G2J ZB 202 型减重步态训练器(电动)和 3108 Performance Series 型活动平板(电动),调节减重步态训练器悬吊架在患者头部正上方,降低悬吊架高度将固定带缚在患者腰臀部(松紧以感到舒适为宜,保证左右对称,两端向上用力均匀),开始减重时不超过体重的 30%~40%,一旦步行平衡、速度加快,尽快降低减少重量,至达到全负重,但须保证正确的步态模式及安全性;活动平板速度从 0.09 m/s 开始,逐渐调节到患者的舒适速度。治疗过程中给予辅助,每天 1 次,每次 30 min,每周训练 5 d,半年为 1 个疗程。每次训练前保持患者血压和心率在正常范围内,训练过程中监测血压和心率变化。

三、疗效评估方法

于治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后和出院 1 年后(随访时)检测 2 组患者的腰椎 BMD 和骨转化调节指标。

1. 腰椎 BMD 检测:采用美国 Lunar 公司生产的 DEXA 型双能 X 线 BMD 仪进行检测。

2. 骨转化调节指标监测:测定骨保护素(osteoprotegerin, OPG)和核因子- κB 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κB ligand, RANKL),并计算 2 者比值(RANKL/OPG)。先抽取患者空腹肘静脉血 2 ml,以 2000 r/min 离心 10 min,取上层血清置 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱

保存备用。采用酶联免疫吸附测定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), OPG 试剂盒购自奥地利 BENDER 公司, RANKL 试剂盒购自美国 BIOVENDOR 公司。具体步骤如下(以测定 OPG 为例):①加样,分别设空白孔、标准孔、待测样品孔,空白孔加样品稀释液 100 μl , 余孔分别加标准品或待测样品 100 μl , 注意不要有气泡,加样将样品加于酶标板孔底部,尽量不触及孔壁,轻轻晃动,混匀,酶标板加上盖或覆膜 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应 120 min, 为保证实验结果有效性,每次实验都用新的标准品溶液;②弃去液体,甩干,不用洗涤,每孔加待测的 OPG 血浆 100 μl , 37 $^{\circ}\text{C}$, 60 min;③温育 60 min 后,弃孔内液体,甩干,洗板 3 次,每次浸泡 1 至 2 min, 350 μl 每孔,甩干;④每孔加 OPG 检测液体 100 μl , 37 $^{\circ}\text{C}$, 60 min;⑤温育 60 min 后,弃去孔内液体,甩干,洗板 5 次,每次浸泡 1 至 2 min, 350 μl 每孔,甩干;⑥依序每孔加底物溶液 90 μl , 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光显色;⑦依序每孔加终止溶液 50 μl 终止反应,终止液的加入顺序应尽量与底物液的加入顺序相同;⑧用酶联仪在 450 nm 波长依序测量各孔光密度在加终止液后 15 min 内进行检测。RANKL 的检测步骤基本与 OPG 的检测步骤相同。

四、统计学方法

采用 SPSS 17.0 版统计学软件包对本研究所得数据进行统计学分析,计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用重复测量方法分析及 95%CI (可信区间),以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

治疗前,2 组患者的 BMD 和骨转化调节各项指标组间比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 6 个月和出院 1 年后,对照组患者的 OPG 和 RANKL 与组内治疗前比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),出院 1 年后,对照组患者的 OPG、RANKL 和 RANKL/OPG 与组内治疗前比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治

疗 3、6 个月和出院 1 年后,治疗组患者的 BMD、OPG、RANKL、RANKL/OPG 均显著改善,且均显著优于组内治疗前和对照组相同时间点,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 2。

讨 论

本研究结果显示,仅应用药物和常规康复训练治疗 3 个月后,对照组患者的 BMD 存在进行性下降,但与组内治疗前比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。该结果提示,目前临床治疗脑卒中后废用性骨质疏松症的药物的疗效有限,且可能与脑卒中后运动减少,日照时间缩短,维生素 D 缺乏^[5],以及钙、镁离子代谢异常^[6]相关。有研究表明,部分抗骨质疏松症的药物可能增加致命性脑卒中的再发风险,Diaz^[7]的研究发现,随着双膦酸盐类药物阿仑膦酸钠和依替膦酸钠剂量的增加,脑卒中患者 30 d 内再次脑卒中甚至死亡的风险明显增加。

本研究结果显示,早期介入减重支持训练系统 (body weight support treadmill training, BWSTT) 可更早地降低 BMD、OPG、RANKL 的表达,提高 RANKL/OPG 比值。该结果提示,减重支持训练系统在于使尚不具备独立步行能力的患者较早地进行步行训练,增加患侧肢体的使用/负重频率,改善患侧肢体运动的功能,逐步建立正常的运动模式,进而激活 OPG/RANKL/RANK 轴。骨改建是旧骨被新骨替代的一个终身过程,OPG 和 RANKL 在维持骨量和调节骨改建中发挥着重要作用^[8-9]。Trouvin 等^[10]的研究表明,OPG/RANKL/RANK 轴是影响破骨细胞分化、发育、调节其功能的最终途径,在多种骨质疏松的发病中起重要作用。在病理状态下骨改建周期中由于新骨形成的量和旧骨吸收的量不同,会导致骨量的丧失,脑卒中后骨质疏松症患者的骨改建率增加,导致更多的骨丧失。因此抑制骨改建成为防止骨质疏松的主要治疗策略之一。

表 2 2 组患者各时间点 BMD 和 OPG 和 RANKL 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMD	骨转化调节指标		
			OPG (pmol/L)	RANKL (pmol/L)	RANKL/OPG
治疗组					
治疗前	30	2.91±0.31	12.6±6.6	302.6±56.6	22.1±4.9
治疗 3 个月后	30	2.78±0.30 ^{ab}	11.9±7.5 ^{ab}	298.4±66.8 ^{ab}	24.9±9.8 ^{ab}
治疗 6 个月后	30	2.65±0.28 ^{ab}	11.0±5.6 ^{ab}	288.8±77.1 ^{ab}	26.8±7.6 ^{ab}
出院 1 年后	30	2.58±0.29 ^{ab}	10.6±7.7 ^{ab}	281.7±65.4 ^{ab}	27.2±9.0 ^{ab}
对照组					
治疗前	30	2.96±0.28	12.9±5.7	301.8±48.6	21.7±5.5
治疗 3 个月后	30	2.99±0.24	12.6±7.8	301.7±56.9	21.9±7.6
治疗 6 个月后	30	2.92±0.25	11.9±9.7 ^a	290.7±87.0 ^a	22.7±5.1
出院 1 年后	30	2.88±0.26 ^a	11.8±8.0 ^a	290.6±45.9 ^a	23.9±8.8 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组同时时间点比较,^b $P < 0.05$

本研究存在一定局限性:首先,随着脑卒中后骨质疏松症患者功能状态的逐渐恢复,在介入后期其逐渐恢复的下肢负重能力可能对对照组的指标产生影响,即无法明确对照组后期的改善是否只源于药物。其次,本研究的样本量不大,在进一步的研究中应使用更大的样本量,以及明确负重占比或运动量的最佳方案以治疗或预防脑卒中后骨质疏松症。

综上所述,脑卒中后骨质疏松症患者早期应用 BWSTT 可通过调节 OPG/RANKL/RANK 骨重建轴而起到调节骨代谢的作用,并由此使患者的骨质疏松状态得到改善。本研究为 BWSTT 治疗骨质疏松症提供了实验依据。

参 考 文 献

- [1] 喻澜,崔高亮,徐群.脉冲电磁场对脑卒中后男性骨质疏松患者骨密度和骨代谢的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2018,40(11):830-833.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.11.006.
- [2] 陈舜喜,郑家鼎,陈新颖,等.减重步行训练对脊髓损伤后步行能力的影响[J].中国康复,2004,19(1):19-20.
- [3] Rannemark A, Nyberg L, Lorentzon R, et al. Progressive hemiosteoporosis on the paretic side and increased bone mineral density in the nonparetic arm the first year after severe stroke[J]. Osteoporos Int, 1999,9(3):269-275.

- [4] 中华医学会物理医学与康复学分会,中国老年学和老年医学学会骨质疏松康复分会.原发性骨质疏松症康复干预中国专家共识[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(1):1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.01.001.
- [5] Iwamoto J, Takeda T, Matsumoto H. Sunlight exposure is important for preventing hip fractures in patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, or stroke[J]. Acta Neurol Scand, 2012, 125: 279-284. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01555.x.
- [6] Szu H, Noel S, Yim SB, et al. Multimedia authenticity protection with ICA water-marking and digital bacteria vaccination[J]. Neural Netw, 2003, 16(5-6):907-914. DOI: 10.1016/S0893-6080(03)00132-1.
- [7] Diaz R. Pharmacotherapy: Increased stroke risk associated with osteoporosis drugs[J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(9):472. DOI: 10.1038/nrendo.2010.110.
- [8] Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression[J]. Bone, 2002, 30(1):5-7.
- [9] Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease[J]. Endocr Rev, 2008, 29(2):155-192. DOI: 10.1210/er.2007-0014.
- [10] Trouvin AP, Goëb V. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss[J]. Clin Interv Aging, 2010, 5:345-354. DOI: 10.2147/CIA.S10153.

(修回日期:2020-01-07)

(本文编辑:阮仕衡)

• 外刊撷英 •

Transcranial direct current stimulation (tDCS) paired with massed practice training to promote adaptive plasticity and motor recovery in chronic incomplete tetraplegia

OBJECTIVE Our goal was to determine if pairing transcranial direct current stimulation (tDCS) with rehabilitation for two weeks could augment adaptive plasticity offered by these residual pathways to elicit longer-lasting improvements in motor function in incomplete spinal cord injury (iSCI).

DESIGN Longitudinal, randomized, controlled, double-blinded cohort study.

SETTING Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA.

PARTICIPANTS Eight male subjects with chronic incomplete motor tetraplegia.

INTERVENTIONS Massed practice (MP) training with or without tDCS for 2 hrs, 5 times a week.

OUTCOME MEASURES We assessed neurophysiologic and functional outcomes before, after and three months following intervention. Neurophysiologic measures were collected with transcranial magnetic stimulation (TMS). TMS measures included excitability, representational volume, area and distribution of a weaker and stronger muscle motor map. Functional assessments included a manual muscle test (MMT), upper extremity motor score (UEMS), action research arm test (ARAT) and nine hole peg test (NHPT).

RESULTS We observed that subjects receiving training paired with tDCS had more increased strength of weak proximal (15% vs 10%), wrist (22% vs 10%) and hand (39% vs. 16%) muscles immediately and three months after intervention compared to the sham group. Our observed changes in muscle strength were related to decreases in strong muscle map volume ($r=0.851$), reduced weak muscle excitability ($r=0.808$), a more focused weak muscle motor map ($r=0.675$) and movement of weak muscle motor map ($r=0.935$).

CONCLUSION Overall, our results encourage the establishment of larger clinical trials to confirm the potential benefit of pairing tDCS with training to improve the effectiveness of rehabilitation interventions for individuals with SCI.

【摘自:JPotter-Baker KA, Janini DP, Lin YL, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) paired with massed practice training to promote adaptive plasticity and motor recovery in chronic incomplete tetraplegia: A pilot study. Spinal Cord Med, 2018 Sep, 41(5): 503-517. DOI: 10.1080/10790268.2017.1361562. Epub 2017 Aug 7.】