

双骨三子胶囊联合补肾健骨胶囊治疗骨质疏松性骨折60例

李煜*, 张宁, 尚红涛, 董桂贤

(哈里逊国际和平医院, 河北衡水 053000)

[摘要] **目的:**探讨双骨三子胶囊联合补肾健骨胶囊治疗骨质疏松性骨折的临床疗效及对碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)和骨形态发生蛋白(BMP-2)的影响。**方法:**将118例患者随机按住院前后顺序分为对照组58例和观察组60例。对照组采用碳酸钙D3咀嚼片, $0.6\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$, 女性绝经患者加用阿仑膦酸钠片, $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。观察组在对照组治疗的基础上加服双骨三子胶囊, 3粒/次, 3次/d, 和补肾健骨胶囊, 4粒/次, 3次/d, 口服。两组疗程均为6个月。记录骨折愈合时间和骨痂生长情况; 评价治疗前后腰背部疼痛情况, 测量治疗前后股骨颈的骨密度, 检测治疗前后血清ALP、BGP和BMP-2水平。**结果:**经Ridit分析, 观察组临床骨折愈合疗效优于对照组($P < 0.05$); 治疗后观察组股骨颈的骨密度高于对照组($P < 0.01$), 腰背部疼痛评分均低于对照组($P < 0.01$); 治疗后2月观察组骨痂生长情况评分高于对照组($P < 0.01$); 观察组平均骨折愈合时间为(10.4 ± 2.2)周, 短于对照组的(13.2 ± 2.6)周($P < 0.01$); 治疗后观察组血清ALP水平低于对照组($P < 0.01$), BGP和BMP-2水平高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**补肾健骨胶囊联合双骨三子胶囊治疗骨质疏松性骨折能促进骨折的愈合, 缩短骨折愈合时间, 增加骨密度, 减轻疼痛, 并能调节患者ALP、BGP、BMP-2水平。

[关键词] 骨质疏松; 骨折; 双骨三子胶囊; 补肾健骨胶囊

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)13-0190-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015130190

Effect of Shuanggu Sanzi Capsules Combined Bushen Jiangu Capsules in Treating 60 Patients with Osteoporotic LI Yu*, ZHANG Ning, SHANG Hong-tao, DONG Gui-xian (*Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China*)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical effect of Shuanggu Sanzi capsules combined Bushen Jiangu capsules in treating osteoporotic fracture, and to investigate its influence on alkaline phosphatase (ALP), bone gla protein (BGP) and bone morphogenetic protein (BNP-2). **Method:** One hundred and eighteen patients were randomly divided into the control group (58 cases) and the observation group (60 cases). Patients in the control group received 0.6 g calcium carbonate D3 chewable tablet every day. For female patients during menopause, 10 mg alendronate sodium tablets were added every day. Based on the treatment of the control group, patients in the observation group added 3 Shuanggu Sanzi capsules and 4 Bushen Jiangu capsules thrice daily. All patients in both two groups received 6 months of treatment. Time of fracture healing and growth situation of bone callus was recorded. Before and after treatment, pain of waist and back was evaluated. The density of femur, tibia and levels of serous ALP, BGP and BMP-2 were detected. **Result:** The clinical effect of fracture healing in the observation group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, density of the femur and tibia was higher ($P < 0.01$), scores of pain of the waist and back were lower in the observation group than those in the control group ($P < 0.01$). After 2 months of treatment, score of growth situation of bone callus was higher ($P < 0.01$), the average time of fracture healing was lower in the observation group than those in the control group ($P < 0.01$). Level of serous ALP was lower ($P < 0.01$), and levels of BGP and BMP-2 were higher in the observation group than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Shuanggu Sanzi capsules combined Bushen Jiangu capsules could promote the healing of fracture, reduce the time of fracture healing, increase bone mineral density, alleviate pain and regulate levels of ALP, BGP and BMP-2 in treating osteoporotic fracture.

[Key words] treating osteoporotic; fracture; Shuanggu Sanzi capsules; Bushen Jiangu capsules

[收稿日期] 20150105(104)

[通讯作者] *李煜, 主治医师, 从事骨科临床工作, Tel: 13932855099, E-mail: 13932855099@139.com

原发性骨质疏松症(POP)是一种以骨量偏低,骨微结构损坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。临床以疼痛为主要表现,骨折则是POP常见和最严重的并发症。POP患者由于骨小梁数目减少、厚度变薄,从而易发生骨折,临床上以桡骨远端骨折、椎体骨折及髌部骨折多见^[1-2]。临床根据骨折部位和预后情况,采用外科治疗或(和)保守治疗。与外科治疗相比较,针对POP的抗骨质疏松症的保守治疗同样具有重要意义,包括抑制破骨细胞活性药物、促进成骨细胞生成药物、促进骨化药物及近年出现的锶盐等新型药物,理想的药物和优化有效的防治方案仍有待进一步开发和研究^[3-4]。

该病属于中医“骨痿”、“骨枯”范畴,肾虚骨骼失养是发病的根本原因,血瘀是骨质疏松症的病理产物和加重因素。中医药注重整体调节作用,在发POP及其骨折治疗中发挥着重要作用^[5]。双骨三子胶囊具有活血散瘀、消肿止痛之功,用于骨折的辅助治疗。补肾健骨胶囊具有滋补肝肾、强筋健骨之功,用于骨质疏松症的治疗有较好的疗效^[6]。本研究了二药联合通过临床实践对骨质疏松性骨折有促愈合作用,并探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 118例患者来源于2013年2月—2014年3月哈里逊国际和平医院骨伤科住院部,采用随机按住院前后顺序分为对照组58例和观察组60例。对照组男24例,女34例;年龄53~70岁,平均(60.5±7.2)岁;骨折部位:桡骨远端13例,椎体24例,髌部11例,其他10例;手术治疗35例,保守治疗23例。观察组男26例,女34例;年龄50~69岁,平均(61.3±6.8)岁;骨折部位:桡骨远端15例,椎体26例,髌部10例,其他9例;手术治疗38例,保守治疗22例。两组性别、年龄、骨折部位、治疗方式等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 ①骨质疏松症及骨折诊断标准参照“原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)”^[1],全身疼痛,多以腰背疼痛为主,酸软无力,逐渐加重,轻微外伤可致骨折;脊柱后突畸形;骨密度(BMD)减少2.5个标准差以上者;具有骨折的基本特征,肿痛,畸形和功能障碍,并且经影像学检查明确骨折类型及部位。②肝肾不足兼瘀血阻络辨证^[6],腰脊疼痛、酸软少力、步履艰难、头目眩晕、不能持重,舌质或偏红或淡或舌体瘀斑、瘀点,舌苔薄或薄白,脉涩

或沉细。

1.3 纳入标准 ①符合原发性骨质疏松症及骨折诊断;②符合肝肾不足兼瘀血阻络辨证者;③年龄50~70岁;④取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①各种继发性骨质疏松症导致的骨折;②骨结核、骨肿瘤者;③合并心、脑血管、肝、肾、造血系统等严重疾病及精神病患者。

1.5 治疗方法 对有手术指征者采用手术治疗,不适合手术采用保守治疗,如手法复位、夹板、石膏固定及牵引复位,均拍X射线摄片复查提示骨折对位对线较好。对照组服用碳酸钙D3咀嚼片(惠氏制药有限公司,国药准字H10950030),0.6g·d⁻¹,连续服用6个月。对于女性绝经患者加用阿仑膦酸钠片(江苏康缘药业股份有限公司,国药准字H20073984),10mg·d⁻¹。观察组在对照组治疗的基础上口服双骨三子胶囊(山西迈迪制药有限公司,国药准字B20020788),3粒/次,3次/d;和补肾健骨胶囊(武汉健民药业集团股份有限公司,国药准字Z20020056),4粒/次,3次/d,口服。两组疗程均为6个月。

1.6 疗效观察

1.6.1 骨折愈合情况 每月X射线摄片,了解骨折对位情况和骨折愈合情况,记录骨折愈合时间和骨痂生长情况。骨折愈合标准^[6]:局部无压痛及纵向叩击痛,无反常活动,X射线摄片示骨折线模糊,连续骨痂形成,外固定去除后上肢向前平举1kg质量达1min。骨痂生长情况参照《中药新药临床研究指导原则》评定,分别于治疗后第1,2个月各进行1次评价。

1.6.2 骨密度测定 采用双能X射线摄片骨密度测量仪测量治疗前后股骨颈的骨密度。

1.6.3 腰背部疼痛 采用视觉模拟评分法(VAS)法^[7],0~10分表示无痛至疼痛难忍,于治疗前后各进行1次评价。

1.6.4 血清检测 碱性磷酸酶(ALP),骨钙素(BGP)和骨形态发生蛋白(BMP-2),于治疗前后清晨各抽取患者静脉血4mL,离心备用,采用偶氮偶联法检测,BGP和BMP-2采用酶联免疫法检测。

1.7 疗效标准 骨折疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》制定。痊愈:症状、体征、X射线摄片及其他检查均恢复正常;显效:症状、体征及其他检查较治疗前有明显好转,X射线摄片有大量骨痂形成;有效:症状、体征及其他检查较治疗前有减轻,X射线摄片有少量骨痂形成;无效:症状、体征有

减轻,但 X 射线摄片几乎无骨痂形成。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床骨折愈合疗效比较 经 Ridit 分析,观察组临床骨折愈合疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床骨折愈合疗效比较 例

Table 1 Comparison of clinical effect of fracture healing in two groups cases

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照	58	15	21	14	8
观察	60	21	25	9	5

2.2 两组治疗前后股骨颈骨密度和腰背部疼痛评分比较 治疗后两组股骨颈骨密度均比治疗前升高($P < 0.01$),治疗后观察组股骨颈骨密度高于对照组($P < 0.01$);治疗后两组腰背部疼痛评分均有下降,观察组下降更为显著($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后股骨颈骨密度和腰背部疼痛评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of density of femur and tibia and scores of pain of waist and back in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	股骨颈/ $g \cdot cm^3$	腰背部疼痛/分
对照	治疗前	58	0.646 \pm 0.081	6.13 \pm 1.52
	治疗后		0.751 \pm 0.096 ¹⁾	2.86 \pm 0.84 ¹⁾
观察	治疗前	60	0.653 \pm 0.085	6.25 \pm 1.48
	治疗后		0.819 \pm 0.090 ^{1,2)}	1.36 \pm 0.45 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

2.3 两组骨痂生长情况评分比较 治疗后 1 个月和 2 个月两组骨痂生长情况评分均明显升高($P < 0.01$),治疗后 2 个月观察组骨痂生长情况评分高于对照组($P < 0.01$),见表 3。对照组平均骨折愈合时间(13.2 \pm 2.6)周,多长于观察组的(10.4 \pm 2.2)周($P < 0.01$)。

2.4 两组治疗前后血清 ALP, BGP 和 BMP-2 水平比较 治疗后两组血清 ALP 水平比治疗前下降,观察组血清 ALP 水平低于对照组($P < 0.01$),治疗后两组 BGP 和 BMP-2 水平均较治疗前升高,治疗后观察组 BGP 和 BMP-2 水平高于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 3 两组骨痂生长情况评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

Table 3 Comparison of scores of growth situation of bone callus in two groups ($\bar{x} \pm s$) score

组别	例数	治疗前	治疗后	
			1 月	2 月
对照	58	1.49 \pm 0.44	3.89 \pm 0.77 ¹⁾	6.93 \pm 1.26 ¹⁾
观察	60	1.51 \pm 0.47	4.26 \pm 0.95 ¹⁾	8.15 \pm 1.41 ^{1,2)}

注:与前一时间点比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 两组治疗前后血清 ALP, BGP 和 BMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of serous ALP, BGP and BMP-2 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALP / $U \cdot L^{-1}$	BGP / $\mu g \cdot L^{-1}$	BMP-2 / $ng \cdot L^{-1}$
对照	治疗前	58	124.7 \pm 14.5	3.52 \pm 0.35	63.9 \pm 7.5
	治疗后		96.5 \pm 10.3 ¹⁾	3.84 \pm 0.31 ¹⁾	74.5 \pm 8.9 ¹⁾
观察	治疗前	60	123.1 \pm 13.9	3.47 \pm 0.30	64.1 \pm 7.7
	治疗后		88.7 \pm 9.2 ^{1,2)}	4.11 \pm 0.33 ^{1,2)}	82.8 \pm 9.1 ^{1,2)}

3 讨论

骨质疏松性骨折的危险因素与年龄、性别、种族、家族骨折史、既往骨折史、体重指数、生活方式、营养状态、跌倒史、雌激素水平、合并疾病及药物使用等诸多因素相关^[8]。其治疗包括针对骨折的内外科治疗和抗骨质疏松治疗,抗骨质疏松治疗既可提高骨量、改善骨质量,又能降低骨折风险^[3]。

中医认为骨质疏松肾精亏虚,髓失所养,骨髓空虚为其标,另外还与肝虚、脾虚、血瘀、痰浊、气虚、气滞等中医证候要素相关。调查显示骨质疏松或严重骨质疏松人群伴见骨折发生多表现为肾阳虚证,脾肾两虚兼血瘀型骨质疏松症最易于发生骨折^[9-10]。正如《灵枢·邪气脏腑病形》所云:“肾脉微滑为骨痿,坐不能起,起则目无所见。”可见肾精不足可出现腰背酸痛,驼背,头目眩晕,酸软无力,易骨折等骨质疏松症状。同时年老血行无力,气血运行不畅,或骨折损伤脉或骨折手术均可导致气滞血瘀,脉络不通,精微输布无力,筋骨失于滋养,则加重骨质疏松或骨折日久不愈合。因此针对骨质疏松性骨折应注重补肾以强骨和活血通络之法。

双骨三子胶囊由土鳖虫、骨碎补、自然铜(煅)、黄芪、当归、血竭、大黄、乳香(制)、没药(制)、狗骨、韭菜子、甜瓜子、黄瓜子等药物组成,方中骨碎补、狗骨补肾强骨,续伤止痛,土鳖虫、当归、乳香、大黄、血竭、没药活血通络,自然铜消瘀血,续筋骨,黄芪益气

行血,韭菜子补肝肾、甜瓜子散结、消瘀、黄瓜子续筋接骨。补肾健骨胶囊熟地黄、山茱萸(制)、山药、狗脊、淫羊藿、当归、泽泻、牡丹皮、茯苓、牡蛎(煅)组成,方中以熟地黄滋补肝肾,益精养血,淫羊藿、狗脊补肾壮阳、强筋骨,当归补血活血,牡蛎煅收敛固精。二药合用正投骨质疏松性骨折肝肾不足兼瘀血阻络的病机特点。

本研究显示治疗后观察组股骨颈骨密度高于对照组,腰背部疼痛评分低于对照组,治疗后2月观察组骨痂生长情况评分高于对照组,及临床骨折愈合疗效优于对照组,提示了补肾健骨胶囊和双骨三子胶囊能增加骨质疏松性骨折骨密度,减轻疼痛,促进骨折愈合,对骨质疏松和骨折均改善作用。

碱性磷酸酶(ALP)是参与骨代谢的重要蛋白质,最常用来评价骨形成和骨转换的指标,成骨细胞的活性及成骨作用的变化与ALP密切相关^[11]。骨钙素(BGP)是成骨细胞合成和分泌的一种激素样多肽,是成骨细胞功能和骨质矿化的特殊标志物,是反映骨更新状态和骨形成的一种特异性指标。血清中BGP和ALP反映了骨的转化代谢^[12]。本研究显示治疗后补肾健骨胶囊和双骨三子胶囊能升高患者血清BGP水平,降低ALP水平,有利于抑制骨的吸收,减少骨的丢失。

BMP对骨原细胞的分化起主要的决定性作用,具有诱导间充质细胞迁徙、增殖、分化作用,是促进成骨的启动因子,且能单独诱导骨组织的形成。BMP-2是BMP家族蛋白中主要的骨形成调控因子,是局部促进成骨细胞分化和诱导体外成骨的关键^[13]。本研究结果显示补肾健骨胶囊和双骨三子胶囊能升高患者血清BMP-2,从而促进骨的形成,促进骨的愈合。

综上,补肾健骨胶囊和双骨三子胶囊治疗骨质疏松性骨折能促进骨折的愈合,增加骨密度,减轻疼痛,并能调节患者ALP,BGP,BMP-2水平,具有较好临床效应。

[参考文献]

- [1] 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治指南(2011年)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-18.
- [2] 张世芳,何秋硕,王义周,等.中西医结合诊治老年人骨质疏松性骨折的研究进展[J].陕西中医学院学报,2010,33(6):145-147.
- [3] 杨泽贤,杨吉恒.骨质疏松性骨折的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2011,20(19):2461-2463.
- [4] 莫立斌,尹利军,许建文,等.原发性骨质疏松症及疏松性骨折西医防治进展[J].广西中医学院学报,2012,15(2):95-98.
- [5] 谢雁鸣,宇文亚,董福慧,等.原发性骨质疏松症中医临床实践指南(摘录)[J].中华中医药杂志,2012,27(7):1886-1888.
- [6] 许沛虎,黄志军,熊富良,等.补肾健骨胶囊治疗肝肾不足型骨质疏松症的临床研究[J].中药新药与临床药理,2001,12(4):245-247.
- [7] 曹卉娟,邢建民,刘建平,等.视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用[J].中医杂志,2009,50(7):600-602.
- [8] 申浩,谢雁鸣.骨质疏松性骨折的危险因素及中医证候要素风险评估研究现状[J].中国骨伤,2014,27(3):261-265.
- [9] 李跃华,薛李,赵芳芳,等.原发性骨质疏松症中医证型分布及其与骨折关系研究[J].中国中西医结合杂志,2010,30(5):493-495.
- [10] 杜贵友,曹春雨.中药治疗骨质疏松症实验研究进展[J].中国中药杂志,2011,36(4):401-404.
- [11] 刘洵,石晓明,谭思洁,等.冠心病患者血钙、血磷、碱性磷酸酶与骨密度相关性的研究[J].中国体育科技,2013,49(3):118-122.
- [12] 黄建华,陈金春,黄建武,等.二仙养骨汤合福善美对绝经后骨质疏松症骨钙素、降钙素及骨密度水平的影响[J].中医正骨,2008,20(9):4-6.
- [13] 梁文,陈丽纯,陈灿儿,等.接骨宝对实验性骨折愈合过程中BMP-2表达的影响[J].中国医药导报,2008,5(35):16-18.

[责任编辑 何希荣]