

强骨胶囊联合骨瓜提取物注射液治疗骨质疏松性股骨骨折的临床研究

李刚建¹, 闵奇^{2*}, 赵鑫³

1. 上海市浦东新区光明中医院 骨科, 上海 201399
2. 上海市浦东新区惠南社区卫生服务中心, 上海 201399
3. 上海市第九人民医院 骨科, 上海 200016

摘要: **目的** 探讨强骨胶囊联合骨瓜提取物注射液治疗骨质疏松性股骨骨折的临床效果。**方法** 选取2015年6月—2017年6月上海市浦东新区光明中医院收治的98例骨质疏松性股骨骨折患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各49例。对照组静脉滴注骨瓜提取物注射液, 100 mg加入250 mL生理盐水均匀混合, 1次/d, 连续治疗20 d为1个疗程, 停药10 d; 再按以上方案连用3个疗程。治疗组在对照组治疗基础上口服强骨胶囊, 1粒/次, 3次/d。两组均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗1、3个月时骨矿物质密度(BMD)水平和骨愈合时间。比较两组治疗前后VAS评分、股骨颈BMD、HHS评分、钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)、24 h尿标本中羟脯氨酸(HOP)水平的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为79.59%、93.88%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组治疗1、3个月时骨矿物质BMD值显著高于对照组治疗同期, 治疗组骨折愈合时间显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组VAS评分、Ca、ALP水平和24 h尿HOP显著降低, 股骨颈BMD、HHS评分、P、BGP显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组VAS评分、Ca、ALP水平和24 h尿HOP低于对照组, 股骨颈BMD、HHS评分、P、BGP显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 强骨胶囊联合骨瓜提取物注射液治疗骨质疏松性股骨骨折具有较好的临床疗效, 可有效减轻患者疼痛, 增加骨密度, 促进骨折愈合, 调控骨代谢平衡, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 强骨胶囊; 骨瓜提取物注射液; 骨质疏松性股骨骨折; VAS评分; 骨密度; HHS评分; 碱性磷酸酶; 骨钙素; 24 h尿标本中羟脯氨酸

中图分类号: R982; R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)05-1135-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.029

Clinical study on Qianggu Capsules combined with Gugua Extract Injection in treatment of osteoporotic femoral fracture

LI Gang-jian¹, MIN Qi², ZHAO Xin³

1. Department of Orthopaedics, Guangming Chinese Medicine Hospital of Pudong New Area Shanghai, Shanghai 201399, China
2. Huinan Community Health Service Center of Pudong New Area in Shanghai, Shanghai 201399, China
3. Department of Orthopaedics, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai 200016, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Qianggu Capsules combined with Gugua Extract Injection in treatment of osteoporotic femoral fracture. **Methods** Patients (98 cases) with osteoporotic femoral fracture in Guangming Chinese Medicine Hospital of Pudong New Area Shanghai from June 2015 to June 2017 were randomly divided into control (49 cases) and treatment (49 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Gugua Extract Injection, 100 mg added into 250 mL normal saline, once daily, 20 d for one course of treatment, discontinuation of 10 d. Follow the above scheme for three courses. Patients in the treatment group were *po* administered with Qianggu Capsules on the basis of the control group. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the osteotylus BMD in 1 and 3 months of the treatment and bone healing time in two groups were compared. The changes of VAS score, femoral neck BMD, HHS score, Ca, P, ALP, BGP, and 24 h HOP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and

收稿日期: 2018-01-11

作者简介: 李刚建, 主治医师, 研究方向是创伤骨科、骨伤科疾病的诊疗。E-mail: ligangjiansd@163.com

*通信作者 闵奇, 副主任医师。

treatment groups were 79.59% and 93.88%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the osteotylus BMD in 1 and 3 months of the treatment in the treatment group were higher than those in the control group, and bone healing time in the treatment group was shorter than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, VAS score, Ca, ALP, and 24 h HOP in two groups were significantly decreased, but femoral neck BMD, HHS score, P, and BGP were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, VAS score, Ca, ALP, and 24 h HOP in the treatment group were lower than those in the control group, but femoral neck BMD, HHS score, P, and BGP were higher than those in the control group, there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Qianggu Capsules combined with Gugua Extract Injection has significant clinical effect in treatment of osteoporotic femoral fracture, and can relieve pain effectively, increase bone mineral density, also can promote fracture healing and regulate bone metabolism balance, which has a certain clinical application value.

Key words: Qianggu Capsules; Gugua Extract Injection; osteoporotic femoral fracture; VAS score; BMD; HHS score; ALP; BGP; 24 h HOP

骨质疏松性骨折是骨科常见病, 为非暴力或低能量骨折, 也属于骨质疏松症的严重阶段。本病多发于中老年人群, 患者临床表现有功能障碍、肿胀、疼痛, 并可出现反常活动、骨擦音(感)、畸形等。髌部(股骨近端)是骨质疏松性骨折的主要发生部位, 具有恢复缓慢、致残率与致畸率高、病死率高、医疗花费高等特点, 严重威胁老年人的身心健康^[1]。目前临床治疗此类髌部骨折(股骨颈骨折、转子间骨折)的基本原则为手术治疗(复位、固定)和抗骨质疏松治疗(功能锻炼、药物干预), 其中抗骨质疏松治疗对预防再骨折的发生意义重大^[2]。骨瓜提取物注射液是复方制剂, 有促进新骨形成、调节骨代谢、镇痛等作用, 是当前临床防治骨质疏松的一线药物^[3]。强骨胶囊是中药制剂, 具有止痛、补肾、强骨之功效, 主治肾阳虚所致的骨痿^[4-5]。因此, 本研究对骨质疏松性股骨骨折采取强骨胶囊联合骨瓜提取物注射液进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年6月—2017年6月上海市浦东新区光明中医院收治的98例骨质疏松性股骨骨折患者, 均满足骨质疏松性骨折的诊断标准^[6], 且经影像学检查确诊为股骨骨折。其中男35例, 女63例; 年龄53~75岁, 平均年龄(62.6±4.7)岁; 骨折疏松病程1~7年, 平均病程(3.7±1.2)年; 患肢部位: 左侧45例, 右侧53例; Garden分型: I型13例, II型19例, III型59例, IV型7例。

入选标准 (1) 行切开复位内固定术治疗; (2) 年龄≤75岁; (3) 单侧新鲜股骨颈骨折; (4) 自愿受试, 签订知情同意书; (5) 入院前近6个月内未有抗骨质疏松药物治疗史。

排除标准 (1) 患有胸腰椎结核、多发性骨髓瘤、转移性骨肿瘤等内分泌疾病者; (2) 过敏体质或对多种药物过敏者; (3) 合并各种获得性或先天性骨代谢异常疾患者; (4) 妊娠或哺乳期妇女; (5) 有严重肾病、肝病、高血压或心脏病等慢性病者; (6) 有长期服用性激素、抗骨吸收药物、糖皮质激素等其他影响骨代谢药物者; (7) 伴有智力障碍、卒中后遗症、肺部感染、精神病或帕金森病等疾病者; (8) 合并其他部位骨折或非骨质疏松性骨折者。

1.2 药物

强骨胶囊由北京岐黄制药有限公司生产, 规格0.25 g/粒, 产品批号150205、160803; 骨瓜提取物注射液由哈尔滨圣泰生物制药有限公司生产, 规格2 mL: 10 mg/支, 产品批号150102、161014。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将98例患者随机分成对照组和治疗组, 每组各49例。其中对照组男16例, 女33例; 年龄53~75岁, 平均年龄(61.3±4.9)岁; 骨折疏松病程2~7年, 平均病程(3.9±1.0)年; 患肢部位: 左侧21例, 右侧28例; Garden分型: I型6例, II型11例, III型28例, IV型4例。治疗组男19例, 女30例; 年龄55~74岁, 平均年龄(62.9±4.3)岁; 骨折疏松病程1~6年, 平均病程(3.4±1.3)年; 患肢部位: 左侧24例, 右侧25例; Garden分型: I型7例, II型8例, III型31例, IV型3例。两组患者一般临床资料比较差异均无统计学意义, 具有可比性。

对照组静脉滴注骨瓜提取物注射液, 100 mg加入250 mL生理盐水均匀混合, 1次/d, 连续治疗20 d为1个疗程, 停药10 d; 再按以上方案连用3个疗程。治疗组在对照组治疗基础上口服强骨胶囊,

1粒/次，3次/d。两组均连续治疗3个月。

1.4 疗效判定标准^[7]

治愈：X线片示患者骨折线消失，伸髋正常，屈髋 $>90^\circ$ ，局部无微行，无疼痛，对位满意。好转：X线片示骨折线消失；生活可自理，轻度跛行、疼痛，可半蹲，对位良好。未愈：股骨头坏死或骨折不愈合；伤肢不能行走。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

(1) 运用双能X线骨密度仪测定股骨颈骨密度(BMD)，并于治疗1、3个月时对所有患者骨痂BMD水平各检测1次，记录两组骨折愈合时间。(2) 视觉模拟评分法(VAS)^[8]：用于评估患者主观疼痛感，分为11个等级(0~10分)；无痛(0分)，最剧痛(10分)，疼痛越强烈分数越高。(3) Harris髋关节功能量表(HHS)^[9]：包括疼痛(0~44分)、功能[步态(0~33分)、功能活动(0~14分)]、畸形(0~4分)、活动度(0~5分)4项内容；HHS总分0~100分，得分越高说明髋关节功能状况越佳。(4) 钙(Ca)、磷(P)血清水平分别采取络合滴定法、磷钼酸盐法检测，碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(BGP)水平均采用放射免疫法测定，24h尿标本中羟脯氨酸(HOP)选用碱水解法检测。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在用药期间有无烦躁、头晕、腹部不适、便秘等的不良反应发生。

1.7 统计学分析

采取统计软件SPSS 20.0处理数据，计数资料

以百分比表示，采用 χ^2 检验，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用t检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈14例，好转25例，总有效率79.59%；治疗组治愈19例，好转27例，总有效率为93.88%，两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组骨痂BMD和骨折愈合时间比较

治疗后，治疗组治疗1、3个月时患者骨痂BMD值显著高于对照组治疗同期，治疗组患者骨折愈合时间显著短于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组疼痛VAS评分、股骨颈BMD、HHS评分比较

治疗后，两组VAS评分显著降低，股骨颈BMD、HHS评分显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；治疗后，治疗组VAS评分低于对照组，股骨颈BMD、HHS评分显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组骨代谢指标比较

治疗后，两组患者血清Ca、ALP水平和24h尿HOP水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$)；血清P、BGP显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；治疗后，治疗组Ca、ALP水平和24h尿HOP低于对照组，P、BGP高于对照组，两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照	49	14	25	10	79.59
治疗	49	19	27	3	93.88*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 骨痂BMD和骨折愈合时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on callus BMD and fracture healing time between two groups

组别	n/例	治疗1个月骨痂BMD/($g \cdot cm^{-2}$)	治疗3个月骨痂BMD/($g \cdot cm^{-2}$)	骨折愈合时间/周
对照	49	0.49 \pm 0.06	0.54 \pm 0.07	10.84 \pm 1.43
治疗	49	0.53 \pm 0.05*	0.57 \pm 0.06*	9.52 \pm 1.27*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组疼痛VAS评分、股骨颈BMD和HHS评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on VAS score, femoral neck BMD and HHS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VAS 评分	股骨颈 BMD/(g·cm ⁻²)	HHS 评分
对照	49	治疗前	5.74 ± 1.63	0.67 ± 0.12	32.87 ± 7.15
		治疗后	2.85 ± 0.46*	0.73 ± 0.15*	67.65 ± 9.58*
治疗	49	治疗前	5.53 ± 1.54	0.64 ± 0.13	30.53 ± 6.89
		治疗后	1.52 ± 0.21*▲	0.85 ± 0.14*▲	75.36 ± 8.43*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

表4 两组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 comparison of bone metabolism index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Ca/(mmol·L ⁻¹)	P/(mmol·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)	BGP/(ng·mL ⁻¹)	24 h 尿 HOP/mg
对照	49	治疗前	2.13 ± 0.24	1.43 ± 0.17	112.57 ± 13.42	7.64 ± 1.59	41.57 ± 6.38
		治疗后	2.03 ± 0.21*	1.50 ± 0.14*	93.21 ± 10.85*	8.53 ± 1.87*	36.34 ± 5.76*
治疗	49	治疗前	2.05 ± 0.26	1.39 ± 0.15	108.86 ± 11.75	7.31 ± 1.73	40.16 ± 6.04
		治疗后	1.87 ± 0.23*▲	1.57 ± 0.18*▲	86.43 ± 9.56*▲	9.42 ± 1.65*▲	32.25 ± 4.23*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生头晕 1 例, 腹部不适 1 例, 不良反应发生率为 4.08%; 治疗组发生腹部不适 1 例, 便秘 1 例, 口干 1 例, 不良反应发生率为 6.12%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

骨质疏松性股骨骨折属病理性骨折, 其临床特点包括 (1) 患者多为老年人, 全身状况差, 术后易发生泌尿系感染、褥疮、静脉血栓形成等并发症, 治疗复杂性较大; (2) 患者生命质量低下; (3) 骨折部位骨质量差、骨量低, 不易达到满意复位效果, 且骨折延迟愈合或不愈合率较高; (4) 骨折后卧床制动会加速骨丢失, 引起骨质疏松症病情进一步恶化; (5) 内固定稳定性差, 同一部位或其他部位再骨折的风险高等。目前临床用于抗骨质疏松治疗的药物种类较多, 有基础药物 (钙剂、维生素 D)、抑制骨吸收类药物 (双膦酸盐类、选择性雌激素受体调节剂、降钙素类、雌激素)、促进骨形成类药物 (重组人甲状旁腺激素片段 1-34)、活性维生素 D 类 (阿法骨化醇)、维生素 K 类 (四烯甲萘醌) 及中成药 (淫羊藿类复合物、异黄酮类、人工虎骨粉) 等^[10]。

骨瓜提取物注射液是一种用葫芦科植物甜瓜干燥成熟种子和冷冻或新鲜的猪四肢骨的提取物制成

的灭菌水溶液, 主要成分包括甜瓜籽提取物、多肽类骨代谢因子、多种游离氨基酸及无机盐、无机钙、有机钙、磷离子、微量元素等, 具有促进新骨形成、刺激成骨细胞增殖、调节骨代谢、增加骨钙沉积、调节 Ca 和 P 代谢、镇痛、抗炎等诸多生物活性, 常用于治疗骨质疏松症、骨折创伤修复等骨病^[11]。中医学认为肾主骨, 老年人素体肾虚精亏, 则骨失所养、骨质生成不足, 而致骨痿。因此肾精亏虚是骨质疏松性股骨骨折的重要中医病机。强骨胶囊为中成药, 主要成分为骨碎补总黄酮, 有活血化瘀、温补肾阳、强筋健骨之效。现代药理研究证实强骨胶囊具有促进骨形成、抑制骨吸收、提高骨强度、抗炎镇痛、活血化瘀、调节骨代谢、增强骨骼抗外力冲击能力等药理作用^[12], 是当前防治骨量减少、骨质疏松症的常用药物。

本研究中, 治疗组治疗 3 个月后总有效率达 93.88%, 较对照组 (79.59%) 明显升高, 骨折愈合时间较对照组显著更短; 且治疗组治疗后疼痛 VAS 评分较对照组同期显著更低, HHS 评分显著更高。提示骨质疏松性股骨骨折采用强骨胶囊联合骨瓜提取物注射液方案治疗在缩短骨折愈合时间、缓解疼痛、提高髋关节功能等方面优势突出。

BMD 的持续下降是骨质疏松症的重要病理改变, BMD 降低导致骨强度下降, 因此脆性骨折风

险增高^[13]。当骨折发生后,骨折端附近成骨细胞开始活跃、增生,以形成骨样组织,并逐渐骨化、钙化,此时骨细胞会从血液中摄取大量的Ca,致使血Ca水平下降;P在骨骼矿化及细胞生理中起重要作用,当体内Ca量不足,血P水平会上升,以维持血中Ca、P乘积平衡,继而有利于骨盐的形成与沉积,促进骨折愈合^[14]。正常骨组织代谢是一个动态平衡的过程,其中成骨细胞及破骨细胞发挥了重要作用。ALP可反映骨形成状态,参与调节成骨细胞黏附与迁移,骨质疏松性骨折患者体内骨代谢处于高转换状态,在血中和成骨细胞内ALP均增高;BGP是骨形成特异性标志物,是一种非胶原蛋白,在抑制软骨矿化、维持正常骨矿化速率和促进钙盐沉积上发挥着重要作用,可直接反映骨重建及骨形成状况^[15]。HOP可作为骨吸收标志物,胶原降解时会大量释放HOP,尿中HOP升高预示骨吸收速率加快^[16]。本研究中治疗组治疗1、3个月时骨痂BMD值较对照组同期均显著更高;同时与对照组治疗3个月时比较,治疗组同期股骨颈BMD值和血清P、BGP水平也显著更高,血清Ca、ALP水平和24h尿HOP水平均显著更低。说明强骨胶囊联合骨瓜提取物注射液治疗骨质疏松性股骨骨折的效果切实。此外本研究中两组患者均以头晕、腹部不适、口干等轻微药物副作用为主,可见骨质疏松性股骨骨折患者对本联合疗法的耐受性较高。

综上所述,强骨胶囊联合骨瓜提取物注射液治疗骨质疏松性股骨骨折具有较好的临床疗效,可有效减轻患者疼痛,增加骨密度,促进骨折愈合,调控骨代谢平衡,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 郑熙,朱敏,甘露,等. 60岁以上人群骨质疏松

性骨折发病特点及转归分析 [J]. 老年医学与保健, 2017, 23(6): 499-501.

[2] 庄北,陈建常. 老年髌部骨折患者抗骨质疏松的治疗 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(26): 5194-5197.

[3] 孙毅伟,齐洋. 注射用骨瓜提取物临床应用综述 [J]. 黑龙江医药, 2011, 24(4): 611-613.

[4] 谢俊大. 强骨胶囊临床应用概况 [J]. 北京中医药, 2014, 33(10): 797-799.

[5] 何正国,徐向阳. 强骨胶囊治疗I型原发性骨质疏松症临床观察 [J]. 中草药, 2005, 36(8): 1213-1214.

[6] 中华医学会骨科学分会. 骨质疏松骨折诊疗指南 [J]. 中华骨科杂志, 2008, 28(10): 875-878.

[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: 163.

[8] 宗行万之助. 疼痛的估价—用特殊的视觉模拟评分法作参考(VAS) [J]. 实用疼痛学杂志, 1994, 2(4): 153.

[9] Harris W H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1969, 51(4): 737-755.

[10] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组. 骨质疏松性骨折诊疗指南 [J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(1): 1-10.

[11] 欧阳杰湖,陈子渊,潘善庆,等. 骨瓜提取物注射液的生物活性测定 [J]. 中南药学, 2013, 11(2): 92-95.

[12] 谢俊大. 强骨胶囊(骨碎补总黄酮)药理研究概况 [J]. 中国药房, 2009, 20(33): 2636-2638.

[13] 孙欣,孙杰聪,曾荣,等. 骨质疏松性骨折与骨密度相关性实验研究 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(5): 503-505.

[14] 李凤英,蔡美香,曾利敏. 骨折愈合期体内血钙血磷水平分析 [J]. 现代康复, 1998, 2(4): 301.

[15] 曹燕明,刘训志. 骨代谢指标在老年骨质疏松性骨折后变化的临床应用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(1): 18-20.

[16] 杨伟民,邵斌. 骨代谢生化指标与骨质疏松症 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(1): 118-121.