

复方骨肽注射液联合唑来膦酸治疗胸腰椎骨质疏松性骨折的临床研究

申建兴¹, 辛 健^{2*}

1. 林州市人民医院 骨科, 河南 安阳 456550
2. 山东中医药大学附属医院 脊柱骨科, 山东 济南 250014

摘要: **目的** 探讨复方骨肽注射液联合唑来膦酸治疗胸腰椎骨质疏松性骨折的临床效果。**方法** 选取林州市人民医院 2015 年 5 月—2017 年 10 月收治的胸腰椎骨质疏松性骨折患者 152 例, 随机分成对照组 (76 例) 与治疗组 (76 例)。对照组静脉滴注唑来膦酸注射液, 5 mg 加入生理盐水 100 mL, 1 次/3 周, 连续治疗 4 次。治疗组在对照组基础上静脉滴注复方骨肽注射液, 10 mL 加入生理盐水 250 mL, 1 次/d, 连用 2 周, 停药 1 周为 1 疗程, 共治疗 4 个疗程。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者疼痛视觉模拟评分法 (VAS)、骨密度和骨代谢指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为 81.58%、93.42%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 1、3 个月后, 两组患者 VAS 评分均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 VAS 评分明显低于同期对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗 1、3 个月后, 治疗组骨密度比治疗前明显增加 ($P < 0.05$); 治疗 3 个月后, 对照组骨密度明显增加 ($P < 0.05$); 治疗 3 个月后, 治疗组患者骨密度均明显高于同期对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清骨钙素 (BGP)、骨碱性磷酸酶 (BALP) 水平较治疗前均明显上升 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组上升更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 复方骨肽注射液联合唑来膦酸治疗胸腰椎骨质疏松性骨折可有效缓解患者的疼痛程度, 提高骨密度, 改善骨代谢。

关键词: 复方骨肽注射液; 唑来膦酸注射液; 骨质疏松性骨折; 视觉模拟评分法; 骨代谢; 骨密度; 骨碱性磷酸酶

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)06 - 1481 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.042

Clinical study on Compound Ossotide Injection combined with zoledronic acid in treatment of osteoporotic fracture of thoracolumbar vertebra

SHEN Jian-xing¹, XIN Jian²

1. Department of Orthopedics, Linzhou People's Hospital, Anyang 456550, China
2. Department of Spinal Orthopedics, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Compound Ossotide Injection combined with zoledronic acid in treatment of osteoporotic fracture of thoracolumbar vertebra. **Methods** Patients (152 cases) with osteoporotic fracture of thoracolumbar vertebra in Linzhou People's Hospital from May 2015 to October 2017 were randomly divided into control (76 cases) and treatment (76 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Zoledronic Acid Injection, 5 mg added into normal saline 100 mL, once every 3 weeks. Patients in the treatment group were iv administered with Compound Ossotide Injection on the basis of the control group, 10 mL added into normal saline 250 mL, once daily, Continuous use for 2 weeks and 1 week of drug withdrawal was as 1 course of treatment. Patients in two groups were treated for 4 treatment courses. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the VAS scores, the bone density, and the bone metabolism indicators in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 81.58% and 93.42%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 1 and 3 months, the VAS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the VAS scores in the treatment group after treatment were significantly lower than that in the control group over the same period ($P < 0.05$). After treatment for 1 and 3 months, the bone density in the treatment group was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment for 3 months, the bone density in the control group was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment for 3 months, the bone density in the treatment group was significantly higher than that in the control group over the same period ($P < 0.05$). After

收稿日期: 2018-01-19

作者简介: 申建兴 (1964—), 本科, 副主任医师, 主要从事关节脊柱临床工作。E-mail: shenjianxinhg@163.com

*通信作者 辛 健 E-mail: xinjiandoctor@126.com

treatment, the serum BGP and BALP levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the bone metabolism indicators in the treatment group after treatment were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Ossotide Injection combined with zoledronic acid in treatment of osteoporotic fracture of thoracolumbar vertebra can effectively relieve the pain, increase the bone mineral density and ameliorate bone metabolism.

Key words: Compound Ossotide Injection; Zoledronic Acid Injection; osteoporosis fracture; VAS; bone metabolism; bone density; BALP

骨质疏松性骨折临床较为常见,全球每年新发病例约有140万例次,其中1/3患者存在剧烈的腰背痛。胸腰椎骨质疏松性骨折部位紧靠于中枢神经,故可严重影响运动与神经功能,表现为胸腰背部剧烈疼痛,肢体活动受限,活动或站立困难等^[1]。唑来膦酸是常用的抗骨质疏松药物,其能有效抑制骨吸收,提升骨密度,减轻疼痛程度,预防及治疗骨质疏松性骨折^[2]。复方骨肽注射液含有多肽类骨代谢因子、微量元素、有机钙、无机钙以及多种骨生长因子,能促进骨折愈合,发挥有效的抗骨质疏松作用^[3]。为进一步探讨复方骨肽注射液联合唑来膦酸注射液在胸腰椎骨质疏松性骨折患者中的作用,本研究在医院伦理委员会批准下对林州市人民医院收治的152例胸腰椎骨质疏松性骨折患者给予复方骨肽注射液和唑来膦酸注射液的联合和单独治疗。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年5月—2017年10月林州市人民医院收治的152例胸腰椎骨质疏松性骨折患者为研究对象,所有患者均符合2015年《中国骨质疏松性骨折诊疗指南》中的诊断标准^[4],其中男73例,女79例;年龄56~80岁,平均年龄(71.1±6.7)岁;胸椎压缩性骨折79例,腰椎压缩性骨折23例,胸椎并腰椎骨折50例。

纳入标准:(1)符合胸腰椎骨质疏松性骨折诊断标准,并经临床症状、CT、MRI检查等确诊;(2)无椎体爆裂性骨折,无外伤;(3)无下肢神经症状;(4)影像学检查无骨块突入椎管内;(5)精神及意识正常,可正常交流沟通;(6)心肺肝肾等重要脏器功能正常;(7)无其他严重原发病;(8)对该研究知情,自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)其他原因引起的骨折;(2)转移性骨肿瘤或胸腰椎病理性骨折;(3)意识障碍,无法正常交流;(4)长期糖皮质激素类药物使用史;(5)影响骨代谢的其他疾病;(6)不愿参与此次研究。

1.2 药物

唑来膦酸注射液由Novartis Pharma Stein AG生

产,规格100 mL:5 mg(以唑来膦酸无水物计),产品批号150417;复方骨肽注射液由南京新百药业有限公司生产,规格5 mL:75 mg,产品批号150422。

1.3 分组及治疗方法

随机将152例患者分成对照组(76例)和治疗组(76例),其中对照组男38例,女38例;年龄57~80岁,平均年龄(70.5±6.8)岁;胸椎压缩性骨折41例,腰椎压缩性骨折11例,胸椎并腰椎骨折24例。治疗组男35例,女41例;年龄56~80岁,平均年龄(71.4±6.3)岁;胸椎压缩性骨折38例,腰椎压缩性骨折12例,胸椎并腰椎骨折26例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

治疗前先对所有患者实施过伸复位,在此基础上对照组静脉滴注唑来膦酸注射液,5 mg加入生理盐水100 mL,1次/3周,连续治疗4次。治疗组在对照组的基础上静脉滴注复方骨肽注射液,10 mL加入生理盐水250 mL,1次/d,连用2周,停药1周为1疗程,共治疗4个疗程。

1.4 疗效判定标准

参照《骨质疏松基础与临床》^[5]中的相关标准进行疗效评价。显效:胸腰背部疼痛基本消失,骨密度明显增加,活动无不适感;有效:胸腰背部偶有疼痛,且疼痛程度较轻,骨密度有所增加,椎体前缘压缩好转,脊柱活动轻度受限;无效:胸腰背部疼痛改善不明显,椎体前缘压缩无好转,脊柱活动受限明显,或病情加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 视觉模拟评分法(VAS)^[6] 评估治疗前后每位患者胸腰背部疼痛程度。VAS法采用10 cm长度标尺,刻有0~10级数字,每1 cm表示1分,评分越高表示疼痛越重。

1.5.2 骨密度 分别于治疗前,治疗1个月、3个月采取双能X射线骨密度检测仪测定患者的腰椎骨密度。

1.5.3 骨代谢指标 于治疗前后采取全自动生化分

析仪测定患者的血清骨钙素 (BGP)、骨碱性磷酸酶 (BALP) 水平。

1.6 不良反应

统计治疗过程中两组不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

运用 SPSS 20.0 软件对所有数据进行处理, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采取 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 26 例, 有效 36 例, 无效 14 例, 有效率为 81.58%; 治疗组显效 43 例, 有效 28 例, 无效 5 例, 有效率为 93.42%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 VAS 评分比较

治疗 1、3 个月后, 两组患者疼痛 VAS 评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 VAS 评分明显低于同期对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组骨密度比较

治疗 1、3 个月后, 治疗组骨密度比治疗前明显增加 ($P < 0.05$); 治疗 3 个月后, 对照组骨密度明显增加 ($P < 0.05$); 治疗 3 个月后, 治疗组患者骨密度均明显高于同期对照组, 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, 两组血清 BGP、BALP 水平较治疗前均明显上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组上升更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组治疗过程中均未发生严重药物不良反应, 其中治疗组出现发热 8 例, 低血压 3 例, 胸痛 2 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 18.42%; 对照组出现发热 7 例, 低血压 5 例, 胸痛 3 例, 头痛 1 例, 不良反应发生率为 21.05%, 两组不良反应发生率比较无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	76	26	36	14	81.58
治疗	76	43	28	5	93.42*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组疼痛 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分		
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月
对照	76	8.33 ± 0.69	3.86 ± 0.51*	2.13 ± 0.47*
治疗	76	8.28 ± 0.76	2.35 ± 0.48*▲	0.78 ± 0.32*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of the treatment

表 3 两组骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on bone density between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	骨密度/(g·cm ⁻²)		
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月
对照	76	0.80 ± 0.11	0.82 ± 0.12	0.85 ± 0.10*
治疗	76	0.80 ± 0.09	0.85 ± 0.10*	0.90 ± 0.12*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of the treatment

表4 两组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on bone metabolism indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BGP/(ng·mL ⁻¹)		BALP/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	76	6.92±1.73	10.04±2.17*	13.84±1.07	15.23±0.86*
治疗	76	6.85±1.56	11.78±2.05* [▲]	13.75±1.12	16.04±0.95* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.01$

* $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.01$ vs control group after treatment

3 讨论

骨质疏松症是一种由多因素引发的骨代谢性疾病,骨量减少、骨组织微结构退化是其主要病理特征。中老年人由于机体代谢功能逐步减退,运动减少,饮食结构改变,导致骨密度持续降低,骨量减少,是骨质疏松症的高发人群。骨质疏松可破坏骨结构,导致骨量下降的同时使骨脆性增加,因而骨质疏松后骨折发生率较高,且以女性居多。胸腰椎是骨质疏松性骨折的常见部位,是由于在于脊柱骨量丢失大,胸腰椎负重节段多,当胸腰椎骨质疏松性骨折发生后可严重影响患者的运动与神经功能,引起剧烈的胸腰背部疼痛,导致肢体活动受限^[7]。在胸腰椎骨质疏松性骨折的治疗上,药物治疗是重要的治疗手段之一,其中唑来膦酸与复方骨肽注射液均是用于目前用于治疗骨折的常用药物^[8]。

唑来膦酸为高效双磷酸类药物,可与骨表面羟基磷灰石结合,抑制破骨细胞法尼基焦磷酸(FPP)合成酶,促使破骨细胞凋亡,增进钙的吸收,最终达到防治骨质疏松性骨折的目的^[9]。大量研究表明,唑来膦酸注射液能明显降低椎体、非椎体以及髌部等身体各部位骨折的风险,且随疗程的延长,其降低骨折风险的作用越明显^[10]。唑来膦酸的应用可有效提高身体各部位的骨密度,并能明显缓解腰背部疼痛,可降低由于疼痛、骨折引起的活动受限,缩短卧床时间^[11]。复方骨肽注射液提取自猪四肢骨与全蝎,是一种由骨多肽、全蝎多肽活性物质组成的复方制剂,主要成分包括有机钙、有机磷、无机钙、氨基酸、微量元素等,服用后能有效补充骨骼修复过程所需的钙、铁、锌、镁等微量元素^[12]。复方骨肽注射液还含有 β -转化生长因子(TGF- β)、骨形成蛋白(BMP)、成纤维细胞生长因子(FGF)、骨源性生长因子(BDGF)等骨代谢相关生长因子,可有效调节骨代谢,促进骨组织细胞合成,刺激新骨生长,在促进骨折愈合中可起到重要作用^[13]。大

量研究表明,将复方骨肽注射液应用于四肢骨折、股骨颈骨折、颌骨骨折、肱骨髁间骨折等各部位骨折中能明显减轻疼痛程度,改善骨代谢指标,增加骨密度,促进骨折愈合^[14-15]。本研究中将唑来膦酸与复方骨肽注射液联合用于胸腰椎骨质疏松性骨折的治疗后总有效率达93.42%,与单用唑来膦酸治疗相比显著提高。

本研究结果显示,治疗1、3个月后,两组疼痛VAS评分均较治疗前显著降低,但治疗组疼痛减轻更明显,其原因在于复方骨肽注射液中含有的全蝎多肽成分具有显著的抗炎镇痛功效,能明显缓解神经末梢刺激性疼痛。任志龙等^[16]将复方骨肽注射液应用于膝关节骨性关节炎的治疗,结果复方骨肽注射液能显著减轻患者的疼痛程度。本研究中,两组治疗后血清BGP、BALP水平均较治疗前有明显上升,但治疗组各项骨代谢指标改善更明显。BGP、BALP均是成骨细胞特有成分,和骨形成具有密切的相关性。该结果表明,在唑来膦酸注射液治疗基础上联合复方骨肽注射液治疗能进一步促进胸腰椎骨质疏松性骨折患者骨代谢指标的改善,加快骨折愈合。本研究通过对比两组治疗前后的骨密度得出,治疗组骨密度增加更为迅速,且较对照组增加更明显。两组治疗过程中均未出现严重的药物不良反应,提示联合用药方案治疗安全性高。

综上所述,复方骨肽注射液联合唑来膦酸可有效缓解患者的胸腰椎疼痛程度,促进骨代谢指标的改善,提高骨密度,疗效确切,且不良反应轻微,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] 孟胜伟, 蒋盛旦, 蒋雷生. 胸腰椎骨质疏松性椎体压缩性骨折椎体强化术后腰痛原因的研究进展 [J]. 脊柱外科杂志, 2017, 15(2): 117-122.
- [2] 张晓梅, 刘忠厚. 唑来膦酸盐与骨质疏松症 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(11): 857-863.
- [3] 马洁, 宋燕青. 骨肽注射液的临床应用及其药理作

- 用 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(2): 16-18.
- [4] 邱贵兴, 裴福兴, 胡侦明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则) [J]. 中国骨与关节外科, 2015, 8(5): 371-374.
- [5] 郭世绂, 罗先正, 邱贵兴. 骨质疏松基础与临床 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2001: 152.
- [6] 范振华, 胡永善. 骨科康复医学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1999: 219.
- [7] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组. 骨质疏松性骨折患者抗骨质疏松治疗与管理专家共识 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(3): 189-195.
- [8] 柴旭斌, 周英杰. 老年骨质疏松性胸腰椎骨折的治疗进展 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(9): 1006-1008.
- [9] 张青, 赵蓓初, 李建力. 唑来膦酸的药理作用及临床应用 [J]. 实用临床医药杂志, 2006, 10(7): 132-134.
- [10] Eriksen E F, Lyles K W, Colón-Emeric C S, *et al.* Antifracture Efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(7): 1308-1313.
- [11] Scott D F, Woltz J N, Smith R R. Effect of zoledronic acid on reducing femoral bone mineral density loss following total hip arthroplasty: preliminary results of a prospective randomized Trial [J]. *J Arthroplasty*, 2013, 28(4): 671-675.
- [12] 徐云凤, 李想, 林方华. 谷强复方骨肽注射液促进骨折早期愈合的临床观察 [J]. 西部中医药, 2006, 19(12): 14-15.
- [13] 祝雁冰. 复方骨肽注射液治疗胸腰椎骨质疏松性骨折临床分析 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16(5): 454-455.
- [14] 赵海鹰. 复方骨肽注射液用于开放性胫骨骨折外固定架术后临床评价 [J]. 中国药业, 2016, 25(16): 37-39.
- [15] 沈韵, 欧阳可雄, 徐远志, 等. 骨肽注射液治疗颌骨骨折的疗效及其对骨代谢指标的影响 [J]. 医学临床研究, 2013, 30(12): 2351-2352.
- [16] 任志龙, 杜耿, 马江卫, 等. 复方骨肽注射液联合玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(2): 280-183.