

## 接骨续筋胶囊联合复方骨肽注射液治疗四肢骨折的临床研究

曹洪国, 刘跃华, 陈 岩

北京燕化医院 骨科, 北京 102500

**摘要:** **目的** 探讨接骨续筋胶囊联合复方骨肽注射液治疗四肢骨折的临床效果。**方法** 选取2016年6月—2018年8月北京燕化医院收治的134例四肢骨折患者, 随机分成对照组和治疗组, 每组各67例。对照组静脉滴注复方骨肽注射液, 10 mL加入250 mL生理盐水均匀混合后给药, 1次/d, 连用3周后停药1周(此为1个周期), 连用2个周期(共8周)。治疗组在对照组治疗基础上口服接骨续筋胶囊, 4粒/次, 3次/d。治疗8周后观察两组疗效。比较两组骨折临床愈合时间、相关症状评分、骨痂骨密度值和相关生长因子水平的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是85.1%、95.5%, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组疼痛评分、肿胀评分、瘀斑评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组这些症状评分显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组肱骨干骨折临床愈合时间、尺桡骨干骨折临床愈合时间、股骨干骨折临床愈合时间、胫骨干骨折临床愈合时间均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清转化生长因子(TGF)- $\beta 1$ 、碱性成纤维生长因子(bFGF)、骨形态发生蛋白(BMP)-2水平均显著增加, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组这些相关生长因子水平显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组治疗4、8周时骨痂骨密度值均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 接骨续筋胶囊联合复方骨肽注射液治疗四肢骨折可明显减轻患者症状, 缩短骨折愈合时间, 增强骨折愈合强度, 上调骨相关生长因子表达, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 接骨续筋胶囊; 复方骨肽注射液; 四肢骨折; 转化生长因子- $\beta 1$ ; 碱性成纤维生长因子; 骨形态发生蛋白-2

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)11-3347-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.033

## Clinical study on Jiegu Xujin Capsules combined with Compound Ossotide Injection in treatment of limbs fracture

CAO Hong-guo, LIU Yue-hua, CHEN Yan

Department of Orthopedics, Beijing Yanhua Hospital, Beijing 102500, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical efficacy of Jiegu Xujin Capsules combined with Compound Ossotide Injection in treatment of limbs fracture. **Methods** Patients (134 cases) with limbs fracture in Beijing Yanhua Hospital in June 2016 to 2018 August were randomly divided into control (67 cases) and treatment (67 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Compound Ossotide Injection, 10 mL added into 250 mL normal saline, once daily. After continuous use for 3 weeks, the drug was discontinued for 1 week (this was 1 cycle) and for 2 cycle s (8 weeks in total). Patients in the treatment group were po administered with Jiegu Xujin Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the fracture clinical healing time, related symptom scores, callus bone density value and related growth factor levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 85.1% and 95.5%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, pain score, swelling score, and petechial score in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the related symptom scores in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). The clinical healing time of humeral shaft fractures, ulnar and radial shaft fractures, femoral shaft fractures and tibial shaft fractures in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, TGF- $\beta 1$ , bFGF,

收稿日期: 2019-07-07

作者简介: 曹洪国, 副主任医师, 研究方向是创伤, 关节。E-mail: liangqing222@126.com

and BMP-2 in two groups were treatment group were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). Callus BMD of the treatment group was significantly higher than that of the control group at 4 and 8 weeks, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Jiegu Xujin Capsules combined with Compound Ossotide Injection in treatment of limbs fracture can significantly reduced symptoms, and can shorten fracture healing time, and enhanced fracture healing intensity, up-regulated expression of bone-related growth factors, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Jiegu Xujin Capsules; Compound Ossotide Injection; limbs fracture; TGF- $\beta$ 1; bFGF; BMP-2

骨折属损伤性疾病是指骨结构的连续性在外力作用下部分或完全断裂,临床上以四肢骨折最为常见。患者临床表现有疼痛、局部肿胀和功能障碍、瘀斑及畸形等<sup>[1]</sup>。骨折具有一定的自然愈合能力,目前治疗的基本原则以复位、固定和功能锻炼为主,旨在最大限度的恢复受伤肢体的功能<sup>[2]</sup>。近年来为巩固和加强以上处理措施的治疗效果,预防骨不愈合或延迟愈合的发生,药物治疗作为辅助疗法已广泛用于促进骨折患者康复。复方骨肽注射液是复方肽类制剂,有调节骨代谢及生长、抗炎镇痛、促进骨痂形成等作用,是骨伤常用药<sup>[3]</sup>。接骨续筋胶囊是复方中药,有行气消肿、活血化瘀、通络止痛等功效,适用于筋伤骨折<sup>[4]</sup>。因此,本研究对四肢骨折采取接骨续筋胶囊联合复方骨肽注射液进行治疗,取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月—2018 年 8 月北京燕化医院收治的 134 例四肢骨折患者,其中男 81 例,女 53 例;年龄 18~70 岁,平均年龄  $(43.7 \pm 9.2)$  岁;骨折部位:肱骨干 25 例,尺桡骨干 36 例,股骨干 29 例,胫骨干 44 例;体质量指数 (BMI) 17.9~29.8 kg/m<sup>2</sup>, 平均 BMI  $(23.4 \pm 2.1)$  kg/m<sup>2</sup>。

**纳入标准** (1)有明确外伤史,且经影像学检查证实为四肢骨折;(2)单发性、闭合性新鲜骨折;(3)年龄 18~70 岁;(4)已行切开复位内固定术治疗;(5)受试者自愿签订知情同意书;(6)中医辨证为气滞血瘀证;(7)无药物滥用史。

**排除标准** (1)合并严重血管或神经损伤者;(2)孕妇或哺乳期女性;(3)粉碎性或开放性骨折者;(4)有药物过敏史或过敏体质者;(5)合并创面感染或关节半脱位者;(6)伴有严重造血系统、肝肾功能不全、贫血、精神疾病或骨质疏松症等其他疾病者;(7)由良恶性骨肿瘤、异常增生性骨疾病、骨感染性疾病等因素所致的病理性骨折者。

### 1.2 药物

接骨续筋胶囊由安徽金太阳生化药业有限公司

生产,规格 0.35 g/粒,产品批号 160109、171005;复方骨肽注射液由常州方圆制药有限公司生产,规格 5 mL:75 mg/支,产品批号 160213、170510。

### 1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将 134 例患者随机分成对照组和治疗组,每组各 67 例。其中对照组男 38 例,女 29 例;年龄 20~70 岁,平均年龄  $(41.1 \pm 9.4)$  岁;骨折部位:肱骨干 14 例,尺桡骨干 15 例,股骨干 13 例,胫骨干 25 例;BMI 18.1~29.8 kg/m<sup>2</sup>, 平均 BMI  $(23.6 \pm 2.2)$  kg/m<sup>2</sup>。治疗组男 43 例,女 24 例;年龄 18~69 岁,平均年龄  $(43.4 \pm 8.9)$  岁;骨折部位:肱骨干 11 例,尺桡骨干 21 例,股骨干 16 例,胫骨干 19 例;BMI 17.9~29.3 kg/m<sup>2</sup>, 平均 BMI  $(23.1 \pm 1.9)$  kg/m<sup>2</sup>。两组基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

每位患者术后均采取相同的并发症预防、健康教育及功能锻炼等基础治疗。对照组静脉滴注复方骨肽注射液,10 mL 加入 250 mL 生理盐水均匀混合后给药,1 次/d,连用 3 周后停药 1 周(此为 1 个周期),连用 2 个周期(共 8 周)。治疗组在对照组治疗基础上口服接骨续筋胶囊,4 粒/次,3 次/d。治疗 8 周后观察两组疗效。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[5]</sup>

**显效:** 患者骨折临床愈合时间缩短(以下记为“N”)  $\geq 1/3$ ; **有效:**  $1/5 \leq N < 1/3$ ; **无效:** 不及以上标准者。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 症状分级量化标准<sup>[5]</sup>** 于治疗前和治疗 8 周后对患者主要症状(疼痛、肿胀、瘀斑)各进行 1 次客观量化,采用 3 级评分法,即轻(2 分)、中(4 分)、重(6 分)。

**1.5.2 骨折临床愈合时间** 记录所有患者的骨折临床愈合时间,其中“临床愈合标准”参照文献<sup>[5]</sup>。

**1.5.3 相关生长因子** 患者治疗前后各采 1 次静脉血,3 mL/次,经抗凝处理后于低温下高速离心,留取上清液置于 -80 °C 冰箱中待检,运用酶标仪(北

京普朗, 型号 DNM-9606), 使用酶联免疫法(上海抚生实业)测定转化生长因子(TGF)- $\beta$ 1、碱性成纤维生长因子(bFGF)、骨形态发生蛋白(BMP)-2血清水平, 操作按说明书。

**1.5.4 骨痂骨密度检查** 患者于治疗4、8周后使用双能X线骨密度仪(美国生产, 型号ASY—00409)测定骨痂骨密度值。

## 1.6 不良反应观察

用药过程中详细记录患者出现的不良反应(低热、恶心、皮疹等)。

## 1.7 统计学分析

采用统计软件 SPSS 22.0 处理数据, 计数资料以百分比表示, 采取  $\chi^2$  检验, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 选用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效40例, 有效17例, 无效10例, 总有效率是85.1%; 治疗组患者显效49例, 有效15例, 无效3例, 总有效率是95.5%,

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 两组相关症状评分比较

与治疗前对比, 两组治疗后疼痛评分、肿胀评分、瘀斑评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组这些症状评分显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表2。

### 2.3 两组骨折临床愈合时间比较

治疗组肱骨干骨折临床愈合时间、尺桡骨干骨折临床愈合时间、股骨干骨折临床愈合时间、胫骨干骨折临床愈合时间均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表3。

### 2.4 两组相关生长因子水平比较

与治疗前相比, 两组治疗后血清 TGF- $\beta$ 1、bFGF、BMP-2 水平均显著增加, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组这些相关生长因子水平显著高于对照组, 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 curative effect between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 67  | 40   | 17   | 10   | 85.1   |
| 治疗 | 67  | 49   | 15   | 3    | 95.5*  |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组相关症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on related symptom score between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 疼痛评分            |                               | 肿胀评分            |                               | 瘀斑评分            |                               |
|----|-----|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|
|    |     | 治疗前             | 治疗后                           | 治疗前             | 治疗后                           | 治疗前             | 治疗后                           |
| 对照 | 67  | 5.13 $\pm$ 0.74 | 1.52 $\pm$ 0.47*              | 4.53 $\pm$ 1.22 | 1.38 $\pm$ 0.41*              | 4.82 $\pm$ 0.93 | 1.74 $\pm$ 0.51*              |
| 治疗 | 67  | 4.92 $\pm$ 0.81 | 1.16 $\pm$ 0.30* <sup>▲</sup> | 4.37 $\pm$ 1.34 | 0.86 $\pm$ 0.22* <sup>▲</sup> | 4.73 $\pm$ 1.09 | 1.37 $\pm$ 0.28* <sup>▲</sup> |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组骨折临床愈合时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on clinical healing time of fractures between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 骨折临床愈合时间/周       |                  |                  |                  |
|----|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|
|    |     | 肱骨干              | 尺桡骨干             | 股骨干              | 胫骨干              |
| 对照 | 67  | 7.44 $\pm$ 1.72  | 7.85 $\pm$ 1.93  | 10.57 $\pm$ 2.16 | 9.49 $\pm$ 2.27  |
| 治疗 | 67  | 6.39 $\pm$ 1.58* | 6.74 $\pm$ 1.71* | 9.72 $\pm$ 1.97* | 8.66 $\pm$ 1.83* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表4 两组相关生长因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on related growth factor levels between two groups

| 组别 | n/例 | TGF- $\beta$ 1/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |              | bFGF/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |              | BMP-2/(ng·L <sup>-1</sup> ) |               |
|----|-----|---------------------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|---------------|
|    |     | 治疗前                                   | 治疗后          | 治疗前                         | 治疗后          | 治疗前                         | 治疗后           |
| 对照 | 67  | 52.57±11.83                           | 56.94±9.70*  | 18.49±5.20                  | 21.12±4.74*  | 61.73±8.45                  | 65.89±6.81*   |
| 治疗 | 67  | 49.85±12.31                           | 60.22±8.56*▲ | 17.27±4.86                  | 24.23±5.71*▲ | 59.87±9.32                  | 70.35±10.26*▲ |

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 两组骨痂骨密度值比较

治疗组治疗4、8周时骨痂骨密度值均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表5。

表5 两组骨痂骨密度值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 5 Comparison on bone mineral density between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 骨痂骨密度值/(g·cm <sup>-2</sup> ) |            |
|----|-----|------------------------------|------------|
|    |     | 治疗4周                         | 治疗8周       |
| 对照 | 67  | 0.39±0.05                    | 0.44±0.08  |
| 治疗 | 67  | 0.42±0.07*                   | 0.51±0.09* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

## 2.6 两组不良反应比较

对照组有1例低热, 1例皮疹, 不良反应发生率是3.0%; 治疗组出现2例恶心, 1例皮疹, 不良反应率是4.5%, 两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

## 3 讨论

四肢骨折是常见的骨折类型, 造成骨折的原因较多, 主要可分为三类, 即直接暴力(如打击、碾轧、挤压等)、间接暴力(高处坠落、跌仆、扭转等)和积累性劳损<sup>[6]</sup>。骨折愈合是一个复杂的过程, 而自然愈合的周期较长, 且骨折愈合的条件较为苛刻, 需要良好的生物学反应、充足的血供、适当的生物力学环境和骨细胞及相关生长因子的共同配合<sup>[7]</sup>。复方骨肽注射液是一种富含微量元素、骨生长因子、有机盐 and 无机盐及复合肽类等多种活性成分的复方灭菌水溶液, 主要成分提取自全蝎和健康猪或胎牛四肢骨。本品具有抗炎消肿、调节钙磷代谢与骨代谢、增加骨钙沉积、解热镇痛、刺激成骨细胞增殖、促进新骨形成、重建及修复损伤骨骼等多重药理作用, 适用于各类骨折<sup>[8]</sup>。

四肢骨折属中医学“伤骨”范畴。中医认为人体是一个有机整体, 由皮肉、筋骨、气血与津液等

共同组成, 且彼此间又相互联系与制约; 当皮肉筋骨损伤时, 易危及肝肾脏腑功能, 引起气血瘀滞、经络不通、津液亏虚等病理改变, 为肿为痛, 甚者可造成骨不连或延迟愈合, 增加治疗难度<sup>[9]</sup>。因此在治疗伤骨时应注重早期纠正“气滞血瘀”的病理状态。接骨续筋胶囊属中药活血化瘀剂, 以骨碎补、蜥蜴和穿山龙3味药材为主要组分, 具有活血通络、消肿散瘀、生肌敛疮、补肝肾、续筋骨和续折伤及行气止痛等诸多功效, 可见本中药复方制剂的药效高度契合四肢骨折气滞血瘀证的病机要点。徐强等<sup>[10]</sup>报道显示骨科门诊软组织损伤患者采用接骨续筋胶囊治疗可显著改善功能障碍, 减轻疼痛和局部肿胀, 效果肯定。本研究中治疗组治疗后骨折愈合总有效率(95.5%)显著高于对照组(85.1%), 骨折临床愈合时间较对照组亦显著缩短, 且治疗后各项症状评分和骨痂骨密度值较对照组同期均显著更优, 同时两组药物不良反应率均不高, 症状又较轻微; 提示四肢骨折采取接骨续筋胶囊联合复方骨肽注射液治疗能有效消除患者症状, 促进骨折愈合, 提高愈合质量, 且并不增加毒副作用。

骨形成与骨源性生长因子密切相关, 其中TGF- $\beta$ 1可刺激I型胶原合成、促进骨痂成熟及成软骨和成骨细胞增生、抑制骨吸收、诱导骨膜间充质细胞增殖与分化、加速软骨内成骨及膜内成骨过程、刺激成骨细胞样细胞趋化等<sup>[11]</sup>; bFGF也具有刺激成骨细胞增殖和胶原形成、促进骨痂血管重建与骨膜源性细胞增殖、诱导间充质干细胞分裂、加速软骨及骨形成等多种活性<sup>[12]</sup>; BMP-2亦能促进成骨细胞和软骨细胞分化、增强成骨能力、加快软骨形成、阻断破骨细胞生成及抑制其功能等, 进而发挥骨缺损修复作用<sup>[13]</sup>。本研究中治疗组治疗后血清TGF- $\beta$ 1、bFGF、BMP-2水平较对照组同期均显著更高, 说明接骨续筋胶囊联合复方骨肽注射液治疗四肢骨折的疗效确切。

综上所述, 接骨续筋胶囊联合复方骨肽注射液

治疗四肢骨折可明显减轻患者症状,缩短骨折愈合时间,增强骨折愈合强度,上调骨相关生长因子表达,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 张银良. 四肢骨折的现代诊断与治疗 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001: 1-5.
- [2] 张潜龙. 常见四肢骨折的治疗体会 [J]. 航空航天医学杂志, 2013, 24(5): 546-547.
- [3] 黄咏红. 复方骨肽临床应用综述 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(23): 119-120.
- [4] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准(中药成方制剂第十一册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 170.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 339-342.
- [6] 程春葵. 22 例骨折病人的调查分析 [J]. 解放军预防医学杂志, 1986, 4(4): 38-40.
- [7] 王保仓, 张立峰, 于永林, 等. 骨折愈合研究进展 [J]. 局解手术学杂志, 2003, 12(5): 58-60.
- [8] 姜 溪, 陈芙蓉, 任雷鸣, 等. 注射用复方骨肽的药效学及其作用机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 961-966.
- [9] 喻秀兵. 早期创伤骨折专科辨证规范化研究 [J]. 中医正骨, 2008, 20(11): 3-4.
- [10] 徐 强, 李海燕, 汪官富, 等. 接骨续筋胶囊治疗软组织损伤的疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(29): 111-114.
- [11] 苏佳灿, 王家林, 张春才. 骨折愈合中转化生长因子- $\beta$  的作用机制 [J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(1): 99-101.
- [12] 尹慧君, 苏佳灿. 碱性成纤维细胞生长因子促进骨折愈合的作用及机制 [J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(3): 329-331.
- [13] 曾中华, 余 黎, 龚玲玲, 等. 骨折愈合过程中 BMP-2 和 VEGF 的表达 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2005, 26(4): 467-469.