

恒古骨伤愈合剂联合注射用骨肽治疗胫骨平台骨折的临床研究

汪贺轩¹, 文启¹, 刘垒², 孟东方^{3*}

1. 郑州市第七人民医院 骨科, 河南 郑州 450016

2. 郑州市第七人民医院 急诊外科, 河南 郑州 450016

3. 河南中医药大学第一附属医院 骨科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 分析恒古骨伤愈合剂联合注射用骨肽治疗胫骨平台骨折的临床研究。**方法** 选取 2019 年 6 月—2022 年 6 月郑州市第七人民医院治疗的 143 例胫骨平台骨折患者, 按照随机数字表法将患者分为对照组 (72 例) 和治疗组 (71 例)。对照组患者在手术后静脉滴注注射用骨肽, 100 mg 注射用骨肽加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中, 1 次/d。治疗组在对照组的治疗基础上口服恒古骨伤愈合剂, 25 mL/次, 隔日用药一次。两组治疗时间为 1 个月。观察两组的临床疗效, 比较临床症状改善时间、血清创伤指标和骨代谢指标。**结果** 治疗后, 治疗组患者膝关节恢复优良率是 90.14%, 显著高于对照组的 76.39% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者疼痛消失时间、下床活动时间、骨折愈合时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者白细胞介素-10 (IL-10)、白细胞介素-1 (IL-1) 和 C 反应蛋白 (CRP) 均较治疗前增加 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 IL-10、IL-1 和 CRP 明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组骨保护素 (OPG)、骨形态发生蛋白 2 (BMP-2) 水平均较治疗前显著升高, 而 I 型胶原羧基末端肽 (CTX-I) 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者骨代谢指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。水平。**结论** 恒古骨伤愈合剂联合注射用骨肽治疗胫骨平台骨折具有较好的临床疗效, 有助于更快改善临床症状, 减轻炎症反应, 改善骨代谢水平, 促进膝关节功能恢复。

关键词: 恒古骨伤愈合剂; 注射用骨肽; 胫骨平台骨折; 临床症状改善时间; 骨保护素; 骨形态发生蛋白 2

中图分类号: R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)02-0432-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.033

Clinical study of Henggu Gushang Yuheji combined with Ossotide for injection in treatment of tibial plateau fracture

WANG He-xuan¹, WEN Qi¹, LIU Lei², MENG Dong-fang³

1. Department of Orthopedics, The Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450016, China

2. Department of Emergency Surgery, The Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450016, China

3. Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Henggu Gushang Yuheji combined with Ossotide for injection in treatment of tibial plateau fracture. **Methods** A total of 143 patients with tibial plateau fracture treated in Zhengzhou Seventh People's Hospital from June 2019 to June 2022 were selected and divided into control group (72 cases) and treatment group (71 cases) according to random number table method. Patients in the control group were iv administered with Ossotide for injection after surgery, 100 mg Ossotide for injection was added to 0.9% sodium chloride injection 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Henggu Gushang Yuheji, 25 mL/time, once every other day. The treatment time of the two groups was 1 month. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the improvement time of clinical symptoms, serum trauma indexes and bone metabolism indexes were compared. **Results** After treatment, the recovery rate of knee joint in the treatment group was 90.14%, which was significantly higher than that in the control group (76.39%, $P < 0.05$). After treatment, the time of pain disappearance, the time of getting out of bed, and the time of fracture healing in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, interleukin-10 (IL-10), interleukin-1 (IL-1) and C-reactive protein (CRP) were increased in both groups

收稿日期: 2022-09-03

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (2022JDZX123)

作者简介: 汪贺轩, 主治医师, 研究方向是中西医结合治疗四肢创伤骨折、运动损伤、颈肩腰腿痛疾病。E-mail: raphael0371@163.com

*通信作者: 孟东方 E-mail: mengdongfang1314@163.com

compared with before treatment ($P < 0.05$), and after treatment, IL-10, IL-1 and CRP in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of osteoprotection (OPG) and bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) were significantly increased in both groups compared with before treatment, but the levels of carboxyl terminal peptide of type I collagen (CTX-I) were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of bone metabolism indexes in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Henggu Gushang Yuheji combined with Ossotide for injection has good clinical effect in treatment of tibial plateau fracture, and is helpful to improve clinical symptoms faster, reduce inflammation, improve bone metabolism and promote the recovery of knee function.

Key words: Henggu Gushang Yuheji; Ossotide Injection; tibial plateau fracture; clinical symptom improvement time; OPG; BMP-2

胫骨平台是胫骨最上面与股骨下端接触的面, 是重要的膝部负荷部位。胫骨平台骨折属于关节内骨折, 通常外界暴力等高能冲击是主要致病原因, 在弯曲力和垂直挤压力相互作用下, 胫骨平台软骨下皮质骨和骨髓皮质骨碰撞导致胫骨平台出现塌陷骨折或劈裂, 进而引发该病^[1]。膝关节功能多样、结构复杂, 关联肌腱、韧带和其他结构众多, 胫骨平台骨折极易对近端关节面、血管韧带、半月板、韧带产生影响, 因而该病患者在术后容易出现多项并发症和功能异常^[2]。针对该病有效开展术后治疗, 帮助患者康复关节功能, 是改善胫骨骨折患者术后疗效的重点工作^[3]。注射用骨肽具有促进骨骼生长发育的活性因子, 同时主要成分骨肽中含有丰富的微量元素, 能有效促进骨细胞合成, 骨组织内钙沉积, 从而有利于骨组织的修复、愈合^[4]。恒古骨伤愈合剂根据云南彝族古方制成, 可促进骨痂形成, 改善微循环, 清除骨折代谢产物和血凝块, 缓解机体炎性水平, 用于胫骨平台骨折治疗, 临床疗效较好, 与注射用骨肽联合治疗, 效果更佳^[5]。本研究采用恒古骨伤愈合剂联合注射用骨肽治疗胫骨平台骨折患者取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月—2022 年 6 月郑州市第七人民医院治疗的 143 例胫骨平台骨折患者, 其中男 79 例, 女 64 例; 年龄 16~63 岁, 平均年龄 (46.70 ± 2.26) 岁; 骨质缺损范围为 3.6~5.4 cm, 平均骨质缺损 (4.03 ± 0.86) cm; Schatzker 骨折分型: 101 例 I 型, 42 例 II 型; 受伤原因: 73 例交通伤、41 例坠落伤、29 例砸伤。患者均符合胫骨平台骨折的诊断标准^[6]。

纳入标准: (1) 患者为新鲜骨折; (2) 患者年龄不超过 70 岁; (3) 患者影像学资料齐全; (4) 患者无神经损伤; (5) 患者治疗依从性较好; (6) 患者创面无严重感染现象; (7) 患者签订知情同意书。

排除标准: (1) 患者伴有严重的心脑血管疾患; (2) 患者呼吸系统异常; (3) 患者伴有血液系统疾病; (4) 患者对骨肽注射液、恒古骨伤愈合剂过敏; (5) 患者伴有骨质疏松; (6) 患者中途转院或中断治疗。

1.2 药物

恒古骨伤愈合剂由赛灵药业科技集团股份有限公司生产, 规格 25 mL/瓶, 产品批号 190211; 注射用骨肽由黑龙江珍宝岛药业股份有限公司生产, 规格 10 mg/支, 产品批号 A01180908。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患者分为对照组 (72 例) 和治疗组 (71 例)。其中, 对照组男 39 例, 女 33 例; 年龄范围为 17~62 岁, 平均年龄为 (47.10 ± 2.80) 岁; 骨质缺损范围为 3.6~5.3 cm, 平均骨质缺损 (4.01 ± 0.78) cm; Schatzker 骨折分型: 50 例 I 型, 22 例 II 型; 受伤原因: 36 例交通伤、21 例坠落伤、15 例砸伤。治疗组男 40 例, 女 31 例; 年龄范围为 16~63 岁, 平均年龄为 (46.20 ± 2.60) 岁; 骨质缺损范围为 3.7~5.4 cm, 平均骨质缺损 (4.06 ± 0.84) cm; Schatzker 骨折分型: 51 例 I 型, 20 例 II 型; 受伤原因: 37 例交通伤、20 例坠落伤、14 例砸伤。两组患者骨质缺损情况、受伤类型、骨折分型、年龄和性别等一般资料方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有患者入院后均接受手术治疗, 手术选择后内侧和前外侧的双切口联合入路方式, 两组患者手术后均接受抗炎和血栓预防治疗、常规监测。对照组患者在手术后静脉滴注骨肽注射液, 100 mg 注射用骨肽加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中, 1 次/d。治疗组在对照组的治療基础上口服恒古骨伤愈合剂, 25 mL/次, 隔日用药 1 次。两组治疗时间为 1 个月。

1.4 临床疗效标准^[6]

膝关节功能恢复情况使用 lysholms 评价体系进行评价, 该评价体系采用问卷调查的模式, 主要包

括活动范围、能力、力量及疼痛等不适症状和关节畸形等情况，内容主要包括不稳定 25 分、交锁 15 分、跛行 5 分、肿胀 10 分、支撑 5 分、疼痛 25 分、下蹲 5 分和爬楼梯 10 分，共 8 个方面，并统计总分，低于 60 分为差，60~79 分中，80~89 分为良，90 分及以上为优。

优良率 = (优例数 + 良例数 + 中例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状改善情况 观察两组患者术后疼痛消失时间、术后下床活动时间、骨折愈合时间。

1.5.2 血清创伤指标 治疗前后采集空腹静脉血离心，使用 ELISA 法（上海西唐生物科技有限公司购买试剂盒）测定患者白细胞介素-10（IL-10）、白细胞介素-1（IL-1）和 C 反应蛋白（CRP）水平。

1.5.3 骨代谢指标 治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL，以 2 500 r/min 速度离心 15 min 后，取血清，使用 ELISA 法测定两组患者骨保护素（OPG）、骨形态发生蛋白 2（BMP-2）、I 型胶原羧基末端肽（CTX-I）水平。

1.6 不良反应观察

观察两组在治疗过程中发生的不良反应情况。

1.7 统计学处理

采用统计学软件 SPSS 19.0 对相关结果进行统计学处理，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述，组间比较采用 t 检验；用频数和百分比来表示计数资料， χ^2 检验进行比较。

2 结果

2.1 膝关节功能恢复情况比较

治疗后，治疗组膝关节恢复优良率是 90.14%，显著高于对照组的 76.39% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组临床症状改善时间比较

治疗后，治疗组患者疼痛消失时间、下床活动时间、骨折愈合时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血清创伤指标比较

治疗后，两组 IL-10、IL-1 和 CRP 均较治疗前增加 ($P < 0.05$)，且治疗后治疗组 IL-10、IL-1 和 CRP 明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	优/例	良/例	中/例	差/例	优良率/%
对照	72	32	13	10	17	76.39
治疗	71	39	16	9	7	90.14*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptom improvement time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	临床症状改善时间/d		
		疼痛消失时间	下床活动时间	骨折愈合时间
对照	72	10.67 ± 1.25	5.51 ± 1.19	13.12 ± 2.41
治疗	71	8.31 ± 1.31*	3.41 ± 1.23*	10.97 ± 2.21*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清创伤指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum trauma indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-10/(ng·L ⁻¹)		IL-1/(mg·L ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	26.22 ± 6.78	47.28 ± 12.58*	1.15 ± 0.29	2.98 ± 0.81*	17.15 ± 4.25	32.86 ± 8.22*
治疗	71	25.83 ± 7.25	34.07 ± 8.52*▲	1.12 ± 0.31	1.86 ± 0.49*▲	16.79 ± 4.51	25.63 ± 6.80*▲

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

2.4 两组骨代谢指标比较

治疗后, 两组 OPG、BMP-2 水平均升高, 而

CTX-I 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组骨代谢指标改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on bone metabolic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	OPG/(pg·mL ⁻¹)		BMP-2/(pg·mL ⁻¹)		CTX-I/(μg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	285.45 ± 26.57	316.59 ± 24.23*	41.62 ± 7.24	74.26 ± 6.54*	0.51 ± 0.12	0.41 ± 0.11*
治疗	71	286.15 ± 26.97	342.69 ± 23.52*▲	41.16 ± 7.14	90.37 ± 10.31*▲	0.53 ± 0.12	0.31 ± 0.09*▲

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 两组不良反应情况比较

对照组共 7 例患者出现不良反应, 其中 2 例口干、2 例口腔溃疡、3 例胃肠道反应, 不良反应发生率为 9.72%; 治疗组共 9 例患者出现不良反应, 其中 2 例口干、1 例口腔溃疡、4 例胃肠道反应、2 例皮肤瘙痒, 不良反应发生率为 12.68%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

胫骨平台即胫骨髁, 矢状位上外侧为凸形, 冠状位上内侧为凹形, 类似马蹄形状, 正中位置是交叉韧带附着部位, 通常其软骨下皮质骨比股骨髁更加薄弱, 外侧皮质骨比内侧皮质骨更加薄弱^[7]。胫骨平台骨折是常见的下肢关节内骨创伤, 胫骨平台骨折患者术后易出现局部血流不畅、膝关节组织液回流异常等问题, 不利于组织恢复, 且周围韧带和软组织容易粘连, 肌肉容易萎缩, 这都不利于关节功能的有效恢复^[8]。因此手术后选择合适的药物进行治疗, 可有效帮助患者改善关节功能, 促进预后恢复^[9]。注射用骨肽含有促生长细胞因子、多种生物活性肽及磷、钙等微量元素, 既能起到促进骨形成、提高成骨细胞活性的效果, 也可起到改善血液循环、扩张毛细血管的作用, 用于胫骨平台骨折治疗, 可以使患者膝关节功能改善, 有一定的治疗效果, 但单独用药的治疗效果并不理想^[10]。

胫骨平台骨折属于中医骨折、折骨范围, 大部分多是由骨骼肌断裂、经络损伤、血液损伤引发, 之后会引起气滞血瘀, 不通就会痛, 阻碍了体液的传递, 津液传达失衡, 继而出现肿胀, 所以中医治疗应以行气止痛、活血化瘀为主。恒古骨伤愈合剂为一种中药制剂, 由人参、杜仲、三七和红花等制成, 满足中医骨折治疗接骨续筋、补肝肾、活血益气的原则, 该药具有消肿止痛、活血化瘀的功效,

该药能增加毛细血管的通透性, 改善微循环, 有助于清除骨折代谢产物及凝血块, 有利于水肿吸收和软组织损伤恢复, 降低炎症因子刺激神经末梢, 起到促进骨折愈合和止痛的效果; 具有较强的抗病毒、抗菌作用, 预防局部感染, 促进骨折愈合, 以防出现骨坏死; 改善患者骨生长因子含量, 有利于成骨过程; 有利于骨折位置骨基质钙盐的沉积, 增加骨痂质量^[11]。

IL-10 为辅助性 T 细胞 2 所生成的抑炎因子, 于炎症反应激活中显著增多^[12]; IL-1 于炎症反应初始阶段由单核巨噬细胞所产生的细胞因子, 可促进炎症反应级联放大; CRP 可显示炎症反应强弱的急性时相蛋白, 促炎因子作用下由肝细胞大量分泌^[13]。因此本研究使用 IL-1、IL-10 与 CRP 作为手术炎症指标评价药物治疗对胫骨骨折术后患者炎症反应的控制效果。因为手术造成的创伤应激反应, 患者的炎症指标水平略有增高。但研究结果显示, 联合用药后治疗组患者的炎症指标水平增高程度较对照组更低, 以此判断联合用药可减轻炎症反应程度。OPG、CTX-I 及 BMP-2 均为临床中评价人体骨代谢状况的重要指标, OPG 可一致骨吸收, 抑制破骨细胞功能, 诱导破骨细胞凋亡, 增加骨量, 调节骨代谢; CTX-I 可反应破骨细胞的骨吸收活性^[14]。BMP-2 可使间充质细胞分化成为成骨细胞与软骨细胞, 也可依赖细胞所处的微环境而诱导软骨内骨化与直接骨化^[15]。故本研究纳入 OPG、CTX-I 及 BMP-2 作为骨折术后骨恢复指标, 评价不同治疗方案对两组患者骨代谢指标的影响。

综上所述, 恒古骨伤愈合剂联合注射用骨肽治疗胫骨平台骨折具有较好的临床疗效, 有助于更快改善临床症状, 减轻炎症反应, 改善骨代谢水平, 促进膝关节功能恢复。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胫骨平台骨折诊断与治疗的专家共识 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2015, 17(1): 5.
- [2] Ramoutar D N, Lefaivre K, Broekhuyse H, et al. Mapping recovery in simple and complex tibial plateau fracture fixation [J]. *Bone Joint J*, 2019, 101-B(8): 1009-1014.
- [3] 魏波, 谭宏昌, 钟环, 等. 胫骨平台骨折合并膝关节稳定结构损伤的治疗与预后 [J]. 江西医学院学报, 2009, 49(7): 59-61.
- [4] 李伟, 付红, 汪道明, 等. 骨肽注射液对维甲酸所致大鼠骨质疏松的治疗作用及其机制 [J]. 医学临床研究, 2017, 34(6): 1069-1071.
- [5] 孙岩, 陈冉, 王小琦, 等. 恒古骨伤愈合剂对去势雌性大鼠骨质疏松模型的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(12): 1513-1515.
- [6] 中华创伤骨科杂志编辑委员会. 胫骨平台骨折诊断与治疗的专家共识 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2015, 17(1): 3-7.
- [7] 何昌军, 张堃, 王谦, 等. 空心钉与钢板分别联合交锁髓内钉治疗同侧非连续性胫骨干和胫骨平台骨折的疗效比较 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2022, 24(5): 429-435.
- [8] 桑大伟, 李志钢, 霍伦, 等. 胫骨平台骨折内固定术后功能恢复的影响因素分析 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29(3): 42-45.
- [9] 陈海波, 郑志辉, 林淑贞. 桃红四物汤联合中药熏洗对 Schatzker V 型胫骨平台骨折内固定术后患者愈合情况及炎症因子的影响 [J]. 中国药师, 2019, 22(8): 1461-1464.
- [10] 刘宗克, 柴充, 王浩磊, 等. 骨肽注射液对四肢骨折患者骨代谢及血清 CRP、IL-1、IL-6 水平的影响 [J]. 中国实用医刊, 2021, 48(10): 98-100.
- [11] 袁鑫, 郑红, 角建林, 等. 口服恒古骨伤愈药对骨质疏松性骨折部分血液生化指标的影响 [J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(7): 12-15.
- [12] 王平, 李武, 梁小华, 等. 老年股骨粗隆间骨折患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 的表达及意义 [J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(6): 684-686.
- [13] 李刚, 孙劲松, 李伟, 等. CRP、TNF- α 、IL-1 β 联合检测在创伤性肱骨骨折术后骨化性肌炎中的应用价值 [J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(6): 59-62.
- [14] 王斌, 麦彩园, 谢胜德, 等. Wnt/ β -catenin、BMP-2/Runx2/Osterix、OPG/RANKL、LGR4/RANKL 通路的相关因子在绝经后骨质疏松性骨折中的表达 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(11): 1577-1583.
- [15] 王汉, 黄友华, 符林雄, 等. 血清 β -CTX、Cathe K、OPG 对老年 OPF 患者术后骨折再发的预测价值 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(2): 205-209.

[责任编辑 金玉洁]