

接骨散对肱骨骨折患者骨代谢影响的临床观察

孙晶波¹, 冯绪刚², 宋永菊², 张泽绪¹, 张丽华¹

1. 北华大学药学院, 吉林 吉林 132013

2. 吉林市龙潭中医院, 吉林 吉林 132000

摘要: **目的** 研究接骨散对肱骨骨折患者骨代谢的影响。**方法** 选择 128 例典型的闭合性肱骨骨折患者为研究对象, 分为治疗组和对照组, 对照组给予常规抗炎治疗, 治疗组在对照组基础上加用接骨散, 观察接骨散对骨折后患者骨代谢的改善情况。**结果** 治疗组能够有效缓解骨折患者的肿胀、疼痛症状, 在治疗周期内能够显著提高患者血清骨钙素 (OCN) 和碱性磷酸酶 (ALP) 水平、降低 D-二聚体水平 ($P < 0.05$), 但对血清钙水平的影响无统计学意义。**结论** 接骨散可以通过调节骨折患者的骨代谢而发挥促进骨折愈合的作用, 同时通过降低血清 D-二聚体水平而改善严重创伤骨折术后血液高凝状态, 降低静脉血栓发生的风险。

关键词: 接骨散; 骨折; 碱性磷酸酶; 骨钙素; D-二聚体

中图分类号: R274.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2016)24-4416-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.24.020

Effect of traditional Chinese medicine Jiegusan on bone metabolism in patients with humeral fracture

SUN Jing-bo¹, FENG Xu-gang², SONG Yong-ju², ZHANG Ze-xu¹, ZHANG Li-hua¹

1. Pharmaceutical college of Beihua University, Jilin 132013, China

2. Traditional Chinese Medicine Hospital of Longtan District in Jilin City, Jilin 132000, China

Abstract: **Objective** To study the effect of Jiegusan on bone metabolism in patients with humeral fracture. **Methods** Totally 128 patients with humeral fracture were divided into the treatment group and control group, and then to observe the influence of Jiegusan on bone metabolism in the patients. **Results** Symptoms such as swelling and pain in treatment group were significantly improved after treatment with Jiegusan than control group. After treatment, serum osteocalcin and alkaline phosphatase in the treatment were significantly higher ($P < 0.05$) and serum D-dimer production was significantly lower than that in the control group, while serum calcium level in serum showed no difference between the experimental and control group. **Conclusion** Jiegusan can accelerate fracture healing via regulating the bone metabolism and play a role in anticoagulant activity via lowering the level of serum D-dimer.

Key words: Jiegusan; fracture; alkaline phosphatase; osteocalcin; D-dimer

骨折是临床骨科的常见病、多发病。有病理原因引起的, 也有受其他外力造成的损伤性骨折。骨折及其术后愈合是现代中医药研究的热点领域之一。中药促进骨折愈合的作用研究已有 50 余年的历史^[1], 其研究多集中于中药制剂对骨生长因子的影响, 如血清钙、碱性磷酸酶、血清骨钙素等。

常用的中药如丹参、红花、土鳖虫等具有活血化瘀之功; 骨碎补^[2]、续断、接骨木^[3]等具有治跌打肿痛、骨折、创伤出血等功效, 临床应用具

有疗程短、恢复功能快、疗效好等特点; 鹿茸、巴戟天、淫羊藿等具有补益肝肾之功效^[4]。

本研究中的复方制剂接骨散由三七、当归、骨碎补、土鳖虫、血竭、红花、丹参、乳香、没药、白芍、大黄、甘草、香附、陈皮、冰片、麝香组成。该处方综合了相关单味中药的功效, 符合君臣佐使的中医理论^[5]。方中红花、血竭、三七能活血散瘀、理气止痛, 内外堪施^[6]; 丹参、大黄则具苦寒清热逐瘀、祛瘀而不伤其正、生新而不留滞之功效; 没

收稿日期: 2016-08-24

基金项目: 吉林省医药产业推进计划项目 (2040311011YY)

作者简介: 孙晶波, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事中药及成方制剂活性成分及其功用研究。E-mail: 312033734@qq.com

药功专散瘀,取其推陈;乳香调气活血,有致新之妙;香附、陈皮能理气开郁、调经活络;当归、白芍能补血养血、滋阴柔肝、生肌健骨;骨碎补^[2]、土鳖虫咸苦性降,既能补肝肾,又能收浮阳,能活血而疗折伤、续骨强筋^[7];冰片、麝香,辛香走窜、通经达络,善行十二经络,使其开通闭塞、可引药直达伤处,兼散郁火;甘草能缓急止痛,调合诸药性,以防胃肠道反应。诸药相配,气血两调,宣通脏腑,流通经络,瘀祛生新,消肿止痛,敛伤生肌,共成接骨续筋之功效,在伤药中是比较平和而疗效显著的方剂。接骨散在临床上有着多年的应用经验,但有关其作用机制等方面的基础研究尚未见报道。因此,为了深入探讨中成药制剂接骨散促进骨折愈合的作用及机制,本研究收集大量的临床病例并进行筛选,对符合本研究内容的病例进行均匀合理的分组,观察接骨散对骨折的治疗效果,同时进行与骨折愈合有关的骨代谢指标的检测,并进行分析总结,以期对接骨散作用机制的深入研究及广泛应用于临床提供科学依据。

1 一般资料

1.1 病例资料

选取 2013 年 1 月—2015 年 12 月吉林市龙潭中医院收治的年龄在 18~60 岁 [平均 (37.4±9.7) 岁]、符合西医诊断标准、中医证候诊断标准的肱骨骨折患者 128 例。所选病例均为新鲜闭合性骨折,患肢疼痛、肿胀,有功能障碍,但患处皮肤无明显破溃,并经彩超排除深静脉血栓。

1.2 试剂与试药

钙检测试剂盒、骨钙素 (OCN) 检测试剂盒、碱性磷酸酶 (ALP) 检测试剂盒和 D-二聚体检测试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司。接骨散组方药材:三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen、当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels、骨碎补 *Drynaria fortunei* (Kunze) J. Sm.、土鳖虫 *Eupolyphaga sinensis* Walker、血竭 *Daemonorops draco* Bl.、乳香 *Boswellia carterii* Birdw.、没药 *Commiphora myrrha* Engl.、红花 *Carthamus tinctorius* L.、丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge.、白芍 *Paeonia lactiflora* Pall.、大黄 *Rheum officinale* Baill.、甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、香附 *Cyperus rotundus* L.、陈皮 *Citrus reticulata* Blanco、冰片 *Borneolum Syntheticum*、麝香 *Moschus berezovskii* Flerov 16 味中药,均购自安徽孟氏医药有限公司,

由吉林市食品药品检验所金英兰主任药师鉴定。方中冰片单独粉碎成细粉,麝香串研过 100 目筛,与其他药味按处方比例混合共粉,过 100 目筛,混匀研兑后分装成 3 g/袋即得。组方药材处方比例为三七 135 份、当归 66 份、骨碎补 88 份、土鳖虫 66 份、血竭 88 份、红花 66 份、丹参 66 份、乳香 44 份、没药 44 份、白芍 110 份、大黄 22 份、甘草 22 份、香附 66 份、陈皮 88 份、冰片 22 份、麝香 7 份。

1.3 仪器

美国强生 VITROS 5600 全自动生化免疫分析仪;美国贝克曼 DXC-800 全自动生化分析仪;日本日立 HITACHI 7170S 全自动生化分析仪;美国 IL 公司的 ACL-TOP700 全自动血凝分析仪;德国 Eppendorf 公司 5430R 型离心机。

2 方法

2.1 分组与给药

按基础治疗后是否口服中药随机分为治疗组 64 例和对照组 64 例。2 组患者的性别、年龄、身体状况等一般资料的比较均无显著性差异 ($P>0.05$)。患者均知情同意。两组患者收治后均予以手法复位+固定 (夹板外固定或石膏托外固定) 等基础治疗。对照组患者以常规方法抗炎治疗,治疗组在常规抗炎治疗的基础上配以接骨散治疗,温水冲服,1 袋/次,2 次/d,连续服用 4 周。

2.2 疗效评定标准

根据《中药新药临床研究指导原则》^[8]拟定中药制剂的临床疗效标准。显效:肿胀、疼痛等现象消失,骨折愈合时间缩短 1/3 及以上;有效:肿胀、疼痛等症状明显改善或减轻,骨折愈合时间缩短 1/5~1/3,功能未完全恢复;无效:未达到上述标准,如骨折的相关临床症状无明显改善,功能未恢复。计算总有效率 [(显效例数+有效例数)/总例数]。

2.3 生化指标观察

于治疗前、治疗第 2 周末和第 4 周末分 3 次抽取对照组及治疗组所有患者的清晨空腹全血样本 5 mL,取血后立刻分取血清,按照所测指标的说明书方法分别测定血清钙、血清 ALP 和血清 OCN 的水平。

分别于治疗前 (第 0 天)、治疗的第 3、6、9 天采集静脉血,采用免疫比浊法测定血浆 D-二聚体,第 9 天同时进行彩超检查所有患者骨折处有无深静脉血栓发生。

2.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件处理各组数据, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多样本均数比较用单因素方差分析。

3 结果

3.1 临床疗效比较

对照组的 64 位患者中, 治疗效果达到显效的有 23 人、有效的 27 人、无效 14 人; 治疗组的临床治疗显效人数达到 38 人、有效 21 人, 无效只有 5 人, 治疗总有效率较对照组显著提高 ($P < 0.05$), 结果见表 1。

3.2 接骨散对患者血清 ALP 的影响

与对照组比较, 在接骨散治疗 2 周后患者的骨折愈合初期, 患者血清 ALP 水平即显著升高 ($P < 0.05$), 与治疗前自身比较也显著升高 ($P < 0.05$); 治疗 4 周后即骨折愈合中期, 其 ALP 水平依然显著高于对照组 ($P < 0.05$); 与自身治疗 2 周时比较, 略有降低, 但无显著性变化。结果见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical therapeutic effect of patients in two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	64	23	27	14	78.13
治疗	64	38	21	5	92.19*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3.3 接骨散对血清 OCN 的影响

与对照组及自身治疗前比较, 治疗组治疗 2 周和 4 周后患者血清 OCN 水平均显著升高 ($P < 0.05$), 治疗第 2~4 周其 OCN 水平变化不明显, 但均处于较高水平。结果见表 2。

3.4 接骨散对血清钙的影响

接骨散治疗 2 周及 4 周后, 治疗组骨折患者血清钙水平与对照组及自身治疗前比较都无明显变化。本研究结果表明, 接骨散对肱骨骨折患者血清钙水平无明显影响。结果见表 2。

3.5 接骨散对肱骨骨折患者血清 D-二聚体的影响

彩超检查结果表明, 对照组有 2 例发生深静脉血栓患者, 治疗组没有, 两组间差异无显著性 ($P > 0.05$)。在进行血清 D-二聚体水平检测时, 将此 2 例患者排除后进行统计分析。对照组血清 D-二聚体水平随着时间的推移无明显变化。与对照组及自身治疗前比较, 治疗组患者 D-二聚体水平逐渐降低, 第 6 天和第 9 天时其降低的程度均达到了显著水平 ($P < 0.05$)。结果见表 3。

4 讨论

肿胀、疼痛、发热是骨折发生后骨折处的最常见症状。对于闭合性骨折的治疗, 除恢复骨折部位正常的生理位置外, 尽快恢复伤肢的功能更为重要。中医药在我国具有 5 千多年的使用历史, 积累了非常丰富的经验, 中药的活血化瘀、消肿止痛之

表 2 接骨散对肱骨骨折患者血清钙、ALP、OCN 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

Table 2 Effect of Jiegusan on ALP, OCN, and Ca^{2+} levels in serum of patients with humeral fracture ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	时间	ALP/(U·L ⁻¹)	OCN/(ng·mL ⁻¹)	血清钙/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	83.82 ± 13.17	28.73 ± 9.21	2.39 ± 0.21
	治疗 2 周末	85.09 ± 12.24	28.95 ± 9.01	2.41 ± 0.25
	治疗 4 周末	84.28 ± 14.15	29.27 ± 8.54	2.39 ± 0.19
治疗	治疗前	83.38 ± 15.21	27.99 ± 6.45	2.40 ± 0.18
	治疗 2 周末	89.95 ± 12.30* [△]	36.04 ± 8.16* [△]	2.43 ± 0.24
	治疗 4 周末	87.41 ± 14.74* [△]	34.58 ± 7.32* [△]	2.41 ± 0.15

与对照组同时间点比较: * $P < 0.05$; 与本组治疗前比较: [△] $P < 0.05$, 下表同

* $P < 0.05$ vs control group at same time point; [△] $P < 0.05$ vs pre-treatment of the same group, same as below

表 3 接骨散对肱骨骨折患者血清 D-二聚体水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

Table 3 Effect of Jiegusan on D-dimer level in serum of patients with humeral fracture ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	D-二聚体/(mg·L ⁻¹)			
	第 0 天	第 3 天	第 6 天	第 9 天
对照	0.44 ± 0.21	0.43 ± 0.15	0.43 ± 0.06	0.42 ± 0.19
治疗	0.45 ± 0.13	0.42 ± 0.09	0.37 ± 0.11* [△]	0.31 ± 0.21* [△]

功效在骨折愈合的治疗过程中发挥着重要的作用。本研究中的接骨散由具有促进骨折愈合作用的常用中药经合理组方而成,经多年的院内应用及本研究结果证明,该制剂具有良好的消肿、止痛之功效。

骨重建是由成骨细胞和破骨细胞共同完成的骨组织更新过程,这一过程受到许多细胞、细胞代谢产物、体液因子以及激素等的影响。通过促进成骨细胞和抑制破骨细胞的发育,发挥加速或延迟骨重建的作用。骨折后骨代谢会受到不同程度的影响,通过检测血中骨代谢指标水平,可以了解骨组织新陈代谢的情况,以此观察治疗药物改善骨代谢的作用,对于骨折的治疗及相关治疗药物疗效的评价具有重要意义^[9-10]。本研究选用其中较为经典的评价指标对中成药制剂接骨散治疗骨折的效果进行评价。结果表明,与对照组比较,接骨散在治疗周期内可显著增加血清 ALP 水平和血清 OCN 的水平。OCN 是成骨细胞产生的骨特异性蛋白。人血清中 OCN 量的变化,直接反映成骨细胞活性,是成骨细胞成骨能力及骨矿化的特有标志物,被认定为骨转换的标志物。因此,血清 OCN 检测水平,一方面提示着成骨细胞活性,更重要的方面是反映骨转换的能力。ALP 属磷酸单酯水解酶,是一组特异的磷酸酯酶,该酶广泛分布于人体组织和体液,其大部分来自骨骼,由骨细胞产生,作为骨形成指标之一,在骨形成和钙化中扮演了一个重要的角色。临床上常借助 ALP 的动态观察来判断骨折病情发展、预后和临床疗效^[11-12]。

严重的创伤性骨折易引起血流瘀滞、组织损伤后多种促凝因子释放入血等因素,会使血液处于高凝状态,血液高凝状态是并发血栓栓塞的高危因素,这也是围术期死亡的重要原因。有研究表明^[13],静脉血栓栓塞患者体内血清 D-二聚体浓度明显高于正常健康组,因此,检测血清 D-二聚体水平有助于对患者静脉血栓形成的危险性进行监测,对早期发现并预防血栓具有重要的指导意义。本研究中的接骨散组方中具有活血化瘀药味,与对照组相比,治疗 6 d 后能够显著降低血清 D-二聚体水平,可改

善严重创伤骨折术后血液高凝状态,因此可以降低深静脉血栓的发生率。

综上所述,接骨散具有增加骨折患者血清 ALP、OCN 水平,降低 D-二聚体水平而发挥促进骨折愈合及抗凝作用,有利于骨折患者的快速康复。

参考文献

- [1] 孙永生,徐颖鹏,温建民,等. 中药不同分期对实验性 SD 大鼠骨折愈合过程中成纤维细胞生长因子-2 表达的作用 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(9): 472-476.
- [2] 马信龙,孙晓雷,杜育任,等. 微应变环境下柚皮苷对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [J]. 中草药, 2013, 34(22): 3200-3205.
- [3] 韩 华,杨炳友,杨 柳,等. 接骨木根皮促进骨折愈合作用的研究 [J]. 中草药, 2013, 34(14): 1957-1961.
- [4] 毕 锴. 中医骨折分期治疗对骨折愈合 bFGF、TGF- β 、VEGF、BMP-2 基因表达影响的实验研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [5] 周 斌,张铁军,高文远,等. 中药复方配伍规律及药效物质基础研究进展 [J]. 中草药, 2006, 37(11): 1601-1606.
- [6] 王 莹,褚 扬,李 伟,等. 三七中皂苷成分及其药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(9): 1381-1392.
- [7] 刘 立,段金廛,朱振华,等. 当归-红花药物组合效应物质基础研究 [J]. 中草药, 2011, 32(5): 929-934.
- [8] 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.
- [9] 钱伟宏. 补肾活血法对骨折骨代谢的影响及其对 BMSCs 增殖影响的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [10] 张萌萌. 中国老年学学会骨质疏松委员会骨代谢生化指标临床应用专家共识 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(11): 1263-1272.
- [11] 常 新,侯志明,柴田恭明,等. 碱性磷酸酶和骨钙素在成骨过程中表达的定量研究 [J]. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(5): 424-426.
- [12] 王 迪,杨 春,张晓威,等. 吉林省 2~14 岁汉族儿童血清碱性磷酸酶参考区间的建立 [J]. 重庆医学, 2015, 44(26): 3618-3621.
- [13] 谢军胜,余祖年. 通脉汤干预成人骨折术后血液高凝状态临床研究 [J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(1): 2-3.