

接骨七厘软胶囊对骨折愈合的实验研究

孙明江¹ 杨 光¹ 代 龙¹ 谭 颖¹ 吕旭潇¹ 肖艳芳² 田 华³

(1 山东中医药大学, 山东济南, 250355; 2 潍坊市立医院; 3 烟台中亚药业有限责任公司)

摘要 目的:研究接骨七厘软胶囊对大鼠骨折、软组织损伤愈合的影响。方法:以大鼠建立骨折与瘀血模型,比较接骨七厘软胶囊、接骨七厘散对大鼠骨折模型愈合的影响。结果:接骨七厘软胶囊与接骨七厘散均能缩短骨折大鼠骨折愈合的时间,缩短软组织损伤愈合时间。软胶囊与散剂比较,能明显减少药材用量,等同效应情况下,软胶囊的用量可减少 1/2。

关键词 骨折愈合/中医药疗法; @ 接骨七厘软胶囊

Research of Impact of Jiegu Qili Soft Capsule on Fracture Healing

Sun Mingjiang, Yang Guang, Dai Long, et al.

(1 Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji Nan, Post code: 250355, 2 Weifang municipal hospital, 3 Yan Tai Zhong Ya Pharmaceutical Co., LTD)

Abstract Objective: To explore the impact of Jiegu Qili Soft Capsule on rat fracture, soft tissue injury and healing. **Methods:** We established fracture and blood stasis model in rats, compared the impact of Jiegu Qili Soft Capsule and Jiegu Qili Powder on the healing of bone fracture. **Results:** Both medicines can shorten healing time of bone fracture healing, and the healing time of soft tissue fractures.

Conclusion: The soft capsules have equivalent curative effect with half the raw material used in the form of powder.

Key Words Fracture healing/ Chinese medical therapy; @ Jie Gu Qi Li Soft Capsule

接骨七厘散原剂型为小剂量贵重药处方,由乳香、没药、当归、土鳖虫、骨碎补、硼砂、血竭、自然铜、大黄构成^[1],主要功能是活血化瘀,接骨止痛。用于跌打损伤,续筋接骨,血瘀疼痛。临床疗效确切,但是骨折患者用药疗程长,用药量大,且该散剂含有大量的贵重药材(血竭),药源短缺。为切实提高处方药材的生物利用度,从而提高疗效,减少药材应用,节约药源和生产成本,采用新工艺制成软胶囊^[2]。本实验对该方剂促进大鼠骨折、软组织损伤愈合等进行了比较研究。

1 材料

1.1 试验动物 Wistar 大鼠(SPF 级),由山东大学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(鲁)20030004。

1.2 主要试验器材 Schench-Rsa250 型电子万能试验机(德国)。

1.3 受试药物的配置 接骨七厘软胶囊为部颁标准药物剂型改革而来,临床上,人日用量为 3g(1.5g/次,2 次/日)。根据预试验,镇痛试验和血流变试验证实,接骨七厘软胶囊的等效剂量约为原剂型(接骨七厘散)的 1/2。本实验中,接骨七厘散设计为临床等效剂量,即 0.5g/kg,接骨七厘软胶囊小剂量为接骨七厘散剂量减半(0.25g/kg),中剂量和散剂等同(0.5g/kg),大剂量加倍 1g/kg。

2 实验方法

2.1 外伤性骨折动物模型的建立 取 Wistar 大鼠 60 只,雄性,随机分成 5 组,对照组(模型对照组)、接骨七

厘散组(阳性对照组)、接骨七厘软胶囊小剂量组、中剂量组、大剂量组。将大鼠用乙醚浅麻,剪开前右肢皮肤、肌肉,分离桡骨,在桡骨旋前圆肌止点远端 1/3 处用骨科剪剪断桡骨,造成骨折^[3]。缝合肌肉、皮肤,并注射青霉素预防感染,连续 5 天。手术后第 2 天起,每天灌胃给药,连续 30 天,并分别于第 14 天、30 天各处死一半大鼠,解剖取骨折部位前肢,剥离皮肤、肌肉,以手术刀片分离桡骨,以蘸有生理盐水的纱布包裹,放入 -70℃ 低温冰箱保存备用。

表 1 药后 30 天大鼠桡骨生物力学的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	载荷力(N)	挠度(mm)
对照组	16.2 ± 5.1	2.58 ± 0.79
小剂量组	19.9 ± 4.3 *	3.25 ± 1.10 *
中剂量组	21.0 ± 6.0 *	3.32 ± 0.95 *
大剂量组	22.1 ± 6.1 **	4.07 ± 1.69 **
散剂对照组	19.7 ± 5.0 *	3.54 ± 1.42 *

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.2 骨折大鼠生物力学测定 测试方法:以 Schench-Rsa250 型电子万能试验机,选用三点弯曲试验测定桡骨的力学性能。将大鼠桡骨置于三点弯曲器具,桡骨前侧向上,最大载荷选 20N,跨度为 18mm,上压头以 20mm/min 的速率加载。计算机下冲击力及位移自动采控,采样频率 30Hz。测力精度为 3%,用 TSG-3 光栅线位移传感器(精确到 0.02mm)测定:1)载荷:作用于骨的外力大小,相对反应骨的载荷能力;2)挠度:骨断

面在外力作用下骨长轴方向的位移,反应骨的韧性、抗弯能力。桡骨做生物力学试验时发现,大鼠的桡骨本身承受力较轻,而骨折部位,特别是未完全愈合的部位承受能力更差,药后 14 天无法进行生物力学的测定,故测定药后 30 天的生物力学,试验结果见表 1。

从试验中可以看出,接骨七厘软胶囊给药 30 天后,能够明显提高大鼠抗骨折能力,最大载荷力对照组为 16.2N,中剂量、大剂量可提高到 20N 以上,小剂量、中剂量组与对照组比较有统计学意义($P < 0.05$),大剂量组具有统计学意义($P < 0.01$);接骨七厘软胶囊小剂量组(0.25g/kg)抗骨折能力(最大载荷力)与接骨七厘散(0.5g/kg)相当。从挠度上看,接骨七厘软胶囊能够明显提高骨骼的韧性,与对照组比较,小剂量、中剂量组及接骨七厘散组均有统计学意义($P < 0.05$),大剂量组具有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 接骨七厘软胶囊对大鼠骨折后 14 天、30 天骨痂形态学分析 给药后第 14 天,在外骨痂及桥梁骨痂中软骨细胞明显减少,代之以骨小梁为主的结构。对照组部分大鼠骨折处有水肿,有大量的纤维母细胞增生和部分透明软骨形成;小剂量组骨折处有少量纤维增生和部分透明软骨形成,部分透明软骨被新生骨代替;大剂量组大部分透明软骨被新生骨代替;中剂量与接骨七厘散组介于两者对照和大剂量之间。药后 30 天,缺损处均为新生骨小梁,并交织成网,部分新生的骨小梁依照骨的长轴重新排列,并紧密靠拢,原有的间隙变成了细小的裂隙,形成骨皮质锥形,部分骨折部位中央部出现骨腔再通。对照组部分大鼠新生骨出现,但有较多软骨组织,可见成骨层细胞明显增多,部分新生骨逐渐向外取代纤维软骨组织,此时组织内可见不同成熟程度的骨小梁,骨折愈合较好。大剂量组绝大部分软骨被新生骨所取代,骨折部位中央多数出现骨腔再通。骨折部位愈合程度和对照组比较具有明显的差异性,大剂量组骨折部膨大明显缩小,骨皮质连续性好,大部分外形已接近正常桡骨形态及大小,明显好于对照组和接骨七厘散组。

3 接骨七厘软胶囊对大鼠软组织损伤的影响

取体重 250g 左右,健康大鼠 50 只,雄性,所有大鼠固定,以 50g 砝码自 20cm 高度自由落下撞击大鼠右后肢外侧,连续 3 次。然后将大鼠随机分成基质对照组、接骨七厘软胶囊小、中、大剂量组及对照药接骨七厘散组 5 组,每组 10 只,每天灌胃 1 次,连续 9 天。每日观察大鼠右后肢瘀血情况,第 10 天给药后 1h,所有大鼠腹腔注射乌来糖麻醉,处死,取右后肢做病理检查。肉眼观察给药组与对照组比较,给药组瘀血减轻

较为明显。病理学检查:对照组肌纤维水肿明显,并伴有瘀血;间质纤维增生明显,并有成团的慢性炎细胞浸润。中剂量、阳性对照药组肌纤维水肿明显减轻,瘀血多数吸收;间质纤维增生减轻,并有少量的慢性炎细胞浸润。大剂量组,肌纤维无水肿,瘀血全部吸收;间质纤维几无增生,未见慢性炎细胞浸润。病理实验可以看出接骨七厘软胶囊能够明显促进纤维母细胞增生,促进骨折的愈合,接骨七厘软胶囊也能明显减轻大鼠软组织损伤,减轻瘀血程度,缩短瘀血时间。

4 讨论

瘀血阻络是骨折的主要病机,血循行于脉中,运行不息,濡养全身。损伤后,必伤血,故有“跌打损伤之症,专从血论”之说。脉络受损,血液外溢,流于脏腑、肌腠,聚而为瘀;外力伤及经脉,血行受阻于经髓之中,或由气滞不行,血液受阻。若因伤折,内动经络,血行之道不得宣通,瘀积则为肿为痛。治宜除去恶瘀,使气血流通,瘀血不去,新血难生。

创伤骨折的早、中期临床表现主要为血瘀、肿胀、疼痛。因此,活血祛瘀、消肿止痛、续筋接骨是其治疗原则。接骨七厘散主要成分为乳香、没药、土鳖虫、自然铜、血竭、骨碎补、当归、大黄等。方中以土鳖虫破血疗伤,接筋续骨,为君药;骨碎补活血疗伤,接筋续骨,当归活血养血,通经止痛,血竭活血散瘀止痛,共为臣药;乳香、没药、大黄活血散瘀止痛,自然铜活血定痛,接骨疗伤,硼砂清热解毒,消肿止痛,上药共助活血接骨,消肿止痛之力,为佐使药。诸药合奏活血化瘀,接骨止痛之功。适用于骨折损伤三期的治疗。早期宜活血化瘀,消肿止痛^[4](药用乳香、没药、血竭、当归、大黄);中期宜和营生新,舒筋活络,接骨续筋(药用自然铜、土鳖虫);晚期宜强筋壮骨,补气养血(药用骨碎补、当归)。

根据药效学实验结果,含生药量为原散剂一半的接骨七厘软胶囊与原剂型疗效相当,从而大大提高药材的生物利用度,提高疗效,药材减量应用,节约药源和生产成本,为新剂型的开发提供可行方法。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 骨伤科分册[S]. 国家中成药标准汇编, 2002: 327.
- [2] 孔令提, 代龙. 接骨七厘散软胶囊内容物加 PEG400 湿法超微粉碎工艺研究. 时珍国医国药, 2009, 20(11): 2810-2811.
- [3] 李仪奎. 中药药理试验方法学[M]. 第二版. 上海科学技术出版社, 2006: 846.
- [4] 申喜生. 中西医结合治疗踝关节骨折 32 例. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(16): 2006-2008.

(2011-08-15 收稿)