

杜仲补肾健骨颗粒对骨折不愈合患者血清标志物和血液流变学的影响

王金国 牟莹 房经武 闫秀中 张守翠 苑成发

(日照市中医医院骨伤三科,日照,276800)

摘要 目的:探讨杜仲补肾健骨颗粒对骨折不愈合患者血清标志物和血液流变学的影响。方法:选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月在日照市中医医院就诊的胫骨骨折不愈合患者 74 例,采用简单随机化法分为 2 组,各 37 例。对照组给予交锁髓内钉治疗,术后常规处理,观察组在对照组的基础上给予杜仲补肾健骨颗粒口服,观察 2 组术前、术后 1 个月、术后 2 个月骨形态发生蛋白-2(BMP-2)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、特异性碱性磷酸酶(ALP)水平及血液流变学指标,统计 2 组骨痂生成时间。结果:观察组术后 1 个月、2 个月 BMP-2、IGF-1、VEGF、ALP 与同期对照组比较均显著升高($P < 0.05$);sICAM-1、sVCAM-1、全血高切黏度、全血低切黏度和红细胞聚集指数与同期对照组比较均显著降低($P < 0.05$);少量骨痂、中量骨痂、大量骨痂和临床愈合时间与对照组相较均显著降低($P < 0.05$)。结论:杜仲补肾健骨颗粒联合交锁髓内钉治疗胫骨骨折不愈合可加速骨折愈合,具有临床推广价值。

关键词 骨折不愈合;杜仲补肾健骨颗粒;交锁髓内钉

Effects of Duzhong Bushen Jiangu Granules in the Treatment of Patients with Nonunion on Serum Markers and Hemorheology

Wang Jinguo, Mou Ying, Fang Jingwu, Yan Xiuzhong, Zhang Shoucui, Yuan Chengfa

(The Third Department of Orthopedics, Rizhao Hospital of TCM, Rizhao 276800, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Duzhong Bushen Jiangu Granules in the treatment of patients with nonunion on serum markers and hemorheology. **Methods:** A total of 74 cases of tibia fracture nonunion were admitted and treated in Rizhao Hospital of TCM from January 2014 to December 2015. The patients were randomly divided into 2 groups by simple randomization with 37 cases in each group. The patients in control group were treated with interlocking intramedullary nail and conventional treatment, and the observation group patients were treated on the basis of the control group, who were given the administration of Duzhong Bushen Jiangu Granules. The indexes of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), soluble intracellular cell adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), specific alkaline phosphatase (ALP) levels and blood rheology indexes, as well as statistics of 2 groups of callus formation time were recorded before and after 1 month's, 2 months' treatment of the two groups. **Results:** BMP-2, IGF-1, VEGF, and ALP in the observation group after 1 month's and 2 months' treatment were significantly higher than those in the control group at the same time ($P < 0.05$); compared with the control group, sICAM-1, sVCAM-1, whole blood viscosity, whole blood viscosity and erythrocyte aggregation index at the same time decreased significantly ($P < 0.05$); compared with the control group, small dose of callus, medium dose of callus, a large number of callus and clinical healing time decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** Duzhong Bushen Jiangu Granules combined with interlocking intramedullary nail in treatment of tibial fracture nonunion can accelerate fracture healing, which has clinical popularized values.

Key Words Nonunion; Duzhong Bushen Jiangu Granules; Interlocking intramedullary nail

中图分类号:R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.020

骨折不愈合又称骨不连,指新鲜骨折经过 6 个月正常愈合时间,骨折部位疼痛及骨端异常活动,X 线片显示骨折部位没有骨痂形成,有持续的骨折线存在^[1]。胫骨骨折是临床常见骨折,多为高能量损

伤,常合并多器官损伤,手术切开复位内固定是治疗胫骨骨折的首选方法,手术操作不当、内固定选择不当、感染、血运障碍及提前进行功能锻炼等均可导致骨折不愈合发生^[2]。骨折不愈合可给患者带来精神

上的伤害和经济上的损失,影响患肢功能,甚至导致终生残疾。临床治疗胫骨骨折不愈合的常用方法为手术治疗,取出固定内植入物,彻底清理充斥在骨折断端间的肉芽组织,打通髓腔,整新骨端,使之能紧密对合,然后重新固定骨折^[3]。中医认为骨折愈合是“瘀去、新生、骨长”的过程,与脏腑尤其是肾脏关系密切,采用辨证施治辅助治疗骨折术后不愈合取得良好效果^[4]。我们采用杜仲补肾健骨颗粒联合交锁髓内钉治疗胫骨骨折不愈合,取得良好效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2015年12月在我院就诊的胫骨骨折不愈合患者74例,采用简单随机化法将患者分为2组:对照组37例,男21例,女16例;年龄19~63岁,平均年龄 (37.24 ± 11.39) 岁;交通伤19例,坠落伤13例,砸伤5例;首次受伤距手术时间 (3.74 ± 2.08) d;个人史:长期吸烟史7例,糖尿病5例,长期激素应用史2例。观察组37例,男19例,女18例;年龄22~61岁,平均年龄 (38.15 ± 12.09) 岁;交通伤21例,坠落伤12例,砸伤4例;首次受伤距手术时间 (3.87 ± 3.29) d;个人史:长期吸烟史9例,糖尿病4例,长期激素应用史1例。2组患者性别、年龄、受伤方式、首次受伤距手术时间、个人史等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 骨折不愈合诊断依据:骨折后超过9个月仍未愈合,且有3个月患者的骨折部位没有继续愈合的倾向,骨折处有疼痛、叩击痛、异常活动、畸形等,X线片提示骨折断端之间没有连续性骨痂连接,断端髓腔发生硬化;肾虚血瘀的辨证标准:骨折部位疼痛并有腰膝酸痛,痿软无力,舌淡暗或有瘀斑,脉沉涩或沉弦^[5]。

1.3 纳入标准 1)符合骨折不愈合临床和X线表现;2)符合肾虚血瘀的辨证分型标准;3)年龄 ≥ 18 岁,性别不限;4)患者为初次骨折术后;5)患者及家属对研究知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)病理性骨折;2)严重心、肝、肺、凝血功能障碍;3)多次植骨手术治疗;4)感染性骨折不愈合者;5)精神病患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)不符合纳入标准或有排除标准误纳入组者;2)依从性差,不能按规定用药者;3)患者强烈要求退出研究者;4)失访者。

1.6 治疗方法 对照组给予交锁髓内钉治疗,患者

入组后均完善实验室检查和X线检查,准备型号合适的交锁髓内钉。取平卧位,硬膜外麻醉后自原手术切口进入,取出内固定物,彻底清除骨折断端增生骨痂,咬除骨折端硬化骨,至新鲜渗血为止,打通骨髓腔,试行复位后,按常规方法打入术前选用的交锁髓内钉,C型臂X线机透视位置满意后,于交锁髓内钉的钉尾拧入打拔器,向膝关节方向打拔,收紧两骨折端,再装入近端两枚锁钉。术后常规应用抗生素3~5 d,2周左右视情况拆除缝线,术后早期行不负重功能锻炼,4周后扶双拐行部分负重行走。观察组在对照组的基础上于术后次日开始给予杜仲补肾健骨颗粒口服,方剂组成:杜仲12 g、熟地黄12 g、骨碎补12 g、补骨脂6 g、山茱萸9 g、枸杞子9 g、菟丝子9 g、淫羊藿9 g、当归9 g、白芍9 g、丹参9 g、桃仁9 g、红花6 g、黄芪12 g、牛膝10 g,水煎至200 mL,早晚分服,连续服用2个月。

1.7 观察指标 1)于术前、术后1个月、术后2个月抽取患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测血清骨形态发生蛋白-2(BMP-2)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、可溶性细胞间黏附分子(sICAM-1)、血管细胞黏附分子(sVCAM-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、特异性碱性磷酸酶(ALP)水平及血液流变学指标。2)观察2组骨痂生成时间:少量骨痂指有少量骨痂生成,未通过骨折线;中量骨痂指骨痂较前增多,骨痂生长经过骨折断端形成骨桥连接,骨折线变模糊;大量骨痂指骨痂明显增多,骨桥连接环抱骨折断端,骨折线较前模糊;骨折临床愈合:大量骨痂生成,骨折线模糊不清^[6]。

1.8 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗不同时间血清标志物比较 2组术前BMP-2、IGF-1、sICAM-1、sVCAM-1、VEGF、ALP水平比较,差异无统计学意义($P < 0.05$);2组术后1个月、术后2个月BMP-2、IGF-1、VEGF、ALP与治疗前比较均显著升高($P < 0.05$),且观察组与同期对照组比较均显著升高($P < 0.05$);2组术后1个月、术后2个月sICAM-1、sVCAM-1水平与治疗前比较均显著降低($P < 0.05$),且观察组与同期对照组比较均显著降低($P < 0.05$)。见表1。

表 1 2 组治疗不同时间血清标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别	BMP-2/(pg/mL)	IGF-1/(ng/mL)	sICAM-1/(μg/L)	sVCAM-1/(μg/L)	VEGF/(pg/mL)	ALP/(U/L)
对照组($n=37$)						
术前	124.37 ± 21.45	225.19 ± 52.08	147.52 ± 23.37	580.34 ± 35.83	189.43 ± 38.78	16.61 ± 4.42
术后 1 个月	145.21 ± 32.74*	265.37 ± 49.37*	130.24 ± 19.74*	443.75 ± 28.49*	246.34 ± 47.92*	36.42 ± 4.73*
术后 2 个月	210.78 ± 44.37* [△]	304.52 ± 57.82* [△]	115.20 ± 15.47* [△]	351.59 ± 28.87* [△]	288.51 ± 41.07* [△]	44.72 ± 6.24* [△]
观察组($n=37$)						
术前	119.54 ± 27.83	220.65 ± 42.54	151.69 ± 25.63	574.73 ± 54.20	183.64 ± 31.75	17.34 ± 4.30
术后 1 个月	174.38 ± 46.75* [▲]	293.74 ± 58.28* [▲]	114.27 ± 18.60* [▲]	393.25 ± 39.17* [▲]	289.72 ± 39.69* [▲]	45.78 ± 6.43* [▲]
术后 2 个月	255.79 ± 41.03* ^{△▲}	334.72 ± 44.28* ^{△▲}	95.73 ± 16.79* ^{△▲}	318.54 ± 25.68* ^{△▲}	333.47 ± 54.39* ^{△▲}	52.29 ± 6.40* ^{△▲}

注:与同组术前比较,* $P<0.05$;与同组术后 1 个月比较,[△] $P<0.05$;与同期对照组比较,[▲] $P<0.05$

1.2 2 组不同时间血液流变学比较 2 组术前全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞聚集指数比较,差异无统计学意义($P<0.05$);2 组术后 1 个月、术后 2 个月全血高切黏度、全血低切黏度和红细胞聚集指数与术前比较均显著降低($P<0.05$),且观察组与同期对照组比较均显著降低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组不同时间血液流变学比较($\bar{x} \pm s$)

组别	全血高切黏度 (mpa·s)	全血低切黏度 (mpa·s)	红细胞聚集指数
对照组($n=37$)			
术前	4.97 ± 0.38	15.03 ± 1.38	2.29 ± 0.18
术后 1 个月	4.44 ± 0.25* ^{△▲}	13.70 ± 1.28* ^{△▲}	2.03 ± 0.14* ^{△▲}
术后 2 个月	4.08 ± 0.29* [▲]	10.32 ± 1.05* [▲]	1.81 ± 0.15* [▲]
观察组($n=37$)			
术前	5.03 ± 0.41	15.17 ± 1.44	2.30 ± 0.21
术后 1 个月	3.95 ± 0.27* ^{△▲}	10.47 ± 1.11* ^{△▲}	1.84 ± 0.28* ^{△▲}
术后 2 个月	3.63 ± 0.35* [▲]	7.65 ± 0.96* [▲]	1.57 ± 0.13* [▲]

注:与同组术前比较,* $P<0.05$;与同组术后 1 个月比较,[△] $P<0.05$;与同期对照组比较,[▲] $P<0.05$

2.3 2 组骨痂生成时间比较 观察组少量骨痂、中量骨痂、大量骨痂和临床愈合时间与对照组比较均显著降低($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组骨痂生成时间比较($\bar{x} \pm s$,周)

组别	少量骨痂	中量骨痂	大量骨痂	临床愈合
对照组($n=37$)	4.93 ± 1.24	7.20 ± 0.83	12.35 ± 1.89	16.49 ± 1.54
观察组($n=37$)	3.62 ± 1.36*	5.73 ± 1.09*	9.41 ± 0.95*	14.23 ± 1.29*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3 讨论

骨折愈合是个复杂的过程,在骨重建过程中膜内化骨及软骨内化骨具有重要意义,多种因素均可影响骨折愈合过程。骨折断端的血液供应是影响骨折愈合的根本因素,血管生成对骨折段供氧、提供营养物质,为骨再生和代谢提供适宜的微环境。VEGF 是血管生长调节因子,可特异性的促血管内皮细胞增生和血管生成,促进骨折部位新生骨痂新血管的形成、维持软骨细胞形成及促进骨转换^[7]。BMP-2 是转化生长因子 β 超家族中的一组多功能细胞因子,可诱导间充质细胞迁徙、增殖、分化,有很强的促

进成骨细胞分化和诱导体外成骨能力,骨愈合后期 BMP-2 还可刺激破骨细胞分化,参与骨重建;IGF-1 与胰岛素原类似,在骨折愈合过程中,IGF-1 以自分泌、旁分泌的方式分泌,通过不依赖促有丝分裂的途径,促进骨基质的合成和矿化,介导了骨形成和骨吸收的平衡,促进成熟板层骨的形成,在骨折愈合过程中发挥重要作用;骨折正常愈合患者内固定术后 6、12 周 BMP-2 和 IGF-1 水平均显著高于术前,而延迟愈合组患者术后 6、12 周 BMP-2 和 IGF-1 水平均低于术前,进一步证明 BMP-2 和 IGF-1 在骨折愈合中发挥重要作用^[8]。ALP 主要由成骨细胞分泌,可反映成骨细胞的成骨能力,骨折患者成骨细胞处于活跃状态,可反映骨质转变的过程。sICAM-1、sVCAM-1 是细胞间和细胞外基质的黏附因子,可诱导炎症反应细胞的黏附和趋化,导致骨折部位微炎症反应状态,影响骨折愈合。研究显示,骨折延迟愈合患者 sICAM-1、sVCAM-1 显著高于正常愈合患者,ALP 低于正常愈合患者^[9]。创伤性骨折可迅速激活大量凝血酶原,形成凝血酶,释放到血液中,激活凝血途径,使纤维蛋白原转化为纤维蛋白,肝脏应激时也会大量合成纤维蛋白等急性时相蛋白,导致患者血流变发生变化,表现为全血黏度和血浆黏度增加,研究显示,延迟骨折愈合患者术后 8 周、12 周血流变显著高于正常愈合患者,提示血浆黏度增加影响骨折部位血供是导致骨折不愈合的重要因素^[10]。

中医学认为,骨折不愈合患者术后久病,肝肾亏虚,气血不足,肾主骨生髓,肾气不足则无以充养骨髓,筋骨失养,骨髓枯耗则骨折难愈;骨折不愈合患者活动不利,病程迁延可致瘀血内生,气血停滞,无以滋养断端,致“所伤不得完、所折不得续”,因此肾虚血瘀是骨折不愈合患者的重要病机,治宜补肾益气、活血化瘀。本研究使用的杜仲补肾健骨颗粒是基于中医基础理论和临床实践所拟,方中以杜仲补肝肾、强筋骨,熟地黄补血养阴、益精填髓,两者合

用,阴阳并补,补益肝肾、壮筋健骨,共为君药。淫羊藿补肾壮阳、祛除风湿;骨碎补温补肾阳,强筋健骨,且能活血续伤;枸杞子滋补肝肾;山茱萸补肝养血、益肾涩精;菟丝子辛以润燥,甘以补虚,为平补阴阳之品,补肾阳,益肾精,共为臣药。当归活血调经,养血补肝,与补肾之品合用共补精血;丹参、白芍养血活血,祛瘀止痛;桃仁、红花活血祛瘀,消肿止痛;黄芪性微温,味甘,归脾肺经,可健脾补中,升阳举陷,补益后天之精以滋养先天之精,且气旺则血行,与活血药相配,益气活血,诸药共为佐药,此既培补后天生化之源以充肾精,又有补中寓通,补而不滞之效。牛膝归肝肾经,补肝肾,强筋骨,活血利水,具有走而能补,性善下行之特点,与当归、白芍、桃仁、红花等活血药相配,则引血下行,活血祛瘀,与诸补益肝肾之药相配则能引药归经,既能活血祛瘀,又能补益肝肾,强筋健骨,是为使药。全方共具补肾生骨、祛瘀生新、续筋接骨之功效。现代药理学研究显示,杜仲有效成分可诱导骨髓间充质干细胞成骨分化,促进成骨细胞增殖和 ALP 活性,调节骨代谢平衡,促进毛细血管再生,改善局部微循环,补充骨折所需微量元素,促进骨痂生长和骨折愈合^[11];熟地黄有效成分可促进成骨细胞增殖,提高 ALP 活性,增加 IGF 分泌,对骨折愈合具有重要促进作用^[12];骨碎补总黄酮可促进兔骨髓间充质干细胞增殖,而淫羊藿苷可明显促进骨髓间充质干细胞的成骨性分化^[13];补骨脂中的异补骨脂素具有促进成骨细胞增殖和分化作用,新补骨脂异黄酮可激活 p38 依赖的信号通路上调 Runx2 和 Osx 的 mRNA 水平,刺激骨基质蛋白表达^[14];菟丝子含药血清可明显上调骨髓间充质干细胞 BMP-2 mRNA,对骨髓间充质干细胞和成骨细胞增殖均有一定促进作用^[15];桃仁配伍红花,黄芪配伍红花均可增加骨折动物模型 BMP-2 表达,增加骨痂厚度,黄芪配伍当归可增强诱导骨髓干细胞 VEGF 蛋白的表达和分泌,促进体外培养的骨髓干细胞增殖^[16-17];丹参可促进成骨样细胞的分裂和增殖,促进成骨样细胞合成和分泌更多骨质基质,促进和加速钙盐沉积及骨组织形成。改善患者血流变,促进骨折愈合^[18]。

本研究显示,观察组术后 1 个月、2 个月 BMP-2、IGF-1、VEGF、ALP 水平均高于对照组,sICAM-1、sVCAM-1、全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞聚集、少量骨痂、中量骨痂、大量骨痂和临床愈合时间均低于对照组。结果提示杜仲补肾健骨颗粒联合交锁髓内钉治疗胫骨骨折不愈合可增加成骨细胞活

性,降低微炎性反应状态,增加骨折部位血管生成,改善血流变,改善骨折部位营养供应,促进骨折愈合。

参考文献

- [1] 刘欣伟,赵勇,项良碧,等. 股骨干骨折不愈合的临床研究进展[J]. 创伤与急危重病医学,2015,3(4):214-217.
- [2] 孟亚珂,郭永飞. 股骨干骨折不愈合的治疗进展[J]. 实用骨科杂志,2015,21(7):630-633,662.
- [3] 蒋渭仙,姜颂军. 胫骨骨折不愈合原因分析与治疗[J]. 现代实用医学,2015,27(10):1269-1270.
- [4] 郑志永,张逊,齐雨,等. 鹿瓜多肽注射液穴位注射配合补肾填髓续筋方治疗骨折术后不愈合疗效观察[J]. 河北中医,2013,35(11):1674-1675.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:383-388.
- [6] 周英勇,程少文,安涛,等. 经皮自体骨髓移植治疗胫骨骨折延迟愈合及不愈合的临床研究[J]. 医学研究杂志,2016,45(3):22-25.
- [7] 熊为,丁金玉,张劲松,等. 血府逐瘀汤对股骨颈骨折患者 TGF- β 、VEGF 及 BMP-2 表达的影响[J]. 现代生物医学进展,2016,16(5):901-903.
- [8] 罗兴良,吴坚,单贤贞,等. BMP-2 和 IGF-1 联合动态检测对四肢骨干骨折术后患者骨折延迟愈合的预测价值[J]. 全科医学临床与教育,2016,14(4):389-391,408.
- [9] 李治国,杨丹,李军,等. 骨折延迟愈合患者血流变及血清 sICAM-1、sVCAM-1、IGF-1、ALP 水平检测意义研究[J]. 海南医学院学报,2013,19(2):212-215.
- [10] 张琼美,张秀军. 血液流变学指标及血清人可溶性细胞间黏附分子 1、可溶性血管细胞黏附分子 1、胰岛素样生长因子、血小板衍生生长因子水平在骨折延迟愈合患者中的临床意义[J]. 中国医药导报,2013,10(27):43-45.
- [11] 朱福群,唐芳瑞,刘荣华. 杜仲强筋健骨的药理作用及临床应用研究进展[J]. 江西中医药大学学报,2015,27(4):92-96.
- [12] 赖满香,陈侠,任宏. 熟地黄含药血清对成骨细胞及分泌胰岛素样生长因子 1 的影响[J]. 广州医科大学学报,2014,42(4):19-22.
- [13] 史晓洁,赵咏芳,郭海玲. 骨碎补总黄酮与淫羊藿苷对人骨髓基质干细胞增殖及蛋白表达的影响[J]. 中医学报,2015,30(5):693-695.
- [14] 柴丽娟,张晗,王少峡,等. 中药补骨脂的药理作用研究进展[J]. 海峡药学,2013,25(7):12-14.
- [15] 刘星,李啸红,王燕,等. 菟丝子含药血清对大鼠肢芽细胞、骨形成蛋白 2 及 II 型胶原表达的影响[J]. 山东大学学报:医学版,2014,52(7):37-40.
- [16] 王轩,潘琪,张慧萍,等. 桃仁、木香、黄芪分别与红花配伍对大鼠早期桡骨骨折愈合过程中 BMP-2 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(6):1423-1425.
- [17] 沈斌,陈雷,周凯,等. 黄芪与当归对体外培养糖尿病骨髓干细胞增殖和血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国骨伤,2011,24(8):652-655.
- [18] 方芳,王平珍. 丹参促进骨折愈合的研究进展[J]. 河南中医,2015,35(2):311-312.