

葛根素联合常规抗骨质疏松治疗对老年行人工髋关节置换术后骨密度的影响

贺 燕¹ 周吉银² 李光灿¹ 李秀池¹

(1 重庆市开州区人民医院药剂科,重庆,405400; 2 陆军军医大学新桥医院国家药物临床试验机构,重庆,400037)

摘要 目的:探讨葛根素联合常规抗骨质疏松治疗对老年行人工髋关节置换术后骨密度的影响。方法:选取 2015 年 5 月至 2016 年 5 月重庆市开州区人民医院收治的行人工髋关节置换术治疗的老年女性患者 58 例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 29 例,2 组均行人工髋关节置换术治疗,术后 14 d 对照组给予口服钙尔奇 D 片 + 骨化三醇胶丸 + 静脉点注唑来膦酸,观察组同时静脉点注葛根素注射液,2 组均连续治疗 2 个月,术后于门诊随访 6 个月。统计 2 组临床治疗效果及不良反应发生情况,术后采用 Harris 评分系统评估 2 组髋关节功能,并检测假体周围骨密度。结果:治疗后观察组有效率 86.21%,对照组有效率 79.31%,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。从术后 7 d 至术后 6 个月 2 组 Harris 评分及髋关节功能优良率呈现逐渐升高的趋势,且术后 3 个月及术后 6 个月观察组均高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与术后 3 个月比较,术后 6 个月观察组假体各分区骨密度无明显变化,对照组 R4~R7 区骨密度降低,且术后 6 个月观察组 R6、R7 区骨密度明显高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗期间,2 组均有不同程度的发热、肌痛、流感样症状、骨关节疼痛及头痛,2 组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:老年骨质疏松女性患者行人工髋关节置换术后应用葛根素联合常规抗骨质疏松治疗,临床疗效显著,患者的髋关节功能及假体周围骨密度均得到有效提升,且安全性好。

关键词 葛根素;骨质疏松;人工髋关节置换术;骨密度

Effect of Puerarin Combined with Conventional Anti-osteoporosis on Bone Density in Elderly Patients Undergoing Artificial Hip Arthroplasty

He Yan¹, Zhou Jiyin², Li Guangcan¹, Li Xiuchi¹

(1 Pharmacy Department, The People's of Hospital Kaizhou District, Chongqing 405400, China;

2 National Drug Clinical Trial Institution, Army Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of puerarin combined with conventional anti-osteoporosis therapy on bone density after artificial hip arthroplasty in elderly patients. **Methods:** A total of 58 elderly women who were treated with artificial hip arthroplasty in The People's of Hospital Kaizhou District from May 2015 to May 2016 were selected and divided into experiment group ($n=29$) and control group ($n=29$) according to computer generated random digital table. The 2 groups were treated with artificial hip arthroplasty. 14 days after the treatment, the control group was given oral calcium Erqi D tablets, ossification triol capsules and intravenous infusion of zoledronic acid, and the experiment group was given intravenous infusion of puerarin injection based on the control group. The 2 groups were treated continuously for 2 months, and the patients were followed up for 6 months. The clinical therapeutic effects and incidence of adverse reactions were collected, and the hip function was assessed by Harris scoring system and the bone density around the prosthesis was measured. **Results:** The effective rate was 86.21% in the experiment group and 79.31% in the control group, it had no statically difference between the 2 groups ($P>0.05$). The Harris score and hip function was gradually increasing from 7 days to 6 months after operation, and the experiment group were higher than the control group 3 and 6 months after surgery ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with 3 months after operation, there was no significant changes in bone density in the experiment group at 6 months after operation, R4-R7 of the bone density in the control group decreased, R6 and R7 of the bone density in the experiment group was significantly higher than those in the control group at 6 months after operation ($P<0.05$ or $P<0.01$). During the treatment, the 2 groups had varying degrees of fever, myalgia, flu-like symptoms, joint pain and headache, and the incidence of adverse reactions in the 2 groups had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** The clinical efficacy of puerarin combined with conventional anti-osteoporosis treatment after artificial hip arthroplasty therapy in elderly female patients with senile osteoporosis is significant, and the hip function and the bone density around the prosthesis are effectively

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81770806);重庆市基础与前沿研究计划重点项目(cstc2015jcyjBX0138)

作者简介:贺燕(1985.06—),女,硕士,药师,研究方向:临床中药学,E-mail:heyang629@163.com

通信作者:周吉银(1979.05—),男,博士,副研究员,研究方向:临床药理学,E-mail:zhoujiyin@163.com

improved and the safety is good.

Key Words Puerarin; Osteoporosis; Artificial hip arthroplasty; Bone density

中图分类号:R274.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.029

目前创伤骨科中老年患者的主要疾病类型是骨质疏松性骨折及低能量创伤所致骨折,其中髋部骨折不仅发生率高,且危害最大。人工髋关节置换术是目前临床主要治疗手段,但老年人群多合并骨质疏松,同时由于髋部关节特殊解剖结构,因此行人工髋关节置换术后患者不仅愈合较慢,且假体的稳定性差,严重缩短了其使用寿命^[1-2]。葛根素是中药葛根的主要有效成分,可增加血流量,改善微循环,同时葛根素具有雌激素样作用,被称为植物雌激素^[3]。研究^[4]显示,葛根素具有较好的防治骨质疏松的效果。本研究针对我院收治的行人工髋关节置换术治疗的老年女性患者,于术后在常规抗骨质疏松治疗的基础上联合应用葛根素,旨在探讨其临床疗效及对患者骨密度的影响,为临床提高手术疗效提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年5月至2016年5月开州区人民医院收治的行人工髋关节置换术治疗的女性患者58例,采用随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组29例。观察组年龄62~79岁,平均年龄 (68.5 ± 7.4) 岁;骨折Garden分型:Ⅲ型18例,Ⅳ型11例;疾病类型:股骨颈骨折22例,股骨头无菌性坏死7例。对照组年龄64~80岁,平均年龄 (70.5 ± 7.2) 岁;骨折Garden分型:Ⅲ型19例,Ⅳ型10例;疾病类型:股骨颈骨折20例,股骨头无菌性坏死9例。2组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。本研究经重庆市开州区人民医院伦理委员会评审同意(伦理审批号:LLS201901)。

1.2 诊断标准 符合《骨与关节损伤》^[5]中的相关诊断标准,经X线片检测确诊并明确骨折类型。

1.3 纳入标准 符合诊断标准者;年龄60~80岁者;有明确人工髋关节置换术手术指征,首次行人工髋关节置换术治疗者;术前骨密度(BMD)检测为骨质疏松者;纳入对象及家属签署知情同意书者。

1.4 排除标准 存在其他弥漫性结缔组织疾病者;合并髋关节骨性关节炎、类风湿性关节炎及骨肿瘤者;病理性骨折者;治疗前6个月内应用影响骨代谢药物或长期服用雌激素者;合并心、肝、肾等器官严重疾病及精神病患者;对研究药物存在禁忌证者等。

1.5 脱落与剔除标准 治疗期间服用影响实验结果判断的药物者;不能按规定治疗方案进行治疗者;治疗期间出现严重并发症或其他重大疾病终止治疗者;依从性差者。

1.6 治疗方法 2组均行人工髋关节置换术治疗,气管插管全麻或连续硬膜外麻醉,健侧卧位,全程吸氧、补液及心电监护,Moore入路,髂后外棘外侧做切口,臀大肌逐层钝性分离后轻旋髋关节,从股骨后方剥离关节囊直至显露小转子,从其上方处截断股骨颈,取出股骨头,将大小合适的股骨头及髋臼假体植入,并用生理盐水冲洗伤口,放置引流管。术后14 d对照组给予口服钙尔奇D片(苏州立达制药有限公司,生产批号:1403029)600 mg/(次·d),骨化三醇胶丸(青岛正大海尔制药有限公司,生产批号:103969)25 μg/次,2次/d;静脉点注唑来膦酸(江苏恒瑞医药股份有限公司,生产批号:14101717)5 mg,1次/年。观察组同时静脉滴注葛根素注射液200~400 mg,1次/d。2组均连续治疗2个月,术后均于门诊随访6个月。

1.7 观察指标 1)分别于术后7 d、3个月、6个月进行髋关节功能评价:采用Harris评分系统,满分为100分,其中90~100为优;80~89分为良;70~79分为可;低于70分为差,优良率=(优+良)例数/总例数×100%;2)采用Lunar Prodigy型双能X线骨密度仪检测患者骨密度,按照Gruen将假体周围骨密度测量区域划分为7个兴趣区(ROI),从股骨颈假体粗隆部到远端分为3个等分区域,ROI 1~4区假体外侧从上至下4个区,ROI 5~7区为假体内侧从下至上3个区,检测并记录上述7个区域的骨密度。3)治疗期间对2组患者出现的不良反应进行详细的观察和记录。

1.8 疗效判定标准 髋关节弯曲度 $\geq 90^\circ$,外展 $\geq 30^\circ$,步行1 km无疼痛和酸痛感为显效;髋关节弯曲度在70~90°,外展20~30°,行走正常,步行1 km无疼痛但有轻微酸痛感为有效;髋关节弯曲度 $< 70^\circ$,外展 $< 20^\circ$,骨折处骨质吸收明显,行走时髋关节疼痛剧烈为无效。于治疗结束后统计2组临床疗效^[6]。

1.9 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表

示,采用独立样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,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 组治疗有效率比较 观察组显效 15 例,有效 10 例,无效 4 例,有效率 86.21%,对照组分别为 10 例,13 例,6 例,有效率 79.31%,2 组有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 术后 2 组 Harris 评分变化及优良率比较 从术后 7 d 至术后 6 个月 2 组 Harris 评分及髋关节功能优良率呈现逐渐升高趋势($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且术后 3 个月及术后 6 个月观察组 Harris 评分及髋关节功能优良率均高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 1。

表 1 术后 2 组 Harris 评分及髋关节功能优良率比较

组别	Harris 评分($\bar{x}\pm s$,分)	优良率[例(%)]
对照组($n=29$)		
术后 7 d	75.43 $\pm$ 5.64	3(10.34)
术后 3 个月	78.12 $\pm$ 7.36*	14(48.28)**
术后 6 个月	82.15 $\pm$ 9.57**	19(65.52)**
观察组($n=29$)		
术后 7 d	78.15 $\pm$ 7.46	4(13.80)
术后 3 个月	82.82 $\pm$ 8.43* Δ	22(75.87)** Δ
术后 6 个月	87.65 $\pm$ 10.47** $\Delta\Delta$	26(89.66)** Δ

注:与术后 7 d 比较,* $P<0.05$,** $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

2.3 术后 2 组假体周围骨密度变化比较 与术后 3 个月比较,术后 6 个月观察组假体各分区骨密度无明显变化,对照组 R4~R7 区骨密度明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与对照组比较,术后 6 个月观察组 R6、R7 区骨密度升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表 2。

2.4 2 组不良反应发生情况比较 治疗期间,2 组

均有不同程度的发热、肌痛、流感样症状、骨关节疼痛及头痛,未做特殊治疗均于 2~3 d 后自行缓解,2 组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

3 讨论

随着社会老龄化趋势的加重,老年人因骨质疏松造成骨折的发病率明显升高,保守治疗后不仅骨折愈合率低,同时术后坠积性肺炎、深静脉血栓、泌尿系统感染等发生率也比较高,患者预后不佳^[7]。近年来,人工髋关节置换术成为老年股骨头坏死及股骨颈骨折的主流术式,虽然术中对患者造成的创伤相对较大,但术后早期即可进行机体功能锻炼,有助于患者的预后恢复,同时二次手术率较低^[8-9]。人工髋关节置换术术后骨溶解反应及假体周围应力遮挡效应可造成骨折后的骨量流失,老年人群通常骨骼中骨矿含量减少,骨密度下降,加之多数患者存在骨质疏松,因此术后股骨假体周围易发生松动、下沉现象,再次骨折率升高,远期生命质量不佳^[10-12]。因此对于行人工髋关节置换术治疗的老年患者术后进行抗骨质疏松治疗,预防骨量丢失极为重要。

骨质疏松症归属中医学“骨痹”“骨痿”“骨缩病”等范畴,《素问·阴阳应象大论》曰:“肾藏精,主骨生髓,其充在骨”,可见肾与骨质疏松的发生有着密切的关系。老年人肾中精气亏虚,骨髓生化乏源,骨骼不能充养,痿弱无力,故肾精亏虚会导致骨痹发生。行人工髋关节置换术治疗后患者骨断筋伤,致气血运行阻滞、瘀血浊气聚集、升降失调等,故治疗应以行气活血、补养肝肾为主^[13]。《神农本草经》最早记载,葛根具有退热解肌的作用,可治疗项背痛及头痛等,其主要有效成分葛根素具有增强骨密度,改

表 2 术后 2 组假体周围骨密度变化比较($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

组别	假体分区						
	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
对照组($n=29$)							
术后 3 个月	1.21 $\pm$ 0.21	1.42 $\pm$ 0.16	1.74 $\pm$ 0.26	1.48 $\pm$ 0.18	1.56 $\pm$ 0.24	1.51 $\pm$ 0.14	1.45 $\pm$ 0.53
术后 6 个月	1.13 $\pm$ 0.20	1.38 $\pm$ 0.15	1.63 $\pm$ 0.22	1.32 $\pm$ 0.15**	1.38 $\pm$ 0.23**	1.33 $\pm$ 0.13**	1.06 $\pm$ 0.42**
观察组($n=29$)							
术后 3 个月	1.21 $\pm$ 0.23	1.46 $\pm$ 0.18	1.76 $\pm$ 0.32	1.46 $\pm$ 0.16	1.53 $\pm$ 0.25	1.46 $\pm$ 0.16	1.34 $\pm$ 0.56
术后 6 个月	1.14 $\pm$ 0.22	1.40 $\pm$ 0.16	1.72 $\pm$ 0.33	1.41 $\pm$ 0.16	1.42 $\pm$ 0.23	1.43 $\pm$ 0.14 $\Delta\Delta$	1.30 $\pm$ 0.46 Δ

注:与术后 3 个月比较,** $P<0.01$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表 3 2 组不良反应发生情况比较

组别	发热(例)	肌痛(例)	流感样症状(例)	骨关节疼痛(例)	头痛(例)	总发生率[例(%)]
对照组($n=29$)	2	1	2	1	1	7(24.14)
观察组($n=29$)	2	2	1	0	1	6(20.59)

善骨质疏松的功效^[14]。老年女性患者普遍处于雌激素缺乏状态,可造成成骨细胞及其基质细胞大量释放白细胞介素4(IL-4)、IL-6,并可导致破骨细胞功能增强,骨吸收亢进。有研究^[15-16]证实,葛根素通过提高碱性磷酸酶活性与矿化结节数量进而促进成骨细胞增殖及骨形成。钱康琦等^[17]发现,葛根素通过 Wnt/ β -catenin 通路来调节成骨细胞的分化,促进成骨细胞信号转导蛋白 Smad2/3mRNA 表达,增强骨形成。刘浩等^[18]研究发现,葛根素可通过改变破骨细胞形态学,降低骨吸收功能。基础研究^[19]表明,葛根素可调节去卵巢大鼠骨代谢,抑制骨量丢失,缓解骨质疏松症。本研究结果显示,治疗后观察组有效率 86.21% 与对照组有效率 79.31% 比较无明显差异,但术后 3 个月及术后 6 个月观察组髋关节功能优良率明显高于对照组,同时术后 6 个月时观察组假体各分区骨密度并未出现明显降低趋势,表明葛根素联合常规抗骨质疏松治疗可抑制行人工髋关节置换术治疗的老年女性患者骨量丢失,并在一定程度上增加骨密度,有助于患者髋关节功能的恢复,与葛根素能够调节血清中钙、磷比例,增加骨钙含量和骨密度,改善骨钙代谢等有关。另外,葛根素还具有调节微循环的作用,可改善术后患者关节内的微循环,平衡骨形成与骨吸收,增强患者的骨密度^[20]。

综上所述,行人工髋关节置换术治疗的老年女性骨质疏松患者应用葛根素联合常规抗骨质疏松治疗后临床疗效显著,患者的髋关节功能及假体周围骨密度均得到有效提升,且安全性好。但由于本研究样本量偏少使治疗后有效率无统计学差异;同时随访时间短,未对远期疗效进行考察,也是本研究的局限所在。今后应增大样本量,延长随访时间,并从分子学水平深入探讨葛根素联合常规抗骨质疏松治疗的作用机制。

参考文献

- [1] 张成宝,马信龙,马剑雄,等. 股骨颈骨折术前空间移位三维重建研究及其临床意义[J]. 中华创伤杂志,2016,32(3):203-206.
- [2] 张启峰,张鹏程,杨将,等. 老年股骨颈骨折全髋关节置换术时机选择与临床疗效及预后分析[J]. 重庆医学,2016,45(24):3369-3372.
- [3] 魏述永. 葛根素心血管保护作用及其机制研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(12):2278-2284.

- [4] 于俊龙,孙玉明,詹秀琴. 葛根素治疗绝经后骨质疏松症[J]. 吉林中医药,2015,35(8):806-809.
- [5] 王亦聰,姜保国. 骨与关节损伤[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2012:399-400.
- [6] 应志强. 自拟通脉活血汤联合利伐沙班预防人工髋关节置换术后深静脉血栓 42 例[J]. 浙江中医杂志,2017,52(2):133-133.
- [7] 郭文辉. 独活寄生汤与强骨活血汤联合钙尔奇 D、仙灵骨葆治疗老年骨质疏松性骨折的临床疗效比较研究[J]. 世界中医药,2016,11(11):2281-2285.
- [8] 李钦柱. 中西医结合治疗股骨头置换术后并发深层静脉血栓的临床研究[J]. 中国医学创新,2011,8(11):139-140.
- [9] Ellman M B, Levine B R. Fracture of the modular femoral neck component in total hip arthroplasty[J]. Journal of Arthroplasty, 2013, 28(1):1-5.
- [10] 王业杨,王明森,李贵涛,等. 不稳定型老年股骨转子间骨折行 PFNA 与人工髋关节置换术治疗的对比研究[J]. 实用医学杂志,2015,31(8):1254-1255.
- [11] Mäkinen TJ, Alm JJ, Laine H, et al. The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement[J]. Bone, 2007, 40(4):1041-1047.
- [12] Berry DJ, Von KM, Schleck CD, et al. The cumulative long-term risk of dislocation after primary Charnley total hip arthroplasty[J]. Journal of Bone & Joint Surgery-American Volume, 2004, 86(1):9-14.
- [13] 赵利民. 中西药物预防人工髋关节假体置换后下肢深静脉血栓形成[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(22):4130-4136.
- [14] 刘姝含,刘美含,刘飞. 针刺结合桂枝加葛根汤治疗颈型颈椎病的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1):183-184.
- [15] Tiyasatkulkovit W, Malaivijitnond S, Charoenphandhu N, et al. Pueraria mirifica, extract and puerarin enhance proliferation and expression of alkaline phosphatase and type I collagen in primary baboon osteoblasts[J]. Phytomedicine, 2014, 21(12):1498-1503.
- [16] Turan S, Topcu B, Gökçe I, et al. Serum Alkaline Phosphatase Levels in Healthy Children and Evaluation of Alkaline Phosphatase-scores in Different Types of Rickets[J]. J Clin Res in Pediatr Endocrinol, 2011, 3(1):7-11.
- [17] 钱康琦,孙玉明,詹秀琴. 蛋白免疫印迹杂交法研究葛根素对成骨细胞 TGF- β 1 及 Smad 2/3 蛋白表达的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(1):18-20.
- [18] 刘浩,李斌斌. 葛根素抑制 1,25-二羟基维生素 D3 促破骨细胞骨吸收功能的最佳剂量[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(28):5141-5144.
- [19] 高彤彤,吴燕文,许云. 葛根素联合雌二醇干预对去卵巢大鼠骨质疏松疗效和认知功能影响分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(34):6112-6114.
- [20] 栗凤,林安晓,乔东方,等. 葛根素减轻大鼠心肌缺血-再灌注损伤[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(6):836-837.

(2018-07-07 收稿 责任编辑:芮莉莉)