

金天格胶囊对骨质疏松骨折患者炎症反应递质表达的影响

朱远旺 毛希宏

(云南省昆明市延安医院,昆明,650500)

摘要 目的:探讨金天格胶囊对骨质疏松骨折患者炎症反应递质表达的影响。方法:选取2016年1月至2016年12月昆明市延安医院收治的骨质疏松性骨折140例作为研究对象,按照入组先后顺序分为观察组与对照组,每组70例,对照组给予口服钙尔奇D3元素片,观察组给予金天格胶囊口服,疗程6个月。结果:治疗3个月后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)-1、IL-6、IL-10、IL-17及单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)水平观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗6个月后TNF- α 、IL-1、IL-10、IL-17及MCP-1水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗6个月后的 L_{1-4} 骨密度高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);骨质疏松后骨折患者 L_{1-4} 骨密度平与TNF- α 、IL-1、IL-10、IL-17及MCP-1呈负相关($P < 0.05$)。结论:金天格胶囊可有效提升骨质疏松骨折患者 L_{1-4} 骨密度,抑制骨细胞炎症反应递质表达可能是骨密度提升的机制之一。

关键词 金天格胶囊;骨质疏松;骨折;炎症反应递质;骨密度;单核细胞趋化蛋白-1;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素

Effects of Jintange Capsules on Expression of Inflammatory Factors in Patients with Osteoporotic Fracture

Zhu Yuanwang, Mao Xihong

(Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming 650500, China)

Abstract Objective: To explore the effects of Jintange Capsules on the expression of inflammatory factors in patients with osteoporotic fracture. **Methods:** A total of 140 cases of patients with osteoporotic fracture admitted to Yan'an Hospital of Kunming City from January 2016 to December 2016 were included and were divided into study group and control group according to the joining order, with 70 cases in each group. The control group was given oral calcium element tablets of Caltrate, while the study group was given Jintange Capsules orally for 6 months. **Results:** The levels of TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-17 and MCP-1 of the study group were significantly lower than those of the control group after 3 months of treatment. The levels of TNF- α , IL-1, IL-10, IL-17 and MCP-1 of the study group were significantly lower than those of the control group after 6 months of treatment ($P < 0.05$). The levels of L_{1-4} BMD of the study group was significantly higher than that of the control group at the same period ($P < 0.05$). The level of L_{1-4} BMD in patients with osteoporosis showed a significant negative correlation with TNF- α , IL-1, IL-10, IL-17 and MCP-1 ($P < 0.05$). **Conclusion:** Jintange Capsules can effectively improve the bone mineral density of L_{1-4} bone in patients with osteoporotic fracture, and one of the mechanisms may be its effects in suppressing the expression of inflammatory factors of bone cells.

Key Words Jintange Capsule; Osteoporosis; Fracture; Inflammatory factor; Bone density; Monocyte chemoattractant protein-1; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin

中图分类号: R289.5; R681.7 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.040

骨质疏松是以骨量减少、骨密度损失、骨围观结构退化、骨组织丧失正常结构及连接为特点,引发骨脆性增加、强度下降,易出现脆性骨折的代谢性疾病,骨质疏松脆性骨折后,再骨折率及死亡风险将显著上升。流行病学报道显示,老年骨质疏松性骨折占骨折比例8.06%,占住院人数的5.86%,且呈现

逐年上升趋势^[1]。金天格胶囊为我国自主研发的中药一类新药,经应用仿生学研究,采用非保护动物特定部位骨骼,以天然虎骨为特征图标研制的新一代虎骨替代用品制剂,中医学认为虎骨可祛风镇痛、强筋健骨、缓解腰背疼痛等。近年来金天格胶囊被广泛的应用于骨质疏松治疗、促进骨质疏松骨折愈合

基金项目:云南省卫生科技计划项目(2016NS314)——脉冲射频对神经病理性痛大鼠P物质表达影响的实验研究

作者简介:朱远旺(1970.03—),男,本科,副主任医师,职务:医疗组长;研究方向:癌性疼痛及脊柱源性疼痛;E-mail:2014484436@qq.com,

通信作者:毛希宏(1966.05—),男,医学硕士;主任医师,研究方向:脊柱源性疼痛;E-mail:maoxi@aliyun.com

治疗、强直性脊柱炎、膝骨关节炎的治疗,疗效理想^[2-3]。慢性炎性反应过程被认为是骨质疏松的重要病理生理过程,本研究分析金天格胶囊对骨折疏松患者血清炎性反应递质水平表达的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2016 年 12 月云南省昆明市延安医院收治的骨质疏松性骨折 140 例作为研究对象。按照入组先后顺序采用单双号数字表法分为观察组与对照组,每组 70 例。对照组合中男 39 例,女 31 例,年龄 49~73 岁,平均年龄(66.9 ± 5.7)岁;骨折原因:交通事故伤 19 例,重力撞击 27 例,高处坠落 10 例,其他 14 例;骨折部位:桡骨远端骨折 21 例,脊柱椎体压缩性骨折 18 例,髌部骨折 13 例,肱骨骨折 8 例,胫骨骨折 6 例,其他 4 例,骨折后 L_{1-4} 平均骨密度(0.712 ± 0.066) g/cm³;治疗方式:保守治疗 36 例,手术治疗 34 例;观察组中男 34 例,女 36 例,年龄 46~75 岁,平均年龄(67.3 ± 6.4)岁;骨折原因:交通事故伤 22 例,重力撞击 24 例,高处坠落 11 例,其他 13 例;骨折部位:桡骨远端骨折 19 例,脊柱椎体压缩性骨折 21 例,髌部骨折 10 例,肱骨骨折 7 例,胫骨骨折 6 例,其他 7 例;治疗方式:保守治疗 32 例,手术治疗 38 例,骨折后 L_{1-4} 平均骨密度(0.714 ± 0.069) g/cm³。2 组患者在年龄、性别、骨折原因、骨折部位、治疗方式、骨折后 L_{1-4} 骨密度等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会审批(伦理审批号:2019-002-01)

1.2 诊断标准 符合 2011 年 WHO 关于原发性骨质疏松的诊断标准^[4],即 t 值 ≤ -2.5 及既往有脆性骨折史者。

1.3 纳入标准 1)骨折患者,包含桡骨远端骨折、肱骨骨折、胫骨骨折、脊柱骨折、骨盆骨折等;2)签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)伴有心、肝、肾、肺等脏器官病变及造血系统疾病;2)伴有恶性肿瘤;3)过敏体质、认知功能障碍、精神疾病、精神器质性疾病;4)血糖、血压控制不佳者;5)近 3 个月服用影响骨代谢、骨肿瘤、甲状腺功能亢进药物者;6)哺乳及妊娠期女性。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗中断者;2)未完成随访者。

1.6 治疗方法 对照组在保守或手术治疗基础上,采用口服钙尔奇 D3 元素片(惠氏制药有限公司,国

药准字 H20110006),每片含碳酸钙 1.5 g(相当于钙 600 mg)、维生素 D3200 IU、氧化铜 1.252 mg(以铜计 1.0 mg)、氧化镁 82.89 mg(以镁计 50 mg)、氧化锌 9.337 mg(以锌计 7.5 mg)、一水硫酸锰 5.541 mg(以锰计 1.8 mg),2 次/d,1 片/次,连续口服 6 个月。观察组:采用金天格胶囊(金花企业(集团)股份有限公司西安金花制药厂,国药准字 Z20030080)口服,3 次/d,1 片/次,连续口服 6 个月。

1.7 观察指标

1.7.1 炎性反应递质水平 采用双抗体夹心 ELISA 法在罗氏全自动化学发光分析仪上测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-10、IL-17 及单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)水平,试剂盒由英国 Randox 实验试剂盒有限公司提供。测量时间分别为入组时、治疗 3 个月及 6 个月。

1.7.2 L_{1-4} 骨密度 用美国 GE 公司生产的 LUNAR DPX-NT 型双能 X 射线骨密度测量仪,测量 2 组患者腰椎 L_{1-4} 骨密度,该设备人体活体变异系数为 1.1%~1.7%,腰椎体模变异系数 $< 1.0\%$ ^[5-6],骨密度测量均由专业技术人员完成。测量时间分别为入组时、治疗 3 个月及 6 个月。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据,符合正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验, L_{1-4} 平均骨密度与炎性反应递质关联采用 Spearman 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组炎性反应递质比较 2 组患者则治疗前的 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-10、IL-17 及 MCP-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 3 个月后 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-10、IL-17 及 MCP-1 水平观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗 6 个月后 TNF- α 、IL-1、IL-10、IL-17 及 MCP-1 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组 L_{1-4} 骨密度比较 观察组治疗前、治疗 3 个月的 L_{1-4} 骨密度与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗 6 个月后的 L_{1-4} 骨密度显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 相关性分析 骨质疏松后骨折患者 L_{1-4} 骨密度水平与 TNF- α 、IL-1、IL-10、IL-17 及 MCP-1 负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2 组炎症反应递质比较($\bar{x} \pm s$)

炎性反应递质	对照组($n=70$)	观察组($n=70$)	t 值	P 值
治疗前				
TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	11.29 $\pm$ 4.61	11.42 $\pm$ 4.96	0.161	0.921
IL-1 (ng/L)	12.89 $\pm$ 5.11	12.50 $\pm$ 5.73	0.329	0.755
IL-6 (ng/mL)	0.79 $\pm$ 0.22	0.72 $\pm$ 0.29	0.285	0.813
IL-10 (ng/mL)	11.36 $\pm$ 3.79	11.08 $\pm$ 3.62	0.407	0.672
IL-17 (ng/mL)	7.24 $\pm$ 3.18	7.39 $\pm$ 3.46	0.140	0.885
MCP-1 (pg/mL)	529.41 $\pm$ 169.42	561.82 $\pm$ 184.77	1.081	0.307
治疗 3 个月后				
TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	10.75 $\pm$ 4.29	8.43 $\pm$ 3.65	3.449	0.001
IL-1 (ng/L)	12.16 $\pm$ 4.93	10.77 $\pm$ 4.26	3.125	0.003
IL-6 (ng/mL)	0.68 $\pm$ 0.27	0.53 $\pm$ 0.26	3.348	0.001
IL-10 (ng/mL)	10.57 $\pm$ 3.45	8.73 $\pm$ 3.11	3.619	<0.001
IL-17 (ng/mL)	7.10 $\pm$ 3.24	6.05 $\pm$ 2.19	2.543	0.012
MCP-1 (pg/mL)	462.70 $\pm$ 141.61	389.52 $\pm$ 127.41	4.426	<0.001
治疗 6 个月后				
TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	8.94 $\pm$ 3.42	6.72 $\pm$ 2.09	3.816	<0.001
IL-1 (ng/L)	10.98 $\pm$ 4.28	6.43 $\pm$ 4.10	4.741	<0.001
IL-6 (ng/mL)	0.52 $\pm$ 0.20	0.50 $\pm$ 0.23	0.584	0.548
IL-10 (ng/mL)	8.96 $\pm$ 3.93	7.42 $\pm$ 2.81	2.956	0.004
IL-17 (ng/mL)	6.84 $\pm$ 3.27	5.19 $\pm$ 2.93	3.144	0.002
MCP-1 (pg/mL)	428.50 $\pm$ 136.73	315.42 $\pm$ 119.87	5.205	<0.001

表 2 2 组 L_{1-4} 骨密度比较($\bar{x} \pm s, \text{g/cm}^3$)

组别	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
对照组($n=70$)	0.712 $\pm$ 0.066	0.719 $\pm$ 0.070	0.721 $\pm$ 0.071
观察组($n=70$)	0.714 $\pm$ 0.069	0.738 $\pm$ 0.062	0.749 $\pm$ 0.059
t 值	0.175	1.700	2.537
P 值	0.861	0.091	0.012

表 3 L_{1-4} 骨密度与炎症反应递质的相关性

r 值	r 值	P 值
TNF- α	-0.352	<0.001
IL-1	-0.389	<0.001
IL-6	-0.127	0.140
IL-10	-0.284	0.015
IL-17	-0.297	0.010
MCP-1	-0.417	<0.001

3 讨论

3.1 金天格胶囊可降低骨质疏松骨折炎症反应递质表达 骨代谢是由骨形成及骨吸收构成的动态平衡过程,该过程一旦被打破,破骨作用超出成骨作用,可引发骨质疏松。骨质疏松表现为全身及局部骨结构变化,骨量减少,骨折愈合过程血肿炎症反应期、肉芽形成期、骨化其及重塑期 4 个阶段连续重叠变化过程,骨折无法正常愈合,炎症反应递质扮演了重要地位,其中以 IL、TNF- α 及 MCP-1 表现较为突出^[7-8]。IL 是由多种细胞产生并作用于各类细胞的炎症反应递质,其功能十分复杂,在骨质疏松中高表

达。研究证实 IL-1 在体内可促进成骨细胞凋亡,抑制破骨细胞 Caspases 活性并促使其生成,导致骨质疏松后骨折预后缓慢^[9-10]。IL-6 可作用于破骨细胞早期阶段,刺激骨细胞前体细胞分裂增殖,导致成骨细胞活性降低,刺激 IL-1、集落刺激因子(c-SFM)表达,造成破骨细胞活跃,骨折愈合缓慢^[11]。亦有研究对围绝经期妇女的 IL 炎症反应递质与雌激素水平检测分析发现^[12],IL-6 水平的升高与雌激素水平下降密切相关。TNF- α 亦是单核细胞及巨噬细胞分泌的炎症反应递质,研究发现,其亦受到体内雌激素的调节,具有抑制骨形成,促进骨吸收的作用^[13]。大鼠动物实验模型研究发现^[14],采用金天格胶囊联合雌激素对卵巢切除后骨质疏松性骨折大鼠可显著降低 TNF- α 水平。MCP-1 是趋化性细胞因子 β 亚家族的代表,是骨性关节炎重要的炎症反应递质,张弛等^[15]研究发现,MCP-1 水平高表达是 2 型糖尿病伴骨质疏松的危险因子,OR:1.782,95% CI:1.598-1.874。本研究结果显示,观察组治疗 3 个月后的 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-10、IL-17 及 MCP-1 水平显著低于对照组同期;观察组治疗 6 个月后的 TNF- α 、IL-1、IL-10、IL-17 及 MCP-1 水平显著低于对照组。提示金天格胶囊在骨质疏松骨折患者应用可降低相关细胞炎症反应递质的表达。金天格胶囊降低骨折疏松骨折患者确切机制尚不明确,值得基础实验研究深入探讨。

3.2 金天格胶囊可提升骨质疏松骨折的骨密度 本研究结果显示,观察组治疗 6 个月后的 L_{1-4} 骨密度水平显著高于对照组同期。提示金天格胶囊在骨质疏松骨折患者应用可有效提升骨密度。骨密度水平降低作为骨折的危险性因素已获得公认,马猛等^[16]和王均华等^[17]对 12 个临床研究 Meta 分析发现,65 岁及以上年龄组中,骨密度每下降 1 个标准差,男性髌部骨折风险将增加 2.94 倍,95% CI:2.02~4.27,女性增加 2.88 倍,95% CI:2.31~3.59。骨质疏松性骨折后成骨愈合时间与骨密度亦密切相关,周大勇等^[18]采用辛伐他丁对桡骨远端骨折老年女性骨密度与骨折愈合研究发现,辛伐他丁提升健侧桡骨远端骨平均密度 20 mg/cm^3 ,患侧骨折愈合率高达 98.2%,显著高于骨密度不增加组的 88.1%。李卫勤等^[19]通过动物实验证实骨质疏松不仅可导致骨折,亦可引发骨折端骨密度上升缓慢;骨折端骨密度偏低是骨质疏松骨折愈合质量偏低的重要原因。

3.3 金天格胶囊骨密度提升与炎症反应递质的关

联 金天格胶囊是新一代虎骨代用品制剂。中医学认为虎骨能祛风镇痛、强筋健骨、镇惊,治疗筋骨及腰腿疼痛疗效显著。金天格胶囊临床应用具有显著的抗炎、镇痛及抗骨质疏松作用。其主要成分虎骨中无机物含量多,灰化后无机物中钙含量 26.13%~27.13%,磷 12.57%~13.37%,碳酸根 5%,镁 0.5%,其中包含少量的钠、钾、锰、锶、硼、钡,其余为骨粘蛋白、乳酸、蛋白酶、肽酶及维生素 A、D 等。研究发现金天格胶囊可直接刺激成骨细胞增殖及提升其活性,抑制破骨作用,且动物实验研究发现金天格胶囊抗骨质疏松有一定的剂量效应^[20]。本研究发现,骨质疏松后骨折患者 L_1-4 骨密度水平与 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1$ 、 $IL-10$ 、 $IL-17$ 及 MCP-1 负相关。结合骨质疏松骨折患者炎性反应递质与成骨及破骨机制,金天格胶囊除了本身成分中具有促进成骨活性外,还可能通过调节骨质疏松骨折患者的炎性反应递质表达发挥抗骨质疏松或提升骨密度的作用。

综上所述,骨质疏松是骨折的危险性因素,骨质疏松与炎性反应递质表达密切相关,金天格胶囊可有效提升骨质疏松骨折患者 L_1-4 骨密度,其原因除了相关成分为骨合成提供重要的成分,刺激成骨细胞活性外,还可能与其抑制骨细胞炎性反应递质表达有关。

参考文献

- [1] 彭杰威,黄子奇,黄伟彦,等.金天格胶囊对膝关节炎患者关节软骨及膝关节功能的作用及机制[J].中国老年学杂志,2018,38(2):393-395.
- [2] 周悦彬,郭洪刚,张园,等.金天格胶囊联合非甾体镇痛剂治疗膝关节退行性关节炎的临床研究[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(1):62-65.
- [3] 高爱荣,王雅萍,路丽,等.金天格胶囊治疗骨质疏松症疗效观察[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(1):99-101,106.
- [4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-17.
- [5] 白彦彦,王建军.微创手术联合术后胎盘多肽注射液治疗对老年股骨粗隆间骨折患者骨折愈合、血液流变学的影响[J].海南医学院学报,2016,22(22):2745-2748.
- [6] 王燕,刘瑾,侯彦雪,等.金天格胶囊联合辛伐他汀对骨质疏松性

I 度胸腰椎压缩性骨折疗效的临床观察[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(2):239-243.

- [7] Song HY, Jeon ES, Kim JI, et al. Oncostatin M promotes osteogenesis and suppresses adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. J Cell Biochem, 2007, 101(5): 1238-1251.
- [8] Tabung FK, Steck SE, Zhang J, et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women[J]. Ann Epidemiol, 2015, 25(6): 398-405.
- [9] Xing D, Feng W, Miller AP, et al. Estrogen modulates $TNF-\alpha$ -induced inflammatory responses in rat aortic smooth muscle cells through estrogen receptor-beta activation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(6): H2607-2612.
- [10] 赵玉玺,张彬,湛海圣,等.金天格胶囊对骨质疏松性骨折大鼠血清 $IL-2$ 、 $IL-4$ 和 $TNF-\alpha$ 表达的影响[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(7):796-800.
- [11] 欧阳嵘,崔世维,朱轶晴,等.2 型糖尿病炎症因子水平与骨质疏松症的关系[J].中华全科医学,2013,11(5):690-691.
- [12] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures[J]. Osteoporos Int, 2006, 17(12): 1726-1733.
- [13] 刘晓宁,孔德明,肖继龙,等.辛伐他汀对桡骨远端骨折老年女性骨密度及骨折愈合的影响[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(1): 74-77,121.
- [14] 徐少文,顾耕华,赵光锋,等.实验性骨质疏松性骨折愈合中的骨密度及组织学观察[J].中华急诊医学杂志,2002,11(5):324-326.
- [15] 张弛,叶斌,张海林,等.抗骨质疏松治疗对老年性膝关节骨关节炎疗效的影响[J].实用老年医学,2011,25(4):346-347.
- [16] 马猛,张志国,马晓辉.单味及复方中药防治骨质疏松症的研究进展[J].中国医药导刊,2018,20(8):477-481.
- [17] 王均华,肖蔚林,杨依然,等.金天格胶囊对股骨粗隆间骨折患者术后骨密度影响的临床研究[J].中国中医骨伤科杂志,2018,26(8):26-29.
- [18] 周大勇.辛伐他汀治疗骨质疏松症的相关研究[J].中国现代药物应用,2011,5(21):117-119.
- [19] 李卫勤,邢永军,杨智泉,等.金天格在老年骨质疏松性椎体骨折术后的应用及临床分析[J].现代生物医学进展,2018,18(6): 1116-1119.
- [20] 郭建利.金天格胶囊对老年绝经后膝关节炎患者血清 OPN、MMP-3、 $IL-1\beta$ 及 $TGF-\beta 1$ 水平的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(3):635-637.

(2017-08-24 收稿 责任编辑:张雄杰)