

· 论 著 ·

骨疏康胶囊治疗绝经后骨质疏松性转子间骨折的临床效果分析

陈勇*

成飞医院门诊,四川 成都 610091

中图分类号: R274.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 11-1571-05

摘要: **目的** 探究骨疏康胶囊治疗绝经后骨质疏松(postmenopausal osteoporosis, PMOP)相关性转子间骨折的临床效果。**方法** 收集 2012 年 5 月至 2016 年 8 月在我院骨科治疗且符合标准的 108 例 PMOP 相关性转子间骨折的临床资料,采用随机数字表法将患者分为骨疏康组、对照组,两组患者均采用股骨近端防旋髓内钉(proximal femoral nail anti-rotation, PFNA)固定,对照组患者术后第 3 日口服阿仑膦酸钠和钙尔奇 D,骨疏康组患者在对照组基础上口服骨疏康胶囊,2 次/d,4 粒/次,连续治疗 6 个月。记录 2 组手术前后腰椎、髋部骨密度(bone mineral density, BMD)、血清骨源性碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨钙素(bone glaoprotein, BGP)、I 型原胶原 N 端前肽(N-terminal propeptide of type I procollagen, PINP)、 β 胶原降解产物(β -C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX)水平,及住院时间、骨折愈合时间、末次随访髋关节 Harris 评分、治疗过程中的不良反应及并发症等。**结果** 骨疏康组患者术后半年腰椎、髋部 BMD 均高于对照组($P < 0.05$),骨疏康组术后半年血清 ALP、BGP、 β -CTX、PINP 水平显著低于对照组($P < 0.05$),骨疏康组患者骨折愈合时间显著低于对照组患者($P < 0.05$),两组患者住院时间及末次随访 Harris 评分无统计学差异($P > 0.05$),治疗过程中未出现严重药物相关不良反应,骨疏康组和对照组患者总并发症率分别为 3.51%、15.69%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.180, P = 0.041$)。**结论** 骨疏康胶囊可显著降低 PMOP 相关性转子间骨折患者骨代谢水平,提高患者 BMD,加快骨折愈合速度,减少 PFNA 内固定术后并发症率,同时并无明显不良反应。**关键词:** 骨疏康胶囊;转子间骨折;绝经后骨质疏松;骨密度

The effect of Gushukang capsule treatment on osteoporotic intertrochanter fractures in postmenopausal patients

CHEN Yong*

Department of Outpatient, Chengfei Hospital, Chengdu 610091, Sichuan, China

* Corresponding author; CHEN Yong, Email: m13540109910@163.com

Abstract: **Objective** To explore the effect of Gushukang capsule in the treatment of postmenopausal patients with osteoporotic intertrochanter fractures. **Methods** One hundred and eight postmenopausal patients diagnosed as osteoporotic intertrochanter fracture and met standard criteria in our hospital were enrolled from May 2012 to August 2016. They were randomly divided into Gushukang group and control group. All the patients received proximal femoral nail antirotation (PFNA) fixation for the treatment of intertrochanteric fractures. The patients in control group received alendronate and Caltrate. The patients in Gushukang group received 4 Gushukang capsules, 2 times daily on the basis of the control group. BMD of the lumbar spine and hip, serum levels of ALP, BGP, β -CTX, and PINP, hospital stay, fracture healing time, hip Harris score at final follow-up, and adverse reaction and complication during the treatment were recorded. **Results** BMD of the lumbar spine and hip in Gushukang group was higher than that in control group at 6 months after operation ($P < 0.05$). The serum levels of ALP, BGP, β -CTX, and PINP in Gushukang group were lower than those in control group at 6 months after operation ($P < 0.05$). The fracture healing time in Gushukang group was shorter than that in control group ($P < 0.05$). The hospital stay and hip Harris score at final follow-up of two groups had no significant difference ($P > 0.05$). There was no serious drug-related adverse reaction during the treatment. The total complication rate in Gushukang group and in control group was 3.51% and 15.69%, respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2 =$

* 通信作者: 陈勇, Email: m13540109910@163.com

4.180, $P=0.041$). **Conclusion** Gushukang capsule significantly reduces bone metabolic level, increases BMD, shortens fracture healing time, and reduces the complication rate in postmenopausal patients with osteoporotic intertrochanteric fracture without increasing complication rate.

Key words: Gushukang capsule; intertrochanter fracture; postmenopausal osteoporosis; bone mineral density

绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是以雌激素水平下降、骨量减低、骨小梁结构改变、骨生物力学强度降低为特征的常见疾病, 严重威胁中老年妇女的生活质量^[1-2]。脊柱压缩性骨折、桡骨远端骨折、髌部骨折是 PMOP 常见的并发症, 其中髌部骨折的致残率、致死率、住院费用远高于其他部位的骨折^[3-4]。PMOP 相关性转子间骨折多呈不稳定性, 保守治疗并发症较多, 预后较差, 临床上多采用股骨近端防旋髓内钉 (proximal femoral nail anti-rotation, PFNA) 治疗。然而 PMOP 相关性转子间骨折内固定术后需卧床制动, 患者短期内骨量会进一步下降, 1 周内骨量丢失可达总身体骨量的 1%, 故治疗骨折的同时必须辅以有效抗骨质疏松治疗^[5]。中医认为“肾主骨生髓”, 肾虚是 PMOP 发病的根本病因, 故补肾活血壮骨是其基本治疗理论, 骨疏康胶囊是具有“补肾益气、活血壮骨”功效的中成药, 近年来已被广泛应用于 PMOP 的临床治

疗, 可显著改善患者腰膝酸软、腰背疼痛、下肢痿弱、步履艰难、神疲目眩等症状^[6]。本研究采用 PFNA 联合骨疏康胶囊治疗 PMOP 相关性转子间骨折, 效果较为显著, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 临床资料

本研究收集 2012 年 5 月至 2016 年 8 月在我院骨科治疗且符合标准的 108 例 PMOP 相关性转子间骨折的临床资料, 采用随机数字表法将患者分为骨质疏松组 ($n=57$) 和对照组 ($n=51$), 两组患者的年龄、美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 分级、损伤侧别、致伤原因、骨折 Evans-Jensen 分型、内科合并症等基线资料差异无统计学意义, 具有可比性, 详见表 1。本研究经医学伦理委员会审核通过, 患者及其家属均知情, 并签署知情同意书。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

组别	年龄(岁)	ASA 分级	侧别		致伤原因			Evans-Jensen 分型			合并症				
			左	右	交通伤	摔倒	其他	I	II	III	高血压	冠心病	糖尿病	其他	
骨质疏松组	57	68.76±12.06	2.56±0.85	30	27	11	39	7	18	28	11	18	10	9	9
对照组	51	69.53±11.38	2.62±0.73	30	21	9	35	7	12	26	13	14	12	13	6
χ^2/t 值		0.178	0.246	0.418		0.083			1.111			0.220	0.595	1.562	0.365
P 值		0.859	0.775	0.518		0.959			0.547			0.639	0.441	0.211	0.564

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: ①双能 X 线骨密度仪测量结果提示绝经后妇女骨密度 (BMD) 值低于正常平均 BMD 峰值 2.5 个标准差; ②绝经 1 年以上; ③X 线、CT 等影像学检查提示股骨转子间骨折; ④行 PFNA 治疗。排除及剔除标准: ①合并甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、骨软化症、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤等影响骨代谢者; ②肝肾功能严重不全者; ③合并胸腰椎压缩性、爆裂性骨折者, 双侧髌部骨折等; ④继发性骨质疏松症; ⑤合并精神、神经功能障碍或瘫痪者; ⑥临床资料不全者、失访者、治疗过程中依从性较差者。

1.3 手术方法

所有患者取仰卧位, 采用全身麻醉或椎管内麻醉, 术前行胫骨结节牵引, 健肢取屈髋、屈膝、外展

位, 患肢于 C 型臂 X 线机透视下行闭合复位后内收 $10^\circ \sim 20^\circ$ 固定, 复位满意后于大粗隆顶点上方作 5 cm 纵行皮肤切口, 切开并分离皮下筋膜、臀中肌等, 于大粗隆最高点偏内侧钻入定位导针至股骨干中部, 扩髓后插入 PFNA 主钉, C 型臂 X 线机透视下确定主钉位置是否满意, 并调整钉体的深度和角度, 在导向器近端锁孔指引下将导针钻入至关节面 5 mm 左右, 再次透视满意后沿导针方向置入螺旋刀片并顺时针旋转锁定, 在套筒的保护下于股骨远端置入一枚锁定螺钉, 主钉尾部拧入尾帽, 术后生理盐水连续冲洗并逐层关闭切口。

1.4 术后处理

两组患者术后均常规予以抗感染, 无出血风险的患者术后 6 h 给予低分子肝素钙 40 mg/d 皮下注

射,每日 1 次,连续应用两周;予以低分子肝素抗血栓,术后第 1 日在医师的指导下行功能锻炼;对照组患者术后第 3 日开始口服阿仑膦酸钠维 D3 片(中国医药研究开发有限公司,国药准字 H20103683,规格:70 mg/片),每周 1 片,口服钙尔奇 D(惠氏制药有限公司,国药准字 H10950030,规格:1.5 g/片),每日 1 片,术后 1 月后口服阿仑膦酸钠维 D3 片(中国医药研究开发有限公司,国药准字 H20103683,规格:70 mg/片),每周 1 片;观察组患者在对照组的基础上术后第 3 日开始口服骨疏康胶囊(辽宁康辰药业有限公司,国药准字 Z20060270,规格:0.32 g/粒),每日 2 次,每次 4 粒;两组患者均连续治疗 6 个月。

1.5 统计指标

①术前、术后半年腰椎、髋部 BMD,检测仪器为美国 Hologic 双能 X 线骨密度仪,检测前调整仪器的准确度和精确度,核对患者信息,定位后选择腰椎、髋部等部位,将 C 臂移动至中央位置,镭射灯对准肚脐周围或髂脊下 15 cm 左右进行扫描及分析,获取并保存 BMD 信息;②骨代谢指标:骨源性碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 β 胶原降解产物(β -C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX)、I 型原胶原 N 端前肽(N-terminal propeptide of

type I procollagen, PINP)、骨钙素(bone gla protein, BGP),检测方法为酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA),试剂盒由武汉明德生物科技股份有限公司提供;③住院时间;④骨折愈合时间:术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月复查髋部和腰椎正侧位片,并结合查体及下肢功能测定评估骨折愈合时间;⑤临床随访指标:采用电话随访及门诊复查相结合方式进行随访,随访截止至 2017 年 4 月,观察患者骨折愈合时间,采用 Harris 髋关节评分系统^[7]评价患者髋关节功能,统计患者随访过程中出现的并发症及不良反应情况。

1.6 统计学处理

实验所得数据采用 SPSS20.0 行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以百分数表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 骨密度

两组患者术前腰椎、髋部 BMD 差异均无统计学意义($P > 0.05$),骨疏康组患者术后半年腰椎及髋部 BMD 均显著高于术前($P < 0.05$),对照组患者手术前后腰椎及髋部 BMD 无显著差异($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者手术前后不同部位 BMD 比较(g/cm^2)

Table 2 Comparison of BMD in different parts before and after operation between the two groups(g/cm^2)

组别	n	腰椎 BMD		髋部 BMD	
		术前	术后半年	术前	术后半年
骨疏康组	57	0.753 $\pm$ 0.065	0.801 $\pm$ 0.057*	0.722 $\pm$ 0.055	0.786 $\pm$ 0.059*
对照组	51	0.747 $\pm$ 0.061	0.752 $\pm$ 0.053	0.718 $\pm$ 0.061	0.734 $\pm$ 0.064
t 值		0.253	2.370	0.197	2.258
P 值		0.801	0.025	0.845	0.032

注:与治疗前相比,* $P < 0.001$ 。

2.2 骨代谢

两组患者术前血清 ALP、 β -CTX、PINP、BGP 水平均无统计学差异($P > 0.05$),骨疏康组患者术后半年血清 ALP、 β -CTX、PINP、BGP 水平显著低于术前($P < 0.05$),对照组患者术后半年血清 ALP、 β -CTX、

PINP、BGP 水平与术前无统计学差异($P > 0.05$),骨疏康组患者术后半年血清 ALP、 β -CTX、PINP、BGP 水平显著低于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

表 3 两组患者手术前后骨代谢指标比较

Table 3 Comparison of bone metabolic indexes before and after operation between the two groups

组别	n	ALP(U/L)		β -CTX(ng/mL)		PINP(ng/mL)		BGP(ng/mL)	
		术前	术后半年	术前	术后半年	术前	术后半年	术前	术后半年
骨疏康组	57	85.37 $\pm$ 14.78	63.33 $\pm$ 16.52*	0.43 $\pm$ 0.12	0.26 $\pm$ 0.13*	43.21 $\pm$ 9.33	35.46 $\pm$ 9.53*	9.77 $\pm$ 1.84	7.23 $\pm$ 1.51*
对照组	51	82.46 $\pm$ 16.39	76.45 $\pm$ 15.82	0.40 $\pm$ 0.15	0.37 $\pm$ 0.11	45.35 $\pm$ 10.46	42.64 $\pm$ 8.07	10.14 $\pm$ 2.23	9.79 $\pm$ 2.03
t 值		0.518	2.174	0.592	2.424	0.562	2.184	0.485	3.847
P 值		0.608	0.038	0.558	0.022	0.578	0.037	0.631	<0.001

注:与治疗前相比,* $P < 0.001$ 。

2.3 住院时间及骨折愈合时间

骨疏康组和对照组患者平均住院时间为 (11.41 ± 6.12) d、 (12.03 ± 5.78) d, 差异无统计学意义 ($t = 0.277, P = 0.784$), 骨疏康组和对照组患者平均骨折愈合时间为 (13.04 ± 4.45) 周、 (16.78 ± 5.04) 周; 差异有统计学意义 ($t = 2.105, P = 0.044$)。

2.4 髋关节功能

末次随访时两组患者髋关节 Harris 评分分别为 (70.23 ± 7.86) 分、 (68.76 ± 8.25) 分, 差异无统计学意义 ($t = 0.487, P = 0.630$)。

2.5 不良反应及并发症

治疗期间两组患者肝肾功能无明显改变, 未出现严重药物相关不良反应; 骨疏康组中 1 例患者出现髋内翻, 1 例患者出现螺旋刀片切出, 总并发症率为 3.51%, 对照组中 1 例患者出现髋内翻, 3 例患者出现螺旋刀片切出, 2 例患者出现继发性股骨干骨折, 2 例患者出现对侧髋部骨折, 总并发症率为 15.69%, 骨疏康组总并发症率显著低于对照组患者 ($\chi^2 = 4.180, P = 0.041$)。

3 讨论

中医古籍中尚无绝经后骨质疏松性转子间骨折病名的记载, 骨质疏松是该病的主要病因病机。根据临床症状和体征, 该病可归于“骨痿”、“骨痹”等范畴。肾主藏精, 主骨生髓, 肾气虚与骨质疏松密切相关。而绝经后妇女多因肾气不足无以推动血液运用, 造成血瘀, 本虚标实, 补肾活血为该病治疗的基本原则。

骨疏康胶囊是由淫羊藿苷、熟地黄、骨碎补、黄芪、丹参等组成的中成药, 其中淫羊藿是具有强筋健骨、补肾壮阳、去除风湿等功效的黄酮类化合物, 宋利格等^[8]发现淫羊藿可通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 信号通路上调成骨细胞中核心结合因子 $\alpha 1$ (core binding factor $\alpha 1$, Cbfa1) 的活性和 Cbfa1 蛋白的表达量, 进而影响成骨细胞增殖、分化及矿化, 并显著预防去卵巢大鼠骨量丢失。熟地黄具有养血滋阴、补精益髓的功效, 现代药理学认为熟地黄可促进成骨细胞的增殖, 促进 ALP 和胰岛样生长因子 1 (insulin like growth factor 1, IGF-1) 分泌, 提高骨桥蛋白的功能, 进而发挥抗骨质疏松作用^[9]。骨碎补具有补肾活血、止血续伤的功效, 其可通过调控骨代谢相关分子信号通路, 如骨保护素/细胞核因子 κB 受体活化因

子/细胞核因子 κB 受体活化因子配体通路、组织蛋白酶 K 通路、Wnt/ β -catenin 通路、骨形成蛋白通路等, 发挥抑制骨吸收或促进骨形成的作用, 最终达到防治骨质疏松症的效果^[10]。黄芪具有补气升阳、固表止汗、利水消肿的功效, 研究显示黄芪可能通过抗氧化效应有效改善去卵巢大鼠的骨量丢失和骨代谢^[11]。丹参具有活血调经、凉血消痈、祛瘀止痛、养血安神的功效, 其有效成分为丹参酮、丹参素、丹酚酸 B 和儿茶醛等, 研究显示丹参可显著促进骨折愈合、预防骨质疏松, 其机制可能与丹参抑制破骨细胞和抗骨组织无机元素代谢紊乱, 促进间充质干细胞向成骨细胞及软骨细胞分化, 促进成骨细胞和软骨细胞增殖等有关^[12]。全方共奏益气补肾, 活血壮骨的功效。

本研究结果显示骨疏康组患者术后半年腰椎及髋部 BMD 高于对照组, 这说明骨疏康胶囊可显著延缓 PFNA 内固定术后肢体制动引发的骨质丢失, 提高 PMOP 患者 BMD, 降低二次骨折的风险。骨 ALP 是反映骨形成的重要指标之一, 其通过分解磷酸酯, 提高局部无机磷的浓度, 加快骨基质矿化。BGP 是反映成骨细胞活性、预测骨折风险的特异性非胶原骨基质蛋白。 β -CTX 是 I 型胶原的降解产物, 可反应破骨细胞活性和骨吸收程度, PINP 是反应成骨细胞活性和骨形成的特异性指标之一, 受饮食、环境温度、昼夜节律等影响较小。PMOP 属于高转换型骨质疏松, 血清 ALP、BGP、 β -CTX 及 PINP 均处于高水平状态^[13]。本研究结果显示骨疏康组术后半年血清 ALP、BGP、 β -CTX 及 PINP 显著低于对照组患者, 这说明骨疏康胶囊可显著降低 PMOP 患者体内的骨代谢水平, 重新调整骨形成和骨吸收间的平衡, 减少骨质丢失。

本研究结果显示两组患者总住院时间无统计学差异, 但骨疏康组患者骨折愈合时间显著低于对照组患者, 这主要由于淫羊藿苷具有类雌激素样作用, 可促进成骨细胞的增殖和矿化, 抑制破骨细胞的活化, 加快骨折愈合速度, 提高骨折愈合质量, 同时骨碎补中的有效成分柚皮苷可通过调节血管内皮生长因子 (vessel endothelial growth factor, VEGF)/血管内皮生长因子受体-2 (vessel endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 信号通路促进骨折愈合过程中的血管形成, 增强骨折愈合强度^[14]。本研究结果显示两组患者末次随访时 Harris 评分无统计学差异, 这说明骨疏康胶囊对 PMOP 相关性转子间骨折

患者髋关节功能影响不大。本研究结果显示两组患者治疗过程中肝肾功能无明显改变,并未出现严重药物相关的不良反应,提示骨疏康胶囊安全性较高,而骨疏康组总并发症率低于对照组患者,这主要由于对照组患者骨 BMD 改善不明显,骨生物力学强度仍较弱,PFNA 螺旋刀片把持力较弱,术后易出现螺旋刀片切出、远端继发性骨折、对侧髋部骨折等并发症。

综上所述,骨疏康胶囊可显著降低 PMOP 相关性转子间骨折患者骨代谢水平,提高患者 BMD,加快患者骨折愈合速度,减少 PFNA 内固定术后并发症率,效果较为显著。然而本研究样本量较小,同时并未对所有患者进行长期跟踪随访,骨疏康胶囊联合其他双膦酸盐类药物如唑来膦酸、甲状旁腺素类似物如特立帕肽等的效果仍有待于进一步深入探讨。

【参 考 文 献】

- [1] Sun Z, Chen H, Berger MR, et al. Effects of tai chi exercise on bone health in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(10):2901-2911.
- [2] 姚珍薇, 欧文君. 钙剂在绝经后骨质疏松症防治中的合理应用[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2009, 3(2):80-82.
- [3] 张志勇, 侯晓华, 解光越, 等. 老年髋部骨折与骨质疏松的相关性分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(12):1293-1295.
- [4] 王秋根, 陆晴友. 骨质疏松性骨折的外科治疗进展[J]. *中华骨科杂志*, 2004, 24(11):678-682.
- [5] Miller PD, Pannaciuoli N, Brown JP, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(8):3163-3170.
- [6] 邢燕, 毕宏焱, 张倩楠, 等. 骨质疏松常用中成药介绍[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(1):83-85, 96.
- [7] Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1969, 51(4):737-755.
- [8] 宋利格, 张秀珍, 赵家胜, 等. 淫羊藿甙促成骨细胞中 Cbfa1 表达的信号通路机制[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(6):489-492.
- [9] 赖满香, 陈侠, 任宏. 熟地黄含药血清对成骨细胞及分泌胰岛样生长因子 1 的影响[J]. *广州医科大学学报*, 2014, 42(4):19-22.
- [10] 招文华, 沈耿杨, 任辉, 等. 骨碎补活性单体成分调控骨质疏松症相关信号通路的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(1):122-129, 140.
- [11] 崔红, 贾文斌, 杨奇, 等. 黄芪治疗绝经后骨质疏松的抗氧化机制研究[J]. *国际妇产科学杂志*, 2015, 42(5):504-507.
- [12] 张晓, 张国庆, 顾伯林, 等. 丹参及其有效成分对骨代谢影响的实验研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(1):112-116.
- [13] 陈志强, 邹云雯, 闫军. 绝经女性骨组织中瘦素对骨代谢指标的影响及相关机制研究[J]. *中华骨科杂志*, 2015, 35(10):997-1003.
- [14] 赵志虎, 孟新民, 孙晓雷, 等. 柚皮苷对去势大鼠骨折骨痂血管发生的影响及其机制[J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(3):177-183.

(收稿日期: 2018-11-16;修回日期: 2019-01-30)