

# 恒古骨伤愈合剂在胫骨中下段骨折术后的应用及作用机制

何帮剑,毛强,华江,童培建

(浙江省中医院,浙江 杭州 310006)

**摘要 目的:**探讨恒古骨伤愈合剂在胫骨中下段骨折术后的应用价值及作用机制。**方法:**胫骨中下段骨折患者 65 例,随机分为 2 组,恒古骨伤愈合剂组 32 例、桃红四物汤组 33 例。2 组患者均采用微创经皮锁定加压钢板内固定手术治疗,手术均由同一组医生完成。术后第 1 天开始,恒古骨伤愈合剂组患者予以恒古骨伤愈合剂口服,每次 25 mL,每 2 日 1 次;桃红四物汤组患者予以桃红四物汤口服,每日 1 剂,每日早晚各 1 次;共服用 4 周。记录术后患肢肿胀消退时间、瘀斑消失时间及骨折愈合时间。分别于服药前和服药 4 周后,采用疼痛视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 对患肢疼痛情况进行评分;检测患者血清中碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、骨钙素 (bone gla-protein, BGP) 及 I 型前胶原羧基末端前肽 (carboxy terminal propeptide of type I procollagen, P I CP) 含量。术后 12 个月,参照 Johnner-Wruhs 胫骨骨折疗效评价标准评价综合疗效。**结果:**65 例患者均顺利完成手术和术后治疗;均获随访,随访时间 12~26 个月,中位数 18 个月。恒古骨伤愈合剂组,术后患肢肿胀消退时间、瘀斑消失时间及骨折愈合时间均短于桃红四物汤组[(15.03±2.29)d, (18.52±3.51)d,  $t=-4.722, P=0.000$ ; (19.09±2.96)d, (24.09±3.23)d,  $t=-6.497, P=0.000$ ; (22.47±3.32)周, (26.79±2.89)周,  $t=-5.597, P=0.000$ ]。服药前,2 组患者患肢疼痛 VAS 评分比较,差异无统计学意义( $t=0.995, P=0.324$ );服药 4 周后,2 组患者患肢疼痛 VAS 评分均较服药前降低[(7.28±0.77)分, (2.75±0.76)分,  $t=26.070, P=0.000$ ; (7.06±0.99)分, (3.18±0.85)分,  $t=17.913, P=0.000$ ],且恒古骨伤愈合剂组患肢疼痛 VAS 评分低于桃红四物汤组( $t=-2.160, P=0.035$ )。服药前,2 组患者血清 ALP、BGP、P I CP 含量比较,组间差异均无统计学意义( $t=-0.344, P=0.732$ ;  $t=0.653, P=0.561$ ;  $t=0.283, P=0.778$ );服药 4 周后,2 组患者血清 ALP、BGP 含量较服药前增加、P I CP 含量较服药前降低[恒古骨伤愈合剂组:(74.88±6.43)单位·L<sup>-1</sup>, (128.91±10.10)单位·L<sup>-1</sup>,  $t=-26.581, P=0.000$ ; (2.26±0.39)μg·L<sup>-1</sup>, (3.76±0.50)μg·L<sup>-1</sup>,  $t=-11.789, P=0.000$ ; (121.06±10.49)μg·L<sup>-1</sup>, (67.13±6.23)μg·L<sup>-1</sup>,  $t=23.366, P=0.000$ ;桃红四物汤组:(75.45±7.12)单位·L<sup>-1</sup>, (112.33±7.86)单位·L<sup>-1</sup>,  $t=-20.542, P=0.000$ ; (2.20±0.37)μg·L<sup>-1</sup>, (3.15±0.49)μg·L<sup>-1</sup>,  $t=-9.010, P=0.000$ ; (120.27±11.90)μg·L<sup>-1</sup>, (77.33±7.74)μg·L<sup>-1</sup>,  $t=16.951, P=0.000$ ],且恒古骨伤愈合剂组血清 ALP、BGP 含量高于桃红四物汤组( $t=7.395, P=0.000$ ;  $t=4.987, P=0.000$ )、P I CP 含量低于桃红四物汤组( $t=-5.844, P=0.000$ )。术后 12 个月参照上述疗效评价标准,恒古骨伤愈合剂组优 19 例、良 11 例、可 2 例,桃红四物汤组优 16 例、良 9 例、可 8 例,恒古骨伤愈合剂组的综合疗效优于桃红四物汤组( $Z=-6.377, P=0.000$ )。**结论:**恒古骨伤愈合剂用于胫骨中下段骨折的术后治疗,可缓解患肢疼痛,促进术后患肢肿胀消退、瘀斑消失及骨折愈合,综合疗效优于桃红四物汤;其作用机制可能与提高患者血清中 ALP、BGP 含量、降低血清中 P I CP 含量,调节骨代谢有关。

**关键词** 胫骨骨折;恒古骨伤愈合剂;桃红四物汤;骨折愈合;手术后并发症;碱性磷酸酶;骨钙素;I 型前胶原羧基末端前肽

## Application of Osteoking to patients who received surgery for treatment of middle-lower tibial fractures and its mechanism of action

HE Bangjian, MAO Qiang, HUA Jiang, TONG Peijian

Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

**ABSTRACT Objective:** To explore the applied values and mechanism of action of Osteoking (OK) in patients who received surgery for treatment of middle-lower tibial fractures. **Methods:** Sixty-five patients with middle-lower tibial fractures were selected and randomly divided into OK group (32 cases) and Taohong Siwu Tang (桃红四物汤, THSWT) group (33 cases). The patients in the 2 groups were treated with minimally invasive percutaneous locking compression plate internal fixation by the same group of surgeons. From postoperative day 1, the patients in OK group were treated with oral application of OK, once every 2 days for consecutive 4 weeks, 25 mL at a time; while the patients in THSWT group were treated with oral application of THSWT, one dose a day in the morning and evening respectively for consecutive 4 weeks. The postoperative swelling subsidence time, ecchymoses extinction time and fracture healing time of affected limbs were recorded.

The affected limb pain was evaluated by using visual analogue scale (VAS) and the serum contents of alkaline phosphatase (ALP), bone gla-protein (BGP) and carboxy terminal propeptide of type I procollagen (P I CP) were detected before medication and after 4-week medication respectively. The total clinical curative effects were evaluated according to Johner-Wruhs therapeutic effect evaluation standard of tibial fracture at 12 months after surgery. **Results:** The surgeries and postoperative treatments were finished successfully in all patients, and all patients in the 2 groups were followed up for 12-26 months with a median of 18 months. The postoperative swelling subsidence time, ecchymoses extinction time and fracture healing time of affected limbs were shorter in OK group compared to THSWT group (15.03  $\pm$  2.29 vs 18.52  $\pm$  3.51 days,  $t = -4.722$ ,  $P = 0.000$ ; 19.09  $\pm$  2.96 vs 24.09  $\pm$  3.23 days,  $t = -6.497$ ,  $P = 0.000$ ; 22.47  $\pm$  3.32 vs 26.79  $\pm$  2.89 weeks,  $t = -5.597$ ,  $P = 0.000$ ). There was no statistical difference in pain VAS scores between the 2 groups before medication ( $t = 0.995$ ,  $P = 0.324$ ). The pain VAS scores decreased after 4-week medication compared to pre-medication in the 2 groups (7.28  $\pm$  0.77 vs 2.75  $\pm$  0.76 points,  $t = 26.070$ ,  $P = 0.000$ ; 7.06  $\pm$  0.99 vs 3.18  $\pm$  0.85 points,  $t = 17.913$ ,  $P = 0.000$ ), and was lower in OK group compared to THSWT group ( $t = -2.160$ ,  $P = 0.035$ ). There was no statistical difference in serum contents of ALP, BGP and P I CP between the 2 groups before medication ( $t = -0.344$ ,  $P = 0.732$ ;  $t = 0.653$ ,  $P = 0.561$ ;  $t = 0.283$ ,  $P = 0.778$ ). The serum contents of ALP and BGP increased, while the serum content of P I CP decreased after 4-week medication compared to pre-medication (OK group: 74.88  $\pm$  6.43 vs 128.91  $\pm$  10.10 unit/L,  $t = -26.581$ ,  $P = 0.000$ ; 2.26  $\pm$  0.39 vs 3.76  $\pm$  0.50  $\mu\text{g/L}$ ,  $t = -11.789$ ,  $P = 0.000$ ; 121.06  $\pm$  10.49 vs 67.13  $\pm$  6.23  $\mu\text{g/L}$ ,  $t = 23.366$ ,  $P = 0.000$ ; THSWT group: 75.45  $\pm$  7.12 vs 112.33  $\pm$  7.86 unit/L,  $t = -20.542$ ,  $P = 0.000$ ; 2.20  $\pm$  0.37 vs 3.15  $\pm$  0.49  $\mu\text{g/L}$ ,  $t = -9.010$ ,  $P = 0.000$ ; 120.27  $\pm$  11.90 vs 77.33  $\pm$  7.74  $\mu\text{g/L}$ ,  $t = 16.951$ ,  $P = 0.000$ ), and the serum contents of ALP and BGP were higher and the serum content of P I CP was lower in OK group compared to THSWT group ( $t = 7.395$ ,  $P = 0.000$ ;  $t = 4.987$ ,  $P = 0.000$ ;  $t = -5.844$ ,  $P = 0.000$ ). The total clinical curative effects were evaluated according to Johner-Wruhs therapeutic effect evaluation standard of tibial fracture at 12 months after surgery. Nineteen patients obtained an excellent result, 11 good and 2 fair in OK group; while 16 patients obtained an excellent result, 9 good and 8 fair in THSWT group. The OK group surpassed the THSWT group in total clinical curative effects ( $Z = -6.377$ ,  $P = 0.000$ ). **Conclusion:** OK can relieve the pain and promote swelling subsidence, ecchymoses extinction and fracture healing in patients who received surgery for treatment of middle-lower tibial fractures, and its clinical curative effects is better than that of THSWT. Its mechanisms of action may be that it can regulate the bone metabolism through increasing the serum contents of ALP and BGP and decreasing the serum content of P I CP.

**Keywords** tibial fractures; osteoking; Taohong Siwu Decoction; fracture healing; postoperative complications; alkaline phosphatase; osteocalcin; carboxy terminal propeptide of type I procollagen

胫骨骨折是临床常见的长骨骨折之一,瑞士骨折登记系统资料显示胫骨骨折每年的发生率为每 10 万人 57.1 例,其中胫骨下段骨折发生率为每 10 万人 9.1 例,约占胫骨骨折的 15.9%<sup>[1]</sup>。胫骨中下段骨折多为暴力损伤所致,骨折多不稳定,手术为主要治疗方法。虽然目前胫骨中下段骨折采用的髓内钉内固定和经皮钢板内固定等均属微创手术,但仍存在术后并发患肢肿胀、骨折延迟愈合或不愈合等问题<sup>[2]</sup>。因此,胫骨中下段骨折的术后处理,是治疗此类损伤目前亟需解决的问题。恒古骨伤愈合剂是根据彝族古方研制而成的中成药复方制剂,具有活血益气、补肝肾、接骨续筋、消肿止痛、促进骨折愈合的功效,目前已被应用于骨折的治疗<sup>[3]</sup>。为探讨恒古骨伤愈合剂在胫骨中下段骨折术后的应用价值及作用机制,2016 年 1 月至 2017 年 10 月,笔者对微创经皮锁定加压钢板内固定术治疗的 65 例胫骨中下段骨折患者,术后

分别采用恒古骨伤愈合剂和桃红四物汤治疗,对 2 种方法的疗效进行了比较,并对其作用机制进行了探讨,现报告如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 胫骨中下段骨折患者 65 例,均为浙江省中医院住院患者。男 47 例,女 18 例;年龄 26 ~ 62 岁,中位数 40 岁;左侧 35 例,右侧 30 例。骨折 AO 分型<sup>[4]</sup>: A 型 30 例, B 型 24 例, C 型 11 例。致伤原因: 交通事故伤 31 例, 扭伤 15 例, 运动损伤 19 例。受伤至手术时间 3 ~ 10 d, 中位数 6 d。本研究方案经浙江省中医院医学伦理委员会审查通过。

**1.2 纳入标准** ①年龄 20 ~ 65 岁;②小腿中下段肿胀疼痛、痛有定处, X 线片显示胫骨中下段骨折, 舌唇青紫, 脉细或涩, 中医辨证为气滞血瘀证<sup>[5]</sup>;③对本研究方案知情同意, 并签署知情同意书。

**1.3 排除标准** ①病理性骨折者;②合并严重的呼

吸、循环系统疾病或肝、肾功能障碍者;③合并软组织感染者;④近 1 个月内应用过骨肽、双膦酸盐或激素类药物者;⑤有精神疾病病史或青光眼病史者;⑥有药物过敏史者;⑦妊娠或哺乳期妇女;⑧正在参与其他临床试验者。

**1.4 退出标准** 失访或因其他原因主动退出者。

## 2 方 法

**2.1 分组方法** 65 例患者按入组顺序依据随机数字表分为 2 组,恒古骨伤愈合剂组 32 例、桃红四物汤组 33 例。2 组患者基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性(表 1)。

**2.2 治疗方法** 2 组患者均采用微创经皮锁定加压钢板内固定手术治疗,手术均由同一组医生完成。术后抬高患肢,预防感染和血栓形成。术后第 1 天开始,恒古骨伤愈合剂组患者予以恒古骨伤愈合剂(云南克雷斯制药股份有限公司,国药准字:Z20025103)口服,每次 25 mL,每 2 日 1 次;桃红四物汤组患者予以桃红四物汤(桃仁、红花、川芎各 10 g,熟地黄、当归、白芍各 12 g)口服,每日 1 剂,每日早晚各 1 次;共服用 4 周。

**2.3 疗效评价方法** 记录术后患肢肿胀消退时间、

瘀斑消失时间及骨折愈合时间。分别于服药前和服药 4 周后,采用疼痛视觉模拟评分量表(visual analogue scale, VAS)对患肢疼痛情况进行评分;检测患者血清中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨钙素(bone gla-protein, BGP)及 I 型前胶原羧基末端前肽(carboxyterminal propeptide of type I procollagen, P I CP)含量。术后 12 个月,参照 Johner - Wruhs 胫骨骨折疗效评价标准(表 2)评价综合疗效。

**2.4 数据统计方法** 采用 SPSS22.0 统计软件处理数据,2 组患者性别、骨折 AO 分型、致伤原因的组间比较采用  $\chi^2$  检验;2 组患者年龄及术后患肢肿胀消退时间、瘀斑消失时间和骨折愈合时间的组间比较采用  $t$  检验;2 组患者服药前和服药 4 周后患肢疼痛 VAS 评分及血清 ALP、BGP、P I CP 含量的组间和组内比较均采用  $t$  检验;检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 3 结 果

65 例患者均顺利完成手术和术后治疗;均获随访,随访时间 12 ~ 26 个月,中位数 18 个月。恒古骨伤愈合剂组,术后患肢肿胀消退时间、瘀斑消失时间及骨折愈合时间均短于桃红四物汤组(表 3)。服药前,2 组患者患肢疼痛 VAS 评分比较,差异无统计学

表 1 2 组胫骨中下段骨折患者基线资料

| 组别       | 样本量<br>(例) | 性别(例)            |    | 年龄<br>( $\bar{x} \pm s$ , 岁) | 骨折 AO 分型(例)      |     |     | 致伤原因(例)          |    |     |
|----------|------------|------------------|----|------------------------------|------------------|-----|-----|------------------|----|-----|
|          |            | 男                | 女  |                              | A 型              | B 型 | C 型 | 交通事故             | 扭伤 | 运动伤 |
| 恒古骨伤愈合剂组 | 32         | 24               | 8  | 44.3 $\pm$ 9.4               | 14               | 12  | 6   | 16               | 8  | 8   |
| 桃红四物汤组   | 33         | 23               | 10 | 44.1 $\pm$ 10.2              | 16               | 12  | 5   | 15               | 7  | 11  |
| 检验统计量    |            | $\chi^2 = 0.228$ |    | $t = 0.091$                  | $\chi^2 = 0.209$ |     |     | $\chi^2 = 0.557$ |    |     |
| P 值      |            | 0.633            |    | 0.928                        | 0.901            |     |     | 0.757            |    |     |

表 2 Johner - Wruhs 胫骨骨折疗效评价标准<sup>[6]</sup>

| 项目         | 评价标准     |           |            |         |
|------------|----------|-----------|------------|---------|
|            | 优        | 良         | 可          | 差       |
| 骨不连、骨髓炎、截肢 | 无        | 无         | 无          | 有       |
| 血管、神经损伤    | 无        | 轻度        | 中度         | 重度      |
| 畸形         |          |           |            |         |
| 内翻或外翻      | 无        | 2° ~ 5°   | 6° ~ 10°   | > 10°   |
| 前倾或反屈      | 0° ~ 5°  | 6° ~ 10°  | 11° ~ 20°  | > 20°   |
| 旋转         | 0° ~ 5°  | 6° ~ 10°  | 11° ~ 20°  | > 20°   |
| 短缩         | 0 ~ 5 mm | 6 ~ 10 mm | 11 ~ 20 mm | > 20 mm |
| 行走能力       |          |           |            |         |
| 膝关节        | 正常       | > 80%     | 75% ~ 80%  | < 75%   |
| 踝关节        | 正常       | > 75%     | 50% ~ 75%  | < 50%   |
| 距下关节       | > 75%    | 50% ~ 75% | < 50%      |         |
| 疼痛         | 无        | 有时        | 中等         | 严重      |
| 步态         | 正常       | 正常        | 轻微跛行       | 明显跛行    |
| 剧烈活动       | 能        | 受限        | 严重受限       | 不能      |

意义( $t=0.995, P=0.324$ );服药 4 周后,2 组患者患肢疼痛 VAS 评分均较服药前降低[( $7.28 \pm 0.77$ )分, ( $2.75 \pm 0.76$ )分,  $t=26.070, P=0.000$ ; ( $7.06 \pm 0.99$ )分, ( $3.18 \pm 0.85$ )分,  $t=17.913, P=0.000$ ],且恒古骨伤愈合剂组患肢疼痛 VAS 评分低于桃红四物汤组( $t=-2.160, P=0.035$ )。服药前,2 组患者血清 ALP、BGP、P I CP 含量比较,组间差异均无统计学意义;服药 4 周后,2 组患者血清 ALP、BGP 含量较服药前增加、P I CP 含量较服药前降低(恒古骨伤愈合

剂组: $t=-26.581, P=0.000, t=-11.789, P=0.000, t=23.366, P=0.000$ ;桃红四物汤组: $t=-20.542, P=0.000, t=-9.010, P=0.000, t=16.951, P=0.000$ ),且恒古骨伤愈合剂组血清 ALP、BGP 含量高于桃红四物汤组、P I CP 含量低于桃红四物汤组(表 4)。术后 12 个月参照上述疗效评价标准,恒古骨伤愈合剂组优 19 例、良 11 例、可 2 例,桃红四物汤组优 16 例、良 9 例、可 8 例,恒古骨伤愈合剂组的综合疗效优于桃红四物汤组( $Z=-6.377, P=0.000$ )。

表 3 2 组胫骨中下段骨折患者术后患肢肿胀消退、瘀斑消失及骨折愈合时间

| 组别      | 样本量<br>(例) | 肿胀消退时间<br>( $\bar{x} \pm s, d$ ) | 瘀斑消失时间<br>( $\bar{x} \pm s, d$ ) | 骨折愈合时间<br>( $\bar{x} \pm s, 周$ ) |
|---------|------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 恒古骨伤愈合剂 | 32         | $15.03 \pm 2.29$                 | $19.09 \pm 2.96$                 | $22.47 \pm 3.32$                 |
| 桃红四物汤组  | 33         | $18.52 \pm 3.51$                 | $24.09 \pm 3.23$                 | $26.79 \pm 2.89$                 |
| $t$ 值   |            | -4.722                           | -6.497                           | -5.597                           |
| $P$ 值   |            | 0.000                            | 0.000                            | 0.000                            |

表 4 2 组胫骨中下段骨折患者服药前和服药 4 周后血清 ALP、BGP 和 P I CP 含量

| 组别      | 样本量<br>(例) | ALP 含量<br>( $\bar{x} \pm s, 单位 \cdot L^{-1}$ ) |                    | BGP 含量<br>( $\bar{x} \pm s, \mu g \cdot L^{-1}$ ) |                 | PICP 含量<br>( $\bar{x} \pm s, \mu g \cdot L^{-1}$ ) |                  |
|---------|------------|--|--------------------|---|-----------------|--|------------------|
|         |            | 服药前  | 服药 4 周后            | 服药前   | 服药 4 周后         | 服药前  | 服药 4 周后          |
| 恒古骨伤愈合剂 | 32         | $74.88 \pm 6.43$                               | $128.91 \pm 10.10$ | $2.26 \pm 0.39$                                   | $3.76 \pm 0.50$ | $121.06 \pm 10.49$                                 | $67.13 \pm 6.23$ |
| 桃红四物汤组  | 33         | $75.45 \pm 7.12$                               | $112.33 \pm 7.86$  | $2.20 \pm 0.37$                                   | $3.15 \pm 0.49$ | $120.27 \pm 11.90$                                 | $77.33 \pm 7.74$ |
| $t$ 值   |            | -0.344   | 7.395              | 0.653   | 4.987           | 0.283  | -5.844           |
| $P$ 值   |            | 0.732  | 0.000              | 0.561   | 0.000           | 0.778  | 0.000            |

ALP:碱性磷酸酶;BGP:骨钙素;P I CP: I 型前胶原羧基末端前肽

#### 4 讨 论

胫骨中下段骨折多由高能量损伤所致,加之局部解剖结构的特殊性,术后易并发感染、骨折延迟愈合或不愈合等<sup>[7-11]</sup>。因此,如何减少术后并发症的发生是胫骨中下段骨折治疗的重点。

骨折愈合机制复杂,与多种因素有关,骨代谢相关血清指标可反映骨折的愈合情况<sup>[12]</sup>。ALP 是成骨细胞合成、骨形成所必需的酶,其活性可间接反映成骨细胞活性和骨重建的活跃性,是骨折愈合的重要临床观察指标<sup>[13]</sup>。BGP 也是评估骨转换率及骨形成的特异性指标,是参与骨细胞合成的非胶原蛋白,骨钙素值越高、骨转换率越快、骨折愈合越快<sup>[14]</sup>。研究表明 BGP 能够有效刺激具有分化潜能的间充质细胞分化形成软骨和骨,提高成骨细胞分化能力<sup>[15]</sup>。P I CP 是骨组织中唯一的胶原,占骨基质的 90% 以上,血清 P I CP 水平也是反映成骨细胞活性和骨形成及 I 型胶原合成速率的特异性指标<sup>[16]</sup>。

中医学认为骨折术后患者筋脉气血受损,离经之

血溢于脉外,阻塞经脉,血不活则瘀不能散,进而影响骨折端的生长,治疗当以活血化瘀为主,并应注重接骨续筋<sup>[17-19]</sup>。桃红四物汤是伤科圣方,具有补血活血、止痛消肿、化瘀生新之功效,具有促进骨折愈合的作用<sup>[20]</sup>,在骨折的临床治疗中应用广泛。恒古骨伤愈合剂主要组成药物有黄芪、人参、红花、三七、杜仲、鳖甲、陈皮、钻地风、洋金花等,具有活血益气、补肝肾、接骨续筋、消肿止痛、促进骨折愈合的作用,且为口服液剂型的成药,服用较为方便。

本研究结果表明,恒古骨伤愈合剂用于胫骨中下段骨折的术后治疗,可缓解患肢疼痛,促进术后患肢肿胀消退、瘀斑消失及骨折愈合,综合疗效优于桃红四物汤;其作用机制可能与提高患者血清中 ALP、BGP 含量、降低血清中 PICP 含量,调节骨代谢有关。

#### 参考文献

- [1] WENNERGREN D, BERGDAHL C, EKELUND J. Epidemiology and incidence of tibia fractures in the Swedish Fracture Register[J]. Injury, 2018, 49(11): 2068-2074.

(下转第 21 页)