

益肾活血方口服治疗胫骨下段骨折术后骨折不愈合

盛红枫, 张培祥, 张魁, 陆建伟

(浙江省立同德医院, 浙江 杭州 310012)

摘要 **目的:**观察自拟益肾活血方口服治疗胫骨下段骨折术后骨折不愈合的临床疗效。**方法:**2012 年 1 月至 2016 年 12 月, 采用自拟益肾活血方口服治疗胫骨下段骨折术后骨折不愈合患者 30 例, 男 14 例、女 16 例。年龄 31 ~ 63 岁, 中位数 43 岁。横断形骨折 10 例, 斜形骨折 6 例, 粉碎性骨折 14 例。所有患者首次治疗时均行切开复位解剖钢板内固定术。病程 9 ~ 14 个月, 中位数 10 个月。观察患者治疗前后骨密度 (bone mineral density, BMD)、血清骨钙素 (bone gla protein, BGP)、血清骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)、血清 I 型胶原 N 末端肽 (N-terminal telopeptide, NTX) 及血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (tartrate resistant acid phosphatase 5b, TRACP5b) 变化情况, 并于治疗开始后 6 个月参照《中医骨伤学》中骨折愈合的疗效标准评价疗效。**结果:**治疗开始后 1、3、6 个月 BMD 分别由治疗前 $(0.900 \pm 0.047) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$ 升至 $(0.919 \pm 0.042) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$ 、 $(0.952 \pm 0.041) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$ 、 $(0.964 \pm 0.046) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$, 血清 BGP 分别由治疗前 $(4.53 \pm 0.29) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 升至 $(4.77 \pm 0.31) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(4.98 \pm 0.27) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(5.06 \pm 0.33) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血清 OPG 分别由治疗前 $(5.38 \pm 0.29) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 升至 $(5.62 \pm 0.27) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(6.02 \pm 0.25) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(6.05 \pm 0.24) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血清 I 型胶原 NTX 由治疗前 $(4.38 \pm 0.30) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 升至 $(4.49 \pm 0.32) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(4.72 \pm 0.28) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(4.68 \pm 0.31) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 血清 TRACP5b 由治疗前 $(6.39 \pm 0.29) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 升至 $(6.55 \pm 0.25) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(6.72 \pm 0.17) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(6.68 \pm 0.19) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。治疗开始后 6 个月参照《中医骨伤学》中骨折愈合的疗效标准评价疗效, 临床愈合 23 例、好转 5 例、无效 2 例。**结论:**采用自拟益肾活血方口服治疗胫骨下段骨折术后骨折不愈合, 可以提高患者骨密度, 促进骨形成和骨吸收, 有利于骨折愈合, 疗效确切; 但因病例数有限, 还需进行多中心大样本前瞻性研究加以证实。

关键词 胫骨骨折; 骨折, 不愈合; 益肾活血方; 骨密度; 骨钙素; 骨保护素; I 型胶原 N 末端肽; 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b

胫骨下段骨折术后骨折不愈合是外科术后常见病, 其形成原因较为复杂。中医学认为肾精充盈, 骨髓自生, 骨之不生责之于肾。而现在医学认为全身营养不良, 维生素缺乏, 骨折端移位或断端间隙过大, 骨折端周围组织损伤严重, 感染、手术造成局部血运障碍等是骨折不愈合的主要原因^[1]。目前关于骨折不愈合的发病机制尚未完全明确, 但学术界已逐步认识到其发生是多因素互相作用的结果。2012 年 1 月至 2016 年 12 月, 我们采用自拟益肾活血方口服治疗胫骨下段骨折术后骨折不愈合患者 30 例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组 30 例均为浙江省立同德医院的门诊患者, 男 14 例、女 16 例。年龄 31 ~ 63 岁, 中位数 43 岁。均为胫骨下段骨折钢板内固定术后萎缩性骨折不愈合患者。骨折分型: 横断形骨折 10 例, 斜形骨折 6 例, 粉碎性骨折 14 例。所有患者首次治疗时均行切开复位解剖钢板内固定术。病程 9 ~ 14 个

月, 中位数 10 个月。

1.2 疗效评价标准 参照《中医骨伤学》中骨折愈合的疗效标准^[2]评价疗效。临床愈合: 局部无异常活动, X 线片显示有连续性骨痂通过骨折线, 患肢功能恢复、活动范围正常; 好转: 局部无异常活动, X 线片显示有不连续性骨痂通过骨折线, 患肢功能恢复、活动范围受限; 无效: 骨折部位压痛及叩击痛明显, X 线片显示骨折线清晰, 骨折断端无骨痂生长。

2 方法

口服自拟益肾活血方, 其药物组成: 续断 10 g, 毛姜 15 g, 党参 15 g, 生黄芪 10 g, 炒白术 12 g, 怀山药 12 g, 煅自然铜 6 g, 土鳖虫 9 g, 桑寄生 15 g, 炒杜仲 15 g, 合欢皮 15 g, 全当归 12 g, 甘草 5 g。每日 1 剂, 水煎取汁 200 mL, 早晚 2 次温服, 连续口服 3 个月。

3 结果

治疗开始后 1、3、6 个月骨密度 (bone mineral density, BMD) 分别由治疗前 $(0.900 \pm 0.047) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$ 升至 $(0.919 \pm 0.042) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$ 、 $(0.952 \pm 0.041) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$ 、 $(0.964 \pm 0.046) \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$ (图 1), 血清骨钙素 (bone gla

protein, BGP) 分别由治疗前 (4.53 ± 0.29) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 升至 (4.77 ± 0.31) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(4.98 ± 0.27) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(5.06 ± 0.33) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (图 2), 血清骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 分别由治疗前 (5.38 ± 0.29) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 升至 (5.62 ± 0.27) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(6.02 ± 0.25) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(6.05 ± 0.24) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (图 3), 血清 I 型胶原 N 末端肽 (N-terminal telopeptide, NTX) 由治疗前 (4.38 ± 0.30) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 升至 (4.49 ± 0.32) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(4.72 ± 0.28) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(4.68 ± 0.31) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (图 4), 血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (tartrate resistant acid phosphatase 5b, TRACP5b) 由治疗前 (6.39 ± 0.29) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 升至 (6.55 ± 0.25) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(6.72 ± 0.17) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(6.68 ± 0.19) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (图 5)。治疗开始后 6 个月, 采用上述疗效标准评价疗效, 本组临床愈合 23 例、好转 5 例、无效 2 例。

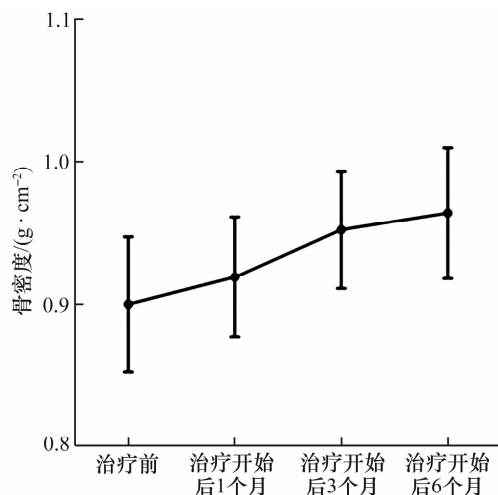


图 1 治疗前后骨密度变化情况

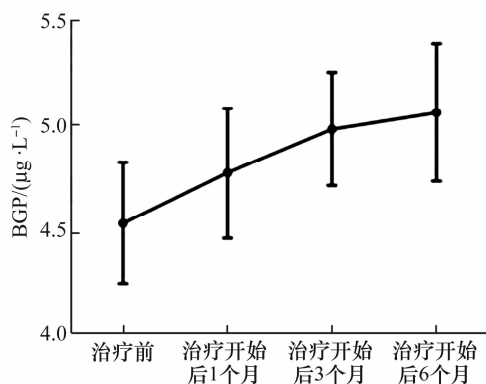


图 2 治疗前后血清骨钙素变化情况

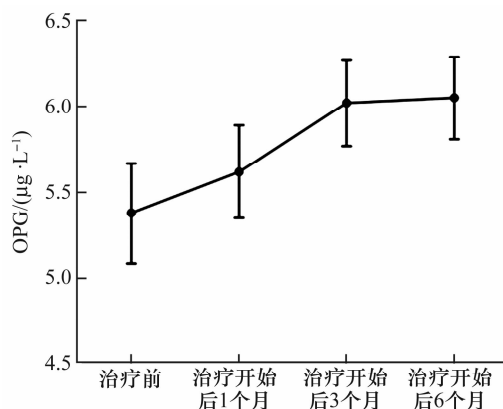


图 3 治疗前后血清骨保护素变化情况

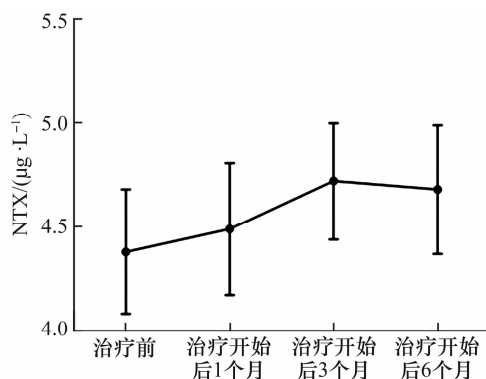


图 4 治疗前后血清 I 型胶原 N 末端肽变化情况

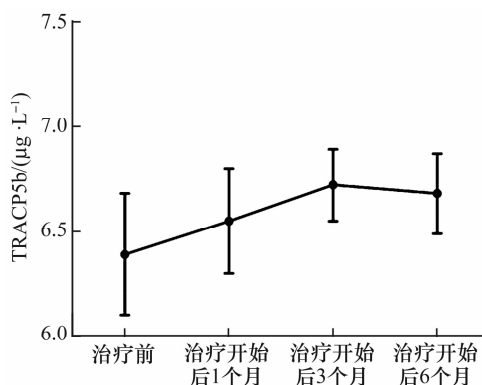


图 5 治疗前后血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 变化情况

生的最根本原因是骨折后引起骨代谢失常, 骨形成水平过低或骨形成水平低于骨吸收水平。因此, 笔者认为临床上治疗骨折不愈合时, 可以从调节骨代谢水平和提高骨吸收能力入手。目前治疗骨折不愈合的方法包括植骨和固定、物理治疗、低强度脉冲式超声波、体外冲击波治疗、局部注射等, 但其疗效不一^[1]。而中医中药在治疗该病中逐步显示出其独特的优势。

BMD 是评估药物治疗骨折和骨折不愈合效果的可靠指标, 也是评估骨代谢中骨矿化的可靠指标, 同时也是诊断骨质疏松的金标准^[5-6]。骨代谢生化指标可以提高判断 BMD 变化的准确性^[7]。骨代谢的评

4 讨论

骨折不愈合又称骨不连, 指骨折后半年以上没有愈合, 且无进一步愈合倾向已有 3 个月^[3-4]。临床上以胫骨下段骨折术后并发骨折不愈合尤为常见, 其发

估包括了骨形成与骨吸收,其中 BGP 与 OPG 是反映骨形成的指标,而 NTX 与 TRACP 5b 是反应骨吸收的指标^[8]。BGP 又称骨 γ -羧谷氨酸包含蛋白,由骨细胞合成分泌,因此通过测定血清 BGP 水平可以了解骨细胞活动的状况。若骨折后,患者血清 BGP 水平升高,则表明骨损伤部位在愈合。血清 BGP 可作为评估骨形成以及骨转换率的重要指标^[9]。OPG 表达的蛋白能明显抑制破骨细胞的形成,并引起 BMD 升高,可调节成骨细胞与破骨细胞之间的平衡^[10-11]。OPG 作为一种负性调节因子可以参与骨代谢的调控,起到保护骨的作用。TRACP5b 主要由破骨细胞释放,检测血清中 TRACP5b 的水平可以反映体内破骨细胞活性和骨吸收状态^[12]。NTX 和 I 型胶原交联羧基末端肽(carboxy terminal telopeptides, CTX)可作为骨吸收的特异指标^[13],是目前常用的生化标志物。与 CTX 相比,测定 I 型胶原 NTX 水平具有较高的特异性。此外,二者均可从尿和血中测出,但血清 CTX 水平受饮食影响较大,取样时必须禁食,而 NTX 则不受饮食影响^[14]。林坚平等^[15]研究证实,骨缺损后骨吸收会增强,并认为 TRACP5b 和 NTX 的变化能反映骨折愈合的早期进程,临床可以观察二者的变化来监测骨折愈合过程。

《医经精义》曰:“肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者肾之所合也;髓者精之所生也,精足则髓足。髓在骨内,髓足则骨强。”骨折术后血逸脉外,可致气血瘀阻,瘀血阻滞引发气滞不行,久而耗伤机体,又因出血耗气、外力伤筋等因素,故而患者术后多为本虚标实,瘀血为标。“瘀不去则骨不能接也”,是指瘀血内留阻滞而不能化生新血,筋络不通,气血濡养失职,致使骨折难以愈合^[16-18]。根据中医“益肾活血”治法理论,临床上我们自拟益肾活血方口服治疗胫骨下段骨折术后骨折不愈合。方中生黄芪、党参、炒白术甘温益气升阳,益气建中;怀山药、全当归益阴血,续断、桑寄生、炒杜仲补肝肾,强筋骨;土鳖虫、毛姜补肾强骨,续伤活血;煅自然铜、合欢皮散瘀接骨、止痛;甘草甘温和药;全方共奏补益肝肾、强筋续骨、活血化瘀的功效。

本组患者治疗结果显示,采用自拟益肾活血方口服治疗胫骨下段骨折术后骨折不愈合,可以提高患者骨密度,促进骨形成和骨吸收,有利于骨折愈合,疗效确切;但因病例数有限,还需进行多中心大样本前瞻性研究加以证实。

5 参考文献

- [1] 魏均强,张伯勋,陈华,等. 萎缩性骨折不愈合的研究新进展[J]. 中国骨伤,2012,25(12):1053-1056.
- [2] 张安桢. 中医骨伤学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2009:13-14.
- [3] 吴启顺,刘亮,栗树伟,等. 锁定接骨板治疗长骨骨折术后骨不愈合的疗效分析[J]. 中华创伤骨科杂志,2016,18(4):355-358.
- [4] HAVERSTOCK BD,MANDRACCHIA VJ. Cigarette smoking and bone healing:implications in foot and ankle surgery[J]. J Foot Ankle Surg,1998,37(1):69-74.
- [5] ZHOU D,DENG YN,LIU L,et al. Effect of kidney-reinforcing and marrow-beneficial Chinese medicine on bone metabolism-related factors following spinal cord injury in rats[J]. Exp Ther Med,2016,12(1):485-491.
- [6] RUFUS P,MOHAMED N,SHUID AN. Beneficial effects of traditional Chinese medicine on the treatment of osteoporosis on ovariectomised rat models[J]. Curr Drug Targets,2013,14(14):1689-1693.
- [7] QU ZG,GUO SN,FANG GJ,et al. AKT pathway affects bone regeneration in nonunion treated with umbilical Cord-Derived mesenchymal stem cells[J]. Cell Biochem Biophys,2015,71(3):1543-1551.
- [8] ZHANG YY,FENG EY,XU Y,et al. Serum Sema4D levels are associated with lumbar spine bone mineral density and bone turnover markers in patients with postmenopausal osteoporosis[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(9):16352-16357.
- [9] FUSARO M,GALLIENI M,AGHI A,et al. Cigarette smoking is associated with decreased Bone Gla-protein (BGP) levels in hemodialysis patients[J]. Curr Vasc Pharmacol,2017,doi:10.2174/1570161115666170919182421
- [10] THIRUNAVUKKARASU K,MILES RR,HALLADAY DL,et al. Stimulation of osteoprotegerin (OPG) gene expression by transforming growth factor-beta (TGF-beta). Mapping of the OPG promoter region that mediates TGF-beta effects[J]. J Biol Chem,2001,276(39):36241-36250.
- [11] VEZZANI G,QUARTESAN S,CANCELLARA PA,et al. Hyperbaric Oxygen therapy modulates serum OPG/RANKL in femoral head necrosis patients[J]. J Enzyme Inhib Med Chem,2017,32(1):707-711.
- [12] NWOSU LN,ALLEN M,WYATT L,et al. Pain prediction by serum biomarkers of bone turnover in People with knee osteoarthritis:an observational study of TRAcP5b and cathepsin K in OA[J]. Osteoarthritis Cartilage,2017,25(6):858-865.

(上接第 62 页)

- [13] WATTS NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling[J]. Clin Chem, 1999, 45(2): 1359 – 68.
- [14] 石磊, 薛庆云. 骨代谢指标和骨密度在骨折后变化意义的评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(5): 377 – 381.
- [15] 林坚平, 沈宁江, 史占军, 等. NTX 在兔实验性骨不连早期诊断中的作用[J]. 实用骨科杂志, 2015, 21(9): 812 – 816.
- [16] 苏志伟, 郑志永, 金军. 补肾方治疗创伤骨折后骨质疏松

症的临床观察[J]. 河北中医, 2010, 32(10): 1466 – 1467, 1502.

- [17] 王少君, 李艳, 刘红, 等. 中医理论对骨质疏松症发病机制的认识[J]. 世界中医药, 2013, 8(9): 1044 – 1048.
- [18] 陈迪坤, 徐展望. 经皮椎体成形术联合中药治疗骨质疏松性胸腰椎压缩骨折临床观察[J]. 西部中医药, 2013, 26(11): 93 – 95.

(2017-08-27 收稿 2017-10-24 修回)