

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.07.013

强骨胶囊对老年股骨头近段骨折延迟愈合患者血清 BMP-2 及 IGF-1 水平的影响 *

宋敬锋 梁春雨[△] 刘 昊 张 岩 孙晓新 白卫飞

(华北理工大学附属医院 骨科 河北 唐山 063000)

摘要 目的:探究强骨胶囊对老年股骨头近段骨折延迟愈合患者血清骨形态发生蛋白-2(BMP-2)及胰岛素生长因子-1(IGF-1)水平的影响。**方法:**选择我院收治的股骨近端骨折延迟愈合的老年患者41例,随机分为实验组及对照组。对照组19例予钙片;实验组22例予强骨胶囊。对比两组的临床疗效及治疗前后血清BMP-2及IGF-1水平的改变。**结果:**实验组总有效率(95.5%)高于对照组(78.9%),差异具备统计学意义($P<0.05$)。两组血清BMP-2及IGF-1水平均较治疗前显著升高($P<0.05$),且实验组血清BMP-2和IGF-1水平较对照组高($P<0.05$)。治疗后,两组血浆粘度均下降、骨密度值(BMD)均升高($P<0.05$);与对照组相较,实验组血浆粘度降低、BMD较高($P<0.05$)。**结论:**强骨胶囊能够有效改善老年股骨头近段骨折延迟愈合,促进骨折断端的愈合,推测其机制与增加患者血清BMP-2及IGF-1水平有关。

关键词:强骨胶囊;股骨近端骨折;骨折延迟愈合;骨形态发生蛋白-2;胰岛素生长因子-1

中图分类号:R683 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)07-1255-04

Effect of Strong Bone Capsule on the Serum BMP-2 and IGF-1 Levels of Delayed Fracture Healing in Elderly Patients with Femoral Head Fracture

SONG Jing-feng, LIANG Chun-yu[△], LIU Hao, ZHANG Yan, SUN Xiao-xin, BAI Wei-fei

(Department of orthopedics, the Affiliated Hospital of North China University of Science & technology, Hebei, Tangshan, 063000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of strong bone capsule on the serum BMP-2 and IGF-1 levels of delayed fracture healing in elderly patients with femoral head fracture. **Methods:** 41 cases of delayed fracture healing in elderly patients with femoral head fracture from our hospital were selected and randomly divided into the control group and the experimental group. 19 cases in the control group were treated by Calcium tablet and 22 cases in the experiment group were treated by strong bone capsule. The clinical efficacy and serum levels of BMP-2 and IGF-1 levels before and after treatment were compared between two groups. **Results:** The total effective rate of the experimental group (95.5%) was higher than that of the control group (78.9%) ($P<0.05$). The serum bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) and insulin 1 growth factor (IGF-1) levels were higher in both groups after treatment than those before treatment ($P<0.05$), which were significantly higher in the experimental group than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the plasma viscosity of both groups were decreased ($P<0.05$), and the bone density (BMD) increased ($P<0.05$). Compared with the control group, the plasma viscosity was lower ($P<0.05$), and the bone density (BMD) was higher ($P<0.05$). **Conclusion:** Strong bone capsule could effectively improve the delayed healing of proximal femoral fractures in elderly patients, and promote the healing of fracture healing. It is speculated that the mechanism might be related to the increase of serum BMP-2 and IGF-1 levels.

Key words: Strong bone capsule; Proximal femoral fractures; Fracture healing; BMP-2; IGF-1

Chinese Library Classification(CLC): R683 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)07-1255-04

前言

股骨近端骨折常见于老年人,因为老年人常存在骨质疏松及骨密度降低等状况,同时肌肉强度的降低^[1]。对老年人股骨近端骨折多采用内固定切开复位以达到功能复位的目的,但由于老年人常合并有其他系统的疾病,长期卧床或因感染等因素会造成骨折的延迟愈合^[2]。骨折的延迟愈合指在治疗后4个月内骨折端仍不能愈合。老年人股骨骨折的病死亡率可高至15%

~20%^[3]。因此,对于股骨近端骨折的老年人患者,应该谨防骨折延迟愈合的发生。强骨胶囊属于中医制剂,能够有效增加患者的骨密度,促进骨形成,并具有抗炎镇痛的作用^[4,5]。本实验通过观察强骨胶囊治疗老年股骨头近端骨折延迟愈合的临床疗效及对BMP-2、IGF-1水平的影响,旨在探究强骨胶囊对老年股骨头近端骨折延迟愈合患者治疗中的作用及可能机制。

1 资料与方法

* 基金项目:河北省自然科学基金项目(200205)

作者简介:宋敬锋(1974-),男,硕士,主治医师,研究方向:骨与关节疾病的基础与临床研究,电话:13931580508

△ 通讯作者:梁春雨(1972-),男,硕士,主任医师,研究方向:骨与关节疾病的基础与临床研究,电话:15383055918

(收稿日期:2016-08-16 接受日期:2016-08-30)

1.1 病历选择

选取我院收治的股骨近端骨折延迟愈合的老年患者 41 例,随机分成实验组和对照组。对照组 19 例,其中有男性 7 例,女性 12 例,年龄 65~75 岁,平均(69.2± 7.4)岁,其中股骨颈骨折 9 例,股骨粗隆间骨折 10 例;实验组 22 例,其中有男性 8 例,女性 14 例,年龄 68~78 岁,平均(68.9± 8.1)岁,其中股骨颈骨折 12 例,股骨粗隆间骨折 10 例。两组患者性别、年龄、病因等个人情况相比较,差异没有统计学意义($P>0.05$)。本次研究已经取得我院伦理委员会的批准,并且患者已经签署了知情同意书。所有患者经有效内固定治疗后 4 个月仍没有愈合的股骨近端骨折;断端处具有压痛与异常活动,仍有骨擦音等,X 检查显示骨折线清晰可见,骨折端看不到骨痂形成;65~80 岁间。排除内固定失败伴发感染者;糖尿病;严重心脑血管疾病;感冒发烧的患者;严重肝肾功能损害患者;药物过敏者;依从性不好者。

1.2 治疗方法

两组患者均应行营养支持治疗,禁食辛辣生冷食物,制动患肢并对患者细心护理。对照组给予碳酸钙 D3 片(惠氏制药有限公司,国药准字 H10950029)600 mg,咀嚼口服,日一次;实验组予强骨胶囊(北京岐黄制药有限公司,国药准字 Z20030007)250 mg,餐后温水口服,每次一粒每日 3 次。12 周为一个疗程。嘱两组患者空腹,于治疗前后采 5 mL 肘静脉血,将采好的血装进已有 EDTA 的抗凝采血管中,以 3000 r/min 的转速离心 10 min,将上层血清吸取后放入 EP 管中,存在 -20℃ 冰箱中保存备用。测定治疗前后 BMP-2 及 IGF-1 水平,BMD 及血浆粘度等指标。服药治疗期间,观察所有参与对象,同时记录出现的不良反应,并予对症治疗。

1.3 检测方法

采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 BMP-2

及 IGF-1 水平,BMP-2 的测定采用北京华夏远洋科技有限公司提供的试剂盒进行检测,IGF-1 选用由浙江鸿拓生物技术有限公司生产的试剂盒检测,严格按照盒上操作说明及步骤进行检测;血浆粘度选用型号为 ZL6000i 的全自动血液流变学分析仪进行测定;骨密度的检查采用由徐州亿康电子科技有限公司生产的骨密度仪对患者的股骨进行测定,并始终由同一人同一台机器进行操作。

1.4 疗效评价

根据患者局部症状、体征及 X 线检查结果分成痊愈、显效和无效三个等级。痊愈:患者的髋关节能够正常活动,活动不受限制,股骨骨折处没有压痛、纵向叩击痛或反常活动,没有骨摩擦音,X 线片显示骨折处骨折线模糊,断端出现连续骨痂,生活基本可以自理;显效:髋关节可以活动,股骨骨折端不存在压痛、纵向叩击痛以及反常活动,没有骨摩擦音,X 线片显示骨折处骨折线模糊,断端仅出现部分骨痂,基本可以生活自理;无效:患者髋关节明显受限,不能正常活动,骨折端仍具有压痛、纵向叩击痛和反常活动,存在骨摩擦音,X 线片能够见清晰骨折线,骨折端找不到形成的骨痂,生活需要有人照顾。总有效率=(痊愈+显效)/ $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

根据统计学软件 SPSS 17.0 对数据进行分析,用 " $\bar{x} \pm s$ " 来记录正态数据,采用 t 检验,以率计数资料,根据卡方检验进行检验,以 $P<0.05$ 时,则认为其差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

实验组总有效率(95.5%)高于对照组(78.9%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗后临床疗效的比较 n(%)

Table 1 Comparison of the clinical curative effect after treatment between two groups n(%)

Groups	Case	Cure	Effective	Invalid	Total effect rate
Control group	19	7(36.8)	8(42.1)	4(21.1)	15(78.9)
Experimental group	22	12(54.5)	9(40.9)	1(4.5)	21(95.5)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.2 两组患者治疗前后血浆粘度及 BMD 水平比较

经过治疗后,两组患者血浆粘度均下降,BMD 均升高($P<0$

05),差异存在有统计学意义;与对照组比较,实验组血浆粘度降低、BMD 较高($P<0.05$),差异具有统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的血浆粘度及 BMD 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the plasma viscosity and BMD levels between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	cases	Plasma viscosity(mPa·s)		BMD(g·cm ⁻³)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	19	1.8± 0.2	1.6± 0.2*	0.62± 0.1	0.63± 0.1*
Experimental group	22	1.8± 0.2	1.3± 0.1*#	0.62± 0.1	0.65± 0.1*#

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组相比,# $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment,* $P<0.05$. Compared with the control group, # $P<0.05$.

2.3 两组治疗前后血清 BMP-2 及 IGF-1 水平的比较

经过治疗后,两组的血清 BMP-2 及 IGF-1 水平均较治疗前增加($P<0.05$),差异存在有统计学意义;与对照组相比,实验

组 BMP-2 及 IGF-1 水平较高($P<0.05$),差异有统计学意义。见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 BMP-2 及 IGF-1 水平的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the serum BMP-2 and IGF-1 levels between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	cases	BMP-2(pg/mL)		IGF-1(ng/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	19	112.4 $\pm$ 12.3	134.6 $\pm$ 15.2*	212.8 $\pm$ 22.7	319.2 $\pm$ 33.2*
Experimental group	22	114.3 $\pm$ 13.4	178.4 $\pm$ 19.2*#	213.5 $\pm$ 23.1	389.3 $\pm$ 39.6*#

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组相比,# $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment,* $P<0.05$. Compared with the control group, # $P<0.05$.

3 讨论

随着年龄的增长,人体内钙质流失加速,老年人骨骼往往伴有骨质疏松、脆性增加、显微结构的异常,这是造成股骨近端易并发骨折的基础,使老年人股骨头近端骨折的发病率增加^[6]。因老年人的肌力减退及骨质疏松等自身情况,会使老年人极易摔倒而损伤股骨近端^[7]。在对股骨近端骨折进行治疗时,应行解剖复位以达至功能复位的目的,复位时要尽可能轻柔,以间接复位为主,多辅以髓内钉或锁定钢板等^[8]。当老年人的股骨因间接暴力而骨折后,应在早期对患者进行内固定的治疗,以减轻因长期卧床而导致的并发症。骨折患者一般会在 3~4 个月内痊愈,恢复相关关节的运动功能,若患者在早期的手术内固定后的 4 个月内仍没有达到骨折完全愈合的标准时,即可诊断为骨折的延迟愈合^[9]。此时经 X 线的检查能够看到股骨的骨折端骨痂减少、骨折线明显,但没有骨硬化的表现^[10]。骨折延迟愈合是骨科临床上常见的疑难杂症,可因骨折部位不当治疗或不适宜的功能锻炼而引起^[11]。骨折的延迟愈合多发生在皮质骨,可能是因为严重的创伤或骨折断端的过度移位导致的骨折部位血运欠佳^[12]。因股骨部位的周围软组织很多,当创伤造成周围组织广泛损伤时,会使股骨膜损伤导致患者局部的血运损伤^[13]。骨折端生成骨痂依赖于骨膜及其周围软组织提供的营养成分及生长因子,通过对间充质细胞进行分化成骨进行修复。当机体的生长因子供应下降导致骨质的流失,减慢成骨细胞的分化,造成骨折端的延迟愈合。

强骨胶囊主要由骨碎补总黄酮构成,这种中药制剂能够强骨止痛、活血化痰,常用于原发性骨质疏松症及骨量减少的患者^[14]。强骨胶囊能够对患者全身进行调节作用,调整激素紊乱,在抑制骨吸收的同时,又可以促进骨形成^[15]。在骨折后骨组织愈合过程中,强骨胶囊通过促进间充质细胞分化,使成骨细胞系及成软骨细胞系增多活性增强,加强成骨细胞的增殖及分化,使未愈合的骨痂厚度增加,改善股骨的结构力学,增强其承载力及抗冲击力,加强骨折断端的愈合^[16]。强骨胶囊通过调节体内多种因子的紊乱状态,达到治疗骨折延迟愈合的目的。

骨形态发生蛋白(BMPs)是一类生长因子,具备独自诱导骨组织形成的能力,是体内唯一具有这种能力的生长因子,其中骨形态发生蛋白-2(BMP-2)则是目前成骨活性最强的骨形态发生蛋白之一^[17]。在促进骨折愈合骨形成的过程中,BMP-2 在体内通过抑制某些特异性蛋白的分泌,促使成纤维细胞向成骨细胞进行分化,而成肌细胞向肥大软骨细胞进行分化、加速细胞基质钙化而起到作用^[18]。在成骨的进程中通过维持成骨细胞特有细胞表型,保持成骨细胞标志物高表达促使细胞外基质钙

化,甚至能将 BMP-2 视成破骨细胞的分化因子,能跟支持破骨细胞的其他分化因子进行直接或者间接的刺激作用,达到刺激骨细胞的分化加速骨重建。胰岛素一号增长因子(IGF-1)属于一种多肽类蛋白质,因其分子结构类似于胰岛素而得名^[19]。IGF-1 能够促进骨的合成代谢,加速多种软骨细胞的增殖分化与软骨基质的合成,刺激胶原蛋白合成增强糖胺聚酶活性,使成骨细胞碱性磷酸酶活性提升^[20]。总之,IGF-1 能促进底物磷酸化,促进体内成骨细胞增殖,调节成骨与破骨的过程,对骨组织的形成起到作用。

血液的粘滞程度会影响骨折部位的愈合,足够的血运是保证骨折愈合效果的有效因素,经治疗后患者血浆的粘度下降,保证了骨折断端能够有足够的血运,使延迟愈合的状况得到改善,增强患者 BMD 水平,加速骨折愈合。本研究结果显示,实验组治疗后总有效率(95.5%)高于对照组(78.9%),其差异有统计学意义($P<0.05$),说明经强骨胶囊治疗的患者骨折延迟愈合状况得到明显的改善与缓解,强骨胶囊能够改善骨折端的血运情况及调节体内生长因子的紊乱水平。两组患者经治疗血浆粘度下降、BMD 升高 ($P<0.05$),并且实验组的血浆粘度降低、BMD 较高($P<0.05$)。此外,两组 BMP-2 及 IGF-1 水平均增加($P<0.05$),并且实验组的 BMP-2 及 IGF-1 水平较高($P<0.05$),差异有统计学意义。提示骨折延迟愈合患者 BMP-2 及 IGF-1 水平明显下降,药物治疗后增加说明水平较高的 BMP-2 及 IGF-1 对骨折断端的愈合具有积极促进作用。延迟愈合患者中 BMP-2 及 IGF-1 水平低,提示可能是因为 BMP-2 及 IGF-1 水平的减少而造成的骨折延迟愈合。

综上,对发生骨折延迟愈合的老年患者予强骨胶囊进行治疗能够有效改善症状,加速骨折愈合及功能恢复,可能与其提高体内 BMP-2 及 IGF-1 水平有关。此外,在治疗中仅 3 例出现恶心症状用药后有效缓解,药物安全性较高。

参考文献(References)

- [1] Campos S, Alves S M F, Carvalho M S, et al. Time to death in a prospective cohort of 252 patients treated for fracture of the proximal femur in a major hospital in Portugal [J]. Cadernos De Saú de Pública, 2015, 31(7): 1528-1538
- [2] Crvenkova S, Pesevska M. Important prognostic factors for the long-term survival in non-small cell lung cancer patients treated with combination of chemotherapy and conformal radiotherapy[J]. Journal of Buon Official Journal of the Balkan Union of Oncology, 2015, 20 (3): 775-781
- [3] Haq R U, Manhas V, Pankaj A, et al. Proximal femoral nails compared with reverse distal femoral locking plates in intertrochanteric fractures

- with a compromised lateral wall; a randomised controlled trial[J]. International orthopaedics, 2014, 38(7): 1443-1449
- [4] Kashigar A, Vincent A, Gunton M J, et al. Predictors of failure for cephalomedullary nailing of proximal femoral fractures[J]. Bone Joint J, 2014, 96(8): 1029-1034
- [5] Zhong B, Zhang Y, Zhang C, et al. A comparison of proximal femoral locking compression plates with dynamic hip screws in extracapsular femoral fractures [J]. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research, 2014, 100(6): 663-668
- [6] Vidak S, Foisner R. Molecular insights into the premature aging disease progeria[J]. Histochemie, 2016, 145(4): 1-17
- [7] Ashpole N M, Herron J C, Estep P N, et al. Differential effects of IGF-1 deficiency during the life span on structural and biomechanical properties in the tibia of aged mice[J]. Journal of the American Aging Association, 2016, 38(2):1-14
- [8] Sidler-Maier C C, Waddell J P. Incidence and predisposing factors of periprosthetic proximal femoral fractures: a literature review[J]. International orthopaedics, 2015, 39(9): 1673-1682
- [9] Abdel M P, Lewallen D G, Berry D J. Periprosthetic femur fractures treated with modular fluted, tapered stems [J]. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2014, 472(2): 599-603
- [10] Jentsch T, Zimmermann S M, Nicholls F, et al. Echinomycin did not affect the safety of fracture healing: an experimental pilot study on a murine femur fracture model [J]. Patient Safety in Surgery, 2016, 10(1): 1-6
- [11] Leegwater N C, Nolte P A, Korte N D, et al. The efficacy of continuous-flow cryo and cyclic compression therapy after hip fracture surgery on postoperative pain: design of a prospective, open-label, parallel, multicenter, randomized controlled, clinical trial [J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2016, 17(1): 1-14
- [12] McGrory B, Weber K, Lynott J A, et al. The American Academy of Orthopaedic Surgeons Evidence-Based Clinical Practice Guideline on Surgical Management of Osteoarthritis of the Knee. [J]. Journal of Bone & Joint Surgery, 2016, 98(8): 688-692
- [13] Muro X G D, Alava E D, Artigas V, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS) [J]. Cancer Chemotherapy & Pharmacology, 2016, 77(1): 133-146
- [14] Langslet E, Frihagen F, Opland V, et al. Cemented versus uncemented hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures: 5-year followup of a randomized trial[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2014, 472(4): 1291-1299
- [15] Piccioli A, Rossi B, Scaramuzza L, et al. Intramedullary nailing for treatment of pathologic femoral fractures due to metastases[J]. Injury, 2014, 45(2): 412-417
- [16] Müller-Mai C M, Schulze R U S, Kostuj T, et al. One-year outcomes for proximal femoral fractures: Posthospital analysis of mortality and care levels based on health insurance data[J]. Der Unfallchirurg, 2015, 118(9): 780-794
- [17] Yuan X, Yao Q, Ni J, et al. Proximal femoral nail antirotation versus dynamic hip screw for intertrochanteric fracture in elders: a meta-analysis[J]. Zhonghua yi xue za zhi, 2014, 94(11): 836-839
- [18] Munro J T, Garbuz D S, Masri B A, et al. Tapered fluted titanium stems in the management of Vancouver B2 and B3 periprosthetic femoral fractures [J]. Clinical Orthopaedics and Related Research?, 2014, 472(2): 590-598
- [19] Gershtein E S, Isaeva E R, Kushlinsky D N, et al. Insulin-Like Growth Factors (IGF) and IGF-Binding Proteins (IGFBP) in the Serum of Patients with Ovarian Tumors [J]. Bulletin of Experimental Biology & Medicine, 2016, 160(6): 1-3
- [20] Strong A L, Hunter R S, Jones R B, et al. Obesity inhibits the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells[J]. Journal of Translational Medicine, 2016, 14(1): 1-11

(上接第 1228 页)

- [19] 杨文超,高铁婴,胡婕,等.热打击对大鼠肺组织血管内皮生长因子 A 的影响[J].解放军医学院学报, 2015, 36(2): 151-154
Yang Wen-chao, Gao Tie-ying, Hu Jie, et al. Heat stress on vascular endothelial growth factor A in lungs of rats [J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2015, 36(2): 151-154
- [20] 江湖,李大鹏,张志坚,等.碱性成纤维细胞生长因子和转化生长因子- $\beta 1$ 复合骨髓间充质干细胞对大鼠退变椎间盘的修复作用[J].中国医学科学院学报, 2015, 37(4): 456-465
Jiang Chao, Li Da-peng, Zhang Zhi-jian, et al. Effects of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor combined with bone marrow mesenchymal stem cells on the repair of degenerated intervertebral disc in rats[J]. Journal of the Chinese Academy of Medical Sciences, 2015, 37(4): 456-465