

补肾活血汤加减配合LCP治疗四肢长骨骨干骨折 不愈合的临床观察

范荣^{1*}, 刘玉金¹, 白曼莫¹, 李畅¹, 黄健²

(1. 三亚市中医院, 海南 三亚 572220; 2. 海口市中医医院, 海口 570216)

[摘要] 目的:探讨补肾活血汤加减配合自体骨植骨术联合加压锁定钢板内固定(LCP)治疗四肢长骨骨干骨折不愈合的临床疗效及对微循环、成骨分化因子和骨代谢指标的影响作用。方法:按随机数字表法将70例患者随机分为对照组和观察组各35例。两组患者均采用LCP治疗。对照组口服跌打生骨颗粒,10 g/次,1次/d;观察组口服补肾活血汤,1剂/d。疗程均为治疗3个月并随访3个月。每周进行疼痛、压痛、纵向叩击痛、肿胀等症状、体征检查,比较主要症状、体征消失时间;每月进行1次X射线检查,检查骨痂形成及骨折线情况,记录骨折愈合时间;进行治疗前后Fugl-Meyer(FMA)评分;检测治疗前后纤维蛋白原(FIB),全血黏度(BV)(高切、低切)、血浆黏度(PV),血小板聚集率(PAR),D-二聚体(D-D),骨形成蛋白-2(BMP-2),BMP-7,胰岛素样生长因子-1(IGF-1),血管内皮细胞生长因子(VEGF),转化生长因子- β_1 (TGF- β_1),骨钙素(BGP),骨保护素(OPG),血清I型原胶原氨基端前肽(PINP),I型胶原交联C末端肽(S-CTX)和血清抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)水平;进行安全性评价。结果:观察组疼痛、压痛、纵向叩击痛、肿胀消失时间和骨折愈合时间均短于对照组($P<0.01$);治疗后3个月、随访3个月观察组骨痂评分和FMA评分(上肢、下肢)均高于同期对照组($P<0.01$);观察组D-D,FIB,PAR,BV(高切、低切),PV水平均低于对照组($P<0.01$);观察组BMP-2,BMP-7,IGF-1,VEGF和TGF- β_1 水平均高于对照组($P<0.01$);观察组BGP,OPG,PINP水平均高于对照组($P<0.01$),S-CTX和TRACP水平均低于对照组($P<0.01$);观察组骨折愈合疗效优于对照组($Z=1.977$, $P<0.05$);观察组肢体功能恢复情况优于对照组($Z=1.970$, $P<0.05$)。未发现服用补肾活血汤后有不良反应。结论:在自体骨植骨联合LCP的基础上,内服补肾活血汤加减用于四肢长骨骨干骨折不愈合患者,可促进骨折愈合,缩短了病程,促进了肢体功能恢复,有着较好的临床疗效,并能改善微循环、促进成骨分化因子的表达、调节骨代谢,起到促进骨折愈合的作用,临床使用安全。

[关键词] 骨折不愈合; 肾虚血瘀; 补肾活血汤; 微循环; 成骨分化因子; 骨代谢

[中图分类号] R289;R68;R683 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)07-0080-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201231

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200908.0851.001.html>

[网络出版日期] 2020-9-9 11:30

Clinical Efficacy of Modified Bushen Huoxuetang Combined with LCP in Treatment of Nonunion of Limb Long Bone Shaft Fracture

FAN Rong^{1*}, LIU Yu-jin¹, BAI Man-mo¹, LI Chang¹, HUANG Jian²

(1. Sanya Traditional Chinese Medicine (TCM) Hospital, Sanya 572220, China;

2. Haikou TCM Hospital, Haikou 570216, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of modified Bushen Huoxuetang combined with autologous bone grafting and locking compression plate (LCP) in treating nonunion of long bone fractures, and the effect on microcirculation, osteogenic differentiation factor and bone metabolism index. **Method:** A total of 70 patients were randomly divided into control group and observation group by random number table, with 35 cases in each group. Patients in both groups received LCP. Patients in control group got Dieda Shenggu granule, 10 g/time, 1 time/day. Patients in observation group got Bushen Huoxuetang, 1 dose/day. The course of

[收稿日期] 20200708(016)

[基金项目] 海南省卫生计生行业科研项目(19A200142)

[通信作者] * 范荣,硕士,副主任医师,从事创伤骨科的临床工作,E-mail:hfnanr@163.com

treatment lasted for 3 months, and 3-month follow-up data were recorded. On a weekly basis, the main symptoms, such as pain, tenderness, longitudinal percussion pain and swelling were checked, and the time of disappearing of main symptoms and signs were compared. On a weekly basis, a X-ray examination was performed for callus formation and fracture line, and the fracture healing time was recorded. Before and after treatment, Fugl-Meyer (FMA) was scored, and levels of fibrinogen (FIB), whole blood viscosity (BV) (high shear, low shear), plasma viscosity (PV), platelet aggregation rate (PAR), D-Dimer (D-D), bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), BMP-7, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), osteocalcin (BGP), osteoprotegerin (OPG), procollagen type I N-terminal propeptides serum amino pro peptide (PINP), serum type I collagen cross-linked C-terminal peptide (S-CTX) and serum tartrate resistant acid phosphatase (TRACP) of type I procollagen were detected, and the safety was evaluated. **Result:** Disappearance time of symptoms and signs and fracture healing time in observation group were all lower than those in control group ($P<0.01$). At the third month after treatment, and during the three-month follow-up, scores of callus and FMA (upper and lower limbs) in observation group were all higher than those in control group ($P<0.01$). Levels of D-D, FIB, PAR, BV and PV (high-cut and low-cut), BMP-2, BMP-7, IGF-1, VEGF, TGF- β_1 , S-CTX and TRACP were all lower than those in control group ($P<0.01$), whereas levels of BGP, OPG and PINP were higher than those in control group ($P<0.01$). The curative effect of fracture healing was better than that of control group ($Z=1.977$, $P<0.05$). And the limb function recovery was superior to that in control group ($Z=1.970$, $P<0.05$). **Conclusion:** Based on autogenous bone and LCP, modified Bushen Huoxuetang can promote the fracture healing, shorten the course of disease, and promote the recovery of limb function, with a good clinical efficacy. It can improve microcirculation, promote the expression of osteogenic differentiation factor, regulate bone metabolism, and play a role in promoting fracture healing, with a safety in clinical use.

[Key words] fracture nonunion; kidney deficiency and blood stasis; Bushen Huoxuetang; microcirculation; osteogenic differentiation factor; bone metabolism

随着人口的老龄化和交通、建筑事故的增加,骨折发病率逐年增长,骨折延迟愈合及不愈合是其常见的严重并发症,其中又以四肢长骨骨干骨折术后发生率最高,与糖尿病、骨折部位、致伤机制、切开复位、营养状况不佳等诸多因素密切相关^[1-2]。骨折不愈合治疗过程漫长而复杂,包括生物刺激、物理治疗、手术治疗等,但效果都不尽人意,大大加重了患者的痛苦和经济负担,使生活质量下降,成为骨折术后医患双方关注的临床热点之一^[1,3]。

中医将骨折不愈合归为“肾虚骨痿”“骨痹”等范畴进行论治,认为骨折同时伴有皮肉筋脉损伤,使血离经脉,恶血停滞;骨折内动于肾,肾难以生养精髓,日久肝血不充,无以濡养筋脉,均可使筋骨失养,筋伤难愈,束骨乏力,骨折难以接续,而出现延迟愈合及不愈合,中医临床以“去瘀”“合骨”“生新”等法进行治疗,积累了丰富的经验^[4-5]。补肾活血之法可改善血液循环、加快骨生长因子的合成,加快骨痂重建,促进骨折愈合,防治骨不连,缩短了病程^[5-6]。补肾活血汤载于清·赵濂(赵竹泉)著《伤科

大成》,能补肾壮筋、活血止痛,广泛用于骨折、骨不连等疾病的治疗,能调节骨代谢,提高骨密度,促进骨折的愈合,减轻疼痛、肿胀等^[7]。实验研究显示补肾活血汤可抑制骨髓间充质干细胞成脂分化,促进其成骨分化,上调 Runx2/Osterix 表达,逆转 Runx2 基因沉默的效应,起到促进骨折愈合的作用^[8]。贺静等^[9]的初步观察显示补肾活血汤能改善股骨颈骨折术后延迟愈合,改善骨代谢指标,提高髋关节功能。本研究笔者观察了补肾活血汤加减治疗四肢长骨骨干骨折不愈合的临床疗效及对骨代谢指标影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 70例患者分别来源于2017年1月至2019年11月三亚市中医院骨科和海口市中医医院骨科住院部。采用区组随机按数字表法分为对照组和观察组各35例,对照组男25例,女10例,年龄20~68岁,平均(40.47±5.25)岁;病程1~6个月,平均(3.94±0.37)个月;骨折部位为肱骨骨折7例,桡、尺骨折5例,股骨干骨折15例,胫、腓骨折8例;骨折原因有交通伤15例,高处坠落10例,跌到、砸

伤等10例;治疗方式,钢板内固定15例,髓内钉内固定11例,外固定9例。观察组男23例,女12例,年龄18~67岁,平均 (39.82 ± 5.01) 岁;病程1~6个月,平均 (3.87 ± 0.35) 个月;骨折部位为肱骨骨折8例,桡、尺骨折6例,股骨干骨折14例,胫、腓骨折7例;骨折原因有交通伤13例,高处坠落11例,跌到、砸伤等11例;治疗方式,钢板内固定14例,髓内钉内固定11例,外固定10例。两组患者骨折原因、骨折部位和治疗方式等资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经医院伦理委员审查批准(批号2017-ZYKY-0301)。

1.2 诊断标准 ①骨折不愈合诊断标准 参照《实用骨科学》^[10]制定。骨折经手术或外固定治疗6个月仍未达骨性愈合;连续3个月X射线表现为骨折线清晰,没有骨痂形成,骨折断端密度升高,髓腔封闭等;骨折处仍有疼痛、压痛、肿胀或异常活动等表现。②肾虚血瘀证诊断标准标准,参照《中药新药临床研究指导原则》^[11]。患肢疼痛,肿胀,活动受限,腰膝酸软,耳鸣耳聋,面色晦滞,舌质紫暗或有瘀斑,脉沉细或脉涩。

1.3 纳入标准 ①符合骨折不愈合诊断标准,且骨折部位在四肢长骨骨干者;②符合肾虚血瘀证辨证标准;③年龄18~70岁,性别不限;④骨折断端间隙 <5 mm;⑤骨折不愈合病程 <6 个月;⑥取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①多部位骨折出现骨折不愈合者;②合并严重的骨质疏松症或合并糖尿病、甲状旁腺功能亢进等影响骨代谢患者;③肿瘤、骨质疏松等引起的病理性骨折;④因感染导致的骨折不愈合者;⑤合并使用糖皮质激素、免疫抑制剂、钙通道阻滞剂治疗者;⑥合并恶性肿瘤、结核、严重营养不良等消耗性疾病者;⑦妊娠或哺乳期女性;⑧合并急性骨髓炎者;⑨同期采用其他中医药治疗者。

1.5 治疗方法 常规暴露骨折断端,仔细清理断端内,予磨钻清除断端硬化的骨质直至骨质可见渗血为止,取自体髂骨松质骨植骨加压锁定钢板内固定(LCP)。对照组口服跌打生骨颗粒(规格,10 g/袋,广西欢宝药业有限公司,国药准字Z20025338),10 g/次,1次/d,温开水冲服。观察组口服补肾活血汤,药物组成有熟地黄30 g,山萸肉10 g,鹿角胶10 g^(烊化),肉苁蓉10 g,枸杞子20 g,杜仲15 g,补骨脂15 g,菟丝子10 g,当归尾10 g,没药10 g,红花5 g,土鳖虫10 g,续断15 g,自然铜10 g,骨碎补15 g,黄瓜子10 g,甘草10 g。随证加减,肿、痛明显

加乳香、地龙、羌活、泽兰各10 g;久病四肢疲乏无力、肌肉萎缩、食少加黄芪30 g,麸炒白术10 g,茯苓10 g,山药10 g;上肢骨折加桑枝、下肢骨折加牛膝各15 g。1剂/d,以上饮片由三亚市中医院提供,并经韩丹主管中药师签定合格。加水浸泡1 h,采用煎药机统一煎煮2次,混合药液至400 mL,分2袋真空包装,早、晚2次饭后温服。两组疗程均为治疗3个月,并随访3个月。术后2周由专业康复医生指导进行康复训练。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 骨折愈合情况,每周进行疼痛、压痛、纵向叩击痛、肿胀等症状、体征检查,比较主要症状、体征消失时间。每月进行1次X射线检查,检查骨痂形成及骨折线情况。比较治疗前、治疗后3个月、随访3个月时的骨痂评分,评分标准见文献^[10],0分,骨折端无骨痂形成;1分,有云雾状骨痂;2分,断端一侧出现骨痂形成;3分,两侧均出现骨痂;4分,出现连续性骨痂。

1.6.2 次要疗效指标 ①运动功能参照《中国骨科康复学》^[12],采用Fugl-Meyer(FMA),上肢评分范围,0~66分,下肢评分范围0~34分,分数越低表示肢体运动功能越差,治疗前、治疗后3个月、随访3个月各评价1次。②微循环情况表达,纤维蛋白原(FIB),全血黏度(BV)(高切、低切),血浆黏度(PV),血小板聚集率(PAR),D-二聚体(D-D),全自动血液流变仪检测,试剂盒(上海通蔚生物技术有限公司,批号分别为201909024,201905021,201907227,20190791,20190643)。治疗前后各检测1次。③成骨分化因子检测,骨形成蛋白-2(BMP-2),BMP-7,胰岛素样生长因子-1(IGF-1),血管内皮细胞生长因子(VEGF),转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)。采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(上海通蔚生物技术有限公司,批号2018121701,2018124125,201901037,20190256,201901849);治疗前后各检测1次。④骨代谢指标检测,骨钙素(BGP),骨保护素(OPG),血清I型原胶原氨基端前肽(PINP),I型胶原交联C末端肽(S-CTX)和血清抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP),采用酶联免疫吸附剂测定,试剂盒(上海纪宁生物科技有限公司,批号分别为201904622,201904473,201904826,201904102,201904265);治疗前后各检测1次。

1.6.3 安全性评价 记录治疗期间的不良事件,评价治疗前后安全性指标。

1.7 疗效标准 ①治疗后6个月评价骨折愈合标

准,参照文献[10]制定。临床愈合为患处无压痛、无纵向叩击痛、无异常活动;X射线显示骨折处有连续性骨痂形成,骨折线已模糊;上肢能向前平举1 kg重物持续达1 min,下肢不扶拐能在平地连续步行3 min,并不少于30步;连续观察2周骨折处不变形。好转为患处症状、体征消失,X射线显示有不连续性骨痂通过骨折线,肢体功能没有完全恢复。无效为患处仍然疼痛,叩击痛,X射线显示骨折线清晰,骨折断端无骨痂生长。②肢体功能恢复情况,结果采用Johner-wruch评分标准^[13]。

1.8 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据分析,等级资料采用秩和检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者主要症状、肿胀消失及骨折愈合时间比较 观察组疼痛、压痛、纵向叩击痛、肿胀消失和骨折愈合时间均短于对照组($P<0.01$)。见表1。

2.2 两组患者骨痂评分和FMA评分比较 在治疗后3个月、随访3个月,两组患者骨痂评分和FMA评分(上肢、下肢)均显著升高($P<0.01$);观察组骨痂评分和FMA评分(上肢、下肢)均高于同期对照组,比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

2.3 两组患者治疗前后微循环情况变化比较 与本组治前相比较,治疗后两组患者D-D,FIB,PAG,BV

表1 两组患者主要症状、肿胀消失时间及骨折愈合时间比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 1 Comparison of disappearance time of symptoms and signs and fracture healing time between two groups ($\bar{x}\pm s, n=35$)

组别	疼痛 /周	压痛 /周	纵向叩击痛 /周	肿胀 /周	骨折愈合 /月
对照	11.16±1.03	12.28±1.31	13.37±1.45	8.16±0.87	6.23±0.69
观察	9.47±0.95 ¹⁾	10.12±1.14 ¹⁾	11.28±1.19 ¹⁾	6.53±0.71 ¹⁾	5.31±0.60 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.01$ 。

表2 两组患者骨痂评分和FMA评分比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 2 Comparison of scores of callus and FMA between two groups ($\bar{x}\pm s, n=35$) 分

组别	时间	上肢FMA	下肢FMA	骨痂评分
对照	治疗前	15.78±2.49	7.59±1.06	0.17±0.03
	治疗3个月	33.91±4.74 ¹⁾	17.47±2.33 ¹⁾	1.93±0.21 ¹⁾
	随访3个月	54.48±5.92 ¹⁾	28.52±2.86 ¹⁾	3.35±0.28 ¹⁾
观察	治疗前	16.15±2.53	7.36±1.04	0.16±0.02
	治疗3个月	41.37±5.26 ^{1,2)}	21.45±2.29 ^{1,2)}	2.23±0.25 ^{1,2)}
	随访3个月	62.25±6.48 ^{1,2)}	31.65±3.03 ^{1,2)}	3.72±0.29 ^{1,2)}

注:与本组前一时点比较¹⁾ $P<0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P<0.01$ 。

(高切、低切)和PV水平均有下降($P<0.01$);观察组治疗后D-D,FIB,PAG,BV(高切、低切)和PV水平均低于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表3。

表3 两组治疗前后微循环情况变化比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 3 Comparison of changes of microcirculation between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=35$)

组别	时间	D-D /ng·L ⁻¹	FIB /g·L ⁻¹	PAG /%	PV /mPa·s	BV/mPa·s	
						低切3 s ⁻¹	高切30 s ⁻¹
对照	治疗前	2.59±0.28	4.47±0.54	67.46±7.35	4.55±0.57	12.08±1.47	6.13±0.77
	治疗后	1.86±0.21 ¹⁾	2.86±0.33 ¹⁾	54.95±5.73 ¹⁾	2.60±0.37 ¹⁾	8.63±0.92 ¹⁾	4.92±0.53 ¹⁾
观察	治疗前	2.60±0.27	4.42±0.51	67.73±7.26	4.49±0.53	12.17±1.43	6.21±0.79
	治疗后	1.25±0.16 ^{1,2)}	2.19±0.23 ^{1,2)}	47.51±5.35 ^{1,2)}	2.02±0.28 ^{1,2)}	7.81±0.84 ^{1,2)}	4.25±0.46 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与治疗对照组比较²⁾ $P<0.01$ (表4~5同)。

2.4 两组患者治疗前后BMP-2,BMP-7,IGF-1,VEGF和TGF- β_1 变化比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患者BMP-2,BMP-7,IGF-1,VEGF和

TGF- β_1 水平均有升高($P<0.01$);治疗后观察组BMP-2,BMP-7,IGF-1,VEGF和TGF- β_1 水平均高于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后BMP-2,BMP-7,IGF-1,VEGF和TGF- β_1 变化比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

Table 4 Comparison of changes of BMP-2, BMP-7, IGF-1, VEGF and TGF- β_1 between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=35$)

组别	时间	BMP-2/ng·L ⁻¹	BMP-7/ μ g·L ⁻¹	IGF-1/ μ g·L ⁻¹	VEGF/ng·L ⁻¹	TGF- β_1 /ng·L ⁻¹
对照	治疗前	65.43±7.81	2.29±0.31	3.04±0.37	11.46±1.35	104.85±11.79
	治疗后	79.09±8.26 ¹⁾	2.95±0.33 ¹⁾	7.58±0.84 ¹⁾	20.18±2.73 ¹⁾	135.26±14.53 ¹⁾
观察	治疗前	66.02±7.84	2.26±0.28	3.01±0.35	11.50±1.41	106.09±11.68
	治疗后	87.63±9.21 ^{1,2)}	3.34±0.37 ^{1,2)}	9.51±1.13 ^{1,2)}	26.37±3.19 ^{1,2)}	158.72±17.03 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后 BGP,OPG,PINP,S-CTX 和 TRACP 水平变化比较 与本组治疗前相比较,治疗后两组患者 BGP,OPG,PINP 水平均有升高 ($P<0.01$),S-CTX 和 TRACP 水平均有下降 ($P<0.01$);治疗后观察组 BGP,OPG,PINP 水平均高于对照组 ($P<0.01$),S-CTX 和 TRACP 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 5。

表 5 两组治疗前后 BGP,OPG,PINP,S-CTX 和 TRACP 水平变化比较 ($\bar{x}\pm s,n=35$)
Table 5 Comparison of changes of BGP, OPG, PINP, S-CTX and TRACP between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s,n=35$)

组别	时间	BGP/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	OPG/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	PINP/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	S-CTX/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	TRACP/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	5.13±0.66	6.09±0.84	18.91±2.26	4.56±0.51	6.95±0.83
	治疗后	9.04±1.27 ¹⁾	9.78±1.16 ¹⁾	30.78±3.99 ¹⁾	2.39±0.36 ¹⁾	5.58±0.63 ¹⁾
观察	治疗前	5.16±0.69	6.11±0.82	19.05±2.18	4.51±0.48	7.03±0.86
	治疗后	14.75±1.96 ^{1,2)}	15.16±1.92 ^{1,2)}	35.64±4.25 ^{1,2)}	1.96±0.27 ^{1,2)}	4.28±0.53 ^{1,2)}

2.6 两组患者骨折愈合疗效比较 观察组骨折临床愈合 25 例,进步 9 例,无效 1 例对照组分别为 15 例,17 例和 3 例,经秩和检验分析,观察组明显优于对照组 ($Z=1.977,P<0.05$)。

2.7 两组患者肢体功能恢复情况比较 观察组肢体功能恢复情况优 23 例,良 9 例,中 2 例,差 1 例;对照组分别为 15 例,13 例,4 例,3 例,经秩和检验分析,观察组优于对照组 ($Z=1.970,P<0.05$)。

2.8 两组患者安全性比较 对照组和观察组分别有 2 例和 2 例出现褥疮,分别有 3 例和 2 例患者出现上呼吸道感染;无严重不良事件发生。两组均未发现与中药相关不良反应。

3 讨论

骨折的正常愈合过程终止称之为骨折不愈合,也称为骨不接,临床以四肢长骨部位多见。认为骨细胞、生长因子和骨传导支架三要素相互作用构成生物学环境是决定骨折愈合关键,因此临床主张自体骨植骨联合内固定治疗,在强调骨折愈合的同时,也注重功能康复^[14-15]。自体骨移植能构建新骨沉积和断端长入的桥梁,并可通过骨诱导作用促进成骨,促进骨生成,起到骨愈合的作用^[14]。而 LCP 可使固定牢靠,不会导致骨膜损伤,并起到保护骨折断端的血运作用,是有效治疗骨折不愈的手段^[1]。但自体骨植骨联合 LCP 具有创伤大缺点,可损伤骨折周围组织,影响骨折愈合,且易引发感染、疼痛等^[16]。

中医认为骨折不愈合为本虚和标实之证,肾主骨生髓,肾精充足骨髓才能得到滋养,骨髓充盈才,骨才能生长、发育^[17],肝主筋,筋的功能依赖于肝血的濡养和气机调畅^[4],因此治疗上强调滋补肝肾,强壮筋骨以固其本。而骨折或手术伤骨及筋,伤筋动骨,经脉损伤,血液离经成恶血,阻滞经络,脉络闭阻,骨失所养,可见“瘀血”是导致骨不接重要标实,因此治疗上强调化瘀通络,方可瘀去、新生,正如《辨证录》所云:“内治之法,必须以活血化瘀为先,血不活则瘀不能去,瘀不去则骨不能接”^[4]。

本组补肾活血汤加减方中以熟地黄、山萸肉、枸杞子补肝益肾、滋阴补血、填精益髓,鹿角胶温补肝肾、益精养血,菟丝子补肾益精,杜仲、续断、补骨脂温补肾阳、强骨续骨,当归尾、没药、红花、土鳖虫散瘀通络、活血止痛,骨碎补补肾强骨、续伤止痛,自然铜功在散瘀止痛、续筋接骨,黄瓜子续筋接骨,甘草益气和中,调和诸药。全方标本兼顾,共奏补肾益肝,益精补血,接骨续筋,散瘀止痛之功。跌打生骨颗粒为上市中成药,由肿节风、延胡索、自然铜、丹参、牛膝、杜仲等组成,具有活血祛瘀、消肿止痛、补肾健骨功能,用于骨折治疗,与补肾活血汤功能主治基本相当,本研究作为阳性对照药物。

本组资料显示观察组疼痛、压痛、纵向叩击痛、肿胀消失时间和骨折愈合时间均短于对照组,在治疗后 3 个月、随访 3 个月时,观察组骨痂评分和 FMA 评分(上肢、下肢)均高于同期对照组,观察组骨折愈合疗效和肢体功能恢复情况均优于对照组。骨折的愈合需要有良好的血供,良好的供氧、营养物质是骨再生的适宜微环境^[5]。本组显示治疗后观察 D-D,FIB,PAG,BV(高切、低切),PV 水平均低于对照组,提示了补肾活血汤加减内服可改善患者血液的流变性,起到预防血栓的形成,改善了患者的微循环情况,为骨折的愈合创造了良好的微环境。

BMP 具有成骨活性,能促进骨髓间充质细胞成骨分化,在其多个亚型中 BMP-2 活性最强,可单独诱导骨的形成,从而促进成骨、骨痂生长及外骨痂桥接,使骨得以重建;BMP-7 可调节基因表达,对骨细胞分化进行调控,对于骨和软骨的愈合起到促进作用,BMP-2 和 BMP-7 水平的升高对于骨不连均是有效的^[18]。IGF-1 可调控 BGP 的增殖与活性,提高

骨特异性碱性磷酸酶水平,并促进成骨折细胞的分化与增殖^[19]。VEGF通过诱发骨折端及周围组织血管生成,增加血管的通透性,为骨折端提高了丰富的血供、营养,从而有利于骨折的愈合。TGF- β_1 可使间充质细胞增殖,分化成成骨细胞,也可诱导其合成软骨特异性蛋白聚糖和Ⅱ型胶原,并刺激骨钙化,形成骨小梁,从而有利于新骨的形成^[20]。

OPG是成骨细胞分泌构建骨组织中的非胶原蛋白成分,反映了骨重建功能,BGP可抑制破骨细胞的活性,增加骨密度,是骨形成标志物^[21]。PINP反映Ⅰ型胶原的合成和转化,是反映骨形成的标志物,在骨折不愈合患者PINP下降,反映骨形成和骨吸收能力下降,从而不利于骨折的愈合^[22]。S-CTX是反映骨吸收标志物,只来源于成熟的Ⅰ型胶原,其水平升高,提示骨纤维的降解加速,不利于骨的形成^[21]。TRACP由破骨细胞分泌,其高表达提示了破骨细胞活性增强^[21]。

本组资料显示治疗后观察组BMP-2、BMP-7、IGF-1、VEGF和TGF- β_1 、BGP、OPG、PINP水平均高于对照组,S-CTX和TRACP水平均低于对照组,提示了补肾活血汤加减能促进成骨分化因子的表达,调节骨代谢因子,从而起到促进骨折愈合的作用。

综上,在自体骨植骨联合LCP的基础上,给予补肾活血汤加减内服用于四肢长骨骨干骨折不愈合患者,缩短了病程,促进肢体功能恢复,并能改善微循环、促进成骨分化因子的表达、调节骨代谢,起到促进骨折愈合的作用,临床使用安全。

[参考文献]

- [1] 金鹏飞,王志强,宋会平. 闭合性胫骨干骨折不愈合危险因素分析[J]. 华北理工大学学报:医学版, 2018, 20(5):378-383.
- [2] O'HALLORAN K, COALE M, COSTALES T, et al. Will my tibial fracture heal? Predicting nonunion at the time of definitive fixation based on commonly available variables[J]. Clin Orthop Relat Res, 2016, 474(6):1385-1395.
- [3] 金鹏飞,宋会平. 骨折不愈合不可控危险因素[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(11):1356-1360.
- [4] 陈弘林,涂来勇,赵疆,等. 用于骨折延迟愈合和骨折不愈合的中药汤剂的用药规律研究[J]. 中医正骨, 2018, 30(12):37-39,46.
- [5] 刘月坤,孙彦平,王德,等. 补肾活血方结合骨搬运治疗胫骨中下段骨折不愈合机制及疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10):143-146.
- [6] 王德,刘月坤,曹泽宾,等. 补肾活血方联合骨搬运术

治疗胫骨中下段骨折延迟愈合及不愈合疗效及对ALP、BGP水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(13):1457-1460.

- [7] 袁韩涛,李四波. 补肾活血汤对骨质疏松性股骨颈骨折术后愈合的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(4):612-616.
- [8] 胡流超,罗毅文,程英雄,等. 补肾活血汤通过Runx2/Osterix促进骨质疏松模型大鼠的骨折愈合[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(11):1717-1722.
- [9] 贺静,马玉卓. 补肾活血汤治疗股骨颈骨折术后延迟愈合临床疗效研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(10):210-213.
- [10] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎. 实用骨科学[M]. 4版. 北京:人民军医出版社, 2014: 1155-1156.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:339-342.
- [12] 关骅. 中国骨科康复学[M]. 北京:人民军医出版社, 2011: 310-311.
- [13] JOHNER R, WRUHS O. Classification of tibia shaft fractures and correlation with results after rigid internal fixation [J]. Clin Orthop Relat Res, 1983 (178) : 7-25.
- [14] 杨成亮,刘佳,蓝常贡,等. 骨不连原因及治疗研究进展[J]. 右江医学, 2020, 48(5):389-392.
- [15] DE VITIS R, PASSIATORE M, PERNA A, et al. Modified Matti-Russe technique using a "butterfly bone graft" for treatment of scaphoid non-union[J]. J Orthop, 2019, 19:63-66.
- [16] 卢炎君,张永红,王栋,等. 手风琴技术治疗胫骨骨折延迟愈合或不愈合[J]. 中华骨科杂志, 2019, 39(1):30-35.
- [17] 黎旭军,何晖,黄健林,等. 骨折迟缓愈合、骨不连与中医体质特征研究探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(3):209-211.
- [18] 从凯,李善龙,王飞,等. 骨形态发生蛋白2,7治疗骨不连的效果评价[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(26):4243-4250.
- [19] WANG T, ZHANG X, BIKLE D D. Osteogenic differentiation of periosteal cells during fracture healing [J]. J Cell Physiol, 2017, 232(5):913-921.
- [20] WU Z, SHAO P, DASS C R, et al. Systemic leptin administration alters callus VEGF levels and enhances bone fracture healing in wildtype and ob/ob mice[J]. Injury, 2018, 49(10):1739-1745.
- [21] 盛红枫,张培祥,张魁,等. 自然铜合方在股骨干骨折术后骨不连脾肾两虚夹瘀证治疗中的应用[J]. 中医正骨, 2019, 31(12):1-9.
- [22] EASTELL R, SZULC P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(11):908-923.

[责任编辑 何希荣]