

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.18.034

丹红注射液联合骨肽注射液辅助治疗骨质疏松性骨折的疗效及对患者炎症反应和骨代谢的影响*

刘中均¹ 李霞^{1Δ} 段小云¹ 易松¹ 温慧敏¹ 尹小娟¹ 郑金文²

(1 四川省骨科医院药学部 四川 成都 610041; 2 四川省骨科医院骨科 四川 成都 610041)

摘要 目的:探讨丹红注射液联合骨肽注射液辅助治疗骨质疏松性骨折的疗效及对患者炎症反应和骨代谢的影响。**方法:**于2016年8月~2019年12月期间选取131例骨质疏松性骨折患者,根据随机数字表法将其分为对照组(n=65,常规治疗)与研究组(n=66,丹红注射液联合骨肽注射液辅助治疗),比较两组疗效以及不良反应发生情况,比较两组炎症因子[白介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、以及肿瘤坏死因子(TNF-α)]水平以及骨代谢指标[骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)、I型胶原羧基端交联肽(CTX-1)]水平。**结果:**研究组治疗6周后的临床总有效率为87.88%(58/66),高于对照组的72.31%(47/65)($P<0.05$)。两组治疗6周后IL-6、CRP、CTX-1、TNF-α水平均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生情况比较无统计学差异($P>0.05$)。两组治疗6周后BALP、BGP水平升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。**结论:**骨质疏松性骨折患者给予骨肽注射液联合丹红注射液辅助治疗,可有效改善患者的炎症反应和骨代谢情况,疗效显著。

关键词:丹红注射液;骨肽注射液;骨质疏松性骨折;疗效;炎症反应

中图分类号:R683 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)18-3549-04

Effect of Danhong Injection Combined with Osteopeptide Injection in the Treatment of Osteoporotic Fracture and Its Effect on Inflammatory Response and Bone Metabolism*

LIU Zhong-jun¹, LI Xia^{1Δ}, DUAN Xiao-yun¹, YI Song¹, WEN Hui-min¹, YIN Xiao-juan¹, ZHENG Jin-wen²

(1 Department of Pharmacy, Sichuan Orthopaedic Hospital, Chengdu, Sichuan, 610041, China;

2 Department of Orthopaedics, Sichuan Orthopaedic Hospital, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the therapeutic effect of Danhong injection combined with osteopeptide injection in the treatment of osteoporotic fracture and its effect on inflammatory response and bone metabolism. **Methods:** 131 patients with osteoporotic fracture were selected from August 2016 to December 2019, the patients were divided into control group (n=65, routine treatment) and study group (n=66, Danhong injection combined with osteopeptide injection) according to the method of random number table. The efficacy and adverse reactions were compared between the two groups, the Levels of inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), c-reactive protein (CRP), and tumor necrosis factor-α (TNF-α)] and bone metabolism indexes [bone alkaline phosphatase (BALP), osteocalcin (BGP), type I collagen carboxy terminal crosslinking peptide (CTX-1)] were compared between the two groups. **Results:** The total clinical effective rate of the study group was 87.88% (58/66), which was higher than 72.31% (47/65) of the control group ($P<0.05$). The levels of IL-6, CRP, CTX-1 and TNF-α in the two groups decreased after 6 weeks of treatment, and the level in the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). The BALP and BGP levels of the two groups were higher than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Osteopeptide injection combined with Danhong injection can effectively improve the inflammatory response and bone metabolism of patients with osteoporotic fracture.

Key words: Danhong injection; Osteopeptide injection; Osteoporotic fracture; Therapeutic effect; Inflammatory response

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

Article ID: 1673-6273(2020)18-3549-04

前言

骨质疏松是临床上常见的骨代谢性疾病,常发于中老年群

体,是多种原因引起的以单位体积内骨组织量减少的一类疾病^[1,2]。骨质疏松性骨折是骨质疏松症最为严重的并发症,据以往报道统计^[3],骨质疏松患者中约有15%的群体会发生骨折。随

* 基金项目:四川省干部保健委员会科研项目(2019-606)

作者简介:刘中均(1970-),男,本科,副主任药师,研究方向:药事管理及临床药物应用,E-mail:scsgkyy_yb@163.com

Δ 通讯作者:李霞(1963-),女,本科,主任中医师,研究方向:药事管理及临床药物应用,E-mail:1519487682@qq.com

(收稿日期:2020-02-05 接受日期:2020-02-28)

随着我国人口老龄化的发展,骨质疏松骨折患者发病率逐年升高,给我国中老年群体的生命健康带来严重威胁^[4]。手术是治疗骨质疏松性骨折的常用方法,可有效改善患者临床症状,但术后骨折愈合程度对手术疗效及患者生活质量具有明显影响^[5,6]。以往常规的治疗对患者术后恢复具有一定的作用,但效果并不十分理想。骨肽注射液是一种复合制剂,主要作用是抑制破骨细胞、促进成骨细胞合成并分泌,进而利于骨折修复^[7]。丹红注射液的主要成分是中药丹参和红花,具有活血化瘀、通脉疏络之效^[8]。本研究通过对我院收治的骨质疏松性骨折患者术后予以丹红注射液联合骨肽注射液辅助治疗,疗效显著,现整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年8月~2019年12月期间我院收治的骨质疏松性骨折患者131例。纳入标准:(1)诊断标准参考《中国骨质疏松性骨折诊疗指南》^[9],经X射线确诊为骨质疏松性骨折;(2)患者及其家属知情本研究并签署同意书;(3)入组前未接受其他方案治疗者。排除标准:(1)骨折部位存在开放性伤口或伴有感染者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)合并心、肝、肺、肾等脏器功能障碍者;(4)对本次研究用药存在过敏症者;(5)合并精神障碍,无法正常沟通者。根据随机数字表法将患者分为对照组(n=65)与研究组(n=66),其中对照组男34例,女31例,年龄38~69岁,平均(47.67±4.28)岁;骨质疏松病程2~9月,平均(4.98±1.16)月;骨折原因:摔伤35例,交通事故30例。研究组男36例,女30例,年龄36~71岁,平均(48.13±5.27)岁;骨质疏松病程3~10月,平均(5.39±1.22)月;骨折原因:摔伤34例,交通事故32例。两组一般资料比较无差异($P>0.05$),具有可比性。本次研究经医院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

两组根据骨折类型行锁定钢板或切开复位内固定手术,术后给予常规功能性锻炼。在此基础上,对照组给予常规术后方案口服治疗:阿仑膦酸钠片(北京福元医药股份有限公司,国药准字H20059029,规格:70 mg),10 mg/次,1次/d;骨化三醇片

(正大制药(青岛)有限公司,国药准字H20143142,规格:1.0 μg),0.25 μg/次,1次/d。研究组在对照组的基础上联合丹红注射液(山东丹红制药有限公司,国药准字Z20026866,规格:每支装10 mL)和骨肽注射液(吉林菲诺制药有限公司,国药准字H20058196,规格:10 mL:50 mg)治疗,将丹红注射液、骨肽注射液各20 mL加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,静脉滴注,1次/d。两组疗程均为6周。

1.3 观察指标

(1)记录两组治疗6周后的临床疗效。疗效判定标准如下^[10]:显效:治疗6周后可进行中等强度的体力劳动,经X线检查显示骨折线基本消失;有效:治疗6周后可进行轻度体力劳动,经X线检查结果示骨折线尚有部分未吸收者;无效:经X线检查结果示骨折线未见明显吸收,治疗6周后仍无法进行体力劳动。总有效率=显效率+有效率。(2)记录两组治疗期间不良反应发生情况。(3)于治疗前、治疗6周后采集患者清晨空腹静脉血4 mL,经离心半径12 cm,3400 r/min离心10 min,置于冰箱(-70℃)中待测。选用上海雅培生物科技有限公司的试剂盒,参照试剂盒说明书步骤,采用酶联免疫吸附试验检测炎症因子以及骨代谢指标水平,炎症因子包括白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)以及肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α),骨代谢指标包括骨碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase, BALP)、骨钙素(Osteocalcin, BGP)、I型胶原羧基端交联肽(Carboxy terminal crosslinking peptide of type I collagen, CTX-I)。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行数据处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,计数资料用[n(%)]表示,采用 χ^2 检验,检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效比较

研究组治疗6周后的临床总有效率为87.88%(58/66),高于对照组的72.31%(47/65)($P<0.05$);详见表1。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical effects between the two groups[n(%)]

Groups	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=65)	17(26.15)	30(46.16)	18(27.69)	47(72.31)
Study group(n=66)	25(37.88)	33(50.00)	8(12.12)	58(87.88)
χ^2				5.045
P				0.025

2.2 两组炎症因子水平比较

两组治疗前IL-6、CRP、TNF-α水平比较无差异($P>0.05$);两组治疗6周后IL-6、CRP、TNF-α水平均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表2。

2.3 两组骨代谢指标比较

两组治疗前BALP、BGP、CTX-I水平比较无差异($P>0.05$);两组治疗6周后BALP、BGP水平升高,且研究组高于对

照组($P<0.05$);CTX-I水平下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表3。

2.4 两组患者不良反应发生情况

对照组患者出现1例过敏性休克、2例胃肠道不适,不良反应发生率为4.62%(3/65),研究组出现2例过敏性休克、2例胃肠道不适,不良反应发生率为6.06%(4/66),两组患者不良反应发生情况比较无统计学差异($\chi^2=0.135$, $P=0.713$)。

表 2 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of inflammatory factors between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-6(ng/L)		CRP(mg/L)		TNF- α (ng/L)	
	Before treatment	6 weeks after treatment	Before treatment	6 weeks after treatment	Before treatment	6 weeks after treatment
Control group (n=65)	29.11 $\pm$ 2.87	24.82 $\pm$ 2.34*	12.39 $\pm$ 1.83	7.76 $\pm$ 0.82*	93.82 $\pm$ 6.55	78.29 $\pm$ 5.24*
Study group(n=66)	28.96 $\pm$ 3.02	20.16 $\pm$ 2.12*	12.05 $\pm$ 1.90	4.23 $\pm$ 0.71*	93.41 $\pm$ 8.71	52.64 $\pm$ 6.07*
t	0.291	11.948	1.043	26.353	0.304	25.872
P	0.771	0.000	0.299	0.000	0.762	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

表 3 两组骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of bone metabolism indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	BALP(ng/mL)		BGP(ng/mL)		CTX-1(pg/L)	
	Before treatment	6 weeks after treatment	Before treatment	6 weeks after treatment	Before treatment	6 weeks after treatment
Control group (n=65)	8.28 $\pm$ 0.84	11.75 $\pm$ 0.92*	6.71 $\pm$ 0.82	10.96 $\pm$ 1.15*	0.97 $\pm$ 0.12	0.78 $\pm$ 0.07*
Study group(n=66)	8.54 $\pm$ 0.76	15.42 $\pm$ 0.87*	6.82 $\pm$ 0.77	15.28 $\pm$ 1.26*	0.95 $\pm$ 0.11	0.62 $\pm$ 0.08*
t	1.858	23.462	0.792	20.487	0.955	12.175
P	0.065	0.000	0.430	0.000	0.322	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

3 讨论

骨质疏松是以骨量减少为主要特征的骨代谢性疾病,骨量减少后,骨脆性增加,当遭受轻微外力便易发生骨折^[11,12]。由于脊柱骨量丢失最多,故脊柱压缩性骨折经常发生,以胸腰椎负重节段最为常见^[13]。手术是治疗骨质疏松性骨折的常用方法,但由于此类患者骨折后局部供血差,骨代谢存在异常,致使机体功能恢复慢,部分患者术后效果较差,此时给予适当的补骨药物以及抗骨质疏松药物对于改善患者术后预后具有积极的促进作用^[14,15]。以往临床治疗骨质疏松症多采用钙剂如阿仑膦酸钠片、骨化三醇片等,具有一定疗效,但效果并不理想^[16]。骨肽注射液常用于骨质疏松病症的治疗中,在促进骨代谢,减缓骨质疏松进展方面效果显著^[17]。中医认为骨质疏松症的主要病机为气滞血瘀、脾肾亏虚,治疗应以补肾健脾、活血化瘀为主^[18]。丹红注射液是将中药丹参、红花按科学配方提取的复方制剂,具有固肾健脾、养血行气的功效^[19]。现临床有关丹红注射液联合骨肽注射液辅助治疗骨质疏松性骨折能否进一步改善患者预后的相关报道尚不多见,本研究就此展开探讨。

本次研究结果显示,研究组治疗 6 周后的临床总有效率高于对照组,可见丹红注射液联合骨肽注射液辅助治疗骨质疏松性骨折,可进一步优化治疗效果。究其原因,阿仑膦酸钠片是可通过抑制蛋白质羧二烯化,使机体骨形成的速度快于骨吸收的速度^[20]。骨化三醇片是人体内维生素 D3 最重要的代谢活动性产物,可调节机体骨质的钙化^[21]。骨肽注射液可促使成骨细胞增多,诱导骨质新生,促进机体骨密度恢复^[22]。丹红注射液中的红花可有效扩张微血管,利于改善骨折端血运,减轻术

后疼痛、肿胀的发生情况,而丹参可促使成骨细胞增殖,进而增加骨量^[23]。上述药物从不同的作用机制出发,发挥协同作用,促进疗效的提升。此外,本次研究结果还显示,两组患者炎症反应和骨代谢指标均有所改善,且丹红注射液联合骨肽注射液辅助治疗者的改善效果更为显著,其中 BALP 可促进无机磷酸盐水解,利于骨矿化,其含量越高,表明成骨细胞的活性越高^[24]。CTX-1 是一种骨吸收标志物,其含量越高,对骨形成及骨折愈合过程不利^[25]。BGP 主要由成骨细胞特异性合成和分泌,也可反映成骨细胞的活性^[26];IL-6、CRP、TNF- α 均是临床常见的炎症因子,其水平升高,可损伤血管内皮功能,诱发高凝状态,从而影响骨折愈合^[27,28]。此外,炎症因子还可打破骨吸收和骨形成的平衡,降低骨密度。骨肽注射液的主要成分为骨多肽和全蝎多肽,富含大量的有机磷、钙、氨基酸、无机钙、骨形态生成蛋白、多种微量元素、骨源性生长因子、成纤维细胞生长因子等,可有效促进新骨形成和骨折愈合^[29]。现代药理研究证实^[30],丹红注射液能够改善骨代谢,并促进骨折愈合。红花具有抗炎、抗氧化等药理作用,可通过清除氧自由基而改善患者血液高凝状态,调节机体血液循环。另两组患者不良反应发生情况比较无差异,提示本研究联合治疗方案安全性较好。

综上所述,骨质疏松性骨折患者给予骨肽注射液联合丹红注射液辅助治疗,可有效改善其炎症反应和骨代谢,疗效显著,值得临床推广应用。

参考文献(References)

- [1] Scheffler JM, Grahnmemo L, Engdahl C, et al. Interleukin 17A: a Janus-faced regulator of osteoporosis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5692
- [2] Oumer KS, Liu Y, Yu Q, et al. Awareness of osteoporosis among 368

- residents in China: a cross-sectional study [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21(1): 197
- [3] 魏伟, 刘晓忠, 严亚波, 等. 骨质疏松性脊柱内固定技术进展[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(21): 4183-4186
- [4] 崔建中, 吴九如, 陈永智, 等. 骨质疏松性骨折的临床预警监测[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(24): 6029-6031
- [5] Wang H, Mo S, Sun K, et al. Effectiveness associated with different therapies for senile osteoporosis: a network Meta-analysis[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(1): 17-27
- [6] Mückel L, Bartneck M, Möckel C. Risk of falls in postmenopausal women treated with romosozumab: Preliminary indices from a meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. Osteoporos Sarcopenia, 2020, 6(1): 20-26
- [7] Lubin J, Hernandez MA, Drukeinis SE, et al. Effectiveness of disinfection therapies and promotion of osteoblast growth on osseotite and nanotite implant surfaces[J]. Implant Dent, 2014, 23(4): 426-433
- [8] 赵永艳, 高学清, 胡熙耀, 等. 丹红注射液联合依达拉奉注射液治疗进展性缺血性脑卒中的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(11): 1317-1320
- [9] 邱贵兴, 裴福兴, 胡侦明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南(全文)(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则)[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2015, 9(6): 795-798
- [10] 张亮, 刘磊, 周建伟, 等. 两种椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折疗效比较[J]. 临床骨科杂志, 2019, 22(6): 659-661, 667
- [11] Jean-Denis L, Orcel P. Vertebroplasty and balloon kyphoplasty in osteoporotic vertebral fractures[J]. Rev Prat, 2019, 69(7): 708-714
- [12] Dung TT, Hieu ND, Son LM, et al. Primary Cementless Bipolar Long Stem Hemiarthroplasty for Unstable Osteoporotic Intertrochanteric Fracture in the Elderly Patients [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(24): 4342-4346
- [13] Kim BJ, Lee SH, Koh JM. Potential Biomarkers to Improve the Prediction of Osteoporotic Fractures [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2020, 35(1): 55-63
- [14] Mishra PK, Dwivedi R, Dhillon CS. Osteoporotic Vertebral Compression Fracture and Single Balloon Extrapedicular Kyphoplasty: Findings and Technical Considerations [J]. Bull Emerg Trauma, 2020, 8(1): 34-40
- [15] Lee S, Yoo JI, Lee YK, et al. Risk of Osteoporotic Fracture in Patients with Breast Cancer: Meta-Analysis [J]. J Bone Metab, 2020, 27(1): 27-34
- [16] Dunn A. In AF, DOACs were linked to lower risk for osteoporotic fractures at 2 years compared with VKAs [J]. Ann Intern Med, 2020, 172(6): JC35
- [17] Shin WC, Jang JH, Seo HE, et al. Prevalence and clinical impact of sarcopenia in osteoporotic hip fracture: Single center retrospective cohort study[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2020, 54(1): 27-33
- [18] 王晶, 何海浪, 周贤梅. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化的 Meta 分析[J]. 中成药, 2019, 41(11): 2655-2662
- [19] 冯荣伟, 王文习, 范艳平, 等. 丹红注射液与银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中临床效果观察 [J]. 临床误诊误治, 2019, 32(11): 39-43
- [20] Yoo JI, Ha YC, Won YY, et al. Fracture Preventing Effects of Maxmarvil Tablets (Alendronate 5 mg + Calcitriol 0.5 μ g) in Patients with Osteoporosis[J]. J Bone Metab, 2017, 24(2): 91-96
- [21] Zhang ZL, Liao EY, Xia WB, et al. Alendronate sodium/vitamin D3 combination tablet versus calcitriol for osteoporosis in Chinese postmenopausal women: a 6-month, randomized, open-label, active-comparator-controlled study with a 6-month extension[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(9): 2365-2374
- [22] Browaeys H, Defrancq J, Dierens MC, et al. A retrospective analysis of early and immediately loaded osseotite implants in cross-arch rehabilitations in edentulous maxillas and mandibles up to 7 years[J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2013, 15(3): 380-389
- [23] 陈昭喆, 谢秀乐, 冯磊, 等. 丹红注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗老年急性心肌梗死的疗效观察 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(11): 1159-1162
- [24] Mukaiyama K, Kamimura M, Uchiyama S, et al. Elevation of serum alkaline phosphatase (ALP) level in postmenopausal women is caused by high bone turnover[J]. Aging Clin Exp Res, 2015, 27(4): 413-418
- [25] Ravassa S, Ballesteros G, López B, et al. Combination of Circulating Type I Collagen-Related Biomarkers Is Associated With Atrial Fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(12): 1398-1410
- [26] Kresnoudi U, Rahayu RP, Ariani MD, et al. The Potential of Natural Propolis Extract Combined with Bovine Bone Graft in Increasing Heat Shock Protein 70 and Osteocalcin on Socket Preservation[J]. Eur J Dent, 2020, 14(1): 31-37
- [27] Xu L, Shen L, Yu X, et al. Effects of irisin on osteoblast apoptosis and osteoporosis in postmenopausal osteoporosis rats through upregulating Nrf2 and inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2): 1084-1090
- [28] Chen YN, Wei P, Yu Bs J. Higher concentration of serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen is positively related with inflammatory factors in postmenopausal women with H-type hypertension and osteoporosis[J]. Orthop Surg, 2019, 11(6): 1135-1141
- [29] 李乐春, 井晟, 孙晓, 等. 丹红注射液联合骨肽注射液对老年骨质疏松性髋部骨折术后患者凝血功能及骨代谢指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(18): 4479-4481
- [30] 甄磊, 张放, 郝建宗. 丹红注射液联合健儿强骨颗粒对四肢骨折患儿术后骨代谢指标水平的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(12): 1445-1447