

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.03.025

鹿瓜多肽联合唑来膦酸治疗骨质疏松性骨折椎体成形术后的疗效及对炎症因子的影响*

夏庆泉¹, 吴旭华¹, 容可¹, 周振宇¹, 殷潇凡¹, 安智全^{2, Δ}

(1. 复旦大学附属闵行医院骨科, 上海 201100; 2. 上海交通大学附属第六人民医院骨科, 上海 200233)

摘要:目的 探讨鹿瓜多肽联合唑来膦酸治疗骨质疏松性骨折患者椎体成形术后的疗效及对炎症因子的影响。方法 选取上海复旦大学附属闵行医院2016年6月至2018年2月收治的骨质疏松性骨折患者120例,根据随机数字表法分为对照组和研究组,各60例。对照组患者给予唑来膦酸治疗,研究组患者在对照组基础上加用鹿瓜多肽治疗。结果 治疗6个月后,研究组的临床总有效率为76.67%,高于对照组患者的58.33% ($P < 0.05$)。治疗8周后,两组患者红细胞聚集指数(EAI)、红细胞电泳指数(EEI)均降低,且研究组低于对照组 ($P < 0.05$);红细胞免疫促进因子(FEER)、直向肿瘤红细胞花环率(DTER)均升高,且研究组高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗8周后,两组患者白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)水平均降低,且研究组低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率相当(16.67%比13.33%, $P > 0.05$)。结论 骨质疏松性骨折椎体成形术后应用鹿瓜多肽联合唑来膦酸治疗,疗效显著,可改善患者愈合情况,降低炎症因子水平,且不增加不良反应发生率。

关键词:鹿瓜多肽;唑来膦酸;骨质疏松性骨折;椎体成形术;炎症因子

中图分类号:R969.4;R683.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)03-0084-03

Lugua Polypeptide Combined with Zoledronic Acid in the Treatment of Patients with Osteoporotic Fractures After Vertebroplasty and Its effect on Inflammatory Factors

XIA Qingquan¹, WU Xuhua¹, RONG Ke¹, ZHOU Zhenyu¹, YIN Xiaofan¹, AN Zhiquan²

(1. Department of Orthopaedics, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, China 201100; 2. Department of Orthopaedics, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China 200233)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Lugua polypeptide combined with zoledronic acid for osteoporotic fracture after vertebroplasty and its effect on inflammatory factors. **Methods** A total of 120 patients with osteoporotic fracture who received in Minhang Hospital Affiliated to Fudan University from June 2016 to February 2018 were selected and divided into the control group and the study group according to the random number table method, 60 cases in each group. The control group was treated with zoledronic acid, and the study group was treated with Lugua polypeptide on the basis of the control group. **Results** After 6 months of treatment, the total effective rate of the study group was 76.67%, which was higher than 58.33% of the control group ($P < 0.05$). After 8 weeks of treatment, the erythrocyte aggregation index (EAI) and erythrocyte electrophoresis index (EEI) decreased in the two groups, and the values in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$); the erythrocyte immune stimulating factor (FEER) and erythrocyte rosette rate (DTER) increased in the two groups, and the values in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After 8 weeks of treatment, the interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP) were all decreased in both groups, and the levels in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (16.67% vs. 13.33%, $P > 0.05$).

Conclusion Lugua polypeptide combined with zoledronic acid is quite effective in the treatment of osteoporotic fracture after vertebroplasty. It can improve the healing of patients, reduce the level of inflammatory factors, and do not increase the incidence of adverse reactions.

Key words: Lugua polypeptide; zoledronic acid; osteoporotic fracture; vertebroplasty; inflammatory factors

骨质疏松症是一种全身性、代谢性的骨骼系统疾病,主要病理特征为骨脆性增加、骨微细结构破坏、骨量降低,骨折是其严重后果之一^[1]。骨质疏松性骨折多发于老年群体,患者常因卧床发生褥疮、坠积性肺炎、肺栓塞及泌尿系统感染等严重并发症而导致死亡^[2]。目前,临床主要采用椎体成形术修复患者骨折处,可有效恢复患者椎体功能。该手术仅是恢复患者的椎体解剖结构,

对机体本身骨代谢无明显改善作用,不利于远期预后^[3]。唑来膦酸为第3代双膦酸类药物,可强效抑制破骨细胞功能,减少骨转化率,提高机体骨密度,但存在部分患者无法耐受情况,疗效有待提升^[4]。鹿瓜多肽为提取自鹿科动物梅花鹿骨骼和葫芦科植物甜瓜干燥成熟种子有效成分制成的灭菌水溶液,可提高体内骨密度,且对骨折愈合影响较轻^[5]。本研究中采用唑来膦酸联合鹿瓜多

*基金项目:2016年度上海市卫生和计划生育委员会科研课题[20164054]。

第一作者:夏庆泉,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为创伤骨科学,(电子信箱)sjdb4861@163.com。

Δ通信作者:安智全,男,博士研究生,主任医师,研究方向为创伤骨科学,(电子信箱)azq196511@163.com。

肽治疗行椎体成形术后的骨质疏松性骨折患者,疗效显著。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:诊断标准符合《中国骨质疏松性骨折诊疗指南》^[6];经骨密度测试骨密度小于2.5 D,经X射线确诊;均行椎体成形术;对本研究中用药无禁忌证。本研究经医院医学伦理委员会批准同意,患者均知情本研究并签署同意书。

排除标准:既往有腰椎手术史;妊娠或哺乳期妇女;骨折部位存在开放性伤口或伴有感染;并发严重强直性脊柱炎、椎体爆裂性骨折;合并心、肝、肺、肾等脏器功能障碍。

病例选择与分组:选取上海复旦大学附属闵行医院2016年6月至2018年2月收治的骨质疏松性骨折患者120例,根据随机数字表法分为对照组和研究组,各60例,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=60$)

组别	性别	年龄	体质量指数	骨折部位(例)	
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	腰椎	胸椎
对照组	22/38	49.38 ± 5.88	23.62 ± 0.66	27	33
研究组	25/35	50.11 ± 4.99	23.72 ± 0.73	29	31
χ^2 值	0.315	0.733	0.787	0.134	
P 值	0.575	0.465	0.433	0.734	

1.2 方法

对照组患者给予唑来膦酸注射液[正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20041346,规格为每支5 mL:4 mg(按无水唑来膦酸计)]5 mg,静脉滴注,持续15 min,于手术结束后第3天开始,滴注前后均以500 mL 0.9%氯化钠注射液进行补液,每4周1次,疗程为6个月。研究组患者在对照组基础上给予鹿瓜多肽注射液(哈尔滨誉衡制药有限公司,国药准字H23020002,规格为每支4 mL:8 mg)治疗,将10 mL鹿瓜多肽溶于250 mL 0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注,1次/日,连续治疗30 d。采用门诊复查等方式随访6个月。

表3 两组患者术后愈合指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=60$)

组别	EAI		EEI		FEER(%)		DTER(%)	
	治疗前	治疗8周后	治疗前	治疗8周后	治疗前	治疗8周后	治疗前	治疗8周后
对照组	5.94 ± 1.14	4.15 ± 0.81 [#]	8.58 ± 1.13	7.27 ± 1.26 [#]	46.57 ± 4.81	50.76 ± 4.21 [#]	29.21 ± 2.63	32.45 ± 5.41 [#]
研究组	5.88 ± 1.34	2.24 ± 0.75 [#]	8.62 ± 1.04	5.91 ± 1.06 [#]	46.61 ± 3.92	55.38 ± 3.17 [#]	29.28 ± 2.86	36.23 ± 6.38 [#]
t 值	0.264	13.402	0.202	6.398	0.050	6.791	0.140	3.500
P 值	0.792	0.000	0.840	0.000	0.960	0.000	0.889	0.001

注:与本组治疗前比较,[#] $P<0.05$ 。下表同。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:于治疗前、治疗8周后抽取患者清晨空腹静脉血6 mL,3 200 r/min离心15 min,离心半径为10 cm,分离血清,置-40℃冰箱中待测。采用MVIS-2030型全自动血液流变分析仪(重庆市天海医疗设备有限公司)检测红细胞相关指标,包括红细胞积聚指数(EAI)、红细胞电泳指数(EEI)、红细胞免疫促进因子(FEER)及直向肿瘤红细胞花环率(DTER)。采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)水平,严格遵守试剂盒(上海劲马实验设备有限公司)说明书进行。

疗效判定标准:参考《中国骨质疏松性骨折诊疗指南》^[6]制订的疗效标准。显效为疼痛缓解,骨折愈合,功能恢复正常;有效为疼痛有所缓解,骨折基本愈合,功能基本恢复正常;无效为疼痛、骨折、功能均未见明显改善。以前两者合计为总有效。记录两组患者不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验标准设置为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。对照组出现乏力、腹泻各2例,恶心呕吐3例,失眠1例,不良反应发生率为13.33%(8/60);研究组出现恶心呕吐、失眠各2例,乏力、腹泻各3例,不良反应发生率为16.67%(10/60)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.261$, $P=0.609$)。

3 讨论

随着年龄增长,人体内钙调节激素分泌失调,易引起钙、磷、蛋白质及维生素的摄入不足,最终导致骨质疏松,当疾病进展至晚期时,则会发生骨折^[7]。双磷酸药物可

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=60$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	10(16.67)	25(41.67)	25(41.67)	35(58.33)
研究组	16(26.67)	30(50.00)	14(23.33)	46(76.67) [*]

注:与对照组比较, $\chi^2=4.596$,^{*} $P=0.032<0.05$ 。

表4 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	IL-6($\mu\text{g/mL}$)		CRP(mg/L)		TNF- α (ng/mL)	
	治疗前	治疗8周后	治疗前	治疗8周后	治疗前	治疗8周后
对照组	61.92 \pm 9.41	49.69 \pm 8.63 [†]	36.54 \pm 7.53	23.25 \pm 4.31 [†]	529.19 \pm 61.55	466.06 \pm 53.67 [†]
研究组	62.17 \pm 10.83	35.08 \pm 7.34 [†]	36.27 \pm 7.27	11.37 \pm 4.26 [†]	525.05 \pm 58.78	391.61 \pm 61.49 [†]
t值	0.135	9.989	0.200	15.185	0.377	7.066
P值	0.893	0.000	0.842	0.000	0.707	0.000

明显改善髋部及胸腰椎骨密度,有效减少骨折发生率^[8]。唑来膦酸为强效抗骨质疏松药物,静脉滴注后急性期不良反应较大,同时还会在一定程度上一直骨痂重建,影响骨折愈合^[9-10]。鹿瓜多肽注射液含有多种诱导骨形成的多肽类生物活性因子、有机钙、磷离子及多种氨基酸等,具有显著的镇痛及促进骨折愈合作用^[11]。

本研究结果显示,研究组总有效率高于对照组。唑来膦酸进入机体后可快速到达骨骼系统,选择性聚集于破骨细胞周围,抑制破骨细胞能力及其功能性水平,有效减少机体骨吸收^[12]。鹿瓜多肽注射液成分中鹿骨可补肝益肾、强筋健骨,甜瓜籽可散结消瘀、益气活血,联用可发挥协同作用,进一步提高疗效^[13]。

骨质疏松性骨折患者由于骨折的损伤可刺激机体中性粒细胞,分泌大量的炎症细胞因子,加上手术带来的刺激可增强机体炎症反应^[14]。IL-6, TNF- α , CRP水平升高与机体炎症严重程度相关。本研究中两组患者治疗8周后IL-6, TNF- α , CRP水平均降低,且研究组低于对照组。联合治疗改善机体炎症因子水平效果优于单用唑来膦酸治疗,这可能是由于鹿瓜多肽中的甜瓜籽提取物可降低局部毛细血管通透性,改善局部血运,减轻炎症因子渗出^[15]。

由于手术操作可使患者产生血液应激性变化,同时骨折愈合过程中血液生化指标会发生相应的变化,其中以红细胞相关指标变化最显著,临床可通过观察红细胞相关指标变化情况来观察患者的愈合情况^[16]。本研究中研究组治疗后红细胞相关指标改善程度均优于对照组。鹿瓜多肽中的鹿骨可改善骨细胞生长微环境,为骨痂生长提供诱导多肽生物因子,从而促进骨折愈合;甜瓜籽可促进局部血运障碍恢复,改善骨痂局部血液循环,利于骨折恢复及愈合^[17]。两组患者不良反应发生率相似,表明联合治疗安全性较好,不会增加不良反应发生率。

综上所述,行椎体成形术后的骨质疏松性骨折患者应用鹿瓜多肽联合唑来膦酸治疗,疗效显著,可加快骨痂形成,促进骨折愈合,并有效降低机体炎症因子水平,且不增加不良反应发生率。

参考文献:

[1] MACKERT GA, SCHULTE M, HIRCHE C, et al. Low-energy extracorporeal shockwave therapy (ESWT) improves metaphyseal

fracture healing in an osteoporotic rat model[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189356.

[2] LEE Y, YOON BH, LEE S, et al. Risk of Osteoporotic Fractures after Thyroid-stimulating Hormone Suppression Therapy in Patients with Thyroid Cancer[J]. J Bone Metab, 2019, 26(1): 45-50.

[3] 刘强, 马建国, 靳雷, 等. 激素诱导骨质疏松性胸腰椎体骨折PVP后再发骨折分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(27): 3770-3772.

[4] LIU H, WANG SH, CHEN SC, et al. Zoledronic acid blocks the interaction between breast cancer cells and regulatory T-cells[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 176.

[5] 孙帅玲, 谢雁鸣, 黎元元, 等. 真实世界鹿瓜多肽注射液治疗骨折的中医证候与节气分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(3): 469-473.

[6] 邱贵兴, 裴福兴, 胡侦明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则)[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8(5): 371-374.

[7] 罗孝华, 张红, 张亮, 等. 桃红四物汤辅助经皮椎体成形术治疗老年骨质疏松性椎体压缩性骨折临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(2): 120-123.

[8] 李立平, 李元. 经皮椎体后凸成形术联合唑来膦酸治疗老年骨质疏松性椎体压缩性骨折的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(15): 4226-4227.

[9] 赵洪斌, 叶记超, 蔡雪峰, 等. 甲状旁腺激素联合唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的效果观察[J]. 广东医学, 2018, 39(13): 1993-1996.

[10] ANDRADE F, PROBSTNER D, DECNOP M, et al. The Impact of Zoledronic Acid and Radioactive Iodine Therapy on Morbidity and Mortality of Patients with Bone Metastases of Thyroid Cancer Derived from Follicular Cells[J]. Eur Thyroid J, 2019, 8(1): 46-55.

[11] 周燕红, 梁丽塘, 何敏仪, 等. 鹿瓜多肽注射液在创伤性围膝关节区骨折治疗中对异位骨化的影响[J]. 中国综合临床, 2017, 33(2): 162-165.

[12] 郑上团, 吴斗, 赵恩哲, 等. 股骨近端防旋髓内钉固定联合应用唑来膦酸治疗骨质疏松性股骨转子间骨折的疗效[J]. 中华创伤杂志, 2016, 32(4): 320-324.

[13] 韩涛, 谢雁鸣, 黎元元, 等. 应用鹿瓜多肽注射液治疗的颈椎患者的临床特征与联合用药研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(4): 480-485.

[14] 冯艳琴, 江雪莲, 王文杰, 等. 鹿瓜多肽注射液对家兔长节段单椎体压缩性骨折VEGF及PMMA颗粒诱导骨溶解的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(2): 208-211.

[15] 闻琴, 张催, 何岚, 等. 鹿瓜多肽注射液治疗骨质疏松性骨折疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(11): 1133-1134.

[16] 戴峰, 刘波, 周金华, 等. 骨肽注射液促进四肢骨折愈合效果观察及对红细胞相关指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(1): 103-105.

[17] 李再学, 谢文伟, 苏厂尧, 等. 骨康颗粒联合鹿瓜多肽用于骨质疏松性骨折术后临床研究[J]. 中国药业, 2018, 27(20): 19-21.

(收稿日期: 2019-04-25; 修回日期: 2019-06-20)