

· 临床研究 ·

补肾强督方对强直性脊柱炎患者外周血单个核细胞产生 MMP-9 和 TIMP-1 的影响

张英泽¹, 阎小萍¹, 叶丽亚², 张文健², 娄晋宁²

(1. 中日友好医院中医风湿病科, 北京 100029; 2. 中日友好医院临床医学研究所)

【摘要】 目的: 为探讨基质金属蛋白酶在强直性脊柱炎炎症骨破坏中的作用和补肾强督方治疗强直性脊柱炎的作用机制, 比较强直性脊柱炎患者外周血单个核细胞(PBMC)产生基质金属蛋白酶 9(MMP-9)及基质金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP-1)与健康对照者之间的差别, 并研究补肾强督方治疗前后两者的变化。**方法:** 2005 年 3 月至 2006 年 3 月活动期强直性脊柱炎患者 30 例, 其中男 27 例, 女 3 例; 年龄 16~45 岁, 平均(30.8±8.8)岁; 病程 0.5~10 年。经补肾强督方治疗 3 个月后, 做自身前后对照, 并设立健康对照组 20 例, 常规分离血清和 PBMC, 将 PBMC 用 PHA/PMA 刺激后收集上清, 应用 RT-PCR 检测 PBMC 的 MMP-9 和 TIMP-1 的 mRNA 表达水平, 应用 ELISA 检测血清和细胞上清中 MMP-9 和 TIMP-1 的含量。**结果:** 与健康对照组相比, 患者治疗前血清中 MMP-9 和 TIMP-1 浓度明显升高, 患者治疗后与治疗前相比 MMP-9 和 TIMP-1 浓度显著降低。经 PHA/PMA 刺激后, 患者治疗前的 PBMC 表达 MMP-9 和 TIMP-1 mRNA 水平明显上调, 细胞上清液中 MMP-9 和 TIMP-1 量明显升高, 与健康对照组相比差异有统计学意义。患者治疗后 PBMC 表达 MMP-9 和 TIMP-1 mRNA 水平明显下调, 细胞上清液中 MMP-9 和 TIMP-1 含量均显著下降, 与治疗前相比差异有统计学意义。**结论:** 强直性脊柱炎活动期患者的 PBMC 表达和释放 MMP-9 和 TIMP-1 增强。补肾强督方可以显著降低强直性脊柱炎活动期患者 MMP-9 和 TIMP-1 的产生。

【关键词】 脊柱炎, 强直性; 补肾强督方; 单个核细胞, 外周血; 基质金属蛋白酶 9; 基质金属蛋白酶组织抑制因子 1

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2011.05.008

Effects of Bushen Qiangdu decoction (补肾强督方) on MMP-9 and TIMP-1 produced by peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis ZHANG Ying-ze, YAN Xiao-ping*, YE Li-ya, ZHANG Wen-jian, LOU Jin-ning.* China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

ABSTRACT Objective: In order to investigate the roles of metalloproteinase in inflammatory bone destruction in ankylosing spondylitis (AS), and analyze the mechanism of preventing inflammatory bone destruction of Bushen Qiangdu decoction (BSQDD) in AS cases. Comparisons were made on the expressions of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) between AS patients and healthy controls. The effect of BSQDD was investigated on the expression and of MMP-9 and TIMP-1 produced by PBMC in AS patients. **Methods:** From March 2005 to March 2006, 30 active AS cases of Kidney-asthenia, Du-cold and blood-stasis syndrome were selected as patients group in the China-Japan Friendship Hospital. There are 27 male patients and 3 female patients. The age range is from 16 to 45, averaging (30.8±8.8) years. Disease duration is from 0.5 to 10 years. Cases received three-month BSQDD treatment were considered as the treatment group. Twenty healthy persons were included in the control group. Serum and PBMC were separated. The PBMC were stimulated by PHA and PMA, and the supernatant was collected. The mRNA expression of MMP-9 and TIMP-1 in PBMC was analyzed by RT-PCR. The content of MMP-9 and TIMP-1 in serum and culture supernatant of PBMC were detected by ELISA. **Results:** Compared with health control group, the serum concentration of MMP-9 and TIMP-1 in patients group before treatment increased ($P<0.01$, $P<0.05$), but the level of MMP-9 and TIMP-1 in the serum of patients after treatment decreased compared with pre-treatment cases ($P<0.05$). Furthermore, compared with health control group, PBMC of patients group before treatment expressed higher levels of MMP-9 and TIMP-1 both on transcript level and at protein level ($P<0.01$, $P<0.05$), and the expression levels of MMP-9 and TIMP-1 in PBMC in patients after treatment both on transcript level and at protein level was down-regulated compared with pre-treatment ($P<0.01$, $P<0.05$). **Conclusion:** PBMC of AS patients had a higher potential capacity for MMP-9 and TIMP-1. BSQDD possibly prevented inflammatory bone destruction of AS through inhibiting production of MMP-9 and TIMP-1 produced by PBMC.

KEYWORDS Spondylitis, ankylosing; Bushen Qiangdu decoction; Peripheral blood mononuclear cells; Matrix met-

allopoteinase-9; Tissue Inhibitor of metalloproteinase-1

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(5): 387-391 www.zggszz.com

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是以骶髂关节和脊柱病变为主的自身免疫性疾病。由于自身免疫反应进行性或反复性发作,引起骶髂关节和脊柱的骨质破坏和骨化、纤维化,最终导致脊柱关节强直。现已证明,免疫反应产生的炎性细胞因子和基质金属蛋白酶在关节炎症破坏中具有重要的作用^[1-3]。研究发现细胞因子和金属基质蛋白酶在 AS 患者升高,并且与疾病的严重程度具有相关性^[4-6]。补肾强督方是在著名老中医焦树德经验的基础上,研究的治疗 AS 的组方,经过十余年的临床应用已经成为我们治疗 AS 的主要中药制剂,并且取得了满意的临床疗效^[7-8]。在这项研究中,我们比较和分析 AS 患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)产生基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)及其抑制剂组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1(tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1)的变化以及 AS 患者在采用补肾强督方治疗前后血清中和外周血单个核细胞产生 MMP-9 和 TIMP-1 的变化,进一步探讨 AS 的炎性骨破坏相关发生机制和补肾强督方治疗 AS 的可能机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料与分组 2005 年 3 月至 2006 年 3 月中日友好医院中医风湿病科的门诊和住院患者 30 例为治疗组,年龄 16~45 岁,男女比例 9:1,病程 0.5~10 年。同时设立健康对照组 20 例,在年龄、性别方面与治疗组具有均衡可比性,见表 1。30 例治疗前后做自身对照。患者均满足 1984 年修订的 AS 纽约分类标准^[9],并处于疾病活动期(病情处于活动期:全身疼痛 VAS 指数 ≥ 4 cm,脊柱痛 Likert 4 级积分 > 2 分,晨僵时间 > 30 min, ESR ≥ 30 mm/h, CRP 高出正常范围),中医辨证符合肾虚督寒血瘀证。

表 1 两组一般情况比较

Tab.1 Comparison of general conditions between the two groups

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(x±s, 岁)
		男	女	
对照组	20	18	2	32.0±9.6
治疗组	30	27	3	30.8±8.8
检验值	-	$\chi^2=0$		$t=0.463$
P 值	-	0.950		0.631

1.2 诊断标准 西医诊断标准依据美国风湿病学会 1984 年修订的纽约标准^[9]。中医证候诊断标准参照 2002 年国家技术监督局发布《中医临床诊疗术

语》中《中药新药治疗肾阳虚证的临床研究指导原则》、《中药新药治疗强直性脊柱炎的临床研究指导原则》制定。肾虚督寒证:主症包括腰骶臀膝僵、痛不舒、俯仰受限,颈项脊背僵紧疼痛、屈伸不利或四肢关节冷痛重着,皮色不红,畏寒喜暖、得温则舒。次症包括四末不温,小便清长或夜尿频多,男子阴囊寒冷,女子白带寒滑;口不渴;大便溏泄;舌胖,质淡,苔薄白或白厚;脉沉弦或沉弦细,尺弱。每个主症 2 分,每个次症 1 分,舌脉相符各 1 分,积分不低于 6 分,则该证型诊断成立^[10]。瘀血症诊断标准参考 1988 年 10 月血瘀证研究国际会议标准^[11]。符合肾虚督寒证且符合瘀血症者则诊断为肾虚督寒血瘀证。

1.3 排除标准 ①缓解期患者;②年龄 < 16 岁或 > 45 岁;③妊娠或哺乳的女性患者;④晚期严重关节畸形、残废的患者;⑤近 3 个月来使用甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、肾上腺皮质激素等慢作用药物者;⑥非肾虚督寒血瘀证者。

1.4 观察指标与方法 30 例强直性脊柱炎活动期患者服用补肾强督方(由熟地、淫羊藿、狗脊、骨碎补、补骨脂、川断、白芍、知母等药味组成)3 个月,比较治疗前后外周血单个核细胞培养液中 MMP-9 和 TIMP-1 含量的差异以及 mRNA 表达量的差异,同时检测血清中含量的差异,同时设健康对照组。

常规分离血清和 PBMC,将 PBMC 用 PHA/PMA 刺激后收集上清,应用 RT-PCR 方法检测 PBMC 的 MMP-9 和 TIMP-1 的 mRNA 表达水平,应用 ELISA 方法检测血清和细胞上清中 MMP-9 和 TIMP-1 的含量。比较治疗组与对照组之间上述指标的差异,研究患者治疗前后各指标的变化。

(1)血清和 PBMC 的制备。收集外周血 10 ml,将 3 ml 血用常规方法分离血清,另 7 ml 血用肝素抗凝,常规分离外周血单个核细胞。然后使用含有 10% 胎牛血清的 1640 培养基重悬细胞,按照 2×10⁶ 细胞/孔的密度将其接种于 24 孔板,种 2 个平行孔,于 37℃,95%空气 5% CO₂ 培养箱中 30 min 后,每孔换入含 PHA(终浓度为 10 ug/ml)和 PMA(1 ng/ml)的培养基 1 ml 继续培养,24 h 收取细胞培养上清,分装后冻存于 -20℃ 冰箱待测。同时收集细胞以备提取细胞总 RNA。

(2)RT-PCR。使用美国 Promega 公司的试剂盒进行 PBMCs 总 RNA 的提取和逆转录。然后进行 MMP-9 和 TIMP-1 的 PCR 扩增,以 β-actin 作为内参照。所用引物序列如下:人(-actin(扩增片断为 396 bp):上游为 5'-TGG CAC CAC ACC TTC TAC

AAT GAG C -3', 下游为 5'-GCA CAG CTT CTC CTT AAT GTC ACG C -3'。人 MMP-9 (扩增片断为 508 bp): 上游为 5'-AGG ACG GCA ATG CTG ATG-3', 下游为 5'-AGG GCG AGG ACC ATA GAG G-3'。人 TIMP-1 (扩增片断为 247 bp): 上游为 5'-CTG GCT TCT GGC ATC CTG TTG TT-3', 下游为 5'-ATG GCG GGG GTG TAG ACG AA -3'。PCR 产物经琼脂糖凝胶电泳后用凝胶成像分析系统进行分析。

(3)MMP-9 和 TIMP-1 的 ELISA 检测。使用 R&D 公司的 ELISA 检测试剂盒测定 PBMC 培养上清和血清中的 MMP-9 和 TIMP-1 的含量, 具体操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学处理 所有统计资料采用 SPSS 10.0 软件分析处理, 数值用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 治疗前后比较采用配对设计定量资料的 *t* 检验, 两组之间比较采用成组设计定量资料的 *t* 检验, 定性资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 血清中 MMP-9 和 TIMP-1 含量的检测 见表 2。患者治疗前与对照组相比血清 MMP-9 及 TIMP-1 水平明显升高。补肾强督方治疗后与治疗前相比血清 MMP-9 及 TIMP-1 水平下降。

2.2 各组 PBMC 的 MMP-9 和 TIMP-1 表达的比较

2.2.1 各组 PBMC 上清 MMP-9 和 TIMP-1 含量的比较 见表 3。患者治疗前与健康对照组相比细胞上清 MMP-9 和 TIMP-1 水平明显升高。补肾强督方治疗后与治疗前相比细胞上清 MMP-9 及 TIMP-1 水平下降。

2.2.2 各组 PBMC 的 MMP-9 和 TIMP-1 mRNA 表达的比较 见表 4。RT-PCR 结果所示, 患者治疗前与对照组相比 PBMC 的 MMP-9 mRNA 表达水平显著提高, 补肾强督方治疗后与治疗前相比 PBMC 的 MMP-9 mRNA 表达水平显著下降(见图 1)。患者治疗前与对照组相比 PBMC 的 TIMP-1 mRNA 表达水平显著提高, 患者治疗后与治疗前相比 PBMC 的 TIMP-1 mRNA 表达水平显著下降(见图 2)。

3 讨论

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs) 是体内主要的蛋白水解酶家族之一, 在正常和病理条件下, 对组织重构起着重要作用。MMPs 介导的基质降解涉及多种疾病过程, 例如肿瘤转移、动脉硬化和血管重构, 另外 MMPs 也参与免疫炎症引起的关节和软骨的破坏作用^[1-3]。以往研究主要认为 MMP-3 与 AS 发病关系密切, 认为 MMP-3 与 AS 疾病活动度有关, 是疾病活动的有用标记物^[4-6]。

本研究观察了 AS 患者血清中 MMP-9 和

表 2 各组血清 MMP-9 和 TIMP-1 含量的比较($\bar{x}\pm s$, ng/ml)

Tab.2 Comparison of MMP-9 and TIMP-1 levels in serum among groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		MMP-9	TIMP-1	MMP-9	TIMP-1
对照组	20	7.090 6±1.877 5	6.147 2±1.249 6	-	-
治疗组	30	11.657 2±3.101 2	7.524 1±2.164 1	10.096 5±2.913 5	6.206 0±2.872 3
<i>t</i> 值	-	5.893	2.569	与治疗前比较 2.009	与治疗前比较 2.008
<i>P</i> 值	-	0.000	0.013	与治疗前比较 0.049	与治疗前比较 0.049

表 3 PBMC 上清 MMP-9 和 TIMP-1 含量的比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of MMP-9 and TIMP-1 levels in PBMC cell supernatant among groups($\bar{x}\pm s$, ng/ml)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		MMP-9	TIMP-1	MMP-9	TIMP-1
对照组	20	1.794 0±1.648 9	3.887 0±2.348 8	-	-
治疗组	30	4.527 7±4.108 5	7.042 1±5.303 0	1.827 4±1.701 9	4.144 3±4.038 5
<i>t</i> 值	-	2.820	2.496	与治疗前比较 3.326	与治疗前比较 2.381
<i>P</i> 值	-	0.007	0.015	与治疗前比较 0.002	与治疗前比较 0.021

表 4 PBMCs 分泌 MMP-9 和 TIMP-1 mRNA 表达的比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of MMP-9 and TIMP-1 mRNA expression excreted by PBMC among groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		MMP-9(MMP-9/ β -actin)	TIMP-1(TIMP-1/ β -actin)	MMP-9(MMP-9/ β -actin)	TIMP-1(TIMP-1/ β -actin)
对照组	6	0.342±0.028	2.467±0.372	-	-
治疗组	6	0.676±0.087	3.912±0.863	0.313±0.035	2.617±0.813
<i>t</i> 值	-	8.952	3.768	与治疗前比较 9.482	与治疗前比较 2.675
<i>P</i> 值	-	0.001	0.005	与治疗前比较 0.001	与治疗前比较 0.020

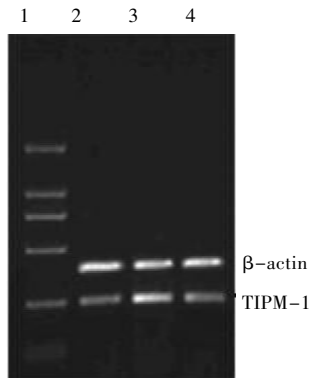


图 1 RT-PCR 检测 MMP-9 的表达水平,PCR 产物的琼脂糖电泳图:1.DL2000 分子量标准;2.健康对照组;3.患者治疗前;4.患者治疗后

Fig.1 Expression of MMP-9 detected by RT-PCR,electropherogram of PCR product:1.DL2000 molecular weight standard;2.healthy control group;3.before treatment;4.after treatment

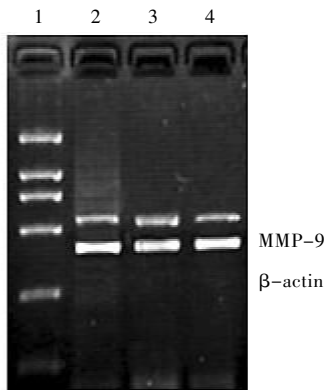


图 2 RT-PCR 检测 TIMP-1 的表达水平,PCR 产物的琼脂糖电泳图:1.DL2000 分子量标准;2.健康对照组;3.患者治疗前;4.患者治疗后

Fig.2 Expression of TIMP-1 detected by RT-PCR,electropherogram of PCR product:1.DL2000 molecular weight standard;2.healthy control group;3.before treatment;4.after treatment

TIMP-1 的水平,并对 AS 患者 PBMC 产生 MMP-9 和 TIMP-1 的能力进行了分析。发现活动期患者治疗前血清 MMP-9 的浓度明显高于健康对照组,表明 MMP-9 也应是参与 AS 疾病活动的重要因素。本研究进一步探索了 PBMC 产生 MMP-9 的能力,结果表明,患者治疗前 PBMC 产生的 MMP-9 较健康对照组明显升高,推测 PBMC 可能是血清 MMP-9 的重要来源。由于 AS 患者体内 PBMC 处于异常状态,受到短时刺激即产生大量 MMP-9,进而可降解明胶及存在于软骨中的其他胶原(如 I 型胶原等),因此白细胞产生的 MMP-9 可能是参与 AS 疾病活动和炎性骨破坏的重要因素之一。

TIMP-1 作为蛋白酶抑制剂对 MMPs 起抑制作用,也是血管生长抑制因子,对关节炎时的血管入侵起拮抗作用。本研究观察活动期 AS 患者治疗前血清 TIMP-1 的水平也在升高,意味着患者体内蛋白

水解过程较活跃,在高水解水平处于平衡。本研究结果表明 AS 患者活动期外周血单个核细胞分泌 MMP-9 显著升高的同时 TIMP-1 的水平也升高,提示可能在疾病活动期 MMP-9 的分泌增加致使 TIMP-1 的产生也反应性增高,说明基质金属蛋白酶的异常升高参与了疾病活动,从而加重了 AS 的炎性骨破坏。

我们运用补肾强督方治疗 AS 取得了良好的临床疗效^[7-8]。近年来基质金属蛋白酶和细胞因子在强直性脊柱炎骨破坏中的作用研究越来越受到关注,也取得了一些进展^[12-15]。本研究结果表明,AS 患者体内 PBMC 处于异常状态,表达和分泌大量 MMP-9,进而可能使血清中 MMP-9 水平升高,加重 AS 疾病的炎性骨破坏。而补肾强督方能够显著下调 AS 患者 PBMC 的 MMP-9 和 TIMP-1 表达,降低患者血清中 MMP-9 和 TIMP-1 水平,可能是减少骨与软骨的基质降解,从而阻止 AS 炎性骨破坏发展的机制之一。

参考文献

[1] 杨春花,黄烽. 炎性关节疾病与基质金属蛋白酶 3[J]. 军医进修学院学报,2005,26(2):147-149.
 Yang CH,Huang F. Inflammatory joint disease and Matrix metalloproteinases 3[J]. Jun Yi Jin Xue Yuan Xue Bao,2005,26(2):147-149. Chinese.
 [2] 汤天凤,梁清华,罗徐. 活动期类风湿关节炎患者血清基质金属蛋白酶 3 及其组织抑制剂 1 水平的检测和意义[J]. 中华风湿病学杂志,2005,9(5):291-293.
 Tang TF,Liang QH,Luo X. The testing and significance of serum matrix metalloproteinase 3 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in active rheumatoid arthritis patients[J]. Zhonghua Feng Shi Bing Xue Za Zhi,2005,9(5):291-293. Chinese.
 [3] 李芳,李小峰,胡学芳. 类风湿关节炎患者血清基质金属蛋白酶 9 水平及意义的研究[J]. 中华风湿病学杂志,2005,9(9):554-556.
 Li F,Li XF,Hu XF. Study of the level and significance of serum matrix metalloproteinase 9 in rheumatoid arthritis patients[J]. Zhonghua Feng Shi Bing Xue Za Zhi,2005,9(9):554-556. Chinese.
 [4] 古洁若,黄烽,颜光美,等. Remicade 调节强直性脊柱炎患者滑膜细胞基因表达谱的初步研究[J]. 中华风湿病学杂志,2003,7(10):527-531.
 Gu JR,Huang F,Yan GM,et al. Study of regulation of gene map of synovial cell in patients with ankylosing spondylitis with Remicade [J]. Zhonghua Feng Shi Bing Xue Za Zhi,2003,7(10):527-531. Chinese.
 [5] 古洁若,黄烽,颜光美,等. 基质金属蛋白酶-3 在强直性脊柱炎中的作用和意义探讨[J]. 中国药物与临床,2004,4(4):270-276.
 Gu JR,Huang F,Yan GM,et al. Investigation of the function and significance of matrix metalloproteinase-3 in patients with ankylosing spondylitis[J]. Zhongguo Yao Wu Yu Lin Chuang,2004,4(4):270-276. Chinese.
 [6] Bernard V,Elli K,David TY,et al. Involvement of Matrix metallo-

- proteinases and down-regulation by tumor necrosis factor α blockade in spondylarthropathy[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50:2942-2953.
- [7] 王建明, 阎小萍, 王昊, 等. 补肾强督方治疗强直性脊柱炎 259 例临床研究[J]. *中医杂志*, 2006, 47(6):433-435.
- Wang JM, Yan XP, Wang H, et al. Clinical study of treatment of 259 patients in ankylosing spondylitis with Bushen Qiangdu Fang[J]. *Zhong Yi Za Zhi*, 2006, 47(6):433-435. Chinese.
- [8] 张英泽, 阎小萍. 补肾强督法在强直性脊柱炎治疗中的应用[J]. *中医研究*, 2007, 20(8):6-9.
- Zhang YZ, Yan XP. Application of Bushen Qiangdu Fang in treatment of patients with ankylosing spondylitis[J]. *Zhong Yi Yan Jiu*, 2007, 20(8):6-9. Chinese.
- [9] 吴东海, 王国春. 临床风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008:268-278.
- Wu DH, Wang GC. *Clinical Rheumatology* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008:268-278. Chinese.
- [10] 阎小萍. 强直性脊柱炎[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004:41-56.
- Yan XP. *Ankylosing Spondylitis* [M]. Beijing: Chinese Press of Traditional Chinese Medicine, 2004:41-56. Chinese.
- [11] 张问渠. 血瘀证研究国际会议综述[J]. *云南中医中药杂志*, 1990, 11(1):20.
- Zhang WQ. Review of blood stasis syndrome in international conference[J]. *Yun Nan Zhong Yi Zhong Yao Za Zhi*, 1990, 11(1):20. Chinese.
- [12] 张英泽, 阎小萍. 基质金属蛋白酶和细胞因子在强直性脊柱炎骨破坏中的作用[J]. *中国骨伤*, 2006, 19(8):505-507.
- Zhang YZ, Yan XP. Function of matrix metalloproteinase and cytokine in bone destruction of patients with ankylosing spondylitis [J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2006, 19(8):505-507. Chinese.
- [13] 杨春花, 黄烽. 强直性脊柱炎患者 TNF- α 与 MMP-3 的相关性[J]. *军医进修学院学报*, 2009, 30(4):457-459.
- Yang CH, Huang F. Relevance of TNF- α and MMP-3 in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Jun Yi Jin Xiu Xue Yuan Xue Bao*, 2009, 30(4):457-459. Chinese.
- [14] 马永刚, 王君怡, 闫瑞承. 强直性脊柱炎患者血清 MMP-3 水平检测及其临床意义[J]. *颈腰痛杂志*, 2009, 30(2):158-160.
- Ma YG, Wang JY, Yan RC. Level testing and clinical significance of serum MMP-3 in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Jing Yao Tong Za Zhi*, 2009, 30(2):158-160. Chinese.
- [15] 林宁, 林新, 邓之奎. 强直性脊柱炎患者血清基质金属蛋白酶-1、3、9 水平及意义[J]. *检验医学*, 2008, 23(4):357-359.
- Lin N, Lin X, Deng ZK. Level and significance of serum matrix metalloproteinase-1, 3, 9 in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Jian Yan Yi Xue*, 2008, 23(4):357-359. Chinese.

(收稿日期:2010-12-01 本文编辑:连智华)

· 经验交流 ·

四边骨板植骨与带锁髓内钉治疗肱骨干陈旧性骨折并骨不连

区作明, 刘远标, 江湧

(佛山市中医院骨科, 广东 佛山 528000)

关键词 肱骨骨折; 骨折, 不愈合; 骨移植; 骨折固定术, 髓内

DOI:10.3969/j.issn.1003-0034.2011.05.009

Treatment of humeral shaft fracture nonunion with quadrilateral bone lamella grafting and interlocking intramedullary nails OU Zuo-ming, LIU Yuan-biao, JIANG Yong. *Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, Guangdong, China*

KEYWORDS Humeral fractures; Fractures, ununited; Bone transplantation; Fracture fixation, intramedullary

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(5):391-393 www.zggszz.com

肱骨干骨折一般系指肱骨外科颈以下 2 cm 至肱骨髁上 2 cm 的骨折, 是临床上最常见的长骨干骨折之一。肱骨干骨折后出现骨不连在临床上并不少见, 发生率为 5%~15%^[1-2]。2005 年至 2009 年在双边骨板植骨内固定的基础上^[3], 总结出四边骨板植骨与带锁髓内钉内固定治疗肱骨干陈旧性骨折骨不连的方法, 取得了满意的疗效, 现报告如下。

1 临床资料

肱骨干陈旧性骨折骨不连 74 例, 其中男 52 例, 女 22 例; 年龄 21~65 岁, 平均 46 岁; 病程 8 个月~2.5 年, 平均 13 个

月; 平均住院时间为 22 d。74 例中 43 例为手术内固定后出现的骨不连, 21 例为支架外固定手术后出现骨不连, 10 例为非手术治疗失败所致。

2 治疗方法

2.1 手术方法 臂丛及硬膜外麻醉或插管全麻。在同侧髂骨取 5~6 cm 长与肱骨半径同宽的全厚骨板及部分松质骨, 将取得的骨板尽可能分成 4 块骨板备用。沿原手术切口瘢痕切开, 小心游离并保护桡神经, 切开骨膜, 取出原内固定(或拆除外固定支架)。彻底清理骨折端增生的纤维结缔组织, 同时用骨刀将肱骨远近折端周缘硬化的骨皮质凿除, 直到渗出新鲜血液为止。于前方肩峰下做一约 3 cm 的切口, 在肱骨大结节顶