

· 经验交流 ·

骨形态发生蛋白复合物联合自体骨髓移植治疗四肢长管状骨骨不连

李刚, 刘智

(平湖市中医院骨伤科, 浙江 平湖 314200)

【摘要】 目的: 观察骨形态发生蛋白复合物联合自体红骨髓移植治疗四肢长管状骨骨不连的临床疗效。方法: 自 2004 年 1 月至 2010 年 12 月, 采用骨形态发生蛋白复合物联合自体红骨髓移植法治疗四肢长管状骨骨不连患者 36 例, 男 22 例, 女 14 例; 年龄 22~68 岁, 平均 36.8 岁。骨不连部位: 肱骨 6 例, 尺骨 4 例, 桡骨 3 例, 股骨 10 例, 胫骨 13 例。伤后距治疗时间 8~24 个月, 平均 13.7 个月。增生性骨不连 22 例, 萎缩性骨不连 14 例。患者主要临床症状为骨折部位负重时疼痛, 肢体肿胀。X 线片提示骨折线清晰伴骨缺损。术后通过观察手术切口愈合、植骨区及骨髓穿刺区反应、骨折愈合、邻近的关节功能恢复等情况评估手术疗效。结果: 术后患者切口均甲级愈合, 未发现过敏和免疫排斥反应。骨髓穿刺区无感染及血肿形成。36 例患者均获随访, 时间 3~28 个月, 平均 16.2 个月。无骨髓穿刺区慢性疼痛、植骨区骨质感染、切口周围皮肤红肿或窦道形成。骨不连均获得骨性愈合, 愈合时间 3~12 个月, 平均 6.2 个月, 无畸形愈合。骨不连愈合后骨折部位负重时疼痛消失、肢体肿胀消退。5 例患者遗留邻近关节功能部分受限, 其余患者均完全恢复。结论: 骨形态发生蛋白复合物联合自体红骨髓移植在治疗四肢长管状骨骨不连中具有来源广泛、安全可靠、加速骨愈合等优点, 是其理想的植骨材料之一。

【关键词】 骨形态发生蛋白类; 骨髓移植; 骨折, 不愈合; 四肢; 骨折

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2013.04.004

Treatment of long bone fracture nonunion in limbs by bone morphogenetic protein compounds combined with autologous red bone marrow graft LI Gang and LIU Zhi. Department of Orthopaedics and Traumatology, the TCM Hospital of Pinghu, Pinghu 314200, Zhejiang, China

ABSTRACT **Objective:** To observe the clinical therapeutic effect of treatment for long bone fracture nonunion in limbs by bone morphogenetic protein compounds combined with autologous red bone marrow graft. **Methods:** From January 2004 to December 2010, 36 cases of long bone fracture nonunion in limbs were treated by bone morphogenetic protein compounds combined with autologous red bone marrow graft. There were 22 males and 14 females with an average age of 36.8 years old ranging from 22 to 68 years. Nonunion sites included humerus in 6 cases, ulna in 4 cases, radius in 3 cases, femur in 10 cases, and tibia in 13 cases. The latest reconstruction was performed on these 36 cases during 8 to 24 months (means 13.7 months) after injuries. There were 22 cases of hypertrophic nonunion, 14 cases of atrophic nonunion. Main clinical symptoms were pain of fracture sites on weight bearing and swelling of limbs. Clearness of fracture line and bone defect were indicated on X-ray. The therapeutic effect of the treatment after operation was been evaluated by wound healing, reaction in the area of bone graft and bone marrow aspiration, fracture healing, and recovery of adjacent joint function. **Results:** All incisions primarily healed, immunologic rejection and anaphylaxis were not detected in these incisions. Infection and haematoma formation were not detected in the area of bone marrow aspiration. All these 36 cases were followed up for 3 to 20 months (means 16.2 months). Chronic pain in the area of bone marrow aspiration, bone infection in the area of bone graft, and red swelling of the skin near incisions or sinus tract were not detected. Bony union was achieved in all cases in 3 to 12 months (means 6.2 months) after operation, malunion was not detected. Pain of fracture sites on weight bearing and swelling of limbs disappeared after bony union. The adjacent joint function completely recovered in most cases, only 5 cases remained some function limited part. **Conclusion:** In the treatment of long bone fracture nonunion in limbs, bone morphogenetic protein compounds combined with autologous red bone marrow graft have the advantage of wide range of sources, safety and promoting bone union, which is one of the ideal bone graft substitute.

KEYWORDS Bone morphogenetic proteins; Bone marrow transplantation; Fractures, ununited; Extremities; Fractures

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2013, 26(4):277-280 www.zggszz.com

四肢长管状骨骨折是临床中最常见的骨折之一,由于高能暴力、骨折部位的解剖学血供情况、医源性损伤及感染等因素易导致骨不连的发生。骨不连的治疗是临床一个重要难题,近年来,随着对骨不连认识的更加深入,治疗手段也不断更新,趋于多样化,但开放手术仍然是骨不连的主要治疗方法,研究表明 90% 以上的骨不连可以通过手术治疗,其中 80% 的病例预后良好^[1]。2004 年 1 月至 2010 年 12 月,采用骨形态发生蛋白复合物联合自体红骨髓移植治疗四肢长管状骨骨不连 36 例,取得满意效果。

1 临床资料

1.1 病例选择 纳入标准:伤后 8 个月放射线检查骨折无愈合,且连续 3 个月 X 线无明显趋于愈合征象的长管状骨干骨折。排除标准:>3 cm 的节段性骨缺损或局限性骨缺损>5cm;感染性骨不连;开放性伤口经久不愈合或窦道形成;开放性伤口愈合后局部皮肤瘢痕增生、粘连严重;病理性骨不连;并存影响患肢血液循环及神经供应的疾患,如动脉栓塞、静脉曲张、小儿麻痹、截瘫等。

1.2 一般资料 本组 36 例,男 22 例,女 14 例;年龄 22~68 岁,平均 36.8 岁。骨不连部位:肱骨 6 例,尺骨 4 例,桡骨 3 例,股骨 10 例,胫骨 13 例。伤后距本次治疗时间 8~24 个月,平均 13.7 个月。6 例骨不连后曾行 1~3 次手术干预。增生性骨不连 22 例,萎缩性骨不连 14 例。骨缺损长度 4~42 mm。原固定方法:夹板或石膏固定 6 例,钢板内固定 20 例,髓内钉固定 7 例,外固定架固定 3 例,其中钢板螺丝钉松动或断裂 6 例,髓内针松动或断裂 1 例。

2 治疗方法

2.1 骨形态发生蛋白复合物 从猪骨中提取纯化的骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 与明胶基质载体的复合物金骨威,每克含 BMP 50 mg,由上海骁博科技发展有限公司提供[国食药监械(准)字 2003 第 3460108 号]。

2.2 自体红骨髓的采集^[2] 术中在严格无菌操作下,局麻后用 16 号骨穿针,10 ml 注射器从患者两侧的髂前上棘或髂后上棘抽取红骨髓。具体采用分层穿刺法:骨穿刺针穿入骨皮质有突破感后,将骨穿针在同一平面每旋转 30° 抽吸 1 次,每次抽取 2 ml,再钻深 2 cm,不同方向抽吸,每个位置共抽大约 8 ml。一般一侧髂棘穿孔 2~4 个,每孔相距 2 cm 以上。根据预计植骨量的多少每位患者抽取 20~60 ml。

2.3 手术方法 所有病例选择开放性手术,采用金骨威/自体红骨髓移植。13 例骨折端稳定的患者保留原有固定材料;17 例骨折端不稳定去除原内固定后 8 例改用交锁髓内钉,6 例改用锁定加压钢板内

固定,3 例保留原交锁髓内钉内固定,另外辅助锁定加压钢板内固定;6 例原夹板或石膏固定病例根据骨折部位及类型 4 例选择交锁髓内钉,2 例选择锁定加压钢板内固定。

上肢采用臂丛麻醉,下肢采用腰麻联合硬膜外麻醉,根据骨不连部位选择手术体位和切口,常规骨科手术入路,骨折端不稳定病例先行拆除原有内固定物或外固定支架。显露骨不连处,用刮匙彻底刮除两断端间纤维结缔组织及死骨块,适当游离两断端,钻通断端髓腔,修整断面,咬除硬化骨直至有新鲜渗血,使两断面能直接较好对合,尽量消除两骨端之间的间隙,不能直接对合的残留缺损通过植骨重建。断端处理完善后,选择交锁髓内钉再固定的病例,进针点开口后依次扩大髓腔,骨折端复位满意后顺行穿入髓内钉,对以前曾行交锁髓内钉的病例,选择比旧髓内钉直径粗 1 mm 的新钉,并且长度要稍长。选择锁定加压钢板再固定的病例,骨折端复位满意后,于长骨干张力侧骨膜外插入锁定加压钢板,采用锁定螺钉固定,骨折线两侧至少 3 枚锁定螺钉其中至少有 2 枚双皮质螺钉。保留原有内固定材料的病例,断端清理修整后单纯金骨威/自体红骨髓移植,3 例保留原交锁髓内钉病例,金骨威、自体红骨髓移植后再于长骨干张力侧辅助一块锁定加压钢板固定,以增强骨折端的稳定性。骨折端固定稳定后,根据骨缺损大小,选择 3~16 g 长条状金骨威,浸入骨髓液,充分吸透凝固后修整为合适长短密实填充于骨缺损区,如骨端直接无缝对合则将金骨威及自体红骨髓复合物通过可吸收线固定于断端周围。为防止成骨活性物质流失,于切口内取长较骨缺损区长 3~4 cm、宽较骨的周长长 1 cm 的深筋膜覆盖骨缺损区,用 0/3 可吸收线将深筋膜与周围骨膜吻合。

2.4 术后处理 术后抬高患肢,以利消肿,注意肢体保暖,禁止吸烟。常规应用广谱抗生素治疗 3 d,预防切口感染。下肢长管状骨骨不连病例术后预防性使用低分子肝素钙针预防下肢深静脉血栓形成。术后均常规按中医骨伤科骨折 III 期辨证施治,早期以活血化瘀、消肿止痛为治则,方用桃红四物汤加减;中期宜接骨续筋、和营止痛为治则,方用和营止痛汤;后期宜补养气血、补益肝肾,强筋健骨为治则,方用补肾壮筋汤。术后第 1 天加强患肢肌肉等长收缩及邻近关节功能锻炼,第 2 天开始患肢涉及关节主动屈伸活动。对于增生性骨不连带局限性骨缺损的病例,可早期应用持续被动活动器(CPM)辅助关节屈伸功能锻炼;而萎缩性骨不连带节段性骨缺损的病例以主动锻炼为主。术后患肢功能锻炼均为不负重状态,当 X 线片示骨折线模糊,植骨区与宿主骨

融合后患肢方可负重。

3 结果

术后 1 周复查血常规、肝肾功能均正常。切口均甲级愈合,术后 3 例切口部出现淡黄色分泌物,局部皮温升高,细菌培养均为阴性,血沉及 C 反应蛋白增高,经口服小剂量激素与非甾体消炎镇痛药后症状消失;其余切口部无明显红肿及渗出,未发现长期发热、切口周缘皮疹搔痒等过敏和免疫排斥反应。骨髓穿刺区无感染及血肿形成。本组均获随访,时间 3~28 个月,平均 16.2 个月。随访中未发现后期骨髓穿刺区慢性疼痛、植骨区骨质感染、切口周围皮肤红肿或窦道形成;未发现内固定物松动或断裂。术后每月复查 X 线片观察骨折愈合情况,所有病例均获得骨性愈合,骨折愈合时间 3~12 个月,平均 6.2 个月;均无旋转、成角及短缩等畸形愈合;移植骨与宿主骨界限消失多在 12 个月。骨不连愈合后骨折部位负重时疼痛消失,肢体肿胀消退。因前期外固定时间过长或内固定术后缺乏锻炼致邻近关节周围组织挛缩,关节僵硬,5 例患者骨折愈合后遗留邻近关节功能部分受限,其余患者骨折邻近两关节功能均完全恢复。典型病例见图 1。

4 讨论

4.1 四肢长管状骨骨不连的原因 骨不连为骨折的晚期并发症和后遗症之一,四肢长管状骨骨折术后骨不连的发生率高达 5%~10%^[3]。骨不连的发生由多种因素复合而致,主要包括全身因素与局部因素两方面。全身性因素如年老、恶病质和营养不良、

糖尿病、骨质疏松、类固醇或抗凝剂、消炎药物、烧伤和放射线、吸烟等,对骨不连的产生有一定的影响作用,但不是始发因素。局部因素是引起骨不连的主导因素,主要包括以下几个方面:①骨折部位的解剖学特点:四肢长管状骨骨折后因其解剖学血供比较差,部分长管状骨软组织覆盖条件差,骨折后血供容易破坏,薄弱的软组织经常损伤严重。②严重复杂的创伤:高能暴力所致的伴有软组织严重损伤的开放性、污染性、节段性、多段性、粉碎性等类型的骨折。③医源性因素:反复手法复位;过度牵引;固定范围不够及位置不当;固定时间过短;内固定术中过多地剥离了骨膜和过多地去除碎骨片等都将损伤骨及软组织的血供,从而干扰骨折愈合;固定材料选择不当;固定不稳定致骨折端过度活动;骨折复位不理想伴骨分离或骨缺损;骨折端软组织嵌入未清除等人为因素影响骨折的稳定及复位,从而导致骨不连。④感染:感染将会恶化骨折愈合所需要的稳定内环境,减少滋养动脉对骨折端的血液供应,使骨痂的形成和转化过程受到影响。研究表明^[4]化脓所致皮质骨坏死产生的死骨片,溶骨感染性肉芽组织所形成的骨缝,导致骨折并发感染的患者更易发生骨不连。

4.2 四肢长管状骨骨不连治疗方案的选择 骨不连的治疗方法分为非手术治疗与手术治疗两大类,前者包括生物物理学治疗、局部注射微创治疗及骨生长因子导入等为主,后者包括病变切除、内外固定术、骨移植术及各种方法的联合应用。骨不连治疗方法多种多样,应根据具体类型选择最佳治疗方案,目



图 1 男,28 岁,右股骨中段粉碎性骨折行切开复位锁定加压钢板内固定术治疗 1a,1b. 右股骨中段骨折术后 10 个月,骨折不愈合,骨折端可见骨吸收 1c,1d. 骨不连手术取出原锁定加压钢板内固定,更换交锁髓内钉固定,并在骨缺损处行金骨威/自体红骨髓移植。术后 3 个月 X 线片可见骨缺损已完全填充,并有骨痂形成,骨折端周围有人工骨条影 1e,1f. 右股骨中段骨折骨不连术后 11 个月,X 线片示内固定物已取出,骨折已愈合,移植骨与宿主骨界限消失

Fig.1 A 28-year-old male patient with middle part comminuted fracture of right femur was treated by open reduction and internal fixation of locked compression plate 1a,1b. At 10 months after internal fixation, anteroposterior and lateral X-ray films showed nonunion and bone resorption in middle part comminuted fracture of right 1c,1d. Removed the first internal fixation of locked compression plate, and replaced by intramedullary rod fixation, and then conducted bone morphogenetic protein compounds combined with autologous red bone marrow graft in the area of bone defect. At 3 months after bone graft and internal fixation, anteroposterior and lateral X-ray films showed bone defect had been completely filled, callus formation and artificial bone film around the fracture 1e,1f. At 11 months after bone graft and internal fixation, anteroposterior and lateral X-ray films showed internal fixation removal, bony union and the delimitation of bone graft and host bone disappeared

前手术仍是治疗骨不连最主要且有效的方法。

骨不连的愈合主要取决骨折断端固定的稳定性和生物活性这两个因素。笔者根据四肢长管状骨骨不连的具体情况,分析骨不连的原因,个性化的选择手术治疗的方案。对所有长管状骨骨不连病例均选择开放性手术,均常规清除断端硬化骨、死骨及纤维组织,再通髓腔。对原内、外固定物放置合理且骨折端稳定的病例,骨不连考虑为骨及软组织的血供受损所致,予以保留原有固定材料,行骨缺损处金骨威及自体红骨髓移植。对内、外固定物放置不合理导致骨折端不稳定影响骨折愈合的病例,需要拆除原有固定物,更换合理的固定材料,或保留原固定物,再补充另外的固定物,以提供骨折断端的稳定性,并行骨缺损处金骨威及自体红骨髓移植。对保守治疗的骨不连病例,根据骨折部位及类型,选择合理的固定材料,并联合骨缺损处金骨威及自体红骨髓移植。

4.3 骨形态发生蛋白复合物联合自体红骨髓移植

红骨髓是一个具有多种细胞成分的复杂器官,有造血及成骨功能。骨髓细胞包括骨髓血系细胞和骨髓基质细胞,骨髓基质中含有多功能干细胞,即骨髓基质干细胞(bone marrow stem cell, BMSC),BMSC 是中胚层组织共同的前体细胞,在特定诱导条件下可分化为成骨细胞、成软骨细胞、成脂细胞等^[5]。这些细胞是骨愈合过程中骨化的重要细胞,具有成骨和成骨诱导作用,通过膜内化骨,促使早期骨痂形成,修复骨缺损,加速骨折愈合。这一理论已得到大量动物实验的证实^[6-7],并广泛应用于临床^[8-9]。

BMP 属于转化生长因子- β 家族,是从骨组织中分离出来的一种活性蛋白质,是能够诱导未分化间充质细胞向骨和软骨细胞方向分化,并能异位成骨的细胞因子,作用无种属特异性^[10-11]。BMP 不能单独制成骨的形状,缺乏机械支撑作用,单纯植入后容易流失,植入效果不理想。BMP 与一种生物相容性好的载体复合,将骨形态发生蛋白吸附后再植入骨缺损区,可以克服这方面的不足^[12]。金骨威是从猪骨中提取纯化的 BMP 与明胶基质载体的复合物,可填充骨缺损,为骨不连部位提供机械支撑,增强其连续性及稳定性,具有良好骨传导及骨诱导作用。

新鲜红骨髓属液态植骨材料,塑形差,需要一个可吸附的支架充当载体,才能完成骨缺损部位的修复。金骨威疏松的网状结构,为新鲜红骨髓提供良好的吸附载体。研究表明金骨威/自体红骨髓移植可解决单纯红骨髓移植时无法定形,容易流失的缺点,

有效的利用了 BMSC、BMP 等骨生长因子的成骨作用,具有来源广泛,安全可靠,加速骨愈合等优点,是治疗四肢长管状骨骨不连理想的植骨材料之一。

参考文献

- [1] Rodriguez-Merchan EC, Forriol F. Nonunion: general principles and experimental data[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, 419: 4-12.
- [2] 曾玮,李刚,刘智,等.骨形态发生蛋白复合物联合自体红骨髓移植治疗四肢良性骨肿瘤与瘤样病变[J].中国骨伤,2010,23(10):788-789.
Zeng W, Li G, Liu Z, et al. Bone morphogenetic protein compounds combined with autologous red bone marrow graft for treatment of benign bone tumors and tumor-like lesions in limbs[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2010, 23(10): 788-789. Chinese with abstract in English.
- [3] Einhorn TA. Enhancement of fracture healing[J]. Instr Course Lect, 1996, 45: 401-406.
- [4] Struijs PA, Poolman RW, Bhandari M. Infected nonunion of the long bones[J]. J Orthop Trauma, 2007, 21(7): 507-511.
- [5] Lee KB, Hui JH, Song JC, et al. Injectable mesenchymal stem cell therapy for large cartilage defects—a porcine model[J]. Stem Cells, 2007, 25(11): 2964-2971.
- [6] Cancedda R, Bianchi G, Derubeis A, et al. Cell therapy for bone disease: a review of current status[J]. Stem Cells, 2003, 21(5): 610-619.
- [7] Ma HL, Chen TH, Hung SC. Development of a new method in promoting fracture healing: multiple cryopreserved bone marrow injections using a rabbit model[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2004, 124(7): 448-454.
- [8] 唐昭惠, 诸黎星, 徐士炳, 等. 自体红骨髓注射治疗骨不连术后局灶性骨缺损[J]. 中国骨伤, 2009, 22(7): 549-550.
Tang ZH, Zhu LX, Xu TB, et al. Treatment of focal bone defect in postoperative nonunion with autologous red bone marrow injection [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2009, 22(7): 549-550. Chinese
- [9] 林慧敏, 吴恒垣, 黄粹业, 等. 自体深筋膜复合自体红骨髓移植治疗骨不连[J]. 中国骨伤, 2009, 22(11): 859-861.
Lin HM, Wu HX, Huang CY, et al. Deep fascia composite autologous red bone marrow transplantation for the treatment of fracture nonunion[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2009, 22(11): 859-861. Chinese.
- [10] Alden TD, Pittman DD, Beres EJ, et al. Percutaneous spinal fusion using bone morphogenetic protein-2 gene therapy[J]. J Neurosurg, 1999, 90(1 Suppl): 109-114.
- [11] Bai MH, Liu XY, Ge BF, et al. An implant of a composite of bovine bone morphogenetic protein and plaster of paris for treatment of femoral shaft nonunions[J]. Int Surg, 1996, 81(4): 390-392.
- [12] Bessa PC, Casal M, Reis RL. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from laboratory to clinic, Part II (BMP delivery)[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2008, 2: 81-96.

(收稿日期: 2012-09-25 本文编辑: 王玉蔓)