

· 临床研究 ·

富血小板血浆裂解液联合接骨丸治疗胫腓不连接[△]

张中禹, 于丽, 林治建*, 姜泽威, 周纪平, 姜红江

(山东省文登整骨医院, 山东威海 264400)

摘要: [目的] 评价富血小板血浆裂解液联合接骨丸治疗胫腓不连接的临床疗效。[方法] 2019年1月—2022年1月, 对46例胫腓骨不连接患者局部注射治疗。依据医患沟通结果, 23例采用富血小板血浆裂解液联合接骨丸治疗(联合组), 另外23例采用富血小板血浆裂解液治疗(单一组)。比较两组临床与影像资料。[结果] 两组所有患者均顺利接受治疗, 无严重不良反应。两组治疗顺应性VAS评分的差异无统计学意义($P>0.05$)。至治疗后6个月, 联合组23例(100%), 单一组21例(91.3%)达到临床愈合, 联合组临床愈合时间显著早于单一组[(3.2±0.5)个月 vs (4.1±0.7)个月, $P<0.001$]。随时间推移, 两组患者局部压痛VAS评分均显著下降($P<0.05$); 治疗后2个月, 联合组局部压痛VAS评分显著低于单一组[(4.1±0.2) vs (5.1±0.2), $P<0.001$]。影像方面, 随时间推移, 两组影像评分均显著增加($P<0.05$), 治疗前两组间影像评分的差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后2个月, 联合组影像学评分显著高于单一组[(2.5±0.4) vs (1.9±0.4), $P<0.001$]。[结论] 富血小板血浆裂解液联合接骨丸治疗胫腓不连接, 创伤小, 疗效确切。

关键词: 胫腓骨折, 骨不连接, 富血小板血浆裂解液, 局部注射, 接骨药丸

中图分类号: R681.57 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 17-1625-05

Platelet rich plasma lysate and Jiegu pill for tibiofibular fracture nonunion // ZHANG Zhong-yu, YU Li, LIN Zhi-jian, JIANG Ze-wei, ZHOU Ji-ping, JIANG Hong-jiang. Wendeng Orthopedic Hospital of Shandong Province, Weihai 264400, China

Abstract: [Objective] To evaluate the clinical outcomes of local injection of platelet rich plasma lysate combined oral Jiegu pill for tibiofibular fracture nonunion. [Methods] From January 2019 to January 2022, a total of 46 patients received local injection for tibiofibular fracture nonunion. According to doctor-patient communication, 23 patients were treated with local injection of platelet-rich plasma lysate combined with oral Jiegu pills (the combined group), while other 23 patients underwent local injection of platelet-rich plasma lysate only (the mere group). The clinical and imaging data were compared between the two groups. [Results] All patients in both groups received treatment successfully without serious adverse reactions. There was no significant difference in VAS score for therapy compliance between the two groups ($P>0.05$). By 6 months after treatment, 23 cases (100%) in the combined group, while 21 cases (91.3%) in the mere group achieved clinical healing, and the clinical healing time in the combined group was significantly earlier than that in the mere group [(3.2±0.5) months vs (4.1±0.7) months, $P<0.001$]. The VAS scores of local tenderness in both groups decreased significantly over time ($P<0.05$), and the combined group had significantly lower local tenderness VAS score than the mere group 2 month after treatment [(4.1±0.2) vs (5.1±0.2), $P<0.001$]. Radiographically, the image scores increased significantly over time in both groups ($P<0.05$). Although there was no significant difference in image scores between the two groups before treatment ($P>0.05$), the combined group proved significantly superior to the mere group 2 months after treatment [(2.5±0.4) vs (1.9±0.4), $P<0.001$]. [Conclusion] The local injection and platelet-rich plasma lysate combined with oral Jiegu pill is a less traumatic and effective therapy for tibiofibular fracture nonunion.

Key words: tibiofibular fractures, nonunion, platelet rich plasma lysate, local injection, Jiegu pills

骨不连接是骨折术后常见并发症, 对于骨不连接的治疗临床主要是通过再次手术方法进行, 手术方法主要包括植骨、再次手术钢板固定、骨延长术等, 手

术治疗虽是治疗骨不连接的金标准, 但严重影响患者的生活质量。富血小板血浆是近年兴起的治疗骨科疾病的一种方法, 实验和临床报道发现, 富血小板血浆

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.17.18

[△]基金项目:第三批威海市重点专科项目(创伤科)

作者简介:张中禹, 主治医师, 研究方向:四肢创伤, (电话)13506303319, (电子信箱)187320071@qq.com

* 通信作者:林治建, (电话)13963195929, (电子信箱)331344526@qq.com

在治疗骨科疾病方面具有很好的作用^[1-4]。2019 年 1 月—2022 年 1 月，本院收治的 46 例胫腓骨骨不连接患者采用富血小板血浆裂解液联合接骨药丸治疗，取得较好的临床疗效，现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2019 年 1 月—2022 年 1 月，对 46 例胫腓骨不连接患者进行局部注射治疗。依据医患沟通结果，23 例采用富血小板血浆裂解液局部注射联合接骨药丸口服治疗（联合组），23 例仅采用富血小板血浆裂解液局部注射（单一组）。两组患者的年龄、性别、体质指数（body mass index, BMI）、病程、内固定物是否存留和骨不连接部位的差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准，所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

联合组：所有患者抽取自体静脉血用于制备富血小板血浆裂解液，方法与姜苗苗等^[5]制备方法相同，制备完成后于-20℃冰箱冷冻保存。经 ELISA 法

检测制成品中 VEGF 含量为（583.9±23.5）pg/ml；TGF-β 含量为（195.7±26.1）pg/ml。手术室进行富血小板血浆裂解液的注射，患者仰卧于手术台上，常规消毒、铺无菌巾，在 G 臂 X 线机下，使用一次性麻醉用针找到胫腓骨骨不连接部位，将富血小板血浆裂解液分多点缓慢注入骨不连接部位，注射完毕后用无菌纱布按压针眼处 3 min 左右。注射后患者口服接骨药丸，由本院药厂提供（鲁药准字：Z10080012），其主要成分有骨碎补、续断、土鳖虫、醋乳香等。2.0 g，1 次/d，温开水送服，持续 1 个月，且期间不能同时服用任何其他药物。

单一组：仅局部注射富血小板血浆裂解液治疗，未口服接骨药丸。

1.3 评价指标

采用视觉模拟评分（visual analogue scale, VAS）评价患者治疗顺应性和局部压痛程度。按临床骨折愈合标准评估骨折临床愈合时间。行 X 线检查，根据骨痂和骨折线影像学评价标准^[5]评估骨折愈合和塑型程度，见表 1，骨痂评分与骨折线评分的均值为最终评分。

表 1 骨痂和骨折线影像学评分标准
Table 1 Radiographic scoring criteria for callus and fracture line

骨痂	等级（级）	分值（分）	骨折线	等级（级）	分值（分）
骨折端无骨痂	1	0	骨折线清晰	1	0
骨折端出现云雾状骨痂	2	1	骨折线变模糊	2	1
骨折端一侧出现骨痂	3	2	骨折线模糊，牢固连接	3	2
骨折端两侧出现骨痂	4	3	骨折线消失，见高密度骨痂	4	3
结构性骨痂形成	5	4	骨髓腔密度开始减低	5	4
外骨痂中度吸收	6	5	骨髓腔密度减低明显	6	5
外骨痂完全吸收	7	6			

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件处理数据。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，资料呈正态分布时，两组间比较采用独立样本 t 检验，组内两时间点比较采用单因素方差分析；资料呈非正态分布时，采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。等级资料两组比较采用 Mann-whitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床结果

两组所有患者均顺利接受治疗，无严重不良反应。两组患者临床资料见表 2，两组治疗顺应性 VAS 评分的差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。至治疗后 6 个月，联合组 23 例（100%），单一组 21 例（91.3%）达到临床愈合，联合组临床愈合时间显著早于单一组（ $P<0.05$ ）。随时间推移，两组患者局部压痛 VAS 评分均显著下降（ $P<0.05$ ）；治疗前两组间局部压痛 VAS 评分差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗后 2~6 个月，联合组局部压痛 VAS 评分均显著低于单一组

($P<0.05$)。随访过程中,联合组无翻修手术,单一组 2 例改行手术治疗。

2.2 影像评估

影像评分见表 2, 随时间推移, 两组影像评分均显著增加 ($P<0.05$), 治疗前两组间影像评分的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后 2~6 个月, 联合组影像学评分均显著高于单一组 ($P<0.05$)。联合组典型病例影像见图 1。

3 讨 论

骨折的修复必须依靠血液提供相应的生长因子^[6], 而骨折后骨折部位的微血管极易被破坏, 造成生长因子的局部含量降低, 从而使骨髓间充质干细胞难以转化为成熟的骨细胞, 造成骨不连接, 通常解决的方法是切开植骨联合其他方式治疗, 植骨的方法有自体骨游离移植、吻合血管的骨、骨膜移植以及异体骨等^[7-10], 上述方法都是通过手术处理骨折断端、局部植入骨修复材料, 再次固定, 甚至可能需多次手术, 所需时间长, 而且手术会加重骨折局部微环境的破坏, 造成预后不确定, 给患者和社会造成巨大的痛苦和经济负担。

大量的临床研究发现, 细胞生长因子在骨折的愈合过程中发挥了重要作用^[11-14], 本研究制备的患者富血小板血浆裂解液中, 主要成分为 VEGF 和 TGF- β 1, 较全血中的浓度提高了 3~5 倍, 通过局部注射后可以提高骨折部位生长因子的浓度, 促进骨髓间充质干细胞转化为成熟的骨细胞, 以达到骨折愈合的目的。接骨药丸是本院的院内制剂, 在骨折的治疗上有很好的疗效。接骨药丸组方中的骨碎补、续断、土鳖虫、醋乳香等具有扩张骨髓腔毛细血管, 促进骨折局部的毛细血管增生, 加快骨折后骨痂的生长速度的作用^[15-17]。

采用富血小板血浆裂解液联合接骨药丸治疗胫腓骨骨不连接为临床提供了骨不连接治疗的新方案, 但仍然存在无法治愈的情况, 分析原因一方面是病情复杂, 局部血运及骨折微环境差, 另一方面是富血小板血浆裂解液的浓度及使用时机需进一步研究并完善, 仍需做更加充分的基础实验及临床对照研究, 寻找更加优良的个体化方案。同时, 获得富

血小板血浆裂解液以及注射要保证在生物安全柜和手术室无菌条件下进行, 否则会增加感染概率。注射富血小板血浆裂解液后局部可能发生肿胀现象, 但这种现象通常在 24 h 内会消失, 一般不需特别处理。

综上所述, 富血小板血浆裂解液联合接骨丸治疗胫腓不连接疗效确切, 具有较好的应用前景。

表 2 两组临床与影像资料比较
Table 2 Comparison of clinical and imaging data between the two groups

指标	联合组 (n=23)	单一组 (n=23)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	52.5 $\pm$ 3.9	53.0 $\pm$ 2.7	0.784
性别 (例, 男/女)	18/5	20/3	0.632
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	23.8 $\pm$ 1.3	23.7 $\pm$ 1.5	0.612
病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	9.9 $\pm$ 0.7	9.8 $\pm$ 0.7	0.587
内固定存留着 (例, 是/否)	11/12	12/11	0.875
分型 (例, 肥大/硬化/混合/萎缩)	4/6/6/7	5/5/7/6	0.523
骨不连部位 (例, 上段/中段/远段)	4/12/7	3/11/9	0.517
治疗顺应性 VAS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	4.4 $\pm$ 0.4	4.5 $\pm$ 0.5	0.618
临床愈合时间 (月, $\bar{x} \pm s$)	3.2 $\pm$ 0.5	4.1 $\pm$ 0.7	<0.001
局部压痛 VAS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)			
治疗前	5.5 $\pm$ 0.4	5.6 $\pm$ 0.4	0.517
治疗后 2 个月	4.1 $\pm$ 0.2	5.1 $\pm$ 0.2	<0.001
治疗后 3 个月	4.0 $\pm$ 0.4	5.0 $\pm$ 0.1	<0.001
治疗后 4 个月	3.0 $\pm$ 0.3	3.9 $\pm$ 0.3	<0.001
治疗后 6 个月	2.6 $\pm$ 0.2	3.5 $\pm$ 0.3	<0.001
P 值	<0.001	<0.001	
改行手术 [例 (%)]	0 (0.0)	2 (8.7)	ns
影像评分 ($\bar{x} \pm s$)			
治疗前	1.3 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.6	0.612
治疗后 2 个月	2.5 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.4	<0.001
治疗后 3 个月	3.6 $\pm$ 0.3	2.7 $\pm$ 0.4	<0.001
治疗后 4 个月	5.3 $\pm$ 0.6	3.5 $\pm$ 0.4	<0.001
治疗后 6 个月	6.5 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.4	<0.001
P 值	<0.001	<0.001	

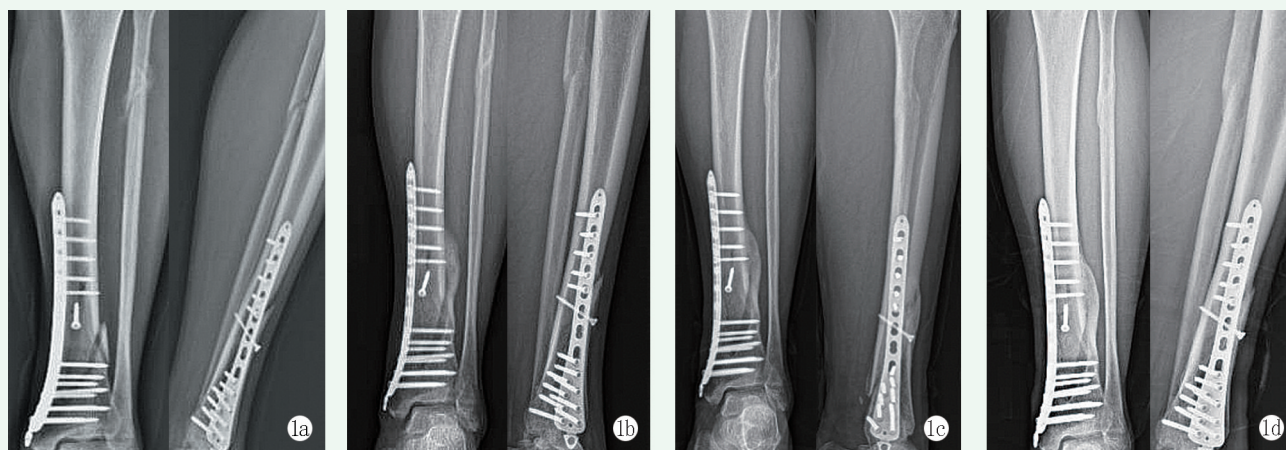


图1 患者,女,46岁,左胫腓骨折开放复位钢板内固定后骨不连接,接受富血小板血浆裂解液局部注射联合接骨药丸口服治疗。1a:初次术后9个月X线片显示骨折线清晰,内固定无松动;1b:治疗后2个月X线片显示骨折线模糊;1c:治疗后4个月X线片显示骨折已愈合,但局部塑形不完善;1d:治疗后6个月X线片显示骨折愈合,局部骨痂已塑形。

Figure 1. A 46-year-old female received local injection of platelet-rich plasma lysate combined with orally Jiegu pill for the left tibiofibular fracture nonunion after open reduction and internal fixation with plate. 1a: X-ray 9 months after initial surgery showed clear fracture line without loosening of internal fixation. 1b: X-ray 2 months after treatment showed blurred fracture line. 1c: X-ray 4 months after treatment showed fracture healed, but local callus molding was imperfect. 1d: X-ray 6 months after treatment demonstrated that the fracture had healed well with local callus remodeled properly.

参考文献

- [1] 谢兴琴, 聂煜琦, 张怡, 等. 生物材料人血小板裂解液在组织再生修复中的应用与作用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26 (28): 4553-4561. DOI: 10.12307/2022.313.
- [2] 麻光喜, 张骏, 杨益宇, 等. 血小板裂解液用于老年腰椎间盘突出症椎体融合术的临床疗效[J]. 中华全科医学, 2021, 19 (12): 2051-2054. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002234.
- [3] 鞠昌军, 姜红江, 高广凌, 等. 体外人工膝支具辅助血小板裂解液治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效分析[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2018, 4 (4): 224-230. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2018.04.007.
- [4] Rodriguez-Merchan EC, Forriol F. Nonunion: general principles and experimental data[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, 419 (419): 4-12.
- [5] 姜苗苗, 谭勇海, 金鑫, 等. 富血小板血浆联合体外冲击波治疗骨不连的临床研究[J]. 中医正骨, 2020, 32 (2): 30-35.
- [6] 任军, 赵岩, 肖彬, 等. 富血小板血浆促进胫骨骨折模型兔的骨愈合[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24 (35): 5595-5599. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2882.
- [7] 高秋明, 薛云, 时培晟, 等. 骨搬运序贯髓内针技术治疗下肢感染性骨不连[J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (11): 1044-1045. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.11.19.
- [8] 叶浩波, 孙亮, 薛汉中, 等. 双钢板内固定联合自体髂骨植骨在股骨骨不连中的应用现状及研究进展[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40 (16): 1118-1125. DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20200521-00342.
- [9] 屠永刚, 任绍东, 戚蕉妹, 等. 两种植骨方式治疗骨延迟愈合和骨不连的比较[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (8): 717-720.

- DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.08.10.
- Tu YG, Ren SD, Qi JM, et al. Comparison of two bone implant methods for the treatment of delayed bone healing and non union [J]. Orthop J Chin, 2020, 28 (8): 717-720. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.08.10.
- [10] 刘志东, 庄永青. 骨膜移植在舟骨骨不连中的应用现状及研究进展 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2021, 38 (3): 363-365.
- Liu ZD, Zhuang YQ. Application status and research progress of periosteal transplantation in scaphoid non union [J]. Chin J Clin Anat, 2021, 38 (3): 363-365.
- [11] 姜苗苗, 谭勇海, 严伟, 等. 自体生长因子联合骨髓浓缩物治疗中青年股骨颈骨折延迟愈合 44 例 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30 (1): 57-60, 64.
- Jiang MM, Tan YH, Yan W, et al. Autologous growth factor combined with bone marrow concentrate in the treatment of 44 cases of delayed union of femoral neck fractures in middle-aged and young people [J]. Chin J Trad Med Traumatol Orthop, 2022, 30 (1): 57-60, 64.
- [12] 杨冰, 王斌, 马维. 神经生长因子对骨折愈合过程中血管再生及软骨细胞代谢的研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2022, 38 (7): 1240-1242. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20210614-00464.
- Yang B, Wang B, Ma W. Study on the effects of nerve growth factor on vascular regeneration and chondrocyte metabolism during fracture healing [J]. Chin J Exp Surg, 2022, 38 (7): 1240-1242. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20210614-00464.
- [13] 王飞, 孙郁雨, 陈劲宇, 等. 富血小板血浆对胫腓骨中下段骨折愈合及血清神经生长因子的影响 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2021, 36 (6): 659-661. DOI: 10.7531/j.issn.1672-9935.2021.06.037.
- Wang F, Sun YY, Chen JY, et al. The effect of platelet rich plasma on the healing of tibial and fibular fractures and serum nerve growth factors [J]. Chin J Bone Joint Injury, 2021, 36 (6): 659-661. DOI: 10.7531/j.issn.1672-9935.2021.06.037.
- [14] 王斌, 童九辉, 袁鹤, 等. 联合应用神经生长因子和血小板衍生生长因子对骨折愈合的影响及机制 [J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37 (11): 2031-2034. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20200714-00506.
- Wang B, Tong JH, Yuan H, et al. Effect and mechanism of combined application of nerve growth factor and Platelet-derived growth factor on fracture healing [J]. Chin J Exp Surg, 2020, 37 (11): 2031-2034. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20200714-00506.
- [15] 李定, 李悦, 黄枫, 等. 骨碎补总黄酮在诱导膜技术中对骨缺损区域血管形成和成骨质量的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (11): 5086-5089.
- Li D, Li Y, Huang F, et al. The effect of total flavonoids of Davallia mariesii on angiogenesis and osteogenesis quality in bone defect area in induction membrane technology [J]. Chin J Trad Chin Med Pharm, 2019, 34 (11): 5086-5089.
- [16] 陈定爽, 王萧枫, 张骏, 等. 新伤续断汤结合针刺内麻点对四肢骨折治疗效果、四肢功能恢复以及免疫功能影响研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38 (12): 201-204. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.12.052.
- Chen DS, Wang XF, Zhang J, et al. Study on the therapeutic effect, functional recovery, and immune function of Xinshangdu Duan Tang combined with acupuncture on limb fractures [J]. Chin Arch Trad Chin Med, 2020, 38 (12): 201-204. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.12.052.
- [17] 吴福林, 周柏松, 董庆海, 等. 土鳖虫的药理、药化及其临床的研究进展 [J]. 特产研究, 2018, 40 (3): 67-74. DOI: 10.16720/j.cnki.tcyj.2018.03.014.
- Wu FL, Zhou BS, Dong QH, et al. Research progress on pharmacology, pharmacology and clinical application of ground beetle [J]. Special Wild Econom Animal Plant Res, 2018, 40 (3): 67-74. DOI: 10.16720/j.cnki.tcyj.2018.03.014.
- (收稿: 2023-05-30 修回: 2023-06-21)
(同行评议专家: 尹刚, 王建东, 高伟)
(本文编辑: 闫承杰)