

· 临床研究 ·

血浆和骨髓浓缩物治疗胫腓骨内固定后骨不连[△]

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] 探讨自体血浆和骨髓浓缩物局部注射治疗胫腓骨内固定后骨不连的临床疗效。[方法] 2018年1月—2022年5月, 对58例胫腓骨骨折内固定术后骨不连患者进行自体血浆和骨髓浓缩物局部注射治疗。评估患者的临床与影像资料。[结果] 58例患者顺利完成局部注射治疗, 无严重不良反应在, 随访2~8个月。至末次随访时, 56例患者达到临床骨折愈合的标准, 愈合率达到96.6%; 2例未愈合患者改行手术植骨治疗。由治疗前至治疗后2个月、治疗后4个月、治疗后6个月和治疗后8个月的时间推移, 患者的局部压痛VAS评分 [(5.1±0.5), (3.8±0.3), (2.9±0.3), (2.5±0.2), (2.0±0.1), $P<0.001$]、患肢负重比 [(52.0±4.8)%, (59.4±3.5)%, (70.5±3.9)%, (81.4±2.7)%, (93.8±2.1)%, $P<0.001$] 和影像评分 [(1.2±0.4), (2.2±0.5), (3.5±0.4), (5.1±0.3), (6.7±0.2), $P<0.001$] 均显著改善。[结论] 自体血浆和骨髓浓缩物局部注射是治疗胫腓骨内固定术后骨不连的一种微创治疗技术, 具有良好的临床疗效。

关键词: 胫腓骨骨折, 骨不连, 血浆, 骨髓浓缩物, 局部注射

中图分类号: R683.42 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 21-2001-04

Local injection of autologous plasma and bone marrow concentrate for treatment of nonunion after internal fixation of tibiofibular fractures // ZHANG Zhong-yu, YU Li, LIN Zhi-jian, JIANG Ze-wei, ZHOU Ji-ping, JIANG Hong-jiang. *Wendeng Orthopedic Hospital, Weihai 264400, China*

Abstract: [Objective] To investigate the clinical efficacy of local injection of autologous plasma and bone marrow concentrate for nonunion after internal fixation of tibiofibular fractures. [Methods] From January 2018 to May 2022, a total of 58 patients received local injection of autologous plasma and bone marrow concentrate for nonunion secondary to internal fixation of tibiofibular fractures. The clinical and imaging data were evaluated. [Results] All the 58 patients underwent local injection therapies smoothly without serious adverse reactions, and were followed up for 2 to 8 months. Up to the last follow-up, 56 patients reached the clinical standard of fracture healing, with healing rate of 96.6%, while the remaining 2 patients received open surgeries, including bone grafting for the non-union. From the time point before treatment to 2 months, 4 months, 6 months and 8 months after treatment, the local tenderness VAS scores [(5.1±0.5), (3.8±0.3), (2.9±0.3), (2.5±0.2), (2.0±0.1), $P<0.001$], weight-load shearing of the affected limb [(52.0±4.8)%, (59.4±3.5)%, (70.5±3.9)%, (81.4±2.7)%, (93.8±2.1)%, $P<0.001$] and imaging bone callus score [(1.2±0.4), (2.2±0.5), (3.5±0.4), (5.1±0.3), (6.7±0.2), $P<0.001$] significantly improved. [Conclusion] Local injection of autologous plasma and bone marrow concentrate is a minimal invasive therapy technique for the nonunion secondary to internal fixation of tibiofibular fractures, with good clinical consequences.

Key words: tibiofibular fractures, non-union, plasma, bone marrow concentrate, local injection

骨折手术治疗后仍有5%~10%的患者可发生骨不连。骨不连的发生多与局部血供不良、治疗方法不当等原因有关。目前临床对于骨不连的治疗通常采用再次手术切开植骨及内外固定, 某些伴有皮肤软组织缺损或全身性疾病的患者可能需多次手术治疗, 时间长, 预后差, 给患者造成痛苦和经济负担。自体血浆中含有大量的生长因子, 生长因子作为近年来新兴治

疗方法, 用于各种骨不连的微创干预, 具有创伤小、安全系数高、恢复快等特点^[1-4], 因而越来越受到广大患者及家属的认可。通过将骨髓离心后, 去除骨髓中绝大部分的红细胞及血清, 可获得骨髓浓缩物, 将原骨髓中的间充质细胞的比例提高, 从而达到各种骨不连治疗所需的间充质细胞浓度^[5-9]。2018年1月—2022年5月, 本科采用自体血浆和骨髓浓缩物局部

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.21.16

[△]基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目; 第三批威海市重点专科(创伤科)项目

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

注射治疗稳定性胫腓骨骨不连患者 58 例，取得满意的临床疗效，现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2018 年 1 月—2022 年 5 月，58 例胫腓骨骨折内固定术后骨不连患者纳入本研究，所有患者的胫腓骨折均经内固定手术治疗，术后 6 个月以上，内固定物无松动，但表现为局部疼痛，影像显示骨折线清晰。对患者胫腓骨骨不连进行自体血浆和骨髓浓缩物治疗。治疗均由同一组高年资医师完成。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

自体血浆的制备方法与姜苗苗等^[10]制备方法相同，手术室进行自体血浆的注射，在 G 形臂 X 线机下，使用一次性麻醉用针找到胫腓骨骨不连部位，将自体血浆分多点缓慢注入骨不连部位，注射完毕后用无菌纱布按压针眼处 3 min 左右。此后第 3 d 再进行自体骨髓浓缩物的注射，在髻后上脊处使用一次性活检式骨髓穿刺针进行穿刺抽取骨髓，使用密度梯度离心法获取 3 ml 的骨髓浓缩物，在 G 形臂 X 线机下找到胫腓骨骨不连部位，将自体骨髓浓缩物分多点缓慢注入。此后第 3 d 再进行一次局部自体血浆的注射。

1.3 评价指标

分别于自体血浆和骨髓浓缩物治疗后的第 2、4、6、8 个月进行随访评估，记录局部压痛 VAS 评分和与健侧相比患肢负重比。行 X 线检查，根据骨痂和骨折线影像学评价标准^[11]评估骨折愈合和塑型程度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，资料符合正态分布，采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD 法。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

58 例患者顺利完成局部注射治疗，无严重不良反应。随访 2~8 个月，至末次随访时，56 例患者达到临床骨折愈合的标准，愈合率达到 96.6%；2 例未愈合患者改行手术植骨治疗。56 例患者骨不连愈合

的时间为 2~6 个月，平均 3.2 个月。临床资料见表 1，随时间推移，患者的局部压痛 VAS 评分、患者负重比（与健肢相比）和影像评分均显著改善（ $P < 0.001$ ）。典型病例影像见图 1。

表 1 58 例胫腓骨不连接临床和影像资料比较
Table 1 Comparison of clinical and imaging data of 58 patients with tibiofibular fracture non-union

时间点	压痛 VAS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	患肢负重比 (%, $\bar{x} \pm s$)	影像评分 ($\bar{x} \pm s$)
治疗前	5.1±0.5	52.0±4.8	1.2±0.4
治疗后 2 个月	3.8±0.3	59.4±3.5	2.2±0.5
治疗后 4 个月	2.9±0.3	70.5±3.9	3.5±0.4
治疗后 6 个月	2.5±0.2	81.4±2.7	5.1±0.3
治疗后 8 个月	2.0±0.1	93.8±2.1	6.7±0.2
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

骨折的修复必须依靠血液提供相应的生长因子，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，通常解决的方法是切开植骨及内外固定手术，植骨的方法有自体骨游离移植、吻合血管的骨及骨膜移植，以及异体骨等^[12, 13]，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。

在临床研究发现，骨折愈合的过程中除了有成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞、成软骨细胞和成纤维细胞等多种细胞的共同作用外，还有许多的生长因子包括：血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、转化生长因子- β （transforming growth factor- β , TGF- β ）、骨生长因子（skeleton growth factor, SGF）等也参与了调控。临床应用表明^[14, 15]，骨髓间充质细胞具有成骨潜能，与多种生长因子联合应用具有更好的成骨效果，因而为骨不连的治疗提供了新的思路与方法，为各类骨不连的治疗带来了新的希望。

本研究注射的是骨髓通过浓缩后的物质，它去除了骨髓中大量的红细胞及血清，提高了骨髓间充质细胞的浓度，相当于间接地提高了骨髓间充质细胞的数量。同时，先注射自体生长因子为自体骨髓间充质细

胞转化为成骨细胞提供必要的生长环境，从而加快了胫腓骨骨不连愈合的速度。与通过抽取骨髓培养获得骨髓间充质细胞技术相比较，该方法不必通过21 d的培养即可获得高纯度的骨髓间充质细胞，降低了对

实验室工作人员的技术要求。同时，该方法减轻了临床二次手术对患者造成的伤害，同时因骨髓和自体生长因子皆出自患者自身因而不存在伦理问题。

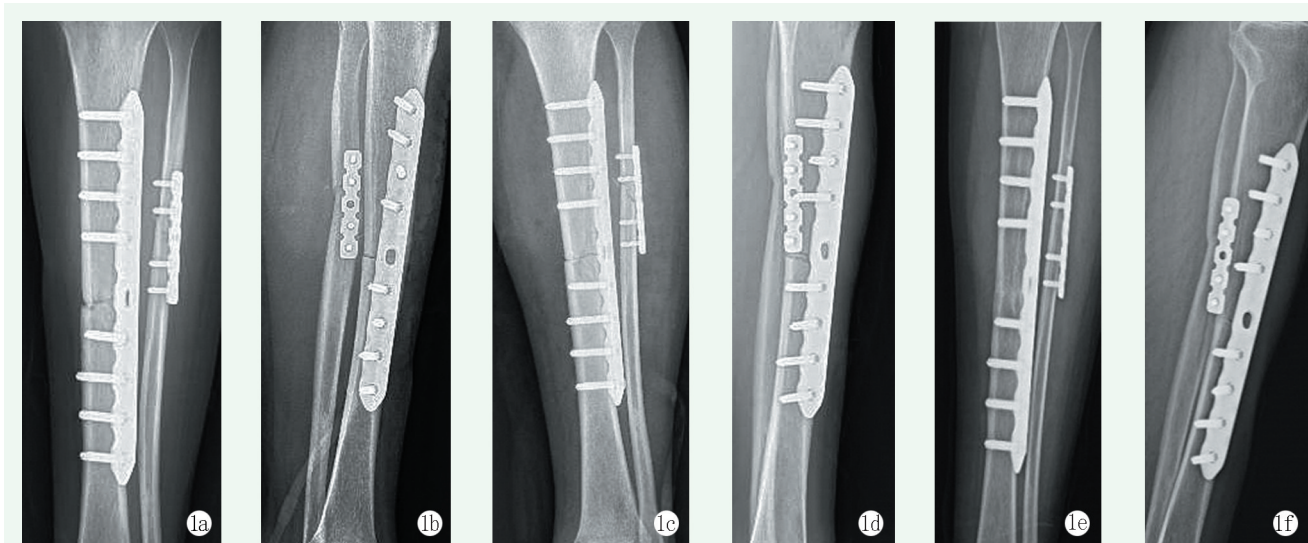


图1 患者，男，51岁，左胫腓骨骨折内固定术后，胫骨不连。1a, 1b: 术后10个月X线片显示胫骨骨折线清晰；1c, 1d: 注射治疗后2个月X线片见骨折线模糊；1e, 1f: 注射治疗后8个月X线片显示骨折完全愈合。

Figure 1. A 51-year-old male suffered from non-tibial union after internal fixation of left tibiofibular fractures. 1a, 1b: The X-rays 10 months after surgery showed clear tibial fracture line. 1c, 1d: The X-rays 2 months after injection treatment revealed that the fracture line was blurred. 1e, 1f: The X-rays 8 months after injection showed complete healing of the fracture.

综上所述，自体生长因子联合骨髓浓缩物治疗胫腓骨骨不连的方法具有创伤小，操作简便易行的特点，临床效果满意。

参考文献

[1] Sanchez M, Anitua E, Cugat R, et al. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors [J]. *J Orthop Trauma*, 2009, 23 (1): 52-59. DOI: 10.1097/BOT.0b013e31818faded.

[2] 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. Jiang MM, Tan YH, Jin XH, et al. A clinical study of injection of platelet-rich plasma combined with extracorporeal shock wave therapy for treatment of nonunion of fractures [J]. *J Trad Chin Orthop Traumatol*, 2020, 32 (2): 30-35.

[3] 刘家开, 郭伟华, 罗丽丹, 等. 碱性成纤维生长因子在骨不连和骨折正常愈合组织中的表达差异 [J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8 (4): 86-87. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2014.04.027. Liu JK, Guo WH, Luo LD, et al. Differential expression of alkaline fibroblast growth factor in bone non union and normal fracture healing tissues [J]. *Chin J Mod Drug App*, 2014, 8 (4): 86-87. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2014.04.027.

[4] 谭训香, 金鑫, 谭勇海, 等. 自体骨髓联合生长因子治疗胫腓骨骨不连42例的体会 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2016, 24 (1): 44-45.

Tan XX, Jin X, Tan YH, et al. Experience in the treatment of 42 cases of tibiofibular non union with autologous bone marrow combined with growth factor [J]. *Chin J Trad Med Traumatol Orthop*, 2016, 24 (1): 44-45.

[5] 李应福, 谢兴文, 李宁, 等. 骨髓浓缩物在骨缺损病中的作用及骨伤科病中的应用进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37 (3): 751-753. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.03.101. Li YF, Xie XW, Li N, et al. The role of bone marrow concentrate in bone defect disease and its application progress in orthopedic diseases [J]. *Chin J Gerontol*, 2017, 37 (3): 751-753. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.03.101.

[6] 黄兴锐, 徐浩, 张晔, 等. bFGF与骨髓间充质干细胞联合应用对大鼠脊髓损伤的修复作用 [J]. *中国骨伤*, 2019, 32 (7): 653-657. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.07.013. Huang XR, Xu H, Zhang Y, et al. The repair effect of bFGF combined with bone marrow mesenchymal stem cells on spinal cord injury in rats [J]. *Chin J Orthop Traumatol*, 2019, 32 (7): 653-657. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.07.013.

[7] 韦盛, 杨勇, 赵东明, 等. 白细胞介素-1 β 和电磁场对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [J]. *骨科*, 2019, 10 (4): 335-339. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2019.04.015. Wei S, Yang Y, Zhao DM, et al. Effects of interleukin-1 β on osteogenic differentiation of rat mesenchymal stem cells under electromagnetic fields stimulation [J]. *Orthop*, 2019, 10 (4): 335-339. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2019.04.015.

- [8] 谭远超, Kevin, 姜红江, 等. 骨髓间充质干细胞在骨伤疾病治疗中的应用研究进展 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19 (5): 74-77.
Tan YC, Kevin, Jiang HJ, et al. Research progress on the application of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of bone injury diseases [J]. Chin J Trad Med Traumatol Orthop, 2011, 19 (5): 74-77.
- [9] Rodriguez-Merchan EC, Forriol F. Nonunion: general principles and experimental data [J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, 419: 4-12. DOI: 10.1097/00003086-200402000-00003.
- [10] 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.
- [11] 孟俊飞. 医学影像学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2004: 245.
Meng JF. Medical imaging [M]. Beijing: Higher Education Press, 2004: 245.
- [12] 李卓伟, 高峻青, 王朝辉, 等. 诱导膜技术联合双钢板治疗胫骨骨干大段骨缺损 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (8): 737-740. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.08.13.
Li ZW, Gao JQ, Wang CH, et al. Induced membrane technology combined with double steel plates for the treatment of large tibial shaft bone defects [J]. Orthop J Chin, 2022, 30 (8): 737-740.
- [13] 周涛, 尚希福, 周洪翔. 显微外科技术结合 Ilizarov 骨搬运技术治疗小腿 Gustilo III C 型损伤 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (6): 548-552. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.06.14.
Zhou T, Shang XF, Zhou HX. Microsurgical techniques combined with Ilizarov bone transport technology for the treatment of Gustilo III-C type injury in the lower leg [J]. Orthop J Chin, 2020, 28 (6): 548-552. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.06.14.
- [14] 谭勇海, 姜苗苗, 李佳林, 等. 不同方法制备的富含血小板血浆裂解液对成人骨髓间充质干细胞增殖、成骨的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2013, 21 (2): 5-7.
Tan YH, Jiang MM, Li JL, et al. platelet rich plasma pyrolysis liquid prepared with different methods on proliferation and osteogenesis of adult bone marrow mesenchymal stem cell [J]. Chin J Trad Med Traumatol Orthop, 2013, 21 (2): 5-7.
- [15] 曹新峰, 周子朋. 壮筋续骨方联合自体骨髓移植治疗中青年股骨颈骨折临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51 (7): 166-169. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.07.049.
Cao XF, Zhou ZP. Clinical study on the treatment of femoral neck fractures in middle-aged and young people with Zhuangjin Xugu Formula combined with autologous bone marrow transplantation [J]. J New Chin Med, 2019, 51 (7): 166-169. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.07.049.

(收稿:2023-05-30 修回:2023-08-25)

(同行评议专家: 尹刚, 高伟, 王建东)

(本文编辑: 郭秀婷)

(上接 2000 页)

- [13] Luna LP, Sankaran N, Ehresman J, et al. Successful percutaneous treatment of bone tumors using microwave ablation in combination with zoledronic acid infused PMMA cementoplasty [J]. J Clin Neurosci, 2020, 76: 219-225.
- [14] Mozaffarian K, Modjallal M, Vosoughi AR. Treatment of giant cell

tumor of distal radius with limited soft tissue invasion: Curettage and cementing versus wide excision [J]. J Orthop Sci, 2018, 23 (1): 174-179.

(收稿:2022-10-06 修回:2022-12-30)

(同行评议专家: 秦宏敏, 王永魁, 张泽华)

(本文编辑: 闫承杰)