

经皮自体骨髓移植治疗胫骨骨折延迟愈合及不愈合的临床研究

周英勇 程少文 安 涛 陈克伟 李红波 彭 磊

摘 要 **目的** 探讨经皮自体骨髓移植治疗胫骨骨折延迟愈合、不愈合的疗效。**方法** 按同一标准选取胫骨骨折延迟愈合、不愈合患者,治疗组 30 例,对照组 28 例,治疗组采用经皮自体骨髓移植技术治疗,对照组采用自体髂骨植骨治疗,术后均随访摄 X 线片,评估骨折愈合情况。**结果** 全部病例获得随访,随访时间为 4~24 个月,平均随访时间为 12 个月。治疗组中 27 例患者愈合良好,3 例不愈合;对照组中 26 例愈合良好,2 例不愈合。治疗组、对照组有效率分别为 90.0%、92.9%,有效率相接近。依照疗效评价标准,对两组患者不同愈合程度骨痂形成时间进行比较(P 均 >0.05),疗效达 4 个阶段所需平均时间差异无统计学意义($P>0.05$),因此,可以认为两组患者疗效无差别。**结论** 经皮自体骨髓移植治疗胫骨骨折延迟愈合、不愈合疗效满意,是临床上值得推广应用的方法。

关键词 自体骨髓 移植 胫骨骨折 骨折不愈合 延迟愈合

中图分类号 R6 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.03.007

Clinical Study of Delayed Union and Nonunion of Tibial Fracture Treated by Percutaneous Autogenous Bone Marrow Transplantation.

Zhou Yingyong, Cheng Shaowen, An Tao, et al. Department Orthopaedics, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the effect of percutaneous autogenous bone marrow transplantation in the treatment of delayed union and nonunion of tibial fracture. **Methods** According to the same criteria, the delayed union and nonunion of tibial fractures were selected, including 30 cases in treatment group and 28 cases in control group. The treatment group was treated by percutaneous autologous bone marrow transplantation, and the control group was treated with autologous iliac bone graft. All the patients were followed up for X-ray examination, and the fracture healing was evaluated. **Results** All cases were followed up for 4 to 24 months, with an average of 12 months. In the treatment group, 27 patients were healed, 3 cases did not heal, while in the control group, 26 cases were healed, 2 cases were not healed. The success rate of the treatment group and control group were 90.0%, 92.9% respectively, and the success rate was close to each other. According to the evaluation standard of curative effect, the time of callus formation in two groups of patients were compared, and P values were more than 0.05, and there was no significant difference in the average time between the 4 stages. Therefore, it can be considered that there is no difference between the two groups in the treatment effect. **Conclusion** The treatment of delayed union and nonunion of tibial fracture by percutaneous autologous bone marrow transplantation is satisfactory, and it is worthy of clinical application.

Key words Autologous bone marrow; Transplantation; Tibial fracture; Fracture nonunion; Delayed union

骨折延迟愈合、不愈合是骨折治疗常见并发症,胫骨因其解剖学特点发生率较高,有文献报道,胫骨骨折不愈合的发生率可达 20%~30%,一旦发生处理十分棘手^[1]。传统常用处理方法是手术清理骨折断端及骨髓腔,改换成其他固定方式并植骨,二次手术对骨折断端血液循环破坏大,也可能再次出现骨不

愈合。近年利用显微外科技术进行骨或骨膜移植成功的案例时有报道^[2]。但因技术要求高等原因难以大范围推广。研究表明,自体骨髓移植治疗骨折不愈合效果显著^[3]。2011 年 1 月~2015 年 7 月,海南医学院附属医院创伤中心应用 C 型臂 X 线机引导下经皮自体骨髓移植技术治疗胫骨骨折延迟愈合、不愈合

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460339);海南省重大科技项目(ZDZX2013003)

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院骨科(周英勇、安涛、陈克伟、彭磊);570102 海口,海南医学院附属医院创伤中心(程少文、李红波、彭磊)

通讯作者:彭磊,电子信箱:xiaobo197518@163.com

患者 30 例,疗效良好,现总结报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2011 年 1 月~2015 年 7 月,本中心收治的 30 例胫骨骨折延迟愈合、不愈合患者作为治疗组,采用经皮自体骨髓移植技术治疗,其中男性 18 例,女性 12 例,患者年龄 18~71 岁,平均年龄 40.3 岁;开放性骨折 17 例,闭合性骨折 13 例,均为外伤所致;伤后首次就诊 12 例采用外固定治疗,18 例行手术内固定治疗,病程 6~15 个月,平均病程 8.7 个月;30 例中骨折延迟愈合 23 例,不愈合 7 例。收集本中心同期收治的,经植入自体松质骨治疗的胫骨骨折延迟愈合、不愈合患者 28 例作为对照组,其中男性 15 例,女性 13 例,患者年龄 18~69 岁,平均年龄 39.5 岁;开放性骨折 16 例,闭合性骨折 12 例,也均为外伤所致;伤后首次就诊 12 例采用外固定治疗,16 例行手术内固定治疗,病程 6~16 个月,平均病程 8.9 个月;28 例中骨折延迟愈合 20 例,不愈合 8 例。治疗组、对照组在年龄、病程时间上差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有病例治疗方案均经患者同意,并签署知情同意书。

2. 选择标准:①纳入标准:病程在 6 个月以上者,无骨痂生长或骨痂形成少伴有骨折端部分硬化;②排除标准:内固定松动,各项检查提示有感染存在者。

3. 手术方法:(1)治疗组:患者取仰卧位,常规消毒、铺巾;一般选择局部麻醉,麻醉后首先处理骨折断端。通过 C 型臂 X 线机定位确定骨折部位及穿刺进针点,透视下将 1 枚骨穿针穿入骨折部位,穿刺成功后用针尖剥离松解骨折断端软组织及硬化骨,尽量扩大断端髓腔及骨端创面,以利骨髓渗入骨端,原位固

定穿刺针头。受区首选髂前上棘,局部麻醉后,用一枚骨穿针于髂前上棘后约 1cm 处行穿刺抽取红骨髓(每支 10ml 注射器内预留肝素 600~700U),必要时也可从髂后上棘等部位抽取,按每次抽取 5ml 的量共获得 20~30ml 红骨髓,立即将注射器接至受区穿刺针,经由穿刺针缓慢将红骨髓注入至处理后的骨折不愈合区域,直至有明显阻力为止。供、受区拔除穿刺针,局部加压包扎。每位患者一般需注射 2~3 次,每次间隔 2~4 周。(2)对照组:麻醉成功后,手术切开骨折处,清除断端硬化骨,采集适量自体髂骨块植入未愈合的骨折断端,缝合包扎伤口。定期随访拍 X 线片,观察骨折愈合情况。

4. 疗效评价标准:两组患者均于治疗后 4 周、8 周、12 周、16 周拍 X 线片,依据骨痂随时间生成情况对疗效进行评价。少量骨痂:有少量骨痂生成,骨痂未通过骨折线,骨折线仍清晰;中量骨痂:骨痂较前增多,骨痂生长经过骨折断端形成骨桥连接,骨折线变模糊;大量骨痂:骨痂明显增多,骨桥连接环抱骨折断端,骨折线较前模糊;骨折临床愈合:大量骨痂生成,骨折线模糊不清^[4]。

5. 统计学方法:数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较应用 SPSS 18.0 统计软件进行 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

全部病例获得随访,随访时间为 4~24 个月,平均随访时间为 12 个月。治疗组 30 例中 27 例患者愈合良好,典型病例见图 1,3 例患者不愈合,原因分析见表 1,其中 1 例检查确定为治疗后发生了内固定松动,无法继续起固定作用,考虑重新内固定会损害骨

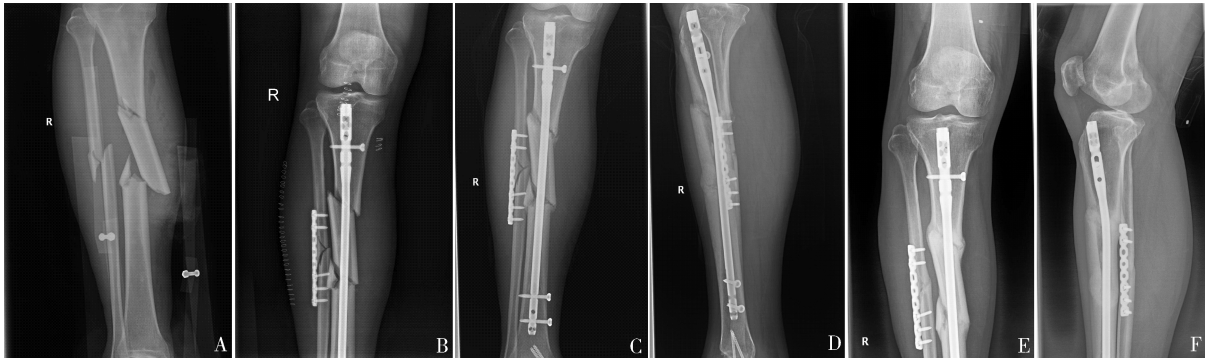


图 1 典型病例影像资料

患者,64 岁,男性,车祸伤,右侧胫腓骨中、上段骨折

A. 伤后当日 X 线片;B. 内固定术后当日 X 线片;C. 内固定术后 6 个月 X 线片,骨折断端无骨痂生长;D. 骨髓干细胞移植术后 4 周 X 线片,骨折断端有少量骨痂生成;E. 骨髓干细胞移植术后 12 周 X 线片,骨折断端见大量骨痂生成;F. 骨髓干细胞移植术后 16 周 X 线片,骨折线基本消失,骨折愈合

折断端血供,影响骨折愈合,改用植入自体松质骨加支架外固定后治愈;另外 2 例未愈合患者通过 X 线检查发现骨折分离间隙较大,均超过 0.5mm,而 27 例愈合的患者骨折间隙均 $\leq 5\text{mm}$,该 2 例未愈合患者经植入自体髂骨后愈合。对照组 28 例中 26 例愈合良好,2 例不愈合(原因分析表 1),检查发现同样是新发生的内固定松动,改用植入自体髂骨加支架外固定后治愈。治疗组、对照组有效率分别为 90.0%、92.9%,有效率相接近(表 2)。

表 1 两组治疗失败原因分析(n)

组别	n	新发生的内固定松动	骨折断端分离 $>5\text{mm}$
治疗组	3	1	2
对照组	2	2	0

表 2 两组患者临床疗效比较(n)

组别	n	骨折愈合	无效	有效率(%)
治疗组	30	27	3	90.0
对照组	28	26	2	92.9

依照上述疗效评价标准,对两组患者不同愈合程度骨痂形成时间进行比较,疗效达 4 个阶段所需平均时间差异无统计学意义($P>0.05$),因此,可以认为两组患者疗效无差别(表 3)。

表 3 两组患者不同愈合程度骨痂形成时间的比较($\bar{x}\pm s$,周)

组别	少量骨痂	中量骨痂	大量骨痂	临床愈合
治疗组	4.93 ± 1.32	7.19 ± 0.91	12.25 ± 1.10	16.33 ± 1.14
对照组	4.41 ± 1.27	6.89 ± 1.06	11.84 ± 0.96	15.91 ± 1.21

讨 论

1. 骨折延迟愈合、不愈合的治疗:骨组织是人体再生修复能力最强的组织之一,骨折临床愈合的时间一般是 3~4 个月,超过 4 个月仍未达到临床愈合标准的可视为延迟愈合,超过 8 个月仍无愈合迹象的则应视为骨折不愈合。影响骨折愈合的因素很多,全身性因素如营养不良、年老体弱、甲状旁腺功能亢进等^[5]。局部因素如损伤重,局部软组织缺损过大,污染严重,感染,软组织嵌入,摘除较大游离骨片,固定不牢靠等均影响骨折愈合。骨折延迟愈合及不愈合作为骨科常见并发症,对患者的生活质量、重返工作岗位产生严重影响,也加重患者的经济负担。一直以来对骨折延迟愈合、不愈合的治疗较为困难。常用的方法有自体松质骨移植,同种异体骨或人工骨移植,加强骨折的固定、延迟肢体活动时间、电刺激治疗等。自体松质骨移植长期以来被认为是治疗骨不愈合最佳治疗方法,但自体骨来源有限;同种异体骨为异物,有排

斥反应、传播疾病等问题;人工骨成骨能力不强、价格较贵等缺点,以上缺点制约了其在临床上的推广应用。

2. 自体骨髓的成骨作用:来源于中、外胚层的骨髓基质干细胞在红骨髓中含量较丰富,具有多向分化潜能,给予一定刺激,可诱导分化生成多种组织,如骨组织、韧带、肌腱、软骨组织、神经组织等,并对血管再生具有促进作用^[6~8]。有研究认为,骨髓基质干细胞在损伤部位聚集、分化,能改变损伤局部微环境,从而促进骨折修复^[9,10]。也有研究认为,骨髓基质中的多种细胞能产生骨形态发生蛋白、生长因子等,这些综合因素导致骨髓成骨作用明显^[11~13]。早在 1896 年,Grundel 等首先在动物体内进行实验,抽取动物自体骨髓注入肌肉等部位,发现骨髓有成骨作用。1934 年,Megaw 等首次证实红骨髓具有成骨能力,其成骨能力主要取决于骨祖细胞、前成骨细胞、成骨细胞及各种生长因子的诱导作用。1964 年 Burwell 将动物自体骨髓注入椎旁竖肌内,发现有明显成骨,再次证实了红骨髓的成骨作用。国内研究者也对经皮自体骨髓治疗骨折不愈合技术进行了深入研究,1998 年梁雨田等将抽取的兔自体骨髓移植于其桡骨缺损处,亦发现具有明显成骨作用。1999 年梁雨田等^[14]将经皮自体骨髓移植治疗骨折不愈合技术运用于临床,治疗 31 例,26 例获得痊愈。总之,自体骨髓移植为骨折治疗提供了广阔空间^[15]。

3. 手术体会:自体骨髓移植治疗骨折不愈合疗效确切,具有显著的优势:①人体骨髓再生能力强,可重复抽取;②无任何排斥反应;③在 C 型臂 X 线机透视下操作,定位准确,操作简单、安全,不受局部软组织条件限制,对组织损伤小;④大部分病例局部麻醉下可在门诊完成,降低了医疗费用;⑤治疗效果显著,无明显并发症。治疗中笔者也发现了一些需要注意的事项:①当骨缺损较大,骨折分离间隙 $>5\text{mm}$ 时,不宜行自体骨髓移植治疗,而应采用植骨术;②内、外固定稳定、牢靠是保证自体骨髓移植治疗效果的前提,不稳定的固定会产生应力干扰,影响骨折愈合;③充分剥离骨折端软组织,最大限度松动瘢痕组织,清理骨折间隙,尽量暴露骨折断面,以便骨髓更好渗入、接触骨折断面;④1 个部位抽取的骨髓量不要过多,一般不超过 4ml,过多的抽取只会抽出更多的静脉血,不会增加干细胞的数量,两个穿刺进针点之间的距离也应在 2cm 以上;⑤骨髓抽取、注入应适量,移植注入过多会从针眼流出,注入过少时干细胞浓度过低,达不到治疗效果;⑥导致骨折延迟愈合、不愈合的原

因很多,一般骨髓移植 4 周即有骨痂生成,复查 X 线片有变化,如经每月 1 次,连续 3 次自体骨髓移植术后 X 线片尚无明显变化,应积极寻找原因,改变治疗方法。尽管自体骨髓移植在治疗骨折延迟愈合、不愈合中取得了显著疗效,但仍有很多问题有待于进一步解决,如骨髓注射的间隔时间,不同部位注射的量效关系,预防异位成骨等。另外,20 世纪 90 年代以来,国内外研究者也逐渐开始研究骨髓间充质干细胞分离、培养、扩增,并通过与特定载体复合治疗骨折不愈合,目前这些方法仍处于实验阶段,尚难大规模应用于临床。

综上所述,笔者认为自体骨髓移植治疗骨折延迟愈合、不愈合,值得在临床中推广应用。

参考文献

- Kohlprath R, Assal M, Uckay I, *et al.* Open fractures of the tibia in the adult: surgical treatment and complications[J]. *Rev Med Suisse*, 2011,7(322): 2482,2484-2488
- 陈振光. 股骨干骨不连的显微外科修复[J]. *中华显微外科杂志*, 2012,35(4):265-266
- Izzah N, Mohamad S, Mohamed N, *et al.* Experimental fracture protocols in assessment of potential agents for osteoporotic fracture healing using rodent models[J]. *Current Drug Targets*, 2013,14(14):1035-1039
- 马肖肖,赵清臣,徐实现,等. 经皮自体骨髓移植预防胫骨延迟愈合的临床研究[J]. *中医正骨*, 2001,70(1):15
- Vukasinovic Z. Infected tibial nonunions - treatment by the Ilizarov method: multicentric study [J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2012,140(1/2): 65-70
- Yin F, Meng CY, Lu RF, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells repair spinal cord ischemia reperfusion injury by promoting axonal growth and anti - autophagy [J]. *Neural Regen Res*, 2014,9 (18): 1665-1671
- Li Y, Hua XM, Man WW, *et al.* Are bone marrow regenerative cells ideal seed cells for the treatment of cerebral ischemia [J]. *Neural Regen Res*, 2013,8(13): 1201-1209
- Sacchetti B, Funari A, Michienzi S, *et al.* Self - renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment [J]. *Cell*, 2007,131(2):324-336
- Liu Y, Wu J, Zhu Y, *et al.* Therapeutic application of mesenchymal stem cells in bone and joint diseases [J]. *Clin Exp Med*, 2014,14(1):13-24
- Ocarino Nde M, Boeloni JN, Jorgetti V, *et al.* Intra - bone marrow injection of mesenchymal stem cells improves the femur bone mass of osteoporotic female rats [J]. *Connect Tissue Res*, 2010,51(6):426-433
- Bais MV, Wigner N, Young M, *et al.* BMP2 is essential for post natal osteogenesis but not for recruitment of osteogenic stem cells [J]. *Bone*, 2009,45(2): 254-266
- 刘琦,何建能,王昌兴,等. 骨髓移植在骨折愈合中的应用进展 [J]. *医学综述*, 2010,16(3):360-362
- Chim H, Schantz JT, Gosain AK. Beyond the vernacular: new sources of cells for bone tissue engineering [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2008,122(3):755-764
- 梁雨田,张伯勋,卢世璧,等. 经皮自体骨髓移植治疗骨折不愈合 [J]. *中华骨科杂志*, 1999,19(12):709-11
- Yu H, VandeVord PJ, Mao L, *et al.* Improved tissue - engineered bone regeneration by endothelial cell mediated vascularization [J]. *Biomaterials*, 2009,30(4):508-517 (收稿日期:2015-07-18) (修回日期:2015-08-22)
- (上接第 21 页)
- Zhang H, Liu L, Wang Y, *et al.* KLF8 involves in TGF - beta - induced EMT and promotes invasion and migration in gastric cancer cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(6): 1033-42
- Thiery JP, Acloque H, Huang RY, *et al.* Epithelial - mesenchymal transitions in development and disease [J]. *Cell*, 2009, 139(5): 871-90
- Yamamoto H, Mukaisho K, Sugihara H, *et al.* Down - regulation of FXYD3 is induced by transforming growth factor - beta signaling via ZEB1/8EF1 in human mammary epithelial cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(3):324-329
- 陈剑辉,吴晖,马晋平,等. 抑制胃癌 Hedgehog 通路对转化生长因子 - beta 诱导的上皮间质化的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(26): 2075-2078
- Manu KA, Shanmugam MK, Ramachandran L, *et al.* First evidence that gamma - tocotrienol inhibits the growth of human gastric cancer and chemosensitizes it to capecitabine in a xenograft mouse model through the modulation of NF - kappaB pathway [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(8):2220-2229
- Xu W, Du M, Zhao Y, Wang Q, *et al.* gamma - Tocotrienol inhibits cell viability through suppression of beta - catenin/Tcf signaling in human colon carcinoma HT - 29 cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(7): 800-807
- Loganathan R, Selvaduray KR, Nesaretnam K, *et al.* Tocotrienols promote apoptosis in human breast cancer cells by inducing poly(ADP - ribose) polymerase cleavage and inhibiting nuclear factor kappa - B activity [J]. *Cell Prolif*, 2013, 46(2):203-213
- 徐伟丽,张兰威,杨鑫,等. gamma - 生育三烯酚对体外培养的人结肠癌 HT - 29 细胞生长的抑制作用 [J]. *中国粮油学报*, 2014, 29(1): 47-51
- Scanlon CS, Van Tubergen EA, Inglehart RC, *et al.* Biomarkers of epithelial - mesenchymal transition in squamous cell carcinoma [J]. *J Dent Res*, 2013, 92(2):114-121
- Peng Z, Wang CX, Fang EH, *et al.* Role of epithelial - mesenchymal transition in gastric cancer initiation and progression [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(18):5403-5410
- 屈洪波,吴诚义,范原铭,等. 沉默 FOXC2 对 TGF - beta1 诱导的 MCF - 7 细胞上皮 - 间质转化的逆转作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 2(5): 850-856 (收稿日期:2015-08-21) (修回日期:2015-09-15)