

鼠神经生长因子联合早期微创内固定治疗 在创伤性多发性肋骨骨折患者中的应用探讨

李奕奕¹, 刘兴涛¹, 李旭开^{2*}

(1. 广东省第二人民医院急诊科; 2. 广东省第二人民医院心胸外科, 广东 广州 510317)

摘要: **目的** 探讨鼠神经生长因子联合早期微创内固定对创伤性多发性肋骨骨折患者血清骨形态发生蛋白-2 (BMP-2)、骨形态发生蛋白-7 (BMP-7) 水平的影响, 为临床治疗提供参考。**方法** 将广东省第二人民医院 2019 年 10 月至 2021 年 5 月收治的创伤性多发性肋骨骨折患者 60 例按随机数字表法分为对照组 (30 例, 采用早期微创内固定手术) 和观察组 (30 例, 在对照组的基础上采用注射用鼠神经生长因子治疗), 各 30 例。1 次/周, 连续治疗 8 次。对两组患者治疗后的临床疗效、骨折愈合时间、疼痛消失时间、住院时间进行记录并比较, 并比较两组患者术前及术后 2 个月血清 BMP-2、BMP-7、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (β -CTX)、核因子- κ B 受体活化因子 (RANKL) 水平。**结果** 观察组患者临床总有效率高于对照组; 观察组患者的骨折愈合时间、疼痛消失时间及住院时间均较对照组缩短; 术后 2 个月两组患者血清 BMP-2、BMP-7 水平均升高, 观察组均较对照组升高, 血清 β -CTX、RANKL 水平均降低, 观察组均较对照组降低 (均 $P < 0.05$)。**结论** 鼠神经生长因子联合早期微创内固定治疗创伤性多发性肋骨骨折的临床疗效确切, 可有效降低患者机体内的破骨细胞因子水平, 减轻术后疼痛, 促进骨折愈合, 缩短患者恢复时间。

关键词: 肋骨骨折; 微创内固定; 鼠神经生长因子

中图分类号: R683.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.03.0052.03

多发性肋骨骨折是指一根以上肋骨骨折或一根肋骨多处骨折, 临床主要表现为胸部明显的疼痛、胸廓塌陷, 多伴有严重的并发症。微创骨折内固定治疗手术包括针对长骨干骨折的经皮髓内针固定和针对关节周围骨折的经皮钢板固定两种方法, 通过小切口间接复位骨折而后固定, 对骨折区域血液循环破坏较小, 但由于受伤程度不同, 患者术后骨折愈合的时间差异也相对较大^[1-2]。鼠神经生长因子由小鼠颌下腺所分泌提取, 是神经系统最重要的生物活性蛋白物质之一, 可刺激 P 物质、降钙素等神经肽类物质释放, 从而抑制骨吸收, 达到加速骨折愈合的目的^[3-4]。鼠神经生长因子是神经保护剂、神经营养剂及神经再生剂, 多被用于治疗神经损伤^[5]。本研究旨在探讨鼠神经生长因子联合早期微创内固定对创伤性多发性肋骨骨折患者血清骨形态发生蛋白-2 (BMP-2)、骨形态发生蛋白-7 (BMP-7) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将广东省第二人民医院 2019 年 10 月至 2021 年 5 月收治的创伤性肋骨骨折患者 60 例按随机数字表法分为对照组 (30 例, 采用早期微创内固定手术) 和观察组 (30 例, 在对照组的基础上采用注射用鼠神经生长因子治疗), 各 30 例。对照组中男、女患者分别为 18、12 例; 年龄 21~45 岁, 平均 (34.87 \pm 5.21) 岁; 病因: 摔

伤 5 例, 交通事故 19 例, 砸伤 4 例, 其他 2 例; 单侧肋骨骨折 20 例, 双侧肋骨骨折 10 例。观察组中男、女患者分别为 17、13 例; 年龄 22~45 岁, 平均 (34.91 \pm 5.19) 岁; 病因: 摔伤 5 例, 交通事故 20 例, 砸伤 4 例, 其他 1 例; 单侧肋骨骨折 19 例, 双侧肋骨骨折 11 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可实施比较。纳入标准: 符合《骨科疾病诊断标准》^[6] 中诊断标准者, 且经 X 线检查确诊为创伤性多发性肋骨骨折者; 意识清晰者; 未合并心、肝、肾等重要器官病变者等。排除标准: 存在多种恶性疾病者; 伴有骨髓炎或骨肉瘤者; 合并心血管疾病者; 同时进行其他研究者等。所有患者均签署知情同意书, 本研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 入院后对照组患者行早期微创内固定手术: 术前对患者进行 X 射线相关检查确定患者骨折部位, 对患者进行全身麻醉 (以气管插管方式进行), 患者取仰卧位并对其进行消毒, 对患者肋骨骨折各部位进行常规切口 (同时需对患者重要的器官, 如乳头等进行避开), 可进行多个切口, 对患者的胸腔和胸壁进行逐步的分离, 直至暴露肋骨断端, 并保持骨膜剥离 2~3 cm, 骨折断面与肋骨长轴垂直且断端骨折相对整齐完好者, 可通过内固定复位, 采用抓握式接骨板进行复位操作, 并使用可吸收线

作者简介: 李奕奕, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 急诊多发伤处理。

通信作者: 李旭开, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 胸廓畸形。E-mail: 389540741@qq.com

或双7号丝线于骨折端进行缝合加固;若患者骨折断面不规则、骨质破坏严重,则根据患者骨折情况选择不同的钛钛记忆合金抓握式接骨板。在对照组治疗基础上于术后第2天给予观察组患者注射用鼠神经生长因子(武汉海特生物制药股份有限公司,国药准字S20060051,规格:20 μg/瓶)进行皮下注射治疗,注射部位为患者骨折部位或附近,20 μg/次,1次/周,连续治疗8次。

1.3 观察指标 ①临床疗效。术后2个月参照《骨科疾病诊断标准》^[6]判定患者临床疗效,治愈:X射线显示患者形成骨痂,且对骨折部位进行轻扣时患者没有疼痛感;显效:X射线显示患者骨痂呈连续性,且对骨折部位进行轻扣时患者没有疼痛感;有效:X射线显示患者骨痂模糊,对骨折部位进行轻扣时患者有轻微疼痛感;无效:X射线未见患者骨痂,对骨折部位进行轻扣时患者有明显疼痛感,治疗总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数×100%。②住院时间、骨折愈合时间、疼痛消失时间。记录并比较两组患者住院时间、骨折愈合时间、疼痛消失时间。③血清因子水平。分别于术前、术后2个月采集患者空腹静脉血4 mL离心取血清,经酶联免疫吸附法检测血清BMP-2、BMP-7、I型胶原羧基端肽β特殊序列(β-CTX)、核因子-κB受体活化因子(RANKL)水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件分析数据,计数资料(临床疗效)、计量资料(住院时间、骨折愈合时间、疼痛消失时间及血清BMP-2、BMP-7、β-CTX、RANKL水平等)分别采用[例(%)]、(x̄±s)表示,分别采用χ²、t检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组临床总有效率高于对照组,差异有

统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	11(36.67)	7(23.33)	4(13.33)	8(26.67)	22(73.33)
观察组	30	15(50.00)	8(26.67)	6(20.00)	1(3.33)	29(96.67)
χ ² 值						4.706
P值						<0.05

2.2 手术相关指标 观察组患者骨折愈合、疼痛消失和住院时间均短于对照组,差异均有统计学意义(均P<0.05),见表2。

表2 两组患者骨折愈合时间、疼痛消失时间、住院时间比较(x̄±s)

组别	例数	骨折愈合时间(d)	疼痛消失时间(h)	住院时间(d)
对照组	30	186.59±21.44	148.25±19.65	18.98±3.15
观察组	30	153.21±20.17	109.68±14.77	15.77±1.44
t值		6.211	8.594	5.076
P值		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 血清BMP-2、BMP-7水平 治疗后两组血清BMP-2、BMP-7水平升高,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义(均P<0.05),见表3。

2.4 血清β-CTX、RANKL水平 治疗后两组血清β-CTX、RANKL水平降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均P<0.05),见表4。

3 讨论

肋骨骨折主要是由胸壁外伤引起的肋骨完整性中断和连续性破坏,严重的肋骨多发性骨折易发生反常呼吸,导致患者出现严重的缺氧症状,肋骨多发骨折后可以通过X光片进行确诊,若错位严重需要进行手术治疗,将错位的

表3 两组患者血清BMP-2、BMP-7水平比较(x̄±s)

组别	例数	BMP-2(mg/L)		BMP-7(pg/L)	
		术前	术后2个月	术前	术后2个月
对照组	30	136.95±7.55	187.57±10.38*	90.62±9.89	109.89±13.96*
观察组	30	138.49±8.87	238.35±13.57*	91.57±10.65	141.77±17.20*
t值		0.724	16.280	0.358	7.882
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前相比,*P<0.05。BMP-2:骨形态发生蛋白-2;BMP-7:骨形态发生蛋白-7。

表4 两组患者血清β-CTX、RANKL水平比较(x̄±s, μg/L)

组别	例数	β-CTX		RANKL	
		术前	术后2个月	术前	术后2个月
对照组	30	1.19±0.15	0.51±0.11*	275.49±25.37	160.62±19.31*
观察组	30	1.20±0.14	0.35±0.06*	275.16±25.48	142.57±18.45*
t值		0.267	6.994	0.050	3.702
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前相比,*P<0.05。β-CTX:I型胶原羧基端肽β特殊序列;RANKL:核因子-κB受体活化因子。

肋骨进行复位, 并使用钢板螺钉固定^[7-8]。微创骨折内固定手术是指通过在体表做小切口, 闭合复位骨折, 使用钢板或者髓内钉等内固定装置进行固定, 对软组织干扰小, 对骨折部位的血运破坏较少, 但通常情况下骨折愈合时间长, 且伴有骨折愈合延迟或不愈合的可能^[9]。局部神经束的损伤会破坏严格的骨修复程序, 影响骨折修复的质量。

神经生长因子是一种神经营养因子, 与骨生长因子之间具有相互作用, 通过多种机制影响骨折愈合。鼠神经生长因子可对神经细胞生长发育的活性产生促进及诱导作用, 从而将因周围神经病变所引起的功能障碍明显改善, 能使患者潜伏期神经-肌肉动作电位缩短并提升其幅度, 使患者神经细胞加速生长发育, 以减轻胫神经髓鞘肿胀, 减少病变性的胫神经纤维数量, 促进伤口愈合^[10]。本研究中, 观察组各项临床指标恢复均优于对照组, 且总有效率高于对照组, 提示鼠神经生长因子联合早期微创内固定治疗疗效确切, 可减轻创伤性多发性肋骨骨折患者疼痛程度, 缩短患者恢复时间。

BMP-2 是唯一能够单独诱导骨形成的诱导因子, 在骨形成蛋白中的活性最强, BMP-7 可抑制破骨细胞的生成, 参与机体细胞由生长至凋亡的过程, 在骨重建中具有重要意义, 但其只作用于骨生长发育初期, 其诱导分化能力在骨和软骨细胞成熟的同时将逐渐丧失, BMP-2、BMP-7 均是骨形态发生蛋白, 也是促进成骨作用最显著的诱导因子, 可促进骨组织再生, 加速骨折愈合^[11]; β -CTX 是一种与骨折愈合有关的生化指标, 在破骨细胞调节机体骨吸收时, 骨基质胶原的水解使其增加^[12]; RANKL 可抑制破骨细胞的凋亡, 增强破骨细胞的活性, 其水平下降可促进患者骨折愈合^[13]。在骨折愈合与骨基质重建过程中, 成骨细胞的作用极为重要, 破骨细胞在骨折处分泌生物因子和各种酶以分解骨基质并形成凹陷, 在破骨细胞的破坏平面分泌骨基质, 从而促进破骨重建^[14]。鼠神经生长因子在激活成骨细胞并使其磷酸化的同时促进机体骨细胞的代谢, 生成血管内皮细胞因子, 从而增加骨折处的血供^[15]。鼠神经生长因子在临床治疗神经损伤中疗效显著, 通过外源性神经生长因子促进神经损伤愈合, 有效缩短了失神经支配时间, 在骨折愈合的过程中具有积极意义。本研究中, 经治疗观察组患者血清 BMP-2、BMP-7 水平高于对照组, β -CTX、RANKL 水平低于对照组, 提示鼠神经生长因子联合早期微创内固定治疗可降低创伤性多发性肋骨骨折患者体内的破骨细胞因子水平, 促进患者的骨折愈合。

综上, 鼠神经生长因子联合早期微创内固定可降低创伤性多发性肋骨骨折患者体内的破骨细胞因子水平, 减轻患者疼痛程度, 促进患者的骨折愈合, 同时可缩短患者

恢复时间, 疗效显著, 值得临床推广与应用。

参考文献

- [1] 胡文锋, 洪伟. 不同手术时机对多根多处肋骨骨折患者围术期安全的影响 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(30): 95-98.
- [2] 成欣, 金健. 胸部创伤致多发肋骨骨折手术治疗的最新研究进展 [J]. 海南医学, 2020, 31(2): 240-243.
- [3] 赵冰, 黄玉国, 卢占斌, 等. 外科手术结合注射用鼠神经生长因子治疗胸腰段脊髓损伤的临床应用 [J]. 中国医药导刊, 2015, 17(8): 832-834.
- [4] 王春生, 李靖年, 毕秋玲. 鼠神经生长因子及甲基泼尼松龙鞘膜内应用治疗周围神经损伤 [J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(12): 1113-1117.
- [5] 陈永庆, 高凤岩, 尹惠丽, 等. 注射用鼠神经生长因子对急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶和一氧化氮合酶活性的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(9): 1676-1679.
- [6] 李锋, 冯建书, 聂喜增. 骨科疾病诊断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2009: 25-41.
- [7] 赖小刚, 刘大治, 王宪东, 等. 多发性肋骨骨折手术内固定与非手术固定的临床疗效研究 [J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(8): 515-518.
- [8] 李树满, 李建国, 李权. 微创钢板内固定术对老年肋骨骨折患者术后疼痛、呼吸功能及骨折愈合的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(20): 4419-4421.
- [9] 罗化, 彭建明, 袁跃西. 经胸腔镜内固定手术治疗多发性肋骨骨折的临床疗效及肺通气障碍改善作用分析 [J]. 河北医学, 2020, 26(4): 664-668.
- [10] 杜俊凯, 王军, 李治延, 等. 微创内固定治疗多根多处肋骨骨折临床效果和安全性评价 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(10): 38-41.
- [11] 陈懿, 袁太珍, 陈晟. 血清 PG、RANKL、PDGFs、BMP-2、BMP-7、TGF- β 1、bFGF 水平与骨折愈合的关系 [J]. 中国伤残医学, 2020, 28(8): 8-10.
- [12] 周伟, 阮锋, 刘平, 等. 血清 β -CTX、IGF-1 水平对老年骨质疏松患者并发髌部骨折的预测价值 [J]. 创伤外科杂志, 2021, 23(6): 435-440.
- [13] 张峻玮, 李琰, 薛海鹏, 等. 骨碎补经骨髓间充质干细胞调节 OPG/RANKL/RANK 通路抑制破骨细胞的实验研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5): 617-624.
- [14] 刘平胜, 黄潮桐, 陈隆福, 等. 鼠神经生长因子治疗四肢创伤性骨不连 27 例临床疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2016, 13(34): 115-118.
- [15] 宋志明, 焦昌结, 陈检明, 等. 早期微创内固定手术联合鼠神经生长因子治疗创伤性多发性肋骨骨折的效果及对骨形态发生蛋白水平的影响 [J]. 广西医学, 2020, 42(20): 2670-2673.