

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

姜苗苗¹ 谭勇海¹ 严伟¹ 孙文学¹ 姜红江^{1△}

[摘要] **目的:**探讨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的临床疗效。**方法:**选取本院自 2018 年 5 月至 2020 年 5 月收治的共 44 例股骨颈骨折延迟愈合患者。44 例患者均从肘静脉处抽取 100 mL 的静脉血用于制备自体生长因子。自体骨髓浓缩物注射前 3 d 先注射自体生长因子约 4 mL。麻醉成功后,从患者的髂后上脊处用肝素化的无菌针管抽取约 30 mL 的自体骨髓,对自体骨髓采用密度梯度离心后获得骨髓浓缩物约 3 mL,送至手术室注射自体骨髓浓缩物。注射后第 3 天再进行 1 次自体生长因子的注射。分别于自体生长因子联合骨髓浓缩物治疗后的第 3 个月、第 6 个月、第 9 个月、第 12 个月随访时行 X 线检查,观察股骨颈骨折愈合情况、是否发生股骨头坏死、根据 Nagi 股骨颈骨折疗效评价标准对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的疗效进行评价。**结果:**44 例患者均有完整的随访资料,随访时间均为 12 个月。其中有 41 例患者达到临床骨折愈合的标准,3 例患者骨折未愈合且发生股骨头坏死,后期进行了股骨头置换。41 例患者骨折延迟愈合的时间为 3~5 个月,平均 3.6 个月。术后功能按 Nagi 股骨颈骨折疗效评价标准:优 38 例,良 3 例,差 3 例,优良率 93.2%。**结论:**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具有良好的临床疗效,值得临床推广应用。

[关键词] 生长因子;骨髓;股骨颈骨折;延迟愈合

[中图分类号] R683.42 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2022)01-0057-04

Autologous Growth Factor combined with Bone Marrow Concentrated Ingredients in Treating the Delayed Union of Femoral Neck Fractures in Young and Middle-Aged Patients

JIANG Miaomiao¹ TAN Yonghai¹ YAN Wei¹ SUN Wenxue¹ JIANG Hongjiang^{1△}

¹Wendeng Osteopath & Rehabilitation Hospital of Shandong Province, Weihai 264400, Shandong China.

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of autologous growth factor combined with bone marrow concentrated ingredients in treating of delayed union of femoral neck fractures in young and middle-aged patients. **Methods:** From May 2018 to May 2020, 44 cases of Delayed Union of femoral neck fracture were treated. In all 44 patients, 100 mL of venous blood was drawn from the elbow vein to prepare the autologous growth factor. 4 mL of autologous growth factor was injected three days before the injection of autologous bone marrow concentrated ingredients. After successful anesthesia, about 30 mL of autologous bone marrow was extracted from the patient's posterior superior ILIAC crest with a heparinized sterile needle, and 3 mL of marrow concentrated ingredients were obtained by density gradient centrifugation into the O. R. for autologous bone marrow concentrated ingredients. Another injection of autologous growth factor was given 3 d after injection. X-ray examination was performed at 3, 6, 9 and 12 months after the treatment of autologous growth factor combined with bone marrow concentrated ingredients to observe the healing of femoral neck fracture, femoral head necrotic condition and to evaluate the curative effect according to Nagi criteria. **Results:** All 44 patients had completed follow-up with 12 months. Among them, 41 patients met the clinical criteria of fracture healing, 3 patients had unhealed fracture

and necrosis of femoral head, and had femoral head replacement at late stage. The delayed union time of 41 patients was 3~5 months (mean 3.6 months). Postoperative function according to Nagi Femoral Neck Fracture Curative Effect Evaluation Standard showed excellent with 38 cases,

基金项目:国家中医药管理局 2018 年孙文学全国名老中医
药专家传承工作室建设项目

¹ 山东省文登整骨医院(山东 威海, 264400)

[△]通信作者 E-mail: boneman@163.com

good with 3 cases, bad with 3 cases. The excellent good rate was 93.2%. **Conclusion:** The treatment of delayed union of femoral neck fracture in young and middle-aged patients with autologous growth factor and bone marrow concentrated ingredients has good clinical effect and is worthy of clinical application.

Keywords: growth factor; bone marrow; femoral neck fracture; delayed union

股骨颈骨折是临床关节骨科常见的疾病,其发生率约占全身骨折发生率的3.85%^[1-2]。近年来,随着交通事故及建筑产业的发展,常见于老年人的股骨颈骨折在中青年患者中的发病率呈逐年上升的趋势。目前,对于中年轻股骨颈骨折患者的治疗,主要采用手术治疗为主要治疗手段,手术治疗主要以内固定复位为主。即使采用手术治疗仍有部分患者临床治疗效果很差^[3],后期需进行关节置换。自体生长因子作为近年来兴起的治疗各种骨不连、骨折延迟愈合的非手术方法,具有创伤小、安全系数高、恢复快等特点^[4-6],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,从而将原骨髓中的间充质细胞的比例提高,达到治疗各种骨不连、骨折延迟愈合所需的间充质细胞浓度^[7-10]。自2018年5月至2020年5月,本科采用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患者44例,取得满意的临床疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

将自2018年5月至2020年5月在本院收治的44例中青年股骨颈骨折延迟愈合患者纳入本研究。其中男32例,女12例;年龄30~55周岁,中位数42.5岁。按Garden分型^[1]:Ⅱ型12例,Ⅲ型24例,Ⅳ型8例。

1.2 诊断标准

术后6~8个月,股骨颈部位行X线检查显示仍可见明显骨折间隙,骨折端无骨痂生成的股骨颈骨折即为股骨颈骨折延迟愈合。

1.3 纳入标准

1)患者的年龄为30~55岁;2)除本方法外,患者未采用其他手段治疗;3)患者或家属签署本次研究知情同意书,并且积极配合治疗;4)患者治疗后随访时间 ≥ 12 个月。

1.4 排除标准

1)合并严重骨质疏松、糖尿病等影响骨代谢的内分泌系统疾病;2)合并恶性肿瘤、病理性骨折等;3)正在接受糖皮质激素治疗;4)精神、神志异常,依从性差;5)妊娠期或哺乳期的女性;6)患者不耐受治疗。

2 方法

2.1 自体生长因子的制备

在超净工作台中,将3 000 U的低分子量肝素钠

抽入到5 mL的无菌针管,再注入200 mL的无菌采血袋中制备成肝素化的采血袋,用于从采集肘静脉处采集患者的静脉血。病房中,对患者常规肘静脉皮肤消毒后,抽取大约100 mL的静脉血,在保温箱中将静脉血送至骨伤实验室用于制备自体生长因子。在超净工作台中将静脉血分装进50 mL的无菌离心管中。离心管体积配平后,使用冷冻离心机进行离心,离心条件为200 r/min,20 min。离心后可见每支离心管中的全血分为三层,上层为浅黄色的血清大约22 mL,中层为白色的富血小板血清约2 mL,下层为红细胞约26 mL。使用自动吸液器吸取不带红细胞的中、上层血清,大约可得到23 mL,将血清转移至一个100 mL的无菌分装瓶中,最后可获得大约47 mL的血清。轻轻摇晃无菌分装瓶,使两次得到血清混合均匀,取6支15 mL的无菌离心管,平分47 mL的血清,每支离心管约8 mL左右。向6支离心管中加入终浓度为2.86 mg/mL的CaCl₂溶液和终浓度为28.56 U/mL的凝血酶溶液,轻轻摇动离心管,混合均匀后放置于37 ℃ 5%的CO₂培养箱中培养6 d。此时可见离心管中产生大量的絮状物,将离心管体积配平后放入冷冻离心机中进行离心,离心条件为1 700 r/min,6 min。离心后离心管为上、下两层,上层为约7 mL的上清液(即自体生长因子),下层为1 mL左右的血小板碎片。取6支离心管中的上清液,混合均匀后分装平均进4支15 mL的无菌离心管中,每只约10 mL,放入-20 ℃冰箱内过夜,放入-80 ℃冰箱内长时间保存。

2.2 自体生长因子的注射

患者取周静脉血1周后可注射自体生长因子。从-80 ℃的冰箱中取出冷冻的自体生长因子,在37 ℃水浴锅中融化解冻,解冻期间可以轻轻晃动离心管,使自体生长因子均匀受热解冻,但解冻时间不应超过5 min。解冻后,向离心管中加入浓度为10 μg/mL强力霉素溶液约10 μL,体积配平后使用冷冻离心机离心,离心条件1 700 r/min,6 min。离心后可见离心管分为上、下两层,上层主要含有VEGF。取上层液,无菌滤器(0.22 μm)过滤后得到9 mL左右的自体生长因子,抽入两支5 mL的针管内,放入黑色无菌袋中备用。手术室进行自体生长因子的注射,患者仰卧于手术台上,常规消毒、铺无菌巾,在G臂机下,使用一次性麻醉用针找到股骨颈骨折部位,将自体生长因子分

多点缓慢注入股骨颈骨折部位,注射完毕后用无菌纱布按压针眼处 3 min 左右。3 d 后进行自体骨髓浓缩物的注射。

2.3 自体骨髓浓缩物的注射

注射自体骨髓浓缩物当天,在超净工作台中,将 1 000 U 的低分子量肝素钠抽入 60 mL 无菌针管中,制备成采集骨髓用的肝素化针管。在手术室中患者采用俯卧姿势,以髂后上脊为中心进行常规的皮肤消毒,铺无菌巾;使用 1% 的利多卡因对皮肤、肌肉和骨膜进行局部麻醉。麻醉成功后,使用一次性活检式骨髓穿刺针进行穿刺抽取骨髓,待有骨髓出现后用肝素化的针管抽取 30 mL 左右的骨髓,在保温箱中将骨髓送至实验室。将骨髓置于 50 mL 的无菌离心管中,体积配平后,使用冷冻离心机进行离心,离心条件 200 r/min, 6 min。离心后可见离心管分为三层,上层为浅黄色的血清约 20 mL,中层为有核细胞约 2 mL,下层为红细胞约 8 mL。使用电动移液器吸取上层、中层和约 1 mL 的下层红细胞转移至另一离心管中,体积配平离心管,使用冷冻离心机进行再次离心,离心条件为 1 000 r/min, 6 min。使用电动移液器吸取上层血清,离心管中剩余的即为含有红细胞的有核细胞。将下层

约 3 mL 的有核细胞抽入 5 mL 的针管内,放入黑色无菌袋中备用。患者仰卧位于手术台上,常规消毒、铺无菌巾,在 G 臂机下,使用一次性麻醉用针找到股骨颈骨折部位,将自体骨髓浓缩物分多点缓慢注入股骨颈骨折部位,注射完毕后用无菌纱布按压针眼处 3 min 左右。3 d 后在进行一次自体生长因子的注射。

2.4 评价标准

自体骨髓浓缩物治疗后的第 3 个月、第 6 个月、第 9 个月、第 12 个月随访时行 X 线检查,观察股骨颈骨折愈合情况、是否发生股骨头坏死、根据 Nagi 股骨颈骨折疗效评价标准对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的疗效进行评价。

3 结果

44 例患者均有完整的随访资料,随访时间均为 12 个月。其中有 41 例患者达到临床骨折愈合的标准,3 例患者骨折未愈合且发生股骨头坏死,后期进行了股骨头置换。41 例患者骨折延迟愈合的时间为 3~5 个月,平均 3.6 个月。术后功能按 Nagi 股骨颈骨折疗效评价标准:优 38 例,良 3 例,差 3 例,优良率 93.2%。典型病例见图 1-图 3。



图 1 患者 1,男,47 岁,左股骨颈骨折

4 讨论

股骨颈骨折是一种非常复杂的骨折疾病,因此股骨颈骨折的治疗也比较复杂,应根据股骨颈骨折类型、

是否发生移位情况和骨折的时间长短,以及患者的年龄、全身情况等全面考虑以选定最佳治疗方案^[11-17]。对于老年患者,多采用股骨头置换的方法进行治疗,对

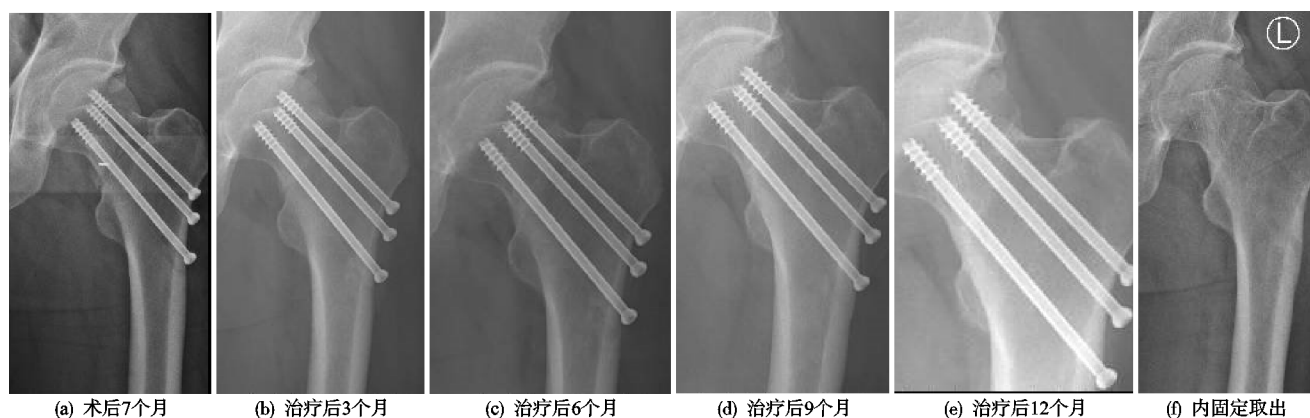


图2 患者2,男,40岁,左股骨颈骨折

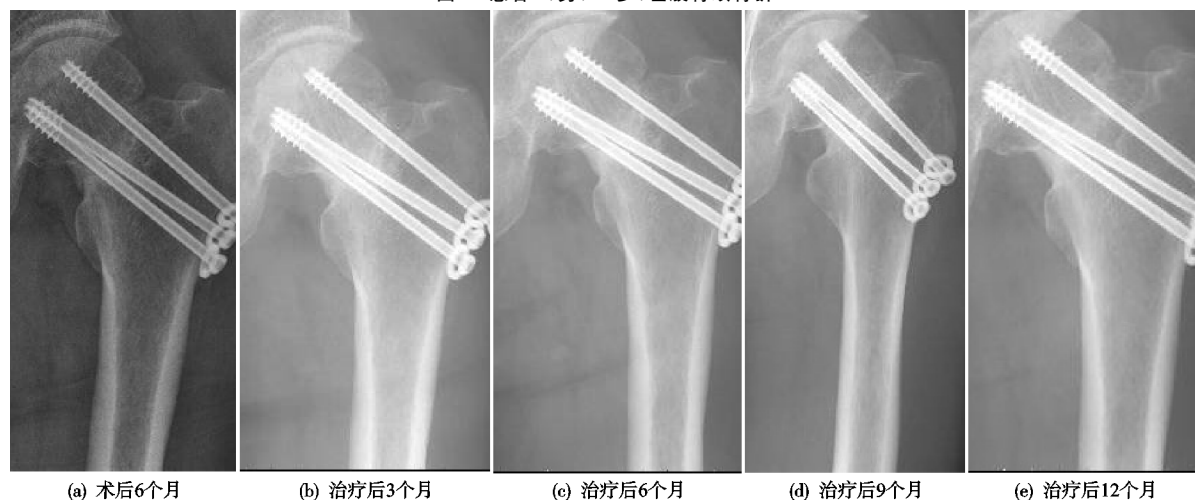


图3 患者3,男,38岁,左股骨颈骨折

于中青年患者多采用内固定复位的方法进行治疗。股骨颈骨折手术后极易发生股骨颈骨折不愈合、股骨头缺血性坏死等情况,目前的对于并发症的治疗多是进行股骨头置换。

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。实验研究表明^[18-19],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,因而为骨不连及骨折延迟愈合的治疗提供了新的思路与方法,为各类骨折延迟愈合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,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,从而加快了股骨颈骨折延迟愈合的速度。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。

综上所述,自体生长因子联合骨髓浓缩物治疗股骨颈骨折延迟愈合的方法具有创伤小,操作简便易行的特点,临床效果满意,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 张英泽. 临床创伤骨科流行病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 177-179.
- [2] 田好超, 张宏军, 李哲. 股骨颈骨折的中西医研究现状及治疗进展[J]. 中医研究, 2019, 32(7): 74-77.
- [3] 刘敬文, 张伟. 青壮年垂直型股骨颈骨折手术治疗进展[J]. 国际骨科学杂志, 2018, 39(6): 335-339.
- [4] 张中禹, 谭勇海, 金鑫, 等. 体外冲击波联合自体生长因子治疗骨不连的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(8): 5-10.
- [5] 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.

- [8] 赵露婷,王剑雄,方其林,等.富血小板血浆治疗膝骨关节炎的研究进展[J].重庆医学,2018,47(16):2216-2222.
- [9] AMABLE P R, CARIAS R B, TEIXEIRA M V, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors[J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(3): 67.
- [10] 福嘉欣,王树森.自体富血小板血浆治疗骨关节与运动损伤疾病的机制与应用[J].中国组织工程研究,2017,21(30):4909-4915.
- [11] 庞成龙,颜世昌,陈晖.富血小板血浆治疗膝骨性关节炎的研究进展[J].骨科,2019,10(2):167-172.
- [12] 陈玉泉,洪建明,徐俊,等.不同浓度富血小板血浆修复膝关节炎软骨损伤的疗效对比[J].医学理论与实践,2019,32(10):1550-1551.
- [13] 王加俊,匡志平,卢卫忠,等.富血小板血浆注射治疗膝骨关节炎疗效观察[J].广东医学,2016,37(21):3266-3269.
- [14] 凌华俊,林伟文.比较富血小板血浆及透明质酸对临床患者膝关节炎模型中炎症因子 IL-1、TNF- α 表达的影响[J].检验医学与临床,2020,17(19):2780-2783.
- [15] 胡军,周中.温阳通痹汤内服联合乌花透骨汤熏洗治疗退行性膝关节炎临床疗效观察[J].中华中医药学刊,2019,17(10):2394-2397.
- [16] 陈星,高文飞.阳和汤联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝关节炎性膝关节炎临床研究[J].新中医,2018,50(6):112-114.
- [17] 李治锋,朱卓然,龚泰芳,等.加味阳和汤联合塞来昔布治疗老年膝骨性关节炎临床疗效及对患者血清 TNF- α 、IL- β 的影响[J].四川中医,2019,37(2):158-161.
- [18] 张晨,马建强.加味阳和汤对膝骨性关节炎患者 MMP-3、MMP-9 水平的影响研究[J].陕西中医,2016,37(2):201-203.
- [19] 高伟华,李玉杰,杨鸿冉,等.加味阳和汤对不同时期膝骨关节炎兔关节软骨结构的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2019,27(5):7-13.
- [20] 杨黎黎,王庆甫,王欢,等.通络止痛方对人膝骨关节炎关节液 IL-1 β 、HA 及 NO 的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2017,25(1):1-4.
- [21] 林晓航,唐剑邦,吴宇峰,等.关节镜清理术联合关节内注射透明质酸钠对膝骨关节炎患者 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的影响[J].国际检验医学杂志,2017,38(23):3335-3337.
- [22] 任海亮,马剑雄,马信龙.膝骨关节炎时关节滑液中炎症相关物质的表达[J].中国组织工程研究,2015,19(15):2336-2340.
- [23] FRYER A D, JACOBY D B, WICHER S A. Protective role of eosinophils and TNF- α after ozone inhalation[J]. Res Rep Health Eff Inst, 2017, 3(191): 1-41.
- [24] 段大波,张数鹰.透明质酸联合塞来昔布治疗骨性关节炎的效果及对 TNF- α 、IL-1 β 、PGE2 的影响[J].医学综述,2016,22(23):4729-4732.
- [25] 陈根强,许慧娟,汪志明,等.骨性关节炎患者中血清与关节液的炎症因子水平变化及意义[J].武汉大学学报(医学版),2014,35(1):110-113.

(收稿日期:2021-01-08)

(上接第 60 页)

- [6] 谭训香,金鑫,谭勇海,等.自体骨髓联合生长因子治疗胫腓骨不连 42 例的体会[J].中国中医骨伤科杂志,2016,24(1):44-45.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] HARRIS W H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures; treatment by mold arthroplasty, an end-result study using a new method of result evaluation[J]. J Bone Joint Surg Am, 1969, 51(4): 737-755.
- [12] 何勇,朱大安,王金鑫,等.微型接骨板在股骨颈骨折骨瓣固定中的应用[J].临床骨科杂志,2019,22(3):380.
- [13] 张彬,湛梅圣,冯硝刚,等.空心钉联合内侧支撑钢板固定治疗青壮年 Garden III、IV 型股骨颈骨折的疗效[J].医学信息,2019,32(12):176-178.
- [14] 何祥忠,杨文斌,吕阳,等.闭合复位空心加压螺钉内固定治疗 Garden I-II 型股骨颈骨折:侧卧位和平卧位的差异[J].中国组织工程研究,2019,23(28):4497-4502.
- [15] 林绪超,何文,郑竑,等.经皮空心钉联合 DAA 入路微创支撑钢板内固定治疗青壮年 Pauwels III 型股骨颈骨折的近期疗效[J].中国骨与关节损伤杂志,2019,34(6):593-595.
- [16] 赵爱军,曹鹏,许俊岭.经皮撬拨复位治疗 Garden III、IV 型股骨颈骨折[J].临床骨科杂志,2019,22(4):488.
- [17] 孙勇,龚春柱,王常德,等.改良空心钉内固定方式治疗青中年股骨颈骨折的近期疗效观察[J].中国骨与关节损伤杂志,2019,34(6):588-590.
- [18] 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.
- [19] 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.

(收稿日期:2021-06-16)