

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.20.006

局部注射富血小板血浆结合超声导入复方骨肽促进骨折愈合的疗效研究*

吴 进¹, 羊俊亦², 王云华¹, 何 斌¹, 张昊元², 范 磊^{1△}

1. 南京医科大学第二附属医院骨科, 江苏南京 210011; 2. 南京医科大学, 江苏南京 211166

摘 要: **目的** 探讨局部注射富血小板血浆 (PRP) 结合超声导入复方骨肽促进骨折愈合的临床疗效。**方法** 收集南京医科大学第二附属医院单发四肢闭合性新鲜骨折患者 160 例作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组、单纯应用 PRP 组、单纯应用超声导入复方骨肽组和 PRP 结合超声导入复方骨肽组 4 组, 每组各 40 例, 评价各组患者术后第 4、6、8、10、12 周 X 线片半定量评分及骨折愈合时间。**结果** PRP 结合超声导入复方骨肽组患者骨折愈合速度明显优于其他各组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 局部注射 PRP 结合超声导入复方骨肽治疗骨折患者疗效确切, 具有良好的临床应用价值。

关键词: 富血小板血浆; 超声导入; 复方骨肽; 骨折愈合

中图法分类号: R683.4; R457.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)20-2933-03

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Clinical effect of local injection of platelet-rich plasma combined with ultrasound conductimeter compound bone peptide on fracture healing*

WU Jin¹, YANG Junyi², WANG Yunhua¹, HE Bin¹, ZHANG Haoyuan², FAN Lei^{1△}

1. Department of Orthopaedics, Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210011, China; 2. Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of local injection of platelet-rich plasma (PRP) combined with ultrasound conductimeter compound bone peptide on fracture healing. **Methods** One hundred and sixty patients with single closed fresh limb fractures in Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University were collected and randomly divided into four groups, 40 cases in each group: control group, group of patients used PRP alone, group of patients used ultrasound conductimeter compound bone peptide and group of patients used PRP combined with ultrasound conductimeter compound bone peptide. The semi-quantitative score of X-ray film and fracture healing time at 4, 6, 8, 10, 12 weeks after surgery of patients were evaluated. **Results** The degree of fracture healing of patients used PRP combined with ultrasound conductimeter compound bone peptide group was better than the other groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Local injection of PRP combined with ultrasound conductimeter compound bone peptide in the treatment of fracture patients has a definite effect and good clinical application value.

Key words: platelet-rich plasma; ultrasound conductimeter; compound bone peptide; fracture healing

骨折在人们日常生活中较常见, 骨折的愈合过程是一个复杂的组织学、生物学、内分泌学和生物力学动态过程, 以骨组织再生而获得组织形态和功能的完全恢复, 受多种生长因子的调控^[1]。随着人口老龄化, 由于骨质疏松等原因导致骨折延迟愈合及不愈合的发生率越来越高。近年来, 促进骨折愈合的研究取得飞速进展, 包括植骨术、骨生长因子、电刺激、活血化瘀药物的应用, 一些学者也致力于基因给药促进骨折愈合的研究^[2]。但是以上方法均存在一定的局限性, 植骨术创伤较大, 骨生长因子的单一性及作用时

间短暂、降解快限制了其应用, 基因给药的稳定性不佳^[3], 全身性给药存在不良反应较多等缺点。因此, 寻找一种创伤少、不良反应少、药物利用率高的治疗方法成为迫切需要解决的问题。本课题采用局部注射富血小板血浆 (PRP) 结合超声导入复方骨肽治疗骨折患者, 取得了良好的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集南京医科大学第二附属医院 2018 年 1—10 月收集的单发四肢闭合性新鲜骨折患者 160 例作为研究对象, 其中男 80 例, 女 80 例; 年龄

* 基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金项目 (BK20171092); 南京医科大学大学生创新项目 (201810312014Z)。

作者简介: 吴进, 女, 主管护师, 主要从事骨科护理临床研究及护理管理研究。[△] 通信作者, E-mail: fanlei8839@126.com。

35~45 岁,平均 38.6 岁;股骨骨折 40 例,肱骨骨折 60 例,尺骨和桡骨骨折 40 例,腓骨骨折 20 例。所有骨折均为创伤引起,均行手术治疗。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)年龄 30~50 岁;(2)营养饮食情况良好,不合并高血压、糖尿病等其他疾病,体质量指数 18.5~23.5 kg/m²;(3)无抽烟、喝酒等不良嗜好;(4)单发四肢闭合性骨折,骨折块≤4 块。

1.2.2 排除标准 (1)严重软组织损伤;(2)严重粉碎性骨折;(3)合并血管神经损伤;(4)合并脑外伤、腹部外伤。

1.3 治疗仪器和药物 促进药物透入的超声介质由北京诺亚同舟医疗技术公司生产,治疗参数:超声频率 20 KHz,每个部位承载量 0.5~2.5 mL,透入深度 0~12 cm 可调,透药速度 0.1~300.0 μg 可调。注射 PRP 技术由山东威高医疗器械有限公司提供。复方骨肽注射液(2 mL/支)由南京新百药业有限公司提供。

1.4 分组和治疗 160 例患者采用随机数字表法分为对照组(A 组)、单纯应用 PRP 组(B 组)、单纯应用超声导入复方骨肽组(C 组)和 PRP 结合超声导入复方骨肽组(D 组)4 组,每组各 40 例,4 组患者在年龄、性别及骨折部位和程度方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。在常规用药的基础上,A 组术后不给予任何促进骨折愈合的药物;B 组术中给予局部注射 PRP;C 组术中不局部注射 PRP,术后将 2 mL 复方骨肽注射液注入专用耦合剂中,从双侧经皮导入骨折部位,电致孔强度 4,超声强度 6,作用时间 30 min,1 次/天,7 d 为 1 个疗程,间隔 2 d 后可进行下一个疗程的治疗;D 组术中给予局部注射 PRP,术后超声经皮导入复方骨肽。

1.5 疗效判定 所有患者术后第 4、6、8、10、12 周在相同条件下行 X 线片正、侧位检测,读片采用盲法,评价外骨痂和骨折线。根据骨折愈合过程中外骨痂和骨折线的变化规律,将外骨痂和骨折线进行半定量分析^[4]。X 线片下评价,外骨痂可定量为,0 分:外骨膜无反应;1 分:外骨膜出现反应;2 分:外骨痂大小或密度较前明显提高;3 分:外骨痂连在一起形成皮质骨桥;4 分:外骨痂轻度吸收;5 分:外骨痂明显吸收;6 分:外骨痂接近完全吸收,骨折处皮质骨密度接近正常皮质骨。骨折线可定量为,0 分:骨折线清晰无变

化;2 分:骨折线开始变为模糊;4 分:骨折线模糊未消失,但出现较牢固的连接迹象;6 分:骨折线已消失,骨折线被高密度的骨痂取代;8 分:骨髓腔处密度开始减低;10 分:骨髓腔处密度减低明显;12 分:骨髓腔完全再通。将外骨痂和骨折线评分相加即可评价骨折愈合情况。按照骨折临床愈合标准记录临床愈合时间。

1.6 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件包进行数据分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经正态性检验观察指标均符合正态分布。4 组治疗后 X 线片半定量和骨折愈合时间两两比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 X 线片半定量评分比较 术后第 2 周时 D 组骨折断端外骨痂量较多,骨折间隙处密度开始增高,A 组仅出现外骨膜反应,骨折线无变化;术后第 4 周时 D 组骨折线模糊,被密度高的骨痂取代,外骨痂已开始被吸收,A 组外骨痂连接形成骨桥,骨折线仍可见,但模糊程度较前增加;术后第 6 周时 D 组外骨痂明显吸收,骨髓腔处密度开始减低,A 组断端仍可见骨桥,骨折线消失,被高密度的骨痂取代;术后第 8 周时 D 组骨折处皮质骨密度接近正常皮质骨,骨髓腔完全再通,A 组外骨痂尚未完全吸收,骨髓腔未通。D 组在术后第 4、6、8 周 X 线片半定量评分明显高于 A 组、B 组和 C 组,术后第 4 周 D 组与 A 组、B 组、C 组 X 线片半定量评分比较,差异均有统计学意义($t=38.10、22.36、25.09, P<0.05$);术后第 6 周 D 组与 A 组、B 组、C 组 X 线片半定量评分比较,差异均有统计学意义($t=48.56、31.42、29.45, P<0.05$);术后第 8 周 D 组与 A 组、B 组、C 组 X 线片半定量评分比较,差异均有统计学意义($t=59.81、26.44、29.55, P<0.05$)。术后第 4 周 A 组与 B 组、C 组 X 线片半定量评分比较,差异均有统计学意义($t=17.63、17.29, P<0.05$);术后第 6 周,A 组与 B 组、C 组 X 线片半定量评分比较,差异均有统计学意义($t=26.96、21.48, P<0.05$);术后第 8 周,A 组与 B 组、C 组 X 线片半定量评分比较,差异均有统计学意义($t=25.44、24.79, P<0.05$)。B 组和 C 组术后第 4、6 周 X 线片半定量评分差异无统计学意义($t=1.65、1.49, P>0.05$);术后第 8 周时 B 组优于 C 组,差异有统计学意义($t=2.24, P<0.05$)。见表 1。

表 1 4 组患者术后 X 线片半定量评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	术后第 4 周	术后第 6 周	术后第 8 周	术后第 10 周	术后第 12 周
A 组	40	6.76±0.35	11.46±0.37	14.66±0.28	16.12±0.43	17.23±0.12
B 组	40	8.14±0.35	13.34±0.24	16.34±0.31	17.12±0.37	18.00±0.00
C 组	40	8.02±0.30	13.19±0.35	16.24±0.29	17.22±0.31	17.82±0.21
D 组	40	10.10±0.43	15.70±0.41	17.86±0.19	18.00±0.00	18.00±0.00

2.2 各组平均骨折愈合时间比较 根据骨折临床愈合标准及 X 线片评分, A 组骨折平均愈合时间为 (12.0 ± 0.0) 周, B 组为 (10.2 ± 0.4) 周, C 组为 (9.8 ± 0.5) 周, D 组为 (8.2 ± 0.3) 周。D 组与其他各组比较, 骨折平均愈合时间明显缩短, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

现代经皮给药理论基于药物透过皮肤屏障, 从而进入体循环对靶组织器官产生药效的方法来治疗内脏和全身疾病^[5-6]。低频超声导入成功地将胰岛素透入体内成为现代经皮给药的先驱, 在此基础上, 利用低频超声导入经皮给药的研究成为热点, 近年国内外出现超声电导仪局部给药, 是一种“无创靶向给药”的新方法。通过电致孔、角质层预处理和超声空化技术, 克服皮肤屏障、细胞膜和组织膜, 建立药物透入的人工通道, 可以使药物成分顺利透过正常皮肤进入病变组织而发挥作用^[7], 其超声波能在组织中衰减产生热作用, 使药物获得定向转运的驱动力, 提高药物粒子的活化能, 其产生的辐射压和对流转运作用, 又可使药物获得定向转运的驱动力, 产生定向运动。超声电导仪还采用包括生物学、电化学、物理学和药剂学方法的综合应用, 比全身给药浓度高几十倍甚至百倍, 提高了药物的局部利用率, 这种给药方法降低了肝脏代谢和胃肠道的损耗, 无血药浓度的峰谷变化, 减少个体差异和不良反应等^[8-10]。本课题组在前期工作中已证实了超声经皮促渗技术在骨科围术期疼痛治疗方面和导入复方骨肽促进骨折愈合方面都发挥了良好的治疗效果^[11-13]。

PRP 是自体全血被离心后得到的富含生长因子的自体血小板凝胶, 包括转化生长因子 β 、血小板源性生长因子、胰岛素样生长因子-1、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子、表皮生长因子及肝细胞生长因子^[14], 这些生长因子对细胞的分裂和组织的再生有重要促进作用。因此, 近年来 PRP 在多个医疗领域得到了广泛应用, 将 PRP 应用于骨与软骨再生领域, 取得了良好的治疗效果^[15-17]。

本课题将局部注射 PRP 和超声导入复方骨肽技术相结合用于促进骨折愈合, 发现二者相结合促进骨折愈合的疗效明显高于对照组, 并且优于局部注射 PRP 及超声导入复方骨肽单一方法。B 组和 C 组在术后第 4 周之前促进骨折愈合方面无明显差异, 术后第 8 周略有差异, 这一结果表明, 在促进骨折愈合方面, 二者有相互叠加效应, 与局部促进骨折愈合微环境形成有关, 局部药物浓度增加, 明显优于全身给药。从术后第 4 周开始 D 组骨折愈合速度明显加快, X 线片半定量评分明显优于其他各组。

局部注射 PRP 结合超声导入复方骨肽治疗骨折, 具有疗效确切, 局部药物浓度高, 不良反应少等优点, 在骨折愈合领域具有良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] XU H, DUAN J, NING D, et al. Role of wnt signaling in fracture healing[J]. BMB Rep, 2014, 47(12): 666-672.
- [2] MAJIDINIA M, SADEGHPOUR A, YOUSEFI B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(4): 2937-2948.
- [3] LI B N, LI W D, FENG H G, et al. Construction and identification of pIRES2-NGF-VEGF165 bicistronic eukaryotic expression vector[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(3): 5674-5685.
- [4] 范磊, 袁同洲, 黄野, 等. 超声经皮促渗技术联合复方骨肽促进骨折愈合的实验研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(8): 1134-1137.
- [5] MONTI D, EGIZIANO E, BURGALASSI S, et al. Ionic liquids as potential enhancers for transdermal drug delivery[J]. Int J Pharm, 2017, 516(1/2): 45-51.
- [6] GHOSH P, MILEWSKI M, PAUDEL K. In vitro/in vivo correlations in transdermal product development[J]. Ther Deliv, 2015, 6(9): 1117-1124.
- [7] LI F, XIE L Z, LI D Y, et al. Comparative study of the mathematical models for ultrasound contrast agents[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2008, 23(2): 295-298.
- [8] LIAO A H, HO H C, LIN Y C, et al. Effects of Microbubble Size on Ultrasound-Induced Transdermal Delivery of High-Molecular-Weight Drugs[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138500.
- [9] BANCHE G, PRATO M, MAGNETTO C, et al. Antimicrobial chitosan nanodroplets: new insights for ultrasound-mediated adjuvant treatment of skin infection[J]. Future Microbiol, 2015, 10(6): 929-939.
- [10] HAN Y, ZHAO Q Y, YU D P, et al. Treatment of chest wall tuberculosis with transdermal ultrasound-mediated drug delivery[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(4): 1433-1437.
- [11] 成伟男, 何斌, 王云华. 超声电导联合氟比洛芬酯镇痛在四肢骨折中的应用[J]. 实用骨科杂志, 2012, 18(3): 219-222.
- [12] 何斌, 成伟男, 王云华, 等. 超声电导经皮治疗联合氟比洛芬酯在椎体后凸成形术后急性疼痛中的应用[J]. 实用老年医学, 2012, 26(3): 235-237.
- [13] 许诺, 范磊, 袁同洲, 等. 复方骨肽不同给药方法促进骨折愈合的实验研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2011, 8(6): 4-7.
- [14] PAVLOVIC V, CIRIC M, JOVANOVIĆ V, et al. Platelet rich plasma; a short overview of certain bioactive components[J]. Open Med, 2016, 11(1): 242-247.
- [15] 许东浩. 富含血小板血浆在足踝外科领域的临床应用[J]. 实用骨科杂志, 2016, 22(5): 432-435.
- [16] 杨华瑞, 陈园, 鲍同柱. 自体富血小板血浆在组织缺损与修复中的应用[J]. 海南医学, 2016, 27(11): 1830-1832.
- [17] ZUBAIR U, SALAM O, ZUBAIR Z. Role of intra-articular platelet rich plasma in the management of osteoarthritis; a review[J]. Cureus, 2018, 10(9): e3359.