

· 临床研究 ·

表皮生长因子对脑损伤患者骨折愈合的影响

王 凡, 胡阳春, 韩 锋, 徐 源, 杨 明, 彭 岗, 严 雄, 隋建美[△]

(贵阳医学院附属医院神经外科, 贵阳 550004)

摘要:目的 探讨表皮生长因子(EGF)对脑损伤后患者骨折愈合的影响。方法 随机选择本院住院治疗的脑损伤合并骨折患者 30 例作为研究对象(研究组)。选取 30 例单纯脑损伤患者作为对照 1 组, 30 例单纯骨折患者作为对照 2 组。所有患者均于入院后 24 h 内, 入院后 4、7、14 d 分别抽取清晨空腹外周静脉血检测血液中的 EGF 水平。结果 研究组 EGF 入院 24 h 内的水平即高于对照 1 组及对照 2 组, 7 d 内的 EGF 水平均持续上升, 并一直高于对照 1、2 组($P < 0.05$); 对照 1、2 组入院后至 14 d 的 EGF 水平均呈现持续升高的趋势, 并且对照 1 组的 EGF 水平高于对照 2 组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。通过重复测量方差分析, 各组间不同时间点以及不同组 EGF 水平随时间变化的趋势差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 脑损伤合并骨折的患者血清中 EGF 水平明显增加, 血清中 EGF 可能是参与骨折愈合过程的主要因素。

关键词: 颅脑损伤; 骨折愈合; 表皮生长因子

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.26.023

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)26-2738-02

Influencing of epidermal growth factor on fracture healing of brain trauma patients

Wang Fan, Hu Yangchun, Han Feng, Xu Yuan, Yang Ming, Peng Gang, Yan Xiong, Sui Jianmei[△]

(Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital, Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: Objective To explore the effect of epidermal growth factor(EGF) on fracture healing of the brain trauma patients.

Methods A total of 30 brain trauma patients with fracture were collected as observation group. 30 patients only with brain trauma were selected as control group 1. 30 patients with only fracture were selected as control group 2. EGF in the observation and control groups were detected within 24 h, on 4, 7, 14 d after hospitalization. **Results** The level of EGF within 24 h after hospitalization in the observation group was significantly higher than that in the control group 1 and 2. EGF within 7 d showed continuing increasing and was significantly higher than that in the two control groups($P < 0.05$). On 14 d, EGF in the control 2 groups also showed continuing increasing trend, and the EGF level in the control group 1 was higher than that in the control group 2 without statistical difference between them($P > 0.05$). By the variance analysis of repeated measures, the trend differences of the EGF levels with time change in different groups and timepoints showed statistical significance($P < 0.05$). **Conclusion** The serum EGF level is significantly increased in brain trauma patients with fracture, and serum EGF might be the important factor participating in the healing process of fracture.

Key words: craniocerebral trauma; fracture healing; epidermal growth factor

临床实践表明, 合并脑损伤的骨折患者中, 出现骨痂生长快、数量多, 甚至会出现异位骨化的现象, 骨折愈合明显快于单纯骨折的患者^[1-2]。骨折愈合属于创伤修复的一种, 是一个十分复杂的生物学过程, 在骨折的愈合中, 除成骨细胞外, 还有多种生长因子的参与, 包括转化生长因子、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等, 因此, 推测脑损伤合并骨折的患者其血清中生长因子的水平与普通骨折患者存在差异。EGF 是由炎症细胞单核/巨噬细胞分泌, 是一种强有力的广谱细胞分裂促进剂, 能刺激体内多种组织细胞的分裂和增殖, 并能促进基质合成和沉积, 促进骨组织形成。所以测定骨折后血清中 EGF 的水平, 可以据此推断出其与骨折愈合的关系^[3-4]。本研究通过比较脑损伤合并骨折、单纯骨折、单纯脑损伤患者血清 EGF 的水平变化, 探讨 EGF 对脑损伤后患者骨折愈合的影响, 从而为今后临床骨折治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择本院住院治疗的脑损伤合并骨折患者 30 例作为研究对象(研究组), 男 16 例, 女 14 例; 年龄(38.6±6.3)岁; 骨折部位: 上肢 13 例, 下肢 9 例, 其他部位 8 例。同时选取 30 例单纯脑损伤患者作为对照 1 组, 男 16 例, 女 14 例; 年龄(37.9±5.9)岁。选取 30 例单纯骨折患者作为对照 2 组, 男 15 例, 女 15 例; 年龄(38.8±7.1)岁; 骨折部位:

上肢 11 例, 下肢 10 例, 其他部位 9 例。3 组患者平均年龄、性别构成分布均衡, 其中对照 2 组与研究组之间骨折部位分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。脑损伤患者的纳入标准: 经两名主治医师以上职称的医师共同诊断为脑损伤的患者。骨折患者的纳入标准: 入院后经临床医师及 X 线检查确诊为闭合性骨折未合并脏器损伤的患者。

1.2 方法 所有患者均于入院后 24 h 内, 入院后 4、7、14 d 分别抽取清晨空腹外周静脉血 2 mL, 室温凝固 30 min 后, 1 000 r/min 离心 15 min, -40 °C 冷冻保存待测。检测指标为 EGF。EGF 试剂盒由北京北方生物技术研究所提供, 采用放射免疫分析法分析, 仪器为科大创新中佳分公司的 GC-911 自动 γ 免疫计数器测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料比较采用方差分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

研究组入院 24 h 内 EGF 水平即高于对照 1、2 组, 7 d 内的 EGF 水平均持续上升, 并一直高于对照 1、2 组; 对照 1、2 组入院后至 14 d 的 EGF 水平呈现持续升高的趋势, 并且对照 1 组高于对照 2 组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。通过重复测量资料的方差分析, 组别、时间及组别×时间 3 项指

标比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 3 组患者各时间点 EGF 水平比较($\bar{x} \pm s$, nmol/L)

组别	24 h 内	4 d	7 d	14 d
研究组	2.77 \pm 0.33 Δ	8.79 \pm 0.36 Δ	13.70 \pm 0.32 Δ	10.70 \pm 0.29 Δ
对照 1 组	1.93 \pm 0.25	2.59 \pm 0.26	3.97 \pm 0.22	4.87 \pm 0.25
对照 2 组	1.75 \pm 0.21	2.28 \pm 0.20	3.04 \pm 0.25	4.22 \pm 0.20

Δ : $P < 0.05$, 与对照 1、2 组比较。

表 2 不同组别 EGF 水平随时间变化的重复测量方差分析结果

指标	MS	df	F	P
组别	433.51	1.00	72.66	< 0.05
时间	2 431.01	2.27	255.36	< 0.05
组别 \times 时间	314.30	2.29	71.94	< 0.05

3 讨 论

随着医学的发展,分子生物学在骨折的基础研究中也越来越受到重视并且广泛应用。当人体发生骨折和组织损伤时,局部可释放化学趋化因子、血管形成因子和生长因子等活性物质^[5-6]。在骨折愈合过程中细胞因子、生长因子和细胞外基质成分之间发生复杂的相互作用,促使骨折部位原始未分化间充质细胞迁移、增殖和分化。这些局部介体连同局部微环境一起对修复细胞施加影响,决定其所形成基质的类型及其遗传编码。目前的研究表明,在骨折的愈合过程中起着重要作用的生长因子有:骨形态发生蛋白、转化生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子(PDGF)和血管内皮生长因子、EGF 等^[7-8]。EGF 在人体分布广泛,主要由颌下腺腺管细胞分泌。此外,十二指肠腺,包括胰腺在内的其他外分泌腺也可产生,同时也见于正常生理状态下的几乎所有体液中,如唾液、血液、尿液、胃液、精液、前列腺液、羊水、组织液等,尽管外周血含量极少,但血小板颗粒内的水平却很高^[9]。EGF 是一种强有力的广谱细胞分裂促进剂,可同时作用于成纤维细胞、血管内皮细胞、表皮细胞、成骨细胞等,其受体存在于人体除造血系统外的几乎所有组织中,通过与受体结合后经酪氨酸激酶系统激活效应细胞。EGF 同时具有化学趋化作用,是多种细胞的有丝分裂原,促进细胞由细胞周期 DNA 合成前期进入 DNA 合成期,也可激活 P21ras,调节细胞生长与分化^[10]。

临床大量实践证明,脑损伤合并骨折的患者,出现骨痂生长快、数量多,甚至会出现异位骨化的现象,骨折愈合明显快于单纯骨折的患者^[11]。早在 1987 年 Perkin 等^[12]通过对 22 例合并脑损伤及 22 例无脑损伤股骨干骨折髓内钉固定术后骨折愈合的对比性研究,发现脑损伤合并骨折患者骨折处骨痂量显著增加,并且愈合时间平均缩短了 4 周。Spencer^[13]通过对 53 例肢体骨折合并重度脑损伤与 30 例无脑损伤长管状骨折的对比性研究得出了相似的结论,并通过对骨痂组织学分析显示骨痂具有外周编织骨的特征。Bidner 等^[14]报道脑损伤患者血清能促进大鼠成骨细胞有丝分裂和生长,并有剂量依赖性。近年来,国内也有学者对脑损伤合并骨折的患者进行 EGF 的血清水平分析,结果表明脑损伤合并骨折组的 EGF 血清水平明显高于普通骨折组及正常对照组^[15]。其机制可能是由于 EGF 受到多种因子的调控,如碱性成纤维生长因子(bFGF)、PDGF、转化生长因子 β (TGF- β)等,脑损伤时,这些因子增多,上调 EGF 的表达,EGF 又作用于成纤维细胞、血管内皮细胞、表皮细胞、成骨细胞等,促进血管再生、促进软骨细胞成骨,因此在骨折愈合中起到了重要作用。

本次研究的结果也发现,研究组入院 24 h 后 EGF 的水平即高于对照 1、2 组,7 d 内的 EGF 水平均持续上升,并一直高于对照 1、2 组;对照 1、2 组入院后至 14 d 内的 EGF 水平均呈现持续升高的趋势,并且对照 1 组高于对照 2 组,通过重复测量方差分析,各组间不同时间点以及不同组 EGF 水平随时间变化的趋势均差异有统计学意义($P < 0.01$),进一步验证了脑损伤合并骨折患者血清 EGF 水平较高。当然,骨折愈合是一个复杂的过程,还有其他多种因素的参与,因此,还需要今后进一步开展更深入的研究。

参考文献:

- [1] Kushwaha VP, Garland DG. Extremity fractures in the patient with a traumatic brain injury[J]. J Am Acad Orthop Surg, 1998, 6(5): 298-307.
- [2] 陈毅军, 赵小纲. 神经损伤影响骨折愈合速度机制研究的进展[J]. 创伤外科杂志, 2008, 10(1): 79-81.
- [3] 艾春芳, 齐斌. 细胞因子 EGF 含量表达与骨折修复相关性的研究[J]. 中国厂矿医学, 2001, 14(4): 270-272.
- [4] Gautshi OP, Cadosh D, Frey SP, et al. Serum-mediated osteogenic effect in traumatic brain-injured patients [J]. ANZ J Surg, 2009, 79(6): 449-455.
- [5] Ross R, Raines EW, Bownen-Pope DF. The biology of platelet de-rived growth factor[J]. Cell, 1986, 46(2): 155-169.
- [6] Isaacson BM, Brown AA, Brunker LB, et al. Clarifying the structure and bone mineral content of heterotopic ossification[J]. J Surg Res, 2011, 167(2): e163-170.
- [7] Scheven BA, Hamilton NJ. Longitudinal bone growth in vitro: effects of insulin-like growth factor I and growth hormone[J]. Acta Endocrinol, 1991, 124(5): 602-607.
- [8] Cadosch D, Thyer M, Gautschi OP, et al. Functional and proteomic analysis of serum and cerebrospinal fluid derived from patients with traumatic brain injury: a pilot study[J]. ANZ J Surg., 2010, 80(7/8): 542-547.
- [9] 王宏. 表皮生长因子的研究进展[J]. 国外医学: 免疫学分册, 1995, 18(3): 146-148.
- [10] 李兆申, 湛先保, 许国铭. 胃黏膜损伤与保护: 基础与临床 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 2711.
- [11] 徐执扬, 任龙喜. 脑外伤合并骨折愈合加速的原因探讨 [J]. 实用骨科杂志, 2007, 13(2): 87-88.
- [12] Perkins R, Skirving AP. Callus formation and the rate of healing of femoral fractures in patients with head injuries [J]. J Bone Joint Surg Br, 1987, 69(4): 521-524.
- [13] Spencer RF. The effect of head injury on fracture healing [J]. J Bone Joint Surg Br, 1987, 69(4): 525-528.
- [14] Bidner SM, Rubins IM, Desjardins JV, et al. Evidence for a humoral mechanism for enhanced osteogenesis after head injury[J]. J Bone Joint Surg Am, 1990, 72(8): 1144-1149.
- [15] 邱海波, 邹云雯, 方红, 等. 骨折合并脑外伤时表皮生长因子对骨折愈合的影响[J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2008, 3(1): 38-40.