

· 临床研究 ·

# 血管内皮生长因子在植骨术后的水平及其意义

李波, 邹正<sup>△</sup>, 罗文中

(重庆市第六人民医院骨科 400060)

**摘要:**目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)在植骨术后的患者血清中水平及其意义。方法 回顾性分析 2007 年 10 月至 2010 年 5 月该科所做的 61 例胫骨骨折后行切开复位钢板内固定患者的临床资料,按照手术中是否 I 期植骨分为植骨组和未植骨组,并随机抽取这两组中者血清 VEGF 水平用酶联免疫吸附测定(ELISA)。结果 两组患者在术前 1~3 d 及术后 1 周时的血清 VEGF 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),在术后 3、5、10 周时的血清 VEGF 水平差异明显( $P<0.05$ )。结论 采用 I 期植骨患者血清 VEGF 水平明显高于未植骨患者,选用 I 期植骨可能有利于骨折生长。

**关键词:**血管内皮生长因子类;骨折;植骨

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.05.014

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)05-0518-02

## Expression and significance of vascular endothelial growth factor after bone grafting

Li Bo, Zou Zheng<sup>△</sup>, Luo Wenzhong

(Department of Orthopedics, Chongqing Sixth People's Hospital, Chongqing 400060, China)

**Abstract: Objective** To study the level of vascular endothelial growth factor levels in the bone graft patients. **Methods** 61 cases of tibial fracture accepted open plate fixation from Oct 2007 to May 2010 were chosen. They were divided into bone graft group and no bone graft group, according to whether choose bone graft in the operation. The serum VEGF level was detected by ELISA. **Results** The serum VEGF level between the two groups of patients has no significant difference in 1-3 days before operation and one week after operation ( $P>0.05$ ). The level of serum VEGF between the two groups was obviously different at 3 weeks, 5 weeks, and 10 weeks after surgery ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The level of serum VEGF in patients accepted bone grafting was obviously higher than that of patients without bone grafting. Bone grafting may promote bone growth.

**Key words:** vascular endothelial growth factors; fracture; bone graft

胫骨中下段骨折往往伴有严重的软组织损伤,使之术后骨不连的发生率很高<sup>[1]</sup>。由于胫骨中下段骨折受到远端长度所限或骨折形式所限,部分只能选择以钢板作为内固定的手术方式。由于内固定材料的限制,髓内钉在胫骨骨折中的优势就无法体现<sup>[2]</sup>。有实验证明,内固定加上 I 期骨移植有利于降低骨的不连率<sup>[3]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最强的促血管生成因子<sup>[4]</sup>。有实验表明其对骨折的生长及愈合起着极其重要的作用<sup>[4-5]</sup>。本文测定 VEGF 在胫骨下段骨折患者采用钢板内固定材料是否选择 I 期植骨血清中的表达,探讨其临床意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2007 年 10 月至 2010 年 5 月在本院行胫骨骨折切开复位内固定术的患者 61 例,为中下段闭合性骨折,采取择期手术,选用钢板作为内固定方式,患者均完成相关术前检查,未示明显异常,患者无影响骨折愈合的相关基础疾病。其中 35 例行常规钢板内固定术为未植骨组,26 例在此基础上采用 I 期植骨为植骨组。植骨的标准为骨缺损面积大于 1.0 cm<sup>2</sup> 或无骨缺损患者行常规植骨。所植骨体积约 2.0~3.0 cm<sup>2</sup>。其中男 37 例,女 24 例,年龄 21~69 岁。受伤方式:车祸伤 32 例,重物砸伤 12 例,跌伤 15 例,其他伤 2 例。伤后至手术时间:3~8 d。术前、术后用药均为预防性使用抗菌药物,预防血栓形成,脱水治疗。

**1.2 方法** 所有研究对象于手术前 1~3 d,手术后 1、3、5、10 周空腹抽静脉血 2 mL,抗凝后分离血清,置于 -20 ℃ 低温冰箱保存。所有标本统一使用酶联免疫吸附测定(ELISA),VEGF 试剂盒购于上海西唐生物科技有限公司,酶标仪为 Thermo 公司 DENLEY DRAGON Wellscan MK 3 型号仪器。

**1.3 统计学处理** 所有数据采用统计程序包 SPSS17.0 进行处理,计量资料应用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用方差分析和均数间两两比较的方法,两样本均数的比较采用  $t$  检验,计数资料以频数和百分数表示,两组之间采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

两组患者年龄、性别、营养状况、受伤形式、骨折形式及钢板类型和内固定来源上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。而植骨组中骨缺损程度较大的明显高于未植骨组( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者基本指标的对比( $n$ )

项目	植骨组( $n=26$ )	未植骨组( $n=35$ )	$P$
年龄(<60 岁)	22	30	1.000
性别(男性)	14	23	0.430
营养情况(良好)	24	33	1.000
受伤方式(车祸伤)	13	19	0.799

续表 1 两组患者基本指标的对比 (n)

项目	植骨组(n=26)	未植骨组(n=35)	P
骨折形式(粉碎性)	14	18	1.000
内固定材料来源(进口)	4	6	1.000
钢板类型(加压)	18	25	1.000
骨缺损程度(>1.0 cm <sup>2</sup> )	9	1	0.001

表 2 两组患者不同时间点血清中 VEGF 水平的比较(±s)

时间点	n	术前 1~3 d	术后 1 周	术后 3 周	术后 5 周	术后 10 周
植骨组	26	112.52±14.23	118.43±15.35	152.36±15.64	195.74±11.62	134.58±13.21
未植骨组	35	116.41±13.14	115.65±17.19	128.81±14.32	142.42±13.36	120.56±12.96
P		0.154	0.231	0.042	0.021	0.032

表 3 两组患者术后情况的对比(n)

组别	n	手术时间(≤2 h)	伤口延时愈合	骨不连	骨折愈合时间(>8 个月)
植骨组	26	24	1	1	1
未植骨组	35	30	9	7	15
P		0.688	0.034	0.122	0.001

### 3 讨 论

众多研究表明 VEGF 在骨折愈合过程中和骨折端血管生成有关<sup>[6-7]</sup>,所以骨折后骨痂的生长与 VEGF 水平的高低有着密切的关系<sup>[8-10]</sup>。本研究植骨组和未植骨组患者在年龄、性别、营养状况、受伤方式、骨折形式以及钢板类型这些对骨折的愈合会造成一定影响的因素上无明显差异( $P>0.05$ ),这就排除了以上因素对本研究的影响。作者发现:(1)无论是否植骨,术前 1~3 d 和术后 1 周时患者血清中的 VEGF 水平没有太大的变化,这可能是由于这两个时间段内骨折均处于血肿炎症机化期,机体正忙于各种炎症因子的调节,而 VEGF 还没有被激活<sup>[11]</sup>。(2)术后两组患者血清中的 VEGF 水平随着时间的推移均是经历了先上升后下降的抛物线过程。术后 3 周明显上升,至术后 5 周时到达顶峰,术后 10 周又逐渐回落,但仍高于术前和术后 1 周水平,这可能说明骨折从血肿炎症机化期过渡到原始骨痂形成期后,血清 VEGF 水平有着不同幅度的升高。(3)术后 3、5 周时植骨组患者血清 VEGF 水平明显高于未植骨组。可能是因为未植骨时骨折断端微环境处于低氧的状态,使 VEGF 表达降低<sup>[12]</sup>,而植骨后植入骨可以堵塞至骨折断端的空隙处,使局部环境处于无氧的状态,从而使 VEGF 表达上升<sup>[13-14]</sup>。(4)术后 10 周时植骨组患者血清 VEGF 浓度也明显高于未植骨组,说明即使是在骨痂改建塑形期植骨组患者血清 VEGF 仍处于高水平,这有助于骨折的重塑和局部毛细血管的修复。此外还发现在植骨组患者骨缺损概率明显高于未植骨组患者的情况下,未植骨组其术后发生骨不连、手术切口延迟愈合及骨折愈合的时间明显延长的概率却明显升高( $P<0.05$ ),从而证明了 VEGF 表达的高低与骨折愈合密切相关,且 VEGF 的高表达可能也有助于手术切口的愈合<sup>[15]</sup>。

综合以上研究认为,胫骨骨折钢板内固定采用 I 期植骨可能有利于血清 VEGF 的高表达,从而有利于骨折的愈合,避免

两组患者在术前及术后 1 周内的血清 VEGF 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。植骨组患者术后 3、5、10 周血清 VEGF 水平明显高于未植骨组患者( $P<0.05$ ),见表 2。

两组患者在手术所用时间上无明显差别( $P>0.05$ )。而植骨组患者在伤口愈合、出现骨不连及出现骨折延时愈合方面明显优于未植骨组( $P<0.05$ )。见表 3。

术后发生骨不连、骨折延迟愈合及手术切口延迟愈合的发生。

### 参考文献:

- [1] 李连华,刘智,孙天胜,等.创伤修复研究的进展[J].实用骨科杂志,2010,16(5):347-351.
- [2] 郑伟.胫腓骨骨折 3 种内固定方式的临床比较[J].中国全科医学,2008,11(9):1683-1684.
- [3] 曾炳芳,丁坚.长骨节段性缺损的治疗[J].中华创伤杂志,2003,19(8):505-507.
- [4] Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, et al. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis[J]. Cell,1993,72(6):835-837.
- [5] 曾中华,余黎,龚玲玲,等.骨折愈合过程中 BMP-2 和 VEGF 的表达[J].武汉大学学报:医学版,2005,26(4):467-469.
- [6] Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease, benestent study group[J]. N Engl J Med,1994,331(8):489-495.
- [7] 刘杰,孙正义,曹蕾,等.血管内皮生长因子对生物衍生骨复合骨髓基质胞体内成骨的影响[J].中国临床康复,2003,7(11):1622-1624.
- [8] 伍永刚,陈君长.血管内皮细胞生长因子在骨折愈合过程中的表达[J].西安医科大学学报,2001,30(1):51-53.
- [9] 马信龙,谢军,王沛,等.VEGF、TGF-β1 在骨缺损不愈合中表达的实验研究[J].中华骨科杂志,2002,22(9):561-566.
- [10] 初同伟,王正国.骨折愈合过程中血流量变化与 VEGF 的相关性研究[J].中华创伤杂志,2001,30(6):344-346.
- [11] 初同伟,王正国.拮抗血管内皮生长因子对骨折愈合影响的实验研究[J].解放军医学杂志,2002,25(1):13-14.
- [12] 刑德国,宫明智,武士清,等.糖尿病大鼠骨折后血管内皮生长因子的变化[J].中华实验外科杂志,2007,24(4):484-486.

药菌株的产生<sup>[13]</sup>。因此,利用中医中药抗 Hp 的作用采取中西医结合的方式或许可能降低 PU 的复发率。

消化性溃疡属于中医学“胃痛”范畴。作者通过长期临床观察,结合现代医学对消化性溃疡发病机制的研究成果,认为该病由于具有慢性病程,周期性发作,节律性上腹痛等特点,其中医病理机制主要表现为本虚标实,寒热错杂,其本虚为脾胃亏虚,包括气虚和阳虚,标实为瘀血阻络、湿热内生、肝气郁结等。此外,脾胃虚弱是 Hp 感染的病理基础,其为 Hp 附着、繁殖、致病提供了客观条件,疫毒(幽门螺杆菌)乘虚侵袭,毒蕴化热,热毒与瘀血相搏结而形成溃疡。因此治疗上需注意标本兼顾,寒温并用,当用调和之法,并结合现代医学“无酸、无 Hp 则无溃疡”的认识,总结出了溃愈方,用之临床,收到良好效果。溃愈颗粒由党参、黄芪、白术、茯苓、当归、吴茱萸、黄连、酒大黄、陈皮、柴胡、延胡索、莪术、三七、白及、海螵蛸、炙甘草等中药组成,其中,黄芪、三七益气活血为君药,党参、白术、茯苓健脾利湿,当归、莪术补血活血,吴茱萸、黄连辛开苦降为臣药,酒大黄活血通里,陈皮、柴胡、延胡索疏肝行气止痛,柴胡还可升清,延胡索还可活血祛瘀,白及消肿生肌,海螵蛸制酸,炙甘草调和诸药共为佐使药,全方共同体现出补中有通,温中有清,升中有降,标本兼顾的特点,且大多数药物具有抗 Hp 作用,其立法与方药既符合中医对消化性溃疡复发的病因、病机认识,又与现代医学对消化性溃疡的病理认识相吻合。由此可见,雷贝拉唑联合溃愈颗粒是抗消化性溃疡复发的较好的治疗方法,值得临床进一步试用。此外,本研究不仅为中西医结合治疗消化性溃疡提供了新理论依据,而且为 Hp 感染的治疗提供了新思路。

#### 参考文献:

- [1] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 10 版. 北京:人民卫生出版社, 2005:1872-1873.
- [2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/幽门螺杆菌科研协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告(2007 年 8 月庐山)[J]. 胃肠病学, 2008, 13(1): 42-45.
- [3] 王超, 卢书明. 十二指肠球部溃疡与幽门螺杆菌感染及胃肠激素的关系[J]. 中国全科医学, 2009, 12(7): 1223-1224.
- [4] 成虹, 胡伏莲, 李江. 幽门螺杆菌耐药性对其根除治疗影响的研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(38): 2679-2682.
- [5] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响——全国多中心临床研究[J]. 胃肠病学, 2007, 12(9): 525-530.
- [6] 胡伏莲, 周殿元. 幽门螺杆菌感染的基础与临床[M]. 3 版. 北京:中国科技出版社, 2009: 656-662.
- [7] 邵龙刚, 顾勤. 中药抑杀幽门螺杆菌研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2009, 25(2): 120-121.
- [8] 黄文凤, 陈国辉. 中药抗幽门螺杆菌概述[J]. 海峡药学, 2009, 21(3): 82-85.
- [9] Zhou Y, Taylor B, Smith TJ, et al. A novel compound from celeryseed with a bactericidal effect against *Helicobacter pylori*[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, 61(8): 1067-1077.
- [10] Shih YT, Wu DC, Liu CM, et al. San-Huang-Xie-Xin-Tang inhibits *Helicobacter pylori*-induced inflammation in human gastric epithelial AGS cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 112(3): 537-544.
- [11] 姜成, 鄢春锦, 刘蔚雯. 15 味中药抑制幽门螺杆菌的体外实验[J]. 福建中医学院学报, 2003, 13(6): 30-32.
- [12] Tran CD, Butler RN, Miller MJ. The role of amazonian herbal medicine Sangre de Grado in *Helicobacter pylori* infection and its association with metallothionein expression[J]. *Helicobacter*, 2006, 11(2): 134-135.
- [13] Higuchi K, Arakawa T, Ando K, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with a Chinese herbal medicine without emergence of resistant colonies[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(5): 1419-1420.
- [14] Steinbrech DS, Mehrara BJ, Saadeh PB, et al. VEGF expression in an osteoblast-like cell line is regulated by a hypoxia response mechanism[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278(4): 853-860.
- [15] Shweiki D, Itin A, Soffer D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis[J]. *Nature*, 1992, 359(6398): 843-845.
- [16] 杨述华, 陈升浩. 血管内皮生长因子基因转染促进伤口愈合的实验研究[J]. 中华骨科杂志, 2001, 20(5): 301-304.

(收稿日期:2012-11-07 修回日期:2012-12-15)

(收稿日期:2012-09-30 修回日期:2012-11-07)

(上接第 519 页)

- [13] Giardino R, Fini M, Aldini NN, et al. A reabsorbable tubular chamber for the treatment of diaphyseal bone defects. experimental study in rabbits[J]. *Int J Artif Organs*, 1998, 21(8): 473-482.
- [14] Steinbrech DS, Mehrara BJ, Saadeh PB, et al. VEGF expression in an osteoblast-like cell line is regulated by a hypoxia response mechanism[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278(4): 853-860.

- [15] Shweiki D, Itin A, Soffer D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis[J]. *Nature*, 1992, 359(6398): 843-845.
- [16] 杨述华, 陈升浩. 血管内皮生长因子基因转染促进伤口愈合的实验研究[J]. 中华骨科杂志, 2001, 20(5): 301-304.