

· 论 著 ·

高压氧联合神经生长因子局部注射对骨质疏松性骨折延迟愈合患者血清黏附因子及微循环指标表达的影响

白登彦^{1*} 张文贤²

1. 甘肃省第二人民医院骨科, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医院创伤骨科, 甘肃 兰州 730050

中图分类号: R683 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 09-1206-06

摘要: **目的** 研究高压氧联合神经生长因子局部注射对骨质疏松性骨折延迟愈合患者血清黏附因子及微循环指标表达的影响。**方法** 选取骨质疏松性骨折有延迟愈合患者 84 例, 分为对照组和观察组各 42 例。两组均行常规治疗。观察组除此之外, 进行高压氧疗, 并在骨折周围肌肉注射鼠神经生长因子。比较两组患者骨折愈合情况, 同时比较两组治疗前后血液流变学指标(红细胞聚集指数、血浆黏度、红细胞刚性指数), 血清黏附因子[血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)]及骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)水平, 转化生长因子(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)水平及 OPG/RANKL 蛋白表达。**结果** 治疗后 1、2、3 个月及 6 个月, 观察组骨折愈合率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者的红细胞聚集指数、血浆黏度、红细胞刚性指数水平均明显优于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.01$); 观察组 sICAM-1、BMP-2、sVCAM-1 水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.01$); 观察组 TGF- β 1、IGF-1 及 PDGF 水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.01$); 观察组 OPG/RANKL 蛋白表达显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 高压氧联合神经生长因子局部注射能够显著改善骨质疏松性骨折延迟愈合患者血清黏附因子及微循环指标, 促进骨折愈合, 值得在临床推广。

关键词: 高压氧; 神经生长因子; 骨质疏松; 骨折延迟愈合; 血清黏附因子; 微循环

Effect of hyperbaric oxygen combined with local injection of nerve growth factor on the expression of serum adhesion factor and microcirculation in patients with delayed union of osteoporotic fractures

BAI Dengyan^{1*}, ZHANG Wenxian²

1. Department of Orthopedics, The Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

2. Department of Orthopedics, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

* Corresponding author: BAI Dengyan, E-mail: 656743896@qq.com

Abstract: **Objective** To study the effect of hyperbaric oxygen combined with local injection of nerve growth factor on the expression of serum adhesion factor and microcirculation in patients with delayed union of osteoporotic fractures. **Methods** Eighty-four osteoporotic fracture cases with delayed healing were divided into control group and observation group, with 42 cases in each group. Patients in both groups received routine therapy. In addition, patients in the observation group received hyperbaric oxygen therapy and intramuscular injection of nerve growth factor (NGF) around the fracture. The fracture healing between the two groups was compared. The hemorheology indexes (erythrocyte aggregation index and plasma viscosity), erythrocyte rigidity index, serum adhesion factor [serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1)], bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), and the protein expressions of transforming growth factor (TGF- β 1), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), platelet derived growth factor (platelet derived growth factor-PDGF), and OPG/RANKL before and after the treatment were compared. **Results** At 1 month, 2 months, 3 months, and 6 months after the treatment, the

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(17JR5RA052); 甘肃省中医药管理局科研项目(GZK-2017-33)

* 通信作者: 白登彦, Email: 656743896@qq.com

fracture healing rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the erythrocyte aggregation index, plasma viscosity, and erythrocyte rigidity index in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). The levels of sICAM-1, BMP-2, and sVCAM-1 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). The levels of TGF- β 1, IGF-1, and PDGF in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). The expression of OPG/RANKL protein in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Local injection of hyperbaric oxygen combined with nerve growth factor significantly improves serum adhesion factor and microcirculation index in patients with delayed union of osteoporosis fracture, and promotes fracture healing, which is worthy to apply in the clinic.

Key words: hyperbaric oxygen; neurogenesis; osteoporosis; delayed fracture healing; serum adhesion factor; microcirculation

骨质疏松症是由多种原因导致的骨量减少和骨质退变,增加骨脆性,载荷承受力和力学强度下降,从而容易发生细微甚至完全骨折^[1]。近年来,由于其极高的发病率、致残率,骨质疏松症越加受到医学界关注。目前部分骨质疏松性骨折患者因治疗技术问题以及骨折类型及严重程度的影响,出现骨折延迟愈合等严重并发症^[2]。部分患者在达到骨折正常愈合所需的时间后,骨折部仍未达到骨折完全愈合的标准^[3]。骨折延迟愈合使患者康复时间延长,还有可能出现不愈合或者畸形愈合,增加再次手术风险,严重影响患者生活质量。研究^[4]表明,神经生长因子能够促进骨折愈合,且颅脑损伤合并骨折患者,骨折愈合时间显著比单纯骨折患者愈合时间短。OPG/RANKL 蛋白系统是由骨保护素(osteoprotegerin, OPG)和核因子 Kappa B 受体活化因子配体(receptor of activator of nuclear factor B ligand, RANKL)构成,是机体破骨细胞形成、分化和吸收调节的关键系统,对骨质疏松性骨折愈合有重要作用。高压氧疗法是指将患者置于高压氧仓中,并使患者呼吸高浓度氧气,以纠正组织缺血缺氧^[5]。有研究^[6]表明,高压氧疗法具有促进骨折愈合的作用,但是目前关于神经生长因子以及高压氧疗法对骨折延迟愈合患者的影响的报道较少。本研究就高压氧联合神经生长因子局部注射对骨质疏松性骨折延迟愈合患者血清黏附因子及微循环指标表达的影响进行报道,旨在指导临床。

1 材料和方法

1.1 一般资料

研究对象选取我院 2016 年 11 月至 2017 年 11 月间收治的骨质疏松性骨折且有延迟愈合患者 84 例,纳入标准^[7]:①所有患者均符合骨质疏松性骨折诊疗指南(2017 版)中关于骨质疏松性骨折的诊断标准;②康复时间已超过同类骨折的愈合时间但仍未愈合;③同类骨折愈合时间时复查 X 线片仍能

够观察到骨折线;④骨折端存在少量骨痂且无骨端硬化;⑤均自愿参加并签署知情同意书。排除标准:①骨折康复时间不足 4 月;②骨折处感染严重;③病理性骨折;④妊娠期或哺乳期妇女;⑤严重系统疾病患者。采用随机数字法将其分为对照组和观察组,每组各 42 例。其中对照组患者年龄 50~75 岁,平均年龄(56.2±5.9)岁;男 22 例,女 20 例;平均病程(10.9±4.9)月。观察组年龄 51~76 岁,平均年龄(55.2±5.6)岁;男 21 例,女 21 例;平均病程(10.4±5.1)月。两组患者性别、年龄、平均病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表 1)。该研究已征得医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

①两组患者均行复位、固定和功能锻炼、营养支持等常规治疗;②观察组患者除此之外,进行高压氧疗,使用 DG-2600 型高压氧舱进行治疗,治疗压力:0.25 MPa,吸纯氧 30 min,休息 10 min,再开始吸舱内空气,1 次/d,21 次/月,持续治疗 3 月;并且在骨折周围肌肉注射鼠神经生长因子[武汉海特生物制药股份有限公司, S20060051, 20 μ g(不低于 9000AU)/2 mL/瓶],剂量:20 μ g/d,持续治疗 3 月。

1.3 观察指标

观察指标:①比较两组患者疗效;②比较两组患者骨密度及红细胞聚集指数、血浆黏度、红细胞刚性指数等血液流变学指标;③比较两组患者 sICAM-1、TGF- β 1、sVCAM-1、IGF-1、PDGF 水平;④比较两组 OPG/RANKL 蛋白表达。

1.4 检测方法及疗效标准

检测方法:抽取患者空腹静脉血,离心处理后取上清液采用 ELISA 试剂盒(上海一基实业有限公司)检测患者血清 sICAM-1、TGF- β 1、sVCAM-1、IGF-1、PDGF 水平;采用 BM830 全自动血液分析仪(济南汉方医疗器械有限公司)检测患者红细胞聚集指数、血浆黏度、红细胞刚性指数等血液流变学指标。

骨密度检测:3 个月后,计算尺桡合并的骨密度(BMD),采用骨密度仪(韩国,型号:EXA-PRESTO)检测两组患者非优势侧前臂桡尺骨远端的骨密度。

OPG/RANKL 蛋白表达检测:抽取患者空腹静脉血,采用 BCA 法测蛋白浓度。行膜转印和 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,单孔上样量为 10 μ g。转染后采用浓度为 3% 的脱脂牛奶封闭 NC 膜 90 min。一抗孵育,过夜且温度保持为 4 $^{\circ}$ C, Anti-OPG 浓度为 1:2000, Anti-RANKL 浓度为 1:3000。TBST 清洗后进行二抗孵育,温度为 4 $^{\circ}$ C 并保持 90 min, Goat Anti-Rabbit IgG 的浓度为 1:3000。孵育完成后采用化学发光法显影, β -actin 的灰度比与目的基因测量采用灰度分析软件 Image J。所用仪器:水平电泳及其配套装置由英国 CLEAVER 公司提供;蛋白印迹转移装置由南京科佰生物科技有限公司生产。试剂盒:总蛋白提取试剂盒由生工生物工程(上海)股份有限公司提供, BCA 蛋白浓度测定试剂盒由北京索莱宝科技有限公司提供, Anti-RANKL 及 Goat Anti-Rabbit IgG 由优宁维公司提供。

疗效评定^[9]:愈合:①骨折端局部无异常活动,无纵向叩击痛和压痛;②外固定拆除后,对于下肢骨

折患者,不扶拐时可在平地上连续步行 3 min 且不少于 30 步,对于上肢骨折患者:持重 1 kg,可坚持超过 1 min;③复查 X 线显示大量骨痂生长,骨折线模糊,连续性骨痂通过骨折线;④连续观察 2 周骨折处不变形。好转:局部纵向叩击痛和压痛减轻,复查 X 线显示中等量或少量骨痂生长,骨折线轻度模糊,但骨折端无硬化现象,功能部分改善。无效:临床症状无减轻,复查 X 线示骨折线无改善或不愈合,功能无改善。治疗有效率=(治愈+好转)/总例数 $\times 100\%$

1.5 统计学处理

实验获取的数据录入 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料表示为均数 $\pm$ 标准差,进行 t 检验。计数资料以率($n\%$)表示,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者骨折愈合情况比较

观察组治疗后 1、2、3 个月及 6 个月骨折愈合率均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组患者骨折愈合情况的比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of fracture healing between the two groups [$n(\%)$]

组别	骨折愈合情况/例(%)				临床愈合时间/月
	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	
对照组($n=42$)	10(23.81)	21(50.00)	28(66.67)	32(76.19)	6.52 $\pm$ 1.42
观察组($n=42$)	20(47.62)	30(71.43)	36(85.71)	40(95.42)	4.76 $\pm$ 1.20
t 值/ χ^2 值	5.185	4.043	4.200	6.222	6.143
P 值	0.023	0.044	0.040	0.013	<0.001

2.2 两组治疗前后血液流变学指标比较

治疗前,两组患者的骨量以及红细胞聚集指数、血浆黏度、红细胞刚性指数水平比较,差异均无统计

学意义($P > 0.05$);治疗后,两组治疗结果均优于该组治疗前($P < 0.05$),其中观察组明显低于对照组,差异具有显著统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 治疗前后两组患者血液流变学指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of hemorheological indexes between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	BMD	红细胞聚集指数	血浆黏度(mPa.s)	红细胞刚性指数
治疗前	对照组($n=42$)	-2.61 $\pm$ 0.12	4.16 $\pm$ 0.38	1.98 $\pm$ 0.11	7.32 $\pm$ 0.57
	观察组($n=42$)	-2.53 $\pm$ 0.09	4.12 $\pm$ 0.33	1.97 $\pm$ 0.12	7.39 $\pm$ 0.55
	t 值	0.331	0.209	0.215	0.285
	P 值	1.124	0.814	0.824	0.814
治疗后	对照组($n=42$)	-2.31 $\pm$ 0.25 [*]	3.95 $\pm$ 0.11 [*]	1.81 $\pm$ 0.87 [*]	7.27 $\pm$ 0.49 [*]
	观察组($n=42$)	-2.06 $\pm$ 0.18 ^{*#}	3.22 $\pm$ 0.67 ^{*#}	1.70 $\pm$ 0.28 ^{*#}	7.07 $\pm$ 0.61 ^{*#}
	t 值	3.996	5.774	5.695	5.515
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.01$ 。

2.3 两组治疗前后血清黏附因子及 BMP-2 水平的比较

治疗前,两组患者 sICAM-1、BMP-2、sVCAM-1 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后,两组

治疗结果均优于该组治疗前 ($P<0.05$),其中观察组显著高于对照组,差异具有显著统计学意义 ($P<0.01$)。见表 3。

表 3 两组患者化疗后血清黏附因子及细胞因子水平的比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum adhesion factor and cytokine levels between two groups after chemotherapy ($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	sICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)	BMP-2 (mg/L)	sVCAM-1 ($\mu\text{g/L}$)
治疗前	对照组 ($n=42$)	188.11 $\pm$ 11.47	138.40 $\pm$ 11.47	414.78 $\pm$ 38.24
	观察组 ($n=42$)	186.21 $\pm$ 10.94	139.46 $\pm$ 10.30	420.84 $\pm$ 39.15
	t 值	0.248	0.025	0.247
	P 值	0.813	0.980	0.852
治疗后	对照组 ($n=42$)	211.17 $\pm$ 9.55 [*]	188.84 $\pm$ 12.64 [*]	515.36 $\pm$ 54.31 [*]
	观察组 ($n=42$)	325.36 $\pm$ 15.84 ^{*#}	234.37 $\pm$ 13.64 ^{*#}	595.19 $\pm$ 59.25 ^{*#}
	t 值	5.630	15.867	5.553
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.01$ 。

2.4 两组治疗前后 TGF- β 1、IGF-1 及 PDGF 水平的比较

治疗前两组 TGF- β 1、IGF-1 及 PDGF 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$),治疗后两组以上细胞因

子水平均较治疗前有所上升,且观察组 TGF- β 1、IGF-1 及 PDGF 水平显著高于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后 TGF- β 1、IGF-1 及 PDGF 水平的比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of TGF- β 1, IGF-1, and PDGF levels before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	TGF- β 1 ($\mu\text{g/L}$)	IGF-1 (mg/mL)	PDGF (U/L)
治疗前	对照组 ($n=42$)	186.27 $\pm$ 21.36	225.15 $\pm$ 13.62	215.34 $\pm$ 13.61
	观察组 ($n=42$)	191.27 $\pm$ 22.22	236.26 $\pm$ 14.10	223.28 $\pm$ 14.52
	t 值	0.256	0.239	0.253
	P 值	0.828	0.825	0.824
治疗后	对照组 ($n=42$)	263.84 $\pm$ 29.64 [*]	306.85 $\pm$ 19.53 [*]	379.28 $\pm$ 35.74 [*]
	观察组 ($n=42$)	415.37 $\pm$ 35.64 ^{*#}	412.26 $\pm$ 24.65 ^{*#}	462.59 $\pm$ 37.68 ^{*#}
	t 值	5.675	5.515	5.541
	P 值	<0.001	<0.001	0.009

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.01$ 。

2.5 两组 OPG/RANKL 蛋白表达的比较

治疗前两组 OPG/RANKL 蛋白表达差异无统计学意义 ($P>0.05$),治疗后观察组 OPG/RANKL 蛋白表达显著高于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 1、2。

3 讨论

骨质疏松症的特征是骨量减少和骨组织结构退化,导致脆性增加,骨折危险性升高。骨折愈合是骨折康复过程的一个重要阶段,愈合效果也决定着患者术后生活质量^[8]。近年研究^[9]表明,骨折愈合是机体全身多系统参与的复杂过程,其中微循环指标和生化因子起着重要作用。根据骨折部位和严重程度的差异,骨折愈合时间长短不一,一般在 4 月以

内,但骨质疏松症导致骨折处血运障碍,骨结痂所必须的各种生长因子运输受阻,最终造成骨折延迟愈合^[10]。骨折延迟愈合会使患者康复时间延长,住院时间增加,不仅增加了患者经济负担,还降低了患者生活质量。因此,增加骨量、促进骨吸收、维护骨形成对加速骨质疏松性骨折愈合具有重要意义。

骨重建中,维持骨量需要成骨细胞和破骨细胞共同促进骨吸收和维护骨形成,成骨细胞可分泌骨基质,从而对骨生成具有促进作用。此外,研究^[11]还发现,多数骨吸收因子无法直接诱导破骨细胞,其促进骨吸收必须经成骨细胞分泌的 RANKL 转导,因此成骨细胞既决定骨生成也具有调控骨吸收的作用。同时 OPG 也为成骨细胞分泌的骨基质,其可与 RANK 竞争与 RANKL 相结合,从而对骨吸收产生抑

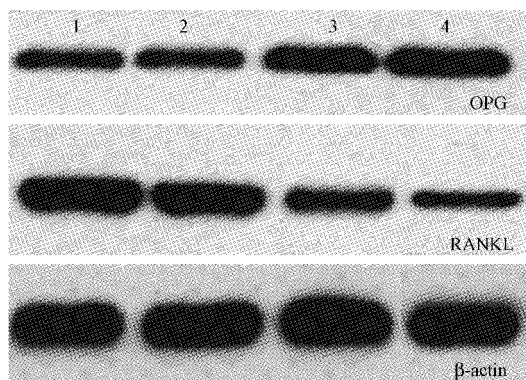


图1 OPG与RANKL蛋白的SD-聚丙烯酰胺凝胶电泳图

Fig.1 SD-polyacrylamide gel electrophoresis of OPG and RANKL proteins

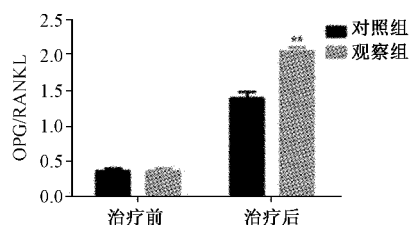


图2 OPG/RANKL蛋白表达量的柱状统计图 ** $P < 0.001$

Fig.2 Columnar statistics of OPG/RANKL protein expression, ** $P < 0.001$

制作用^[12]。动物实验^[13]证实,OPG敲除可有效建立骨质疏松模型,补充外源性OPG可促进骨吸收和增强骨密度及骨强度的作用。OPG蛋白是RANKL(核因子 κ B受体活化因子配体)的受体,是由成骨细胞及骨髓基质细胞分泌产生,其在骨骼系统的生长和愈合中,可抑制破骨细胞的过度产生、分化和成熟,竞争性结合RANKL,从而抑制RANKL与RANK结合,并诱导破骨细胞凋亡。OPG/RANKL蛋白系统的表达,能够有效的调控破骨细胞的生成,一般来说,当OPG/RANKL的比值上升,破骨细胞的数量和活性将减少,OPG/RANKL的比例下降时,破骨细胞的数量和活性将增加。因此RANK/OPG/RANKL系统可有效调节骨质代谢,与骨质疏松等骨科疾病的发病机制密切相关。血清sVCAM-1和sICAM-1是细胞外基质和细胞间的黏附因子,是一种微炎性反应因子,其水平的变化能够反映骨折愈合过程中的炎症反应;PDGF、IGF-1是常见的骨生长刺激因子,能够调节间充质细胞的增殖、分化,促进软骨细胞增生,对骨折愈合过程中的软骨内成骨

和膜内成骨均有促进作用^[14]。TGF- β 1是一种细胞因子,生物体发生骨折后,骨折端TGF- β 1被激活,并通过促进成骨细胞形成,抑制破骨细胞生成,发挥促进骨折愈合的作用^[15]。因此,TGF- β 1能够反映患者骨折愈合情况。

高压氧疗是一种物理治疗方法,研究^[16]表明,在高压环境中患者吸入纯氧能够提高血氧张力,氧分子在体内弥散距离增加,深度加大,能够有效提高血运障碍的延迟愈合骨折端的氧供水平。高压氧环境能够促进患者骨折端毛细血管增生,形成有效的侧枝循环,恢复骨折处血供。有研究^[17]表明,高压氧治疗还能够减轻骨折处炎症反应,促进骨痂钙、磷等电解质沉积,加速骨痂胶原蛋白生成,从而加速血肿机化,促进骨折愈合。神经生长因子是一种多功能因子,骨折后骨折部周围神经系统被破坏,骨骼肌缺乏神经营养而萎缩,直接阻断了骨折处血供,导致骨折延迟愈合。通过注射神经生长因子,周围神经得到再生,间接促进了骨折处血供恢复,促进其愈合。同时,神经生长因子具有增强成骨细胞增生的能力,促进血管内皮细胞因子生成和骨折处新生血管形成,有利于骨折愈合^[18]。

本研究中,观察组患者的治疗总有效率为95.42%,显著高于对照组(76.19%)。治疗后,观察组患者骨量明显回升,骨密度增加,而且红细胞聚集指数、血浆黏度、红细胞刚性指数水平均明显优于对照组;而且观察组患者微循环指标发生显著改善,血浆黏稠度明显降低,这可能与高压氧疗和神经因子帮助患者骨折端建立了新的血运有关^[19];血浆黏稠度减低后,骨折局部微循环得以改善,氧供恢复,避免了患者发生深静脉血栓,同时促进了患者骨折愈合。治疗后,观察组患者的sICAM-1、TGF- β 1、sVCAM-1水平显著高于对照组,观察组患者的IGF-1、PDGF水平显著低于对照组,这与蔡三等^[20]的研究结果一致。通过高压氧疗和局部神经因子注射,患者骨折端血供显著改善,间充质细胞的快速增殖、分化,同时大量的成骨细胞生成促进了膜内成骨和软骨内成骨的发生,有助于患者骨痂愈合。总之,OPG/RANKL的比值越大,成骨细胞的介导能力就越强,促进骨生成的作用越大。OPG/RANKL系统的平衡是骨重建和骨量稳定的基础,也是评估骨重塑过程的指标^[21-22]。本研究结果显示,治疗后观察组OPG/RANKL蛋白表达显著高于对照组,提示高压氧联合神经生长因子局部注射可促进骨生成,进而加速骨折愈合。

综上所述,高压氧联合神经生长因子局部注射能够显著改善骨折延迟愈合患者血清黏附因子及微循环指标,提高疗效,促进骨折愈合,值得在临床推广。

【参 考 文 献】

- [1] 林华.骨质疏松性骨折的临床评估和术后干预[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(1):2-6.
- [2] 秦集斌,宋洁富,薛旭红.原发性骨质疏松症的病因学研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(4):511-514.
- [3] 孙欣,孙杰聪,曾荣,等.骨质疏松性骨折与骨密度相关性实验研究[J].中国骨与关节损伤杂志,2016,31(5):503-505.
- [4] 刘建军,黄亮,韩庆斌,等. α -硫辛酸联合神经生长因子可促进股骨骨折的愈合[J].中国组织工程研究,2016,20(37):5477-5482.
- [5] 陈肖松,程迅生,马武秀,等.高压氧治疗海水浸泡兔胫骨开放性骨折的实验研究[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2016,23(2):98-103.
- [6] 曾斌,田艳娟,压爱华.高压氧辅助治疗跟骨骨折术后切口愈合的临床疗效[J].宁夏医科大学学报,2016,38(2):212-213.
- [7] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组.骨质疏松性骨折诊疗指南[J].中华骨科杂志,2017,37(1):1-10.
- [8] 秦集斌,宋洁富,薛旭红.原发性骨质疏松症的病因学研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(4):511-514.
- [9] Lee MJ, Park SD, Kwon SW, et al. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2016, 118(9): 1323-1328.
- [10] Uslu S, Irbani AG, Gereli A, et al. The effect of femoral nerve block on fracture healing via expressions of growth factors and β -catenin[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2016, 54(3):151-152.
- [11] 沈家峰,卢建华,徐孝平,等.红曲对去卵巢大鼠骨组织 RANKL/OPG 蛋白和 mRNA 表达的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(4):1370-1372.
- [12] 芮丹云,唐丽媛,陈洁,等.补肾活血颗粒对骨质疏松大鼠骨组织中 OPG/RANKL mRNA 及蛋白表达的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(24):7036-7038.
- [13] Ospinatasc ón G, Bautista D, Umaña M, et al. Relationship between microcirculatory alterations and venous-to-arterial carbon dioxide differences in patients with septic shock[J]. Intens Care Med, 2016, 42(2):211-221.
- [14] 陈辉,郭天刚,田新宇,等.丹参酮胶囊对创伤后骨折延迟愈合患者血清 sICAM-1、sVCAM-1、BMP-2 水平及微循环指标的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(28):3111-3113.
- [15] Song JN, Liu ZW, Sui L, et al. Dynamic expression of nerve growth factor and its receptor TrkA after subarachnoid hemorrhage in rat brain[J]. Neural Regenerat Res (中国神经再生研究(英文版)), 2016, 11(8):1278-1284.
- [16] 高月,王国忠,郑自慧.高压氧治疗骨折延迟愈合的临床应用及作用机制[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2016,23(1):83-84.
- [17] 丁洁,徐天睿.高压氧治疗胫骨中下段骨折愈合延迟的疗效观察[J].华西医学,2017,32(11):1763-1765.
- [18] 吕桂浩,蒋练,满城,等.神经生长因子对兔合并局部神经损伤的下颌骨骨折愈合中 BMP-2 表达的影响[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(7):535-537.
- [19] 闫献雨,赵治邦,樊文良,等.血清黏附分子及微量元素与胫腓骨骨折延迟愈合的关系分析[J].海南医学院学报,2017,23(1):107-109.
- [20] 蔡三,高丽萍,杨李军,等.血流变学指标及血清学指标在骨折延迟愈合患者中的临床意义[J].现代生物医学进展,2017,17(18):3517-3519.
- [21] 陈娟,谢丽华,李生强,等.hsa-miR-655 靶向 CLCF1 基因对成人骨肉瘤 MG63 细胞 OPG/RANKL 系统表达的影响[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(11):1409-1414.
- [22] 刘康,吴凤晴,吴连国,等.强骨胶囊对骨质疏松大鼠 OPG/RANKL/RANK 系统的影响[J].中华中医药杂志,2016,31(3):1071-1073.

(收稿日期:2018-06-22;修回日期:2018-08-16)

(上接第 1205 页)

- [16] Kang ES, Kim DS, Han Y, et al., Three-Dimensional Graphene-RGD Peptide Nanoisland Composites That Enhance the Osteogenesis of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells.[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 669.
- [17] Kim, SM, Yi SW, Kim JH, et al. Co-delivery of RUNX2-targeting miRNAs and shRNAs using nanoparticles composed of dexamethasone and PEI induces chondrogenesis of human mesenchymal stem cells [J]. J Biomed Nanotechnol, 2019, 15(1): 113-126.
- [18] Bruderer M, Richards RG, Alini M, et al. Role and regulation of RUNX2 in osteogenesis[J]. Eur Cell Mater, 2014, 28:269-286.
- [19] 黎裕明,雷爱凤,赵晓晓,等.microRNA-132 对脂肪源性间充质干细胞成骨分化的影响[J].广西医科大学学报,2019,36(2):187-191.
- [20] Komori Toshihisa. Signaling networks in RUNX2 - dependent bone development [J]. J Cell r Biochem, 2015, 112(3): 750-755.

(收稿日期:2019-02-14;修回日期:2019-03-20)