

骨质疏松性骨折治疗效果的改善：研究现状及策略分析

https://doi.org/10.12307/2022.189

彭坤

投稿日期：2021-04-27

送审日期：2021-04-28

采用日期：2021-06-01

在线日期：2021-08-04

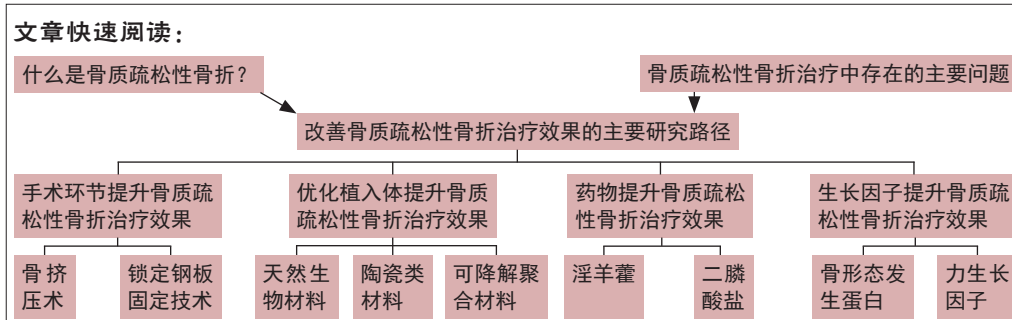
中图分类号：

R459.9; R363; R605

文章编号：

2095-4344(2022)06-00980-05

文献标识码：A



文题释义：

骨质疏松性骨折：在骨强度下降导致骨折危险性增加的总体情况下，出现骨厚度(密度)降低、密质骨和骨小梁的比例失调、骨小梁中“节”的数量减少、破骨细胞造成小梁的横断、骨形成不足、骨基质(类骨质)的矿化不足、错误修复机制、胶原分子的结构和结合(交联)异常等现象，造成外源性生物力学性质和内源性生物机械性质降低，进而发生骨的“急性不连续”。

生长因子：它一般是多肽类物质，按照一定规则，可与细胞膜上的受体一对一结合，具有较强的专一性。它通常具有调节细胞生长、促进细胞发育等生物功能。常见的生长因子有骨形成蛋白、神经生长因子、成纤维细胞生长因子及力生长因子等。

摘要

背景：随着中国人口老龄化程度日趋加重，骨质疏松性骨折发生人群的规模也逐渐增大，如何改善治疗效果，提升人民群众健康生活水平，正受到临床医生、工程师和科研人员的重视。

目的：综述改善骨质疏松性骨折治疗效果的研究进展，提出治疗效果改善方案。

方法：应用计算机检索万方医学网、中国知网、PubMed及Elsevier数据库收录的相关文献。中文检索词为“骨质疏松症、骨折、手术治疗、植入物、抗骨质疏松治疗、生长因子”，英文检索词为“Osteoporosis, Fractures, Surgical Treatment, Implants, Anti-osteoporosis Treatment, Growth Factors”。检索文献时限为2010-2020年，最终纳入48篇文献进行综述分析。

结果与结论：①目前，通过优化手术治疗环节和抗骨质疏松性治疗环节，均可一定程度上改善修复效果；在手术环节中利用骨挤压术，可提高短期植入物与骨折患处骨组织融合度；利用锁定钢板固定技术，可改善骨折患处骨组织的生长和恢复；手术中以自体骨、异体骨、人工骨材料和陶瓷材料等作为植入物，可充盈骨缺损部分，但仍然存在供体有限、需要二次手术、存在免疫排斥反应和生物活性不足等问题。②可降解聚合材料因具备良好的生物安全性、生物相容性、可塑性和可改造性，是用于骨质疏松性骨折修复的研究热点材料。③在骨质疏松性骨折药物治疗环节中，引入淫羊藿和二磷酸盐等药物并配合手术治疗，可取得更好的综合治疗效果。④研究表明，典型代表的力学敏感因子——力生长因子Ct24E对于成骨细胞的黏附、增殖、分化和矿化具有促进作用。⑤个性化设计的骨科植入物需要具备符合骨组织形成的三维空间结构，而3D打印技术可提供与患者骨折部位配备的物理结构。⑥因此，作者在综合分析了手术环节、植入物、药物和生长因子4个方面的治疗效果后认为，利用力生长因子、抗骨质疏松药物和可降解聚合物研制出复合型的植入物，再叠加3D打印技术，配合先进的外科修复手段来修复骨质疏松性骨折，可促进骨组织生长，改善骨质量，增强融合度并提供合适的三维空间结构，即可达到综合改善骨质疏松性骨折的治疗效果。

关键词：骨质疏松症；骨折；骨挤压术；锁定钢板固定；植入物；抗骨质疏松治疗；生长因子

Improvement of the treatment effect of osteoporotic fractures: research status and strategy analysis

Peng Kun

Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China

Peng Kun, MD, Associate professor, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China

Corresponding author: Peng Kun, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China

Abstract

BACKGROUND: With the increasing aging of China's population, the number of people with osteoporotic fracture is also gradually increasing. How to improve the treatment effect and improve people's healthy living standards is attracting the attention of clinicians, engineers and researchers.

OBJECTIVE: To review the research progress of improving the treatment effect of osteoporotic fracture, and propose an improvement plan of treatment effect.

METHODS: The relevant articles were searched from Wanfang Medical Database, CNKI Database, PubMed Database, and Elsevier Database by computer. The search terms were "osteoporosis, fractures, surgical treatment, implants, anti-osteoporosis treatment, growth factors" in Chinese and English. The time was limited from 2010 to 2020. Finally, 48 articles were included for review.

重庆医药高等专科学校，重庆市 401331

第一作者：彭坤，男，1982年生，博士，重庆市人，汉族，2015年重庆大学毕业，副教授，主要从事生物医学和智能医学的研究。

通讯作者：彭坤，重庆医药高等专科学校，重庆市 401331

https://orcid.org/0000-0002-4703-7893 (彭坤)

基金资助：重庆市自然科学基金(cstc2018jcyjAX0828)，项目负责人：彭坤；重庆市高等学校青年骨干教师资助计划(2016)，项目负责人：彭坤

引用本文：彭坤. 骨质疏松性骨折治疗效果的改善：研究现状及策略分析[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(6):980-984.



RESULTS AND CONCLUSION: (1) At present, the therapeutic effect can be improved by optimizing surgical treatment and anti-osteoporosis treatment. The surgery of bone compression can improve fusion degree between the short-term implant and fracture site bone tissue. The use of locking plate fixation technology can improve the growth and recovery of bone tissue at the fracture site. During the operation, autogenous bone, allogeneic bone, artificial bone materials, and ceramic materials were used as implants, which could fill the bone defect, but there were still some problems, such as limited donor, secondary operation, immune rejection, and insufficient biological activity. (2) Biodegradable polymeric materials, with good biosecurity, biocompatibility, plasticity, and remodelability, are hotspot in the research of osteoporotic fracture repair materials. (3) The introduction of Epimedium, bisphosphonates, and other drugs achieved better therapeutic effect than surgery alone. (4) Mechano growth factor-Ct24E as a typical force growth factor is conducive to improving the therapeutic effect, which promotes the adhesion, proliferation, differentiation and mineralization of osteoblasts. (5) Individually designed orthopedic implants need to have a three-dimensional structure that conforms to the formation of bone tissue. Three-dimensional printing technology can provide a physical structure that matches the patient's fracture site. (6) In addition, after comprehensively analyzing the therapeutic effects of four aspects, including surgical procedures, implants, drugs, and growth factors, the author thinks that using force growth factor, anti-osteoporosis drug, biodegradable polymer, composite implants, and the application of three-dimensional printing technology together, and cooperating with the surgical treatment of advanced technology, can promote the growth of bone tissue, improve bone quality, enhance fusion, and obtain proper three-dimensional structure, and achieve comprehensive improvement of the treatment effect of osteoporotic fractures.

Key words: osteoporosis; fracture; bone compression; locking plate fixation; implant; anti-osteoporosis therapy; growth factor

Funding: Natural Science Foundation of Chongqing, No. cstc2018jcyjAX0828 (to PK); the Program for Young Backbone Teachers of Colleges and Universities in Chongqing, No. 2016 (to PK)

How to cite this article: PENG K. Improvement of the treatment effect of osteoporotic fractures: research status and strategy analysis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2022;26(6):980-984.

0 引言 Introduction

骨质疏松症是由于多种原因导致的骨密度和骨质量下降,骨微结构破坏,造成脆性增加,从而容易发生骨折的全身性骨病^[1-2]。按照生理解剖学标准,骨组织由细胞、纤维和基质构成,属于较高密度、较大硬度的结缔组织,其弹性特性允许骨组织在承载负荷的情况下,发生一定程度的形变^[3-4]。骨组织的生物力学特性取决于骨密度和骨小梁的分布,也受到骨质疏松的影响^[5-6]。骨组织可分为松质骨和皮质骨,其中松质骨具备高度规则的网状结构,密度较低,机械强度较小,弹性及各向异性的生物力学性能较强;皮质骨具备高度规则的平行板层单元,密度较高,机械强度较大,弹性及各向异性的生物力学性能较弱^[7-9]。骨质疏松发生后,新骨形成速度小于骨吸收的速度,呈现负平衡。随着骨质疏松程度的加重,负平衡愈加严重,皮质骨开始变薄,机械强度下降,当遭遇一定程度外部力作用,即可能发生骨质疏松性骨折。

骨折组织修复是组织工程领域的研究热点,文章从分析骨质疏松性骨折治疗中存在的主要问题入手,分别从手术环节、植入物、药物和生长因子4个方面,阐述了改善骨质疏松性骨折治疗效果的研究进展。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2021年4月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 查阅2010-2020年期间收录的改善骨质疏松性骨折治疗效果的研究进展情况相关文章。

1.1.3 检索数据库 应用计算机检索万方医学网、中国知网、PubMed及Elsevier数据库收录的相关文献。

1.1.4 检索词 中文检索词为“骨质疏松症、骨折、手术治疗、植入物、抗骨质疏松治疗、生长因子”,英文检索词为“Osteoporosis, Fractures, Surgical Treatment, Implants, Anti-osteoporosis Treatment, Growth Factors”。

1.1.5 检索文献类型 文献为综述、基础研究及临床研究。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 PubMed数据库检索策略如下:“(Osteoporosis AND Fractures) AND (Surgical Treatment OR Implants OR Anti-osteoporosis OR Treatment OR Growth Factors)”。

1.1.8 检索文献量 初检375篇文章。

1.2 检索方法

1.2.1 纳入标准 ①有关改善骨质疏松性骨折治疗效果的实验性或基础研究;②同一领域中论点、论据可靠的文献。

1.2.2 排除标准 ①重复性研究且研究目的无相关性的文献;②资料无法提取的部分文献。

1.3 数据的提取 研究内容由作者独立提取并通过研究筛选,重点记录侧重于手术环节和抗骨质疏松环节对改善骨折治疗效果

方面的应用。

1.4 质量评估 计算机检索初检得到375篇文献,通过阅读文题和摘要进行初步筛选,排除与文章主题不相关的文献,根据纳入标准和排除标准最后纳入48篇文章进行综述分析^[1-48],见图1。

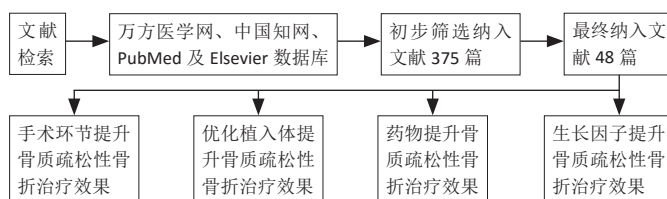


图1 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 骨质疏松性骨折治疗中存在的主要问题 骨质疏松性骨折的患者以老年人为主,常伴有基础性疾病,身体健康状况比正常人群差。临床骨质疏松性骨折治疗中常存在较多问题^[10-11]。

针对骨质疏松性骨折的临床治疗,除了骨折复位(闭合或切开)、固定(外固定或内固定)和功能锻炼与功能康复等3阶段外,还要加强抗骨质疏松治疗。骨折后临床治疗过程中,持续开展抗骨质疏松治疗,一方面可提高骨量、改善骨质量,另一方面可降低再骨折风险。因此,发生骨质疏松性骨折后,骨折患处治疗和骨质疏松症治疗二者同样重要。

骨质疏松性骨折治疗中存在的问题:

- (1) 发生骨质疏松性骨折特别是老年人,大多还存在心脑血管系统疾病、糖尿病和呼吸系统疾病等多种较复杂的病症;
- (2) 患者免疫功能不高,新陈代谢不足,治疗的复杂性与风险性大;
- (3) 患者骨质量差,且多出现粉碎性骨折,内固定效果不理想,植入物与骨质疏松性骨的融合度不佳;
- (4) 骨质疏松症影响下,患者骨重建失衡,骨折处应力刺激不足,愈合时间一般较长;
- (5) 发生骨质疏松性骨折后,患者治疗期间骨组织缺乏应力刺激,可导致骨质疏松程度持续加重,发生二次骨折概率显著增大。

2.2 手术环节提升骨质疏松性骨折治疗效果 手术治疗骨质疏松性骨折是常规治疗方法。在治疗期间,临床医生要着重分析发生骨质疏松性骨折患者的体质量及身高等身体特征,骨的运动功能表现情况,骨折是发生在腕关节、髌关节、腰椎或其他位置,是否存在其他基础性疾病,是否采取抗骨质疏松药物治疗情况等。临床中,可采取骨挤压技术和锁定钢板固定技术,提升治疗效果,其各自的优劣势,见表1。

表 1 | 不同外科修复方式改善骨质疏松性骨折的优劣势对比分析

研究者	发表年份	修复方式	临床适应优势	临床适应劣势
ADAMS 等 ^[13]	2015	锁定钢板固定技术	对骨折周围组织损伤小, 骨膜血运一般不受影响	骨折部位应力传导受限, 不利于骨折愈合
BLIUC 等 ^[8]	2015	骨挤压技术	增加植入物周围骨组织的初始骨密度, 植入物与骨折组织初期耦合效果较好	对骨折周围组织可能产生二次损伤
MACLEOD 等 ^[16]	2015	锁定钢板固定技术	能够保证骨折部位的营养物质正常运输	应力作用下的成骨作用受限, 可能形成骨痂、导致骨不连
林华等 ^[9]	2018	骨挤压技术	易于实施, 特别是对于骨质疏松临床症状较轻微情况效果更好	难以较长时间维持植入物与骨折周围组织的融合

2.2.1 骨挤压技术 骨挤压技术 此技术是用扩孔装置将螺钉植入, 并将扩孔过程中产生的骨碎屑挤压到发生骨折的位置, 其效果相当于自体骨移植, 可增加植入物周围的初始骨密度和骨量^[12-14]。同时, 在骨挤压术作用下, 骨折处的骨组织发生力学回弹效应, 有利于增强螺钉与骨组织的相互作用力, 从而提高融合度。此方法对于提高植入物与骨折患处骨组织初期融合度有一定作用, 但对于增强长期融合度意义不大。

2.2.2 锁定钢板固定技术 锁定钢板本身带有螺纹孔, 在手术中用于骨折固定^[15-16], 它促进骨折组织固定的原理是利用特殊的交锁结构。在手术期间, 钢板与骨头表面可保留适当间隙, 消除二者接触的负面影响, 从而保护骨膜血运, 有利于骨组织生长和恢复。近期研究发现, 由于锁定钢板的刚度过高, 可导致骨折块间的微动过小, 抑制骨折患处的骨痂形成, 影响骨组织二期愈合, 甚至出现骨不连^[17-18]。因此, 在使用锁定钢板时, 选用长度合适、跨度较宽的钢板和数量较少的螺钉, 减少骨折块之间的间隙, 改善骨折部位的应力分布情况, 促进骨折部位的新骨组织形成。

2.3 优化植入物提升骨质疏松性骨折治疗效果 骨组织创伤后导致大块骨组织缺损, 依靠自身骨修复能力已经不能治愈。需要依靠植入填充材料, 充盈骨组织缺损部分, 促进新骨生长, 否则, 一旦纤维组织填充骨组织缺陷部位, 将会导致新骨无法生成, 进而引起骨折不愈合。近年来, 基于植入物提高骨质疏松性骨折治疗效果, 已逐渐成为研究热点^[19-20]。一般来讲, 骨折手术植入物包括天然生物材料、陶瓷材料和可降解聚合材料, 其各自优劣势, 见表 2。

表 2 | 天然生物材料类、陶瓷类、可降解材料类作为骨质疏松性骨折修复材料的优劣势比较

研究者	发表年份	材料种类	临床适应优势	临床适应劣势
STERLING 等 ^[26]	2014	可降解聚合材料类	生物相容性一般较好, 易于加工和修饰	自身不具备生物活性, 空间结构需要特殊处理
于祥茹 等 ^[28]	2015	可降解聚合材料类	能够修复骨质疏松部位的骨缺损, 并促进骨小梁的改建, 提高骨的质量	研究还存在一定局限性, 骨质疏松实验模型与真实情况还存在差异, 治疗效果还需要更多实验数据
SAVIN 等 ^[18]	2016	天然生物材料类	易于与骨折周围组织融合	可能存在二次手术、供体有限、可加工性差等
YOO 等 ^[19]	2017	天然生物材料类	空间结构、化学成分匹配度较高, 便于新骨组织形成	手术中需要考虑个体间的免疫排斥反应, 可实施免疫抑制治疗
RATNAYAKE 等 ^[21]	2017	陶瓷类	可构建与天然骨组织类似的化学成分、空间结构及生物性质	还需要通过其他方式增强生物活性, 以强化新骨生成
巨增瓒珠 等 ^[20]	2019	陶瓷类	易于与骨折周围组织结合、三维结构与骨组织本身类似	加工性差、抗拉性不够、脆性偏大

2.3.1 天然生物材料 骨折治疗手术, 通常可选取自体骨、异体骨和人工骨等作为植入材料, 其中, 自体骨是临床应用问题较少的材料。实际手术过程中, 选取合适人体器官并经手术取骨材料, 再移植到用于骨折发生部位, 它的治疗效果虽然令人满意, 但来源有限, 需要患者常需二次手术。采用异体作为植入材料, 虽然具有类似于自体骨的好处, 且不需要二次手术, 可能存在

免疫排斥反应、携带人类免疫缺陷病毒或肝炎病毒等风险。

另据文献报道, 可用于骨折修复过程中的天然生物材料还包括经过处理的珊瑚、海绵和牛骨/软骨^[21-23], 因为此类材料具有抗原蛋白, 使用之前必须进行反复清洗、脱掉骨组织中的无机物质和低温冷冻等处理。例如, 研究者用经去矿化、低温冷冻干燥处理的牛长骨修复骨折部位, 因其胶原骨基质保存较好, 低温冷冻干燥处理使免疫性蛋白质变性, 减少其免疫原性等优势, 得到一定研究关注。但是, 单纯使用此类生物材料, 其功能延伸性较差, 不具备进一步优化或者个性化设计骨折修复材料的可能。

2.3.2 陶瓷类材料 根据文献报道, 多孔生物陶瓷类材料因与骨组织界面之间有着良好的结合性能, 其化学组成和空间结构与骨组织本身类似, 有利于新骨组织的形成, 在临床骨折治疗方面得到了应用^[24-25]。

目前, 能够应用到骨折修复方面最多的陶瓷类材料是羟基磷灰石。羟基磷灰石通常表现出良好的生物相容性和骨传导性, 能够诱导成骨细胞向该材料内部迁移, 并最终促进新骨组织的形成。可是, 单纯以羟基磷灰石作为骨缺损部位修复材料仍存在着一些不足, 如加工性差及抗拉性不够、脆性偏大等^[28]。研究结果显示, 纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 复合生物材料植入后患者全身情况良好, 术后临床检查结果显示骨缺损部位修复效果良好, 且纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 材料与宿主骨组织间未出现明显空隙, 说明该材料与骨组织有较强的亲和性^[26]。基于仿生的观念, 由纳米羟基磷灰石和胶原组成复合材料, 可提供适宜成骨细胞的表面环境, 促进胶原和矿物的沉积以及成骨细胞黏附^[30]。然而, 研究数据还表明, 虽然以羟基磷灰石为主的陶瓷类材料具备良好的三维空间结构优势和骨组织诱导能力, 但在负载生物活性物质、可控的力学性能等方面仍需要进一步研究。

2.3.3 可降解聚合材料 目前, 应用于骨修复替代和骨组织工程支架领域的人工合成生物材料, 主要是可降解聚合材料, 包括脂肪族聚酯、聚氨酯、聚酸酐和氨基酸聚合物等^[27-28]。聚合材料多数能够在体内正常代谢, 不会影响细胞生长、组织器官正常功能, 不会产生有毒的分解产物。而且, 材料的力学性能、降解速率等可依据材料的组成进行调节, 理论上讲, 可以得到个性化的、符合实际需要的各类骨修复材料。在研究当中, 因脂肪族聚酯类材料具有优势和应用基础, 文章就以此为例做如下评述。

脂肪族聚酯类生物材料的特征在于通过酯键连接而成主链, 因亲水性基团的作用, 导致极性水分子极易将分子链“剪断”, 在机体内经各种酶作用再分解为小分子物质, 最终生成二氧化碳和水分子排出体外, 整个过程无毒性刺激。其中聚乳酸和聚羟基乙酸是最早经美国 FDA 批准, 可以直接用于临床生物降解聚合材料。因该两种材料具有良好的生物降解性能, 其降解得到的产物乳酸和羟基乙酸, 是人体正常代谢的中间产物, 并且最终将以二氧化碳和水分子的形式排出体外, 且力学性质可调节等优势, 已逐步成为骨折修复材料的研究热点。

根据文献报道, 当骨折发生部位属于力学强度要求不高的组织, 如腕部、足踝和趾骨等, 可用聚乳酸和聚羟基乙酸制成的吸收棒、螺钉和接骨板等材料用于手术治疗^[29-32]。但是, 材料在降解过程中产生的酸性物质(如乳酸), 通常会引起局部生理微环境 pH 值的变化, 出现局部肿胀及骨溶解等刺激反应, 一定程度上限制了聚合物类材料在临床骨折修复中的应用。另外, 单纯的聚乳酸和聚羟基乙酸材料不具备亲水性基团, 不能体现良好的细胞相容性, 这些缺陷决定了单纯的该类材料难以达到理想的骨修复材料的要求。当单纯的聚合物无法满足骨组织修复的需要时, 人们尝试着引入生物活性物质, 旨在帮助骨损伤组织的修复。而经共混等物理方法处理后的聚合物材料, 其负载功能生物活性物质的效率并不高, 且牢固性差, 对于骨折修复的效果还有待进一步提高。

此外, 随着 3D 打印技术的日趋成熟, 可用于改善治疗效果。一般是首先获得基于患者的 CT 或 MRI 等高质量医学图像, 再进行医学图像处理、重建骨折部位 3D 模型和个性化手术植入物设计等^[33]。以可降解聚合类材料作为打印原料, 制造个性化、复

合型骨质疏松性骨折修复材料，有望进一步改善治疗效果。

一般来讲，单纯的聚合物在力学性能及生物学活性等方面无法因自身调节而得到提高。如图2所示，研究者们考虑引入生物陶瓷，如磷酸钙和羟基磷灰石，将聚合物与其复合，或者又引入药物和生长因子等，设计制造复合型植入材料也引起了学者的极大兴趣。

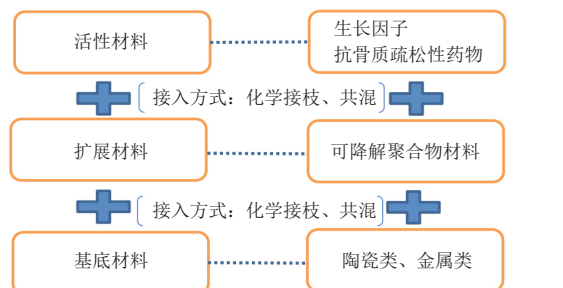


图2 | 用于骨质疏松性骨折治疗的复合型植入材料设计路线

2.4 药物提升骨质疏松性骨折治疗效果 骨质疏松性骨折治疗进行单纯手术方式固定放入植入物时，常还存在骨融合度不够及成骨缓慢等临床问题。研究表明，可利用药物进行抗骨质疏松治疗，提高骨折部位的骨质量，以期获得更好治疗效果。有关药物治疗骨质疏松性骨折作用机制研究成果，见表3。

表3 | 淫羊藿类和双膦酸盐类药物用于骨质疏松性骨折的作用机制研究的发表情况

研究者	发表年份	药物类别	主要药物	作用机制
赵冰洁等 ^[36]	2016	淫羊藿类	淫羊藿苷	高剂量淫羊藿提取物对骨质疏松大鼠具有明显的治疗作用，其可能是通过促进成骨细胞活性、抑制破骨细胞活性来实现的
葱慧荣等 ^[37]	2017	淫羊藿类	淫羊藿总黄酮	淫羊藿总黄酮胶囊可预防卵巢切除大鼠发生骨质疏松症，其可能机制是具有抑制骨吸收和提高骨形成的双重活性
王欣怡等 ^[39]	2017	双膦酸盐类	阿仑膦酸盐	阿仑膦酸钠治疗可显著降低血清总碱性磷酸酶水平，其水平的降低与骨特异性碱性磷酸酶水平的下降呈高度正相关
孙杰等 ^[34]	2019	淫羊藿类	淫羊藿苷	淫羊藿提取物对骨质疏松骨折大鼠具有较好的治疗作用，其机制可能与调控 Notch 信号通路有关
李志超等 ^[40]	2020	双膦酸盐类	阿仑膦酸盐	阿仑膦酸钠对破骨细胞具有抑制作用，治疗重症骨折继发骨质疏松的临床疗效显著
赵志等 ^[41]	2020	双膦酸盐类	阿仑膦酸盐	阿仑膦酸钠能显著增加腰椎骨骨密度，能有效降低破骨细胞活性，抑制骨破坏，显著提高骨量

淫羊藿是中医治疗骨质疏松的常见药物。针对淫羊藿抗骨质疏松活性的研究^[34-37]，是近年来中国骨质疏松研究领域的一个热点。有研究表明，无论是淫羊藿提取物，还是总黄酮提取物，在抗骨质疏松治疗过程中，均能够发挥很好的作用^[38-39]。特别是淫羊藿提取物能够促进骨形态发生蛋白的表达，增强间充质细胞和骨髓间质细胞成骨分化作用，并降低碱性磷酸酶活性，减少破骨作用，有效促进新骨组织形成。淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分，为8-异戊烯基黄酮苷类化合物。从细胞数量和形态等方面，分析淫羊藿苷对SD大鼠成骨细胞及破骨细胞的作用。此外，以明胶与聚乳酸-羟基乙酸共聚物组装纳米复合物为基础，再负载淫羊藿苷，可得缓释系统，从而提高淫羊藿苷生物利用度^[40]。

双膦酸盐是西医疗骨质疏松的常见药物，它在抗骨质疏松过程中，可帮助增加骨细胞活性、维持骨小梁结构、降低骨皮质的孔隙度、延长骨形成期间的骨矿化密度，进而提高骨的机械强度，改善骨质疏松症状。目前有第一、二、三代的双膦酸盐，其中阿仑膦酸钠属于第二代氨基二膦酸盐，临床中应用较多。研究发现，阿仑膦酸钠在抗骨质疏松治疗中，可通过侧链结合羟基磷灰石及骨基质，进而被破骨细胞吞噬或结合入骨^[41-43]，其中结合入骨后可促进骨组织矿化。同时，阿仑膦酸钠被破骨细胞吞噬，则可减少了破骨细胞前体的聚集，干扰成骨细胞于破骨细胞循环中的“偶

联”，从而降低了破骨细胞的吸收作用，促进正向骨平衡。另外，阿仑膦酸钠还可增加成骨细胞胶原的合成，促进成骨细胞矿化。

2.5 生长因子提升骨质疏松性骨折治疗效果 生长因子属于具有生物学活性的蛋白质或多肽类物质，在治疗骨折过程中，能够促进新骨组织的生长、发育。骨形态发生蛋白就是一种典型的生长因子，其中，骨形态发生蛋白2, 4, 7是骨与肌肉研究中关注最多的种类，具有促进伤口愈合、组织再生和基质形成等生理功能^[44-46]。在骨折愈合的生理过程中，这些因子的表达被依次上调，它们相互协调，吸引单核细胞到骨折区域进行最初的清创工作，吸引未分化的间充质细胞进行增殖，吸引成纤维细胞形成胶原蛋白，并最终调控细胞分化和软骨形成。

力生长因子是属于胰岛素样生长因子1的选择性剪接变体^[47-48]。在胚胎发育、出生后的生长发育、组织修复和维护体内平衡等方面，作为具有力刺激敏感性和响应性的胰岛素样生长因子1，发挥着重要的作用。胰岛素样生长因子1 mRNA经过选择性剪接后，在人体表现出3种亚型，即胰岛素样生长因子1Ea, Eb, 1Ec，其中胰岛素样生长因子1Ec就可被认为是力生长因子。当受到应力加载时，力生长因子在肌肉及骨骼等组织中表达量上升，表现出敏感的力学刺激特征。把力生长因子与成熟的胰岛素样生长因子1相比较，发现力生长因子在氨基端具有特殊的E肽结构，导致氨基端多出了氨基酸序列，出现了延伸肽，得到了特异性的力生长因子氨基酸序列结构，即力生长因子-Ct24E。研究表明，力生长因子及力生长因子-Ct24E具有促进骨折修复功能，力生长因子对于成骨细胞的黏附、增殖、分化和矿化具有促进作用，有利于增强骨组织损伤保护作用，其在科学研究中修复骨折效果的评价流程，见图3。

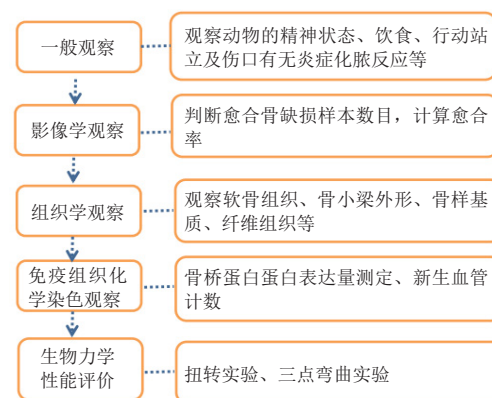


图3 | 科学研究中力生长因子作用于动物骨质疏松性骨折的效果评价流程

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人该领域研究的贡献和存在的问题 随着中国老龄化程度不断提升，老年人骨质疏松性骨折成为一种发生概率较大且治疗效果不佳的临床疾病。以往在手术环节、优化植入物、个别药物或生长因子提升骨质疏松性骨折治疗效果方面，已有一些综述文章分别做出了总结，但是将此4个方面的影响贯通综述并做出比较，又按照骨质疏松性骨折的治疗原则，如何将手术治疗与抗骨质疏松治疗共同作用，改善治疗效果，还鲜有报道。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 文章从手术环节、优化植入物、个别药物以及生长因子4个方面阐述改善骨质疏松性骨折的治疗效果，进行类比综述。在手术环节改善治疗效果方面，利用骨挤压术治疗骨质疏松性骨折，虽可提高短期植入物与骨折患处骨组织融合度，但长期作用意义不大。利用锁定钢板固定技术，可保护骨膜的血运，极大改善了骨折患处骨组织的生长和恢复。实际应用中，因锁定钢板作用可能导致应力刺激减小，抑制骨痂形成，并影响骨折部位的愈合，甚至出现骨不连现象。在手术治疗过程中，利用处理后的植入物，可改善临床治疗效果。在临床应用中，以自体骨、异体骨、人工骨材料和陶瓷材料等作为植入物，可充盈缺损部分，以便新骨生长，但或多或少存在供体有限、需要二次手术、免疫排

斥反应和生物活性不足等问题,可降解聚合物作为应用于骨修复替代和骨组织工程支架领域的人工合成生物材料,具备良好的生物安全性和生物相容性,且降解产物对机体组织无毒性反应,理论上可以得到个性化的、符合实际需要的骨质疏松性骨折修复材料。

同时,作者认为按照骨质疏松性骨折的治疗原则,手术治疗与抗骨质疏松治疗应双管齐下。选用合适的抗骨质疏松药物,如淫羊藿和二磷酸盐等作用效果成熟的中西药,配合手术治疗,可取得更好的治疗效果。同时,力生长因子-Ct24E作为典型代表的力生长因子,对于成骨细胞的黏附、增殖、分化和矿化具有促进作用,有利于增强骨组织损伤保护作用。个性化设计的植入物需要具备符合骨组织形成的三维空间结构,而3D打印技术应用的日益广泛,正好可提供与患者骨折部位配备的物理结构,有利于改善治疗效果。

3.3 综述的局限性 文章涉及改善骨质疏松性骨折治疗效果方面的文献及相关实验数据的数量还不够多,特别是在淫羊藿和力生长因子-Ct24E等物质应用于骨质疏松性骨折治疗效果方面的实验数据较少,无法综述形成确定性度较高的研究发展路径。

3.4 综述的重要意义 文章认为按照骨质疏松性骨折的治疗原则,手术治疗与抗骨质疏松治疗应双管齐下。选用合适的抗骨质疏松药物,配合手术治疗,可取得更好的治疗效果。同时,力生长因子有利于增强骨组织损伤保护作用,3D打印技术应用于个性化设计的植入物,可提供与患者骨折部位配备的物理结构,有利于改善治疗效果。文章提出利用力生长因子、抗骨质疏松药物、可降解聚合物,研制复合型植入物,再叠加3D打印技术的应用,体现促进骨组织生长、改善骨质量、提供合适三维空间结构和较强融合度,配合先进的手术治疗技术,有望将进一步改善骨质疏松性骨折的治疗效果。

致谢:感谢重庆市自然科学基金、重庆市高等学校青年骨干教师资助计划给予的研究资金支持。感谢重庆医药高等专科学校给予的研究平台支持。

作者贡献:文章设计者、资料收集者、数据分析者均为彭坤。由第一作者兼通讯作者彭坤完成论文撰写及审核。

经费支持:该文章接受了“重庆市自然科学基金(cstc2018jcyjAX0828)及重庆市高等学校青年骨干教师资助计划(2016)”的资助。文章作者声明,该经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南:文章遵循《系统综述和荟萃分析报告规范》。

文章查重:文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审:文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发表稿宗旨。

文章版权:文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容进行编辑、调整及扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] AKESSON K, MARSH D, MITCHELL PJ, et al. Capture the fracture: a best practice framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2135-2152.
- [2] CHEUNG WH, MICLAU T, CHOW SKH, et al. Fracture healing in osteoporotic bone. *Injury.* 2016;47(Suppl 2):S21-S26.
- [3] BOTTLANG M, FEIST F. Biomechanics of far cortical locking. *J Orthop Trauma.* 2011;25(Suppl 1):S21-S28.
- [4] SI L, WINZENBERG TM, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050. *Osteoporos Int.* 2015;26(7):1929-1937.
- [5] KAMMERLANDER C, ERHART S, DOSHI H, et al. Principles of osteoporotic fracture treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(6):757-769.
- [6] GARDNER MJ, COLLINGE C. Management principles of osteoporotic fractures. *Injury.* 2016;47(Suppl 2):S33-S35.
- [7] OSTERHOFF G, MORGAN EF, SHEFELBINE SJ, et al. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. *Injury.* 2016;47(Suppl 2):S11-S20.
- [8] BLIUC D, ALARKAWI D, NGUYEN TV, et al. Risk of subsequent fractures and mortality in elderly women and men with fragility fractures with and without osteoporotic bone density: the dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(4):637-646.
- [9] 林华,徐又佳,刘强,等.骨质疏松性骨折围手术期干预指南[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(5):438-448.
- [10] 邱贵兴,裴福兴,胡俊明,等.中国骨质疏松性骨折诊疗指南—骨质疏松性骨折诊断及治疗原则[J].黑龙江科学,2018,9(2):85-88.
- [11] 郭素云,桂辉琼,彭雪金.骨质疏松性骨折健康教育对二次骨折的影响研究[J].护理实践与研究,2016,13(5):53-54.
- [12] 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.

- [13] ADAMS JR JD, TANNER SL, JERAY KJ. Far cortical locking screws in distal femur fractures. *Orthopedics.* 2015;38(3):e153-e156.
- [14] BYNUM JW, BELL JE, CANTU RV, et al. Second fractures among older adults in the year following hip, shoulder, or wrist fracture. *Osteoporosis Int.* 2016;27(7):2207-2215.
- [15] CORNELL CN, AYALON O. Evidence for success with locking plates for fragility fractures. *HSS J.* 2011;7(2):164-169.
- [16] MACLEOD AR, SIMPSON AH, PANKAJ P. Reasons why dynamic compression plates are inferior to locking plates in osteoporotic bone: a finite element explanation. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2015;18(16):1818-1825.
- [17] 陈晓,苏佳旭.生物植骨材料的过去、现在和未来[J].中华创伤杂志,2015,31(7):577-580.
- [18] SAVIN, DD, ZAMFIROVA I, IANNOTTI J, et al. Survey study suggests that reverse total shoulder arthroplasty is becoming the treatment of choice for four-part fractures of the humeral head in the elderly. *Int Orthop.* 2016(40):1919-1925.
- [19] YOO JI, HA YC, LIM J, et al. Early rehabilitation in elderly after arthroplasty versus internal fixation for unstable intertrochanteric fractures of femur: systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci.* 2017;32(5):858-867.
- [20] 巨增欧珠,施鸿飞,林华.骨移植替代材料在骨质疏松性骨折中的应用[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(4):546-563.
- [21] RATNAYAKE JTB, MUCALO M, DIAS GJ. Substituted hydroxyapatites for bone regeneration: a review of current trends. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2017;105(5):1285-1299.
- [22] ZOU Q, LI J, NIU L, et al. Modified n-HA/PA66 scaffolds with chitosan coating for bone tissue engineering: cell stimulation and drug release. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2017;28(13):1271-1285.
- [23] NAKANO M, HIRANO N, ZUKAWA M, et al. Vertebroplasty using calcium phosphate cement for osteoporotic vertebral fractures: study of outcomes at a minimum follow-up of two years. *Asian Spine J.* 2012;26(11):34-42.
- [24] VERRON E, PISSONNIER ML, LESOEUR J, et al. Vertebroplasty using bisphosphonate-loaded calcium phosphate cement in a standardized vertebral body bone defect in an osteoporotic sheep Model. *Acta Biomater.* 2014;10(11):4887-4895.
- [25] LODE A, HEISS C, KNAPP G, et al. Strontium-modified premixed calcium phosphate cements for the therapy of osteoporotic bone defects. *Acta Biomater.* 2018;65: 475-485.
- [26] STERLING JA, GUELCHER SA. Biomaterial scaffolds for treating osteoporotic bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(1):48-54.
- [27] 黄成校,余化龙,高超,等.骨髓间充质干细胞复合I型胶原修饰的聚乳酸聚乙醇酸对骨质疏松大鼠骨缺损的影响[J].安徽医药,2017,21(4):618-622.
- [28] 于祥茹,韩晓谦,程梁,等.载辛伐他汀PLGA/CPC支架材料复合BMSCs修复大鼠颅骨缺损的实验研究[J].口腔医学研究,2015,31(10):1032-1036.
- [29] 汪玉海,金丽娟,高俊,等.脂肪干细胞复合PLGA对骨质疏松骨折愈合后生物力学的影响[J].宁夏医科大学学报,2013,35(3):244-247.
- [30] 尹宏,钱卫庆.磷酸钙骨水泥-淫羊藿复合材料促进骨质疏松大鼠骨折的愈合[J].中国组织工程研究,2012,16(29):5389-5395.
- [31] 彭坤,林一民,甘晓玲,等.基于3D打印技术骨科康复学的发展前景[J].中国组织工程研究,2021,25(4):632-637.
- [32] HSIEH TP, SHEU SY, SUN JS, et al. Icarin inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by suppression of MAPKs/NF- κ B regulated HIF-1 α and PGE2 synthesis. *Phytomedicine.* 2011;18(2):176-185.
- [33] HSIEH TP, SHEU SY, SUN JS, et al. Icarin isolated from *Epimedium pubescens* regulates osteoblasts anabolism through BMP-2, SMAD4, and Cbfa1 expression. *Phytomedicine.* 2010;17(6):414-423.
- [34] 孙杰,宋鑫,王健.淫羊藿提取物对骨质疏松骨折大鼠愈合过程Notch信号通路的影响[J].中国中医急症,2019,28(4):611-614.
- [35] 李建国,谢兴文,李鼎鹏,等.中药淫羊藿治疗骨质疏松症的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2018,12(3):389-393.
- [36] 赵冰洁,宋捷,章丽等.淫羊藿提取物对去卵巢大鼠骨质疏松治疗作用及机制研究[J].中草药,2016,47(11):1919-1925.
- [37] 惠慧荣,马慧萍,高玉海,等.淫羊藿总黄酮胶囊对切除卵巢大鼠发生骨质疏松症的影响[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,13(6):541-549.
- [38] 宋效庆,刘红,陈天杰,等.淫羊藿昔/载明胶纳米复合物-PLGA缓释系统的制备及工艺优化[J].吉林大学学报(医学版),2018,44(2):438-443.
- [39] 王欣洁,张本生,刘晓蓉,等.阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症老年女性血清碱性磷酸酶、骨特异性碱性磷酸酶的影响[J].中国药师,2017,20(7):1260-1261.
- [40] 李志超,李松林,张治国,等.阿仑膦酸钠治疗骨折后骨质疏松临床观察[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(8):1171-1174.
- [41] 赵志,肖玉周,周新社,等.阿仑膦酸钠治疗老年男性骨质疏松的效果[J].中国老年学杂志,2016,36(18):4548-4549.
- [42] TIAN G, ZHANG G, TAN YH. Calcitonin gene-related peptide stimulates BMP-2 expression and the differentiation of human osteoblast-like cells in vitro. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34:1467-1474.
- [43] 倪昱,范东伟,王占长.骨形态发生蛋白-2治疗老年骨质疏松性椎体骨折的疗效及对骨代谢、成血管因子含量的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(23):5763-5766.
- [44] LI W, WEI H, XIA C, et al. Gene gun transferring-bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) gene enhanced bone fracture healing in rabbits. *Int J Clin Exp Med.* 2014;8(11):19982-19993.
- [45] KARAM JP, MUSCARI C, SINDJI L, et al. Pharmacologically active microcarriers associated with thermosensitive hydrogel as a growth factor releasing biomimetic 3D scaffold for cardiac tissue-engineering. *J Control Release.* 2014;192:82-94.
- [46] LEE S, LEE IG, KIM AR, et al. Combined effects of brain-derived neurotrophic factor immobilized poly-lactic-co-glycolic acid membrane with human adipose-derived stem cells and basic fibroblast growth factor hydrogel on recovery of erectile dysfunction. *Tissue Eng Part A.* 2014;20(17-18):2446-2454.
- [47] PI CJ, LIANG KL, KE ZY, et al. Adenovirus-mediated expression of vas-cular endothelial growth factor apotentiates bone morphogenetic protein9-induced osteogenic differentiation and bone formation. *J Biol Chem.* 2016;397(8):765-775.
- [48] 邱敏,唐丽灵.力生长因子重组腺病毒载体构建及其在成骨细胞中的表达[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(37):6847-6851.

(责任编辑: WJ, ZN, ZH)