金葡素注射液在骨伤科领域的应用研究进展

胡海,雷孝勇,陈怀安,李华,徐祖健
(西南医科大学附属中医医院,四川　泸州　646000)

摘　要　金葡素注射液是金黄色葡萄球菌培养代谢产物的混合制剂,主要成分包括肠毒素 C、蛋白质、多肽、18 种氨基酸、血浆蛋白凝固酶等,通过局部应用可激活机体免疫炎症反应,进而促进血管再生与成骨细胞形成,抑制破骨细胞,起到骨质修复与重建的作用。目前在骨伤科领域主要用于骨不连、股骨头坏死、骨缺损、骨质疏松性骨折的治疗及牵张成骨术中,本文从这 5 个方面对金葡素注射液在骨伤科领域的应用研究进展进行了综述。

关键词　金黄色葡萄球菌;金葡素注射液;中医骨伤科疾病;综述

自 2000 年“骨免疫学理论”被提出以来,细胞因子和免疫细胞等逐渐在骨科领域被重视[1]。免疫系统与骨骼系统共享许多调节因子,而且免疫细胞与骨细胞共同起源于骨髓,二者之间的关联性受到越来越多的关注。越来越多的研究证实,骨免疫参与许多骨科疾病的发生与发展,对骨代谢起着重要的调节作用[2]。

金葡素注射液为金黄色葡萄球菌培养代谢产物的混合制剂,主要成分包括肠毒素 C、蛋白质、多肽、18 种氨基酸、血浆蛋白凝固酶等[3-4]。具有高度生物活性的葡萄球菌肠毒素 C 可高度刺激 T 细胞增殖,促进机体释放多种细胞因子,通过无菌性炎症加速血管再生、改善微循环、促进新陈代谢及组织再生;所含血浆蛋白凝固酶能够与血浆凝固,促进纤维细胞的形成与演变,使新生毛细血管网不断重建与扩大,起到加速血肿吸收,促进组织修复的作用[5]。目前金葡素注射液在骨伤科的应用主要集中于骨不连、股骨头坏死、骨缺损、骨质疏松性骨折的治疗及牵张成骨术中,笔者拟从这 5 个方面对金葡素注射液在骨伤科领域的应用研究进展进行综述。

1　金葡素注射液在骨不连治疗中的应用

骨不连是骨折晚期常见的并发症,发生率为 5% ~ 10%,目前临床以手术治疗为主[6-7]。金葡素注射液治疗骨不连,可配合中药、自体骨髓移植、体外冲击波、旋入式带锁髓内针等应用。应用方式为断端局部注射,文献报道的用量及疗程可分为 2 类:①每次 2 ~ 4 mL,5 ~ 7 d 注射 1 次,连续使用 1 ~ 6 个月[8-9];②每次 2 mL,6 ~ 8 h 注射 1 次,5 次为 1 个疗程[10]。我们在临床的应用方案是局部注射,每次 2 mL,7 d 注射 1 次,5 次为 1 个疗程,同时配合口服独活寄生汤[11]。

2　金葡素注射液在股骨头坏死治疗中的应用

目前文献报道的金葡素注射液治疗股骨头坏死常配合髓芯减压或中药治疗。王丽英等[12]采用中药治疗联合金葡素注射液髋关节腔注射治疗创伤性股骨头坏死,每次 2 mL,7 d 注射 1 次,7 次为 1 个疗程,间隔 15 ~ 20 d 后行第 2 个疗程,共治疗 6 个月,结果表明联合应用金葡素注射液可提高疗效。李会杰等[13]对早期股骨头坏死患者在钻孔减压基础上,经髓芯减压通道保留导管注入金葡素注射液,每次 4 mL,每周注射 2 次,连续 4 周,优良率达 95%。耿佳等[14]的动物实验表明,金葡素注射液能有效促进兔早期激素性股骨头坏死的修复,用明胶海绵作为载体吸附金葡素注射液后植入减压孔道,能够加快股骨头坏死的修复。股骨头坏死是由多种原因造成原有血液循环破坏,导致骨细胞缺血坏死[15],而金葡素注射液可促进新生血管生长、骨组织增生、修复[14],但股骨头坏死病变部位特殊,如何充分、有效地发挥金葡素注射液的促成骨作用仍需进一步研究。

3　金葡素注射液在骨缺损治疗中的应用

骨缺损修复为骨伤科临床的难点与热点之一,治疗方式较多,其中自体骨移植应用最广,效果确切[16-17]。金葡素注射液可促进成骨细胞分化并抑制破骨细胞表达、加速骨生长[18-19],因此局部注射理论上可用于骨缺损修复。余建平等[20-21]分别以胶原-明胶海绵和纤维蛋白为金葡素注射液的载体用于修复骨缺损,动物实验结果表明这 2 种方法均具有诱导成骨的作用,效果优于金葡素注射液局部注射。

通讯作者:徐祖健　E-mail:xuzujian@21cn.com

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

4 金葡素注射液在骨质疏松性骨折治疗中的应用

骨质疏松最基本的病变为骨量丢失、骨密度降低,表现为骨皮质变薄,骨脆性增加。骨质疏松性骨折主要采用锁定钢板、骨水泥或自体骨移植等方法增加固定螺钉的把持力、降低内固定失败率[22]。一项超过 3 万例骨质疏松性骨折的随访研究显示,23.9% 的髋部骨折和 15.1% 的非髋部骨折患者在术后 2 年内再次发生骨折[23]。金葡素注射液在促进骨质生长的同时还可促进新生骨的矿化和钙盐沉积,抑制破骨细胞表达[7]。王昌兴等[3,24]的动物实验表明,在骨折断端注射金葡素注射液,可促进骨质疏松性骨折愈合,配合补肾活血中药或自体骨移植效果更佳。

5 金葡素注射液在牵张成骨术中的应用

近 50 年的临床实践证明,牵张成骨术对骨缺损、肢体不等长、骨畸形等传统方法难以治愈的复杂疾病均有很好的疗效[25-26]。但牵张成骨术治疗周期长,并发症多,如何缩短治疗周期是目前研究的热点[27]。高晓燕等[28]的研究表明,在兔下颌骨牵张成骨时,局部注射金葡素注射液可以促进骨再生,加速牵张过程中新骨生成,从而缩短牵张成骨术的治疗时间。其作用可能与金葡素注射液可启动骨代谢,激活骨细胞,促使间充质细胞增殖、分化为骨细胞等作用有关[5,29]。

6 小 结

金葡素注射液是金黄色葡萄球菌培养代谢产物的混合制剂,通过局部应用可激活机体免疫炎症反应,进而促进血管再生与成骨细胞形成,抑制破骨细胞,起到骨质修复与重建的作用。目前在骨伤科领域主要用于骨不连、股骨头坏死、骨缺损、骨质疏松性骨折的治疗及牵张成骨术中。但金葡素注射液是一种成分较为复杂的复合生物制剂,若使用剂量不合理可导致机体免疫调节功能紊乱和一系列慢性疾病[30]。目前对金葡素注射液在骨伤科领域应用的研究较少,如何充分、有效地发挥其促进成骨及血液循环重建的作用优势、避免不良反应的发生,将是今后研究的方向。

7 参考文献

[1] D´AMELIO P,ROATO I,D´AMICO L,et al. Bone and bone marrow pro-osteoclastogenic cytokines are up-regulated in osteoporosis fragility fractures [J]. Osteoporos Int,2011,22(11):2869-2877.

[2] 张立智,蒋垚. 骨免疫学研究进展 [J]. 国际骨科学杂志,2009,30(4):218-220.

[3] 王昌兴,何建能,董黎强,等. 补肾活血中药结合金葡液局部注射治疗骨质疏松性骨折的实验研究 [J]. 中华中医药学刊,2013,31(10):2184-2187.

[4] 董晨辉,王子明,杜全印,等. 金黄色葡萄球菌肠毒素 C_2 对兔骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化的实验研究 [J]. 创伤外科杂志,2013,15(5):444-448.

[5] 李春宝. 金葡素促进兔 ACL 重建后腱-骨愈合的组织学研究 [D]. 北京:中国人民解放军军医进修学院,2011.

[6] 吴作培,孙贵新. 骨不连治疗的研究与技术应用进展 [J]. 中国组织工程研究,2013,17(35):6333-6338.

[7] 赵子星,李宏宇. 骨不连治疗方法的研究进展 [J]. 中国临床新医学,2015,8(8):789-792.

[8] 毛小成,赵枫,徐谦,等. 金葡素早期骨折端注射治疗骨不连的疗效分析 [J]. 临床军医杂志,2010,38(6):1017.

[9] 王文军,王秀义,王文强. 应用中医微创方法配合骨折断端注射金葡液治疗骨不连 [J]. 齐齐哈尔医学院学报,2011,32(13):2135.

[10] 王长勇,李芳. 中医微创方法配合骨折断端注射金葡液治疗骨不连临床研究 [J]. 亚太传统医药,2015,11(4):84-85.

[11] 周勇,柴天朋,徐祖健. 独活寄生汤联合金葡素治疗四肢骨干骨折延迟愈合的疗效观察 [J]. 内蒙古中医药,2013,32(27):57.

[12] 王丽英,李艳军,刘林英. 金葡素注射液治疗外伤性股骨头缺血性坏死 33 例临床疗效观察及护理 [J]. 中国疗养医学,2015,24(1):47-48.

[13] 李会杰,张英泽,王振昊,等. 钻孔减压结合金葡液灌注治疗早期股骨头缺血性坏死 [J]. 河北医科大学学报,2007,28(3):175-177.

[14] 耿佳,张元和,唐磊. 金葡液治疗兔早期股骨头缺血性坏死的研究 [J]. 中国医学工程,2011,9(7):54-55.

[15] 潘鑫戊,谢兴文,黄晋,等. 股骨头坏死保髋治疗的研究进展 [J]. 中国中医骨伤科杂志,2016,24(12):74-78.

[16] 王彦志,贾东昭,常军英,等. 骨缺损治疗方法及研究进展 [J]. 河北医药,2013,35(9):1386-1387.

[17] 赵立宁,田清业,王建国. 多方法联合治疗骨缺损的显微重建修复技术研究进展 [J]. 山东医药,2014,54(2):100-102.

[18] FU WM,ZHU X,WANG H,et al. Staphylococcal enterotoxin C_2 promotes osteogenesis and suppresses osteoclastogenesis of human mesenchymal stem cells [J]. Exp Cell Res,2014,322(1):202-207.

(下转第 48 页)

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[4] DERZSI Z,GURZU S,JUNG I,et al. Arteriovenous synovial hemangioma of the popliteal fossa diagnosed in an adolescent with history of unilateral congenital clubfoot: case report and a single - institution retrospective review [J]. Rom J Morphol Embryol,2015,56(2):549 - 552.

[5] 孙英彩,崔建岭,丁洋,等. 滑膜血管瘤临床和影像表现 [J]. 中华放射学杂志,2012,46(5):466 - 468.

[6] Greenspan A,Azouz EM,DÉCARIE JC. Synovial hemangioma: imaging features in eight histologically proven cases,review of the literature,and differential diagnosis [J]. Skeletal Radiol,1995,24(8):583 - 590.

[7] FILIPPO MD,ROVANI C,SUDBERRY JJ,et al. Magnetic resonance imaging comparison of intra - articular cavernous synovial hemangioma and cystic synovial hyperplasia of the knee [J]. Acta radiol,2006,47(6):581 - 584.

[8] DEVANEY K,VINH TN,SWEET DE. Synovial hemangioma: a report of 20 cases with differential diagnostic considerations [J]. Hum Pathol,1993,24(7):737 - 745.

[9] KAYA A,IMERCI A,TUZLU M,et al. Extra - articular synovial hemangiaoma of the knee; an unusual location in the popliteal region [J]. Anatolian Journal of Clinical Investigation,2014,8(2):82 - 85.

[10] DE GORI M,GALASSO O,GASPARINI G. Synovial hemangioma and osteoarthritis of the knee: a case report [J]. Acta Orthop Traumatol Turc,2014,48(5):607 - 610.

[11] MAEYAMA A,SAEKI K,HAMASAKI M,et al. Deformation of the patellofemoral joint caused by synovial hemangioma: a case report [J]. Journal of Pediatric Orthopaedics - Part B,2014,23(4):346 - 349.

[12] WATANABE S,TAKAHASHI T,FUJIBUCHI T,et al. Synovial hemangioma of the knee joint in a 3 - year - old girl [J]. Journal of Pediatric Orthopaedics - Part B,2010,19(6):515 - 520.

[13] WEN DW,TAN TJ,RASHEED S. Synovial haemangioma of the knee joint: an unusual cause of knee pain in a 14 - month old girl [J]. Skeletal Radiol,2016,45(6):827 - 831.

[14] ARSLAN H,ĪSLAMOĜLU N,AKDEMIR Z,et al. Synovial hemangioma in the knee: MRI findings [J]. J Clin Imaging Sci,2015,5(1):23.

[15] MAHATA M,GAYEN R,DASGUPTA S,et al. Synovial hemangioma of the ankle joint: a rare and unusual encounter [J]. International Journal of Biomedical Research,2015,6(9):726.

[16] BELTRAME V,ROMANUCCI G,ZULIAN F,et al. Synovial hemangioma of infrapatellar (hoffa) fat pad: magnetic resonance imaging and ultrasound features [J]. Journal of Pediatrics,2016,172:222 - 223.

[17] BEGLY JP,RAPP TB,SHAH MR. Synovial hemangioma presenting as a painful locked knee a case report [J]. Bulletin of the Hospital for Joint Disease,2016,74(4):309.

(2017-02-28 收稿　2017-04-16 修回)

(上接第 43 页)

[19] 张国俊,徐明恺,孙健,等. 增强型金黄色葡萄球菌肠毒素 C_2 突变体及其超抗原活性 [J]. 生物工程学报,2013,29(6):803 - 813.

[20] 余建平,苏云星,刘芳. 胶原 - 明胶海绵作为金葡液载体修复骨缺损的实验研究 [J]. 山西医药杂志,2008,37(1):26 - 28.

[21] 余建平,苏云星,刘芳. 金葡液以纤维蛋白胶为载体修复大鼠颅骨缺损 [J]. 山西医科大学学报,2008,39(2):129 - 132.

[22] 赵晓刚,薛德挺,潘志军. 骨质疏松性骨折外科治疗 [J]. 国际骨科学杂志,2013,34(1):1 - 5.

[23] LYLES KW,SCHENCK AP,COLóN - EMERIC CS. Hip and other osteoporotic fractures increase the risk of subsequent fractures in nursing home residents [J]. Osteoporosis International,2008,19(8):1225.

[24] 王昌兴,刘琦,董黎强,等. 浓缩自体骨髓移植结合金葡液局部注射对骨质疏松性骨折愈合过程中 BMP - 2 和 VEGF 表达的调控 [J]. 浙江中医药大学学报,2014,38(2):188 - 195.

[25] XU J,JIA YC,KANG QL,et al. Management of hypertrophic nonunion with failure of internal fixation by distraction osteogenesis [J]. Injury,2015,46(10):2030 - 2035.

[26] 娄腾飞,韩培. 促进牵张成骨因素研究进展 [J]. 国际骨科学杂志,2016,37(4):242 - 246.

[27] 马东洋,毛天球. 细胞治疗策略促进牵张成骨的研究进展 [J]. 中国修复重建外科杂志,2012,26(12):1512 - 1515.

[28] 高晓燕,张志纯. 金葡液在兔下颌骨牵张成骨中作用的研究 [J]. 中国医学工程,2011,19(1):118 - 119.

[29] XU J,WU T,SUN Y,et al,Staphylococcal enterotoxin C_2 expedites bone consolidation in distraction osteogenesis [J]. J Orthop Res,2016. doi:10.1002/jor.23372.

[30] 胡风庆,彭雪. 金黄色葡萄球菌超抗原肠毒素临床应用研究进展 [J]. 微生物学杂志,2016,36(5):1 - 8.

(2016-11-24 收稿　2017-05-02 修回)

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net