

特制接骨丸对椎间植骨融合术后患者 腰椎间盘融合效果的影响*

王怡帆¹, 常青², 周英杰², 王孝辉², 赵刚^{2Δ}

1 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2 河南省骨科医院 / 河南省洛阳正骨医院, 河南 洛阳 471002

[摘要] 目的:探讨特制接骨丸对椎间植骨融合术后患者椎间融合效果的临床作用。方法:将80例行椎间植骨融合术的患者按随机数字表法分为对照组和观察组,每组40例。对照组术后行常规治疗,观察组在对照组基础上口服特制接骨丸至术后6个月。比较两组围手术期参数(手术时间、术中出血量及术后使用止痛药的情况)。于术前、术后1周、3个月、6个月检测两组血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)水平;比较术前、术后6个月两组影像学椎间融合情况及视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、Oswestry功能障碍指数(oswestry disability index, ODI)评分、日本骨科协会评分(Japanese orthopaedic association score, JOA);比较两组不良反应。结果:两组围手术期参数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组血清VEGF、TGF- β_1 水平均呈先升后降趋势($P < 0.05$), BMP-2水平呈先降后升趋势($P < 0.05$),且观察组各项指标的改善程度优于对照组($P < 0.05$);观察组影像学椎间融合情况及VAS、JOA、ODI评分的改善程度均优于对照组($P < 0.05$);两组均未出现不良反应。结论:特制接骨丸应用于椎间融合术后能有效提高椎间融合率,减轻患者疼痛症状,改善腰椎功能,其作用机制可能与调节VEGF、TGF- β_1 、BMP-2的表达水平有关。

[关键词] 腰椎间盘融合;特制接骨丸;血管内皮生长因子;转化生长因子 β_1 ;骨形态发生蛋白2;骨修复

[中图分类号] R274.9 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2096-9600(2025)12-0098-06

Effects of Special Bone-setting Pills on Lumbar Intervertebral Disc Fusion in Patients after Interbody Fusion

WANG Yifan¹, CHANG Qing², ZHOU Yingjie², WANG Xiaohui², ZHAO Gang^{2Δ}

1 Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2 Henan Provincial Orthopedic Hospital/Luoyang Orthopedic - Traumatological Hospital, Luoyang 471002, China

Abstract Objective: To explore clinical effects of special bone-setting pills on lumbar intervertebral disc fusion in patients after interbody fusion. Methods: Eighty patients undergoing interbody fusion were allocated to the control group and the observation group according to random number table method with 40 cases in each. The control group received routine therapy after the operation, and the observation group orally took special bone-setting pills based on the control group till six months after the operation. To compare perioperative parameters (operation time, intraoperative blood loss and use of painkillers after surgery) between the two groups. To detect the levels of VEGF, TGF- β_1 , and BMP-2 in the two groups before the operation, one week, three and six months after the operation; and to compare imaging of intervertebral fusion, VAS and ODI scores, and JOA before the surgery and six months after the operation; and to compare adverse reaction between the two groups. Results: The difference had no statistical meaning in perioperative parameters between the two groups ($P > 0.05$); after the treatment, the levels of VEGF and TGF- β_1 showed a trend of rising first and then falling ($P < 0.05$), the levels of BMP-2 presented a trend of falling first and then rising ($P < 0.05$), and the improvements of the indexes of the observation group were better than these of the control group ($P < 0.05$); the improvements of lumbosacral fusion, VAS, JOA and ODI scores of the observation group were superior to these of the control group ($P < 0.05$); no adverse reactions happened in the two groups. Conclusion: The application of special bone-setting pills in patients after interbody fusion could effectively improve lumbar intervertebral disc fusion, relieve the patients' pain and boost lumbar function, and its mechanism might be related to regulating the expressions of VEGF, TGF- β_1 and BMP-2.

Keywords lumbar disc fusion; special bone-setting pills; VEGF; TGF- β ; BMP-2; bone repair

腰痛病是最常见的肌肉骨骼疾病,研究显示约75%~80%的人群至少经历过一次腰痛病^[1]。1953年学者CLOWARD^[2]描述了一种后路椎板切除术与腰椎椎间融合术,随着技术不断改进,腰椎融合术已被广泛应用于临床中,成为治疗腰椎疾病的一种常见疗法^[3]。然而,腰椎融合术的手术并发症中,术后骨不连的形成仍然是一个主要挑战。研究表明,术后骨不连的发生率在7%~20%之间,且在3个或多节段固定病例中,骨不连的发生率显著更高^[4-7]。骨不连的临床表现主要包括患处持续性疼痛、畸形进展、椎间盘高度下降、椎体位移以及椎弓根螺钉松动等^[8]。河南省骨科医院特制接骨丸在四肢骨折不愈合的治疗中效果显著,但目前国内外尚未有将该特制接骨丸应用于椎间融合治疗的相关研究报道。基于此,本研究旨在观察河南省骨科医院特制接骨丸对椎间植骨融合术后患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β)、骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)表达的影响,并探讨特制接骨丸促进椎间植骨融合、改善患者腰椎间盘融合效果的作用。

1 资料与方法

1.1 试验设计 本研究严格遵守世界卫生组织《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》及最新修订的《赫尔辛基宣言》的伦理要求。研究方案经河南省洛阳正骨医院伦理委员会审核批准(KY-2022-012-01),所有受试者均签署知情同意书,研究全程遵循隐私保护和数据保密原则。基于预试验数据(观察组与对照组椎间融合率差异约25%),采用两独立样本率比较公式计算样本量。设定显著性水平 $\alpha=0.05$ (双侧检验)、检验效能 $1-\beta=0.80$ 及允许脱落率20%。计算得出每组至少需纳入34例受试者,最终每组实际纳入40例以应对可能的脱落情况。按照就诊顺序依次将受试者分为观察组和对照组,每组各40例。本研究采用单盲设计,观察组与对照组药物由药房统一编码发放,患者不知具体分组。结局评估盲法由第3位研究人员盲态完成,其不知患者分组信息。数据录入与分析由第4位研究人员盲态完成,组别以代码(A/B组)形式呈现。紧急情况下(如严重不良事件),可通过药房查询分配信息进行破盲,

破盲后该病例数据单独标记并排除疗效分析。

1.2 临床资料 选择2020年1月至2022年12月于河南洛阳正骨医院脊柱外科住院的腰椎间盘突出症伴失稳行椎间融合术患者80例,按就诊顺序依次分为观察组和对照组各40例。观察组中男22例,女18例;平均年龄(52.15 ± 4.79)岁;融合阶段:L₃₋₄6例,L₄₋₅24例,L₅/S₁10例。对照组中男19例,女21例;平均年龄(52.74 ± 4.79)岁;融合阶段:L₃₋₄8例,L₄₋₅20例,L₅/S₁12例。两组基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 纳入标准 1)符合腰椎间盘突出症伴失稳的西医诊断标准^[9];2)符合痹证肝肾亏虚证辨证标准^[10];3)性别不限,年龄 ≥ 40 岁者;4)保守治疗无效,接受腰椎椎体间融合术治疗者;5)自愿参与本研究,并能接受本研究治疗方案,同时签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)妊娠期或哺乳期妇女;2)合并严重心脑血管、肝、肾、呼吸系统疾病者;3)合并血液系统、内分泌系统及神经系统相关疾病者;4)严重过敏体质者;5)服用非甾体消炎药物、类固醇药物及其他干扰药物者。

1.5 治疗方法 两组患者均进行常规椎间植骨融合术的标准手术,术者均为脊柱外科专业医师,并具有高级职称,年手术量均在100台以上。植骨材料选择聚醚醚酮(polyetheretherketone, PEEK),椎间融合器(interbody fusion cage, Cage)填充自体骨。

1.5.1 术后处理 1)两组患者均于术后进行常规抗炎、镇痛、预防神经水肿治疗。具体方案:注射用头孢他啶(海南海灵化学制药有限公司,国药准字H20023524,规格:1.0 g/支)1 g,静脉滴注,每日2次;注射用地塞米松钠(沈阳光大制药有限公司,国药准字H20052186,规格:2 mg/支)5 mg,静脉滴注,每日1次;甘露醇(河南利欣制药股份有限公司,国药准字H20056692,规格:100 mL:20 g)100 mL,静脉滴注,每日1次。上述药物连续治疗3天。2)注意观察伤口情况及引流管是否通畅,发现问题及时处理;术后3~5天鼓励患者下地活动。3)观察组在术后常规治疗外,从术后第7天口服特制接骨丸(河南省洛阳正骨医院,豫药制字Z04030038,规格:9 g/丸)口服治疗至术后第6个月,每次1丸,每日3次。

1.5.2 随访时间 两组患者于术后1周、3个月、

6个月定期复诊,评估患者恢复情况。

1.6 观察指标

1.6.1 围手术期参数 记录两组患者手术时间、术中出血量及术后使用止痛药的情况。

1.6.2 VEGF、TGF-β₁及BMP-2水平 于手术前后采集患者晨起空腹静脉血10 mL,置于EDTA抗凝管中,离心后收集上清液,采用免疫吸附法测定血清VEGF、TGF-β₁、BMP-2表达水平,操作方法按照酶联免疫试剂盒产品说明书进行。

1.6.3 影像学参数 于术前及术后6个月进行影像学检查,包括X线片及CT检查,测量两组椎间隙高度、腰椎前凸角度,并评估椎体间融合情况。椎体间融合的标准判定:1)X线片见融合端间透亮带消失;2)CT片见融合术后椎骨与植骨材料连续性完整。

1.6.4 腰椎疼痛情况及腰椎功能改善程度 采用视觉模拟评分(visual analogue scale,VAS)量表评估患者腰部疼痛情况,评分范围为0~10分,分值越高疼痛程度越严重。采用日本骨科学会评估治疗分数(Japanese orthopedic association,JOA)评价疼痛及功能障碍,评分范围为0~29分,分值越低疼痛程度越重,功能障碍越明显。Oswestry功能障碍指数(oswestry disability index,ODI)评价患者腰椎功能改善程度,评分范围为0~100分,分值越高功能障碍越

严重。

1.6.5 不良反应 观察两组患者在治疗期间可能出现的不良反应,如恶心、呕吐、腹泻、食欲不振、过敏反应。

1.7 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 围手术期参数 两组手术时间、术中出血量、术后使用止痛药情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 VEGF、TGF-β₁及BMP-2水平 两组治疗后血清VEGF、TGF-β₁水平均呈先升后降趋势($P < 0.05$),而BMP-2水平先降后升($P < 0.05$),且观察组上述指标变化程度均大于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 影像学参数 两组术后椎间隙高度、腰椎前凸角度及融合率均较术前有不同程度增加($P < 0.05$),且观察组术后6个月各指标数值与对照组相比均增加($P < 0.05$)。见表3。

2.4 VAS、JOA、ODI评分 与术前比较,术后6个月两组VAS、ODI评分均降低,JOA评分升高($P < 0.05$);且观察组上述指标改善程度大于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.5 不良反应 两组术后均未发生不良反应。

表1 两组围手术期参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间(min)	手术中出血量(mL)	术后肌注止痛药量(mg)	术后口服止痛药(g)
观察组	40	88.28 ± 30.21	51.15 ± 5.67	62.00 ± 3.25	1.02 ± 0.03
对照组	40	86.93 ± 26.95	50.38 ± 6.47	60.50 ± 3.05	1.08 ± 0.05

表2 两组不同时间点血清VEGF、TGF-β₁及BMP-2水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	VEGF	TGF-β ₁	BMP-2
观察组	40	术前1天	11.24 ± 2.46	15.25 ± 1.65	58.46 ± 2.10
		术后1周	13.15 ± 2.59	15.32 ± 1.89	59.33 ± 1.98
		术后3个月	25.35 ± 1.68	28.11 ± 1.78	78.86 ± 1.93
		术后6个月	30.70 ± 2.05	33.93 ± 2.17	97.27 ± 4.28
对照组	40	术前1天	11.45 ± 2.69	15.56 ± 2.06	58.42 ± 2.31
		术后1周	10.84 ± 1.48	16.61 ± 2.32	58.24 ± 1.98
		术后3个月	18.41 ± 2.02	20.69 ± 2.15	72.43 ± 1.97
		术后6个月	20.42 ± 2.82	24.21 ± 2.59	75.02 ± 1.98
$t_{术前}/P_{术前}$			-0.385/0.702	-0.666/0.507	0.088/0.930
$t_{1周}/P_{1周}$			4.789/0.000	-2.650/0.010	2.403/0.019
$t_{3月}/P_{3月}$			16.309/0.000	18.075/0.000	15.047/0.000
$t_{6月}/P_{6月}$			18.696/0.000	20.567/0.000	29.181/0.000

注: t/P表示两组间比较统计值

表3 两组影像学参数及VAS、JOA、ODI评分比较

组别	例数	时间	影像学参数			VAS(分, $\bar{x} \pm s$)	JOA(分, $\bar{x} \pm s$)	ODI(分, $\bar{x} \pm s$)
			腰椎前凸角度 ($^{\circ}$, $\bar{x} \pm s$)	椎间隙高度 (mm, $\bar{x} \pm s$)	融合率(%)			
观察者	40	术前	39.21 ± 3.35	2.43 ± 0.2	75.61	8.62 ± 1.15	11.11 ± 1.13	59.20 ± 8.23
		术后6个月	57.54 ± 1.02 [#]	10.35 ± 0.67 [#]		3.71 ± 1.13 [#]	26.88 ± 1.01 [#]	9.23 ± 1.00 [#]
对照组	40	术前	42.67 ± 2.15	2.28 ± 0.41	60.10	8.72 ± 0.87	10.66 ± 0.97	60.87 ± 7.20
		术后6个月	50.30 ± 1.84 [#]	3.36 ± 0.57 [#]		2.34 ± 1.00 [#]	23.04 ± 1.22 [#]	13.44 ± 2.29 [#]
$t_{术前}/P_{术前}$			0.201/0.727	2.001/0.011	3.452/	-0.420/0.676	1.865/0.066	-1.020/0.311
$t_{术后}/P_{术后}$			3.248/0.000	5.620/0.000	0.000	5.648/0.000	14.978/0.000	10.436/0.000

注:#表示与本组术前比较, $P < 0.05$; t/P 表示两组间比较统计值

3 讨论

脊柱融合的机制与长骨骨折二期骨愈合的过程类似,均可分为早期炎症阶段、修复阶段和晚期重塑阶段^[11]。在炎症阶段,血肿形成,成纤维细胞和炎症细胞(如巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞和多形核细胞)开始聚集^[12]。这些细胞的活动促进了肉芽组织形成、血管增殖,以及间充质干细胞从骨膜和骨内膜向损伤部位的募集与迁移^[13]。这一过程受到多种信号分子调控,包括骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、甲状旁腺激素相关蛋白和胰岛素样生长因子。此外, VEGF、表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)、TGF- β 和血小板衍生生长因子等因子,通过干预骨痂干细胞的增殖和分化,对骨折愈合过程产生重要影响^[14]。

修复阶段是成纤维细胞构建基质,以支持血管向内生长的过程^[15]。在随后的4~6周内,胶原基质和软骨痂逐步形成,骨痂最终骨化,在骨折碎片之间构筑起编织骨桥。重建阶段则是骨骼的最终重塑阶段,其与修复阶段相比,主要区别在于脊柱融合过程中会运用骨移植技术——借助植骨后骨痂的爬行替代作用,修复骨缺损,进而实现椎间融合^[16]。

目前,现代医学临床上针对椎间不融合或骨不连的主要治疗手段仍是二次翻修手术。二次手术可通过优化手术入路、改进内固定技术、选用合适的骨移植材料、补充生物制剂等方式,改善椎间不融合状况^[17]。其中,自体髂骨移植一直被公认为腰椎融合的“金标准”,但该方法常伴随手术并发症,且供体部位易出现疼痛,这在一定程度上限制了其临床应用^[18]。另一方面,因发现兔骨的脱钙片段能诱导新骨形成^[19],重组人BMP-2成为近二十年来应用最广泛的脊柱融合诱导生长因

子^[20]。DIMAR等^[21]研究发现,与自体髂骨移植相比,重组人BMP-2有更好的腰椎融合能力和更低的并发症率。然而,一些研究报告了大剂量重组人BMP-2易导致肿瘤发生,另一些研究提到其易导致颈椎前路手术中咽喉肿胀和吞咽/呼吸困难等并发症^[22]。

在生理条件下,骨修复和重建是在一系列细胞生长因子的启动和诱导下进行,这些生长因子调节细胞基质的合成以及细胞的增殖和分化^[23],如TGF- β 、VEGF等。BMP-2能够诱导血液中的钙离子生成磷酸钙而沉积于骨质中诱导成骨的重要蛋白,在骨折重建、修复及愈合中扮演着重要角色^[24]。BMP-2已成为组织工程中集中研究的细胞生长因子,涉及多种细胞类型、信号通路、生物学级联和诱导骨组织再生^[25-27]。此外,BMP-2在部分国家已获得临床使用许可^[28]。但临床实践表明,单独使用BMP-2的治疗效率较低,这是因为需大剂量使用才能达到预期效果^[29-30]。VEGF作为骨组织工程化与血管化进程中最常用的生长因子之一^[31],在骨缺损修复过程中,可有效促进细胞增殖、分化和迁移^[32-36]。TGF- β_1 作为转化生长因子 β 超家族的核心成员,在调节细胞增殖、分化及促进成骨等方面发挥关键作用。研究证实,多种生长因子联合应用对骨再生的协同促进效果,显著优于单一因子作用^[37-38]。其中,VEGF、TGF- β_1 、BMP-2主要通过经典的BMP-receptor-Smad信号通路,调控骨愈合进程^[39]。

中医学对“椎间不融合”病名尚无明确记载,但可归于“骨折不愈合”范畴,即中医学“骨痂”“骨痿”。平乐郭氏正骨将骨折愈合概括为“瘀去、新生、骨合”三个过程,辨证分为“早、中、后”三期,对应施以“攻、和、补”三大治法^[40]。椎间融合指脊柱节段通过骨性融合形成力学整体的过程,对应中医骨折理论中“骨合”阶段。骨折后期瘀血已消,

新骨初成,但患者气血耗损未复,筋骨尚未坚实,故治宜补法,以滋补肝肾、益气养血为主。而椎间融合术后患者元气耗损、气血亏虚,更当以补益为要。特制接骨丸由毛天东主任医师基于平乐正骨三期用药原则,结合骨折后期不愈合临床特点总结而成。方剂由鹿茸、红参、三七、黄芪、骨碎补、杜仲、续断、白术、茯苓、枸杞、山药、地龙等14味中药组成,具有补肾壮骨、益气健脾之效,临床应用疗效显著^[41]。方中黄芪大补元气,扶正调真气,助后天脾胃运化以生气血;骨碎补疗伤活血,补肾强骨,主骨中疼痛,助先天肾气,故为君药。鹿茸以有情血肉滋养肾之阴阳,温肾阳而不燥;续断、杜仲、枸杞俱有补肾益精之功,三药皆为臣药。自然铜续筋接骨,疗伤续折,佐骨碎补;党参、白术、茯苓、山药健脾益气,辅助黄芪共建中焦以生化气血之源;三七活血止血而不留瘀,当归补血活血,二味亦为佐药。杜贵强等^[42]研究发现,特制接骨丸在治疗四肢骨折不愈合中疗效显著。本研究采用特制接骨丸,以补益肝肾、促进椎间融合。前期研究表明,与行椎间融合术但未服用特制接骨丸的患者相比,服用特制接骨丸的患者椎间融合时间缩短约21天,且能促进VEGF、TGF- β 、BMP-2的表达^[43]。

本研究结果显示,与对照组相比,观察组VEGF、TGF- β_1 、BMP-2的表达水平显著升高,且术后12个月椎间隙高度、腰椎前凸角度及融合率均显著提高;与术前相比,观察组VAS、ODI、JOA评分的改善程度均优于对照组。这提示特制接骨丸可通过调节VEGF等因子的表达,加快骨愈合速度,提高脊柱融合率,减轻患者疼痛症状,改善腰椎功能。本研究受限于随访时间较短、研究经费不足及缺乏双盲设计,部分患者未能达到临床愈合标准,且未分析不同节段融合率的差异。后续可结合动物实验,进一步探讨其作用机制。

参考文献

- [1] CHOU R. Low back pain[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(8): 113-128.
- [2] CLOWARD R B. The treatment of ruptured lumbar intervertebral discs by vertebral body fusion. I. Indications, operative technique, after care [J]. *J Neurosurg*, 1953, 10(2): 154-168.
- [3] Park M S, Ju Y S, Moon S H, et al. Repeat decompression and fusions following posterolateral fusion versus posterior/transforaminal lumbar interbody fusion for lumbar spondylosis: a national database study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4926.
- [4] ZHANG H, MIAO Q, HAO D, et al. Direction-changeable cage reduces X-ray exposure in treating isthmic lumbar spondylolisthesis: a retrospective study[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 1066-1072.
- [5] MO G Y, GUO H Z, GUO D Q, et al. Augmented pedicle trajectory applied on the osteoporotic spine with lumbar degenerative disease: mid-term outcome[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 170.
- [6] FORMICA M, VALLERGA D, ZANIRATO A, et al. Fusion rate and influence of surgery-related factors in lumbar interbody arthrodesis for degenerative spine diseases: a Meta-analysis and systematic review[J]. *Musculoskelet Surg*, 2020, 104(1): 1-15.
- [7] KONOMI T, YASUDA A, FUJIYOSHI K, et al. Incidences and risk factors for postoperative non-union after posterior lumbar interbody fusion with closed-box titanium spacers [J]. *Asian Spine J*, 2020, 14(1): 106-112.
- [8] 陈赞. 2014年版美国神经外科医师协会腰椎融合术治疗退行性腰椎疾病指南解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16(4): 183-186.
- [9] LIU P, ZHOU B, CHEN F, et al. Effect of trabecular microstructure of spinous process on spinal fusion and clinical outcomes after posterior lumbar interbody fusion: bone surface/total volume as independent favorable indicator for fusion success[J]. *World Neurosurg*, 2020, 136: 204-213.
- [10] 崔学军, 梁倩倩. 腰椎间盘突出症中西医结合诊疗专家共识[J]. *世界中医药*, 2023, 18(7): 945-952.
- [11] BERMAN D, OREN J H, BENDO J, et al. The effect of smoking on spinal fusion [J]. *Int J Spine Surg*, 2017, 11: 29.
- [12] KALFAS I H. Principles of bone healing [J]. *Neurosurg Focus*, 2001, 10(4): 1.
- [13] HAK D J, FITZPATRICK D, BISHOP J A, et al. Delayed union and nonunions: epidemiology, clinical issues, and financial aspects [J]. *Injury*, 2014, 45(Suppl 2): S3-S7.
- [14] HURLEY M M, ADAMS D J, WANG L, et al. Accelerated fracture healing in transgenic mice overexpressing an anabolic isoform of fibroblast growth factor 2 [J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(3): 599-611.
- [15] DAFTARI T K, WHITESIDES T E Jr, HELLER J G, et al. Nicotine on the revascularization of bone graft. An experimental study in rabbits [J]. *Spine*, 1994, 19(8): 904-911.
- [16] RYU D, YOON B H, OH C H, et al. Activin A/BMP2 Chimera (AB204) exhibits better spinal bone fusion properties than rhBMP2 [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2018, 61(6): 669-679.
- [17] CRUZ A, ROPPER A E, XU D S, et al. Failure in lumbar spinal fusion and current management modalities [J]. *Semin Plast Surg*, 2021, 35(1): 54-62.
- [18] ESMAIL N, BUSER Z, COHEN J R, et al. Postoperative complications associated with rhBMP2 use in posterior/posterolateral lumbar fusion [J]. *Global Spine J*, 2018, 8(2): 142-148.

- [19] URIST M R. Bone: formation by autoinduction [J]. *Science*, 1965, 150(3698): 893-899.
- [20] WOZNEY J M, ROSEN V, CELESTE A J, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities [J]. *Science*, 1988, 242(4885): 1528-1534.
- [21] DIMAR J R, GLASSMAN S D, BURKUS K J, et al. Clinical outcomes and fusion success at 2 years of single-level instrumented posterolateral fusions with recombinant human bone morphogenetic protein-2/compression resistant matrix versus iliac crest bone graft [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(22): 2534-2539.
- [22] MESFIN A, BUCHOWSKI J M, ZEBALA L P, et al. High-dose rhBMP-2 for adults: major and minor complications: a study of 502 spine cases [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(17): 1546-1553.
- [23] HERFORD A S, MILLER M, SIGNORINO F. Maxillofacial defects and the use of growth factors [J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2017, 29(1): 75-88.
- [24] 高全有, 杨涛, 蔺啸, 等. 骨折延迟愈合血清指标及微循环指标的变化研究 [J]. *广西医学*, 2014, 36(11): 1582-1584.
- [25] KAITO T, MORIMOTO T, MORI Y, et al. BMP-2/7 heterodimer strongly induces bone regeneration in the absence of increased soft tissue inflammation [J]. *Spine J*, 2018, 18(1): 139-146.
- [26] LOWERY J W, ROSEN V. The BMP pathway and its inhibitors in the skeleton [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2431-2452.
- [27] MIAO C, QIN D, CAO P, et al. BMP2/7 heterodimer enhances osteogenic differentiation of rat BMSCs via ERK signaling compared with respective homodimers [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(5): 8754-8763.
- [28] LOWERY J W, BROOKSHIRE B, ROSEN V. A survey of strategies to modulate the bone morphogenetic protein signaling pathway: current and future perspectives [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 7290686.
- [29] KAEWSRICHAN J, WONGWITWICHOT P, CHANDARAJOTI K, et al. Sequential induction of marrow stromal cells by FGF2 and BMP-2 improves their growth and differentiation potential in vivo [J]. *Arch Oral Biol*, 2011, 56(1): 90-101.
- [30] KAWAGUCHI H, JINGUSHI S, IZUMI T, et al. Local application of recombinant human fibroblast growth factor-2 on bone repair: a dose-escalation prospective trial on patients with osteotomy [J]. *J Orthop Res*, 2007, 25(4): 480-487.
- [31] HU K, OLSEN B R. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration [J]. *Bone*, 2016, 91: 30-38.
- [32] FAHIMIPOUR F, RASOULIANBOROUJENI M, DASHTIMOGHADAM E, et al. 3D printed TCP-based scaffold incorporating VEGF-loaded PLGA microspheres for craniofacial tissue engineering [J]. *Dent Mater*, 2017, 33(11): 1205-1216.
- [33] HU K, OLSEN B R. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 509-526.
- [34] HU K, OLSEN B R. Vascular endothelial growth factor control mechanisms in skeletal growth and repair [J]. *Dev Dyn*, 2017, 246(4): 227-234.
- [35] CLARKIN C E, EMERY R J, PITSILLIDES A A, et al. Evaluation of VEGF-mediated signaling in primary human cells reveals a paracrine action for VEGF in osteoblast-mediated crosstalk to endothelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 214(2): 537-544.
- [36] DUAN X, BRADBURY S R, OLSEN B R, et al. VEGF stimulates intramembranous bone formation during craniofacial skeletal development [J]. *Matrix Biol*, 2016, 52: 127-140.
- [37] HIYAMA A, GOGATE S S, GAJGHATE S, et al. BMP-2 and TGF-beta stimulate expression of beta1,3-glucuronosyl transferase 1 (GlcAT-1) in nucleus pulposus cells through AP1, TonEBP, and Sp1: role of MAPKs [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(5): 1179-1190.
- [38] KAWAGUCHI H, OKA H, JINGUSHI S, et al. A local application of recombinant human fibroblast growth factor 2 for tibial shaft fractures: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(12): 2735-2743.
- [39] WANG Z, SUN J, LI Y, et al. Experimental study of the synergistic effect and network regulation mechanisms of an applied combination of BMP-2, VEGF, and TGF- β_1 on osteogenic differentiation [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(3): 2394-2405.
- [40] 文江. 活血化瘀药物在治疗早中晚期骨折方面的应用 [J]. *求医问药*, 2012, 2(10): 72-73.
- [41] 赵新杰, 夏华玲. 特制接骨丸的质量标准研究 [J]. *时珍国医国药*, 2006, 17(6): 1007.
- [42] 杜贵强, 刘又文, 李建明. 特制接骨丸治疗骨折延迟愈合临床研究 [J]. *中国卫生产业*, 2013, 10(7): 171-173.
- [43] 张来福, 郭绍勇, 卢承印, 等. 特制接骨丸对Masquelet技术中诱导膜成骨因子表达的影响 [J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(2): 10-13.

收稿日期: 2025-04-01

*基金项目: 洛阳市科技计划医疗卫生项目(1930002A)。

作者简介: 王怡帆(1996—), 男, 硕士学位, 医师。研究方向: 脊柱疾病临床诊治及研究。

△通讯作者: 赵刚(1974—), 男, 硕士学位, 主任医师。研究方向: 脊柱疾病临床诊治及研究。Email: 942274298@qq.com。