

成骨不全的治疗进展

韩雷¹, 毕大卫², 祖罡², 留菁菁¹

(1. 浙江中医药大学 2009 级硕士研究生, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省杭州市萧山区第一人民医院, 浙江 杭州 311211)

关键词 成骨不全 综述

成骨不全 (osteogenesis imperfecta, OI) 又称脆骨症, 是由于编码 I 型胶原的基因突变, 造成胶原合成缺陷所引起的遗传性疾病。其多数为常染色体显性遗传, 少数为常染色体隐性遗传, 发病率约为 1/10 000^[1]。此病以骨脆性增加、骨关节进行性畸形、蓝巩膜、牙本质发育不全及听力下降为常见表现, 往往造成严重病废。现就 OI 的治疗进展综述如下。

1 OI 的分型

OI 分型多采用 1979 年 Silience 提出的分型标准: I 型最轻, 发病率最高; II 型最严重, 为胚胎致死型; III 型临床表型较严重, 出生时即有骨折; IV 型严重程度介于 I 型和 III 型之间^[2]。近年来临床分类方法趋于完善^[3], 通过对其致病基因的研究, 在传统的 Silience 分型标准中增加了 V、VI、VII 型^[4]。现有的 OI 分型标准在临床上有时仍不易区分。因为每一型的临床特征有重叠之处, 而且每一型的临床表现并不一致。Plotkin^[5]按是否来源于 I 型胶原基因突变将脆骨症划分为 OI 和类成骨不全两大类。但这种分型方法并没有取得学术界共识。有关 OI 分型的标准可能仍有待于 OI 分子遗传学的发展, 进一步明确 OI 基因型 - 表型的关系后确定新的分型标准。Martin 等^[1]按照初次骨折的时间区分是否为先天性成骨不全, 又按照长骨、肋骨放射学表现分成 A、B 型, 此分类法能估计 OI 病人生存和行走能力。Daly 等^[6]发现先天性 OI - A 型病生存几率低, 在其报道中, 16 例患者中有 14 例死于 2 岁之前。

2 OI 的药物治疗

治疗 OI 的药物主要是二膦酸盐类 (bisphosphonates, BPT) 药物。1987 年, Devogelaer 首次采用 BPT 类药物帕米膦酸钠治疗 1 名 12 岁的 OI 患者, 其临床症状明显改善^[3]。BPT 治疗 OI 是基于对儿童性骨质疏松症防治的研究发展而来, 该类物质具有特异性骨

亲和力, 吸收后沉积于骨, 抑制破骨细胞活性, 对提高骨强度很有帮助^[7]。目前市场上 BPT 主要是注射剂型帕米膦酸钠和口服给药的阿仑膦酸钠。而 Vallo 等^[8]认为 BPT 并不能治愈 OI, 只能作为理疗、恢复训练以及外科矫形的一种补充。这类药物对重型 OI 患者的生活质量有明显的改善作用, 但对轻型 OI 患者的作用并不明显, 还需临床进一步研究证实。Zack 等^[9]研究认为, 应用 BPT 的患者与未使用 BPT 的患者, 在减少非骨折性疼痛强度及持续时间、改善日常活动等方面比较, 差异无统计学意义。Pizones 等^[10]研究结果表明, BPT 不能促进骨折愈合, 甚至可推迟骨折愈合。

此外, 基因治疗也是值得期待的治疗方法。Gajko - Galicka^[11]提出了通过减少或去除突变基因的表达, 将突变基因转变成无效等位基因, 从而使临床表现严重的 OI 患者成为轻型 OI 患者的设想。正常的 I 型胶原是由骨髓间充质干细胞发育而成的成骨细胞所分泌的。Chamberlain 等^[12]用腺病毒相关病毒作为载体, 破坏来自 OI 患者骨髓间充质干细胞中的 I 型胶原基因突变所产生的显性负效应, 从根本上抑制了缺陷基因的表达, 达到了最终治疗 OI 的目的。

除上述治疗外, 重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 也是一种主要治疗药物。King 等^[13]研究证明了 rhGH 可以增加骨长度, 改善骨密度和强化骨骼。Letocha 等^[14]采用注射 rhGH 的方法治疗 OI 患者, 结果表明该药对增加 OI 患者的骨量具有一定的效果。多肽注射液能够刺激成骨细胞增殖, 促进新生骨的形成。刘刚^[15]采用鹿瓜多肽注射液治疗 OI 患者, 取得了满意的效果。

3 OI 的外科治疗

OI 的外科治疗, 主要集中于股骨或胫骨骨折与畸形矫治方面。Saldanha 等^[16]采用外固定支架矫正

畸形并延长肢体。Javier 等^[17]提出,对于股骨骨折,采用髓内钉固定的同时,应给予矫正畸形治疗。

目前,在 OI 患者的肢体矫治方面,主要采用多段截骨矫形、内固定、短肢延长等。Sofield 等^[18]通过对长骨多段截骨、髓内钉植入固定,达到矫正畸形、加强肢体强度、减少再次骨折几率的目的。OI 患者的骨干呈向前外侧弓形改变,多段截骨时需完全截断骨干,且不保留对侧皮质,但尽量保持骨膜完整,以保护血供。对于截骨段数目, Li 等^[19]认为平均为 (22 ± 10) 段。在内固定的使用上, WilkinSon 等^[20]提出根据骨折部位不同,应采用不同的髓内固定技术,如胫骨适合单 Rush 髓内钉,股骨适合双 Rush 髓内钉或 Sheffield 望远镜式髓内钉。朱振洪等^[21]分别采用克氏针、Ender 钉、弹性髓内钉固定治疗截骨矫形后的 OI 患者,发现克氏针因较细、质地较软可致弯曲畸形复发,甚至发生克氏针断裂; Ender 钉过于坚硬,直径较粗,易损伤脆弱的骨皮质;弹性髓内钉韧性强,不易折断,可适当弯曲从而达到矫正畸形的目的。米川等^[22]提出,在截骨矫形时,植入喷涂羟基磷灰石的髓内钉,辅以大量深冻异体骨植骨,可纠正肢体畸形,同时可以提高骨强度,预防畸形和再次骨折的发生。Agarwal 等^[23]认为采用单纯钢板固定骨折处并不可取,由于 OI 患者的骨质疏松,皮质骨菲薄,螺钉置入后没有足够的把持力,只能起到骨连接作用而起不到内固定作用,且其属于偏心固定,负重或受力后容易产生应力集中而出现螺钉松动、退出、再骨折及骨折畸形愈合等。李广玉等^[24]采用钢板加异体骨板对骨折处进行固定,将异体皮质骨板移植于 OI 患者骨干内侧,能有效重建患肢菲薄的骨皮质,使异体骨板通过螺钉与钢板相连,螺钉穿过皮质骨板,增加螺钉的把持力,克服钢板螺钉松动等情况。此外,在肢体延长方面,由于 OI 易导致骨骼畸形,弯曲程度较严重时,可致软组织相对短缩,一般相对短缩为 1 ~ 3 cm。Saldanha 等^[16]采用外固定架技术结合髓内钉技术治疗 OI 患者,结果使 OI 患者以 33 d 延长 1 cm 的速度,在股骨和胫骨上完成肢体平均 6.26 cm 的延长。该技术主要适应于短肢型 OI 患者,患者的骨截面大多呈梭形,适当扩髓不会导致骨折。

4 OI 的康复治疗

正确的康复训练指导是该病获得满意疗效的保证^[24]。康复治疗的作用在于加速骨与软组织愈合,

缩短病程,并促进患者运动功能的恢复。康复治疗期间,为获得满意的关节活动范围,可行早期关节功能锻炼。锻炼时须在骨折的局部以小夹板固定至关节附近,这样既不妨碍关节进行活动,又避免了骨折局部移位和畸形出现。在肢体保护下进行游泳、水疗等训练,穿气垫裤防止骨折。在骨折康复训练时,必须注意运动方向与原发骨折外力方向相反,活动时骨折端不应受到旋转、成角或剪力的影响。必要时可以配合相关仪器,如在 CPM 机辅助下进行康复训练,还可配合理疗,如超短波疗法或低频磁疗,促进骨折愈合,以获得最佳疗效。早期系统康复治疗,可以减少骨折次数,防止畸形出现,降低病废率^[25]。

综上所述,目前对于 OI 的治疗,尚未找到特别有效的方法。临床上主要使用口服激素类药物、矿物质类药物、维生素类药物等治疗 OI,而对于骨骼畸形的 OI 患者主要采用外科手术矫正进行治疗。而上述各种疗法如何结合应用,如何发挥叠加的最佳临床疗效,如何通过客观指标来反映各种疗法的临床疗效,以及应用各种疗法是否存在不同干预次序的疗效差异等问题,值得临床深入研究。

5 参考文献

- [1] Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology [J]. Curr Osteoporos Rep, 2007, 5(3): 91 - 97.
- [2] Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta [J]. J Med Genet, 1979, (16): 101 - 116.
- [3] Rauch F, Glorieux FH. Treatment of children with osteogenesis imperfecta [J]. Lancet, 2004, (363): 1377 - 1385.
- [4] Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008, 22(1): 85 - 100.
- [5] Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones [J]. BMC Pediatr, 2004, 4(4): 16.
- [6] Daly K, Wisbeach A, Sanperal Jr, et al. The Prognosis for walking in osteogenesis imperfecta [J]. J Bone Joint Surg Br, 1996, 78(3): 477 - 480.
- [7] Licata AA. Discovery, clinical development and therapeutic uses of bisphosphonates [J]. Ann Pharmacother, 2005, 39(4): 668 - 677.
- [8] Vallo A, Rodriguez LF, Rodriguez SJ. Osteogenesis imperfecta: anthropometric, skeletal and mineral metabolic effects of long-term intravenous pamidronate therapy [J]. Acta Paediatr, 2006, (95): 332 - 339.

- [9] Zack P, Franck L, Devile C, et al. Fracture and non - fracture in children with osteogenesis imperfecta[J]. Acta Paediatr, 2005, 94(9): 1238 - 1242.
- [10] Pizones J, Plotkin H, Parra - Garcia J, et al. Bone healing in children with osteogenesis imperfecta treated with imperfecta treated with bisphosphonates[J]. J Pediatr Orthop, 2005, 25(3): 332 - 325.
- [11] Gajko - Galicka A. Mutations in type I collagen genes resulting in osteogenesis imperfecta in humans[J]. Acta Biochim Pol, 2002, 49(2): 433 - 441.
- [12] Chamberlain JR, Schwarze U, Wang PR, et al. Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta[J]. Science, 2004, 303(5661): 1198 - 1201.
- [13] King D, Jarjoura D, McEwen HA, et al. Growth hormone injections improve bone quality in a mouse model of osteogenesis imperfecta[J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(6): 987 - 993.
- [14] Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short - term functional improvement[J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(6): 977 - 986.
- [15] 刘刚. 鹿瓜多肽注射液治疗成骨不全症临床观察[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2007, 22(4): 288.
- [16] Saldanha M, Saleh M, Bell MJ, et al. Limb lengthening and correction of deformity in the lower. Limbs of children with osteogenesis imperfecta[J]. J Bone Joint Surg Br, 2004, 86(2): 259 - 265.
- [17] Javier P, Horacio P. Bone healing in children with OI treated with bisphosphonates[J]. J Pediatr Orthop, 2005, (4): 332 - 334.
- [18] Sofield H, Fragmentation ME. Realrnmnt, and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children: a ten - year appraisal[J]. J Bone Joint Surg(Am), 1959, (41): 1371 - 1391.
- [19] Li YH, Chow W, Long JC. The sofieid millar operation in OI A modifieid technique[J]. J Bone Joint Surg Br, 2000, 82(1): 11 - 16.
- [20] WilkinSon JM, Scott BW, Clarke AM, et al. Surgical stabilisation of the lower limb in osteogenesis imperfecta. Using the Sheffield Telescopic Intramedullary Rod System[J]. J Bone Joint Surg Br, 1998, 80(6): 999 - 1004.
- [21] 朱振洪, 王晓东, 王科文, 等. 髓内钉在矫治儿童成骨不全严重肢体畸形中的应用[J]. 中国矫形外科杂志, 2006, 14(9): 657 - 659.
- [22] 米川, 马忠泰, 周振兴, 等. 成骨不全伴重度肢体畸形的外科治疗及文献综述[C]//中华医学会骨科分会. 中华医学会第八届骨科学术会议暨第一届国际 COA 学术大会论文摘要集, 2006: 261 - 262.
- [23] Agarwal V, Joseph B. Non - union in osteogenesis imperfecta[J]. J Pediatr Orthop B, 2005, 14(6): 451 - 455.
- [24] 李广玉, 张涛, 王宏鹤. 家族性遗传性成骨不全 2 家系 21 例调查报告[J]. 中医正骨, 1999, 11(4): 23 - 24.
- [25] 薛恒, 李钢, 朱明义, 等. 成骨不全患儿骨折的治疗及康复体会[J]. 中国实用医药, 2009, 4(1): 252 - 253.

(2011-01-10 收稿 2011-05-04 修回)

(上接第 33 页)并且简化了治疗过程。钱文亮^[13]采用自制的牵引式夹板治疗 Barton 骨折取得了满意的疗效。

因此,笔者认为如果抛开经济利益的影响,小夹板固定在治疗骨折尤其是治疗四肢骨折方面有非常明显的优势,随着对小夹板固定技术的不断革新,这一优势将更加明显。

5 参考文献

- [1] 王亦聰,周志道. 微创意识与微创技术[J]. 中华创伤杂志, 2005, 21(2): 81 - 83.
- [2] 董福慧,朱云龙. 中医正骨学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2004: 26.
- [3] 王亦聰. 如何理解合理的骨折治疗[J]. 中华创伤骨科杂志, 2002, 4(1): 6 - 9.
- [4] 李瑛,费攀,邹季. 再议小夹板弹性固定骨折的先进性和科学性[J]. 中医外治杂志, 2009, 18(1): 3 - 4.
- [5] 杨明辉,武勇. 微动与骨折愈合[J]. 国外医学:骨科学分册, 2003, 24(4): 201 - 204.
- [6] 喻秀兵. 早期创伤骨折专科辨证规范化研究[J]. 中医正骨, 2008, 20(11): 3 - 4.
- [7] 李先樑. 地震伤员小夹板固定治疗[J]. 实用医院临床杂志, 2009, 6(1): 13 - 15.
- [8] 洋崇军. 浅谈小夹板固定的有关问题[J]. 中医正骨, 2008, 20(4): 79.
- [9] 郭学德,杨茂清. 闭合穿针中立位固定治疗不稳定型 Colles 骨折[J]. 中医正骨, 2004, 16(12): 34.
- [10] 王明千,黄明臣,马长生,等. 经皮髓内穿针固定治疗成人肱骨干骨折 31 例[J]. 中医正骨, 2009, 21(4): 59 - 60.
- [11] 陈琦,江冰,江志东. 拱桥式小夹板外固定治疗桡骨远端开放性骨折[J]. 中医正骨, 2008, 20(7): 40 - 41.
- [12] 包可,王琦. 自动测压小夹板的研制[J]. 云南中医中药杂志, 2003, 24(3): 34.
- [13] 钱文亮. 牵引式夹板治疗 Barton 骨折 43 例[J]. 中医正骨, 2009, 21(7): 62 - 64.

(2009-01-14 收稿 2009-11-20 修回)