

骨形态发生蛋白治疗开放性胫骨骨折的 Meta 分析

魏攀登¹, 曹立颖¹, 丁明聪¹, 陈志信²

(1.兰州大学第一临床医学院,甘肃 兰州 730000;2.甘肃省人民医院骨一科,甘肃 兰州 730000)

【摘要】 目的:系统评价骨形态发生蛋白(BMP)治疗开放性胫骨骨折的疗效。**方法:**计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库和维普数据库,并手工检索相关领域杂志。检索不受语种限制,时间均从建库至2012年4月,收集骨形态发生蛋白治疗开放性胫骨骨折的所有随机对照试验。根据Cochrane协作网推荐的“风险评估工具”进行偏倚风险评估,用RevMan 5.1软件进行统计学分析。**结果:**最终纳入3个随机对照试验,共851例患者。研究结果显示:和对照组相比,BMP治疗开放性胫骨骨折未提高其骨折愈合率[RR=1.16,95%CI(0.95,1.41),P=0.15],但是可减少二次干预发生情况[RR=0.72,95%CI(0.58,0.89),P=0.003];在不良事件发生率方面,BMP治疗开放性胫骨骨折后发生感染[RR=1.31,95%CI(0.94,1.81),P=0.11]和疼痛的不良事件[RR=0.92,95%CI(0.79,1.08),P=0.30]与对照组差异无统计学意义。**结论:**骨形态发生蛋白治疗开放性胫骨骨折有一定的效果。由于纳入研究质量和病例数量的局限,上述结论尚需要更多高质量的随机对照试验进一步验证。

【关键词】 骨形态发生蛋白; 胫骨; 骨折; Meta分析

DOI:10.3969/j.issn.1003-0034.2012.11.017

A meta-analysis of bone morphogenetic protein for the treatment of open tibial fractures WEI Pan-deng, CAO Li-ying, DING Ming-cong, CHEN Zhi-xin*. *The First Department of Orthopaedics, the People's Hospital of Gansu, Lanzhou 730000, Gansu, China

ABSTRACT Objective:To systematically assess the clinical efficacy of bone morphogenetic proteins in the treatment of open tibial fractures. **Methods:**Based on the principles and methods of Cochrane systematic reviews,the Cochrane Library, PubMed,EMBASE,Chinese Bio-medicine Database,China Journal Full-text Database,VIP database were searched from their establishment to April 2012 in whatever language. Related journals were handsearched as well. Randomized controlled trials (RCTs) of bone morphogenetic protein for the treatment of open tibial fractures were included. The quality of the included trials according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version was assessed. The Cochrane Collaboration's software RevMan 5.1 was used for meta-analysis. **Results:**Three RCTs totaling 851 patients were included. The results showed that bone morphogenetic protein had no significant differences in fracture healing [RR=1.16,95%CI(0.95,1.41),P=0.15],but lower secondary interventions incidence rate [RR=0.72,95%CI(0.58,0.89),P=0.003]. There were no significant differences between the two groups in the incidence of adverse events of infection [RR=1.31,95%CI(0.94,1.81),P=0.11] and pain [RR=0.92,95%CI(0.79,1.08),P=0.30]. **Conclusion:**Bone morphogenetic protein has certain advantages in treating open tibial fractures. It needs more high-quality articles to assess the long-term effect of different courses of treatments. The above conclusion still needs more high-quality randomized controlled trails to be verified owing to the limitations of the number and quality of systematic review included studies.

KEYWORDS Bone morphogenetic protein; Tibial; Fractures; Meta-analysis

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma,2012,25(11):946-950 www.zggszz.com

尽管现在骨科手术技术和内固定方法越来越先进,但是开放性胫骨骨折的治疗依然是全世界范围内的难题,因为开放性胫骨骨折中骨骼直接暴露于环境并导致污染,且存在软组织完整性的破坏,而这两点均会增加感染、骨骼延迟愈合、骨骼不愈合甚至截肢的概率^[1-4]。

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是转化生长因子-β超家族成员之一,具有诱导未分化的间充质干细胞向成软骨细胞和成骨细胞定向分化与增殖的能力,能促进新骨形成^[5]。BMP是一种具有潜在活性的蛋白质,当骨组织形态结构完整时,它处于休眠状态;当骨组织损伤时,BMP迅速出现量的增加及活性的增强,从而发生有效的骨诱导作用^[6]。因此,BMP在临床上应用得越来越多。但

通讯作者:陈志信 E-mail:zhixinchen2008@126.com

BMP 治疗开放性胫骨骨折的疗效仍然存在质疑,故本研究试图通过系统评价相关试验,探讨骨形态发生蛋白治疗开放性胫骨骨折的临床效果,以获得进一步的最佳证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准和排除标准

1.1.1 纳入标准 ①文献类型:随机对照试验;②研究对象:开放性胫骨骨折的患者。

1.1.2 排除标准 ①非随机对照试验;②数据不全或无原始数据;③非开放性胫骨骨折患者;④合并糖尿病、高血压等并发症的患者。

1.2 分组和干预措施 试验组采用 BMP 治疗,目前临床常用重组人骨形态发生蛋白-2(rhBMP-2)或者重组人骨形态发生蛋白-7(rhBMP-7 或 OP-1);对照组为标准治疗(standard closure, SC)或自体骨移植(autologous bone graft, ABG)。

1.3 结局检测指标 ①骨折愈合率:指无须二次干预和影像上骨折愈合的胫骨骨折数;②二次干预(secondary interventions):指需要经过二次干预(如再次手术等)才能达到临床愈合的骨折;③感染发生率;④肢体疼痛发生率。

1.4 文献采集 计算机检索 Cochrane Library(2012 年第 2 期)、EMBASE (1974 年-2012 年 4 月)和 PubMed(1966 年-2012 年 4 月)、中国生物医学文献数据库(CBM, 1978 年-2012 年 4 月)、中国期刊全文数据库(CNKI, 1979 年-2012 年 4 月)和维普数据库(VIP, 1989 年-2012 年 4 月),手工检索相关杂志和会议论文等。英文检索词包括 randomized controlled trial, bone morphogenetic protein, BMP, Recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP), osteogenic protein-1 (OP-1), open tibial fracture, fracture healing 等;中文检索词包括骨形成发生蛋白,开放性胫骨骨折,骨折愈合,随机对照试验等;文献检索无语种限制。根据不同数据库特点采取相应主题词检索与自由词检索结合方式进行。收集骨形态发生蛋白治疗开放性胫骨骨折的所有随机对照试验

(randomized controlled trials, RCTs)。

1.5 方法学质量评价与资料提取 2 名评价员分别独立完成文献筛选、资料提取和方法学质量评价,如有分歧通过讨论或根据第 3 位研究人员的意见协商解决。采用 Cochrane 协作网推荐的“风险评估工具”进行偏倚风险评估,其中 RCT 推荐的“风险评估工具”进行偏倚风险评估,RCT 偏倚风险评估内容如下:①作者叙述为随机法;②随机方法正确或(和)采用分配隐藏;③双盲;④结果数据的完整性;⑤选择性报告偏倚;⑥其他偏倚来源。每条标准依研究具体情况按“是(low risk of bias)”,“否(high risk of bias)”和“不清楚(unclear risk of bias)”进行评价。

1.6 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。对二分类变量计算 RR (95%置信区间),对连续性变量计算采用均数差(MD)、加权均数差(WMD) (95%置信区间)。对纳入的研究进行异质性检验,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.1$ 为检验水准。首先分析纳入研究的人群、治疗方法等影响临床异质性因素,对各研究进行亚组分析或敏感性分析;然后采用 χ^2 检验分析亚组内的统计学异质性。若亚组间无异质性($P > 0.10, I^2 \leq 50\%$)采用固定效应模型进行 Meta 分析^[7];若存在异质性($P \leq 0.10, I^2 > 50\%$),则首先分析异质性原因,确定是否能采用随机效应模型进行 Meta 分析^[8]。若研究间存在明显临床异质性,则不进行合并,只对其进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出 658 篇文献,经阅读文题及摘要,排除重复及非临床试验文献,初筛纳入 8 篇。进一步阅读全文,排除干预措施、测量指标等不符合纳入标准的研究。最终纳入 3 个 RCTs^[9-11],全部为英文,其中 1 篇只有会议摘要(与作者未取得联系),全部样本总计 851 例患者。各纳入研究的基本情况见表 1。

2.2 文献质量 本系统评价依据 Cochrane Handbook 风险偏倚评估工具对纳入研究进行风险偏倚评估,纳入研究存在一定程度的偏倚风险。纳入试验中

表 1 开放性胫骨骨折纳入试验的基本情况

Tab. 1 Characteristics of included studies on open tibial fractures

纳入研究	样本量(例)		平均年龄(岁)		性别(男/女)		干预措施	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
Aro 等 ^[9] 2011	139	138	39.5	37.5	113/26	111/27	rhBMP-2 总剂量: 12 mg	SC
Govender 等 ^[10] 2002	6 mg 组: 151 12 mg 组: 149	150	6 mg 组: 37.0 12 mg 组: 33.0	37	6 mg 组: 120/31 12 mg 组: 126/23	118/32	rhBMP-2 总剂量: 6 mg 或 12 mg	SC
McKee 等 ^[11] 2002	62	62	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	rhBMP-7 剂量不清楚	ABG

注: rhBMP, 重组人骨形态发生蛋白; SC, 标准治疗(骨髓内固定针和常规软组织修复); ABG, 自体骨移植

Note: rhBMP, recombinant human bone morphogenetic protein; SC, standard closure (intramedullary nail fixation and routine soft-tissue management); ABG, autologous bone graft

随机分组方法在 2 个研究^[9-10]中有详尽报道,并对盲法及隐蔽分组方法进行了具体描述,而在 McKee 等^[11]的试验中,由于只能获得摘要,故对随机方法、隐蔽分组和盲法等判断有待进一步研究。因此,纳入试验存在选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚等的中度可能性。纳入研究风险评估结果详见表 2。

2.3 研究结果

2.3.1 骨折愈合情况的评价 2 个研究^[9-10]是关于 BMP 和 SC(标准治疗:骨髓内固定针和常规软组织修复)治疗开放性胫骨骨折的随机对照试验,合并分析后,各试验间有统计学异质性($P=0.13, I^2=51%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果提示两组疗效差异无统计学意义 [RR=1.16, 95%CI (0.95, 1.41), $P=0.15$](图 1),表明与对照组相比, BMP 并不能提高开放性胫骨骨折的愈合率。

2.3.2 二次干预发生率的比较分析 BMP 与对照组相比,3 个试验^[9-11]报道了二次干预发生的情况,各研究间无统计学异质性($P=0.14, I^2=45%$),采用固定效应模型。合并后 Meta 分析结果显示两组疗效差异有统计学意义 [RR=0.72, 95%CI (0.58, 0.89), $P=$

0.003](图 2),说明应用 BMP 治疗开放性胫骨骨折可减少二次干预发生情况。

2.3.3 感染发生率的评价 2 个研究^[9-10]报道了骨折治疗后感染的发生情况,各试验间无异质性 ($P=0.42, I^2=0%$),采用固定效应模型。合并后进行 Meta 分析,结果提示两组疗效差异无统计学意义 [RR=1.31, 95%CI(0.94, 1.81), $P=0.11$](图 3),表明与对照组相比, BMP 对治疗开放性胫骨骨折后发生感染的不良反应没有作用。

2.3.4 BMP 治疗开放性胫骨骨折后发生疼痛的评价 2 个研究^[9-10]报道了骨折治疗后发生疼痛的情况,各试验间有异质性($P=0.08, I^2=60%$),采用随机效应模型。合并后进行 Meta 分析,结果提示两组疗效差异无统计学意义 [RR=0.92, 95%CI(0.79, 1.08), $P=0.30$](图 4),表明与对照组相比,应用 BMP 治疗开放性胫骨骨折后发生疼痛的不良反应没有减少。

3 讨论

3.1 结果分析 本研究基于国内外随机对照试验对 BMP 治疗开放性胫骨骨折的疗效进行 Meta 分析。为了避免各研究间异质性的影响,对纳入的试验

表 2 开放性胫骨骨折纳入研究方法学质量评估

Tab.2 Assessment of methodological quality of included studies on open tibial fractures

研究	随机方法	隐蔽分组	盲法	不完整资料	选择性报告偏倚	其他偏倚来源
Aro 等 ^[9] 2011	是(中心电话随机系统)	是	是(双盲)	是	不清楚	不清楚
Govender 等 ^[10] 2002	是(中心电话随机系统)	是	是(单盲)	是	不清楚	不清楚
McKee 等 ^[11] 2002	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚

注:是,表示低度偏倚风险;否,表示高度偏倚风险;不清楚,表示中度偏倚风险

Note: Yes, indicating low risk of bias; No, indicating high risk of bias; Not clear, indicating unclear risk of bias

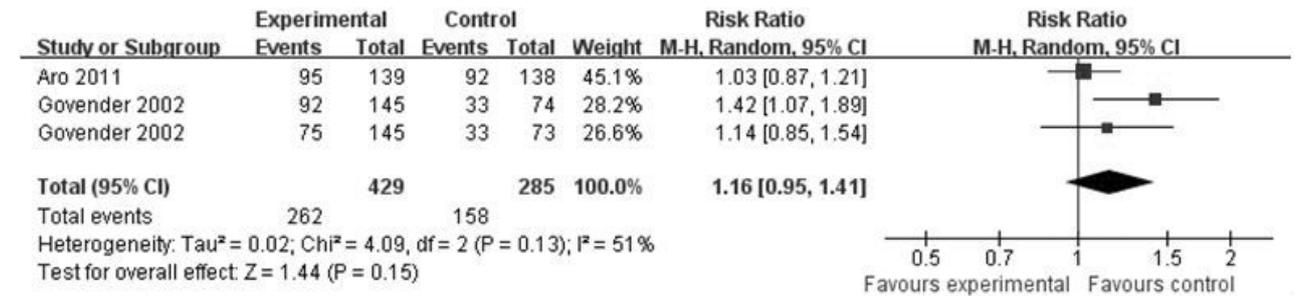


图 1 BMP 和 SC 治疗开放性胫骨骨折的 Meta 分析结果

Fig.1 Meta-analysis forest plot for open tibial fractures between bone morphogenetic protein and standard closure treatment

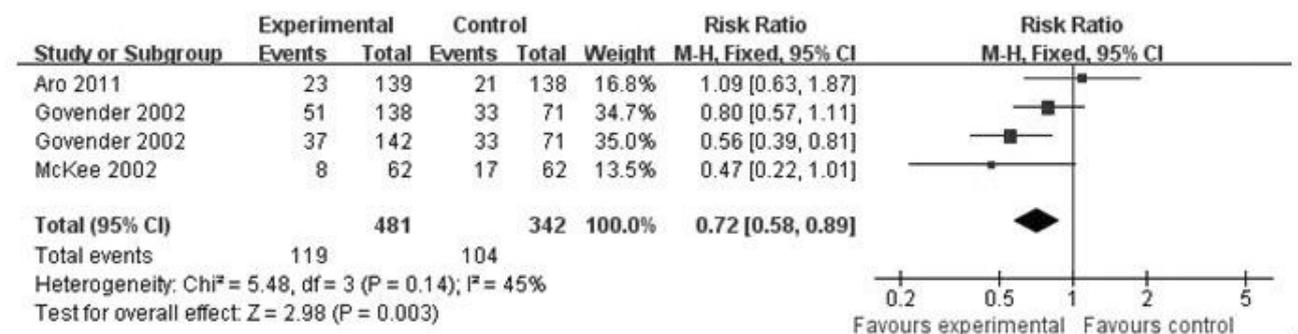


图 2 BMP 治疗开放性胫骨骨折二次干预发生率的 Meta 分析结果

Fig.2 Meta-analysis forest plot for comparison of secondary interventions for open tibial fractures with bone morphogenetic protein treatment

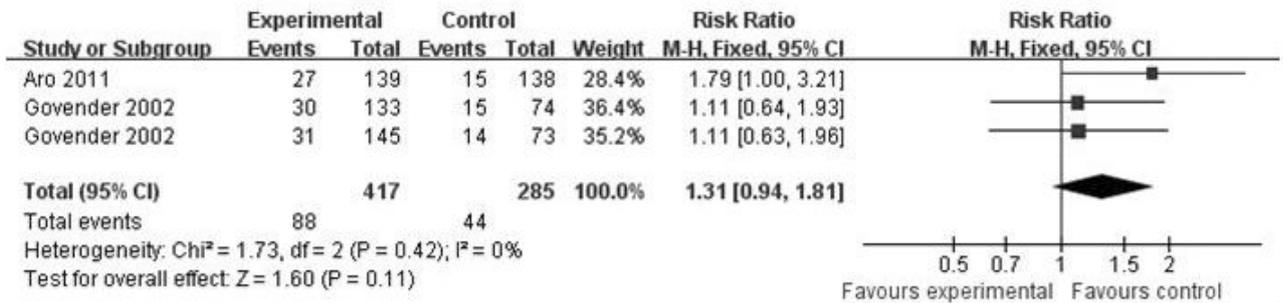


图 3 BMP 治疗开放性胫骨骨折后发生感染的 Meta 分析结果

Fig.3 Meta-analysis forest plot of comparison of the rate of fracture site infection treated with bone morphogenetic protein

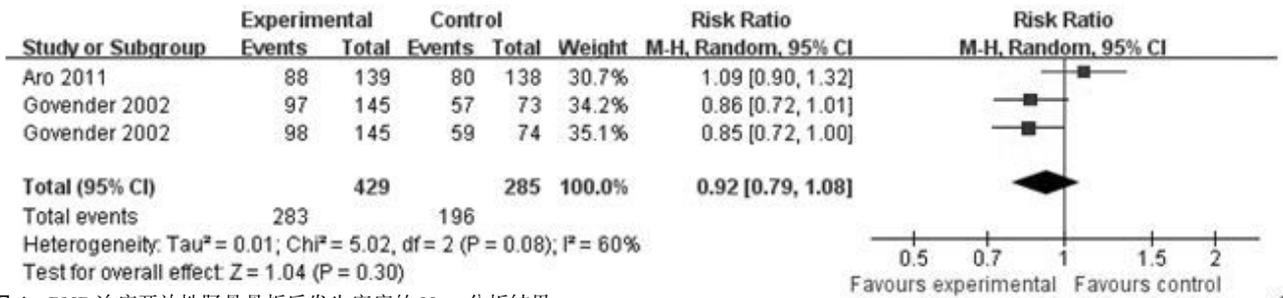


图 4 BMP 治疗开放性胫骨骨折后发生疼痛的 Meta 分析结果

Fig.4 Meta-analysis forest plot of comparison of overall pain for open tibial fractures with bone morphogenetic protein treatment

根据研究情况采用了亚组分析的方法,即对 Govender 等^[10]的研究中 BMP 剂量不同分别进行 Meta 分析。结果显示:与对照组相比,BMP 治疗开放性胫骨骨折并未提高其骨折愈合率,但是可减少二次干预发生情况。在不良事件发生率方面,BMP 对治疗开放性胫骨骨折后发生感染的不良反应没有作用,且发生疼痛的不良事件没有减少。

BMP 家族成员众多,其中 BMP-2 和 BMP-7 对骨创伤及其修复的作用研究得较为深入。骨形态发生蛋白在骨折中如何发挥作用的过程已经被广泛讨论过^[12-14],临床前研究以骨形成过程的细胞级联反应为特征。第一步,骨形态发生蛋白吸引细胞到植入区域,体外研究已经证实骨形态发生蛋白引起骨形成细胞以趋化性移行到局部浓积区域,引起暴露于骨形态发生蛋白的人未分化干细胞进行细胞专一性增殖,骨形态发生蛋白结合干细胞表面的特异性受体引导着它们分化成利于骨骼形成的成骨细胞^[15]。总共有超过 14 种有特征的骨形态发生蛋白,但是,并不是所有的骨形态发生蛋白都具有这种结合能力。Cheng 等^[16]分析这 14 种骨形态发生蛋白,发现骨形态发生蛋白 2、6、9 在诱导干细胞分化成成骨细胞中发挥重要作用,在干细胞向前成骨细胞分化阶段是活跃的,然后骨形态发生蛋白 2、4、7、9 在前成骨细胞向成骨细胞的分化阶段是十分活跃的。

BMP-2 表达于肥大软骨细胞,BMP-7 表达于增殖区软骨细胞^[12]。但在本研究中,BMP 的修复作用未能充分体现,与对照组相比,BMP 治疗开放性胫骨骨折虽然可减少二次干预发生情况,但并未提高

其骨折愈合率。无论如何,需要更多的前瞻性随机临床试验验证其临床效果,同时拓展 BMP 在创伤骨折愈合过程中扮演的重要作用。

成骨细胞形成新骨,机体按照环境和机械应力对新骨进行塑形,因此认识到何时植入 BMP 是重要的^[17]。但对 BMP 的安全性评价则显得更为重要。本次 Meta 分析中,结果提示 BMP 对治疗开放性胫骨骨折后发生感染和疼痛的不良事件和对照组比较无明显差异,表明应用 BMP 治疗开放性胫骨骨折是安全的。当然对于 BMP 治疗骨折的安全性评价还需继续深入研究。

BMP 在临床上应用还存在一些问题^[18-19]:①机体对 BMP 产生的免疫排斥反应和毒副作用;②BMP 可诱导骨双向分化作用,即在成骨的同时也刺激破骨细胞的增生;③BMP 的适应证和禁忌证也不清楚。总之,BMP 的临床应用,希望与挑战并存,解决目前存在的问题,还有赖于进一步对 BMP 进行临床试验研究。

3.2 本研究的局限性 本研究共纳入 3 个研究,研究方法学存在某些不足,3 个均为小样本试验,统计效能有待提高,且随访时间不一致,若有设计完善、实施严密的临床试验和更长期的随访报道发表可能会改变此结果。除此之外,由于各试验手术小组的操作经验不同,手术过程对骨折损伤也有差异,有可能造成了各试验间的临床异质性,这些在对原始文献提取数据的过程中,在某些程度上影响了系统评价结论的论证强度及可靠性。

综上所述,虽然本研究存在一定的局限性,但总

体而言, BMP 和对照组相比治疗开放性胫骨骨折有一定的效果; 虽未提高其骨折愈合率, 但可减少二次干预发生情况; BMP 治疗开放性胫骨骨折后发生感染和疼痛发生的不良事件与对照组无明显差异。由于纳入的研究用药剂量和随访时间尚未统一, 可能存在不同程度的偏倚和混杂因素, 本系统评价得出的结论需要更多大样本、多中心随机对照试验进一步验证。今后的临床研究应严格按照 CONSORT 声明 2010 版^[20]对 RCT 进行全面、客观报道, 提高报道质量。

参考文献

- [1] Bonatus T, Olson SA, Lee S, et al. Nonreamed locking intramedullary nailing for open fractures of the tibia[J]. Clin Orthop Relat Res, 1997, (339): 58-64.
- [2] Gustilo RB, Merkow RL, Templeman D. The management of open fractures[J]. J Bone Joint Surg Am, 1990, 72(2): 299-304.
- [3] Study to Prospectively Evaluate Reamed Intramedullary Nails in Patients with Tibial Fractures Investigators, Bhandari M, Guyatt G, et al. Randomized trial of reamed and unreamed intramedullary nailing of tibial shaft fractures[J]. J Bone Joint Surg Am, 2008, 90(12): 2567-2578.
- [4] Gaebler C, Berger U, Schandelmaier P, et al. Rates and odds ratios for complications in closed and open tibial fractures treated with unreamed, small diameter tibial nails: a multicenter analysis of 467 cases[J]. J Orthop Trauma, 2001, 15(6): 415-423.
- [5] Valdes MA, Thakur NA, Namdari S, et al. Recombinant bone morphogenetic protein-2 in orthopaedic surgery: a review[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2009, 129(12): 1651-1657.
- [6] Einhorn TA, Majeska RJ, Mohaideen A, et al. A single percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates fracture repair[J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85(8): 1425-1435.
- [7] Mak A, Cheung MW, Fu EH, et al. Meta-analysis in medicine: an introduction[J]. Int J Rheum Dis, 2010, 13(2): 101-104.
- [8] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-560.
- [9] Aro HT, Govender S, Patel AD, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2: a randomized trial in open tibial fractures treated with reamed nail fixation[J]. J Bone Joint Surg Am, 2011, 93(9): 801-808.
- [10] Govender S, Csimma C, Genant HK, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients[J]. J Bone Joint Surg Am, 2002, 84(12): 2123-2134.
- [11] McKee MD, Schemitsch EH, Waddell JP, et al. The effect of human recombinant bone morphogenetic protein (rhBMP-7) on the healing of open tibial shaft fractures: results of a multi-center, prospective, randomized clinical trial[C/OL]. Proceedings of the 18th Annual Meeting of the Orthopaedic Trauma Association, 2002. <http://www.hwb.org/ota/am/ota02/otapa/OTA02745.htm>.
- [12] Kang Q, Sun MH, Cheng H, et al. Characterization of the distinct orthotopic bone-forming activity of 14 BMPs using recombinant adenovirus-mediated gene delivery[J]. Gene Ther, 2004, 11(17): 1312-1320.
- [13] Kloen P, Lauzier D, Hamdy RC. Co-expression of BMPs and BMP-inhibitors in human fractures and non-unions[J]. Bone, 2012, 51(1): 59-68.
- [14] Yu YY, Lieu S, Lu C, et al. Immunolocalization of BMPs, BMP antagonists, receptors, and effectors during fracture repair[J]. Bone, 2010, 46(3): 841-851.
- [15] Akino K, Mineta T, Fukui M, et al. Bone morphogenetic protein-2 regulates proliferation of human mesenchymal stem cells[J]. Wound Repair Regen, 2003, 11(5): 354-360.
- [16] Cheng H, Jiang W, Phillips FM, et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs) [J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85(8): 1544-1552.
- [17] Starman JS, Bosse MJ, Cates CA, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 use in the off-label treatment of nonunions and acute fractures: a retrospective review[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(3): 676-681.
- [18] Nauth A, Ristiniemi J, McKee MD, et al. Bone morphogenetic proteins in open fractures: past, present, and future[J]. Injury, 2009, 40(Suppl 3): S27-31.
- [19] Nordsletten L. Recent developments in the use of bone morphogenetic protein in orthopaedic trauma surgery[J]. Curr Med Res Opin, 2006, 22(Suppl 1): S13-723.
- [20] Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. Int J Surg, 2011, 9(8): 672-677.

(收稿日期: 2012-05-23 本文编辑: 连智华)