

# PDGF促进骨折愈合的研究进展

王亚楠<sup>1</sup>, 曹志强<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

Email: \*c13938738703@163.com

收稿日期: 2021年4月25日; 录用日期: 2021年5月8日; 发布日期: 2021年5月28日

## 摘要

骨折的愈合问题是骨科医师长久以来关心的问题, 骨折愈合是骨组织完全性再生的过程, 各种细胞因子在不同的骨折愈合阶段发挥不同的作用; 随着外科学技术的不断成熟与完善, 目前仍有约10%的骨折病人存在骨折不愈合或延迟愈合的情况。近年来, 有相关研究表明, 血小板衍生生长因子(PDGF)对于骨折不愈合或延迟愈合病人有着良好的促进骨折愈合作用。PDGF作为一种有效的有丝分裂原, 对包括成骨系细胞在内的多种间充质细胞有刺激作用。对于PDGF的进一步研究, 能够对临床骨折患者提供新的更优的选择。本文就PDGF促进骨折愈合机制以及研究进展作一综述。

## 关键词

PDGF, 骨折愈合

# Research Progress of PDGF in Promoting Fracture Healing

Yanan Wang<sup>1</sup>, Zhiqiang Cao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Email: \*c13938738703@163.com

Received: Apr. 25<sup>th</sup>, 2021; accepted: May 8<sup>th</sup>, 2021; published: May 28<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Fracture healing is a process of complete regeneration of bone tissue. Various cytokines play dif-

\*通讯作者。

文章引用: 王亚楠, 曹志强. PDGF 促进骨折愈合的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(5): 2381-2386.

DOI: 10.12677/acm.2021.115342

ferent roles in different stages of fracture healing. With the continuous maturity and improvement of surgical technology, about 10% of fracture patients still have nonunion or delayed union. In recent years, related studies have shown that platelet-derived growth factor (PDGF) has a good effect on promoting fracture healing in patients with nonunion or delayed union. As an effective mitogen, PDGF can stimulate a variety of mesenchymal cells including osteoblasts. The further study of PDGF can provide a new and better choice for clinical fracture patients. This article reviews the mechanism and research progress of PDGF in promoting fracture healing.

## Keywords

PDGF, Fracture Healing

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着现代交通工具的发展以及人口老龄化问题日趋严重, 骨折的发生率也随之水涨船高。暴力创伤及老龄骨质疏松造成的骨丢失和结构损伤会导致骨骼脆弱, 表现为骨量低、骨几何形状变化、微结构改变及材料性能缺陷[1]。Ensrud K. E. [2]在一项流行病学研究中表明美国每年骨折的病例超过 200 万, 占全年医疗保健费用近 200 亿美元。其中约有 10% 的患者后期出现骨折不愈合或者延迟愈合的情况, 这不仅对患者及家属心理造成负担, 二次手术带来的经济问题也不容小觑, 更有甚者严重影响患者生存质量。

## 2. PDGF 结构及机制

### 2.1. PDGF 结构

血小板来源的生长因子(PDGF)是成纤维细胞、平滑肌细胞和其他细胞的主要有丝分裂原。最初, PDGF 被确定为全血清的一种成分, 在无细胞血浆来源的血清中是不存在的, 随后从人类血小板中纯化出 PDGF。近二十年来, 已知的 PDGF 多肽只有两种, 即 PDGF-a 和 PDGF-b, 这与 VEGF 家族形成了对比, 在过去的几年中, VEGF 家族扩大到 5 个成员, 即 VEGF-a, VEGF-b, VEGF-c, VEGF-d 和胎盘生长因子(PIGF), 但最近发现了 PDGF-c 和 PDGF-d 这两个新的 PDGF, 形成了一个单独的 PDGF 亚家族[3][4][5]。PDGF 可以与其他生物因子协同作用, 共同刺激骨组织再生[6]。

### 2.2. 作用机制

PDGFR/PDGF 系统包括 2 个受体(PDGFRa 和 PDGFRb)和 4 个配体(PDGF-a、B、C 和 D), 这些受体是具有胞外配体结合结构域的质膜跨越蛋白, 其中包括 5 个类免疫球蛋白结构域、一个单一跨膜结构域、一个调控近膜结构域和一个胞内催化结构域[7]。PDGF 异构体通过结合并激活两个结构相关的蛋白酪氨酸激酶受体(a 受体和 b 受体)来发挥其细胞效应。PDGF 受体的激活不仅能刺激细胞生长, 还能改变细胞形态和活性。两种 PDGF 受体在细胞中可以单独表达, 也可以一起表达。另一方面, 血小板衍生的生长因子也抑制细胞间的间隙连接通讯, 发挥抗凋亡作用[8]。

### 3. PDGF 促进骨折愈合机制

#### 3.1. PDGF 提高骨折区域骨传导能力

血小板来源的生长因子(PDGF)已被报道可以刺激骨折愈合。多项研究表明, PDGF 在激活成骨细胞或骨祖细胞中发挥关键作用, 但其机制尚不清楚[9]。骨折的修复始于骨折区域的出血, 伴随炎症反应, 膜内成骨及软骨成骨, 趋化不同生长因子, 促进骨折区各种细胞增殖。范志勇[10]等人通过培养 SD 大鼠, 观察富含血小板血浆(PRP)对其颅骨成骨细胞增殖的影响, 表明了骨折修复过程中 PDGF 趋化有成骨能力的细胞向骨折区转移, 大大提高骨传导力, 从而更有效提高骨折的修复和新生。

#### 3.2. PDGF 促进骨折区血管再生

血管再生主要通过内皮细胞形成毛细血管从现有血管向骨折断端延伸而成。血管的再生与重建是骨折愈合中骨形成和修复的基本过程之一, 前期的血管再生与重建对骨折愈合至关重要。血管生成反应通过传递免疫细胞, 清除碎片, 并为组织再生提供营养[11]。最近一项研究表明, 一种特殊的血管亚型, CD31 和内核蛋白(CD31hiEmcnhi), 对血管生成和成骨具有积极作用。Xie H [12]等人报道了破骨前细胞分泌的血小板衍生生长因子-bb (PDGF-BB)在骨建模和骨重塑过程中诱导 CD31hiEmcnhi 血管的形成, 从而促进小鼠骨形成。CD31hiEmcnhi 血管是一种特殊的血管亚型, 可以促进血管生成和成骨。然而, 在连接成骨过程中, 血管生成的细胞和分子调控仍然是不清楚的。局部充足的血供通过输送营养物质、氧气、矿物质和代谢废物对维持成骨基质的合成和矿化极其重要。皮质骨被毛细血管包围, 毛细血管与连接骨膜和骨内膜的纵向哈弗氏管和横向沃克曼管网络相互作用。在与生长相关的建模过程中, 内皮细胞侵入生长板区域的软骨, 形成营养供应的血管通道, 并作为新骨形成的支架[13]。

#### 3.3. PDGF 调节骨细胞代谢

PDGF 在成骨细胞或成骨细胞激活中起着至关重要的作用, 尽管其潜在机制尚不清楚。Wu Y 等人[9]通过 PDGF 和 G 蛋白偶联受体激酶相互作用蛋白 1 (GIT1)在 PDGF 刺激和 GIT1 小干扰 RNA 转染下, 对大鼠颅骨分离成骨细胞增殖和凋亡的影响的研究。表明了 PDGF 能迅速刺激成骨细胞 GTI1 的表达, 增加成骨细胞的增殖, 抑制细胞凋亡。多项研究发现研究发现, G 蛋白偶联受体激酶相互作用-1 (GIT1)被 PDGF 激活, 并被描述为骨代谢的重要因素。其他相关研究也表明 PDGF 能够刺激成骨细胞和软骨细胞的 DNA 复制和蛋白质合成, 促进 G0/G1 期阻滞的成骨细胞进入 S 期, 诱导成骨细胞的细胞分裂和增殖 [14]。

#### 3.4. PDGF 与其他生长因子共同作用促进骨折愈合

骨形态发生蛋白(bonemorphogenetic protein-2, BMP-2)是目前最肯定的具有诱导成骨作用的生长因子, 在修复骨缺损及愈合中效果显著[15]。BMP 是转化生长因子  $\beta$  超家族中的一组多功能细胞因子, 应彬彬等人[16]也通过对兔下颌骨牵张成骨实验动物模型研究表明 BMP 可能在牵张成骨过程的早期发挥重要作用, 使未分化间充质细胞向骨细胞系分化, 促进骨折修复。Wang X 等人[17]研究表明在体外, 骨膜衍生祖细胞对 PDGF 有高度的反应, 然而, PDGF 通过抑制典型的 BMP2/Smad 通路和下游靶基因的表达而阻断 BMP2 诱导的成骨。故而 BMP2 和 PDGF 在骨折愈合的不同阶段可能起着不同的作用。由 PDGF 促进的骨膜祖细胞的募集和增殖, 可能是 BMP2 诱导的后续成骨分化所必需的。PDGF 调节 BMP2 诱导共同促进骨膜祖细胞成骨作用。骨愈合还依赖于成骨细胞分泌的血管内皮生长因子(VEGF)的促血管生成作用。Rui Z E 等人[18]研究表明了 PDGF 刺激后成骨细胞 VEGFmRNA 表达均显著增加, VEGF 是骨折愈合的主要调节因子。促进血管生成促进骨愈合, 而 VEGF 通过刺激内皮细胞分泌多种骨代谢因子, 包括

内皮素-I 和胰岛素样生长因子-I 间接诱导成骨细胞增殖、迁移和分化)。血管化通过 VEGF 促进软骨吸收、骨化和骨膜下骨形成。研究了胰岛素样生长因子(IGF-I)和/或血小板衍生生长因子(PDGF)对雄性大鼠成骨细胞相关标记物基因表达的个体和联合作用, IGF-I 比 PDGF 在旧骨中更好地刺激成骨细胞标记表达, 两者协同作用影响成骨细胞标记物的表达, 在骨折愈合过程中发挥至关重要的作用。

## 4. PDGF 促进骨折愈合的临床与实验研究

### 4.1. PDGF 促进骨折愈合的基础研究

陈建廷等人[19]从胎鼠颅骨分离、培养成骨细胞, 观察 PDGF 对成骨细胞 DNA 合成及细胞周期的影响; 通过流式细胞仪以及透射电镜观察发现实验组中 PDGF 对培养 24 小时的成骨细胞 S 期的 DNA 含量较对照组明显增高(17.7%), 实验组细胞内线粒体更丰富, 粗面内质网增多从而证明了 PDGF 通过刺激 DNA 合成, 促进成骨细胞的分裂、增殖。ANDREW, J.等[20]研究了 16 例伤后不同时间正常骨折愈合的活检材料, 采用免疫组织化学方法对标本中 PDGF 进行了检测, 并对 PDGFA 和 B 链进行了原位杂交, 证明了骨折愈合过程中, PDGFA 链基因在较长时间内被成骨细胞、软骨细胞、破骨细胞中的内皮细胞和 Mese~hchymal 细胞等多中细胞中表达, 从而在骨折愈合过程中发挥重要作用。Tanaka, H. [21]等人建立成年大鼠骨髓模型后, PDGF 和/或 IGF-I 在骨髓消融后 5 天直接注入右侧股骨, 用点印迹分析方法分析了相对 mRNA 含量。在未受伤的股骨中, 成骨细胞标记物的 mRNA 水平很低(数据未显示), 但骨髓消融显著增强了活性, 调节骨细胞代谢。李菊根等人[22]通过酶消化分段收集法分离培养出人成骨细胞, 利用 MTT 法检测成骨细胞产生甲贍结晶的含量, 观察成骨细胞的增殖能力和生长情况, 证明了 PDGF-BB 可以刺激成骨细胞的增殖, 且与 IGF-II 联合应用对成骨细胞的增殖有协同作用。Mitlak BH [23]通过系统地严重缺乏雌激素的大鼠静脉注射 PDGF, 组织形态学分析表明, PDGF 治疗可增加成骨细胞数量和成骨细胞周长, 而破骨细胞估计值无一致变化。

### 4.2. PDGF 促进骨折愈合的临床试验

关于 PDGF 对骨折患者的愈合过程影响的研究相对较少, 且质量较低。马庆宏等[24]选择单纯四肢长管状骨折患者 25 例以及合并脑外伤四肢长管状骨折患者 25 例分别于伤后 3 天和 10 天抽取静脉血 ELISA 测定血清中血管内皮生长因子及血小板衍生生长因子含量。证明了血管内皮生长因子及血小板衍生生长因子在骨折后持续升高, 在骨折愈合中发挥重要作用。Graham S 等人[25]利用医学搜索引擎 MEDLINE/OVID (1950 年至 2008 年 3 月)和 EMBASE (1980 年至 2008 年 3 月)数据库系统地收集体外和体内证据表明, PDGF-BB 以及在较小程度上 PDGF-AA 可能在治疗人类骨质疏松症和骨愈合方面有潜在的治疗用途。迄今为止, PDGF 促进骨折愈合仍缺乏大样本、高质量的临床试验。

## 5. PDGF 临床应用前景以及遇到的问题

PDGF 对于临床上用于治疗骨折患者仍有许多问题待解决。由于单纯应用 PDGF 在体内半衰期短, 无法长时间保持有效的活性, 而骨折的治疗需大剂量、长期持续注射, 这大大限制了 PDGF 的临床应用。PDGF 通过促进骨折断端的血管再生, 调节成骨细胞和破骨细胞的代谢等方面加速骨折愈合。但目前 PDGF 促进骨折愈合仍缺乏可信的临床证据, 仍需要进一步的多中心、大样本的临床试验证实 PDGF 促进骨折愈合的临床效果与作用机制。目前, 临床上仍有 5%~10%的骨折患者存在骨愈合不良或骨不连, 应用安全有效、非手术方式促进骨折愈合、治疗骨不连是骨科研究的重要课题之一。局部应用 PDGF 制剂具有安全高效、方便直接、不良反应小等优点, 关于 PDGF 的进一步研究和应用, 可能会为骨不连的治疗提供一个可行的、无创的解决方案。

## 参考文献

- [1] Friedman, S.M. and Mendelson, D.A. (2014) Epidemiology of Fragility Fractures. *Clinics in Geriatric Medicine*, **30**, 175-181. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.01.001>
- [2] Ensrud, K.E. (2013) Epidemiology of Fracture Risk with Advancing Age. *Journals of Gerontology*, **68**, 1236-1242. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt092>
- [3] Reigstad, L.J., Varhaug, J.E. and Lillehaug, J.R. (2010) Structural and Functional Specificities of PDGF-C and PDGF-D, the Novel Members of the Platelet-Derived Growth Factors Family. *FEBS Journal*, **272**, 5723-5741. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04989.x>
- [4] Betsholtz, C., Karlsson, L. and Lindahl, P. (2001) Developmental Roles of Platelet-Derived Growth Factors. *Bioessays*, **23**, 494-507. <https://doi.org/10.1002/bies.1069>
- [5] Westermarck, B. (1995) Platelet-Derived Growth Factor. A Growth Factor of Great Physiopathological Importance. *Lakartidningen*, **92**, 2397-2401.
- [6] 韩爽, 杨学文. 牵张成骨中生长因子的研究进展[J]. 口腔医学研究, 2014, 30(4): 378-380.
- [7] Jones, A.V. and Cross, N.C.P. (2004) Oncogenic Protein Tyrosine Kinases: Oncogenic Derivatives of Platelet-Derived Growth Factor Receptors. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, **61**, 2912-2923. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4272-z>
- [8] Heldin, C.H. and Westermarck, B. (1999) Mechanism of Action and *in Vivo* Role of Platelet-Derived Growth Factor. *Physiological Reviews*, **79**, 1283-1316. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1283>
- [9] Wu, Y., Zhang, Y., Yin, Q., *et al.* (2014) Platelet-Derived Growth Factor Promotes Osteoblast Proliferation by Activating G-Protein-Coupled Receptor Kinase Interactor-1. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 1349-1354. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2374>
- [10] Fan, Z.Y., Zhang, Y.Z., Ma, W., *et al.* (2007) Effect of Platelet-Rich Plasma on the Proliferation and Differentiation of Cranial Osteoblasts from Neonate Rats. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*.
- [11] Bodnar, R.J. (2015) Chemokine Regulation of Angiogenesis during Wound Healing. *Advances in Wound Care*, **4**, 641-650. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0594>
- [12] Xie, H., Cui, Z., *et al.* (2014) PDGF-BB Secreted by Preosteoclasts Induces Angiogenesis during Coupling with Osteogenesis. *Nature Medicine*, **20**, 1270-1278. <https://doi.org/10.1038/nm.3668>
- [13] Chim, S.M., Tickner, J., Chow, S.T., *et al.* (2013) Angiogenic Factors in Bone Local Environment. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **24**, 297-310. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2013.03.008>
- [14] Zhao, G., Zhang, L., Liu, Y., *et al.* (2016) Effects of Platelet-Derived Growth Factor on Chondrocyte Proliferation, Migration and Apoptosis via Regulation of GIT1 Expression. *Molecular Medicine Reports*, **14**, 897-903. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5291>
- [15] 廖庆庆, 曾剑玉. 神经生长因子对骨髓基质细胞成骨作用影响的研究进展[J]. 现代口腔医学杂志, 2013(4): 231-235.
- [16] 应彬彬, 胡静, 邹淑娟, 等. BMP 和 PDGF 在兔下颌牵张后新骨组织中的时空表达[J]. 现代口腔医学杂志, 2003, 17(5): 392-394.
- [17] Wang, X., Matthews, B.G., Yu, J., *et al.* (2019) PDGF Modulates BMP2-Induced Osteogenesis in Periosteal Progenitor Cells. *JBMR Plus*, **3**, e10127. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10127>
- [18] Rui, Z.E., Xiang, L.I., Fan, J., *et al.* (2012) GIT1Y321 Phosphorylation Is Required for ERK1/2- and PDGF-Dependent VEGF Secretion from Osteoblasts to Promote Angiogenesis and Bone Healing. *International Journal of Molecular Medicine*, **30**, 819-825. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1058>
- [19] 陈建庭, 李菊根, 金大地. 血小板衍生生长因子促进成骨细胞 DNA 合成的实验研究[J]. 中华外科杂志, 1999, 37(7): 409-411.
- [20] Andrew, J. (1995) Platelet-Derived Growth Factor Expression in Normally Healing Human Fractures. *Bone*, **16**, 455-460. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)90191-4](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)90191-4)
- [21] Tanaka, H. (2002) Effect of IGF-I and PDGF Administered *in Vivo* on the Expression of Osteoblast-Related Genes in Old Rats. *Journal of Endocrinology*, **174**, 63-70. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1740063>
- [22] 李菊根, 陈建庭, 金大地. 血小板源性生长因子对成骨细胞作用影响的实验研究[J]. 现代医院, 2008(4): 9-10.
- [23] Mitlak, B.H., Finkelman, R.D., Hill, E.L., *et al.* (1996) The Effect of Systemically Administered PDGF-BB on the Rodent Skeleton. *Journal of Bone & Mineral Research*, **11**, 238-247.
- [24] 马庆宏, 邱昊, 周信, 等. VEGF、PDGF 在合并脑外伤肢体骨折患者血清中含量分析的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(21): 3155-3156.

- [25] Graham, S., Leonidou, A., Lester, M., *et al.* (2009) Investigating the Role of PDGF as a Potential Drug Therapy in Bone Formation and Fracture Healing. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **18**, 1633-1654.  
<https://doi.org/10.1517/13543780903241607>