

· 论 著 ·

不同麻醉镇痛方式对胫骨骨折内固定患者血清碱性成纤维细胞生长因子的影响

燕欣荣¹, 马智聪²

1. 山西医科大学麻醉学院, 山西 太原 030001;

2. 山西医科大学第二医院麻醉科, 山西 太原 030001

摘要: **目的** 研究不同麻醉镇痛方式对胫骨骨折患者血清碱性成纤维细胞生长因子的影响。**方法** 选山西医科大学附属第二临床医学院 2019 年 2 月至 2020 年 2 月间胫骨骨折的 80 例患者进行研究,依麻醉方法分为全麻组和腰硬组,每组 40 例。测定麻醉前(T0)、术后即刻(T1)、术后 24 h(T2)及 72 h(T3)外周静脉血中碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平,并记录对应的生命体征,观察不良反应,一年后电话回访,对比分析两组患者 T0~T3 时心率(HR)、平均动脉压(MAP)、血氧饱和度(SpO₂)、血清 bFGF 水平及术后视觉模拟评分法(VAS)评分。**结果** 在 T1、T2 和 T3 时,腰硬组患者血清 bFGF 水平均高于全麻组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者在各个时间点的血清 bFGF 水平呈先下降后上升的趋势,且腰硬组的上升幅度大于全麻组,此变化趋势有统计学意义($P<0.01$);两组患者在 T0、T2 及 T3 时血清 bFGF 水平均高于 T1,差异有统计学意义($P<0.05$);在术后 2 h 时,腰硬组患者 VAS 评分低于全麻组,差异有统计学意义($P<0.01$);两组患者预后情况相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 与全身麻醉相比,在胫骨骨折手术时应用椎管内麻醉及硬膜外镇痛可以为患者提供良好的术后镇痛,同时可以使术后早期血清 bFGF 水平更高,有利于患者骨折愈合。

关键词: 腰硬联合麻醉; 椎管内麻醉; 碱性成纤维细胞生长因子; 视觉模拟评分法

中图分类号: R614 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)10-1319-05

Influences of different anesthesia and analgesia methods on serum basic fibroblast growth factor in patients with internal fixation of tibial fracture

YAN Xin-rong*, MA Zhi-cong

* College of Anesthesiology, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: MA Zhi-cong, E-mail: 1290612115@qq.com

Abstract: Objective To study the effects of different anesthesia and analgesia methods on serum basic fibroblast growth factor (bFGF) in patients with tibial fracture. **Methods** Eighty patients with tibial fracture operated from February 2019 to February 2020 in Second Hospital of Shanxi Medical University were selected and divided into general anesthesia group and spinal-epidural anesthesia group ($n=40$, each). The levels of bFGF in peripheral venous blood were measured before anesthesia (T0), immediately after operation (T1), 24 hours (T2) and 72 hours (T3) after operation, and the changes of vital signs and adverse reactions were simultaneously observed. The heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), blood oxygen saturation (SpO₂), serum bFGF levels at T0~T3 and postoperative visual analogue scale (VAS) scores were analyzed and compared between two groups. **Results** At T1, T2 and T3, serum bFGF level in spinal-epidural anesthesia group was significantly higher than those in general anesthesia group ($P<0.05$). The serum bFGF level showed the trend of first decrease and then increase at each time point in two groups and increased statistically in spinal-epidural anesthesia compared with general anesthesia group ($P<0.01$). The serum bFGF level at T0, T2 and T3 was significantly higher than that at T1 in two groups ($P<0.05$). At 2 hours after operation, VAS score in spinal-epidural anesthesia group was statistically lower than that in general anesthesia group ($P<0.01$). There was

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.10.005

基金项目: 山西省自然科学基金 (201901D111368)

通信作者: 马智聪, E-mail: 1290612115@qq.com

significant difference in the physical condition between two groups during postoperative follow-up period ($P < 0.05$).

Conclusion Compared with general anesthesia, intraspinal anesthesia and epidural analgesia can provide superior postoperative analgesia for patients undergoing tibial fracture surgery, and can increase serum bFGF level in the early postoperative period, which is conducive to the recovery of the patients.

Keywords: Spinal-epidural anesthesia; Intraspinal anesthesia; Basic fibroblast growth factor; Visual analogue scale

Fund program: Natural Science Foundation of Shanxi Province (201901D111368)

下肢骨折在临床中十分常见,据流行病学调查发现,中国创伤骨折人数逐年递增,其中股骨及胫骨占比最大^[1]。随着生物医学工程的发展,外科技术进步,骨折完全愈合比率有所提高,但回顾研究分析骨不连发生达 12%^[2],故骨不连或延期愈合仍是临床上面临的巨大挑战,骨折愈合需要多种干细胞、激素、生长因子及细胞因子等的参与^[3],有研究表明,骨不连与局部骨生长因子的表达量降低有关^[4]。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)作为骨生长因子中的一种,在骨折愈合过程中起重要作用^[5-6]。目前,全身麻醉与椎管内麻醉是下肢骨折手术最常用的麻醉方式,不同麻醉镇痛方式使机体对手术刺激产生不同反应,良好的麻醉及镇痛可有效降低机体对手术疼痛的应激反应,对患者的术后愈合起重要作用^[7-8]。本研究拟从骨生长因子方面探讨不同麻醉镇痛对胫骨干骨折的影响,以寻找适合的麻醉镇痛方式,为临床麻醉方案选择提供新证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取山西医科大学附属第二临床医学院 2019 年 2 月至 2020 年 2 月间胫骨骨折共 80 例患者进行研究。研究纳入的所有患者及其家属均自愿加入研究,签署同意书,同时该研究经本院医学伦理委员会批准同意(2019044)。依麻醉方法分为全麻组与腰硬组,每组 40 例。纳入标准:确诊单侧胫骨干骨折(不伴腓骨骨折);均在入院后 1 周内接受骨折切开复位钢板内固定手术;年龄 < 60 岁;ASA 分级 I、II 级;无麻醉药品过敏史;手术时间在 3 h 左右。排除标准:有其他系统严重合并症;凝血功能有严重障碍;病理性骨折;代谢性骨病。退出标准:术中出现严重未预测事件(如血管破裂大出血);术中改变麻醉或手术方式;术中采用含 bFGF 的生物材料。

1.2 麻醉方法 患者入手术室后,常规开放补液通路并吸氧,连接监护。(1)全麻组患者静脉诱导:咪达唑仑 0.05 mg/kg,舒芬太尼 0.3~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,丙泊酚 2.0~2.5 mg/kg,罗库溴铵 0.6 mg/kg,气管导管插管后行容量控制机械通气;麻醉维持采用:丙泊酚微量

泵注 4~12 mg/(kg·h)和瑞芬太尼微量泵注 0.05~0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,按需要给予追加舒芬太尼及罗库溴铵,根据患者生命体征调整用药,必要时使用血管活性药物。术毕连接静脉自控镇痛泵(PCIA),配方:100 μg 舒芬太尼+40 mg 甲氧氯普胺+0.9%氯化钠注射液至 100 ml,基础速率为 2 ml/h,负荷量为 0.5 ml,锁定时间为 15 min,使用时间为 48 h,患者按需增加按压次数。(2)腰硬组嘱患者侧卧位,经 L₂₋₃椎间隙垂直入路或侧入路穿刺,蛛网膜下腔用药为罗哌卡因重比重液(1%盐酸罗哌卡因 2 ml+10%葡萄糖 1 ml),实际入量根据患者一般情况和手术需要确定,控制阻滞平面在 T₁₀₋₁₂,向头侧置入 3 cm 硬膜外管,手术中根据需求间断追加 0.5%罗哌卡因,据需要给予血管活性药物,按需要给予右美托咪啶镇静。术毕接硬膜外镇痛泵(PCEA),配方:400 mg 罗哌卡因+0.9%氯化钠注射液至 300 ml,基础速率为 5 ml/h,负荷量为 2 ml,锁定时间为 20 min,使用时间为 48 h,患者按需增加按压次数。

1.3 观察指标 (1)主要观察指标:于麻醉前(T₀)、术毕即刻(T₁)、术后 24 h(T₂)以及术后 72 h(T₃)四个时间点采外周静脉血 5 ml,静置 30 min,经离心后留取血清,保存于-70℃。采用 ELISA 法测定血清 bFGF 水平。(2)次要观察指标:记录 T₀~T₃时的心率(HR)、平均动脉压(MAP)及脉搏血氧饱和度(SpO₂)。于术前、手术结束后 2、24、72 h 对患者分别行视觉模拟疼痛评分(VAS)。记录麻醉相关不良反应。1 年后电话随访,询问术后 1 年内是否有骨折延迟愈合或骨不连。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计量资料使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多时点两组间比较采用两因素重复测量数据的方差分析及多重比较的 LSD-*t* 检验;计数资料采用例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验,不满足 χ^2 检验条件的使用 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha = 0.05$,双侧检验。

2 结果

2.1 一般情况 两组患者均顺利完成手术,术中无

特殊情况、无中途退出的患者。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 生命体征 T0和T3时,两组患者MAP、HR及SpO₂相比差异无统计学意义($P>0.05$)。在T1与T2时,腰硬组HR与MAP高于全麻组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者SpO₂仅在T2时差异有统计学意义($P<0.05$)。全麻组有2例心动过缓,给予阿托品处理。见表2。

2.3 血清bFGF水平 T0时两组患者血清bFGF水平差异无统计学意义($P>0.05$);在T1、T2和T3时,腰硬组患者血清bFGF水平均高于全麻组,差异有统计学意义($P<0.05$);根据两组不同时刻的血清bFGF水平重复测量数据的方差分析结果可知,两组患者在各个时间点的血清bFGF水平呈先下降后上升的趋势,且腰硬组的上升幅度大于全麻组,此变化趋势有统计学意义($P<0.01$),见图1。且由数据多重比较结果可得,两组患者T1时bFGF水平均较T0时降低

($P<0.05$),T2和T3时bFGF水平均较T1时升高($P<0.05$),T3时bFGF水平均较T2时升高($P<0.05$),差异均有统计学意义;腰硬组T2和T3时bFGF水平均高于全麻组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者VAS评分、住院时间、麻醉不良反应及骨折预后 两组患者术后24h及术后72hVAS评分相比,差异无统计学意义($P>0.05$);在术前、术后2h时,腰硬组患者VAS评分低于全麻组($P<0.01$);与全麻组相比,腰硬组患者总住院时间较短,差异有统计学意义($P<0.01$)。麻醉不良反应:全麻组术后恶心呕吐8例,术后肺部感染2例,术中止血带反应4例;腰硬组术后恶心呕吐3例,术后尿潴留1例,术中止血带反应1例;腰硬组麻醉不良反应率低于全麻组($P<0.05$)。术后1年电话随访骨折愈合情况,腰硬组骨不连或骨折不愈合发生率较全麻组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表1 两组患者一般资料比较 ($n=40, \bar{x}\pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	ASA I / II级(例)	骨折AO分型(A/B/C型,例)	BMI	手术时间(min)	止血带时间(min)
全麻组	21/19	41.15±12.45	21/19	5/12/23	22.92±2.49	116.08±17.68	104.95±13.32
腰硬组	20/20	39.88±13.83	22/18	9/10/21	22.48±2.51	121.58±18.29	103.38±15.95
χ^2/t 值	0.050	0.433	0.050	1.416	0.783	1.367	0.478
P 值	0.823	0.666	0.832	0.493	0.436	0.175	0.633

表2 两组患者MAP、HR及SpO₂的比较 ($n=40, \bar{x}\pm s$)

指标	组别	T0	T1	T2	T3
MAP(mm Hg)	全麻组	85.93±8.17	86.53±5.56	87.68±8.06	91.30±8.52
	腰硬组	88.38±7.85	90.18±7.00 ^a	93.15±8.16 ^a	93.85±8.87
	F 值		$F_{组间}=16.248, F_{时间}=7.416, F_{组间\cdot时间}=0.643$		
	P 值		$P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001, P_{组间\cdot时间}=0.588$		
HR(次/min)	全麻组	81.98±14.48	76.70±6.07	73.45±7.54	81.45±8.57
	腰硬组	82.45±12.71	82.23±8.52 ^a	81.63±8.05 ^a	82.05±6.51
	F 值		$F_{组间}=12.164, F_{时间}=4.184, F_{组间\cdot时间}=3.222$		
	P 值		$P_{组间}=0.001, P_{时间}=0.006, P_{组间\cdot时间}=0.023$		
SpO ₂ (%)	全麻组	96.10±4.34	99.40±0.50	95.70±1.54	95.80±1.14
	腰硬组	97.25±2.05	99.55±0.50	96.80±1.74 ^a	95.90±1.46
	F 值		$F_{组间}=7.609, F_{时间}=52.597, F_{组间\cdot时间}=1.627$		
	P 值		$P_{组间}=0.006, P_{时间}<0.001, P_{组间\cdot时间}=0.183$		

注:与全麻组比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组患者血清bFGF水平比较 ($n=40, \text{pg/ml}, \bar{x}\pm s$)

组别	T0	T1	T2	T3
全麻组	30.77± 9.89	23.98±9.74 ^a	28.17±10.33 ^b	32.35±11.81 ^{bc}
腰硬组	32.70±10.08	27.82±6.84 ^{ad}	34.28± 9.11 ^{bd}	40.71± 9.55 ^{abcd}
F 值		$F_{组间}=21.512, F_{时间}=15.879, F_{组间\cdot时间}=1.635$		
P 值		$P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001, P_{组间\cdot时间}=0.184$		

注:与T0比较,^a $P<0.05$;与T1比较,^b $P<0.05$;与T2比较,^c $P<0.05$;与全麻组比较,^d $P<0.05$ 。

表4 两组患者VAS评分、住院时间、麻醉不良反应及骨折愈合比较 (n=40)

组别	VAS(分, $\bar{x} \pm s$)				住院总时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	延迟愈合或骨不连 [例(%)]	不良反应 [例(%)]
	术前	术后2h	术后24h	术后72h			
全麻组	5.20±0.88	4.25±0.90	3.10±0.59	2.28±0.55	13.50±1.18	9(22.5)	14(35.0)
腰硬组	4.47±1.17	3.55±0.60	2.90±0.67	2.10±0.55	12.34±1.12	2(5.0)	5(12.5)
t/χ^2 值	3.154	4.093	1.417	1.464	4.509	5.165	5.591
P 值	<0.001	<0.001	0.082	0.075	<0.001	0.023	0.018

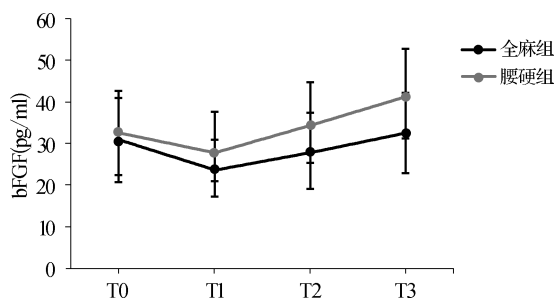


图1 两组患者不同时刻血清bFGF水平比较

3 讨论

目前下肢骨折患者麻醉方式主要包括椎管内麻醉和全身麻醉。国内外研究数据发现不同麻醉镇痛方式对下肢骨折患者术后各方面有不同影响,包括免疫炎症反应、认知功能、凝血功能等,进而影响患者术后恢复及生存。本课题以促进骨折愈合的骨生长因子为研究切点,探索不同麻醉及镇痛方式在骨生长因子方面是否有不同影响。

研究结果显示,T1及T2时腰硬组的MAP和HR较高,采用腰硬联合麻醉及术后镇痛围手术期的血流动力学相对平稳,降低了因血流动力学大幅度波动而造成的不良影响,最大程度保证机体供血情况,有益于下肢骨折部位供血恢复。这是由于全凭静脉麻醉对交感神经产生抑制作用,使BP及HR下降,此外使用舒芬太尼术后镇痛能兴奋心脏迷走神经,也可能直接作用于心脏起搏细胞,或者抑制心脏传导从而导致心率减慢,或血压下降。而在腰硬联合麻醉及硬膜外镇痛时,低血压的发生与下降幅度与交感神经节前纤维被阻滞的平面有关,下肢骨折感觉阻滞平面往往控制在T₁₀以下,多数周围血管的神经支配受影响较小,血压下降幅度小。

本研究结果显示,在术后2hVAS评分腰硬组低于全麻组,而术后24h、72hVAS评分无差别,都可以起到良好镇痛效果,则术后短期内腰硬组镇痛完善。有研究表明,苏醒期达到满意自主通气时半数有效剂量(ED₅₀)为0.15 ng/ml^[9],故为减少苏醒期呼吸抑制,手术结束时不继续选择追加舒芬太尼,而骨折手术术后疼痛感十分剧烈,术后达到满意的镇痛效果

所需舒芬太尼血药浓度较高,需要一定时间;而椎管内麻醉术后感觉平面未完全减退,且持续给予罗哌卡因镇痛,血药浓度达到有效镇痛范围。罗哌卡因是长效局麻药,使用低浓度罗哌卡因作为术后镇痛可以产生感觉-运动分离特征^[10],且低位硬膜外镇痛抑制下肢疼痛信号传导到中枢神经系统,对心肺脑功能影响较小,从而可以在减轻患者术后疼痛的同时加快患者下地锻炼,减少因长期卧床而造成的不良后果。

bFGF是一种传递发育信号的多肽,在正常机体中以垂体含量最多,其次在脑及神经组织中,其他组织及血液中较少,当患者发生骨折时,机体进入快速修复过程,bFGF可以由骨折周围组织细胞快速合成分泌,在骨折愈合时刺激骨髓间充质干细胞的增殖分化^[11-12],也可以提高骨形成相关蛋白产生,从而促进骨痂形成^[13],增加骨密度^[14],同时促进血管内皮细胞生长因子的高表达,诱导血管的再生^[15],促进神经的生长修复^[12,16-17],可以拮抗细胞外炎性因子^[18],同时各因子之间有协同作用^[19-20],促进骨与软骨的形成,加速愈合。因此,通过检测bFGF,对于了解不同麻醉镇痛方式对骨折愈合过程的影响具有重要意义。

本研究结果表明,在手术后腰硬组患者的血清bFGF水平均高于全麻组;且两组患者术后血清bFGF水平上升的趋势比较,腰硬组的上升幅度大于全麻组,在术后早期快速上升,有利于骨折术后血管神经的再生,加快骨折断端成骨细胞的增殖,同时拮抗早期炎症,利于骨折愈合。有学者认为当骨折合并脑损伤时,机体内bFGF浓度比单纯骨折高,这可能与脑组织损伤后调动所有脑细胞引起的强烈应激反应密切相关^[21],从而上调生长因子的表达而提高与细胞受体结合效率的过程^[22]。当全凭静脉麻醉作用于中枢系统时,抑制其过度的应激反应,致使机体bFGF水平不能快速增加。阿片类药物镇痛作用机制在脊髓及脑内是相互关联的^[23],丘脑在舒芬太尼产生中枢性镇痛时起重要作用^[24],使用全凭静脉麻醉及术后镇痛,bFGF术后上升相对缓慢可能与舒芬太尼抑

制下丘脑-垂体-靶细胞分泌有关,减弱中枢神经系统对伤害性刺激的防御反应,使中枢细胞减少发育信号合成,削弱对外周细胞 bFGF 合成的控制;而椎管内麻醉及硬膜外镇痛主要作用于外周神经,对骨折周围组织 bFGF 的产生及靶器官的摄取利用并没有产生影响,故有利于术后 bFGF 快速升高,但这也可能为腰硬联合麻醉及镇痛对 bFGF 术后抑制程度降低,也可能为使其恢复更快。目前并无相关证据直接证明腰硬联合麻醉可以提高或促进 bFGF 水平,但有研究表明腰硬联合麻醉术后血管内皮生长因子高于全身麻醉^[25],其原因可进一步研究。而本研究中在 T1 时刻两组患者 bFGF 水平均下降可能是由于术中出血及补液使血液稀释造成的,也可能是由于麻醉状态下 bFGF 分泌受抑制,其原因有待进一步研究。

综上所述,与全身麻醉相比,在胫骨骨折手术时应用椎管内麻醉及硬膜外镇痛可以为患者提供良好的术后镇痛,同时可以使术后早期血清 bFGF 水平更高,有利于患者骨折愈合。

参考文献

- [1] Dare AJ, Hu GQ. China's evolving fracture burden [J]. *Lancet Glob Heal*, 2017, 5(8): e736-e737.
- [2] Dailey HL, Wu KA, Wu PS, et al. Tibial fracture nonunion and time to healing after reamed intramedullary nailing; risk factors based on a single-center review of 1003 patients [J]. *J Orthop Trauma*, 2018, 32(7): e263-e269.
- [3] 李祥泽, 卜宪敏, 李冬梅, 等. 创伤性脑外伤促进骨折愈合中的干细胞、细胞因子、激素、神经肽及基因 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(19): 3057-3063.
- [4] 周尹, 王霞, 张润, 等. 骨不连微环境中骨形态发生蛋白-9 与表皮生长因子受体表达变化的初步研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(9): 1144-1148.
- [5] Shoji S, Uchida K, Saito W, et al. Acceleration of bone healing by in situ-forming dextran-tyramine conjugates containing basic fibroblast growth factor in mice [J]. *Cureus*, 2020, 12(8): e10085.
- [6] Furuya H, Tabata Y, Kaneko K. Bone regeneration for murine femur fracture by gelatin hydrogels incorporating basic fibroblast growth factor with different release profiles [J]. *Tissue Eng A*, 2014, 20(9/10): 1531-1541.
- [7] 肖鹏, 曹磊, 姚立群, 等. 喉罩麻醉与气管插管麻醉对老年胫骨骨折患者术后应激反应与免疫功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(5): 989-992.
- [8] 罗海鸣, 金善良, 匡燕. 多模式镇痛用于腹腔镜子宫肌瘤切除术的镇痛效果及对应激反应的影响 [J]. *医学临床研究*, 2020, 37(5): 702-705.
- [9] 柯海, 陆斌, 王麒, 等. 对不同靶浓度舒芬太尼复合丙泊酚输注后自主呼吸恢复时的舒芬太尼血浆药物浓度的观察 [J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(8): 965-968.
- [10] Gajbhare M, Mehta S, Kamble N. Comparison of epidural analgesia using 0.2% bupivacaine and 0.2% ropivacaine for the management of postoperative pain in major orthopedic surgery [J]. *Anesth Essays Res*, 2018, 12(2): 586.
- [11] Hefka Blahnova V, Dankova J, Rampichova M, et al. Combinations of growth factors for human mesenchymal stem cell proliferation and osteogenic differentiation [J]. *Bone Jo Res*, 2020, 9(7): 412-420.
- [12] Fujimoto Y, Yokozeki T, Yokoyama A, et al. Basic fibroblast growth factor enhances proliferation and hepatocyte growth factor expression of feline mesenchymal stem cells [J]. *Regen Ther*, 2020, 15: 10-17.
- [13] 曾景, 严远森, 谷瑞辰. 骨折合并颅脑外伤患者血清 bFGF、IGF-I、SEMA 3 水平与骨痂形成时间相关性研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(4): 347-350.
- [14] 郭志豪, 刘晓潭, 刘槃, 等. 骨髓间充质干细胞过表达碱性成纤维细胞生长因子对骨质疏松性骨折大鼠的治疗作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(3): 505-508.
- [15] Zhang H, Kot A, Lay YE, et al. Acceleration of fracture healing by overexpression of basic fibroblast growth factor in the mesenchymal stromal cells [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(10): 1880-1893.
- [16] Shintani K, Uemura T, Takamatsu K, et al. Evaluation of dual release of stromal cell-derived factor-1 and basic fibroblast growth factor with nerve conduit for peripheral nerve regeneration: an experimental study in mice [J]. *Microsurgery*, 2020, 40(3): 377-386.
- [17] 汤崇辉, 方战舰, 胡益岚, 等. 碱性成纤维细胞生长因子对创伤性脑损伤大鼠神经细胞自噬的影响 [J]. *中华创伤杂志*, 2019, 35(5): 407-415.
- [18] 杨帆, 刘保一, 曹孟, 等. 碱性成纤维细胞生长因子拮抗细胞外炎性因子保护软骨细胞 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(23): 3621-3626.
- [19] 袁鹤, 童九辉, 王斌, 等. 局部注射神经生长因子及碱性成纤维生长因子对大鼠胫骨骨折愈合的影响 [J]. *解剖与临床*, 2020, 25(1): 74-81.
- [20] Wu JP, Liu YT, Cao QD, et al. Growth factors enhanced angiogenesis and osteogenesis on polydopamine coated titanium surface for bone regeneration [J]. *Mater Des*, 2020, 196: 109162.
- [21] Mollahosseini M, Ahmadirad H, Goujani R, et al. The association between traumatic brain injury and accelerated fracture healing: a study on the effects of growth factors and cytokines [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(1): 162-168.
- [22] Chen CH, Gan D, Yang CS, et al. Discussion on bone healing rate and expression of cytokines and growth factors in rat models with simple fracture and brain injury [J]. *J King Saud Univ Sci*, 2020, 32(4): 2439-2444.
- [23] Rossi GC, Bodnar RJ. Interactive mechanisms of supraspinal sites of opioid analgesic action: a Festschrift to dr. gavrill W. Pasternak [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020; 1-35.
- [24] 刘晓媛, 李欢冬, 张磊, 等. 丘脑在舒芬太尼中枢镇痛中的作用 [J]. *中国康复理论与实践*, 2011, 17(11): 1035-1038.
- [25] 马智聪, 赵斌, 陈丽, 等. 不同麻醉和术后镇痛方法对下肢骨折内固定术病人炎性反应和血管内皮生长因子的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2010, 30(8): 1019-1020.