

- [5] Jupiter JB. Complex fractures of the distal part of the humerus and associated complications. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1994, 74:1252.
- [6] Henley MB. Intra-articular distal humerus fractures in distal. *Orthop Clin North Am*, 1987, 18:11.
- [7] Niemann, K. M. W. Condylar fractures of the distal humerus in distal. *South. Med J.* 1977, 70(8):915.
- [8] 荣国威, 翟桂华, 刘沂, 等译. 骨科内固定. 北京: 人民卫生出版社, 1995.
- [9] Gabel GT, Hanson G, Bennett JB, et al. Intraarticular fractures of the distal humerus in the adult. *Clin Orthop*, 1987, 216:99.
- [10] Holdsworth B, Mossad MM. Fractures of the adult distal humerus. Elbow function after internal fixation. *J Bone Joint Surg (Br)*, 1990, 72:362.
- [11] Zagorski JB, Jennings JJ, Burkhalter WE, et al. Comminuted intra-articular fractures of the distal humerus condyles. Surgical VS nonsurgical treatment. *Clin Orthop*, 1986, 202:197.
- [12] Aitken GK, Rorabeck CH. Distal humerus fractures in the adult. *Clin Orthop*, 1986, 207:191.
- [13] Mckee M, Jupiter J, Toh CL, et al. Reconstruction after malunion and nonunion of intra-articular fractures of the distal humerus. *J Bone Joint Surg (Br)*, 1994, 76:614.
- [14] Cobb TK, Linscheid RL. Late correction of malunited intercondylar humerus fractures. Intra-articular osteotomy and tricortical bone grafting. *J Bone Joint Surg (Br)*, 1994, 76:622.
- [15] 过邦辅译. 坎贝尔骨科手术大全. 第 7 版. 上海: 上海翻译出版公司, 1987.
- [16] Lawrence X, Webb. MD: Distal humeral fractures in adult. *J Academy Orthop Surg (Am)*, 1996, 6:336-344.
- [17] 吴英华, 张铁良. 经鹰嘴截骨入路治疗肱骨髁间骨折. *中华骨科杂志*, 1997, 17(8):504.
- [18] Helfet DL, Hotchkiss RN: Internal fixation of the distal humerus: A biomechanical comparison of methods. *J Orthop Trauma*, 1990, 4:260-264.
- [19] Schemitsch EH, Tencer AF, Henley MB: Biomechanical evaluation of methods of internal fixation of the distal humerus. *J Orthop Trauma*, 1994, 8:468-475.
- [20] 冯迎春. 重度肱骨髁间骨折 35 例手术治疗体会. *骨与关节损伤杂志*, 1996, 11(2):113.
- [21] 冯伟, 兰青, 于强. Y 型钢板治疗肱骨髁间骨折 20 例报告. *中华急救医学*, 1997, 17(6):36.
- [22] 马元璋. 关节骨折—经皮撬拨复位、内固定和缝合. 上海: 上海科学技术出版社, 1982. 27-39.

(收稿: 2000-03-11 编辑: 李为农)

骨折愈合机理的研究进展

张会生 贾卫斗

(解放军第 251 医院骨科, 河北 张家口 075000)

骨折的愈合是一个复杂的组织学、生物学、内分泌学及生物力学的动态过程。

1 骨折的自然愈合过程

按组织学变化分为三个阶段: (1) 血肿机化期: 约 3 周 (包括损伤性炎症及血肿形成、机化) 骨断裂后, 髓腔内、骨膜下和周围软组织内出血, 形成血肿。前 2 周, 新生的毛细血管和吞噬细胞, 成纤维细胞侵入, 清除机化血肿, 形成肉芽组织, 纤维组织。第 3 周, 骨外膜、骨内膜的成骨细胞活跃增生, 由远端骨折处逐渐向骨折处延伸, 形成骨样组织。(2) 原始骨痂形成期: 骨内、外膜的成骨细胞形成骨样组织逐渐钙化, 膜内化骨形成外骨痂和内骨痂。断端间和髓腔内的纤维组织先变成软骨组织, 再钙化, 软骨内化骨形成环状骨痂和腔内骨痂。膜内化骨快, 简单, 故临床上应防止产生较大的血肿, 减少软骨内化骨, 缩短骨折愈合的时间。(3) 骨痂塑型期 原始骨痂变成永久骨痂, 骨髓腔沟通。除以上的组织学变化外, 骨折修复过程还包括以下三个方面^[1]: (1) 骨折部位骨祖细胞的募集: 骨折后, 骨折端内外膜成骨细胞出现增殖, 但它们并不直接参与骨端的连接。骨折间隙内来自髓腔的多潜能细胞及来自邻近软组织的原始成纤维细胞的聚集和增殖, 在适当刺激后即变成具有成骨能力的骨祖细胞, 积极参与骨联接。因此骨折后的炎症反映, 骨折端及其邻近软组织的良好血供, 对骨折愈合是十分重要的。(2) 调控诱导: 人们已能在骨折修复过程中的不同时期和不同部位检测到多种具有诱导成骨作用的生长因子。它们能促进细胞增殖, 分化及基质合成, 对骨折的启动,

发育调控及塑形均起重要作用。骨折血肿内炎症细胞, 巨噬细胞及血小板均可释放不同的生长因子; 血管内皮细胞, 成纤维细胞, 成软骨细胞, 成骨细胞, 以及它们的基质均为各种生长因子的来源^[2]。(3) 骨传导: 选用合适材料桥接于骨端。上述任何一个环节存在缺陷, 有可能出现骨折的延迟愈合和不愈合。

2 骨折愈合过程中的作用

骨基质蛋白和骨形成的调节因子在王立平等^[3]发现新生成的编织骨中成骨细胞及骨细胞的骨连接蛋白 mRNA 表达为强阳性, 推测骨连接蛋白可能与编织骨的形成有关, 且参与了骨基质的钙化。Hirakawa 等^[4]进一步研究认为: 骨连接蛋白在骨折愈合过程中, 除可调节骨与软骨形成、矿化外, 对成骨细胞和软骨细胞的分化、增殖及成熟可能也有调节作用。骨钙蛋白由骨细胞合成、分泌, 是准确反映成骨细胞活动的指标。Hirakawa 等^[4]发现骨钙蛋白在早期膜内化骨时无显著表达, 在矿化与再塑时出现高峰, 提高骨钙蛋白在骨折愈合过程中较早表达对骨折愈合是有利的。

创伤后, 骨组织的再生修复十分完全, 其修复常无半横残留。骨组织之所以有如此完美的愈合能力, 即骨生长因子和骨调节因子。骨形成蛋白因其直接诱导软组织成骨而受重视。因为骨折后血肿内细胞及肌肉中新出现的间充质细胞内 BMP4mRNA 表达检测为阳性信号。表明创伤激活 BMP4mRNA 的表达, 并呈区域性参与骨折的修复^[5]。转化生长因子 (TGF- β) 在骨中的含量较高, 能促进细胞生长,

分化及形态发生。在血肿机化期 TGF- β 主要来源于血小板,膜内化骨期成熟软骨细胞内 TGF- β 染色深,说明 TGF- β 在软骨形成阶段起主要作用^[6]。在假体表面涂上重组的 TGF- β 能促进骨组织长入^[7]。骨膜下注射可诱导软骨内化骨和膜内化骨,注射至动物骨折处可加速骨折愈合^[8]。

一期愈合过程中,骨折血肿经机化而形成大量纤维骨痂,发现:由于成纤维细胞具有成骨细胞的表型,具备成骨所必须的条件,以其自身独特演变的能力,使纤维骨痂逐步演变为骨性骨痂,当骨折愈合完成时,骨折局部只有骨组织而无任何纤维组织,这充分说明成纤维细胞在骨折中的成骨作用^[9]。

3 血肿在骨折愈合过程中的作用

骨折后血肿在骨折局部很快形成,已知血肿在骨折愈合中具有某些作用,但确切的作用尚不清楚。Grundnes^[10]等分别在骨折后 30 分钟,2 天,4 天等不同时间移去血肿,用来观察机化血肿对大鼠骨折愈合的影响。结果表明:骨折后 2 天,4 天血肿已部分机化,移去血肿则骨折部的大部分成骨刺激因子被一起清除掉,以致骨折愈合延迟,骨痂生存减少。骨折后 30 分钟,移去血肿影响小,认为骨折初期清除血肿,它可以很快在产生具有一定骨诱导作用的新血肿。在骨折后数天移去血肿比骨折后立即清除血肿对骨折愈合的影响更严重。我们也设计了实验:兔左桡骨造成宽 3mm 缺损的标准骨折。血肿组术后不冲洗,对照组骨折部位置管冲洗 36 小时,术后 1,3,6,7,8 周分别拍 X 线片,做光、电镜检查,结果发现:在骨痂形成和塑形方面,血肿组明显优于对照组。马真胜的研究也说明骨折血肿及周围软组织在骨折愈合过程中具有非常重要的地位^[5]。

4 中药促进骨折愈合的作用

刘献祥等^[11]促进骨折愈合实验研究发现在骨折愈合过程中,骨痂中骨折修复细胞 DNA 指数和骨痂局部 BMP 含量的总体变化趋势实验和对照组相同。用中药组第 1,2 周骨痂 DNA 指数和骨痂局部 BMP 含量明显高于同期的对照组。用中药组 BMP 出现在第 2 周,对照组出现在第 3 周。说明中药能诱导 BMP 合成,增加成骨细胞的活性。王维佳等^[12]探讨中药促进骨折的作用认为:中药可缩短血肿机化时间,促进局部血管内皮细胞,成纤维细胞增生及毛细血管再生。李也白等^[13]用煅自然铜等多种药物进行实验性骨折研究。对骨痂组织采用光、电镜、摄片,光镜四环素标记等观察:发现骨折后第 3 周骨折愈合的程度,明显高于对照组。前 2 周两组无差异。骨折后组织血容量先后出现两个高峰,第一个高峰代表充血,是受伤后血液瘀塞,影响骨折愈合,第二个高峰代表血管增殖,是骨折修复活跃期。陈之喜等^[14]实验动态观察 32P 沉积量的变化,中药组在骨折后 2 周其 32P 沉积量比对照组明显增高。

总之,骨折愈合的机理在于通过改善微循环,纠正血液流

动状态及抗凝作用,一是防止较大的血肿形成,及时预防和清除血凝块,缩小无菌性炎症范围,从而缩小软骨内化骨的范围,二是改善血管壁的通透性,从而有利于离子交换,更多地动员邻近骨折部位的钙沉积到骨折部位。三能在骨折部位的环境中刺激各种骨生长因子的分泌。骨折愈合最关键的作用,是上述的哪个作用?每项作用之间的关系?最佳的时间是在血肿期还是软骨痂期,骨痂期?对此问题的深入研究可以为药物临床应用提供理论上的依据。

但其确切的机理目前仍不知。现代医学对骨折的研究已进入分子生物学时代,深入到细胞分子水平。如近年发现许多细胞因子对骨形成和骨吸收具有调节作用,同时骨形态发生蛋白(BMP)在骨折愈合作用机制的研究日见深入。因此在细胞和分子水平上来观察加速骨折愈合的研究,着重于作用机制的探讨,使临床药物治疗成为促进骨折愈合有效方法,应是目前主要研究的方向。

参考文献

- [1] Cornell CN. Newest factors in fracture healing. Clin Orthop, 1992, 277:297.
- [2] Mundy GR. Regulation of bone formation by bone morphogenetic proteins and other growth factors. Clin Orthop, 1996, 324:25.
- [3] 王立平,党耕町. 骨连接素在骨愈合中作用的探讨. 中华骨科杂志, 1998, 18(8):497.
- [4] Hirakawa K, Hirota. S, Lkeda T. et al. Localization of the mRNA for bone matrix proteins during fracture healing as determined by in situ hybridization. J Bone Miner Res, 1994, 9:1551.
- [5] 马真胜,胡蕴玉,王臻,等. 骨形成发生蛋白 4(BMP4) 基因表达在骨折愈合过程中的定位研究. 中华骨科杂志, 1997, 17(8):517-519.
- [6] Centrella M, McMathy TL, Canalis E. TGF β and remodeling of bone. J Bone Joint Surg, 1991, 73:1418.
- [7] Trippel SB, Coutts RD, Einhorn TA, et al. Growth factors as therapeutic agents. J Bone Joint Surg (Am), 1996, 78:1272.
- [8] Lind M, Overgard S, Ongpipattanakul B. et al. TGF β stimulates bone on growth to weight-loaded tricacium phosphate coated implants. J Bone Joint Surg, 1996, 78:377.
- [9] 柴本莆,汤雪明,李慧. 骨折二期愈合过程中的成纤维细胞成骨作用. 中华骨科杂志, 1996, 16(4):245-248.
- [10] Grundnes O, Reikeras O. The importance of the hematoma for fracture healing in rats. Acta Orthop Scand, 1993, 63(3):340-342.
- [11] 刘献祥,余希杰,许书亮. 无名异冲剂在骨折愈合过程中对 DNA 和 BMP 含量的实验研究. 中国骨伤, 1999, 12(3):21-23.
- [12] 王维佳,许林薇,余杭平. 补肾活血中药促进骨折愈合的实验研究. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(9):35-38.
- [13] 李也白,温宏,徐华辛,等. 复合中药促进骨折愈合的实验研究. 骨与关节损伤杂志, 1999, 14(2):108-109.
- [14] 陈之喜,李志强,陈津岩,等. 驳骨煎剂对骨折愈合中 32P 沉积量的影响. 中医研究, 1999, 12(1):12-14.

(收稿:2000-03-24 修回:2000-06-20 编辑:李为农)