

综述

 β -转化生长因子对骨折愈合的调节作用

上海市第八人民医院(200233) 朱建民 金宗达

β -转化生长因子(Transfoming Growth Factor, β -TGF)是一类功能非常复杂的蛋白质多肽,具有调节多种细胞的生长与分化的作用。最近发现, β -TGF在骨折修复过程中具有调节细胞增殖/分化和骨基质合成的功能,影响骨和软骨的形成^[1]。

对骨折愈合各阶段的影响

损伤反应期:该期细胞外 β -TGF在骨折早期的24小时内主要集中在血肿内,由血小板释放,存在时间在10天以上。被血肿浸润的皮质骨—骨膜界面由于受到 β -TGF的作用,骨膜出现增生和膜内骨形成现象。在骨折血肿和肉芽组织形成过程中, β -TGF可影响骨基质蛋白的合成。有人研究显示,骨折后第1天, β -TGF也影响血小板和单核细胞的生成。此外, β -TGF也可刺激单细胞合成自身和其他生长因子,因而直接影响骨折局部的炎症反应和单核细胞释放生长因子^[2]。

骨膜内骨形成期:该期细胞内 β -TGF局限在骨母细胞内,可使骨母细胞形成骨刺样新生骨,细胞外基质中含有细胞外 β -TGF。在膜内增生的间充质细胞中仍含有 β -TGF, β -TGF含量丰富的组织群中发现许多细胞分裂象^[3]。

RNA分析显示,硬骨痂 β -TGF mRNA表达高峰约在骨折后第5天,免疫定位研究显示 β -TGF由骨母细胞合成^[4]。体外研究显示,骨母细胞可产生或分泌 β -TGF, β -TGF又可刺激骨母细胞分裂、增殖^[5]和骨基质合成的作用^[6]。此外, β -TGF还具有刺激骨母细胞和成骨样细胞合成I型胶原、骨连接素(osteonectin,将钙盐同胶原纤维连接在一起)和骨桥(osteopontin,加强细胞附着)^[3,7]。

软骨形成期:在早期软骨痂内,含有间充质细胞、幼稚软骨细胞和成熟软骨细胞,这些细胞内均含有 β -TGF,其中间充质细胞存在于细胞核内,幼稚软骨细胞存在于细胞核和细胞质内,成熟软骨细胞只存在于细胞质内。原始软骨细胞周围的基质中含有细胞外 β -TGF,但成熟软骨细胞周围的基质中却很少含有 β -TGF^[8]。在软骨形成期, β -TGF基因表达高峰在软骨痂形成时期, β -TGF由软骨细胞和间充质细胞合成,细胞外大量 β -TGF的存在使得肉芽组织周围的间充质细胞渐渐减少,慢慢被软骨组织替代。这就可解释为

什么骨基质中 β -TGF含量很低和软骨组织内蛋白多糖含量增加^[9]。在体外, β -TGF能刺激具有软骨细胞遗传表现型的间充质细胞朝着软骨细胞分化和间充质细胞合成I型胶原和软骨特异性蛋白多糖(cartilage-specific proteoglycan)。

软骨钙化期:在成熟软骨细胞形成的钙化缘内很少或不含有细胞内 β -TGF,但在细胞外基质周围却含有大量的细胞外 β -TGF。在软骨钙化期中, β -TGF基因表达高峰在硬骨痂形成时期以内。这时细胞外基质的局部变化既说明在 β -TGF的作用下,基质可出现钙化或变性,也说明在细胞外缺乏 β -TGF的情况下,成熟的软骨细胞也能合成 β -TGF。当软骨基质变性后, β -TGF就可能被某些蛋白酶或局部释放的酸性物质激活^[10]。在体外, β -TGF具有诱导正常骨产生软骨组织和软骨内钙化的作用^[12]。

对骨折愈合的调节作用

β -TGF对正常骨质作用: β -TGF对正常具有独特的促进骨和软骨形成作用。Joyce对两组新生Long-Evans鼠股骨中段骨膜下每天注射一次 β -TGF研究,其中I组动物在注射2、4、7和14天后立即处死采集标本,I组动物注射14天停止后3~5周处死采集标本,施行组织学研究。在I组动物中,每天注射 β -TGF 200ng,注射2次后在骨膜的生长层内有间充质细胞增殖,软骨细胞分泌软骨基质。注射7次后局部即出现骨母细胞和软骨组织,且可出现新骨形成和骨膜内钙化现象。注射14天后可导致局部大量的软骨组织形成。在I组动物中,停止注射14天后,在骨生长终板出现骨膜内钙化样骨形成变化,这样新生骨渐渐地替代软骨。停止注射5周后,这种新生骨通过改建形成粗糙的皮质骨^[11]。他们的研究显示,上述 β -TGF作用只局限于骨骼的注射部位,对侧股骨和对照组骨膜下注射PBS或BSA(β -TGF溶解于PBS和BSA中)溶液不出现骨和软骨形成现象^[3]。

β -TGF对破骨细胞的影响: β -TGF是骨吸收抑制剂。在胎鼠长骨器官培养及人骨髓培养中, β -TGF抑制新破骨细胞的形成。 β -TGF也直接抑制鸟及大鼠分离的破骨细胞的活性。因此, β -TGF是通过抑制骨吸收细胞的形成与活性而抑制骨吸收的。与此相反,分离

的破骨细胞可以激活潜在的 β -TGF。乌鸟分离的新鲜破骨细胞能够活化从骨器官培养所得到的部分纯化的潜在 β -TGF 复合,破骨细胞活化潜在 β -TGF 的能力可以被维生素 A 所增强,后者是破骨细胞活性的刺激剂,且这种潜在 β -TGF 被破骨细胞活化的作用并不受 pH 变化的影响。此外, β -TGF 尚其他的潜在 β -TGF 的活化方式,纤维蛋白溶解酶及组织蛋白酶 D 也能产生活性的 β -TGF。成骨细胞产生纤维蛋白溶解酶活化剂以及纤维蛋白溶解酶原活化剂的抑制剂,而破骨细胞产生分泌组织蛋白酶 D 样活性,激活的 β -TGF 通过抑制酶产生及刺激蛋白酶抑制剂,对潜在 β -TGF 起一个调节活化的作用^[12]。

参考文献

1. Sporn MB, et al. Nature 1988;332:217-225.
2. Joyce ME, et al. Orthop Clin North Am 1990;21:199-213.
3. Robey PG, et al. J Cell Biol 1987;105:457-463.
4. Centrella M, et al. J Biol Chem 1987;262:2869-2877.
5. Hock JM, et al. Calcif Tissue Int 1988;32:325-391.
6. Noda M, et al. J Cell Physiol 1987;133:426-433.
7. Noda M, et al. J Bone Miner Res 1988;3:318-227.
8. Carrington JL, et al. J Cell Biol 1988;107:969-1978.
9. O'Keefe RJ, et al. Calcif Tissue Int 1988;43:352-361.
10. Bonewald LF, et al. J Bone Miner Res 1988;3:98-115.
11. Flander KC, et al. J Cell Biol 1989;108:653-667.
12. Bonewald LE, et al. Clin Orthop 1990;250:261-270.

髌关节前上方脱位 3 例报告

浙江中医学院(310009) 朱胜良 周林宽

髌关节前上方脱位十分少见,汪万全于 1989 年报导过一例^[1],笔者 1987 年至今,遇到 3 例,报告如下

典型病例

男,46 岁,工人。于 1987 年 4 月 21 日夜从 6 级楼梯滚跌下来,左髌部着地,当即左髌关节疼痛,不能活动而被送至本院。

临床检查:全身情况无殊,左下肢呈明显外旋和稍稍屈髌屈膝畸形,短缩约 3cm。髌部及腹股沟处明显肿胀,压痛,腹股沟韧带上方扪及一坚硬骨性隆突,光滑圆形似股骨头状,髌关节主动活动障碍,被动活动时疼痛加剧且有明显的弹性对抗,骨盆检查无异常。骨盆正位 X 片提示股骨头与髌臼上缘重叠约 2.5cm,内移 1cm 左右,小粗隆增大,股骨上端呈明显外旋位。诊断为左髌关节前上方脱位(偏内侧)。

整复:患者仰卧,一人固定骨盆,一人将髌关节于前屈 45°位牵引下徐徐外展,见股骨头松动下移至髌臼水平时缓缓将下肢内旋,同时嘱一助手双手抱大腿根部向外拉,此时,所到清晰的入臼声。髌关节畸形立即消失,X 片复查见股骨头已回纳到髌臼内。嘱患者卧床制动 3 周,配合中药内服外敷,二个月后随诊见患者已下地活动。

讨 论

1. 诊断与鉴别诊断:由于髌关节前上方脱位十分少见,下肢呈外旋、短缩畸形与股骨上端骨折极为相似,往往被误诊为骨折。本组 3 例病人初诊时均被考虑为股骨颈或粗隆部骨折,因此有必要与这些骨折相别。笔者认为鉴别诊断的要点有:(1)前上方脱位的髌

部肿胀主要为股骨头脱出所致,故在腹股沟上方有一明显膨隆状或包块状肿胀,可摸到坚硬的股骨头。而骨折的肿胀是由血肿所致,股骨颈囊内骨折无明显肿胀,囊外骨折和粗隆部骨折往往呈漫肿状,触膜时较软,伴有剧烈压痛。(2)前上方脱位有弹性固定,无法将下肢内旋。骨折无弹性固定,稍加牵引即可将下肢旋至中立位,常有明显骨擦音。(3)X 线摄片可以作出明确诊断。

在正位 X 片上,有以下特征可以互相区别:前上方脱位股骨上端呈外旋位,即小粗隆变大,股骨头变圆,粗隆间嵴显示清晰,大粗隆内移。有人通过髌关节标本观察到,当股骨外旋 30°时,大粗隆内移与头重叠^[2],本组例 3 外旋幅度更大,大粗隆不仅与头而且与股骨颈完全重叠。后上方脱位股骨上端常呈内旋位,小粗隆变小或消失,粗隆间嵴显示不清,大粗隆外移。此外,后脱位股骨干内收,而前上方脱位股骨干无内收,两者可以区别开来。

2. 复位方法:将下肢在前屈 45°位拨伸牵引并逐渐外展,一般外展至 30°—45°位,当股骨头松动下移接近髌关节水平时,内旋下肢即可复位。对内上方脱位者,应辅以抱着大腿根部向外牵拉的手法。3 例病人用此手法均获成功。

参考文献

1. 汪万全,髌关节前上脱位 1 例报告,中国中医骨伤科杂志,1989. 2:40.
2. 北京积水潭医院编,骨关节创伤 X 线诊断学,1978: 270.