

- ciumphosphate (TCP) composite in skull trephine defects in dogs. Clin Orthop, 1987, 214: 295
9. Urist MR, Lietze A, Dawson E. β -tricalcium phosphate delivery system for bone morphogenetic protein. Clin Orthop, 1984, 187: 277
 10. Chen P, Carrington JL, Hammonds RG, et al. Stimulation on chondrogenesis in limb bud mesoderm cells by recombinant human bone morphogenetic protein 2B and modulation by transforming growth factor β_1 and β_2 . Exp Cell Res, 1991, 195 (4): 509
 11. Sampath TK, Coughlin JE, Whetstone RM, et al. Bovine osteogenic protein is composed of dimers of DP-1 and BMP-2A, two members of the transforming growth factor- β superfamily. J Biol Chem, 1990, 265 (3): 13198
 12. Gospodarowicz D. Fibroblast growth factor. Clin Orthop, 1990, 257: 231
 13. Graves DT, Cochran DL. Periodontal regeneration with polypeptide growth factors. Curr Opin Periodontol, 1994, 1: 178
 14. 狄勋元. 生长因子对骨折修复的作用. 骨与关节损伤杂志, 1991, 6 (2): 120
 15. 史凤芹, 于世凤. IL-2, TNF- α 和 PGF $_2$ 对破骨细胞性骨吸收的作用. 中华骨科杂志, 1995, 15 (7): 458
 16. Healey JH, Zimmernan PA, Jessop AB, et al. Percutaneous bone marrow grafting of delayed union and nonunion in cancer patients. Clin Orthop, 1990, 256: 280
 17. Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, et al. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions. Clin Orthop, 1991, 266: 259
 18. 孙玉鹏, 陆裕朴, 胡蕴玉, 等. TGF- β 复合牛松质骨载体修复节段性骨缺损的实验研究. 中华骨科杂志, 1996, 16 (9): 574
 19. Wolf JW JR, White AA, Panjabi MM, et al. Comparison of cyclic loading versus constant compression in the treatment of long-bone fracture in the rabbits. J Bone Joint Surg (Am), 1981, 63 (5): 805
 20. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. J Bone Joint Surg (Am), 1984, 66 (3): 397
 21. Yasuda I. Electrical callus formation by electret. Clin Orthop, 1977, 124: 53
 22. Zichner L. Repair of non-union by electrically pulsed current stimulation. Clin Orthop, 1981, 161: 115
 23. Bassett CAL, Mitchell SN, Gaston SR. Treatment of ununited tibial diaphyseal fracture with pulsing electromagnetic fields. J Bone Joint Surg (Am), 1981, 63 (4): 511
 24. 蓝文正, 刘国栋, 沙因, 等. 骨折愈合过程中微量元素含量的研究. 中华骨科杂志, 1989, 9 (3): 200
 25. Waisman M. Experimental study on healing of bone fracture using L-Dopa. Clin Orthop, 1979, 142: 244

(收稿: 1997-03-06; 修回: 1997-09-19)

生长因子在骨折愈合中的作用

薛向东 付作侠

安徽省淮南第二矿工医院 (淮南市 232052)

本文就血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、 β 转化生长因子 (transforming growth factor beta, TGF- β)、骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 在骨折愈合中的作用机理综述如下。

1. 血小板衍生生长因子 (PDGF): PDGF 是促进创伤局部组织的连接, 增加胶原合成和增加局部应力的一种蛋白多肽分子^[1]。PDGF 可以由血小板产生, 也可以由内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、成纤维细胞及转化细胞产生。该因子存在于血清中, 能诱发间充质干细胞促有丝分裂。当骨折发生时, 血小板既粘附于髓腔内外毛细血管内皮下层的胶原上, 并且释放出大量的 PDGF, 后者能增强单核细胞和巨噬细胞的

游走性, 促进骨折局部成纤维细胞的大量增殖和分化, 协同其它生长因子促进骨折愈合^[2]。Nash 等^[3]将 80 μ g 的重组人血小板衍生生长因子 (recombinant human platelet derived growth factor, rhPDGF) 注射到家兔的一侧胫骨骨髓内, 而对照组仅注射胶原蛋白, 结果发现注射 rhPDGF 4 周后胫骨骨髓腔的容量以及骨的密度都比对照组明显增加, 并且骨髓的储量也增多, 但对此尚没有进行定量分析和应力测试。

2. β 转化生长因子 (TGF- β): 是一种高稳定、多功能的生长因子。它具有正常组织细胞的生理功能, 并参与许多炎症反应和组织修复。该生长因子主要存在于软骨细胞、成骨细胞和破骨细胞的早期间充质细胞中。在骨折修复初期, TGF- β 既从脱颗粒的血小板中释放出来, 也在软骨痂中由增生分化的细胞合成,

然后通过诱发生成骨细胞的活性和增殖, 直接刺激膜内成骨, 并且激发成骨细胞合成 I 型胶原和骨连接素。同时 TGF- β 也是最有效的化学趋化因子。实验表明, 在长管骨骨骺生长板中 TGF- β 的 mRNA 含量最高, 在骨组织钙化之前的软骨内成骨过程中有大量的 TGF- β 积聚, 并且直接影响成骨细胞和破骨细胞的活性^[4]。Noda 等^[5]将 TGF- β 直接注射到老鼠颅盖骨的骨膜内, 结果发现注射局部颅盖骨的厚度增加了两倍, 而对侧骨皮质和其他部位骨骼均没有发生变化。Joyce 等^[6]做了类似的研究, 发现当把 TGF- β_1 或 TGF- β_2 注射到大鼠股骨的骨膜下时, 骨膜内的早期间充质细胞被激发增生和分化。同时作者认为 TGF- β_2 的功能是通过软骨细胞和成骨细胞的综合作用激发了 TGF- β_1 , 这是蛋白多肽的正性调节作用。近来有人^[7]用 25~100 μ g 的重组人 β 转化生长因子 (recombinant human transforming growth factor beta, rhTGF- β) 注射到家兔的耳部, 3 周后经放射学和免疫组织化学观察发现, 在注射局部有大量的成骨细胞增生, 骨基质快速沉积, 骨组织得到重建, 并且有较多的新骨形成。目前认为 TGF- β 在创伤愈合、新骨形成、骨组织的修复与重建过程中均起到重要作用。

3. 骨形态发生蛋白 (BMP): 是近年来研究出的另一种生长因子, 尤其是对重组人骨形态发生蛋白-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2) 诱导成骨作用的实验研究。这种生长因子对骨和软骨的生长发育有着特异性作用, 为临床修复骨缺损带来了希望。BMP 的主要生物学作用是诱导具有成骨潜能的未分化的间充质细胞分化成软骨和新生骨, 其诱导成骨的作用大致可分为四个时期: 趋化期、分化期、骨质形成期和重塑期^[8]。不同组织, 不同部位的间充质细胞分化成骨的能力存在着很大差别, 肌肉、筋膜、骨骼和骨膜周围的间充质细胞则分化能力最强, 对 BMP 的反应也最为敏感。Wazne 等^[9]在兔的肌组织中大量植入 rhBMP-2 后发现, 该生长因子促进骨和软骨形成的机理在于它可能直接影响到骨的形成功能和软骨的排列顺序。Yasko 等^[10]用 rhBMP-2 冻干剂对股骨干缺损 5mm 的家兔进行试验研究, 结果发现 10 例股骨干缺损中, 有 8 例经放射学检查获得骨性愈合, 而对照组和小剂量组均没有愈合。Gehart 等^[11]在羊的股骨干上做了一个 2.5cm 骨缺损区, 用钢板螺丝钉固定, 然后将这群羊分为四组, rhBMP-2 注射组、自体骨移植组、脱钙骨基质组和对照组, 研究结果发现 6 例 rhBMP-2 注射组和 2 例自体骨移植组有新骨形成, 而 3 例脱钙骨基质组和 3 例对照组均没有出

现新骨。同时作者还发现 rhBMP-2 在植入 8 周后, 其修复区的最大扭距、最大角形变及最大能量吸收三种力学参数均和健侧骨组织一样。

4. 成纤维细胞生长因子 (FGF): 是一种强有力的促分裂素。在骨折修复早期, FGF 一方面使骨组织中的成骨细胞大量增殖分化, 促进骨折愈合, 另一方面促使成纤维细胞有丝分裂, 直接参与纤维骨痂的形成。FGF 有两种形式, 一种是酸性成纤维细胞生长因子 (acidic fibroblast growth factor, aFGF), 另一种是硷性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF), 它们在骨折愈合方面各起着不同的作用。Jirgushis 等^[12]在大鼠颅盖骨折后第 9 天, 每隔 1 天在骨折局部注射 1 μ g aFGF, 结果注射组比对照组所形成的骨痂明显大, 作者认为只有在软骨形成少的情況下, aFGF 才具有增强骨折愈合作用, 这是因为 aFGF 具有抑制软骨基因的作用。最近 Kawaguchi 等^[13]将一个剂量的重组人硷性成纤维细胞生长因子 (recombinant human basic fibroblast growth factor, rhbFGF) 注射到有糖尿病的大鼠骨折局部, 结果在骨折局部有大量骨痂生长, 钙盐结晶增多, 成纤维细胞周围基质的钙化明显, 同时所形成的骨痂指数与正常大鼠所形成的骨痂指数相等。另外作者认为在骨折局部注射成纤维细胞生长因子, 是起激发作用, 还是起抑制作用, 这主要取决于注射的次数, 阴、阳离子的使用以及蛋白多肽的硷基组成等。

5. 白细胞介素-1 (IL-1) 的免疫调节作用: IL-1 是一种具有多种生物学活性的细胞生长因子, 在炎症和免疫反应中发挥着重要的免疫调节作用。近年来有关 IL-1 在骨代谢中的免疫调节作用已引起众多学者的关注^[14]。现认为 IL-1 对骨形成的作用是双向性的。Ellies 等^[15]研究结果表明 IL-1 对成骨细胞 DNA 的合成、胶原的合成、细胞的增殖以及碱性磷酸酶在成骨细胞内的表达有促进作用。但在体外实验表明 IL-1 对成骨细胞的作用与细胞分化程度有关。IL-1 对分化不全的成骨细胞有促进作用, 而对分化较好的成骨细胞有抑制作用。Boya 等^[16]通过小鼠体内实验也发现, 局部注射 IL-1 之后短时间内 IL-1 表现出促进局部骨吸收作用, 而较长时间则刺激局部新骨形成。

综上所述, 生长因子在骨折愈合方面起着不同的作用, 但主要是促进和增强骨折愈合。虽然人们对这些生长因子的作用有了一定的认识, 但对其在机体内的代谢过程, 释放系统的调节以及各生长因子之间的相互关系尚有待进一步探讨和研究。

参考文献

1. Pierce GF, Devane PH, Amstutz HC, et al. In vivo incisional wound healing augmented by platelet derived growth factor and recombining *c-myc* gene homodimeric proteins. *J Exp Med*, 1988, 167: 974
2. Cotran RS, Samueleson LP, Skoog JK. Healing repair. Sato K, Silvers H. Pathologic basis of disease, 1987. 40- 71
3. Nash TJ, Rosen GH, Picci PL, et al. Effect of platelet derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone*, 1994, 15: 203
4. Bonewald LF, Mundy GR. Role of transforming growth factor beta in bone remodeling. *Clin Orthop*, 1990, 250: 261
5. Noda M, Camilliere JJ. In vivo stimulation of bone formation by transforming growth factor beta. *Endocrinol*, 1989, 124 (): 2991
6. Joyce ME, Dunst JH, Jurgens HF, et al. Transforming growth factor beta and the initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur. *J Cell Biol*, 1990, 110: 2195
7. Beck LS, Marcus RB. In vivo induction of bone by recombinant human transforming growth factor beta. *J Bone Min Res*, 1991, 6: 961
8. Wang EA, Rosen V, Cordes P, et al. Purification and characterization of other distinct bone inducing factors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85: 9404
9. Wozne JM, Rosen V. Bone morphogenetic proteins and their gene expression. In: Kabo JM, Hop JD. Cellular and molecular biology of bone 1993. 131- 16
10. Yasko AW, Takahashi N, Tamura T. The healing of segmental bone morphogenetic protein (rhBMP- 2). A radiographic, histological, and biomechanical study in rats. *J Bone Joint Surg*, 1992, 74- A: 659
11. Gerhart TN, Suda FR, Murota DE, et al. Healing segmental femoral defects in sheep using recombinant human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop*, 1993, 293: 317
12. Jinguishis, Constant CR, Collier SG, et al. Acidic fibroblast growth factor (aFGF) injection stimulates cartilage enlargement and inhibits cartilage gene expression in rat fracture healing. *J Orthop Res*, 1990, 8: 364
13. Kawaguchi H, Schamlzried HK, Mulroy RD. Stimulation of fracture repair by recombinant human basic fibroblast growth factor in normal and streptozotocin diabetic rats. *Endocrinol*, 1994, 135: 774
14. Gowen M. Interleukin 1 and tumor necrosis factor. In: Gowen M, ed. Cytokines and bone metabolism. Boca Raton: CRC Press, 1992. 71- 92
15. Ellies LG, Aubin JE. Temporal sequence of interleukin- 1 mediated stimulation and inhibition of bone formation by isolated fetal rat calvaria cell in vitro. *Cytokine*, 1990, 2: 430
16. Boya BF, Aufdemorte TB, Carrett IR, et al. Effect of interleukin 1 on bone turnover in normal mice. *Endocrinol*, 1989, 125: 1142

(收稿: 1996- 08- 19)