

骨折愈合的生物力学基础

赵勇

(中国中医研究院骨伤科研究所,北京 100700)

随着生物力学、材料力学、分子生物学等边缘学科与骨科医学界的互相渗透,骨折治疗的概念和方法发生了一次革命。中西医结合治疗骨折,在无应力遮挡状态下,骨折自然愈合,这种应力状态与骨折愈合过程相适应。

1 压应力与骨组织学变化

骨折愈合期间,骨折断端如有一定的生物力学条件刺激可能会加速细胞分化,激发各种骨细胞的大量增生,形成骨痂,稳定断端,达到愈合的目的^[1]。

根据骨痂组织学观察,骨折愈合过程可分为炎症期、骨痂形成期、塑形期^[2]。这种分类方法是对一般情况下自然愈合或普通固定下骨愈合过程的形态描述。加压固定绝对稳定时,骨折端一期愈合^[3],骨折断端直接连接,没有哈氏系统破骨细胞在骨折断端塑形改造吸收阶段,但是,这种骨折断端间的直接连接方式,是否真正加速了骨折的愈合过程?是否完全符合骨折治疗的生物学及力学原则?坚硬的加压钢板固定,使钢板下皮质骨在负重和活动时的生理刺激消除,使骨得不到应力的作用,断端间的应变减少或消失,因而影响成骨过程的细胞活动,没有外骨痂^[4]。所以,为了维持断端的连接,防止发生再骨折,要长期保留内固定。但是,加压固定时骨折一期愈合,究竟是由于压力的直接刺激作用,还是由于绝对稳定的环境因素的影响,尚有待进一步确定。

二期愈合则是经典的骨愈合方式,是间接愈合,通过软骨骨痂来完成,由软骨组织转变成骨组织。生理应力提供了组织生长发育和保持体内平衡的主要刺激^[5]。功能负重使软骨形成增多,而且使软骨骨化加速,骨痂形成增多^[6],直径增大,横截面积增加,骨痂桥架于骨端间,骨的直径增加使骨承受弯曲和扭转载荷。二期愈合时局部有一定程度的活动,骨折部骨痂由局部血管化形成^[7],而早期的血管重建首先来自周围组织,故骨的形成首先发生在周围,先在软骨和血肿的外面形成一个壳,远离骨折处的髓内循环是完整的,膜内成骨的骨痂从骨皮质向外形成放射状的骨小梁,血肿位于骨折的中心,这样,在骨折处就产生一个物质梯度的变化,力学性能最差的位于中心,力学性能最好的位于外周,外表面的骨控制了骨痂的力学性能^[8]。

由此可见,骨折的一期愈合与二期愈合是在不同固定形式、不同压应力刺激下的两种不同的愈合方式。虽然软骨内成骨的二期愈合与骨小梁直接通过骨折间隙的一期愈合相比,需有一个再血管化和钙化过程,但愈合时间反而缩短。一期愈合虽然没有骨痂形成的中间阶段,但并不比二期愈合快。

2 压应力与骨质代谢

骨改建除受年龄、内分泌和代谢等因素影响外,应力是影响这种动态平衡的重要因素。骨小梁沿着运动所引起的骨的主应变线规则排列,随骨生长中受力变化而改建。胶原纤维承受压应力时与骨轴线平行排列,承受剪应力时与骨轴线垂直排列,承受大载荷时纤维排列密集。生理应力消除或病理应力都会引起骨小梁排列紊乱,骨质生成和吸收比例失调,引起骨单位中胶原纤维的蚀损、断裂和排列异常,造成骨的力学强度下降^[9]。

运动可增加骨承受的应力,骨对运动的反应是皮质骨增厚和骨髓腔缩小,骨体积因而增大;固定则在局部范围内使肌肉加于骨的机械性刺激丧失或减少,骨吸收多于骨形成,骨质更新和钙代谢都处于负平衡^[10]。特别是坚硬钢板固定可诱发固定骨段的骨质疏松,皮质内孔隙率增加和皮质骨变薄。将坚硬接骨板取出后局部骨质疏松则发生逆转,接骨板下和对侧皮质骨的骨质会有不同程度的改变^[11]。骨形成逐渐增加,骨吸收迅速减少,成骨细胞及骨细胞的成骨活动共同完成吸收腔的修复和骨陷窝的重建^[12]。这主要是恢复了固定骨段的正常应力刺激。

骨折愈合需要矿物质的参与,而矿物质的含量与骨折承受的应力刺激有关。实验表明,运动组与非运动组所承受的应力是不同的,骨在应力状态下的塑形与盐量的增加相对应^[13]。局部外固定较超关节石膏外固定便于肢体活动,生理压力的刺激促进矿物化过程,使骨折部位钙、磷含量增加,羟磷灰石结晶度提高^[14]。在骨痂中,矿物质含量和胶原成份增加成正比^[15]。骨的弹性刚度矿物质所起的作用比胶原大,而塑性刚度几乎完全取决于胶原^[16]。

3 压应力促进骨折愈合的机理

3.1 骨生物电理论

骨生物电主要表现为机械应力作用下产生的压电效应和流动电位。Bassett^[17]认为骨在受压侧产生骨形成是由于负电荷激活成骨细胞而抑制破骨细胞活动的结果。Brighton^[18]则认为阴极耗氧,骨在缺氧状态下利于生长,这可能是周围组织代谢旺盛,耗氧增加,浓度下降的缘故。Janssen^[19]认为管状骨的骨内膜和骨外膜间存在着恒定的电位差,骨内膜与骨外膜相比恒为负电位,骨折后通过骨折局部骨外膜、骨皮质和骨内膜的去极化,启动骨折的愈合过程。在骨髓腔内放置阴电极刺激治疗骨不连接,就是模拟新鲜骨折的去极化状态,再次启动骨愈合过程使骨连接的。Noda^[20]对鸡胚胎胫骨作电刺激后观察到阳极区出现骨坏死,其中破骨细胞明显增多,而阴极区则发生骨膜增厚,成骨细胞大量增加。

3.2 骨显微裂纹理论 骨组织在生理状态下每时每刻在交变应力作用下产生显微裂纹,但由于骨组织为有生命代谢的生物组织,这些显微裂纹在发展为骨折之前已被修复。这是因为显微裂纹损伤影响到骨和细胞电势能、细胞外环境、细胞膜的离子通道和骨矿物溶解性的变化。实验表明在生理和病理应变状态下,成骨细胞内前列腺素(PGE)的水平升高,并伴有细胞 DNA 合成加快及环磷酸腺苷(CAMP)增高,因而认为细胞的显微损伤可促进细胞的增殖^[21]。显微裂纹导致的骨改建也是按张力侧正电荷产生骨吸收,压力侧负电荷促进骨形成的原则进行。

3.3 生化及细胞生物学理论 目前有资料表明,机械应力下产生的骨生物电是通过环核苷酸和前列腺素 E₂ 而影响骨改建的细胞活动。Yeh^[22]报告在鼠胚胎颅骨培养基上施加应力可使 PGE₂ 含量增加 35 倍,并指出, PGE₂ 在高水平时能激活破骨细胞而导致骨吸收,在适当浓度时则使成骨细胞活动增加而促进骨形成。前列腺素这种调节骨改建的双向作用,主要通过影响细胞内 Ca 和 CAMP 浓度而起作用的。然而, Ozawa^[23]给予成骨细胞连续压力,发现虽然有 PGE₂ 的增高,但细胞 DNA 的合成与对照组无明显差异。因此, Ozawa 等认为, PGE₂ 的增高,并不是必须由机械力刺激而产生,而可能仅仅表示在某些对机械力较敏感细胞中存在着“机械力受体”。

环核苷酸在合成 DNA 和细胞有丝分裂中作为第二信使,在传递机械性应力转换为化学信号中起着十分重要的作用,是骨改建中细胞合成、细胞分裂和分化中的调节因子^[24]。许多实验也验证了力作用于离体培养的骨组织和成骨细胞出现 CAMP 和 CGMP 的变化^[25,26]。肌肉收缩力和外力载荷给骨折断端提供更多的生理应力刺激,骨细胞则通过胶原、骨矿物质或细胞外液对施加在它们身上的载荷作出反应,这可能是激素和力学因素通过普通的途径对细胞进行调节^[27]。

从大量的临床现象及动物实验可以发现,压应力对骨折愈合速度、骨痂生长数量有明显影响,决定着骨痂的改建和骨骼生理功能的恢复。随着研究的深入,一个更重要的问题摆在人们面前,骨折愈合过程中局部应力状态与时间、固定条件改变的函数关系,即在一定压力范围内,骨组织的数量与压应力值之间存在什么关系?也就是压应力与骨折愈合的适应性问题。这其中包括骨折愈合最佳应力范围、骨愈合过程的应力变化、骨折治疗中固定形式、活动方式、活动范围、夹板外固定骨折断端的应力分布等一系列问题,其定量表达是很复杂的,解决的途径主要是实验方法上的问题。随着科学技术的发展,利用计算机遥测监控系统,及其定量监测骨折断端的活动情况、受力情况等,综合其整体活动量和活动的自然特征,给出适当控制信息。通过反馈系统,总结各种有利与不利因素,为骨折治疗的发展方向提供可靠的依据。

参考文献

[1] Goodship AE, Kenwright J. The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fracture. *J Bone and Joint Surg*, 1978, 65B:150.
 [2] 尚天裕. 骨折愈合及其治疗原则. *中华骨科杂志*, 1988, 8(1):64.
 [3] Raha BA. Primary bone healing. *J Bone and Joint Surg*, 1971, 53A:783.

[4] Ghista DN, Roaf R. *Orthopaedics mechanics*. London: Procedure and Devices Academic press LTD, 1978.
 [5] Akeson, WH. Effects of immobilization on joints. *Clin Orthop*, 1987, 219:28.
 [6] Sarmiento. A. Fracture healing in rat femora as affected by functional weight-bearing. *J Bone and Joint Surg*, 1977, 59A:369.
 [7] Powell ES. Vascularity and mechanical strength in healing fractures. *J Bone and Joint Surg*, 1983, 65B:658.
 [8] 董福慧译. 骨折的闭合功能疗法. 天津:天津科学技术出版社, 1987.
 [9] 袁世静. 接骨板内固定后骨胶原纤维的变化. *上海第二医科大学学报*, 1991, (1):5.
 [10] 潘惠琪. 制动后骨质疏松和骨血流变化. *国外医学·创伤与外科基本问题分册*, 1987, (2):65.
 [11] 戴克戎. 坚硬接骨板取出后局部骨质疏松逆转的定量组织学研究. *上海医学*, 1991, (1):30.
 [12] 朱振安. 坚硬接骨板取出后局部骨质疏松逆转的超微结构研究. *中华创伤杂志*, 1991, (4):193.
 [13] 百武众一. 运动负荷に対する骨变化に関する研究. *日整会志*, 1991, 65(7):S1199.
 [14] 尚天裕. 局部外固定和超关节石膏固定对实验性骨折愈合的影响. *中华实验外科杂志*, 1984, (3):119.
 [15] Wuithiez KE. Azonal analysis of inorganic and organic constituents of the epiphysis during endochondral ossification. *Calcif Tissue Res*, 1969, 4:20.
 [16] Burstein AH. Contribution to collagen and mineral the elastic-plastic properties of bone. *J Bone and Joint Surg*, 1975, 57A:965.
 [17] Bassett CAL. Effects of electrical currents on bone formation in vivo. *Nature*, 1964, 204:652.
 [18] Brighton CT. The treatment of non-unions with electricity. *J Bone and Joint Surg*, 1981, 63A:849.
 [19] Janssen LWM. *Electric stimulation of bone growth and repair*. 1st ed. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1978. 61.
 [20] Noda M. Appearance of osteoclasts and osteoblasts in electrically stimulated bones cultured on chorioamniotic membranes. *Clin Orthop*, 1985, 193:288.
 [21] Murray DW. The effect of strain on bone cell prostaglandin E₂ Release: A new experimental method. *Calcif Tissue Int*, 1990, 47:35.
 [22] Yeh CK. Tensile forces enhance prostaglandin E synthesis in osteoblastic cells grown on collagen redlons. *Calcif Tissue Int*, 1984, 36:567.
 [23] Ozawa H. Effect of a continuously applied compressive pressure on mouse osteoblastlike. Cells (MC 3T3-E1) in vitro. *J Cell physi*, 1990, 142:177.
 [24] Davidovitch Z. Biochemical mediators of the effects of mechanical forces and electric currents on mineralized tissue. *Calcif Tissue Int*, 1984, 36(suppl):86.
 [25] Rodan GA. Cyclic AMP and cyclic GMP mediators of the mechanical effects on bone remodeling. *Science*, 1975, 189:467.
 [26] Somjeu D. Bone remodeling induced by physical stress is prostaglandin E₂ mediated. *Biochemical et Biome dica Acta*, 1980, 627:91.
 [27] 董福慧译. Wolff 定律及其可能的作用方式. *中医骨伤杂志*, 1987, (4):57.