

## 骨折愈合过程血管形成的影响因素

### The influencing factors of vascularization during fracture healing

苏佳灿 王家林 张春才

SU Jiacan, WANG Jialin, ZHANG Chuncai

【关键词】 骨折愈合; 血管 【Key words】 Fractures healing; Blood vessels

血管形成对骨折愈合有着重要的作用与意义,在很大程度上决定了骨折愈合的速度和效果,本文拟就骨折愈合中影响血管形成的因素作一综述。

#### 1 骨折愈合中的血管形成过程

血管形成是骨骼发育和修复的基础,骨折愈合的血管形成包括动脉、静脉、毛细血管以及淋巴系统的形成。研究表明<sup>[1,2]</sup>,骨折部位微血管重建可分为三个阶段:初期(骨折后 1~2 周):骨折部位形成血肿,为炎症渗出液所浸润,骨折部位周围血管扩张充血,而包围骨折断端的血肿内无或仅有少量新生血管;中期(骨折后约 2~4 周):随着血肿机化,骨折部位血管形成达高峰;后期(骨折 5 周以后):骨折部位血肿被原始骨痂替代,骨折进入相对稳定的修复阶段,新生血管数量减少并逐渐转为正常形态。此外,骨折部位形成的侧枝循环也是多源性的,包括从骨膜到骨痂、骨骺-干骺动脉到髓腔、皮质纵行血管系统到骨痂的多个血管体系。总之,骨折愈合的血管形成是一个极为复杂的病理生理过程。

#### 2 影响血管形成的因素

**2.1 内皮细胞激活因子** Hukkanen 等<sup>[3]</sup>发现骨折愈合中神经的移行影响骨折愈合及血管的形成,认为神经源性活性物质可能参与骨折愈合过程,但相关研究较少。内皮细胞激活因子(endothelial cell-stimulating angiogenesis factor, ESAF)促进微血管的形成与修复早已证实,Wallace 等<sup>[4,5]</sup>分析了 ESAF 在胫骨骨折患者及健康志愿者血浆中的含量,发现骨折患者血浆 ESAF 的含量高于健康者,而与髓内钉或外固定治疗的患者相比,单纯骨折患者 ESAF 的增长幅度较小,但无显著差异;而对胫骨截骨术后破坏或未破坏肌肉-骨膜血管的羊骨折模型测定不同时期血浆 ESAF 的活性,发现血管完整组 ESAF 活性术后 2~5 天明显升高,4 天达高峰,第 7 天出现第 2 次高峰;而血管破坏组,ESAF 活性一直较低,仅在术后第 7 天出现一次高峰,上述结果与标本组织学评估是一致的,进一步证实 ESAF 参与了骨折愈合中血管的形成。

**2.2 生长因子** 生长因子作为信息蛋白在细胞间传递信号,同时参与并调控了组织发育、分化和创伤的愈合,包括骨折愈合中血管的形成。研究中发现与骨折愈合过程血管形成相关的生长因子有内皮细胞生长因子(Vascular Endothelial Growth

Factor, VEGF)、BFGF(Basic Fibroblast Growth Factor)、转化生长因子(Transforming Growth Factor, TGF)等。VEGF 是一种内皮细胞特异性生长因子,促进血管形成,对骨折修复过程起重要作用;TGF 促进骨折愈合,包括 BMP 在内的转移生长因子参与成骨细胞中内皮细胞生长因子表达的调控,促进骨折愈合的血管形成,但由于 BMP 是一个复杂的家族,其促进血管形成及修复的机制尚未明了。Saadeh 等<sup>[6]</sup>研究 VEGF 与 TGF 在成骨细胞或成骨细胞样细胞内表达的关系,结果提示:TGF- $\beta$ 1 诱导了 VEGF 的表达,且有剂量相关性,并随骨折的愈合而逐渐停止,1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 诱导了成骨细胞中内皮细胞生长因子的表达;Schlaeppli 等<sup>[7]</sup>进行细胞培养实验发现地塞米松可使 VEGF 在细胞内的表达降至 40%,而 PTH<sub>1-34</sub> 可提高原本表达水平较低的 VEGF 表达,与 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 联用可提高 VEGF 至原水平 2<sup>5</sup> 倍,单独使用 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可使 VEGF 表达提高 2<sup>3</sup> 倍,并有剂量相关性,证实 VEGF 参与骨代谢与修复过程;FGF-1、FGF-2 可诱导骨折愈合的血管形成与增殖,但有实验发现 FGF 对正常骨折愈合并无明显促进作用<sup>[8]</sup>。

**2.3 细胞因子** 细胞因子参与造血微环境及免疫功能调控,部分参与炎症反应、血管形成及骨、软骨代谢,调控骨折愈合。Einhorn 等<sup>[9]</sup>发现 IL-1 的表达在骨折愈合中处于很低水平,但骨折后 3 天(炎症期)却表现出很高的活性;骨折愈合中粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子未表现出合成活性,但诱导下仍可达较高活性;IL-6 在骨折愈合早期(3 天)表现出很高合成活性,使用诱导药物并不能增加活性。此外,在任何一例无骨折的动物模型中发现以上述及的细胞因子都具有合成及可诱导活性。以上结果提示:骨折愈合是由这些细胞因子部分介导的。

**2.4 细胞间质** 离体实验证实:细胞外基质凝胶<sup>[10]</sup>、基底膜粘连蛋白、型胶原蛋白以及纯化的具有生物活性的基底膜提取物,能刺激骨折部位的骨质形成与分化,并促进血管形成。此外,某些物质对骨折愈合过程血管形成也有影响,纤维蛋白密封剂 FS(Fibrin Sealant)是创伤愈合中的一种重要物质<sup>[11]</sup>,它为成纤维细胞提供支架,促进止血,并诱导血管形成。研究发现多种人造物质可促进骨折部位血管的形成:如甘油酯、胶原海绵、甲羟纤维素胶绵等;而骨移植中保护细胞的二甲基亚砷(DMSO)可加强骨折部位血管形成的潜能<sup>[12]</sup>。

但并非所有物质均如此,有研究发现,聚丙交酯-聚乙交酯共聚物丝对骨折部位血管形成有阻碍作用<sup>[13]</sup>,实验者通过活体内显微镜观察,发现骨折部位血管形成明显延迟,引起局部血供减少,最终影响骨折的愈合;至于扩髓或不扩髓的髓内穿钉对血管的形成无明显影响<sup>[14]</sup>。

2.5 物理因素 影响骨折愈合及血管形成的常见物理因素有:力学因素、电磁场、超声波、高压氧等。Kirchen 等<sup>[15]</sup>验证微重力对骨折愈合的影响,发现股骨骨折大鼠模型中(微重力组,悬吊微重力组,负重对照组,太空飞行失重组),微重力组及悬吊微重力组骨膜骨形成及血管形成与负重对照组相似,而骨折部位血管形成程度,负重对照组与悬吊微重力组高于太空飞行失重组,提示失重状态下,骨折愈合过程受损;但由于各组环境不同,机体代谢有差异,因而在长时间骨折愈合研究中,应进一步区分代谢与机械因素的影响,以确定失重状态下骨折是否可获得较好愈合。国内相似实验<sup>[16]</sup>发现动力载荷可促进干骺部骨质及骨痂内血管的扩张和增生,同时促进骨折部位侧枝循环的建立,加速骨折愈合;低强度脉冲超声,作为经皮传递的非侵入性机械能,在生物器官内产生高频声压波,大量试验证明低强度超声能加快并加强新鲜骨折的愈合,但对血管形成的影响尚无明确报告;有研究发现<sup>[17]</sup>,脉冲电磁场疗法(PEMF)增强了骨折早期血管反应,抑制了初始血管翳增生,持续刺激了早期软骨生成和骨形成。

2.6 其他影响因素 Banovac 等<sup>[18]</sup>对比两组实验动物在愈合中骨折部位肥大细胞的形态与分布,发现肥大细胞在骨折愈合过程中有特定的定位,组织化学发现肥大细胞内有相当数量的胃蛋白酶,可消化由骨质释放的一些蛋白,提示肥大细胞可能参与分解骨痂内细胞外基质,在骨折早期促进血管形成,有助于骨折愈合,后期由新生骨质替代骨痂内暂时性的结缔组织。

Collin 等<sup>[19]</sup>研究 NO 水平与破骨细胞介导的骨吸收之间关系,发现 NO 调控破骨细胞介导的骨吸收是通过影响破骨细胞的功能恢复、形成及其骨吸收活性实现,而对血管形成的激活作用可能是通过氨基肌或其它血管生成活性药物前体实现的,由此可以看出 NO 对血管形成也有影响。

3 结语及展望

骨折愈合中的血管形成对于骨折愈合有着极为重要的作用,许多因素通过影响血管形成进而影响到骨折的正常愈合过程,研究血管形成的影响,有利于纠正不利骨折愈合的因素,促进骨折早期愈合,减少骨不连、延迟愈合等不良并发症的发生,进一步的研究有助于阐明上述因素在血管形成中的确切机制。

参考文献

- 1 Kurdy-NMG, Weiss-JB, Bate-A, et al. Endothelial stimulating angiogenic factor in early fracture healing. *Injury*, 1996, 27(2): 143-145.
- 2 张建国. 兔胫骨骨折愈合微血管重建的实验研究. *解剖学杂志*, 1999, 22(1): 67-70.

- 3 Hukkanen M, Konttinen YT, Santavirta S, et al. Rapid proliferation of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves during healing of rat tibial fracture suggests neural involvement in bone growth and remodelling. *Neuroscience*, 1993, 54(4): 969-79.
- 4 Wallace-AL, McLaughlin-B, Weiss-JB, et al. Increased endothelial cell stimulating angiogenesis factor in patients with tibial fractures. *Injury*, 1991, 22(5): 375-376.
- 5 Wallace-AL, Makki-R, Weiss-JB, et al. Measurement of serum angiogenic factor in devascularized experimental tibial fractures. *J Orthop Trauma*, 1995, 9(4): 324-32.
- 6 Saadeh-PB, Mehrara-BJ, Steinbrech-DS, et al. Transforming growth factor-beta 1 modulated the expression of vascular endothelial growth factor by osteoblasts. *J Physiol*, 1999, 277(4): 628-637.
- 7 Schlaeppi-JM, Gutzwiller-S, Finkenzeller-G, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 induces the expression of vascular endothelial growth factor in osteoblastic cells. *Endocr Res*, 1997, 23(3): 213-229.
- 8 Cook SD. Acceleration of bone healing with OP-1 in a canine noncritical size defect model. *Second International OP-1 Conference*, Boston: MA, 1997, 456-457.
- 9 Einhorn TA, Majeska RJ, Rush EB, et al. The expression of cytokine activity by fracture callus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1995, 10(8): 1272-1281.
- 10 Sweeney TM, Opperman LA, Persing JA, et al. Repair of critical size rat calvarial defects using extracellular matrix protein gels. *Journal-of-Neurosurgery*, 1995, 83(4): 710-715.
- 11 Schwarz N. Fibrin sealant in bone regeneration. *Fibrin Sealing Surg Nonsurg Fields*, 1994, 1(3): 99-109.
- 12 Leunig M, Yuan F, Berk DA, et al. Methods in laboratory investigation. Angiogenesis and growth of isografted bone: Quantitative in vivo assay in nude mice. *Laboratory- Investigation*, 1994, 71(2): 300-307.
- 13 Winet H, Hollinger JO, Stevanovic M. Incorporation of polylactide-polyglycolide in a cortical defect: Neoangiogenesis and blood supply in a bone chamber. *Journal of Orthopaedic Research*, 1995, 13(5): 679-689.
- 14 Nakamura S. Cortical revascularization after reamed and unreamed intramedullary nailing in the rabbit femur; a micrographic histometric analysis. *J Trauma*, 1999, 47(4): 744-751.
- 15 Kirchen ME, O Connor KM, Gruber HE, et al. Effects of microgravity on bone healing in a rat fibular osteotomy model. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1995, 3(18): 231-242.
- 16 李华滢. 动力载荷在胫骨骨折愈合中对微血管形成影响的图像分析. *中国解剖学杂志*, 1995, 13(1): 48-52.
- 17 Grace S, Revell WJ, Brooks-M. The effects of pulsed electromagnetism on fresh fracture healing: osteochondral repair in the rat femoral groove. *Orthopedics*, 1998, 21(3): 297-302.
- 18 Banovac K, Renfree K, Makowski-AL, et al. Fracture healing and mast cells. *J Orthop Trauma*, 1995, 9(6): 482-90.
- 19 Collin OP, Rothe L, Bekker S, et al. Decreased nitric oxide levels stimulate osteoclastogenesis and bone resorption both in vitro and in vivo on the chick chorioallantoic membrane in association with neoangiogenesis. *J Bone Miner Res*, 2000, 5(3): 474-488.

(收稿:2001-04-17 编辑:李为农)