

血小板源性生长因子在骨修复中的作用及应用研究

Study on roles and application of PDGF in the bone repair

孙永生¹, 温建民², 吴林生²

SUN Yong-sheng, WEN Jian-min, WU Lin-sheng

关键词 血小板源性生长因子; 骨折 **Key words** Platelet-derived growth factor; Fractures

PDGF(platelet-derived growth factor, 血小板源性生长因子)具有促进骨形成细胞的迁移募集、分裂增殖、分化及局部血液循环的重建等重要功能,与有关载体结合成缓释系统能有效地加快骨折愈合、促进骨缺损的连接、增强糖尿病与骨质疏松等病态情况下骨修复的能力,为人类有效地干预骨折及骨缺损的修复开拓了新的思路。但是,对 PDGF 的研究仍处于初步阶段,尚有很多问题有待于解决。

骨折和骨缺损的治疗一直是骨科领域的重要研究课题。骨生长因子的局部调节作用是骨折和骨缺损正常修复的关键因素。PDGF 是最重要的生长因子之一,具有促进骨形成细胞的迁移募集、分裂增殖、分化及局部血液循环的重建等重要功能,在骨修复中具有重要的调节作用。

1 PDGF 在骨折愈合中的作用及表达

PDGF 对间充质细胞、骨原细胞、成骨细胞、成纤维细胞、内皮细胞等细胞具有趋化作用,是趋化作用最强的骨生长因子之一^[1,2],促进间充质细胞等细胞的迁移及向骨折部位的聚集,为骨折的修复创造条件。促进间充质细胞、骨原细胞、成骨细胞、成软骨细胞的分裂增殖和分化,从而促进软骨和骨的形成。其中成骨细胞是骨组织修复与重建中最主要的功能细胞,对骨修复与重建起着关键性的作用。PDGF 能促进成骨细胞 DNA 的合成、细胞复制、胶原及非胶原蛋白的合成^[3-5]。新血管的形成是创伤成功修复的关键因素之一,PDGF 能促进血管内皮细胞的增殖,诱导 VEGF mRNA 的表达,从而促进骨折部位血液循环的重建^[6]。破骨细胞表面存在 PDGF 受体,PDGF 与其结合后激活破骨细胞,增强其骨吸收的功能,另外,PDGF 还具有促进前列腺素合成的功能,从而导致骨吸收,因而 PDGF 在骨修复的改建塑形中具有重要的作用。PDGF 还可促进创伤局部组织的连接,增加胶原合成和增加局部应力。

PDGF 在骨折修复的不同阶段具有不同的表达规律^[7-9]:在骨折的血肿机化演进期,主要在原始间充质细胞中表达;软骨形成期主要在成软骨细胞、肥大软骨细胞及软骨细胞中表达;在膜内成骨中主要在成骨细胞中表达;在软骨化骨期与改进塑形期主要在成骨细胞和破骨细胞中表达。所以,PDGF

对骨折修复的各个阶段均具有重要的调节作用。Nash 等^[10]在一组兔胫骨截骨骨折模型中向截骨部位注射胶原(对照组)和含 80 μg PDGF 的胶原(实验组),于第 2 周和第 4 周摄片,结果发现实验组骨痂体积和密度均明显高于对照组。在第 28 天取双侧胫骨进行力学测试,结果发现实验组截骨侧胫骨的强度与对侧正常胫骨无明显的差别,而对照组截骨侧胫骨的强度明显弱于对侧正常胫骨。组织学检查发现 PDGF 治疗组成骨分化程度优于对照组。此说明局部应用 PDGF 可有效地促进骨折的愈合,加快骨折修复速度,改善骨折修复质量。

2 PDGF 在骨缺损修复中的作用

骨缺损的修复一直是骨科领域的一个难题,随着对骨折修复分子生物学机制研究的深入,发现局部骨生长因子的调节作用是骨折修复的关键,对骨折的正常愈合起着极其重要的作用,从而为骨缺损的修复提供一个新思路。PDGF 从骨折部位间充质细胞的募集、骨形成细胞的分裂增殖、分化成熟、骨折的改建塑形及骨折局部血液循环的重建等各环节调节着骨折愈合的整个过程,因而理论上 PDGF 应该对骨缺损的修复具有重要的作用。但 PDGF 在机体内的半衰期很短,一般小于 2 min,局部应用很快被吸收,达不到有效的治疗浓度和治疗时间,所以须与一定的载体结合构成缓释系统,以保证局部有效的治疗浓度和维持治疗所需要长的时间。任何一个骨生长因子都不是孤立地起作用,而是与其他因子一起相互影响、相互作用、相互协调,形成一个有机的整体,构成一个调节网络,共同完成对骨修复过程的调控。在促进骨折修复的研究中,应用单一生长因子刺激新骨形成不一定获得有意义的结果。

Gianobile 等^[11]应用结扎线诱导猕猴牙周炎,建立牙周病灶,以甲基纤维素凝胶作为载体,通过手术将单纯载体、载体 + PDGF - BB、载体 + IGF - I、载体 + PDGF - BB + IGF - I 分别置于暴露的牙龈表面,于治疗后 4 周与 12 周进行活体组织检查,通过骨缺损填充(ODF)及新骨附着(NA)评价骨再生情况。结果载体 + IGF - I 组与单纯载体组比较无明显差别,载体 + PDGF - BB 组在 NA 方面明显优于单纯载体及载体 + IGF - I 组,ODF 方面也有增高的趋势,载体 + PDGF - BB + IGF - I 组明显优于其他 3 组。Vikhaer 等^[12]应用兔颅骨“危机大小”骨缺损模型研究 PDGF - BB 对骨再生的作用,将单纯的甲基纤维与甲基纤维素 + 重组人 PDGF - BB 50 μg 分别

1. 新乡医学院第一附属医院,河南 卫辉 453100;2. 中国中医研究院骨伤科研究所

植入缺损部位通过新形成骨的结构、面积、矿化组织的数量、骨髓的数量及新生成皮质骨等方面评价缺损愈合的情况,结果 PDGF 组以上各指标均明显优于单纯载体组。Park 等^[13]应用脱乙酰壳多糖海绵加载 PDGF-BB 研究其对牙周骨再生的作用及脱乙酰壳多糖海绵载体的性能,结果 PDGF-BB 的释放率能为不同的 PDGF-BB 起始含量所控制,达到最佳治疗效力,加载 PDGF-BB 的脱乙酰壳多糖海绵诱导明显增高的细胞附着和增殖水平,显著增加新骨的形成,加快钙化,同时,脱乙酰壳多糖海绵在骨缺损部位进行降解,最终为新骨所取代。Lee 等^[14]应用脱乙酰壳多糖与磷酸钙复合制成脱乙酰壳多糖磷酸钙海绵载体,在体外对加载 PDGF-BB 的载体进行 PDGF-BB 释放动力学研究,将单纯的载体与载体加 PDGF-BB 分别植入大鼠的颅骨缺损部位,分别于治疗后 2 周与 4 周进行组织学和组织形态计量检查。结果在体外释放动力学检测中 PDGF-BB 在开始一个突然高的释放之后在整个检测期间维持一个有效的治疗浓度。与模型对照组比较,脱乙酰壳多糖磷酸钙海绵载体加速了骨缺损的骨性愈合,而脱乙酰壳多糖磷酸钙海绵载体加 PDGF-BB 明显进一步促进了骨再生。陈建庭等^[15]将牛血小板源性生长因子(bPDGF)与猪骨形态发生蛋白(pBMP)用于家兔桡骨中段 2 cm 骨缺损的修复,结果显示,术后 14~18 周,PDGF 组和复方 BMP 组的骨连接率分别为 42.9% 和 71.4%,联合应用 PDGF 和复方 BMP 组的骨连接率为 100%。联合应用 PDGF 和复方 BMP 组在骨连接率、新生骨质量、生物力学强度等方面均显著优于单用 PDGF 和复方 BMP 组。Nevins 等^[16]将 rhPDGF-BB 与同种异体骨结合用于临床牙周炎骨缺损病人,结果纯化的 rhPDGF-BB 与同种异体骨移植混合在病变部位产生活跃的牙周再生,明显优于对照组(常规治疗组)。以上说明 PDGF 与载体复合成缓释系统可以有效地促进骨缺损的修复,特别是与其他生长因子联合应用产生协同效应,进一步增强了 PDGF 的作用,这无疑为骨缺损的治疗又开辟了一条新途径,必将推动骨缺损治疗的发展。

3 PDGF 在病理状态下骨折修复中的作用

在糖尿病、骨质疏松、放射性损伤等病理状态下骨折修复的能力显著下降,严重地影响骨折的愈合,其病理机制尚不清楚,但全身或局部骨生长因子水平均有不同程度的下降。Tyndall 等^[17]利用自发性糖尿病 BB Wistar 大鼠与健康 BB Wistar 大鼠股骨中段骨折模型,应用免疫组织化学方法与反转录聚合酶链反应方法,检测骨折愈合早期骨折局部 PDGF 与 PDGF mRNA 表达水平,结果发现与健康对照组比较,糖尿病组骨折局部 PDGF 与 PDGF mRNA 表达水平减少,此提示糖尿病骨折与骨折愈合相关的局部细胞增殖率减少与局部 PDGF 表达水平减少相一致,二者之间存在因果关系,进而说明糖尿病是通过减少 PDGF 的表达,抑制细胞增殖来影响骨折愈合。Albertson 等^[18]研究证明局部应用 PDGF 及 FGF 可明显地促进糖尿病小鼠创伤的愈合。用外源性 bFGF 局部治疗可使患糖尿病大鼠的成骨能力接近正常^[19]。此说明应用 PDGF 可改善糖尿病骨折修复能力,促进骨折愈合。郝永强等^[20]应用骨质疏松模型,应用免疫组化方法对大鼠骨折愈合过程中 PDGF-A 与 PDGF-R 的表达进行研究,提示 PDGF

参与调节骨质疏松性骨折的愈合,骨质疏松性骨折修复能力的降低可能与 PDGF 表达水平异常有关。Mitlak 等^[21]应用去卵巢方法造成大鼠急性雌激素缺乏,然后分成 3 组:空白对照组、PDGF 治疗组、PDGF + 抗骨质吸收剂治疗组,每周静脉给药 3 次,连续 6 周,结果显示 PDGF 治疗组阻止了骨丢失,脊柱及全身骨密度与力学性能(椎骨抗压缩、股骨干抗扭转)明显高于对照组,股骨头的剪切力也有所提高,PDGF + 抗骨质吸收剂进一步增高了这些参数。此显示全身应用 PDGF 能增加全身骨骼的骨密度和强度,从而也说明 PDGF 对骨质疏松性骨折的预防与治疗具有一定的作用。

4 展望

PDGF 具有多种生物效应,活性强,作用广泛,具有促进骨形成细胞的迁移募集、分裂增殖、分化及局部血液循环的重建等重要功能,从血肿的吸收、细胞的增殖分化、骨痂的形成、骨的改建塑形等各个环节对骨修复进行调节,为人类有效地干预骨折及骨缺损的修复开拓了新的思路,具有广阔而美好的前景。

但是对 PDGF 的研究仍处于初步阶段,广泛应用于临床还有相当长的路要走,尚有很多问题有待于解决: PDGF 的生物活性及其机制还不完全清楚,需要进一步深入地研究。

PDGF 与其他骨生长因子之间的相互关系如何,目前还了解的很少。安全性: PDGF 作为一种生物蛋白,是否具有致敏性与毒副作用,尤其是否诱发畸形与恶变。生长因子的局部应用需要适当的载体,以达到有效的治疗浓度和维持足够长的时间,虽然这方面已取得很大的进展,但仍没有得到完全的解决。与其他生长因子之间的最佳组合问题。最佳给药时机、最佳剂量、维持时间及给药途径等问题。

参考文献

- Lind M. Growth factor stimulation of bone healing effects on osteoblast, osteonies, and implants fixation. *Acta Orthop Scand Sppl*, 1998, 283(10): 2-37.
- Fiedler J, Roderer G, Gunther KP, et al. BMP-2, BMP-4 and PDGF-bb stimulate chemotactic migration of primary human mesenchymal progenitor cells. *J Cell Biochem*, 2002, 87(3): 305-312.
- Chen J, Li J, Jin D. The effects of platelet-derived growth factor on rat osteoblastic DNA contents. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 1999, 37(7): 409-411.
- Centrella M, McCarty TL, Canalis E. Platelet-derived growth factor enhances deoxyribonucleic acid and collagen synthesis in osteoblast-enriched cultures for fetal rat parietal bone. *Endocrinology*, 1989, 125(1): 13-19.
- 田卫东, 王大章, 乔菊, 等. 生长因子网络调节对骨形成的作用的研究: PDGF 对人胚成骨细胞增殖与分化的影响. *华西口腔医学杂志*, 1998, 16: 348-350.
- Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA, et al. Factors in the fracture microenvironment induce primary osteoblast angiogenic cytokine production. *Plast Reconstr Surg*, 2002, 110(1): 139-148.
- Rasubala L, Yoshikawa H, Nataga K, et al. Platelet-derived growth factor and bone morphogenetic protein in the healing of mandibular fractures in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 41(3): 173-178.
- Fujii H, Kitazawa R, Maeda S, et al. Expression of platelet-derived growth factor proteins and their receptor alpha and beta mRNAs during fracture healing in the normal mouse. *Histochem Cell Biol*, 1999,

112(2) :131-138.

9 Andrew J G, Hoyland JA, Freemont AJ ,et al. Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fracture. *Bone* ,1995 ,16 (4) :455-460.

10 Nash TJ , Howlett CR , Martin C ,et al. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone* , 1994 , 15 (2) : 203-208.

11 Giannobile WV , Hernandez RA , Finkelman RD , et al. Comparative effects of plate-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor ,individually and in combination ,on periodontal regeneration in Macaca fascicularis. *J Periodontal Res* ,1966 ,31(5) :301-312.

12 Vikhaer D ,Blom S ,Hjorting-Hansen E ,et al. Effect of platelet-derived growth factor-BB on bone formation in calvarial defect : an experimental study in rabbits. *Eur J Oral Sci* ,1997 ,105(1) :59-66.

13 Park YJ ,Lee YM ,Park SN ,et al. Platelet-derived growth factor releasing chitosan sponge for periodontal bone regeneration. *Biomaterials* ,2000 ,21(2) :153-159.

14 Lee YM ,Park YJ ,Lee SJ ,et al. The bone regenerative effect of platelet-derived growth factor-BB delivered with a chitosan/ tricalcium phosphate sponge carrier. *J Periodontol* ,2000 ,71(3) :418-424.

15 陈建庭 ,区伯平 ,史占军. 异种 PDGF 与复方 BMP 联合使用促进骨缺损的修复. *中华骨科杂志* ,1994 ,14(12) :764-767.

16 Nevins M ,Camelo M ,Nevins ML ,et al. Periodontal regeneration in humans using recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) and allogenic bone. *J Periodontol* , 2003 , 74 : 1282-1292.

17 Tyndall WA ,Beam HA ,Zarro C ,et al. Decreased platelet derived growth factor expression during fracture healing in diabetic animals. *Clin Orthop* ,2003 ,408(3) :319-330.

18 Albertson S ,Hummel M ,Breedon M ,et al. PDGF and FGF reverse the healing impairment in protein-malnourished diabetic mice. *Surgery* ,1993 ,114(3) :368-372.

19 王立平 ,党耕町. 碱性成纤维细胞生长因子在骨折愈合过程中的表达和合成. *中华骨科杂志* ,1999 ,19(8) :488-490.

20 郝永强 ,戴克戎. 骨质疏松性骨折愈合过程中 PDGF-A 与 PDGF-R 的表达. *中华骨科杂志* ,2002 ,22(12) :743-746.

21 Mitlak BH ,Finkelman RD ,Hill EL ,et al. The effect of systemically administered PDGF-BB on the rodent skeleton. *J Bone Miner Res* , 1996 ,11(2) :238-247.

(收稿日期:2003 - 12 - 17 本文编辑:李为农)

《骨与关节外科杂志:美国卷》2004 年第 86 卷第 1 期目次

Table of Contents for the Journal of Bone and Joint Surgery (Am.)

Volume 86A ,Number 1 ,2004

| | |
|---|--|
| Functional Outcome Following Scapulothoracic Dissociation. Boris A. Zelle ,et al. 2-8 | Initial Stability of Cemented Femoral Stems as a Function of Surface Finish ,Collar ,and Stem Size. Edward Ebraamzadeh ,et al. 106-115 |
| The Cumulative Long-Term Risk of Dislocation After Primary Charnley Total Hip Arthroplasty. Daniel J. Berry ,et al. 9-14 | Effect of COX-2-Specific Inhibition of Fracture-Healing in the Rat Femur. Karen M. Brown ,et al. 116-123 |
| Response Bias :Effect on Outcomes Evaluation by Mail Surveys After Total Knee Arthroplasty. Jane Kim ,et al. 15-21 | Comparison of Proximal Porous-Coated and Grit-Blasted Surfaces of Hydroxyapatite-Coated Stems. Ye-yeon Won ,et al. 124-128 |
| Factors Predictive of Outcome After Use of the Ponseti Method for the Treatment of Idiopathic Clubfeet. Matthew B. Dobbs ,et al. 22-27 | Pathogenesis of Metaphyseal Radiolucent Changes Following Ischemic Necrosis of the Capital Femoral Epiphysis in Immature Pigs. A Preliminary Report. Harry K. W. Kim ,et al. 129-135 |
| Metal-on Metal Hybrid Surface Arthroplasty :Two to Six-Year Follow-up Study. Harlan C. Amstutz ,et al. 28-39 | Prevention of Deep-Vein Thrombosis After Total Knee Arthroplasty in Asian Patients. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin and Indomethacin. Ching-Jen Wang ,et al. 136-140 |
| The Biomechanical Results of Total Hip Resurfacing Arthroplasty. Mauricio Silva ,et al. 40-46 | Total Hip Wear Debris Presenting as Lower Extremity Swelling. A Report of Two Cases. R Allen Butler ,et al. 142-145 |
| The Oblique Posterior Femoral Condylar Radiographic View Following Total Knee Arthroplasty. Hiromasa Miura ,et al. 47-50 | Minocycline-Induced Blue-Green Discoloration of Bone. A Case Report. Patrick E. McCleskey ,et al. 146-148 |
| Utilization of Orthopaedic Services for Hand and Wrist Conditions in a Capitulated Population. C. Craig Crouch ,et al. 51-56 | Use of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of an Occult Fracture of the Femoral Component After Total Hip Arthroplasty. A Case Report. Scott M. Cook ,et al. 149-153 |
| Clinical Factors Associated with an Increased Risk of Perioperative Blood Transfusion in Nonanemic Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. Enrico Pola ,et al. 57-61 | Recurrence of a Unicameral Bone Cyst in the Proximal Part of the Fibula After en Bloc Resection. A Case Report. Richard E. Bowen ,et al. 154-158 |
| Unremitting Health-Care-Utilization Outcomes of Tertiary Rehabilitation of Patients with Chronic Musculoskeletal Disorders. Timothy J. Proctor ,et al. 62-69 | Desmoid Tumor of the Subscapularis Presenting as Isolated Loss of External Rotation of the Shoulder. A Report Of Two Cases. Robby Singh Sikka ,et al. 159-164 |
| Lumbar Intervertebral Body Fusion Cages :Histological Evaluation of Clinically Failed Cages Retrieved from Humans. Daisuke Togawa ,et al. 70-79 | Diagnosis and Management of Sacral Spine Fractures. Alexander R. Vaccaro ,et al. 166-175 |
| Retroviral Delivery of Noggin Inhibits the Formation of Heterotopic Ossification Induced by BMP-4 ,Deminerlized Bone Matrix ,and Trauma in an Animal Model. David Hannallah ,et al. 80-91 | Orthopaedic Surgery Advances Resulting from World War . Paul J. Dougherty ,et al. 176-181 |
| Minimum Ten-Year Follow-up of a Straight-Stemmed ,Plasma-Sprayed ,Titanium-Alloy ,Uncemented Femoral Component in Primary Total Hip Arthroplasty. John B. Meding ,et al. 92-97 | The Orthopaedic Surgeon 's Standard of Living Versus Quality of Life. Fred Ritchie Trew Nelson. 182-183 |
| Biomechanical Analysis of Reconstructions for Sternoclavicular Joint Instability. Edwin E. Spencer ,et al. 98-105 | What 's New in Shoulder and Elbow Surgery. Gary M. Gartsman ,et al. 189-202 |