

脑外伤后体液因素对骨折愈合的影响

Effect of body fluid on fracture healing after cerebral trauma

张继东, 夏群, 苗军, 金鸿宾,

ZHANG Ji-dong, XIA Qun, MIAO Jun, JIN Hong-bin

关键词 脑外伤; 骨折愈合 Key words Cerebral trauma; Fracture healing

在骨科临床实践中经常见到一个奇怪的现象,在合并脑外伤的骨折病人中,骨痂生长快、数量多,甚至会出现异位骨化^[1,2],似乎脑外伤会加速骨折愈合,事实是否如此呢?如果是的话,可能的机制会是什么?此机制对骨折愈合及异位骨化的产生作用是否一致?是什么将大脑和骨骼联系起来的?以上这些问题数十年来引起人们极大的兴趣,各国学者作了许多研究,也产生不少争论。近年来关于脑外伤与骨折愈合关系的研究热点在于:验证脑外伤对骨折愈合的影响;筛选介导脑外伤加速骨折愈合的因素。

1 验证脑外伤对骨折愈合的影响

骨组织细胞培养是当代先进的骨组织代谢学研究手段,它的应用为证实体液因素介导脑外伤后骨折愈合加速提供了许多十分有价值的证据。在多种骨组织细胞的培养中,成骨细胞培养应用最为广泛,因为在骨组织代谢过程中,成骨细胞作为骨形成过程中最重要的功能细胞起着极为重要的作用:它不仅分泌骨基质参与成骨,同时也参与破骨细胞骨吸收的调节。Bidner 等^[3]的实验研究为体液因素介导脑外伤促进骨折愈合这一假说提供了有力依据:他们连续取:单纯脑外伤患者;脑外伤合并下肢骨折患者;单纯下肢骨折患者;

无脑外伤及骨折的对照组,4 组共 32 人的血清,分别加入胎鼠颅骨成骨细胞的培养液中,通过观察血浆结合^[3H]3H 胸腺嘧啶能力及成骨细胞产量来确定血浆中促成骨因子的水平。结果表明:两组合并脑外伤的患者血清较另外两组血清有更强的促细胞有丝分裂能力。脑外伤患者血清的促细胞有丝分裂活性为剂量相关性,其活性峰值出现在致伤后的 37 d 左右。Kim 等^[4]证实合并脑外伤的大鼠股骨干骨折愈合时间为 14 d,而单纯股骨干骨折愈合需要 28 d;而且合并脑外伤组骨痂数量较对照组明显增多。

脑外伤后主要出现抗利尿激素释放增高,交感-肾上腺系统激活,下丘脑激素分泌改变这三方面体液变化^[5]。其中某些下丘脑激素与骨骼生长调节密切相关。下丘脑激素种类繁多,呈脉冲式分泌且易受外部因素干扰,因此对于脑外伤后下丘脑激素水平变化的观察虽多,但观察结果并不一致。多数学者认为,包括脑外伤在内的多种严重创伤后出现的下丘脑激素水平变化并不是病因特异性的,而是躯体对严重创伤的一种应激反应^[6]。De Marinis 等^[7]选择 21 例昏迷的脑外伤患

者,连续观察其血清生长激素(GH)、PRL 基础值,分别做促甲状腺激素释放激素(TRH)、生长激素释放激素(GHRH)刺激实验,结果表明脑外伤患者血清中 GH、PRL 基础水平及 TRH、GHRH 刺激后反应性均明显高出正常范围。有研究证实受损的脑组织及脑垂体中含有大量生长因子及大量募集而来的炎性细胞,这些炎性细胞能释放多种细胞因子^[8]。这些细胞因子可能通过旁分泌方式在骨折断端局部促进骨折愈合。

2 筛选可能介导脑外伤加速骨折愈合的体液因素

(1) 生长激素(GH):GH 在管状骨的生长与调控方面起重要作用。GH 能够通过刺激骨骺生长板处细胞的分裂、增殖来促进管状骨生长^[9]。Bak 等^[10]的研究证实了 GH 与成骨的剂量反应关系,并确定了适宜的使用频率。以后各国学者运用生物力学、骨代谢学、影像学、病理组织学等不同手段进行深入研究,得出了比较一致的肯定性结论^[11,12]。

(2) 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF):在受损的脑组织及骨组织中均已找到 bFGF,成骨细胞本身也能合成 bFGF,而且体外实验已证实 bFGF 能够促进成骨细胞、软骨细胞生长^[13],由此推测 bFGF 可能是介导脑外伤后成骨增强的因素之一。Wildburger 等^[14]用 ELISA 法检测脑外伤合并骨折患者血清 bFGF 免疫活性。结果显示其 bFGF 免疫活性出现一特异性的动态变化:伤后 1 周内 bFGF 免疫活性升高至正常值的 7 倍,以后分别于第 2、4、7、8、9、10 周 bFGF 免疫活性出现高峰。Lisignoli 等^[15]的研究表明,bFGF 能够刺激骨髓干细胞,促进桡骨大段骨缺损的愈合。

(3) 睾酮(T):近年来大量的关于骨质疏松性骨折的研究表明,骨质疏松症为多因素致病性的疾病,睾酮缺乏被公认为其主要致病因素之一^[16]。Jackson 等^[17]在一个关于老年人髌部骨折的危险因素调查研究中发现,髌部骨折的患者中 71% 存在睾酮缺乏,而对照组仅为 32%。Krabee 等^[18]先后在大鼠及人体中证实:血清睾酮浓度上升早期,血清碱性磷酸酶活性增强,最终导致骨密度增加。睾酮替代治疗可抑制骨吸收,同时还能促进成骨,减少尿中钙排出。

(4) 雌激素(Estrogen):雌激素缺乏是引起绝经后妇女骨质疏松症的主要因素。Cummings 等^[19]发现:绝经后妇女雌二醇水平低于 5 pg/ml 者,其髌部骨折及椎体骨折的发生率增加 2.5 倍。雌激素缺乏不仅引起绝经后妇女骨质疏松,而且还和男性骨质疏松关系密切^[20]。有学者认为雌激素缺乏会促进破骨细胞的生成及增强其活性,造成骨的强度降低,而

雌激素替代疗法抑制这种效果^[21]。这说明雌激素对破骨细胞的生成及功能起负性调节作用。目前雌激素已广泛地用于绝经后妇女骨质疏松症,并已取得明显疗效^[22]。

(5) 催乳素(Prolactine):催乳素是由脑垂体前叶催乳素分泌细胞合成与分泌的,它对整个机体的生长、生殖、渗透调节等诸多方面都有着广泛的影响。催乳素的分泌受生理节律、生殖活动调节,并通过中枢神经系统对外界应激因素反应非常敏感。因此包括脑外伤在内的多种创伤均能显著影响催乳素的合成与代谢,导致伤后血清中催乳素水平显著改变^[23]。Wildburger 等^[23]在脑外伤合并四肢长管状骨折或大关节损伤的患者中发现,其血清中催乳素浓度在伤后 5 周内明显上升,而且催乳素浓度峰值出现于成骨最活跃阶段或异位骨化形成期。

3 初步的机制探讨

合并脑外伤的骨折患者出现骨痂过度增生的现象早已引起人们的关注,但中枢神经系统究竟是通过何种方式作用于外周的骨骼,这一核心问题目前尚未得出一致的结论。多数学者认为脑组织是通过体液中的一些具有成骨活性的因子来调控成骨反应的。这些成骨活性因子作用于外周骨骼的方式有两种可能:有些体液因子主要存在于体循环中,其活性成分以体液调节的方式起作用。这类体液因素如:生长激素、睾酮、表皮生长因子、血小板衍生生长因子、纤维母细胞生长因子、胰岛素样生长因子和变形生长因子等均能刺激细胞 DNA 合成及细胞增殖,有些还能在体外促进骨细胞和培养器官中胶原的合成;另外一些促进骨折愈合的因子如:白介素 1、前列腺素 E、骨形态发生蛋白(BMP)等,因其在血液中大部分与血浆蛋白结合,在体循环中生物利用度不高,在局部达不到有效的浓度,估计其促进骨折愈合的作用是通过局部分泌作用于骨折端的^[24]。这些成骨活性因子与细胞增殖、细胞迁移、血管形成、间充质细胞和成纤维细胞的募集和功能状态有关,骨折后在骨折端促进血管再生、促进多种来源于中胚层的细胞向成骨细胞转化,加速骨、软骨损伤的修复等^[25,26]。也有学者认为脑外伤促进骨折愈合是体液因素及局部因素共同作用的结果^[27]。

脑外伤后骨折愈合加速可能的产生机制可归纳为:脑外伤后由于血脑屏障的破坏,受损脑组织直接释放在成骨刺激因子进入血循环;中枢神经系统损伤后对外周组织产生神经刺激,导致骨折附近组织以旁分泌方式释放促成骨因子;脑外伤累及脑垂体导致脑垂体神经分泌功能失常;虽然脑外伤未直接累及脑垂体,脑垂体对相邻受损脑组织产生反应,导致分泌失常;脑外伤后血清中促成骨活性因素抑制物水平下降,导致成骨活性相对增强;脑外伤后长期制动可引起废用性骨质减少,骨基质衍生因子反应性释放增加,刺激骨质增生。

综上所述,脑外伤后骨折愈合加速现象引起人们广泛关注,究竟脑外伤是否能有效的促进骨折愈合还存在着争论。脑外伤后伴随的骨折愈合加速现象与多种体液因素有着千丝万缕的联系,目前关于各种体液因素的研究水平并不同步。对于有些体液因素(如生长激素、睾酮、雌激素等)与骨折愈合的关系研究已开展得较为深入,并已开始运用于临床治疗

骨折延迟愈合、不愈合的患者;而对于另外一些体液因素(如催乳素、碱性成纤维细胞生长因子等)的研究还并不十分深入;另外更多的可能促进骨折愈合的体液因素还有待于筛选,进一步证实。相信从脑外伤后骨折愈合加速这一现象中,探索并最终找到促进骨折愈合的物质,将对骨科领域的发展有非凡的意义。

参考文献

- 1 Kushwaha VP, Garland DG. Extremity fractures in the patient with a traumatic brain injury. *J Am Acad Orthop Surg*, 1998, 6(5): 298-307.
- 2 Garland DE, Toder L. Fractures of the tibial diaphysis in adults with head injuries. *Clin Orthop*, 1980, 150: 198-202.
- 3 Bidner SM, Rubins IM, Desjardins JV, et al. Evidence for a humoral mechanism for enhanced osteogenesis after head injury. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1990, 72(8): 1144-1149.
- 4 Kim KH, Kim HS, Moon SH, et al. Animal model and gene expression analysis during the accelerated fracture healing in traumatic brain injury. *J Korean Orthop Res Soc*, 2003, 6(2): 177-185.
- 5 池芝盛译. 内分泌学基础与临床. 北京: 科学技术出版社, 1992.
- 6 Weiss S, Baumgart R, Jochum M, et al. Systemic regulation of distraction osteogenesis: a cascade of biochemical factors. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(7): 1280-1289.
- 7 De Marinis L, Mancini A, Valle D, et al. Hypothalamic derangement in traumatized patients: growth hormone (GH) and prolactin response to thyrotrophin-releasing hormone and GH-releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, 50(6): 741-747.
- 8 Onodera S, Nishihira J, Yamazaki M, et al. Increased expression of macrophage migration inhibitory factor during fracture healing in rats. *Histochem Cell Biol*, 2004, 121(3): 209-217.
- 9 Olney RC. Regulation of bone mass by growth hormone. *Med Pediatr Oncol*, 2003, 41(3): 228-234.
- 10 Bak B, Jorgensen PH, Andreassen TT. The stimulating effect of growth hormone on fracture healing is dependent on onset and duration of administration. *Clin Orthop*, 1991, 262(1): 55-61.
- 11 Bail HJ, Kolbeck S, Krummery G, et al. Systemic application of growth hormone for enhancement of secondary and intramembranous fracture healing. *Horm Res*, 2002, 583(Suppl): 39-42.
- 12 Kolbeck S, Bail H, Schmidmaier G, et al. Homologous growth hormone accelerates bone healing—a biomechanical and histological study. *Bone*, 2003, 33(4): 628-637.
- 13 Gong Z, Zhou S, Cao J, et al. Effects of recombinant human basic fibroblast growth factor on cell proliferation during mandibular fracture healing in rabbits. *Chin J Traumatol*, 2001, 4(2): 110-121.
- 14 Wildburger R, Zarkovic N, Egger G, et al. Basic fibroblast growth factor (bFGF) immunoreactivity as a possible link between head injury and impaired bone fracture healing. *Bone Miner*, 1994, 27(3): 183-192.
- 15 Lisignoli G, Fini M, Gavaresi G, et al. Osteogenesis of large segmental radius defects enhanced by basic fibroblast growth factor activated bone marrow stromal cells grown on non-woven hyaluronic acid-based polymer scaffold. *Biomaterials*, 2002, 23(4): 1043-1051.
- 16 Andreasen JO, Andreasen FM, Mejare I, et al. Healing of 400 intra-alveolar root fractures. I. Effect of pre-injury and injury factors such as sex, age, stage of root development, fracture type, location of fracture and severity of dislocation. *Dent Traumatol*, 2004, 20(4): 192-202.
- 17 Jackson JA, Riggs MW, Spiekeman AM, et al. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case control study. *Am J*

Med Sci, 1992, 304(1) :4-8.

18 Krabee S, Hummer L, Christiansen C, et al. Longitudinal study of calcium metabolism in male puberty: Relationship between mineralization and serum testosterone. Acta Paediatr Scand, 1984, 73:750-755.

19 Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of osteoporotic fractures research group. N Engl J Med, 1998, 339(11) :733-738.

20 Elizabeth BC, Judith E, Mueller DG, et al. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernado study. J Clin Endocrinol Matab, 2000, 85(1) :219-223.

21 Hughes DE, Dai A, Tiffie JC, et al. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. Nat Med, 1996, 2(10) :1132-1136.

22 Shackelford DP, Lalikos JF. Estrogen replacement therapy and the surgeon. Am J Surg, 2000, 179(4) :333-336.

23 Wildburger R, Zarkovic N, Tonkovic G, et al. Post-traumatic hormonal disturbances: Prolactin as a link between head injury. J Endocrinol Invest, 1998, 21(2) :78-86.

24 Knauer DJ, Smith GL. Inhibition of biological activity of multiplication-stimulating activity by binding to its carrier protein. Proc Nat Acad Sci, 1980, 77:7252-7256.

25 Radomsky ML, Thompson AY, Spiro RC, et al. Potential role of fibroblast growth factor in enhancement of fracture healing. Clin Orthop, 1998, 355(Suppl) :283-293.

26 Wang JS. Basic fibroblast growth factor for stimulation of bone formation in osteoinductive or conductive implants. Acta Orthop Scand, 1996, 269(Suppl) :1-33.

27 Renfree KJ, Banovac K, Hornicek FJ, et al. Evaluation of serum osteoblast mitogenic activity in spinal cord and head injury patients with acute heterotopic ossification. Spine, 1994, 19:740-746.

(收稿日期:2004-06-08 本文编辑:李为农)

短篇报道

半导体激光星状神经节照射治疗脊髓型颈椎病

于明光

(山东电力中心医院正骨中心, 山东 济南 250001)

我院 2002 年 1 月 - 2003 年 1 月对 65 例脊髓型颈椎病 (CSM) 患者应用半导体激光星状神经节照射治疗配合其他非手术治疗进行临床观察, 取得满意的疗效, 报告如下。

1 临床资料

本组 65 例, 男 48 例, 女 17 例; 年龄 37 ~ 76 岁, 其中 37 ~ 40 岁以下 4 例, 41 ~ 50 岁 23 例, 51 ~ 60 岁 25 例, 61 ~ 70 岁 11 例, 71 ~ 76 岁 2 例。发病和病程: 无明显诱因缓慢发病 39 例, 轻度外伤后发病 12 例, 劳累后逐渐发病 14 例; 发病确诊时间最短 11 d, 最长 13 年, 平均 18 个月。影像学检查: 常规拍摄颈椎正、侧位及伸、屈动态侧位 X 线片, 生理弯曲减少或消失、椎间隙变窄 53 例, 病变节段不稳 21 例, 合并局灶性后纵韧带骨化 6 例。65 例 CT 检查显示椎体后缘增生合并椎间盘变性突出 62 例次, 单纯骨赘形成 9 例次, 合并后纵韧带骨化 10 例次。28 例 MRI 检查显示颈椎间盘变性突出及骨赘形成 23 例, 椎间盘突出 5 例; 病变节段脊髓变形、变细, T₂ 加权信号增强 17 例。SEP 检查: 65 例中, 有 50 例 (76.92%) 进行了 SEP 检查, 结果有异常者 24 例, 阳性率为 48.00%。

2 治疗方法

2.1 一般治疗 全部病例采用复方丹参 250 ml, 5% GNS (或生理盐水) 250 ml 加 ATP 40 mg、复方辅酶 A (COA) 100 U、胞二磷胆碱 500 mg, 静脉滴注, 每日 1 次; 维生素 B₁ 100 mg, 维生素 B₁₂ 500 μg, 肌肉注射, 每日 1 次。血塞通胶囊 2 粒, 每日 2 次。

2.2 半导体激光星状神经节照射治疗 采用 CaALAs 半导体激光治疗仪, 患者先取平卧位, 取双侧胸锁关节上方 3 cm,

距正中线 1.5 cm 为照射点, 功率 400 ~ 450 mW, 照射 5 min, 然后取俯卧位, 取双侧 C₆ ~ C₇ 横突尖间隙位置为照射点, 功率 400 ~ 450 mW, 照射 5 min, 5 ~ 10 次为 1 个疗程。对伴有神经根痛及肌肉痛的患者可选择压痛点 2 ~ 4 个进行照射, 每个点照射 5 min, 功率 400 ~ 450 mW。

3 治疗结果

3.1 疗效标准 优: 症状、体征基本消失, 恢复原工作; 良: 症状、体征大部分消失, 恢复原工作; 好转: 症状、体征有所改善, 不能从事原工作; 无效: 症状、体征无明显改善, 或治疗当时减轻, 很快又恢复原症状, 生活自理困难。

3.2 治疗结果 65 例 CSM 患者近期疗效, 优 16 例, 良 34 例, 好转 13 例, 无效 2 例。

4 讨论

半导体激光能提高组织细胞中 DNA/RNA 比值, 促进细胞再生改善微循环, 消炎止痛, 减轻水肿, 调节机体免疫功能。探头照射星状神经节: 可调节星状神经节的功能, 增加脊髓的血供, 改善脊髓的微循环, 达到保护脊髓的目的; 缓解颈部肌紧张痉挛, 调整和恢复颈椎内外平衡, 减轻对脊髓的压迫; 通过调节机体免疫功能, 增强患者的抗病能力及反应能力, 使病人的运动及协调能力增强, 加强了患者对治疗的信心。此外它与神经阻滞相比, 还有无侵袭性、安全性高、操作简便等特点, 易于让患者接受。但局部反复穿刺注药存在一定危险性, 如: 刺破血管引起血肿, 刺入食管引起感染, 误入蛛网膜下腔引起全脊麻、局麻药中毒、气胸等。

(收稿日期: 2003-11-13 本文编辑: 王宏)