

proximal femur. Clinical Orthopedics and related research, 1994, 306: 256-263.

[18] 刘安庆, 王坤正, 张开放, 等. 单侧多功能外固定架治疗股骨颈骨折的生物力学测定及临床应用. 中国骨伤, 1997, 10(5): 7-9.

[19] Marti RK, Schuller H, Raaymakers EL, et al. Intertrochanteric Osteotomy for non union of the femoral neck. J Bone joint Surg, 1989, 71(5): 782-787.

[20] 孙从宪, 郭洪敏, 邓廉夫, 等. 股骨颈骨折的外科治疗及实验研究. 中华骨科杂志, 1995, 15(3): 145-148.

[21] Sjostedt A, Zetterberg C, Hansson T, et al. Bone mineral content and fixation strength of femoral neck fractures. Acta Orthop Scand,

1994, 65(2): 161-165.

[22] Jenny JY, Rapp E, Cordey J. Type of screw dose not influence holding power in the femoral head: cadaver study with shearing test. Acta Orthop Scand, 1999, 70(5): 435-438.

[23] Oden ZM, Selvitelli DM, Boussein MI. Effect of local density changes on the failure of the proximal femur. J Orthop Res, 1999, 17(5): 661-667.

[24] Goodman SB, Bauer TW, Carter D, et al. Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment. Laboratory and initial clinical results. Clin Orthop, 1998, 348: 42-50.

(收稿: 2000 01 16 修回: 2000 04 15 编辑: 李为农)

## 骨的各部分组织在骨折愈合中的作用

吴宇峰<sup>1</sup> 石关桐<sup>2</sup>

(1. 广东中山市中医院, 广东 中山 528400; 2. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海)

骨折愈合过程中, 骨的各部分组织发挥的各自不同的作用, 是人们一直想探究清楚的一个问题。随着研究的不断深入, 对此有了越来越多的了解。

### 1 骨膜

骨膜尤其是骨外膜在骨折愈合中所起的作用最多引起人们的关注<sup>[1]</sup>。骨折后, 骨外膜被掀起或撕裂, 成骨活动由此开始。骨外膜的成骨细胞迅速增殖、分化, 在血供适当的情况下, 可转变为骨细胞和骨小梁, 并牢固贴附在骨折断端的皮质骨上。骨折两端的新生骨互相接近并融合, 形成桥状连接, 完成初步愈合。与此同时, 骨折断端骨髓腔内的骨内膜也以同样的方式进行增殖, 由于血运没有骨外膜丰富, 生长较慢。骨外膜在骨折愈合中起主要作用, 通过形成的桥梁骨痂具有稳定骨折端的能力。因此, 当应用髓内针造成髓腔破坏, 暂时性骨连接在针周围骨髓组织和血管形成之前, 只有通过骨外膜成骨来完成。

动物实验证实骨膜在骨折愈合中的重要作用。季鸣等<sup>[2]</sup>采用兔的双前肢制备骨折模型, 一侧剥离骨膜, 另一侧不剥离作对照, 在电镜下观察到剥离侧成软骨细胞及软骨细胞较多, 成骨细胞出现晚, 因而钙盐沉积慢于对照侧。韩慧等<sup>[3]</sup>观察了骨外膜广泛剥离对骨折愈合过程中微循环的影响, 结果显示: 骨外膜广泛剥离组较对照组愈合迟缓, 其原因是骨外膜剥离加重了骨折断端的缺血。因此在临床工作中应尽可能避免加重骨膜的损伤。

### 2 骨髓

在关节内的骨折, 由于松质骨无外骨膜, 不显现外骨痂, 有的松质骨有外骨膜, 但成骨能力差, 膜内化骨弱, 仅有少量外骨痂形成, 有的外骨膜仅为一层结缔组织, 没有成骨组织, 不会产生外骨痂, 因此这些部位(如股骨颈、髌骨、舟状骨和其它腕骨)的骨愈合, 只有依靠骨髓的成骨作用<sup>[4]</sup>。Luria 等<sup>[5]</sup>将骨髓悬液加入扩散盒, 再植入动物体内。由于盒壁的孔隙仅 0.45μm, 周围组织细胞无法长入, 从而证明扩散盒内获得的骨组织为骨髓所形成, 其成骨过程类似于膜内成骨。在动

物实验证实骨髓注射可促进骨折愈合后, 临床应用经皮骨髓注射的方法治疗胫骨骨折不愈合<sup>[6]</sup>, 也取得了成功。

### 3 血管

随着骨折愈合的进展, 破坏的血供经历了一个代偿、重建、最终恢复正常过程。局部骨修复与血流率直接相关, 血流率越高, 修复中的新骨形成就越明显<sup>[7]</sup>。Chidgy<sup>[8]</sup>报道, 骨折早期, 骨折局部血流率显著升高至正常值的 190%, 后期逐步下降至正常值的 100%~200%, 而骨痂的结构也逐渐由编织骨向板层骨转化, 力学强度早期为正常值的 10%~13%, 后期达正常值的 81%~147%。这证明骨折局部血管重建及血流率的变化与力学强度的恢复密切相关。

骨皮质的微血管结构可以分为纵系统和横系统。横系统主要分布于皮质深层 2/3, 由滋养动脉分支构成, 通过伏克曼氏管横行进入骨皮质, 呈放射状排列, 发出细小分支, 与纵血管系统吻合, 或直接发出细小支形成纵血管。纵血管系统走行在哈佛氏管内, 由毛细血管和静脉构成。张建国等<sup>[9]</sup>发现, 在骨折愈合初期, 主要起供血作用的是横系统, 即骨膜血管和滋养动脉的横行分支, 纵血管系统对骨折部并无供血作用, 在骨折后 9~18 天内才与骨痂建立起循环。但因为纵血管系统位于哈佛氏管内, 沿骨的长轴排列, 只有纵血管系统与骨痂之间的血管重建恢复, 才能说明骨的完整性、连续性初步建立。骨髓腔内的微血管在骨折后也发生了一系列形态变化<sup>[10]</sup>, 从骨折第三天起, 血管显著扩张, 第二至四周变化最明显并达到高峰, 第五周微血管开始变细变小, 但仍比正常者大。骨折损伤滋养动脉后, 骨折远端干骺部骨髓腔内毛细血管、髓窦及集合静脉窦均扩张, 微血管密度增大, 通过干骺部位的微血管吻合, 建立侧支循环, 供应髓内及皮质深层 2/3 的血液, 并可供应骨折部位内骨痂的血液。在另外一个实验中, 他们还发现<sup>[11]</sup>, 滋养动脉供应骨干骨髓, 骺-干骺动脉供应骺、干骺端骨髓, 皮质深层 2/3 由滋养动脉分支供应, 皮质浅层 1/3 由骨膜动脉供应。骨折后, 骺-干骺动脉和骨膜动脉建立侧枝循环, 对于血运重建起重要作用。

血管在骨折愈合过程中的重要作用不仅在于提供必要的营养和生物学环境,而且还直接参与成骨活动。骨愈合时新生血管的长入可将大量的间充质细胞带入缺损区<sup>[12]</sup>。间充质细胞又称血管周围细胞,存在于血管壁的四缘,在骨折的刺激下,间充质细胞可增殖、分化为成纤维细胞、成骨细胞和成软骨细胞,从而形成纤维骨痂或骨性骨痂。间充质细胞还能够分泌内源性 BMP(骨形态发生蛋白),对于诱导成骨有重要作用<sup>[13]</sup>。

#### 4 骨质

皮质骨在骨折后,从初级到次级哈氏系统,从伏克曼氏管到板层骨,以致于哈氏系统和板层骨中的骨细胞、成骨细胞,均处于非常活跃的状态<sup>[14]</sup>。骨折后 4 天,近骨折端骨皮质表面外环板及哈氏系统的骨细胞变形增大,颜色加深,排列紊乱。哈氏管和伏克曼氏管逐渐增粗变形,至骨折第 14 天时伏克曼氏管已明显扩大,并分别穿过内外环板进入髓腔及到皮质外。骨折 4 周前后,主要表现为皮质骨中的管道增生。约在骨折 5、6 周,皮质外及断端间血管管道周围开始形成骨细胞。有些细胞又各自形成不典型的新哈氏系统及骨小梁。

松质骨骨小梁较细,骨小梁之间的间隙较大,血运比较丰富,所以骨细胞可以借扩散作用获得营养,骨折后骨折端很少发生坏死,甚至无坏死。骨折断端没有血肿包绕,仅有部分血块,很快由邻近骨的直接扩散而发生机化、钙化,通过骨小梁的直接接触,松质骨愈合的发生较管状骨快。

#### 5 神经

临床医生常常观察到这样一个现象:截瘫和颅脑损伤患者的骨折愈合明显快于无中枢神经损伤的骨折患者,但神经性关节炎患者则相反,骨愈合往往显著迟缓,骨不愈合率高,而在人的骨不连组织几乎没有发现神经支配<sup>[15]</sup>。这促使人们开始考虑神经因素在骨折愈合中的作用。近年来,免疫组织化学技术的应用,使人们认识到骨组织中存在含不同神经肽的肽能神经。支配骨膜的肽能神经含 CGRP(降钙素基因相关肽)和 VIP(血管活性肽),分布于骨膜的各层,骨髓腔则受 P 物质和 CGRP 免疫阳性神经支配<sup>[16]</sup>。Hukkanen 等<sup>[17]</sup>发现,骨折后 7 天,骨痂中即可检测出蛋白基因产物和 CGRP 免疫阳性的感觉神经纤维。骨折后 21 天, CGRP 免疫阳性的神经纤维较对照组多三倍以上。在骨移植体内也发现有神经纤维长入<sup>[18]</sup>。此外,交感神经受损后,骨代谢发生改变,局部骨组织丢失,骨吸收增加<sup>[19]</sup>。这些结果表明,神经因素参与骨折愈合过程。

神经系统对骨折愈合的影响途径之一是对血流的调节。某些神经肽具有血管调节活性<sup>[20]</sup>,正常神经支配的骨组织中 CGRP 阳性纤维分布广泛, CGRP 是目前发现的最强的内源性扩血管肽<sup>[21]</sup>,同时具有刺激血管生成的作用。另一方面骨组织中的神经肽可作为直接调节骨细胞的因子,成骨细胞和破骨细胞有多种神经肽的受体,神经系统通过感觉神经和自主神经节后纤维释放的神经肽的介导来调节骨细胞的活动,参与骨愈合。

#### 6 结语

骨折愈合是一个复杂的生物学过程,其机理尚未完全阐

明。以往对骨膜和血管在骨折愈合过程中的作用研究得比较多,对其它部分研究较少,比如:神经肽影响骨折愈合的作用机理如何?近年来骨生长因子(骨形态发生蛋白 BMP、转化生长因子 TGF、胰岛素样生长因子 IGF 等)在骨折愈合过程中的作用已被肯定,神经肽与它们有何联系?骨髓注射在临床应用中如何防止异位骨化?等等。而且,作为一个整体,骨的各部分在愈合过程中的相互联系和作用尚未得到重视。

#### 参考文献

- [1] 尚天裕医学文集.第 1 版.北京:中国科学技术出版社,1991.102.
- [2] 季鸣,顾云伍,刘杰文.骨外膜剥离对实验性骨折愈合的影响——超微结构研究.中华骨科杂志,1994,14(8):498-499.
- [3] 韩慧,顾云伍,师宜健,等.中西医结合治疗骨折的微循环研究.中国中西医结合外科杂志,1996,2(4):219.
- [4] 陆裕朴.实用骨科学.第 1 版.北京:人民军医出版社,1991.56.
- [5] Luria EA, Owen M E, Fricenstein A J, et al. Bone formation in organ cultures of bone marrow. Cell Tissue Res, 1987, 248: 449.
- [6] Connolly J F, Guse R, Tiedeman J, et al. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions. Clin Orthop, 1991, 266: 259.
- [7] Mccathy I D. Extraction of <sup>99m</sup>Tc—Methylene diphosphonate as a function of bone blood flow. in: Arlet J. Bone circulation. Baltimore, Williams and Wilkins, 1984. 167.
- [8] Chidgy L. Vascular reorganization and return of rigidity in fracture healing. J Orthop Res, 1986, 4(2): 173.
- [9] 张建国,翟佐发,艾寿坤,等.骨皮质纵血管系统在骨折愈合中的作用.骨与关节损伤杂志,1998,13(2):94-95.
- [10] 张建国,李兴富,唐英卿,等.骨髓腔内微血管在骨折愈合中的形态变化.中国修复与重建外科杂志,1997,11(3):146-148.
- [11] 张建国,夏家骊.实验性骨折愈合的血运重建.骨与关节损伤杂志,1996,11(6):329-330.
- [12] Shapido F. Cortical bone repair. J Bone and Joint Surg, 1988, 70A(7):1067.
- [13] 胡蕴玉.骨诱导及骨愈合分子生物学研究进展.中华骨科杂志,1997,17(1):17.
- [14] 时光达,安又贤,沈冯君,等.皮质骨在实验性骨折愈合过程中的形态学观察.中华骨科杂志,1982,2(5):292-293.
- [15] Malcangia M, Garrett N E, Tomlinson D R. Nerve growth factor treatment increases stimulus evoked release of sensory neuropeptides in the rat spinal cord. Eur J Neurosci, 1997, 9: 1101.
- [16] Konttinen Y T, Imai S, Suda A. Neuropeptides and the puzzle of bone remodeling. Acta Orthop Scand, 1996, 67: 632.
- [17] Hukkanen M, Konttinen Y T, Santavirta S, et al. Rapid proliferation of calcitonin gene related peptide immunoreactive nerve during healing of rat tibial fracture suggests neural involvement in bone growth and remodeling. Neuroscience, 1993, 54: 969.
- [18] Madsen J E, Wang J S, Hukkanen M, et al. Sensory nerve in growth during bone graft incorporation in the rat. Acta Orthop Scand, 1996, 67: 217.
- [19] Sherman B E, Chole R A. In vivo effects of surgical sympathectomy on intramembranous bone resorption. Am J Otol, 1996, 17: 343.
- [20] Shin C, Bernard G W. Neurogenic substance P stimulates osteogenesis in vitro. Peptides, 1997, 18: 323.
- [21] Lundgaard A, Alkjaer C, Bjurholm, et al. Vasorelaxation in isolated bone arteries. Acta Orthop Scand, 1997, 68: 481.