维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2003年第12卷第5期
J Regional Anat & Operative Surg, 2003, Vol.12, No.5

·综 述·

骨折愈合研究进展

Research progress in fracture healing

王保仓，张立峰，于永林，王志强
（唐山市第二医院骨病科，河北 唐山 063000）

[关键词] 骨折；愈合
[中图分类号] R683 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2003)05-0374-03

骨折愈合是指骨折断端间组织修复的反应过程，其最终结局是损伤的骨组织恢复正常的结构及生物力学功能。其修复过程复杂，本文就有关骨折愈合理论与实践研究进展综述如下。

1 对骨折愈合的认识过程

骨折愈合过程的系统描述始于20世纪初，Ilizarov于1969年提出张力-应力定律[1]，对骨折愈合的研究及临床治疗产生了深远的影响。至70年代中期，骨折愈合的分子介质机制逐步引起重视，试图对骨折愈合作出一元化的解释与推论。由于不能从细胞分子水平解释骨折愈合，应力遮挡效应（stressprotection effect）这一概念反映了传统理论无法解决的矛盾。但目前对骨折愈合认识尚有较大争论，下列学说被多数学者所承认。

1.1 骨折愈合是初始骨痂反应的重复与积累

McKibbin于1978年描述了老鼠截肢残端的修复现象，截肢后的骨残端也发生修复性骨痂反应，但由于缺乏远端的应力刺激，两周后这种骨痂反应即停止。这种短时的一次性骨痂反应称为初始骨痂反应（Primary callus response，PCR）。PCR远远不能解释临床骨折愈合所需要的漫长时间，因此有人推论，骨折愈合需要一个长期的依赖于骨折远端存在的继发动力。

1.2 骨折愈合是建立在非特异反应基础上的特异性识别过程

骨折愈合与软组织伤口愈合的最初反应是一样的，血小板因子可能是一系列细胞分子事件的启动者[2]。最初的反应是非特异的，只是提供血管生成反应及把各种细胞招集到事件发生地，直到这时识别细胞才知道发生了什么，并启动特异性的修复活动。

1.3 骨改建是骨折愈合过程的生理回归

根据Frost的基本多细胞单位（Basic multicellular units，BMU）理论，BMU介导的骨改建过程必然导致新骨形成。但事实上，骨改建过程遵从Wolff定律，即在力线经过的部位以新骨形成为主，而在非力线部位，则以骨吸收为主。唯一合理的解释是BMU介导的骨改建只发生在力线经过的部位，而且是一个放大的过程。骨折愈合部位存在着丰富的巨噬细胞，巨噬细胞与破骨细胞可能起源于同一类细胞，破骨细胞启动了BMU。

1.4 骨吸收是一个不伴新骨形成的独立过程

既然BMU介导的骨改建是一个放大的新骨形成反应，必然存在一个与之相平衡的骨吸收过程。Belange于1969年提出骨细胞性骨溶解的概念，表现为骨隐窝扩大，并能对甲状旁腺激素（PTH）做出反应。骨细胞表面有大量小管伸入骨基质中，其形态和数量均有利于执行骨盐代谢功能，有利于对全身或局部的刺激做出反应。随着对骨折愈合了解的不断深入，有关骨折愈合的推论越来越成熟，概括起来主要有以下几个方面：①一期愈合是一种低动力的愈合方式，它更多地是一种形态现象而不是一种愈合理论；②骨延长愈合是一种高效的愈合方式。Hulth[3]认为骨延长意味着在一个封闭的空间里对初始骨痂持续不断的再骨折；③自体骨移植可以提供放大的成骨作用，这是临床植骨愈合的前提[4]；④骨不连是相对的，可以通过适当操作不需植骨重新启动骨愈合[5]；⑤骨折愈合怎样启动就怎样结束，当骨折愈合强度达到或接近正常，不足以产生初始骨痂反应（PCR），骨折愈合的动力就消失了，骨折愈合的病理过程就转变为骨改建的生理过程[4]；⑥骨组织存在一种特异性修复抗原，在正常情况下不发挥作用，而在损伤或骨改建时引发特异性修复反应[6]。

2 骨折愈合的细胞分子水平研究进展

2.1 骨折愈合的主要过程

2.1.1 骨损伤早期 骨折损伤导致组织细胞部分坏死。骨愈合早期局部幸存细胞的激活，担负起全身和局部的信使作用，传递创伤刺激。Sachs等认为骨造血因子对骨愈合有一定作用。Rhinelander发现骨愈合早期，不同类型的分化细胞都可形成新生毛细血管、新生结缔组织、骨和软骨细胞以及支持细胞。一般来说，骨损伤早期生物学反应的时间为1周。

2.1.2 肉芽组织形成期 在局部介质作用下，原始细胞开始增殖，通过机化和分化形成新生血管、纤维母细胞、细胞间质、支持细胞和其它细胞等。细胞和细胞间质共同形成肉芽组织，填充骨折，截骨、关节融合和骨移植间隙。当血凝块形成时，巨噬细胞、巨细胞和其它游走细胞就向肉芽组织浸润和移

[收稿日期]2003-08-02 [修回日期]2003-10-10

维普资讯 http://www.cqvip.com

动。肉芽组织形成期大约为2周，这时可出现破骨细胞。

2.1.3 骨痂形成期 随着细胞的进一步增殖、机化和分化，肉芽组织内开始生成新软骨细胞和成骨细胞，并合成基质，1周后便开始钙化，几周后出现骨折骨痂。这时骨连接已具有相当强的硬度，肢体可获得简单功能。人类骨痂形成和钙化需4～6周。

2.1.4 板层状骨痂形成期 骨重建中钙化骨痂的吸收和新骨的形成是成批进行的。骨痂在一种以上介质的作用下，重组基本多细胞单位。骨重建主要有四个内容：①编织骨替代钙化的软骨，形成同一类型的原始海绵状骨；②新生的板层骨替代重叠的编织骨；③由板层骨组成的Ⅱ期骨单位替代密质骨端的内痂；④清除堵塞髓腔内的骨痂，使髓腔再通。

2.1.5 骨塑形期 骨痂形成末期骨吸收和新骨形成的骨重建过程中，在内层骨皮质表面和外层骨皮质表面开始塑形，塑形的结果是使骨的开头大致接近正常和功能的需要。以往认为骨塑形大约需要1年以上，并认为骨塑形和骨重建是一回事[7]。现在发现两者之间有区别，因为前者不具备后者的以基本多细胞单位为基础的骨重建过程。人类骨塑形的主要刺激来源于局部肌肉的收缩和生理活动的力学作用。

2.2 骨折愈合的细胞学基础

骨折愈合的细胞学基础有两种不同的细胞参与骨折愈合，一种为早期骨痂反应，由骨膜和骨髓的骨细胞增殖而来，称为定向骨祖细胞，这些细胞直接膜性骨化；另一种由骨折周围组织化生而来，来源于间叶细胞，称为诱导性骨祖细胞，这些细胞通过软骨骨化形成骨痂。机械力、电刺激和皮质激素都可诱导间叶细胞分化成软骨细胞。有作者认为，骨桥就是由软骨内骨化而来，并非骨膜骨化骨。

2.3 骨折愈合的分子生物学研究

2.3.1 骨形态发生蛋白在骨折中的作用 骨形态发生蛋白(BMP)是广泛存在于骨基质中的一种酸性蛋白，有诱导成骨的生物学作用，它能在体内、外诱导血管周围游走的间充质细胞或骨髓基质细胞转化为软骨细胞和骨细胞。尽管许多研究者把解决骨折不连接，骨缺损修复等难题寄希望于BMP，但涉及到骨折中BMP的研究较少。骨折后8 d可能是骨痂及坏死骨皮质中含有较多BMP的时期，BMP单克隆抗体免疫组化方法观察到骨折后3 d骨折处血肿呈阳性反应，其间间充质细胞亦呈阳性反应；骨折7 d骨折处阳性间充质细胞增多，骨小梁周围可见呈阳性染色的成骨细胞；骨折愈合后阳性细胞渐渐减少[12]。临床研究证明，并非骨折端坏死、吸收越多，BMP释放就越多，骨形成越多。在诱导成骨的研究中发现，较密闭的区域如骨隐窝、管、缝隙处软骨形成多而快，这可能与这些部位BMP浓度高有关。骨折端释放出的成骨物质，自近向远呈梯度分布。由于二骨折端间呈重叠分布，使浓度高于周围，故骨连接总在二骨端之间发生。BMP就是这些成骨物质之一，同类型的骨缺损可形成不同的BMP浓度，对愈合也产生影响。洞腔状骨缺损时，周围的骨组织可释放出BMP及成骨细胞，局部浓度或密度相对较高，可用传导成骨材料修复。

2.3.2 生长因子和其它物质在骨折愈合中的作用 分子生物学研究表明，骨折愈合过程中，多种生长因子在其中调节细胞的增殖、分化及基质合成作用。TGF为主要调节因子之一，目前知道它有5种异构体。TGF-β1-TGF-β5[8]。已经证实它参与骨及软骨的生成过程，诱导间充质细胞合成软骨特异性蛋白聚糖和Ⅱ型胶原，刺激成骨细胞的增殖及胶原合成。其它生长因子如bFGF，在人体组织包括骨基质中广泛存在，体内、外均被证实具有促进骨细胞及软骨细胞增殖增加新骨的形成[9]。而骨折后骨折端及其周围组织可释放PGE2，在体外PGE2仅有骨溶解作用；而在体内PGE2有早期骨吸收和后期骨形成的双重作用。在骨基质钙化过程中，以下因子也起着重要作用：骨连接素：由成骨细胞合成，能与钙结合；骨桥素：又称唾液蛋白Ⅰ和Ⅱ存在于骨中；骨钙素[10]：它调节羟基磷灰石的生成，并能与之紧密结合其它成骨因子在BMP诱导骨过程中亦起着重要的调节作用。Zheng[11]等认为细胞素对成骨细胞的增殖和分化起重要的调节作用，细胞素包括血小板转化生长因子(PDGF)、转化生长因子β(TGF-β)、成纤维细胞生长因子(FGF)、类胰岛素生长因子(IGF)、表皮生长因子(EGF)、白细胞介素Ⅰ(IL-Ⅰ)、肿瘤坏死因子(TNF)等，它们的主要功能是刺激原始祖细胞向成骨细胞转化，促进细胞增殖、分化、DNA合成及骨基质形成。Graves[12]把PDGF、IGF、TGF-β、FGF及BMP统称为生长因子。

3 骨折愈合的影响因素

骨折愈合的影响因素是多方面的。在实验和人类骨折中，可发现肌肉组织新生血管向骨折端延伸，采用带血管肌瓣覆盖骨折端。骨折后细菌感染，破坏了正常骨折端活性物质的释放；骨折合并大面积软组织损伤也不同程度地干扰BMP和特殊生长因子的作用，坏死的肌肉筋膜组织被吞噬细胞吞噬，巨噬细胞释放IL-1、生长因子，细胞毒性物质增加，这时的生长因子可促进纤维组织形成以替代骨组织形成。骨折端轻微运动可出现生物电现象和释放生化介质。骨折张力带骨形成与压力带完全相反，压力带有利骨形成，因为压力带带负电荷，而负电荷可促进骨形成，即负电荷具有骨形成和生长因子的集积作用。而加压接骨板固定骨愈合出现明显异常，很少出现骨痂和骨母细胞增殖。髓腔扩大，髓内钉固定可导致髓腔内血管和部分皮质血管的损害，然而这个操作可刺激血管新生和骨膜成骨。此外，髓腔扩大时髓腔内细胞和其他物质可进入骨折端，对骨折愈合可能有利。临床资料显示，髓内钉固定效果优于闭合髓内钉，闭合髓内钉固定效果优于切开髓内钉固定效果。骨折早期负重可使骨痂承受总合应力刺激，促进PGE2和生长因子释放。骨折的早期反应非常重要，这种现象一直持续到软组织愈合或软组织愈合以后。在骨折愈合过程中，某些必要的骨折修复因子不足或缺乏时就可造成骨折延迟愈合或不连接。骨折端组织必须有适当的血液供应，而骨折周围组织丰富血管网和与成骨有关的特殊血管形成，依赖于成骨因子的刺激。此外，影响骨折愈合的其他因素，如老年、营养不良和酗酒，骨折渗出液中的成骨活性物质常常失活或缺乏，分子信号强度减弱等都对骨折愈合有直接或间接的影响。

综上所述，骨折愈合是一个涉及范围广泛、演变复杂的过

维普资讯 http://www.cqvip.com

程。随着新技术的不断出现，人类对骨折愈合认识过程越来越深入。但目前尚无完全统一的理论。对骨折愈合仍需进行更广泛深入的研究。

[参考文献]

[1] Ilizarov, GA. The tension-stress effcet on the genesis and growth of tissues. Part Ⅰ. The influence of stability of fixation and soft tissue preservation[J]. Clin Orthop, 1989, (238):249 - 281.

[2] Hunt TK. Basic principles of wound healing[J]. J Trauma, 1990, 30(12 suppl):S122 - 128.

[3] Karaharju EK, Aalto K, Kahri A, et al. Distraction bone healing [J]. Clin Orthop, 1993, (297):38 - 43.

[4] 刘振东，范清宇. 骨折愈合：历史与假说[J]. 医学与哲学杂志，1997, 18(3):143 - 145.

[5] Alho A, Ekeland A, Stromsoe K, et al. Nonunion of tibial shaft fractures treated with locked intramedullary nailing without bone grafting[[J]. J Trauma, 1993, 34(1):62 - 67.

[6] Hulth A, Johnell O, Henricson A. The implantation of demineralized fracture matrix yields more new bone formation than does intact matric[J]. Clin Orthop, 1988, (234):235 - 239.

[7] 孙玉鹏，陆裕朴，胡蕴玉，等. 牛血小板 TGF-β 提取、纯化及其诱导小鼠股骨成骨作用[J]. 中华骨科杂志，1995, 15(9):610 - 614.

[8] Massague J. The transforming growth factor-β family[J]. Annu Rev cell Biol, 1990, 6:597 - 641.

[9] Wang J S, Aspenberg D. Basic fibroblast growth factor and bone induction in rats[J]. Acta Orthop Scand, 1993, 64(5):557 - 561.

[10] Hirota S, Takaoka K, Hashinoto J, etal. Expression of mRNA of murine bone-related proteins in ectopic bone induced by murine bone morphogenetic protein-4[J]. Cell Tissue Res, 1994, 277(1):27 - 32.

[11] Zheng M H, Wood DJ, Papadim itriou JM. What's new in the role of cytokines on osteoblast proliferation and differentiation? [J]. Pathol Res Pract, 1992, 188(8): 1104 - 1121.

[12] Graves DT, Cochran DL. Periodontal regeneration with polypeptide growth factors[J]. Curr Opin Periodontal, 1994, 1(3):178 - 186.

(编辑：张集建)

眼眶的应用解剖研究进展

Research progress in applied anatomy of orbit

刘金军，刘承杏，范 艳，王金德
(昆明医学院解剖学教研室，云南 昆明 650031)

[关键词] 眼眶；解剖；视神经
[中图分类号] R322.9+1 [文献标识码] B [文章编号] 1672 - 5042(2003)05 - 0376 - 03

眼眶包括骨性眶壁和眶内容物，左右各一，两侧对称，呈四棱锥形，前为眶口，后为眶尖，有孔裂与颅腔相通。眶内容物包括眼球、眼外肌、血管、神经、筋膜和脂肪体等，是眼科、神经外科及颌面整形外科等常涉及的部位。近年来，随着观测手段的不断改进，该区的应用解剖学研究日趋成熟，现将其研究进展综述如下。

1 骨性眼眶

1.1 眼眶测量

Duke - Elder[1] (1961)首次报道：眶宽 40.0 mm，眶高 35.0 mm，眶深 40.0 mm，眶容积 29.0 ~ 29.7 ml，内眶距 25.0 mm，外眶距 100.0 mm，眶内外壁夹角为 45°，两眶外壁夹角 90°，这与国内报道的数据基本一致。

1.2 眼眶骨壁

眼眶壁由额骨、蝶骨、颧骨、上颌骨、腭骨、泪骨和筛骨构成，形成内外上下四壁：眶内侧壁，呈方形，前后长约 40 ~ 50 mm，内侧壁上部由额骨眶部构成，前中部有上颌骨、额骨、泪骨的交汇处称 Dacryon 点，为眶内侧手术进路的重要表面标志，内侧壁前下部有呈纵卵圆形的泪囊窝，此窝由上颌骨锐利的泪前嵴和泪骨的泪后嵴所围成，窝向下通鼻泪管，后部主要由筛板构成，约 0.2 ~ 0.4 mm 厚，是内窥镜下经筛蝶施行视神经管手术的常用入路。内侧壁后部中份由矢状位的额筛缝，最后部为视神经孔。Dacryon 点至筛前孔 14.20 ~ 33.32 mm，筛前孔至筛后孔 6.92 ~ 26.70 mm，筛后孔至视神经孔 1.98 ~ 8.44 mm。Dacryon 点、筛前孔、筛后孔、视神经孔基本在一水平位上，手术时可根据 Dacryon 点沿额筛缝向里寻找筛前、后孔，筛后孔常作为视神经管减压术入路的标志[2]。眶上壁呈三角形，前后径长约 50 ~ 55 mm，骨壁薄而脆，是经颅开眶和眶减压术的必经之路。眶上缘内 1/3 和外 2/3 交界处为眶上切迹(或眶上孔)，眶上壁前外侧为泪腺窝，后内侧为一椭圆形的视神经管。眶上壁前部内上方邻额窦，上方为颅前窝。眶外壁略呈三角形，前 1/3 为颧骨及额骨外眦突，后 2/3 由蝶骨大翼的眶面构成，前后长约

[收稿日期] 2003 - 10 - 08 [修回日期] 2003 - 11 - 15