

综述

微动对骨折愈合影响的研究进展

张先龙 曹炳芳

骨折愈合是一个极其复杂的生物学修复过程,而且受到许多因素的影响。如何促进骨折愈合一直是骨科领域的研究热点。随着人们对骨折愈合研究的深入,对骨折的治疗也已进入了分子生物学时代,传统的骨折愈合理论也正在受到冲击。近年来,许多研究证实,骨折段控制性细微运动即微动(micromovement)可以促进骨痂的形成和钙化,加速骨折愈合^[1-4]。有关微动的时机、幅度、方式等的研究报告日趋增多。现对近年来有关研究的进展以及微动促进骨折愈合的机理进行讨论。

一、微动对骨折愈合的影响

1989 年,Goodship 等^[1]在羊胫骨干截骨实验性骨折愈合研究中(截骨端间隙为 3 mm),将气动滑塞与外固定支架上的微动装置相连,术后 1 周,以 0.5 Hz(接近生理步频),每天每次 17 分钟,施加轴向载荷,使骨折段产生 1 mm 微动,观察 12 周。X 线及力学测试表明实验组骨折愈合率及愈合强度均明显高于单纯外固定组。此后,Kershaw 等^[2]、Samiento 等^[3]在同样的实验研究基础上,对临床单纯胫骨干横型骨折患者进行了随机的前瞻性研究。结果显示外固定支架固定术后 1 周使用微动装置组,患者骨折愈合达到每度 15 Nm 弯曲强度时,所需要的愈合时间较单纯外固定支架固定组提前了 5 周($P < 0.01$),进一步证实了骨折愈合早期(1 周左右)骨折段控制性细微运动可以促进骨痂生长,加速骨折愈合。尽管实验和临床研究取得了令人满意的结果,然而有关微动的最佳时间,最合适的力学参数,施加微动的方式等仍然缺乏统一的认识。

1 诱发微动的方式:诱发骨折段微

动的方式主要有主动和被动两种方式。主动方式多是通过肢体负重来实现骨折段的轴向微动,即运用外固定支架的弹性,使骨折端在肢体部分或完全负重时产生轴向压缩^[4]。就负重产生微动而言,受固定装置的类型及其刚度影响较大^[3],它要求支架本身要有足够的弹性来使骨折部产生轴向压缩。比较而言,动力化低刚度外固定支架和功能性支架所产生的微动效果较稳定性坚强外固定支架更能刺激骨膜骨痂形成^[4-6]。Samiento 等^[3]应用计算机联接三维运动传感器对闭合性、低能量人胫骨骨折功能性支架固定进行动态观察,发现术后 2 周骨折段可产生 1~4 mm 的轴向微动,去除负荷后,骨折段位移仍可恢复到原来状态。此外,临床上这种负重方式诱发的微动常常受到不同患者的活动能力、负重愿望等影响,因此这种方式产生微动的大小、时机较难控制。理想的方式应该是被动地施加轴向载荷,通过气泵或气动滑塞与外固定架上的微动装置相联。在骨折早期,患者因各种原因,如软组织损伤、疼痛等不愿意活动的时候,施加轴向载荷,产生骨折段微动,这种方式施加载荷的频率以 0.5 Hz 为宜^[2]。

2 微动的量:既往的研究显示,骨折愈合过程中,骨折端存在一定的“允许活动度”。过度活动,骨折部产生过大的应力-应变,超过了修复组织的耐受能力,则会导致骨折的延迟愈合或骨不连^[5],所以运动量是关键。一般认为,长骨干骨折可能有一个原始裂隙应变的最适合范围。实验研究证明用 0.5 Hz 频率产生 1~2 mm 位移的细微运动不会导致修复组织断裂^[1]。但这并不意味着 1~2 mm 微动就是一个最佳参数;事实上,这一结论很大程度上得之于动物实验研究,而临床所遇到的胫骨骨折远较单纯的羊胫骨干截骨复杂,也没有标准的截骨端 3

mm 间隙,几乎没有实验研究能精确解释人体内状态下骨折部的最佳应变,因此很难将这些实验资料完全用来指导临床实践^[3]。

3 微动的时机:迄今为止,有关早期运动对损伤的肌肉骨骼组织修复影响的认识仍有争议。一些学者认为早期控制性活动促进组织愈合和功能恢复;而另一些学者则认为绝对休息可以保证、加速组织愈合,过多地使用损伤组织增加了炎症反应和破坏修复组织,因而延迟和阻碍了损伤组织的修复^[7]。众所周知,骨折愈合的不同阶段,其修复组织的力学特性不同,某一时期骨折部的应变取决于骨折端修复组织的材料性能,不同组织对应变的耐受不同,即对力学负荷产生的反应不同。

随着骨折愈合的进展,修复组织逐渐由韧性转变为坚硬性,其耐受应变的能力下降,这就要求选择适当的微动时间。研究表明,晚期(4~6 周)负重产生的微动可能会由于后期骨痂刚度的增加,耐受形变的能力下降而易损伤骨折修复部血管网,延迟骨折愈合^[8],而且,此时负重也可能会因骨痂的阻力而影响微动的位移度^[2]。同样,过早负重产生的微动可能一样不利于骨折愈合。Augat 等^[4]在实验性羊胫骨干截骨研究中,将动物分为两组:(1)过早负重组:单侧外固定支架固定,术后 3 天开始自由负重;(2)延迟负重组:将患肢跟腱切断,造成术后 3 周负重。组织学、生物化学及力学测试表明,过早负重组骨折部虽可产生大量骨痂,但其愈合时间延迟,骨痂质量及力学性能低,术后 9 周两组骨膜骨痂的软骨含量分别为 11.0% 和 0.5% ($P = 0.001$)。可见,过早或较晚负重产生的微动均不利于骨折愈合。

4 微动产生的血管反应:长骨骨折愈合要求有一定的力学稳定性和骨折端

作者单位:200233 上海市第六人民医院

骨科

适当的血液供应。骨折周围组织血供对骨折非常重要;骨折后局部血供必然会受到不同程度的破坏。因而,毛细血管的生长,再血管化显得尤为重要。研究表明,毛细血管对骨折早期力学环境很敏感,适当的微动应力刺激促进毛细血管生长^[9]。Wallace 等^[10]对羊胫骨截骨后分别采用不同刚度外固定架固定,1周后负重,分别产生 0.8 mm 和 1.2 mm 的微动,应用微球技术对骨折端 1 cm 范围局部血流进行测定发现,2 周时 1.2 mm 微动组骨折部皮质、髓腔和肌肉的血供均约为 0.8 mm 组的 4 倍。42 天时两组相近,力学测试表明 42 天时两组愈合力学强度无差异,新骨的形成在时间和空间上与早期不同的力学环境和血液动力学反应相关,1.2 mm 组骨膜周边骨痂横截面积明显大于 0.8 mm 组,伴有较高的内皮质骨孔隙率(提示再血管化活跃),表明适当的微动有助于骨折部再血管化和骨折愈合。

二、微动促进骨折愈合的机理

骨折段的轴向控制性细微运动为何能够促进骨折愈合?这种现象的细胞学机制和力学信号的转换机制是什么?目前尚不清楚。有关这方面的专门研究较少见报道,归纳起来,可能与下列几方面有关。

磁场

1 微动对骨组织细胞的影响:当骨承受负荷时,最先引起骨组织发生应变,骨组织细胞可以通过直接或间接方式感受这种组织水平的应变^[5]。体外细胞培养及体内研究表明,骨细胞可以感受机械应力的刺激,增加骨细胞、成骨细胞等的代谢活性,促进骨形成^[11,12]。当成骨细胞在生理应力作用下细胞内环磷酸腺苷(cAMP)及胰岛素样生长因子 I (IGF-I)活性显著增加,前列腺素合成增加,细胞分裂活跃等一系列变化^[13]。这些研究肯定了机械应力对骨细胞的刺激作用。此外,也有学者认为机械应力对骨细胞的影响与骨细胞感受组织形变产生的电磁场(electromagnetic field, EMF)或压电效应(Piezoelectric effect)有关^[14]。骨折愈合早期主要为纤维骨痂组织,纤维组织在应力作用下具有压电效应,有生物电产生,并可通过前列腺素 E₂

(PGE₂)及 cAMP 作为信使,转化为化学信号,影响细胞内活动,这时 DNA 合成被激发,大量细胞从 G₀、G₂ 期转入 S 期,准备进行有丝分裂。可见,骨细胞对机械应力刺激的感受功能和压电效应,应该是微动促进骨折愈合的基础,微动可能正是基于上述理论将力学信号转化为分子或化学信号而调节和促进骨折愈合。

2 微动促使 PGE₂ 释放量增加:骨折后骨折端及其周围组织可释放 PGE₂, PGE₂ 具有较强的诱导成骨作用。Bright 在实验中观察到骨细胞受载荷后 DNA 含量增加,而细胞内 cAMP 含量变化不明显,但 PGE₂ 却显著增加。1992 年 Goodship 等^[11]对实验性羊胫骨骨折骨痂 PGE₂ 的含量进行测定,发现坚强内固定组 PGE₂ 的释放量(1 ng/ml)与完整胫骨组织内 PGE₂ 含量(1.2 ng/ml)相比无差异,而施加轴向位移 2 mm 组骨痂 PGE₂ 释放量高达 4 ng/ml,轴向位移 1 mm 组为 2 ng/ml,位移越大,骨折修复组织应变越大,表明微动可促使 PGE₂ 的释放,且释放量和组织细胞应变的大小有关。体外细胞培养也证实 PGE₂ 的释放量取决于骨细胞接受应变的量^[9]。微动产生的机械应力刺激 PGE₂ 产生, PGE₂ 促进骨形成,可能是微动促进骨折愈合的又一机理。

3 二次损伤促进骨折愈合:骨的原损伤具有启动促进正常骨折修复的作用。有学者认为,在骨折愈合过程中存在二次损伤现象(secondary injury phenomenon),即骨折 1 周后施行手术内固定所造成的骨痂二次损伤具有加速骨折愈合的作用。这是由于当软组织损伤逐渐愈合,释放活性介质能力消失后,骨痂的再损伤可使局部组织细胞释放成骨活性物质的能力恢复。骨折端的细微运动可引起骨痂的反复损伤,从而导致反复性骨折早期反应,释放许多生化介质,丝裂原、骨生成因子等,从而诱导局部间叶细胞增殖,分化为成骨细胞或成软骨细胞^[15]。

4 微动促进毛细血管生长:毛细血管的生长对骨折早期力学环境很敏感。适当的细微运动可以增加骨折区毛细血管的生长^[9]。近来的研究发现血管在骨

折愈合过程中已超越了被动血管和向骨折修复区输送营养物质这一作用。毛细血管的长入为骨折修复区带来了更多未分化的间质细胞,这些细胞在有氧条件或应力作用下不断分化为成骨细胞或成软骨细胞^[9,11]。Jones 等^[16]将富含成骨细胞的鼠颅骨细胞置入含有血管内皮细胞的培养基中混合培养,10 天后发现骨细胞数及碱性磷酸酶(AKP)活性明显增加;而长期培养后,成骨细胞合成骨钙素的水平及矿化结节数均下降,提示内皮细胞可能通过产生可溶性介质或独立的细胞接触促进了鼠颅骨细胞增殖,并且影响成骨细胞表型标志物的表达。此外,血管内皮细胞亦可以转化为成骨细胞而直接参与成骨活动,因而进一步促进了骨折愈合过程^[17]。

三、存在的问题及展望

综上所述,长管骨干骨折早期(1~3 周)适当的控制性轴向细微运动可以促进骨折部毛细血管生长,骨痂形成和钙化。被动式微动以 0.5 Hz 产生 1~2 mm 位移为宜。不同骨折,不同阶段微动促进骨折愈合的最佳时间及力学参数尚未建立,其确切的细胞生物学和分子生物学机制仍不甚清楚。临床实践中还不能针对某一骨折预测或选择最佳力学参数,仅仅依靠动物实验得出的资料来指导临床工作带有一定的盲目性^[3]。来自国外的临床报告仅限于胫骨干骨折,所采用的方法,报告的结果也不尽相同。困难尤其表现在通过主动式负重来产生微动方面^[4],如何在产生微动的同时保证骨折段的稳定?是否应该鼓励患者尽可能早期完全负重还是先部分负重然后随着时间推移逐渐增加负重?抑或延迟负重直到骨折愈合初级阶段完成呢?由此可见,如何应用到临床仍需进一步深入研究。相信随着微动最佳力学参数的建立,固定装置及安装技术的提高,可望在不久的将来在临床实践中得到广泛应用。

参 考 文 献

- 1 Goodship AE, Norroddin N, Francis M. The stimulation of prostaglandin synthesis by micromovement in fracture healing. *Micromovement in Orthopaedics*. London: Oxford, 1992 31-34
- 2 Kershaw CJ, Cunningham JL, Kenwright

- J. Tibial external fixation, weight bearing and fracture movement Clin Orthop, 1993, 293: 28-36
- 3 Samiento A, Mckellop HA, Linas A, et al Effect of loading and fracture motions on diaphyseal tibial fracture J Orthop Res, 1996, 14: 80-84
- 4 Augat P, Merk J, Ignatius A, et al Early full weight bearing with flexible fixation delays fracture healing Clin Orthop, 1996, 328: 194-202
- 5 Claes LE, Wilke HJ, Augat P, et al Effect of dynamization on gap healing of diaphyseal fractures under external fixation Clin Biomech, 1995, 10: 227-234
- 6 Goodship AE, Watkins PE, Rigby HS, et al The role of fixator frame stiffness in the control of fracture healing: an experimental study J Biomech, 1993, 26: 1027-1035
- 7 Buckwalter JA. Effects of early motion on healing of musculoskeletal tissue Hand clinics, 1996, 12: 13-24
- 8 Noordeen MHH, Shergill NS, Tuite JD, et al Cyclical micromovement and fracture healing J Bone Joint Surg (Br), 1995, 77: 645-649
- 9 Wallace AL, Draper ERC, Strachen RK, et al The vascular response to micromovement in experimental fracture Micromovement in orthopaedics London: Oxford, 1992 40-44
- 10 Wallace AL, Draper ERC, Starcken RK, et al The vascular response to fracture micromovement Clin Orthop, 1994, 301: 281-290
- 11 Dallas SL, Zaman G, Peadar MJ, et al Early strain-related changes in cultured embryonic chick tibiotarsi parallel those associated with adaptive modeling in vivo J Bone Min Res, 1993, 8: 251-259
- 12 Lean JM, Jagger CJ, Chambers TJ, et al Increased insulin-like growth factor-I mRNA expression in osteocytes precedes the increase in bone formation in response to mechanical stimulation J Bone Min Res, 1994, 9: 142-148
- 13 Mikuni-Takagaki Y, Suzuki Y, Kawase Y, et al Distinct response of different populations of bone cells to mechanical stress Endocrinology, 1996, 137: 2028-2037
- 14 Fitzsimmons RJ, Baylink DJ. Growth factors and electromagnetic fields in bone Clinics in Plastic Surgery, 1994, 21: 401-406
- 15 Cornell CN, Lane JM. New factors in fracture healing Clin Orthop, 1992, 227: 229-239
- 16 Jones AR, Clark CC, Brighten CT. Microvessel endothelial cells and pericytes increase proliferation and repress osteoblast phenotypic marker in rat calvarial bone cell cultures J Orthop Res, 1995, 13: 553-561
- 17 Diaz-Flors L, Gutierrez R, Lopez-Alonso A, et al Pericytes as a supplementary source of osteoblasts in periosteal osteogenesis Clin Orthop, 1992, 275: 280-287

(收稿: 1997-06-24 修回: 1998-01-19)

(本文编辑: 杨子明)

· 病例报告 ·

磁共振水成像诊断重复肾重复输尿管一例

辛军 王晓雄 肖序仁 宋涛

磁共振(MR)水成像是近年开展的新技术。我们用MR水成像诊断重复肾重复输尿管1例。

患者 男, 51岁。因尿频、尿急、脓尿伴左下腹痛、发热2天入院。查体: 左下腹有一约4cm纵形压痛区, 双肾区无叩击痛, 膀胱区无压痛。肝肾功能均正常。B超示: 双侧重复肾重复输尿管, 左侧重复肾上组肾盂重度积水及输尿管重度扩张。IVP示: 左肾受压向外移位, 右侧重复肾; CT示: 腹腔及盆腔多发性囊肿。MR水成像示: 左侧肾区及输尿管走行区见重度扩张囊状改变, 呈长T₂异常

信号, 上组肾实质未显示, 正常下组肾及输尿管受压移位; 右肾大小、形态未见异常, 可见双肾盂双输尿管; 膀胱大小形态未见异常。诊断: 左侧重复肾上组肾及输尿管重度扩张, 双侧重复肾、重复输尿管。行膀胱镜检查见: 左侧输尿管嵴区向膀胱内隆起, 双侧输尿管口清晰, 未发现异位输尿管口。左输尿管逆行插管造影显示正常下组肾盂输尿管。留置该输尿管导管作为术中标志。在全麻下行左侧重复肾上组肾及输尿管切除术, 术中见上组肾明显扩张积水, 直径约10cm, 皮质薄, 约0.3cm。与其相连的输尿管明显扩张积水, 最粗段直径约12cm, 输尿管膀胱壁段狭窄。下组肾输尿管正常。切

除上组肾输尿管后放出约800ml白色混浊液。患者术后第10天痊愈出院。

讨论 MR水成像的原理是利用增强水的信号, 从而达到水成像, 即“造影”的效果。尿路含水段呈高信号, 因此具有优良的对比度, 加上有包括冠状面的三维成像, 有助于临床医师直观地观察局部解剖和病理形态。MR水成像的优点还包括非侵袭性、安全性, 特别适用于不宜行造影检查的患者(如: 对造影剂过敏或泌尿系感染等)及造影检查不成功或显影差者。其缺点是价格较昂贵。

(收稿: 1997-12-29 修回: 1998-02-23)

(本文编辑: 秦学军)

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院泌尿外科