

● 文献综述 ●

生长因子对骨折愈合研究进展

关智宇¹ 付红河¹ 刘长利¹ 董清平²

(1 黑龙江中医药大学硕士研究生 哈尔滨 150040; 2 黑龙江中医药大学第一医院 哈尔滨 150040)

关键词:骨折;骨折愈合;生长因子;综述

中图分类号:R 683

文献标识码:A

文献编号:1671-4040(2004)02-0071-03

1 骨折愈合研究进展

骨折愈合是指骨折断端间的组织修复反应,这种反应表现为愈合反应,最终结局是恢复骨的正常结构与功能^[1]。在这个生物学过程中,受多种因素的影响。从 Dam 在 1947 年骨折一期愈合概念提出^[2]到 Ilizarov 在 1969 年提出张力-应力定律^[3],都对骨折愈合的研究在临床上产生了极深远的影响。进入了 70 年代以后,随着细胞生物学和分子生物学的发展,特别是基因技术的突飞猛进,人们对骨折愈合的研究进入了一个崭新的阶段,即对其研究的重点转移到细胞与分子水平。Triffitt^[4]提出影响对骨折愈合的各种因素,最终必将通过分子间作用,完成骨折愈合的调控。由此可看出随分子生物学与基因技术的进步,必将产生一种系统的细胞分子理论。

2 生长因子对骨折愈合的调节作用

骨折愈合过程从组织学及生理学的变化看,骨折愈合可分 6 期:(1)撞击期;(2)诱导期;(3)炎症期;(4)软骨痂期;(5)硬骨痂期;(6)重建期^[5]。整个骨折愈合过程涉及 2 个内容,即有关骨折修复的各种细胞的增殖活动和有机基质的形成和无机盐的沉积^[6]。在这个过程中除成骨细胞、破骨细胞、成软骨细胞、软骨细胞和成纤维细胞作用外,还有许多生长因子参与调控。这些细胞因子如胰岛素样生长因子 (Insulinlike growth factor, IGF)、成纤维细胞生长因子 (Fibroblast growth factor, FGF)、血小板衍生生长因子 (Platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮细胞生长因子 (Bone-derived growth factor, BDGF)、软骨源性因子 (Cartilage-derived factor, CDF)、骨生长因子 (Skeleton growth factor, SGF)、骨形态发生蛋白 (Bone morphogenetic protein, BMP)。这些生长因子是在神经与内分泌系统的调节下,通过自分泌和旁分泌来促进调节细胞的增殖、分化及基质的合成、钙化,影响骨折愈合的全过程。

2.1 血小板衍生生长因子 (PDGF) PDGF 分子量为 28-35KD,是杂二聚体,由 A、B 2 条多肽链组成,由血小板、肉芽组织被动释放,或由巨噬细胞、成骨细胞谱系产生,内皮细胞受损刺激也可产生^[7]。PDGF 对所有起源于间叶细胞包括成骨细胞具有丝裂原的作用,既能促进骨形成,又能促进骨吸收,起双向调节作用^[8]。在骨折早期,PDGFmRNA 表达高峰,可吸引成纤维细胞移至血肿外诱导增殖,促使成骨细胞分化,加速合成 I 型胶原,加快骨形成;同时提高破骨细胞活性,加速骨吸收。

Nash 等^[9]通过兔胫骨骨缺损处注射外源性 PDGF

(80mg)显示骨痂体积及骨密度对照组明显增加。Fujii^[10]等对 12 周大鼠胫骨近段骨折模型检测 PDGF-A 与 B 链及相应受体 PDGF- α mRNA 与 PDGF- β mRNA,发现 PDGF 能刺激间充质细胞的增殖及细胞迁移,加速骨折愈合。

2.2 转化生长因子 β (TGF- β) TGF 是由 2 条肽链组成的多肽,分子量为 25KD,每条肽链有 112 个氨基酸广泛存在于正常组织和转化细胞中,其中以骨和血小板中含量最高。TGF- β 是一种对多种结缔组织具有复杂生物效应的生长因子,参与体内许多炎症反应和组织修复。在骨修复中所体现的作用则表现在对成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞的代谢调节。TGF- β 对细胞代谢调节的作用表现为双相效应,既能刺激细胞增殖分化,也能进行抑制。如果周围环境如细胞群分化状态和生长条件不同则 TGF- β 对细胞群的作用则显著不同。但一般来说,低浓度 TGF- β 起刺激作用,高浓度起抑制作用。在骨折早期,TGF- β 主要来源于血小板,局部血液凝固,血小板脱颗粒,释放 TGF- β ,刺激细胞增殖,启动修复过程;此后,源于血小板 TGF- β 减少,修复细胞产生的 TGF- β 增多;到硬骨痂期软骨细胞合成 TGF- β 释放到钙基质中,破骨细胞在进行骨吸收时产生 TGF- β ,参加修复的成骨细胞在 TGF- β 作用下产生骨基质的同时也产生 TGF- β ,此时,TGF- β 达到高峰。

Lind 等^[11]通过建立家兔胫骨中段缺损性骨折模型在钢板内固定同时,局部持续性释放 FGF- β (1~10mg/d),6 周后结果显示,TGF- β 可促进骨痂形成,并增加最大弯曲强度。Bonewald^[12]证实 TGF- β 还可影响 I 型胶原碱性磷酸酶以及多种骨基质蛋白的表达。

2.3 成纤维细胞生长因子 (FGF) FGF 最早从牛脑垂体中提取的一种多肽,分子量 13-18KD。由具有不同结构形式的 aFGF、bFGF 2 种蛋白组成。bFGF 在骨修复中所起作用强于 aFGF,而且体内 bFGF 含量是 aFGF 的 10 倍。

FGF 是关节软骨细胞最明显的有丝分裂刺激原,同时也是毛细血管增殖刺激剂,可以促进毛细血管向骨折断端长入,加速软骨细胞的增殖、分化、成熟。在骨折炎症期,bFGF 从坏死细胞中释放出来,能刺激骨膜源性细胞增殖,同时对尚未分化的间充质细胞有促进分裂的作用;在骨折的软骨痂期、硬骨痂期,成骨细胞也产生 FGF,但当骨痂变成板层骨后消失。王立平^[13]推测可能是在板层骨形成后排列于其表面的成骨细胞功能趋于静止而对 bFGF 的转录能力下降的原因。总之,bFGF 有刺激成纤维细胞 DNA 合成,并可促进软骨组织、间质细胞、成骨细胞的有丝分裂,加速骨折愈合。

2.4 血管内皮细胞生长因子 (VEGF) VEGF 是 1989 年发现的一类糖蛋白,分子量 34-35KD,由多种哺乳类动物及人类的胚胎和成熟组织产生。VEGF 可以刺激体内新生血管的生长,增加血管通透性,对维持血管的正常状态和完整性具有重要意义^[14]。在骨折早期,VEGF 表达较低。软骨痂期,肉芽组织的生长较快,使血液供应相对减少,局部低氧状况诱导软骨细胞开始表达 VEGF。VEGF 与其它血管形成因子 (FGF、IL-8、TGF- α 与 β 、PDGF、TNF 等) 共同促进局部毛细血管内皮细胞增殖,分化和血管形成。此外,VEGF 可调节软骨细胞的分裂增殖,成熟。当局部骨形成条件成熟时,软骨细胞肥大,VEGF 表达降低,软骨细胞死亡,基质钙化,完成纤维骨痂向骨性骨痂的转变。

郝永强^[15]等实验研究证实,在骨折愈合不同时期,骨痂组织内间充质细胞、软骨细胞、成骨细胞都有程度不同 VEGF 表达,说明了 VEGF 参与调节骨折修复。

2.5 胰岛素样生长因子 (IGF) IGF 包括 IGF- I、IGF- II 2 种,是一类结构上类似于胰岛素原的蛋白多肽,分别由 67、70 个氨基酸残基组成的单链多肽,由 3 个双硫仑交叉连接而成,各有 A、B、C、D 四区^[16],骨是除肝脏以外 IGF 的第 2 大来源。骨骼中 IGF 一部分来源于细胞和基质细胞的自身合成,另一部分来源于骨组织俘获和储存血循环中非骨骼系统产生的 IGF。在骨吸收过程中释放出来,对骨修复过程产生调节作用。

首先,IGF 可以促进成骨细胞分化、增殖、募集。Langdnhl-BL^[17]对体外培养的成骨细胞及骨髓基质细胞进行培养,用 IGF- I (100mg/mL) 刺激 2 种细胞,结果是 IGF 可促使成骨细胞与骨髓基质细胞增殖。此外,IGF 可促进骨基质合成。IGF 能增强骨的 I 型胶原的产生,抑制金属蛋白酶,减少骨胶原的降解,刺激成骨细胞的碱性磷酸酶活性,产生骨钙素,促进骨基质的钙化,加速骨折愈合。

2.6 骨形态发生蛋白 (BMP) BMP 是一种具有可以促使未分化间充质细胞向分化为成骨细胞并形成骨组织的能力的蛋白质。随着 80 年代末期蛋白质的纯化和基因克隆技术的成熟。至今已经利用重组 DNA 技术克隆出 13 种 BMP^[18],其中 BMP2-13 都属于转移生长因子家族成员。BMP 主要的生物学作用为通过软骨内化骨的方式诱导间充质细胞分化为成骨细胞,调节细胞外基质的合成和降解^[19],进而产生新骨。

在 13 种 BMP 中,BMP-2 研究文献较多,在体和离体的实验证明,BMP-2 有促进成骨细胞分化和诱导体外成骨的能力^[20]。如果不表达 BMP-2 的成骨细胞前体不具备分化能力,但若加入外源性重组 BMP-2 或将 BMP-2 的 DNA 导入这种细胞,则可促进这种细胞分化^[21]。BMP-2 可以诱导原始祖细胞分化成成熟的成骨细胞,并抑制肌浆细胞的分化,所以说 BMP-2 有促使细胞的前体细胞定向分化为骨细胞的能力^[22]。

BMP-3 则可刺激骨膜细胞、成骨细胞和骨髓基质细胞的碱性磷酸酶的活性,加速胶原合成,促进骨和软骨组织生长。BMP-4、BMP-5 与 BMP-2 成骨作用相似,但作用强度弱,作用时间迟缓,另外 BMP-5 在启动正常骨骼形成以及某些软

组织发育中起非常重要的信号作用,如果其序列发生畸变,则可导致发育畸形^[23]。BMP-6 (Vgr-1) 则主要诱导软骨组织的生长和软骨内成骨^[24]。BMP-7 (OP-1,骨桥蛋白) 有很强成骨作用,在诱导成骨过程中,可以加速胶原合成,蛋白质积聚、增殖,诱导骨折周围血肿内未分化的间充质细胞分化形成软骨细胞与骨细胞,通过钙质沉积形成新骨,促进骨折修复^[25]。BMP-8 即 OP-2 研究较少。BMP-9、BMP-10、BMP-11 尚未发现与骨诱导有相关性。BMP-12 可诱导肌腱韧带组织形成;BMP-13 可调节软骨细胞的分化。

2.7 骨衍生长因子 (BDGF) BDGF 又名 β_2 微球蛋白 (β_2 microglobulin, β_2 -MG),分子量 1.18KD。现已从人骨培养中获得,是成骨细胞和破骨细胞活性调节因子^[26],BDGF 不但可以通过非特异性地结合到其它细胞因子或激素受体上间接地刺激骨细胞增殖^[27],还可以促进软骨细胞增殖及胶原合成过程。但其机理还要进一步探讨。

2.8 软骨源性因子 (CDF) CDF 是在含有软骨细胞提取液中发现某些因子,分子量为 11KD,可以促进有丝分裂和蛋白合成,从而促进骨折修复。

2.9 骨生长因子 (SGF) SGF 是一种从人骨中提取的小分子蛋白,分子量 11KD,可以刺激甲状旁腺的分泌,在骨形成与骨吸收中起连接作用。

3 结论

骨折愈合是一个极其复杂的过程,未分化的前体细胞在细胞因子的诱导下移行至一定部位,并开始发生形态变化,定向分化为成骨细胞,合成胶原,基质逐渐钙化,形成骨组织。这一过程受各种因素影响,而诸多因素又是通过激素调节 Ca、P 代谢的系统作用和生长因子的局部调节作用来调节骨折修复的。各种生长因子之间存在相互作用,共同调节骨折愈合。

随着基因、分子生物技术的不断提高,人们对生长因子参与骨折愈合的机理的认识不断深入。生长因子促进骨折愈合的基础性研究与临床研究取得了长足的进步。目前重组 IGF-I (rhIGF-I)、重组 BMP-2 (rhBMP-2)、重组 bFGF (rhbFGF) 在临床应用并为骨折的治疗取得了令人满意的疗效。可以设想在不远的将来会有越来越多的生长因子应用于临床,推动骨折治疗学向微创、无创治疗方向发展。为骨延迟愈合,骨不连,内、外固定的并发症等骨折疑难问题的解决提供一条新路。

参考文献

[1]胥沙订,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].北京:人民军医出版社,2003.2
 [2]Danis R.The aim of internal fixation[J].Clin Onhop,1979,138:23
 [3]Ilizarov GA.The tension-stress effection the genes and growth of tissues: part I[J].Clin Orthop,1989,238:249
 [4]Triffitt JT. Initiation and enhancement of bone formation: areview [J].Acta Orthop scand,1987,58:573
 [5]王亦璁.骨与关节损伤[M].北京:人民卫生出版社,2001.149~154
 [6]赵广民,刘强.骨折愈合中转移生长因子 β 与骨形成的关系[J].山西医科大学学报,2000,31(1):89
 [7]Andrew JG, Hovland JA, Freemont AJ, et al. Platelet-Derived

痛风性关节炎中医治疗研究

刘军仕¹ 谢建祥²

(1 江西医学院 2001 级硕士研究生 南昌 330006; 2 江西医学院第一附属医院 南昌 330006)

关键词 痛风性关节炎 中医药疗法 综述

中图分类号 R 589.7

文献标识码 A

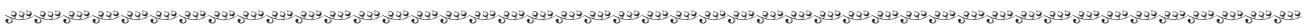
文献编号: 1671-4040(2004)02-0073-04

痛风是嘌呤代谢紊乱及(或)尿酸排泄减少所引起的一组疾病。近年来,随着人们生活水平的提高,饮食结构的变化,其发病率在我国有上升趋势,中医治疗痛风性关节炎的研究取得一定进展。

1 病因病机研究

中医认为痛风属“痹证”范畴,与“历节”、“白虎历节”等病证候相类,认为本病的主要病因是嗜食膏粱厚味,以致湿热内蕴,又兼外感风寒,侵袭经络,气血津液运行受阻,遂

使湿热煎熬成痰,瘀凝络道,致关节红肿灼痛。亦有先天禀赋不足,或年老体虚脏腑功能失调,尤以脾肾功能紊乱,脾失健运,升清降浊无权,肾失气化,升清降浊失司,湿热内生,蕴久化热,聚痰留瘀,而致风湿痰瘀,痹阻经络。王秀莲^[1]认为痛风多发于形体肥胖者,大凡肥胖者脾虚,加之膏粱厚味,脾虚运化不利,代谢失常,聚湿生痰,脾虚不能疏土,湿浊内停,代谢产物蓄积,流注四肢关节。同时痛风亦好发中、老年人,肾气渐虚,易外邪侵袭,加之肾虚水液代谢失调,瘀滞气血不行,



growth factor expression in normally healing human fractures [J].Bone,1994, 15: 203

[8]Homer A, Bord S,Kemp P,et al.Distribution of plate-derived growth factor (PDGF) A chain mRNA,Protein,and PDGF-alpha receptor in rapidly forming human bone [J].Bone,1996,19(4): 353 ~ 362

[9]Nash TJ,Howlett CR,Martion C,et al.Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits[J].Bone,1994,15: 203

[10]FUjii H,Kitazawa R,Maesas,et al.Sxpression of platelet-derived growth factor proteins and their receptor alpha and beta mRNA during fracture bealing in the normal mouser [J].Histochem cell Bi0l, 1999,112(2): 131 ~ 138

[11]Lind M,Sachumacker B,Saoballe K,et al.Transforming growth factor beta enhances fracture healing in rabbit tibia [J].Acta Orthop Scand,1993, 64: 553 ~ 556

[12]Bononald LF,Mundy GR.Role of transforming growth factor-beta in bone remodeling[J].Clin Orthop,1990,250:216

[13]王立平,党耕町.碱性成纤维细胞生长因子在骨愈合过程中的表达与合成[J].中华骨科杂志,1999,19(8): 488 ~ 490

[14]Shifren TL,Doldi N,FerraraN, et al.In the human fetus vascnlar endothelial growth factor is expressed in epithelial Cells and mvocvtes, but not vasacular endothelium: Implkations for mode of action[J].Clin Endocrinol Melab,1994,79(7):316 ~ 322

[15]郝永强,戴克戎.骨折愈合过程中血管内皮细胞生长因子表达的实验研究[J].中华骨科杂志,1999,19(11): 683 ~ 686

[16]Hill PA,Reyndds JJ,Meidle MC.Osteoblasts mediate insulin-like growth factor-I and- II Stimulation of Osteoblast foribation and function[J].Endocrinology,1995,136(1): 124 ~ 131

[17]Langdahl-BL,Kassem-M,Moller-MK,et al.The effects of IGF-and IGF- II on proliferation and differentiation of human osteoblasts and interactions with growth hormone [J].

Eur-J-Clin-Invest,1998,28(3): 176 ~ 183

[18]马文辉.骨修复中骨形态发生蛋白(BMP)成骨机理的研究及其应用现状[J].中国矫形外科杂志,2001,8(2): 167 ~ 170

[19]杜俊杰,罗卓荆,胡蕴玉,等.rhBMP-2 在体内诱导成骨中 I、II 型胶原及碱性磷酸酶的表达 [J]. 第四军医大学学报,2001,22(11): 981 ~ 983

[20]Chen D, Harris MA,et al.BMP-2 enchantes BMP-3、BMP-4 and bone cell differentiation maker genes expression during the induction of miheralizal bone matrix formation in cultures of fetal tat calvarial osteoblasts[C].Calcif Tissue Int(in press),1996

[21]Ghosh-choudhury N,Harris MA,Chen D,et al.Transfection of BMP-2 expression plasmial induces osteoblastic differentiation in a BMP-2 dependent preoste oblast cell line[J].Bone miner Res, 1994,9(sappl 1): 137

[22]胡德志,付刚.骨形态发生蛋白 2 (BLp-2) 的研究进展[J].中医正骨,1998,10(1): 47 ~ 49

[23]Pathis, Rntenberg JB,Johnson RL,et al.Intefaction of Ihh and BMP/Noggin signaling during cartilage iffentiation [J]. Dev Biol, 1999,209(2):239 ~ 253

[24]Gitelman SE,kobrin MS,et al.Recombinant vgr-I/BMP-6 expressing tumors induce fibrosis and endochrondral bone formation in vivo[J].Cell Biol,1994,126:1 595

[25]苏佳灿,王家林,张春才.成骨蛋白-1 促进骨折愈合研究进展[J].中国矫形外科杂志,2001,8(6): 599 ~ 601

[26]Uematsu S,Mogi M,Deguchi T.Interleukin (IL)-1 β ,IL-6,tumor necrosis factor-2,epidermal growth factor,and β 2-microglobulin levels are elevated in gingival Crevicular fluid during human orthodontic tooth movement[J].Dent Res,1996,75(1):562 ~ 567

[27]Onesada JM,Alonso J,Gonzalex J,et al.serumbeta-2 microglobulin is a marker of high bone remodeling in elderly women [J].Mech Ageing Dev,1998,102(2-3):293 ~ 298

(收稿日期:2003-11-03)