

骨折合并脑损伤对骨愈合和骨代谢的影响

周青, 刘进炼, 刘超群, 周耀东, 陈豪(上海交通大学医学院附属苏州九龙医院骨科, 江苏省苏州市 215021)

文章亮点:

- 1 在骨调节理论的基础上, 骨修复程序很难有效实现, 骨折合并脑损伤的骨折愈合情况往往不及单纯骨折。有关骨折合并脑损伤对骨愈合和骨代谢的影响目前尚无定论。
- 2 实验旨在观察脑损伤合并肢体骨折对骨密度、骨微结构、骨生物力学特征和骨代谢影响, 结果提示, 脑损伤后骨折局部应用成骨能力增强, 有效促进骨折早期愈合。

关键词:

组织构建; 骨组织工程; 脑损伤; 骨折; 骨密度; 骨转换; 皮质骨微结构; 松质骨微结构; 骨生物力学; 骨代谢; 骨钙素; 组织工程

主题词:

组织工程; 骨折; 生物力学; 神经生长因子

摘要

背景: 骨折周围神经损伤能够有效抑制破骨细胞活动, 促进骨折早期愈合。

目的: 观察了大鼠肢体骨折合并脑损伤对骨密度、骨微结构、骨生物力学特征和骨代谢影响。

方法: 63 只大鼠随机分为假手术组、单纯骨折组和脑损伤合并骨折组。在术后 3 周、6 周和 3 个月分批麻醉处死动物保存骨骼和血清标本, 检测骨密度、骨微结构和生物力学性能以及血清 I 型胶原氨基末端肽和骨钙素水平的变化。

结果与结论: 与单纯骨折组相比, 在造模 3 周和 6 周后, 脑损伤合并骨折组胫骨近端的骨密度、松质骨微结构骨体积分数、骨小梁厚度、胫骨皮质骨截面总面积和骨髓腔面积、胫骨极限载荷和极限应力、血清原氨基末端肽和骨钙素水平均显著增高($P < 0.05$), 造模后 3 个月, 3 组间上述指标均差异无显著性意义。结果证实, 脑损伤可增加骨折局部骨密度, 改善骨微结构, 提高生物力学性能, 以此促进骨折局部的骨愈合和骨代谢。

周青, 刘进炼, 刘超群, 周耀东, 陈豪. 骨折合并脑损伤对骨愈合和骨代谢的影响[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(37): 5911-5915.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.37.002

Dynamical effect of fractures combined with brain injury on the bone healing and bone metabolism

Zhou Qing, Liu Jin-lian, Liu Chao-qun, Zhou Yao-dong, Chen Hao (Department of Orthopaedics, Suzhou Kowloom Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Peri-fracture nerve injury can inhibit osteoclast activity and promote early fracture healing.

OBJECTIVE: To investigate dynamically the effects of traumatic brain injury on the bone mineral density, microstructure, biomechanics property and bone metabolism in rat models of fractures.

METHODS: Sixty-three male rats were randomly divided into three groups: sham group, simple fracture group and fracture combined with brain injury group. After 3, 6, and 3 months, the animals were sacrificed in batches under anesthesia, and then, the bones and serum specimens were used to detect the bone mineral density, microstructure, biomechanics property, serum cross-linked N-telopeptide of collagen type I and osteocalcin levels.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the simple fracture group, the fracture combined brain injury group had significantly increased bone mineral density of the proximal tibia, bone volume fraction of the cancellous bone, trabecular thickness, cross-sectional area of tibial cortical bone and total area of the bone marrow, ultimate load and stress of the tibia, serum cross-linked N-telopeptide of collagen type I and osteocalcin levels at 3 and 6 weeks after modeling ($P < 0.05$), but no differences in the above-mentioned indexes were found among the three groups at 3 months after modeling. These findings indicate that traumatic brain injury can increase the bone mineral density at the fracture site, improve bone microstructure and enhance biomechanical properties, thereby promoting bone healing and bone metabolism at the fracture site.

Subject headings: Tissue Engineering; Fractures, Bone; Biomechanics; Nerve Growth Factor

Zhou Q, Liu JL, Liu CQ, Zhou YD, Chen H. Dynamical effect of fractures combined with brain injury on the bone healing and bone metabolism. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(37): 5911-5915.

周青, 1965 年生, 男, 上海市人, 副主任医师, 副教授。

通讯作者: 刘进炼, 硕士, 主任医师, 上海交通大学医学院苏州九龙医院骨科, 江苏省苏州市 215021

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2015)37-05911-05

稿件接受: 2015-08-11

http://www.crter.org

Zhou Qing, Associate chief physician, Associate professor, Department of Orthopaedics, Suzhou Kowloom Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Liu Jin-lian, Master, Chief physician, Department of Orthopaedics, Suzhou Kowloom Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Suzhou 215021, Jiangsu Province, China

Accepted: 2015-08-11

0 引言 Introduction

骨折是临床常见病和多发病, 随着交通工具的不断普及, 交通事故造成的骨折越来越常见, 骨折类型和严重程度越来越复杂。骨折愈合机制非常复杂, 涉及到生物力学、细胞生物学、内分泌学等多种学科^[1]。在临床工作中发现, 当四肢骨折伴随脑损伤时, 骨折处往往可见骨痂过度生长, 骨折愈合明显快于单纯的四肢骨折, 甚至在肌肉中出现异位骨化。神经生长因子属于生物活性复合蛋白, 其具有促进细胞生长的作用, 在调节中枢及外周神经元的生长及发育等过程中具有重要作用^[2]。近年来医学界开始广泛关注神经因素对于骨生长的影响, 并已形成了“神经-内分泌-骨”的轴线调节理论, 当周围神经损伤之后, 有关内分泌因子的水平及活性将受到严重影响^[3]。Bose等^[4]研究发现合并脑损伤的大鼠股骨干骨折愈合时间明显短于单纯股骨干骨折组。Zwerina等^[5]发现骨折伴脑损伤者骨折愈合过程中出现大量骨痂, 骨折愈合加快。Bidner等^[6]研究表明脑损伤患者其血清能促骨生长活性增加, 从而体液因素成了学者们关注的焦点, 并对体液因素中各种生长因子对于骨折合并脑损伤时促进骨折愈合的可能机制进行了实验研究, 取得了重要的进展。基于上述骨调节理论, 骨修复程序将难以有效实现, 因此伴有神经损伤的骨折发生后, 其骨愈合情况通常远不及单纯骨折, 但有关内分泌因子是否就是神经生长因子, 以及神经生长因子是如何影响骨折后骨愈合目前尚无定论。随着国内外对脑损伤合并四肢长管状骨骨折研究的不断深入, 多数研究结果均支持中枢神经损伤促进骨折愈合的结论, 但其促进骨折愈合的动态过程及其作用机制仍未明确^[4]。

实验利用大鼠骨折动物模型, 动态观察了脑损伤合并肢体骨折对骨密度、骨微结构、骨生物力学特征和骨代谢影响, 为阐明脑损伤促进骨折愈合的作用机制提供理论依据。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验。

1.2 时间及地点 于2014年1月至2015年6月在上海交通大学医学院动物实验中心完成。

1.3 材料 健康6月龄雄性SD大鼠63只, 体质量270-300 g, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 动物许可证号: 201312034。所有大鼠均分开饲养在相同鼠笼, 每日摄食量相当, 饮水不限, 饲养温度控制在22 °C, 12 h光照和12 h黑暗交替。

大鼠骨折模型构建相关仪器:

仪器	来源
双能X射线骨密度检测仪	Norland XR 45, Norland Scientific Instruments, Fort Atkinson, WI, USA
Micro-CT	µCT80, Scanco, Medical AG, Bassersdorf, Switzerland
液压伺服力学实验测试机	Instron 8874, Instron, Ltd, High Wycombe, UK
酶标仪	德国Bio-Tek公司

1.4 实验方法

分组及干预: 将大鼠63只随机分为3组: 假手术组、单纯骨折组和脑损伤合并骨折组, 每组21只。

脑损伤合并胫骨骨折组: 大鼠经水合氯醛腹腔内注射麻醉后, 将头皮剪毛, 采用正中切口显露, 显露右颅顶骨, 分离骨膜, 中线旁2 mm紧邻冠状缝开直径约5 mm圆形骨窗, 将20 g砝码自30 cm高处沿导向杆自由坠落, 撞击置于硬膜上的圆锥致中度脑损伤, 生理盐水冲洗后缝合头皮^[2]。然后于右后小腿胫骨结节下1.0 cm处横形切断胫骨, 以1.0 mm克氏针经远端髓腔穿出, 复位后逆行打入骨折近端。生理盐水冲洗, 逐层关闭切口。

单纯骨折组: 大鼠仅造成胫骨骨折, 于右后小腿胫骨结节下1.0 cm处横形切断胫骨, 以1.0 mm克氏针经远端髓腔穿出, 复位后逆行打入骨折近端。生理盐水冲洗, 逐层关闭切口。

假手术组: 将大鼠小腿皮肤切开再缝合。

术毕所有大鼠分笼饲养, 术后、伤口用碘伏消毒, 并用庆大霉素冲洗, 死亡大鼠由备用同系大鼠在相同处理后补充。

以上动物饲养3周, 6周, 3个月后, 每组每个时间点处死7只大鼠, 并进行相关指标检测。

胫骨骨密度测定: 胫骨骨密度采用双能X射线吸收仪进行测量, 扫描速度为1 mm/s, 解析度0.5 mm×0.5 mm。高分辨率的小动物骨密度分析软件扫描胫骨近端, 分析其骨密度(BMD, mg/cm²)。胫骨在测量前保存在体积分数70%的乙醇中。标本重复测量3次, 组内组间变异系数小于2.0%。

Micro-CT检测: 采用10 µm解析度的Micro-CT对大鼠股骨中段及远端进行扫描。股骨远端的扫描长度为3 mm (共扫描300层)。应用Micro-CT分析胫骨近侧干骺端的皮质骨和松质骨微结构。分辨率为10 µm。采用Micro-CT对胫骨干骺端松质骨及皮质骨进行扫描, 获得连续的Micro-CT断层图像, 图像分辨率为1 024×1 024, 扫描层厚为36 µm×36 µm×36 µm, 图像灰度级16 bit, 层间距36 µm, 采用半自动方法选取测量兴趣区, 图像高斯滤波后, 通过应用1个可视的固定阈值来区分骨和髓腔结构。生长板远端1.0-5.0 mm的松质骨区域用于分析骨小梁的微观结构, 这样是为了避开初级骨化中心对测量的干扰, 骨干中段用于分析皮质骨的几何结构。Micro-CT自带软件使用测量胫骨干骺端松质骨微结构参数包括: 分析其骨量和骨小梁分布, 计算出骨体积分数和骨小梁厚度。胫骨中段皮质骨几何结构参数包括: 截面总面积和骨髓腔面积。

胫骨生物力学性能检测: 采用力学试验机用3点弯曲法检测胫骨的生物力学性能。将胫骨放置在两个间距为17 mm的支点上, 载荷应力加载在骨干中段前侧, 这样在施加应力时, 前侧表面承受压应力, 而后方表面承受张应力。载荷的加载棒以1 mm/min的加载速率进行加载直至胫骨标

表2 各组大鼠不同时间点胫骨松质骨微结构参数比较

($\bar{x} \pm s$, $n=21$)

Table 2 Comparison of bone microstructure parameters of the tibial cancellous bone among three groups at different time

组别	骨体积分数(%)			骨小梁厚度(μm)		
	造模后3周	造模后6周	造模后3个月	造模后3周	造模后6周	造模后3个月
假手术组	33.17 \pm 2.43	32.84 \pm 2.81	33.37 \pm 2.24	58.02 \pm 3.52	57.82 \pm 3.73	58.42 \pm 3.52
单纯骨折组	14.38 \pm 3.42	25.67 \pm 2.54	33.17 \pm 2.43	24.36 \pm 5.12	38.74 \pm 5.08	53.39 \pm 5.16
脑损伤合并骨折组	24.45 \pm 4.16 ^{ab}	33.60 \pm 3.32 ^b	35.17 \pm 2.43	38.74 \pm 5.57 ^{ab}	54.97 \pm 6.77 ^b	55.63 \pm 4.89

表注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与单纯骨折组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表3 各组大鼠不同时间点胫骨皮质骨几何结构参数比较

($\bar{x} \pm s$, $n=21$, mm^2)

Table 3 Comparison of geometric structure parameters of the tibial cortical bone among three groups at different time

组别	截面总面积			骨髓腔面积		
	造模后3周	造模后6周	造模后3个月	造模后3周	造模后6周	造模后3个月
假手术组	5.78 \pm 0.38	5.98 \pm 0.83	5.92 \pm 0.37	3.74 \pm 0.45	3.76 \pm 0.38	3.79 \pm 0.42
单纯骨折组	9.18 \pm 0.41	8.63 \pm 0.58	6.96 \pm 0.57	2.37 \pm 0.42	2.88 \pm 0.58	3.55 \pm 0.67
脑损伤合并骨折组	11.75 \pm 0.86 ^{ab}	9.72 \pm 0.82 ^a	6.72 \pm 0.82	2.72 \pm 0.53 ^a	2.96 \pm 0.67 ^a	3.59 \pm 0.71

表注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与单纯骨折组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表4 各组大鼠不同时间点胫骨生物力学性能比较

($\bar{x} \pm s$, $n=21$)

Table 4 Comparison of biomechanical properties of the tibia among three groups at different time

组别	极限载荷(N)			极限应力(MPa)		
	造模后3周	造模后6周	造模后3个月	造模后3周	造模后6周	造模后3个月
假手术组	121.00 \pm 11.93	121.00 \pm 11.93	121.00 \pm 11.93	43.94 \pm 4.32	44.83 \pm 4.87	44.24 \pm 4.18
单纯骨折组	54.00 \pm 16.32	89.00 \pm 12.34	115.00 \pm 12.13	19.64 \pm 5.72	34.64 \pm 5.92	43.51 \pm 3.71
脑损伤合并骨折组	74.00 \pm 14.56 ^b	111.00 \pm 13.92 ^b	119.00 \pm 13.32	28.64 \pm 4.52 ^{ab}	40.37 \pm 5.22 ^b	45.24 \pm 4.19

表注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与单纯骨折组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表5 各组大鼠不同时间点血清原氨基末端肽和骨钙素水平比较

($\bar{x} \pm s$, $n=21$)

Table 5 Comparison of serum cross-linked N-telopeptide of collagen type I and osteocalcin levels among three groups at different time

组别	原氨基末端肽(nmol BCE/mL)			骨钙素水平($\mu\text{g/L}$)		
	造模后3周	造模后6周	造模后3个月	造模后3周	造模后6周	造模后3个月
假手术组	14.91 \pm 4.71	15.18 \pm 5.27	16.90 \pm 5.31	8.99 \pm 4.93	9.42 \pm 5.21	9.39 \pm 5.33
单纯骨折组	20.41 \pm 5.45	19.41 \pm 4.75	16.71 \pm 6.21	14.99 \pm 5.47	12.18 \pm 4.86	10.69 \pm 4.73
脑损伤合并骨折组	29.83 \pm 6.36 ^{ab}	24.43 \pm 6.76 ^{ab}	17.90 \pm 6.61	18.39 \pm 4.26 ^{ab}	15.73 \pm 5.17 ^{ab}	11.23 \pm 5.13

表注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与单纯骨折组比较, ^b $P < 0.05$ 。表1 各组大鼠不同时间点胫骨近端骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=21$, mg/cm^2)

Table 1 Comparison of bone mineral density of the proximal tibia among three groups at different time

组别	造模后3周	模后6周	模后3个月
假手术组	0.217 \pm 0.016	0.216 \pm 0.011	0.216 \pm 0.021
单纯骨折组	0.077 \pm 0.025	0.157 \pm 0.027	0.227 \pm 0.012
脑损伤合并骨折组	0.152 \pm 0.027 ^{ab}	0.247 \pm 0.023 ^b	0.224 \pm 0.027

表注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与单纯骨折组比较, ^b $P < 0.05$ 。

本断裂, 由力学实验测试机自带软件记录和分析数据。所测定的生物力学参数包括极限载荷(N)和极限应力(MPa)。

血清 I 型胶原氨基末端肽和骨钙素水平测定: 无菌管取大鼠尾静脉血液, 离心, 血清-80 °C 保存; 酶联免疫吸附(ELISA, 上海麦莎公司试剂盒)法测定血清 I 型胶原氨基末端肽和骨钙素水平。ELISA法采用德国Bio-Tek公司酶标仪检测。I 型胶原氨基末端肽单位以 nmol BCE/mL 表示 (BCE 为人骨胶原当量); 骨钙素单位以 $\mu\text{g/L}$ 表示。

1.5 主要观察指标 各组胫骨骨密度、骨体积分数、骨小梁厚度、截面总面积、骨髓腔面积、极限载荷、极限应力、血清原氨基末端肽和骨钙素水平。

1.6 统计学分析 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 16.0 软件进行处理数据, 组间比较用单因素方差分析法, 以 $P <$

0.05为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 大鼠63只均进入结果分析,无脱落。

2.2 大鼠胫骨近端骨密度变化 与单纯骨折组相比,在造模3周和6周后,脑损伤合并骨折组胫骨近端的骨密度均有显著增高($P < 0.05$; 表1)。且在造模6周后脑损伤合并骨折组胫骨近端的骨密度比假手术组还要高,但差异无显著性意义。3组动物的胫骨近端的骨密度在造模3个月后差异无显著性意义。

2.3 大鼠胫骨松质骨微结构参数比较 Micro-CT检测结果显示,与单纯骨折组相比,在造模3周和6周后,脑损伤合并骨折组胫骨近端松质骨微结构骨体积分数和骨小梁厚度均有显著增高($P < 0.05$);且到6周时,脑损伤合并骨折组骨体积分数和骨小梁厚度与假手术组相比差异无显著性意义(表2)。

胫骨近端皮质骨的几何结构比较:脑损伤合并骨折组胫骨皮质骨截面总面积和骨髓腔面积在造模后3周和6周明显高于单纯骨折组($P < 0.05$);且两组之间的骨髓腔面积比较差异无显著性意义(表3)。

2.4 大鼠胫骨生物力学性能变化 造模3周和6周后,脑损伤合并骨折组的胫骨极限载荷和极限应力比单纯骨折组有显著增高($P < 0.05$),但3周时仍明显低于假手术组($P < 0.05$);造模3个月后3组之间的胫骨极限载荷和极限应力相比差异无显著性意义(表4)。

2.5 大鼠血清 I 型胶原氨基末端肽和骨钙素水平变化 造模3周和6周后,脑损伤合并骨折组的血清原氨基末端肽和骨钙素水平较单纯骨折组和假手术组均有显著增高($P < 0.05$);造模后3个月后3组之间的血清原氨基末端肽和骨钙素水平相比差异无显著性意义(表5)。

3 讨论 Discussion

3.1 脑损伤影响骨折愈合 在临床上发现骨折合并脑损伤患者在骨折愈合过程具有骨痂形成早、骨痂生长数量多、比单纯骨折患者愈合的时间短等特点。早在1968年,Roberts等^[3]首次报告脑损伤后出现异位骨化现象,后许多学者对骨折合并脑损伤患者的骨愈合和异位骨化进行了研究。在1987年,有学者通过发现脑损伤合并骨折患者骨折处骨痂量显著增加,并且愈合时间平均缩短了4周^[7]。现有的研究结果显示脑损伤后加速骨折愈合可能主要在于体液因素调节,特别是体液因素中各种生长因子对于骨折合并脑损伤时促进骨折愈合的发挥了重要的作用^[8]。而研究指出,脑损伤合并骨折后机体外周血肿相关细胞因子会显著增高,主要是因为,脑损伤后原发性脑损伤的脑组织直接释放促有丝分裂活性物质或生长因子进入血液循环;脑损伤后继发性脑损伤引发脑组织水肿、缺血、缺氧等炎症反

应,从而诱导继发性损伤的脑组织相关体液因子的表达增高,血液、脑脊液中体液因子浓度增高,通过脑损伤后破坏的血-脑脊液屏障入血,使外周血中体液因子含量增加。有研究指出,大鼠胫骨骨折后若采取积极的措施,其骨折后3个月时骨折部位基本愈合,而骨折后3周至骨折后6周是大鼠骨愈合的旺盛时期^[9],因此本次实验选择在大鼠骨折后3周、6周和3个月时,对其各项指标进行检测。

3.2 脑损伤可增高骨折周围骨密度 通常以骨密度的测定来反映骨量的多少,骨密度目前最常用的诊断骨质疏松的标准,也被认为是骨折愈合的主要预测因子^[10]。实验的实验结果显示,脑损伤合并骨折组骨折部位的骨密度在3周和6周时均明显高于单纯骨折组;并且实验发现在6周时,脑损伤合并骨折组骨密度比假手术组还要高。但到3个月时3组之间的骨密度无显著差异。实验选用6月龄大鼠,它们的骨代谢水平基本稳定,排除了动物增龄引起的骨密度下降。神经生长因子能促进运动神经元对神经营养物质的合成,对骨骼肌钙泵活性的恢复具有促进作用,大量的临床和实验研究发现骨折合并脑损伤后骨折愈合加速可能与体内生长因子表达高峰提前且持续时间长有关^[11]。

3.3 脑损伤可改善骨折周围骨微结构 目前研究发现,除了骨量以外,骨微结构也是影响骨强度的重要因素,它是骨脆性的决定性因素,独立于骨密度而起作用^[12]。而Micro-CT提供了一种无创的骨结构分析方法,能较好预测骨折风险性^[13-15],评估骨小梁结果的变化比骨密度的变化更敏感。实验的研究结果显示:与单纯骨折组相比,在造模3周和6周后,脑损伤合并骨折组胫骨近端松质骨微结构骨体积分数和骨小梁厚度均有显著增高;胫骨皮质骨截面总面积在3周时明显高于单纯骨折组。而骨力学性能测试结果也与骨微结构数据相符。结果说明,脑损伤能够明显改善骨折周围骨微结构,主要是因为,脑损伤后刺激体内各种生长因子的释放,而其中的转化生长因子对骨代谢的调节其重要作用。在骨折的愈合中,细胞因子对细胞的调节是骨折修复的关键,根据细胞因子来源不同,学者将细胞因子分为内源性细胞因子和外源性细胞因子,其中在骨折愈合过程中发挥重要作用的是内源性细胞因子,主要包括有骨形态发生蛋白、血管内皮细胞生长因子、胰岛素样生长因子、转化生长因子 β 和成纤维细胞生长因子等,这些生长因子最终通过作用于骨细胞进行骨结构的改建,从而促进骨的愈合。这与以往研究结论是一致的^[16-18]。

3.4 脑损伤可刺激骨折断端在愈合过程中成骨细胞和破骨细胞均功能活跃、提高股转换 骨骼愈合过程中,成骨细胞和破骨细胞均发挥重要作用。骨钙素是最主要的评价成骨细胞活性的指标,其直接反映成骨细胞的活性和骨生理代谢变化^[19]。骨钙素沉积在骨细胞的间质细胞外,同时也可释放入血液中,血中骨钙素与骨内骨钙素含量呈密切正相关关系。血清 I 型胶原氨基末端肽是含有吡啶啉和脱氧吡啶啉的低分子肽,为骨 I 型胶原的特异性降解产物,血

清 I 型胶原氨基末端肽的含量能反映破骨细胞的活性,是敏感而特异的骨吸收指标^[20-26]。实验结果显示在3周和3个月时脑损伤合并骨折组血清 I 型胶原氨基末端肽和骨钙素水平均比单纯骨折组和假手术组要高,说明脑损伤后刺激骨折断端在愈合过程中成骨细胞和破骨细胞均功能活跃,提高骨转换,利与骨折的愈合。

综上所述,脑损伤合并骨折组大鼠的骨密度、微结构和力学性能以及血清 I 型胶原氨基末端肽和骨钙素水平水平比单纯骨折组大鼠有明显升高。虽然脑损伤合促进骨折愈合的机制没有完全阐明,但是本实验结果说明此过程可能与脑损伤促进骨折局部的高骨转换过程相关。

致谢: 感谢上海交通大学医学院动物实验中心同事指导动物实验,使得本实验的完成;感谢本科室同事帮忙收集和统计数据。

作者贡献: 第一作者负责实验实施,通讯作者设计本次实验,其他作者负责数据测量和统计学分析。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 实验过程中,动物经水合氯醛腹腔内注射麻醉处置,符合2009年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

学术术语: 骨折愈合的标准? 骨折愈合的标准有局部无压痛,无纵向叩击痛;局部无异常活动;X射线照片显示骨折线模糊,有连续性骨痂通过骨折线等。骨折愈合的基础是骨膜成骨细胞再生。

作者声明: 文章第一作者对研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

4 参考文献 References

- [1] 曾凡瑞,谭文甫.骨折合并脑损伤时骨折愈合加速的研究[J].社区医学杂志,2012,10(13):13-15.
- [2] Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Pathophysiology and biomechanics. J Neurosurg. 1994;80(2):301-313.
- [3] Roberts JM. Multiple injuries: management of the patient with a fractured femur and a head injury. J Bone Joint Surg. 1968;42(3):425.
- [4] Boes M, Kain M, Kakar S, et al. Osteogenic effects of traumatic brain injury on experimental fracture-healing. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(4):738-743.
- [5] Zwerina J, Redlich K, Polzer K, et al. TNF- induced structural Joint Damage is mediated by IL-1. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(28):11742-11747.
- [6] 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.
- [7] Perkin SR, Skirving AP. Callus formation and the rate of healing of femoral fractures in patients with head injuries. J Bone Joint Surg. 1987;69(4):521.
- [8] 沈红雷,周悦.脑损伤合并骨折愈合加速的原因分析[J].中外医学研究,2011,9(11):121-123.
- [9] Dalle Carbonare L, Valenti MT, Bertoldo F, et al. Bone microarchitecture evaluated by histomorphometry. Micron. 2005;36(7/8):99-105.
- [10] 刘丽君,罗湘杭,廖二元,等.男性骨特异性碱性磷酸酶、骨钙素、I型胶原氨基末端肽与骨密度的关系[J].中国骨质疏松杂志,2007,13(11):783-787.
- [11] 赵重熙,马军,何宁,等.局部应用神经生长因子对周围神经损伤后骨折早期愈合的影响[J].中国组织工程研究,2015,19(15):2320-2324.
- [12] 杨森,王海龙,盛伟斌,等.骨折合并脊髓损伤患者血清中转化生长因子 β 1变化:有利于促进骨折愈合[J].中国组织工程研究,2015,19(2):165-169.
- [13] 赵金平.大鼠脑损伤合并骨折时低氧诱导因子-1对骨折愈合的影响[J].临床和实验医学杂志,2013,12(8):572-576.
- [14] 方玲娜,戴如春,盛志峰,等.去卵巢大鼠胫骨和椎骨松质骨微结构的显微CT分析[J].中国组织疏松杂志,2011,17(9):757-760.
- [15] 李展春,刘祖德,戴力扬,等.MicroPET/CT评价去卵巢大鼠骨代谢变化的实验研究[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(8):875-879.
- [16] 刘巍,梁志刚,张先锋.转化生长因子 β 在骨质疏松骨折愈合过程中表达的实验研究[J].中国药物与临床,2013,13(12):1562-1564.
- [17] 王海龙,盛伟斌,徐韬,等.大鼠股骨骨折合并脊髓损伤模型的构建[J].中国组织工程研究,2014,18(18):2818-2823.
- [18] 朱生根,苏利强,徐明.神经生长因子与被动运动对失神经大鼠骨代谢指标的影响[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(6):606-609.
- [19] 王立明,张伟,陈坤,等.神经生长因子及其受体在下颌骨骨折愈合中的表达及意义[J].实用口腔医学杂志,2011,27(4):460-464.
- [20] 张冉,孙宏志.神经生长因子在合并颅脑损伤的股骨干骨折修复中的意义[J].中华神经医学杂志,2010,9(12):1265-1267.
- [21] 贾考田.神经生长因子对84例骨折患者愈合情况的临床观察[J].北方药学,2013,(5):90.
- [22] 李东海,周安宁.周围神经损伤后局部应用神经生长因子对骨折早期愈合的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(22):68-69.
- [23] 张贵春,张永.神经生长因子对合并神经损伤胫骨骨折早期愈合的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(11):2057-2061.
- [24] 曹玲,杨光.增龄与骨骼肌细胞的退变[J].中国老年学杂志,2014,(10):2893-2896.
- [25] 李西华,赵蕾,吴燕,等.神经源性一氧化氮合酶对临床疑似Becker型肌营养不良的诊断意义[J].中国当代儿科杂志,2011,13(4):288-291.
- [26] 粟谋,徐威,蒋林彬,等.影响神经生长因子表达因素的研究进展[J].重庆医学,2014,56(6):735-737.