

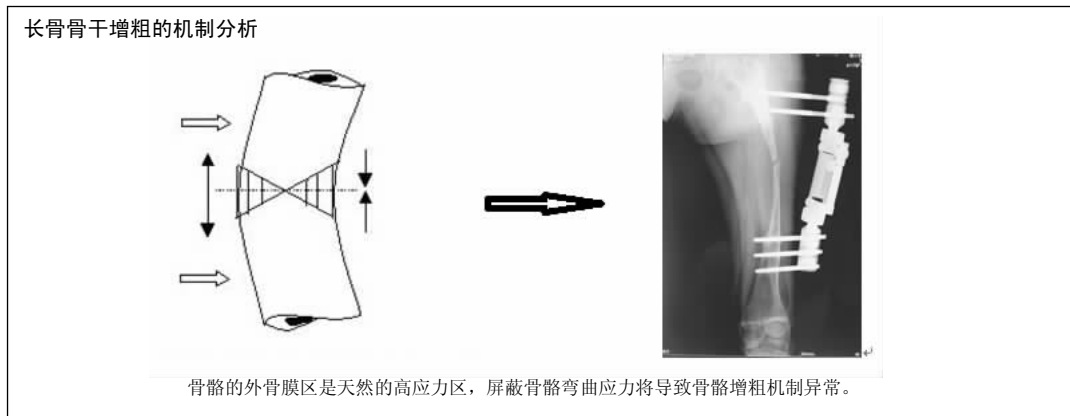
长骨骨干增粗的机制及临床意义

刘振东¹, 周大鹏², 秦泗河³ (¹丹东市解放军第230医院骨科, 辽宁省丹东市 118000; ²解放军沈阳军区陆军总医院创伤骨科, 辽宁省沈阳市 110016; ³北京市国家康复辅具中心附属康复医院, 北京市 100176)

引用本文: 刘振东, 周大鹏, 秦泗河. 长骨骨干增粗的机制及临床意义[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(36):5868-5872.

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.36.022 ORCID: 0000-0002-7545-0511(刘振东)

文章快速阅读:



刘振东, 男, 1965年生, 辽宁省丹东市人, 汉族, 1997年解放军第四军医大学毕业, 硕士, 副主任医师, 主要从事骨折愈合的研究。

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:2095-4344
(2017)36-05868-05
稿件接受: 2017-08-28

文题释义:

骨骼增粗机制: 骨骼发育主要负责骨骼的长度生长, 但骨干中央部位会随着承受应力的增加而逐步增粗, 骨骼增粗机制是骨骼力学适应机制的重要组成部分, 主要通过外骨膜成骨的方式来完成, 力学因素是骨骼增粗机制的主要调节因素。

应力-血管生成-新骨生成的耦联效应: 已经证实, 实验动物骨骼承受疲劳应力后的第1天, 在骨膜区就有血管内皮生长因子及骨形态发生蛋白基因的高表达, 几乎同时诱发血管生成与外骨膜新骨形成反应, 如果使用血管生成抑制剂也将抑制新骨生成, 提示应力-血管生成-新骨生成存在时间和空间的因果关系, 可称为应力-血管生成-新骨生成的耦联效应。

摘要

背景: 活体骨骼的增粗是重要的自然规律, 遗传、营养以及内分泌因素都对骨骼增粗产生重要影响, 但这些因素都不具备具体部位的识别能力。

目的: 分析长骨骨干增粗的机制。

方法: 临床案例分析结合文献复习。检索中国知网和 Medline 数据库, 英文检索词为 **Bone Growth in Width, Skeletal thickening, bone thickening, periosteal apposition**; 中文检索词为骨骼增粗, 骨干增粗, 外骨膜成骨。检索到相关文献 12 篇并进行分析探讨。

结果与结论: ①骨骼所承受的力学环境对骨骼的外形塑形发挥着部位特异性的关键作用; ②长骨骨骼的直径增粗是通过外骨膜成骨来完成的, 超负荷引起的应力-血管生成-骨再生的耦联效应是骨骼增粗机制的病理基础。外骨膜成骨和外骨膜骨吸收是一个持续终生的动态过程, 弯曲应力是维持外骨膜成骨的最重要因素; ③如果金属固定材料遮挡了骨骼弯曲应力环境达到一定程度, 则可能导致骨骼吸收变细、骨折不愈合等严重后果; ④临床上要求内固定材料的强度与患者的体质量以及骨骼的粗细相匹配; ⑤骨髓腔是天然的低应力区, 理论上髓内固定对骨骼的增粗机制影响不大。

关键词:

组织构建; 骨组织工程; 骨骼增粗; 外骨膜成骨; 外骨膜骨吸收

主题词:

骨骼; 骨膜; 生物力学; 组织工程

基金资助:

全军医药卫生“十五”青年基金资助课题(01Q007)

Liu Zhen-dong, Master,
Associate chief physician,
Department of Orthopedics,
No. 230 Hospital of PLA,
Dandong 118000, Liaoning
Province, China

Thickening of the long bone: mechanisms and clinical implications

Liu Zhen-dong¹, Zhou Da-peng², Qin Si-he³ (¹Department of Orthopedics, No. 230 Hospital of PLA, Dandong 118000, Liaoning Province, China; ²Department of Traumatic Orthopedics, the General Hospital of Shenyang Military Region of Chinese PLA, Shenyang 110016, Liaoning Province, China; ³Affiliated Rehabilitation Hospital of National Rehabilitation Aids Center, Beijing 100176, China)

Abstract

BACKGROUND: The thickening of living bone is an important natural rule, and genetic, nutritional and endocrine factors play critical roles in the bone thickening; however, these factors are site-blind.

OBJECTIVE: To analyze the mechanism underlying the thickening of the long bone.

METHODS: Clinical cases and literature were analyzed. Medline and CNKI databases were retrieved using the keywords of "bone growth in width, skeletal thickening, bone thickening, periosteal apposition" in English and Chinese, respectively. Totally 12 eligible articles were included for result analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: The mechanical environment of the bone plays a key role in the bone remodeling, which is a site-specific process. The thickening of the long bone is completed through the periosteal apposition, and the coupling effect of stress-angiogenesis-osteogenesis induced by overloading is the pathological basis of bone thickening. The periosteal apposition and periosteal resorption belong to a lifelong dynamic process, and the bending stress is the most important factor to maintain the periosteal osteogenesis. If the bone is shielded from bending stress to a certain extent by the metal fixators, it may lead to bone resorption and thinning, nonunion and other serious consequences. Therefore, the strength of the fixators should match the patient body mass and the thickness of the bone. The marrow cavity is a natural low stress region, so intramedullary fixation theoretically has little effect on the width growth of bone.

Subject headings: Skeleton; Periosteum; Biomechanics; Tissue Engineering

Funding: the Military Medical Health Foundation for the Youth during the Tenth Five-Year Period, No. 01Q007

Cite this article: Liu ZD, Zhou DP, Qin SH. Thickening of the long bone: mechanisms and clinical implications. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2017;21(36):5868-5872.

0 引言 Introduction

骨骼随生长发育而增粗对增加和维持骨骼的强度至关重要,但长骨的增粗机制一直以来并未引起足够的理论关注^[1-2]。骨骼的增粗机制包括两个方面,骨髓部位的增粗主要由遗传和骨髓发育决定,而骨干部位的增粗主要由力学环境主导。

遗传基因的影响主要体现在对骨髓发育的程序化设计,但遗传基因对骨干部位不具备部位识别能力(site blind)^[1-2]。骨干部位的增粗很可能通过体质量和肌肉力量等综合的力学因素发挥作用^[1]。很明显的例子是,腓骨移植到股骨或胫骨后会发生明显的适应性肥大增粗,切除猪的尺骨3个月后,桡骨就会增粗到尺骨和桡骨加起来那样粗^[3]。可见骨干部位适应力学环境而强化增粗的反应是迅速而有效的。

随着矫形外科的发展,固定材料的广泛使用明显地改变了骨骼的应力分布状态,因影响骨骼增粗机制带来的不良后果已经成为一个值得关注的临床问题。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

检索数据库: 中国知网, Medline。

检索时间范围: 所有时间段。

检索词: 英文检索词为 Bone Growth in Width, Skeletal thickening, bone thickening, periosteal apposition。

中文检索词: 骨骼增粗, 骨干增粗, 外骨膜成骨。

检索文献量: 此类文献较少, 中文文献0篇, 英文文献10余篇可供参考。

1.2 检索方法

纳入标准: 有关正常骨骼增粗机制方面的文章。

排除标准: 病理因素导致骨骼发育异常的文章。

2 结果 Results

2.1 长骨骨干增粗的超负荷原理与外骨膜原位成骨 已经证实, 实验动物骨骼承受疲劳应力后的第1天, 在骨膜区就有血管内皮生长因子及骨形态发生蛋白基因的高表达, 几乎同时诱发血管生成与外骨膜新骨形成反应, 如果使用血管生成抑制剂也将抑制新骨生成, 提示应力-血管生成-新骨生成存在时间和空间的因果关系, 可称为应力-血管生成-新骨生成的偶联效应^[4-5]。

这种由超生理负荷诱发的新骨生成现象, 称为骨再生的超负荷原理。超负荷原理提示骨骼的强度要与骨骼的力学环境相适应, 骨骼增粗是对体质量和肌肉力量增长的自然反应, 前面提到的腓骨移植及猪的尺骨切除实验都很好地演示了超负荷原理的效率。

骨骼在承受弯曲应力时, 其内部应力分布是不均匀的^[6], 见图1。外骨膜区总是承受最大应力, 而内骨膜区应力最小, 因此超负荷区域主要分布在外骨膜区。外骨膜原位成骨也是骨骼增粗的主要病理变化^[1-2]。所以长骨骨干的增粗不是由内向外的膨胀生长, 而是外骨膜区的新骨埋旧骨, 髓腔区吸收扩大。

轴向应力在骨骼的横断面上分布相对均匀, 临床实

验已经证明外固定架的轴向动力化对骨骼的增粗贡献不大^[7]。因此可以粗略地推论弯曲应力决定骨骼的粗细。

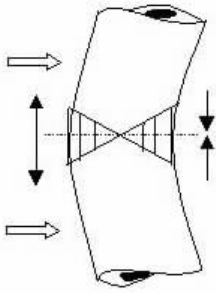


图1 骨骼在弯曲应力作用下, 一侧外骨膜承受最大张力, 对侧承受最大压力, 内骨膜承受最小应力。

2.2 长骨外骨膜区持续性骨吸收的存在 通常情况下, 长骨骨髓部位的增粗要早于骨干部位的增粗, 形成干骺端粗大的形态。但骨髓在增粗的同时也在进行长度生长, 干骺端发生向骨干的移行。这个时候干骺端发生由松质骨向皮质骨的形态转化, 同时直径变细。根据受力分析, 骨骼的两端承受的弯曲应力较小, 因此弯曲应力可能有利于皮质骨的形成, 解剖学的例证是股骨的股骨距形成皮质增厚。

长骨干骺端在发育过程中发生生理性骨骼变细需要外骨膜区持续性骨吸收。这种骨吸收的具体机制尚不清楚, 但可能与长骨所承受的应力分布有关, 见图2^[8]。



图2 男孩12岁, 股骨干骨折术后2周及24个月。干骺端的螺钉的切割穿出提示干骺端发生了明显的外骨膜骨吸收塑形, 但其他部位骨骼直径并未变细, 甚至增粗了(图片来自 May C et al. PMC 免费)。

在干骺端外骨膜区骨骼承受较小弯曲应力, 骨骼的外形从干骺线到骨干中部符合连续平滑曲线形态。根据应力-血管生成-新骨生成的偶联效应, 应力分布状态可能直接影响骨骼的血供分布状态, 这或许是干骺端外骨膜骨吸收塑形的潜在原因。

因此长骨骨骼的直径粗细直接取决于其所承受的弯曲应力环境, 处于外骨膜成骨和外骨膜骨吸收的动态平衡之中。临床上作者观察到单侧小儿麻痹或腕关节发育不良患者的下肢骨骼常有明显的萎缩变细。如果固定材料明显影响了骨骼的正常的应力环境, 就会出现骨骼的增粗机制异常, 甚至发生骨萎缩。

2.3 临床病例

病例1, 女, 11岁, 因股骨骨折钢板内固定术后感染采用坚固外固定器固定, 14个月后出现萎缩性骨不连伴有骨骼萎缩变细, 见图3。



图3 儿童股骨骨折坚固外固定器固定术后(图片由苏桂有医生提供)

病例2, 青少年软骨发育不全症, 股骨中段截骨单边外固定架延长, 部分病例会出现延长区骨痂萎缩接近或超过截骨部位直径50%的情况。请注意双股骨内侧骨痂凹陷可能与单边外固定器固定导致的受力情况有关, 见图4。

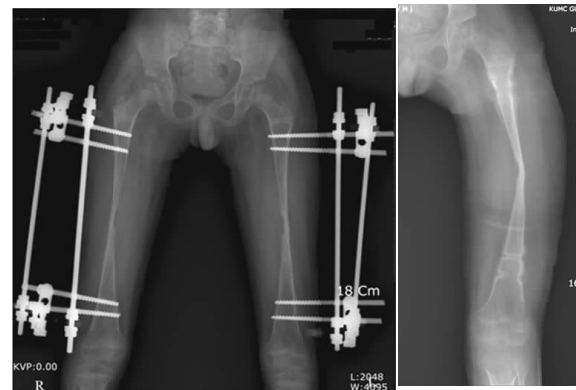


图4 青少年软骨发育不全症股骨截骨延长术后(图片由韩国宋海龙医生提供)

病例3, 女性, 26岁, 同时进行股骨和同侧胫骨延长术后160 d和410 d的X射线表现, 术后第410天的X射线片可见明显骨骼萎缩变细(根据中间两个针间距离测量出相对比例来计算)伴愈合不良, 见图5。

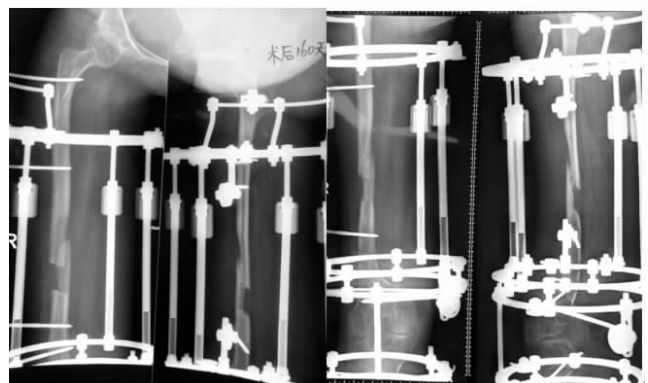


图5 股骨和胫骨同时延长出现股骨萎缩及愈合不良

病例4, 女性, 32岁, 锁骨骨折锁定钢板内固定, 可见钢板并未贴压骨膜, 符合“生物学”固定。14个月拆钢板前可见骨折部位萎缩变细, 术后3 d无外伤再骨



图6 锁骨锁定钢板固定术后的再骨折及骨萎缩

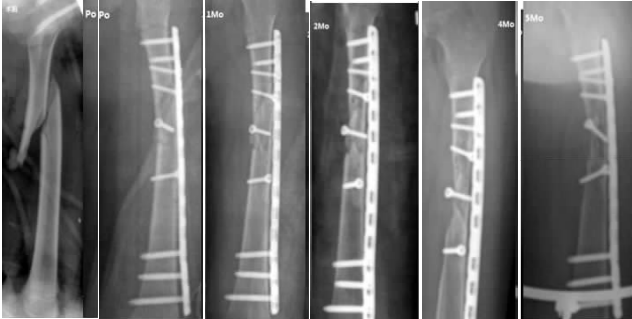


图7 儿童12岁锁定钢板内固定术前、术后、术后1, 2, 4, 5个月X射线片

折可见明显断端萎缩。从图片上看钢板偏厚重, 并非锁骨专用钢板。见图6(图片来源丁香园: <http://www.dxy.cn/bbs/thread/30644703#30644703>)。

病例5, 患者男性, 12岁, 因外伤致左股骨干骨折, 给予切开复位锁定接骨板内固定术, 术中拍片位置良好, 术后石膏外固定, 术后第1个月复查显示: 骨折位置良好, 无明显骨吸收, 继续给与夹板联合石膏外固定; 术后2个月断端略有吸收, 继续给与上述外固定并嘱患者锻炼股四头肌; 术后4个月断端明显吸收, 术后5个月X射线片示断端进一步吸收, 期间多次复查血常规、C-反应蛋白、血沉均无异常。见图7(图片来自丁香园: <http://www.dxy.cn/bbs/thread/24443112#24443112>)。

3 讨论 Discussion

人体长骨骨干的外骨膜原位成骨是一个持续终生的过程^[9], 对维持骨骼的强度发挥重要的作用。而外骨膜成骨高度依赖弯曲应力环境, 从力学的角度分析, 由于髓腔是天然的低应力区, 参见图1, 髓内固定对骨骼的增粗机制影响较小, 髓外固定对骨骼的增粗机制影响较大。因此当髓外固定过于坚强, 常会影响骨骼的增粗机制。

骨再生与骨骼的力学环境具有明确的因果关系, 常用的固定材料已经被临床证明对骨骼的增粗机制影响不大。但每一型号的固定材料都有一定的适用范围, 如果把成人的固定材料用于儿童, 如病例1, 或者把厚重的非锁骨专用钢板用于锁骨, 如病例4, 就会出现很大的问题。

还有两种情况也明显地改变了肢体的力学环境, 一是胫骨和股骨同时外固定延长势必影响肢体的功能锻炼, 二是本来对儿童已经十分坚固的钢板固定再辅助可靠的石膏外固定, 如病例3和病例5。这两种情况都可以降低所固定骨骼的弯曲应力。

临床试验表明, 外固定架的轴向动力化对恢复骨骼的直径增粗作用不大^[7]。Devmurari等^[10]报道了一组回顾性病例对照研究, 将软骨发育不全症股骨中段截骨延长患者分为拆架后骨折组和非骨折组, 骨折组平均延长9.4 cm, 非骨折组平均延长9.1 cm, 这个差异并不明显。但骨折组的延长长度却占了原骨骼长度的41%(30-55%), 而非骨折组的延长长度仅占原骨骼长度的30%(28-32%)^[10]。如果股骨的长度与体质量正相关, 显然骨折组都是较矮的低体质量患者。如果都采用相同的外固定器材和手术方法, 显然骨折组的骨骼被遮挡了更大比例的应力。换一句话说, 对力量较弱的低体质量患者, 应该适当考虑降低固定的刚度。

以往对应力遮挡效应的认识偏重于轴向应力遮挡^[11], 而对剪切方向的应力遮挡效应重视不够, 值得注意的是剪切方向的应力遮挡常常伴随明显的轴向应力遮挡, 因为剪切方向的应力遮挡效应一旦显现, 意味着固定的整体刚度明显提高, 单纯轴向动力化并不能改变剪切方向的应力遮挡效应^[7]。

以往人们常将临床上观察到的骨萎缩现象想当然地归因于手术造成的血运破坏, 但用血运因素远远解释不了诸多的临床现象。长骨的血液供应以髓内血供为主^[12], 参图8。实验也证明骨折愈合的血液供应主要来源于髓内血供, 见图9。

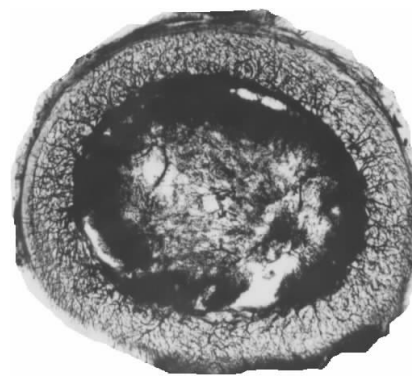


图8 狗股骨中下段横截面, 印度墨汁血管灌注, 显示横向的离心方向髓内血供占骨皮质血供的80%以上, 图片源自刘振东等^[13]。

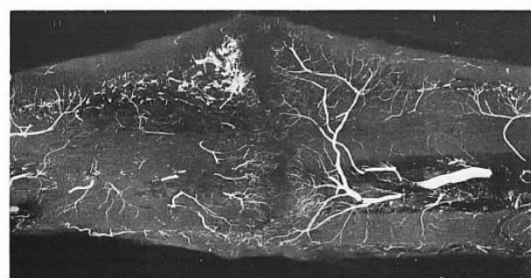


图9 狗桡骨移位骨折术后12周微血管造影显示延迟愈合, 骨膜骨痂血管来源于髓内, 方向是离心的。图片来源 Rhineland et al^[14]。

因此髓内钉固定对血供的影响远远超过外固定架,但临床上并未观察到髓内固定对骨骼增粗机制的有明显影响。而外固定架对血运的干扰很小。

降低长骨骨骼的弯曲应力对骨骼直径的影响可以在2个月就开始发生,4个月表现明显,也可缓慢发生。Devmurari等^[10]报道软骨发育不全症,股骨中段截骨单边外固定架延长,骨痂萎缩发生在术后三四个月,并逐步加重。但不论何时发生,骨萎缩一旦发生,都是一种十分严重的值得警惕的临床现象,因为骨萎缩多伴有骨折愈合不良或骨不连,临床上几乎看不到骨痂生成。

理论上外固定架固定的刚度与固定针的直径及数量正相关,而与固定针的有效长度反相关,即力臂越长,影响越小。在一般情况下,直径4.5-5.5 mm的螺纹半针是合适的。骨骼的受力可以随肢体的功能情况而发生脉冲性变化,即肢体的功能状态可以改变骨骼的力学环境。根据骨再生与骨骼应力环境具有因果关系的原理^[15],骨萎缩和骨痂萎缩是骨骼严重去负荷的表现,是值得高度警惕的临床信号,应该考虑适当降低固定强度,增加肢体功能负荷等积极的干预措施,否则不良趋势很难逆转。骨折固定术后三四个月,是很好的反思骨骼固定治疗逻辑的时间窗口。

作者贡献: 刘振东主笔,参加如综述设计、资料收集,周大鹏参加综述设计、资料收集、成文、审阅修改,秦泗河参加资料收集,审阅修改。

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: 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。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。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许

任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Gkiatas I, Lykissas M, Kostas-Agnantis I et al. Factors affecting bone growth. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2015; 44(2):61-67.
- [2] Rauch F. Bone growth in length and width: the Yin and Yang of bone stability. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2005; 5(3):194-201.
- [3] Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, et al. Bone Biology. J Bone Joint Surg. 1995;77A(8):1276-1289.
- [4] Wohl GR, Towler DA, Silva MJ. Stress fracture healing: fatigue loading of the rat ulna induces upregulation in expression of osteogenic and angiogenic genes that mimic the intramembranous portion of fracture repair. Bone. 2009; 44(2):320-330.
- [5] Schipani E, Maes C, Carmeliet G, et al. Regulation of osteogenesis-angiogenesis coupling by HIFs and VEGF. J Bone Miner Res. 2009;24(8):1347-1353.
- [6] 刘振东,马梦然. 骨折愈合理论研究现状[J]. 中国矫形外科杂志, 2010,18(16):87-91.
- [7] Nakamura K, Matsushita T, Mamada K, et al. Changes of callus diameter during axial loading and after fixator removal in leg lengthening. Arch Orthop Trauma Surg. 1998;117(8): 464-467
- [8] May C, Yen YM, Nasreddine AY, et al. Complications of plate fixation of femoral shaft fractures in children and adolescents. J Child Ortho. 2013;7(3):235-243.
- [9] Seeman E. Periosteal bone formation--a neglected determinant of bone strength. N Engl J Med. 2003; 349(4): 320-323
- [10] Devmurari KN, Song HR, Modi HN, et al. Callus features of regenerate fracture cases in femoral lengthening in achondroplasia. Skeletal Radiol. 2010 ;39(9):897-903.
- [11] 刘振东,范清宇. 应力遮挡效应—寻找丢失的钥匙[J]. 中华创伤骨科杂志, 2002,4(1):62-64.
- [12] Trias A, Feri A. Cortical circulation of long bones. J Bone Joint Surg. 1979;61A:1052-1059.
- [13] 刘振东,范清宇,马保安,等. 成年狗股骨微波高温灭活后的再血管化研究[J]. 中华骨科杂志, 1998,18(11):682-685.
- [14] Rhinelander FW. Tibial blood supply in relation to fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1974;(105):34-81.
- [15] 刘振东,秦泗河. 骨痂的形成和分类[J]. 中国矫形外科杂志, 2016,24(4):332-337.