

# 创伤性脑外伤促进骨折愈合中的干细胞、细胞因子、激素、神经肽及基因

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2199>

李祥泽<sup>1</sup>, 卜宪敏<sup>2</sup>, 李冬梅<sup>3</sup>, 池玉磊<sup>1</sup>, 苏强<sup>1</sup>, 靳欣桐<sup>1</sup>, 赵键<sup>1</sup>, 张高天<sup>1</sup>, 吴彬<sup>3</sup>, 孟纯阳<sup>3</sup>

2095-4344.2199

投稿日期: 2020-03-14

送审日期: 2020-03-19

采用日期: 2020-05-09

在线日期: 2020-09-21

中图分类号:

R459.9; R318; R651.1+1

文章编号:

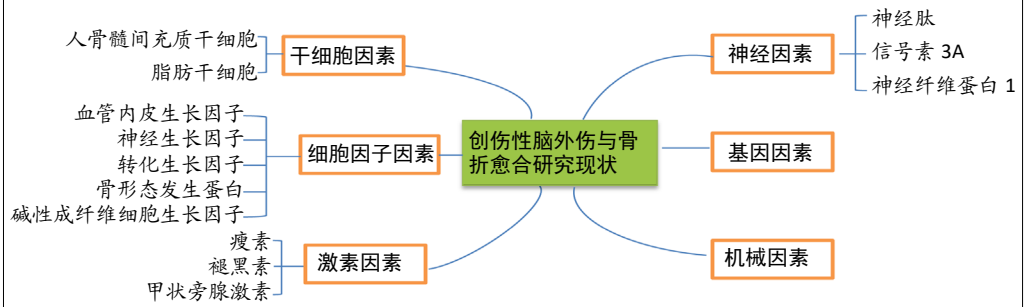
2095-4344(2021)19-03057-07

文献标识码: A

## 文章快速阅读:

### 文章描述—

目前,关于创伤性脑外伤促进骨折愈合机制的最新研究主要从以下几方面探讨:干细胞、细胞因子、激素、神经因子、基因和机械因素。



## 文题释义:

**脑外伤促进骨折愈合机制:**近年来,大量的临床研究表明骨折合并脑外伤患者骨折愈合加快,甚至出现异位骨化,其影响机制复杂,研究方向主要集中在促进骨折愈合过程中与神经、血管、骨组织再生相关的生长因子、激素、神经肽及干细胞等,但是脑外伤后骨折愈合加速的确切机制尚待阐明。

**骨髓间充质干细胞:**是一种多潜能干细胞,最初从骨髓中分离出来,但现在已知其存在于成年人的各种组织中并且可以分化成各种类型的细胞,包括脂肪细胞、软骨细胞和骨细胞等。

## 摘要

**背景:**骨折延迟愈合和不愈合是临床常见的并发症,脑外伤促进骨折愈合的机制是目前研究的热点。

**目的:**总结创伤性脑外伤促进骨折愈合机制的最新研究进展,为临床应用提供理论依据。

**方法:**文章第一作者通过检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase 和 Web of Science 数据库2009年1月至2020年3月相关文献,检索词为“创伤性脑外伤,骨折愈合,骨髓间充质干细胞,脂肪干细胞,细胞因子,激素,神经肽,基因”“traumatic brain injury, fracture healing, bone marrow mesenchymal stem cells, fat stem cells, cytokines, hormones, neuropeptides, genes”。最终选取符合纳入标准的文献共计63篇。

**结果与结论:**骨折愈合是一个复杂而有序的病理过程,涉及多种病理生理机制,且众多因素影响骨再生。大量的临床研究表明创伤性脑外伤可以促进骨折愈合,但其修复骨折的具体机制尚没有一个系统的定论,目前相关的研究均是针对一种或几种因素单独作用的检测,对所有有关因素系统研究、动态检测存在空缺,因此在今后的临床研究中应整体观察脑外伤后骨再生过程中相关因素在不同时间点的表达情况,并进一步探究其相互间的作用机制,从而为临床上骨折不愈合、延迟骨折愈合、异位骨化提供充分的理论依据并指导临床治疗。

**关键词:**脑外伤;骨折;骨髓间充质干细胞;脂肪干细胞;细胞因子;激素;神经肽;基因

## Stem cells, cytokines, hormones, neuropeptides and genes in traumatic brain trauma to promote fracture healing

Li Xiangze<sup>1</sup>, Bu Xianmin<sup>2</sup>, Li Dongmei<sup>3</sup>, Chi Yulei<sup>1</sup>, Su Qiang<sup>1</sup>, Jin Xintong<sup>1</sup>, Zhao Jian<sup>1</sup>, Zhang Gaotian<sup>1</sup>, Wu Bin<sup>3</sup>, Meng Chunyang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinical Institute, Jining Medical University, Jining 272000, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Jining No. 1 People's Hospital, Jining 272000, Shandong Province, China;

<sup>3</sup>Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, Shandong Province, China

Li Xiangze, Clinical Institute, Jining Medical University, Jining 272000, Shandong Province, China

Bu Xianmin, Master, Associate chief physician, Jining No. 1 People's Hospital, Jining 272000, Shandong Province, China

Li Xiangze and Bu Xianmin contributed equally to this paper.

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东省济宁市 272000; <sup>2</sup>济宁市第一人民医院, 山东省济宁市 272000; <sup>3</sup>济宁医学院附属医院骨科, 山东省济宁市 272000

**第一作者:**李祥泽,男,1996年生,山东省人,汉族,济宁医学院在读本科。

**共同第一作者:**卜宪敏,1980年生,山东省微山县人,汉族,2006年福建医科大学毕业,硕士,副主任医师,主要从事外科病理学研究。

**通讯作者:**吴彬,博士,副主任医师,济宁医学院附属医院骨科,山东省济宁市 272000

<https://orcid.org/0000-0002-0780-1500> (吴彬)

**基金资助:**国家自然科学基金(81572205),项目负责人:孟纯阳;山东省自然科学基金(ZR2014CQ042),项目负责人:吴彬;济宁医学院教师扶持基金(JYFC2018FKJ048),项目负责人:吴彬;济宁医学院贺林院士基金(JYHL2018FMS13),项目负责人:吴彬

**引用本文:**李祥泽,卜宪敏,李冬梅,池玉磊,苏强,靳欣桐,赵键,张高天,吴彬,孟纯阳.创伤性脑外伤促进骨折愈合中的干细胞、细胞因子、激素、神经肽及基因[J].中国组织工程研究,2021,25(19):3057-3063.



## Review

**Corresponding author:** Wu Bin, MD, Associate chief physician, Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, Shandong Province, China

### Abstract

**BACKGROUND:** Delayed fracture healing and nonunion are common complications in clinic. The mechanism of brain injury promoting fracture healing is the focus of current research.

**OBJECTIVE:** To summarize the latest research progress on the mechanism of promoting fracture healing by traumatic brain injury, and provide theoretical basis for clinical application.

**METHODS:** The first author searched CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Embase and Web of Science databases from January 2009 to March 2020. Search terms were “traumatic brain injury, fracture healing, bone marrow mesenchymal stem cells, fat stem cells, cytokines, hormones, neuropeptides, genes” in Chinese and English. Totally, 63 articles that met the inclusion criteria were selected.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Fracture healing is a complex and orderly pathological process, involving a variety of pathophysiological mechanisms and many factors affect bone regeneration. Large numbers of clinical studies have shown that traumatic brain injury can promote healing of fracture, but there is no systematic conclusion on the specific mechanism of fracture repair. Moreover, the current research is aimed at detection of the role of one or several factors alone. There are gaps in systematic research and dynamic detection of all relevant factors. Therefore, in the future clinical research, we should observe the expression of related factors at different time points during post-traumatic bone regeneration, and further explore the action mechanism of their interaction, so as to provide sufficient theoretical basis for clinical fracture nonunion, delayed fracture healing, heterotopic ossification and guide clinical treatment.

**Key words:** traumatic brain injury; fracture; bone marrow mesenchymal stem cells; fat stem cells; cytokines; hormones; neuropeptides; genes

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 81572205 (to MCY); the Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2014CQ042 (to WB); the Supporting Fund for Teachers' Research of Jining Medical University, No. JYFC2018FKJ048 (to WB); the Research Fund for Lin He's Academician Workstation of New Medicine and Clinical Translation in Jining Medical University, No. JYHL2018FMS13 (to WB)

**How to cite this article:** LI XZ, BU XM, LI DM, CHI YL, SU Q, JIN XT, ZHAO J, ZHANG GT, WU B, MENG CY. Stem cells, cytokines, hormones, neuropeptides and genes in traumatic brain trauma to promote fracture healing. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(19):3057-3063.

## 0 引言 Introduction

在过去的 30 多年里, 创伤性脑外伤与骨折愈合的关系一直是学者们的研究热点。早在 20 世纪 60 年代, ROBERTS<sup>[1]</sup>首次报道了长期昏迷的创伤性脑外伤合并骨折患者关节周围存在异位骨化现象。此后关于创伤性脑外伤与骨折愈合关系的研究越来越多, 脑外伤后骨折愈合加速逐渐被认同。研究发现创伤性脑外伤常常伴随补体、趋化因子和炎症递质的释放, 从而促进炎症反应的发生以及血脑屏障完整性的破坏, 其对骨折愈合有密切的影响<sup>[2]</sup>。但是, 创伤性脑外伤促进骨折愈合的病理生理过程仍未阐明, 为了更好地澄清有关研究进展并进一步指导临床治疗, 现就创伤性脑外伤加速骨折愈合的作用机制研究现状作一综述。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 以“创伤性脑外伤, 骨折愈合, 骨髓间充质干细胞, 脂肪干细胞, 细胞因子, 激素, 神经肽, 基因” “traumatic brain injury, fracture healing, bone marrow mesenchymal stem cells, fat stem cells, cytokines, hormones, neuropeptides, genes” 为关键词, 通过计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase 和 Web of Science 数据库 2009 年 1 月至 2020 年 3 月相关文献, 个别文献追溯到 10 年前。

### 1.2 资料筛选及评价

**纳入标准:** ①关于创伤性脑外伤与骨折愈合关系的相关文献; ②关于促进骨折愈合机制的相关文献; ③关于脑外伤促进骨折愈合机制的相关文献。

**排除标准:** ①重复性研究; ②缺乏可靠论据论点 的文章。

**1.3 资料提取与文献质量评价** 共检索到相关文献 489 篇, 见图 1, 排除因研究目的与此文无关的和重复的文献, 最终符合纳入标准的 63 篇文献进行分析、归纳和总结。

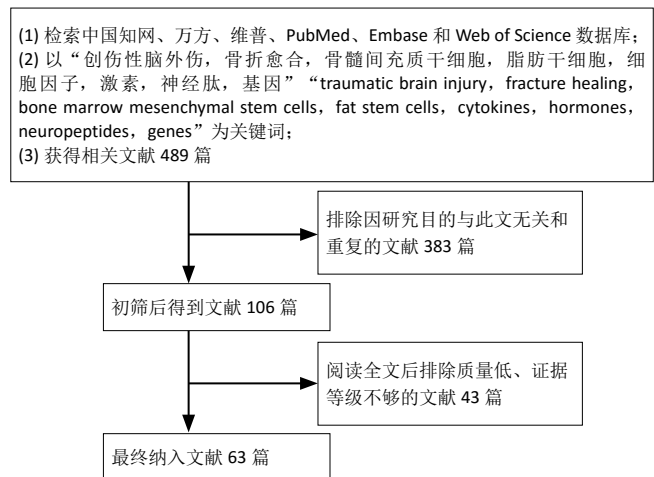


图 1 | 文献筛选流程

## 2 结果 Results

**2.1 创伤性脑外伤与骨折愈合的关系** 有研究发现, 与正常或骨折动物模型相比, 创伤性脑外伤合并骨折动物模型的骨折处骨痂体积增加, 且间隙桥接率更高<sup>[3-5]</sup>。另外, 用创伤性脑外伤患者血清处理人成骨细胞可显著促进这些细胞的增殖和分化, 许多临床和基础实验为这一观点提供了确凿的证据。ANTHONISSEN 等<sup>[6-7]</sup>将 40 只雄性鼠分成 4 组: 只接受髋关节手术 (组 1)、臀部手术 + 中度创伤性脑损伤 (组 2)、臀部手术 + 严重创伤性脑损伤 (组 3)、只有严重创伤性脑损伤 (组 4); 术后 12 周, 取出股骨近端一半的髌部和骨盆骨, 通过显微计算机断层扫描 (CT) 分析得知: 只有严重创伤性脑损伤的 10 只动物均未发现异位骨化 (组 4), 在进行髌部手术的动物中, 仅 1 只动物 (组 1) 未发现异位骨化, 其他动物都出现了异位骨化, 创伤性脑外伤合并骨折患者通常表现出更多的骨痂形成和骨折愈合时间更快。综上所述, 创伤性脑外伤可通过某些生理机制加速骨折愈合。

**2.2 干细胞因素** 骨折后骨愈合延迟和不愈合是临床常见的

并发症。细胞治疗和组织工程方法是骨修复和骨折愈合的潜在治疗策略,其中影响组织修复的干细胞因其具有自我更新和分化潜能的特点而备受科学家的青睐。干细胞在体内的增殖分化机制主要分两方面:一是内源性调控,包括细胞内蛋白对细胞分裂的影响以及转录因子对细胞分化的影响;二是外源性调控,包括分泌因子、整合素以及膜蛋白介导的细胞间相互作用。

**2.2.1 人骨髓间充质干细胞** 人骨髓间充质干细胞是一种多潜能干细胞,最初是从骨髓中分离出来,但现在已知其存在于成年人的各种组织中并且可以分化成各种类型的细胞,包括脂肪细胞、软骨细胞和骨细胞等。最新临床研究证明人骨髓间充质干细胞可加速骨折愈合,其机制主要是通过刺激血管生成、协调骨重建以及骨髓间充质干细胞的募集和归巢来促进骨折愈合;SDF-1/CXCR4 和 HIF-1 $\alpha$  信号通路在骨髓间充质干细胞归巢和骨愈合中起关键作用<sup>[8]</sup>。有报道在体外单独应用骨形态发生蛋白不能促进骨髓间充质干细胞的矿化和碱性磷酸酶的表达<sup>[9-11]</sup>。MADHU 等<sup>[12]</sup> 研究发现当骨形态发生蛋白 6 单独作用于人骨髓间充质干细胞时,人骨髓间充质干细胞对骨形态发生蛋白无反应,这是因为人骨髓间充质干细胞不表达 CD105、Alk1 和 Alk6 受体;但是当使用血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白 6 对人骨髓间充质干细胞进行联合预处理时,可以通过增强人骨髓间充质干细胞的旁分泌功能来调节 RANKL/OPG 比值和 CADM1 的表达从而诱导异位成骨,因此血管内皮生长因子以及骨形态发生蛋白的联合作用促进了人骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,增强了骨形成能力。WEI 等<sup>[13]</sup> 发现骨折后初始的炎症反应对后期的骨修复起着至关重要的作用,然而长时间的炎症反应对骨折修复有抑制作用。近年来的相关研究发现骨折后人骨髓间充质干细胞可以调节免疫细胞在特定微环境中的分化和功能,通过调节炎症反应的程度更好地调控骨折愈合,但是人骨髓间充质干细胞与免疫系统之间的具体作用机制尚未阐明。HONG 等<sup>[14]</sup> 研究表明骨髓间充质干细胞被骨形态发生蛋白 2 修饰后,在体外能够促进细胞增殖和矿化,提高碱性磷酸酶的活性;在体内可以修复骨缺损,诱导异位骨形成,修复骨折。BOES 等<sup>[15]</sup> 通过实验证实脑外伤合并骨折组大鼠体内骨髓间充质干细胞增殖能力更强,促进其向成骨细胞分化,从而加速骨修复,进一步实验表明这种骨折愈合增强的机制与血清中存在某些因子促进未分化的间充质干细胞有丝分裂有关。GAO 等<sup>[16]</sup> 将骨形态发生蛋白 2 基因转移到腺病毒载体上治疗骨折延迟愈合及骨折不愈合,发现病毒转染组碱性磷酸酶活性明显增强,并可见大量骨质钙化和矿化的磷酸盐沉积,提示骨形态发生蛋白 2 促进人骨髓间充质干细胞成骨分化,且王晔恺等<sup>[17-18]</sup> 研究证明脑外伤后骨形态发生蛋白表达水平明显增高。综上所述,可知脑外伤后可能通过促进骨髓间充质干细胞的增殖、分化来促进骨折愈合。

**2.2.2 脂肪干细胞** 脂肪干细胞是近年来从脂肪组织中分离得到的一种具有向脂肪细胞、软骨细胞、成骨细胞等多向分

化潜能的细胞。目前其与骨折愈合相关的研究较少,吴尉等<sup>[19]</sup> 研究证实神经肽 Y 是脂肪细胞的重要调控因子,较低浓度的神经肽 Y 可促进脂肪干细胞的增殖和分化,较高浓度会抑制其增殖和分化,且脑外伤后骨髓局部神经肽 Y 的表达水平增加<sup>[20]</sup>。还有研究发现血管内皮生长因子基因转染后可增强人脂肪干细胞的增殖能力,促进其成脂和成骨分化,并且创伤性脑损伤患者血清中血管内皮生长因子水平在复合骨折组明显高于单纯骨折组,其骨折局部愈合组织的新生血管中血管内皮生长因子高表达<sup>[21]</sup>。RAJABIOUN 等<sup>[22]</sup> 首次将脂肪源间充质干细胞、松质骨移植物、壳聚糖水凝胶联合应用于骨不连续性骨折,并对其愈合效果进行评价,血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白基因表达分析显示脂肪来源间充质干细胞对血管形成和成骨分化均有积极作用,可明显促进骨痂形成。综合以上推测,脑外伤后可能通过一系列的机制促进脂肪干细胞向成骨细胞分化从而加速骨折愈合。

### 2.3 细胞因子因素

**2.3.1 血管内皮生长因子和神经生长因子** ZHANG 等<sup>[23]</sup> 将创伤性脑外伤合并锁骨骨折患者 22 例和单独锁骨骨折患者 25 例纳入临床对照试验,采用 ELISA 法测定血清神经生长因子水平,通过免疫组化法检测愈合组织中神经生长因子、血管内皮生长因子、CD31 的表达水平;结果显示:脑外伤合并骨折组血清中神经生长因子水平和愈合组织中 CD31、血管内皮生长因子水平明显高于单独骨折组,且脑外伤合并骨折组骨折愈合时间较单独骨折组缩短。SANG 等<sup>[24]</sup> 证明神经生长因子可通过激活 TrkA 和 PI3K/Akt 细胞生存信号,从而促进骨折周围损伤神经元的修复,而且血管内皮生长因子可促进骨折周围血管的生长<sup>[25]</sup>。综上所述,创伤性脑外伤合并骨折患者骨折愈合加速机制可能与血管内皮生长因子、神经生长因子和 CD31 的高表达有关,但是该试验结果由于样本偏少以及缺乏创伤性脑外伤合并骨折动物模型的支撑,仍需要大样本数据的进一步研究。另有研究发现,脑外伤合并骨折患者骨折愈合过程中血管内皮生长因子在血清和骨折局部点表达高于单纯骨折患者,脑外伤可能主要通过促进血管内皮生长因子等的表达来加速骨折愈合过程<sup>[26]</sup>。骨折愈合过程中需要大量的新生血管运输氧气和营养物质以提供能量,而新生血管生成主要由血管内皮生长因子途径介导,血管内皮生长因子的作用在血管发育和再生过程中起着至关重要的调节作用<sup>[27]</sup>。近年来研究表明血管内皮生长因子可通过调控骨髓间充质干细胞的增殖、分化从而促进骨折愈合,当血管内皮生长因子受体 1/2 被敲除后,骨密度降低,骨小梁骨和皮质骨变薄,但是用抗血管内皮生长因子的中和抗体和重组血管内皮生长因子处理后并不影响骨形成,这是因为血管内皮生长因子可通过调节转录因子 RUNX2 和 PPAR $\gamma$  以及通过与核膜蛋白 Lamin A/C 的相互作用来调控间充质干细胞的分化从而影响骨折愈合<sup>[28-30]</sup>。

**2.3.2 转化生长因子** 转化生长因子是一种多功能调节因子,在骨愈合过程中,转化生长因子能够刺激骨和软骨祖细胞的

增殖和分化以及软骨胶原和蛋白的合成,进而促进骨折愈合<sup>[31-32]</sup>。此外,有研究发现脑外伤合并骨折患者血清中转化生长因子 $\beta$ 水平在1周内达到高峰且高于单纯骨折组,而且这种现象在30d末仍然存在,由此说明创伤性脑外伤后通过促进血液中转转化生长因子表达进而加速骨折处骨痂形成<sup>[33]</sup>。沈峰等<sup>[34]</sup>把57例骨折患者分为2组:单纯骨折组31例和创伤性脑外伤合并骨折组26例,结果发现创伤性脑外伤合并骨折组患者血清中转化生长因子 $\beta$ 1水平在1-3周时均显著高于单纯骨折组,免疫组织化学染色发现创伤性脑外伤合并骨折组在各时间段转化生长因子 $\beta$ 1表达阳性率均显著高于单纯骨折组,X射线片显示创伤性脑外伤合并骨折组较单纯骨折组骨痂形成速度快、形成量多,因此得出结论:创伤性脑外伤可能通过提高转化生长因子 $\beta$ 1等生长因子的表达水平来促进骨折愈合。因此,推测脑外伤后可能通过提高血清中转化生长因子水平间接加速骨折愈合。

**2.3.3 骨形态发生蛋白** 骨形态发生蛋白是转化生长因子 $\beta$ 超家族的重要成员。骨形态发生蛋白2和骨形态发生蛋白4被认为是调节骨形成的最重要因素,其可促进间充质干细胞向成骨细胞分化,通过趋化信号诱导骨组织的形成<sup>[35-36]</sup>。HUANG等<sup>[38]</sup>总结以往研究发现脑外伤合并骨折组大鼠骨痂部骨形态发生蛋白及其受体水平以及mRNA的表达明显上调。有学者将骨形态发生蛋白2基因通过腺病毒载体转染骨髓间充质干细胞,用来治疗骨折延迟愈合及骨折不愈合,结果发现骨形态发生蛋白可以显著促进骨折端愈合组织中骨髓间充质干细胞的成骨分化,骨折愈合时间也显著缩短<sup>[44]</sup>。LIU等<sup>[37]</sup>通过建立老年骨质疏松性骨折大鼠模型和临床对照试验,结果发现老年骨质疏松性骨折患者血清骨形态发生蛋白2、Smad4水平低于正常对照组,且骨形态发生蛋白2与Smad4呈高度正相关,此外,骨形态发生蛋白2高表达可通过激活BMP/Smad信号通路促进老年骨质疏松性骨折愈合和成骨能力,从而为治疗老年性骨质疏松性骨折提供了新的途径。通过大量的实验证据,作者认为骨形态发生蛋白可以诱导脑外伤后异位骨形成和促进骨缺损愈合,骨形态发生蛋白2已应用于骨折延迟愈合或不愈合治疗中,且其疗效已得到证实<sup>[38-39]</sup>。

**2.3.4 碱性成纤维细胞生长因子** 碱性成纤维细胞生长因子是在脑和垂体的抽提物中发现的一种可以促进成纤维细胞生长的物质,作为成纤维细胞生长因子超家族成员在血管生成、神经发生、神经存活等方面起着重要作用,可加速骨折愈合过程中新生血管形成、神经和骨组织的再生。曾景等<sup>[40]</sup>研究表明骨折合并颅脑外伤患者颅脑外伤程度越高,血清碱性成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子1、SEMA3A分泌越多。李维超等<sup>[41]</sup>研究发现不同程度的脑外伤对骨折愈合过程中碱性成纤维细胞生长因子的影响有明显差异,只有中重度颅脑损伤合并骨折组血清碱性成纤维细胞生长因子水平明显高于单纯骨折组,且峰值时间提前,其他组数据无统计学意义,从而表明碱性成纤维细胞生长因子不仅作为脑外

伤后促进骨折愈合的因素之一,而且脑外伤程度对骨折愈合的影响也有明显差异。此外,ZHANG等<sup>[42]</sup>研究发现碱性成纤维细胞生长因子可加速骨折愈合,促进生长因子的产生,刺激血管生成和骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化。综上所述,可知碱性成纤维细胞生长因子可能促进脑外伤后骨折愈合。

## 2.4 激素

**2.4.1 瘦素** 瘦素是一种由脂肪细胞分泌的细胞因子样激素,最初被发现是遗传性瘦素缺乏小鼠中缺失的蛋白质。瘦素受体在外周组织中表达,包括骨骼肌、骨和软骨,但瘦素结合的主要靶标是大脑,特别是下丘脑和后脑<sup>[43]</sup>。瘦素主要通过两条通路影响骨代谢:一是通过促进成骨细胞分化和骨矿化,从而影响骨代谢(外周途径)。TURNER等<sup>[44]</sup>探讨瘦素调节骨结构的机制并确定外周瘦素信号的缺失对骨形成和能量代谢的影响,通过评估野生型小鼠、瘦素受体缺陷小鼠、瘦素缺陷小鼠和瘦素治疗小鼠的骨生长和转换,发现皮下注射瘦素可促进小鼠的骨形成和纵向骨生长,瘦素或瘦素受体缺乏都会导致骨吸收受损,因此外周瘦素对于正常的骨吸收和促进骨形成是必不可少的。二是通过下丘脑-交感轴来促进骨再生(中枢通路)。BARTELL等<sup>[45]</sup>研究表明脑室内注射瘦素后成骨相关基因表达增加,而与破骨细胞形成、脂肪形成和脂肪细胞脂质存储相关的基因表达减少,因此,脑室内注射瘦素可促进瘦素缺乏小鼠的骨形成。YAN等<sup>[46]</sup>研究表明血脑屏障破坏导致脑脊液中瘦素水平增加,再加上创伤性脑外伤后血清生长激素和胰岛素样生长因子1水平升高,从而加速骨折愈合。WU等<sup>[47]</sup>在小鼠骨折模型中发现低剂量全身给药瘦素对后期骨折愈合有促进作用,并能增加愈合组织血管内皮生长因子水平。GRAEF等<sup>[48]</sup>研究表明创伤性脑外伤后愈合组织的形成可能依赖于瘦素信号。综上所述,推测瘦素可能是创伤性脑外伤后促进骨折愈合的重要因素之一。

**2.4.2 褪黑素** 近年来,研究发现褪黑素可以增强成骨细胞活性,并在成骨细胞和破骨细胞维持的骨质稳定中发挥重要作用。SOLA-RUIZ等<sup>[49]</sup>通过体外实验发现褪黑素可加速成骨细胞增殖,从而促进早期愈合组织的形成。HUANG等<sup>[18]</sup>综合文献得知褪黑素可在促进成骨细胞增殖的同时抑制破骨细胞的活性,从而加速骨再生,由于脑损伤而发生蛛网膜下腔出血时,脑脊液中褪黑素显著增加,褪黑素可通过破坏的血脑屏障入血,从而发挥其在骨骼调节中的重要作用。综上所述,脑损伤引起的褪黑素水平增加,可能是骨折合并创伤性脑外伤患者骨折愈合加速的诱因。

**2.4.3 甲状旁腺激素** 甲状旁腺激素主要功能是调节体内钙和磷的代谢,通过促进血清钙离子浓度升高而在骨重建过程中发挥作用。徐锐<sup>[50]</sup>将55例患者分为2组:创伤性脑外伤合并骨折组和单纯骨折组,其中创伤性脑外伤合并骨折组25例患者、单纯骨折组30例患者,分别于受伤后第1,7,14天通过电化学发光免疫分析法检测患者血清降钙素、甲状旁腺激素及25羟化维生素D水平,第1,7天血清甲状旁腺激

素水平在创伤性脑外伤合并骨折组显著高于单纯骨折组,因此甲状旁腺激素可能是脑外伤后骨折愈合加速的因素之一。鉴于以往研究,得知甲状旁腺激素一方面可以加强骨的强度,另一方面能够改善人体对于钙和磷的吸收,具有升高血钙、降低血磷的功能,从而促进骨折愈合过程中骨骼的矿化,间接促进骨折愈合。ZHOU等<sup>[51]</sup>选取8周龄野生型和甲状旁腺激素基因敲除雄性小鼠,建立开放性右侧股骨骨折模型,结果发现甲状旁腺激素基因敲除小鼠愈伤组织中 Runt 相关转录因子 (RUNX2)、骨形态发生蛋白受体 (BMPR2)、磷酸化 Smad1/5/8 和磷酸化环腺苷酸反应元件结合蛋白 (CREB) 的表达水平显著降低,而野生型和甲状旁腺激素基因敲除小鼠愈伤组织中 SOX9、转化生长因子β受体 2 和磷酸化 Smad2/3 表达无显著差异;此外,成骨细胞碱性磷酸酶活性在诱导后 7 d 较低,并且在细胞培养物中添加甲状旁腺激素或二丁基环磷酸腺苷 (dbcAMP) 后碱性磷酸酶活性上调,添加蛋白激酶 A 抑制剂 H89 后消除了甲状旁腺激素和二丁基环磷酸腺苷的模拟作用,并在甲状旁腺激素基因敲除小鼠骨髓间充质干细胞中观察到低浓度的环磷酸腺苷,这些结果表明内源性甲状旁腺激素通过成骨细胞中的 cAMP/PKA/CREB 途径增强了骨形态发生蛋白受体 2 表达,并通过 BMP/pSMAD1/5/8 信号转导途径增加了 Runt 相关转录因子表达。

## 2.5 神经因素

**2.5.1 神经肽** 神经肽是一种具有调节功能的神经递质,含神经肽的神经为肽能神经,在骨折修复过程中通过一系列复杂的病理生理过程可诱导再生的神经重新长入骨组织中,从而促进骨痂形成;主要包括神经肽 Y、血管活性肠肽、降钙素基因相关肽、P 物质等。骨折后往往伴随神经组织的破坏,SONG 等<sup>[52-53]</sup>研究表明创伤性脑外伤后导致血脑屏障受损,因此大部分来自受损脑组织的降钙素基因相关肽流入了血清,通过促进骨痂处降钙素基因相关肽的高表达加速骨折愈合。同样,GU 等<sup>[20]</sup>研究检测到脑外伤合并骨折组大鼠骨痂中神经肽 Y、血管活性肠肽有显著性改变,从而推测神经肽可能参与调节骨折愈合过程。由于急性的创伤导致脑功能异常,通过检测脑脊液及血清中的神经肽 Y 水平明显升高,有研究人员推测升高的神经肽 Y 可能来自脑脊液漏,实验结果证实神经肽 Y 在脑外伤后对骨折愈合有促进作用<sup>[54]</sup>。TANG 等<sup>[55]</sup>研究发现降钙素基因相关肽和神经肽 Y 可以激活 ERK 信号,进而促进骨折愈合,此外在骨折区可见巨噬细胞,神经肽 Y 和降钙素基因相关肽均呈阳性表达,由此可见,在骨折修复过程中可能存在神经递质和巨噬细胞聚集之间的关系,并且它们共同参与了骨折愈合过程。

**2.5.2 Sema3A 和神经纤维蛋白 1** 神经纤维蛋白 1 是 Sema3A 和血管内皮生长因子的功能性受体, Sema3A 是迄今为止唯一能同时调节骨吸收和形成的分子。李争争等<sup>[56]</sup>研究发现骨折合并脑外伤大鼠软骨细胞内神经纤维蛋白 1 呈高表达,而在周围新生骨小梁内其表达被抑制,并且 Western blot 检测发现脑外伤组骨痂部神经纤维蛋白 1、Sema3A 及血管内皮

生长因子水平较正常组均呈现高表达,其可能促进软骨细胞分化,而未能及时调控成骨细胞分化,是导致创伤性脑外伤后骨折愈合时软骨痂生成较多的原因。FUKUDA 等<sup>[57]</sup>研究表明 Sema3A 通过调节感觉神经发育间接调节骨重建,而不直接作用于成骨细胞来调节骨重建,见表 1。HAYASHI 等<sup>[58]</sup>研究表明 Sema3A 与神经纤维蛋白 1 的结合通过抑制 ITAM(免疫受体酪氨酸活化基序)和 RhoA 信号传导途径,抑制核因子 κB 配体受体激活剂 (RANKL) 诱导的破骨细胞分化,从而诱导破骨细胞骨吸收;同时 Sema3A 与神经纤维蛋白 1 结合还可通过经典的 Wnt3a/β-catenin/RUNX-2 信号通路增加成骨细胞骨形成并抑制脂肪细胞分化;而且小鼠静脉注射 Sema3A 治疗后骨体积增大,加速骨再生。因此, Sema3A 是骨和关节疾病中有前途的新治疗剂。

表 1 | Sema3A 和神经纤维蛋白 1 介导脑外伤后骨折愈合加速的相关机制

Sema3A 和神经纤维蛋白 1	机制	生理效应
成骨细胞	Wnt3a/β-catenin/RUNX-2 信号通路	促进成骨
破骨细胞	核因子 κB 配体 (RANKL)	促进溶骨

**2.6 基因因素** 无论是激素、细胞因子,还是神经肽,其在血液中的高表达及作用的发挥都离不开基因的调控,与骨折愈合有关的基因通过与诱导性和抑制性转录因子的结合从而调控骨再生,研究人员通过回顾性研究发现,脑外伤后与骨折愈合有关的骨骼发育相关基因、骨矿物代谢相关基因、与基因特异性结合的转录因子出现高表达,但其具体的激活途径尚不明确<sup>[59]</sup>。因此,从基因层面去研究脑外伤与骨折愈合的关系可能是未来的一个新方向。

**2.7 机械因素** 孙庆仲等<sup>[60]</sup>研究认为合并创伤性脑损伤的骨折患者由于中枢神经系统受到一定的损伤,从而使骨折处发生一定程度的微动。另有学者认为与非脑损伤患者相比,创伤性脑外伤患者通常要经过长期昏迷和持续机械通气来维持正常的生命活动,与没有异位骨化的患者相比,患有异位骨化的脑外伤患者的昏迷时间和机械通气时间更长,持续的机械通气可能会改变体内的电解质和酸碱平衡,从而增加机体 pH 值,促进钙沉积,加速骨折愈合和愈伤组织的形成<sup>[61-62]</sup>。WEI 等<sup>[13]</sup>应用低频超声振动治疗可以增强 SDF-1 信号通路,通过加速骨髓间充质干细胞向骨折部位迁移,促进骨折愈合,从而表明低频超声振动压力波产生的微机械刺激可以通过 SDF-1/CXCR4 途径调控骨髓间充质干细胞在骨折愈合过程中的迁移,这为低频超声振动促进骨折愈合的综合机制提供了新的见解,但是机械刺激诱导 SDF-1/CXCR4 信号转导的具体机制现在还不清楚。PERKINS 等<sup>[63]</sup>通过内固定手术消除骨折部位机械微动后,对照观察单纯骨折组与创伤性脑外伤合并骨折组的骨折愈合情况,发现创伤性脑外伤合并骨折组骨痂量相对较多,且骨痂形成较快,从而说明骨折部位的机械微动可能与骨痂形成没有必然联系。因此,机械因素对骨折愈合的影响还需深入研究。



**2.8 其他** 目前关于脑外伤与骨折愈合的相关研究中,除了以上所涉及到的大部分细胞因子、神经肽、激素以外,还有一部分因素参与其中,如表皮生长因子、胰岛素样生长因子、骨保护素、雌激素、降钙素、生长激素、催乳素、上皮钙离子通道、花生四烯酸等,临床研究也表明在脑外伤合并骨折组患者中以上相关指标表达水平增高,可能介导脑外伤后骨折愈合加速,其中具体机制有待进一步阐明。

### 3 结论及展望 Conclusions and prospects

骨折愈合是一个复杂而有序的病理过程,涉及多种病理生理机制,且众多因素影响骨再生。大量的临床研究表明创伤性脑外伤可以促进骨折愈合,主要概括为以下几种学说:

“干细胞学说”“细胞因子学说”“神经肽学说”“激素学说”“机械学说”,但其修复骨折的具体机制尚没有一个系统的定论,且目前相关研究均是针对一种或几种因素单独作用的检测,对所有有关因素系统研究、动态检测存在空缺,因此在今后的临床研究中整体观察脑外伤后骨再生过程中相关因素在不同时间点的表达情况,并进一步探究其相互间的作用机制,则需要广大学者不断研究、探索。随着科技技术的进步,脑外伤后骨折愈合加速的病理生理机制的神秘面纱将逐步被揭开,从而为临床上骨折不愈合、延迟骨折愈合、异位骨化提供充分的理论依据并指导临床治疗。

**作者贡献:** 李祥泽、卜宪敏、吴彬负责综述构思设计,李祥泽、卜宪敏、苏强、赵健、池玉磊负责文章写作校对,李祥泽、卜宪敏、靳欣桐、张高天、池玉磊参与文献收集、分析总结,吴彬、孟纯阳、李冬梅负责项目指导。全体作者都阅读并同意最终的文本。

**经费支持:** 该文章接受了“国家自然科学基金(81572205)”“山东省自然科学基金(ZR2014CQ042)”“济宁医学院教师扶持基金(JYFC2018FKJ048)”及“济宁医学院贺林院士基金(JYHL2018FMS13)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**写作指南:** 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

**文章外审:** 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

**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,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”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] ROBERTS PH. Heterotopic ossification complicating paralysis of intracranial origin. *J Bone Joint Surg Br.* 1968;50-B(1):70-77.
- [2] KHAN SN, DURAIN G, VIRK SS, et al. The temporal role of leptin within fracture healing and the effect of local application of recombinant leptin on fracture healing. *J Orthop Trauma.* 2013;27(11):656-662.
- [3] BRADY RD, GRILLS BL, CHURCH JE, et al. Closed head experimental traumatic brain injury increases size and bone volume of callus in mice with concomitant tibial fracture. *Sci Rep.* 2016;6:34491.
- [4] BARGELLESI S, CAVASIN L, SCARPONI F, et al. Occurrence and predictive factors of heterotopic ossification in severe acquired brain injured patients during rehabilitation stay: cross-sectional survey. *Clin Rehabil.* 2018;32(2):255-262.
- [5] TSITSILONIS S, SEEMANN R, MISCH M, et al. The effect of traumatic brain injury on bone healing: an experimental study in a novel in vivo animal model. *Injury.* 2015;46(4):661-665.
- [6] ANTHONISSEN J, STEFFEN CT, ALESSANDRI B, et al. Traumatic brain injury enhances the formation of heterotopic ossification around the hip: an animal model study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2020;140(8):1029-1035.
- [7] ARIK M, EKINCI Y, GÜRBÜZ K, et al. The effects of focal brain damage on fracture healing: An experimental rat study. *Ekleml Hastalıklar Cerrahisi.* 2019;30(3):267-274.
- [8] LIN W, XU L, ZWINGENBERGER S, et al. Mesenchymal stem cells homing to improve bone healing. *J Orthop Translat.* 2017;9:19-27.
- [9] CHOU YF, ZUK PA, CHANG TL, et al. Adipose-derived stem cells and BMP2: part 1. BMP2-treated adipose-derived stem cells do not improve repair of segmental femoral defects. *Connect Tissue Res.* 2011;52(2):109-118.
- [10] MIZUNO D, AGATA H, FURUE H, et al. Limited but heterogeneous osteogenic response of human bone marrow mesenchymal stem cells to bone morphogenetic protein-2 and serum. *Growth Factors.* 2010;28(1):34-43.
- [11] ZUK P, CHOU YF, MUSSANO F, et al. Adipose-derived stem cells and BMP2: part 2. BMP2 may not influence the osteogenic fate of human adipose-derived stem cells. *Connect Tissue Res.* 2011;52(2):119-132.
- [12] MADHU V, LI CJ, DIGHE AS, et al. BMP-non-responsive Sca1+ CD73+ CD44+ mouse bone marrow derived osteoprogenitor cells respond to combination of VEGF and BMP-6 to display enhanced osteoblastic differentiation and ectopic bone formation. *PLoS One.* 2014;9(7):e103060.
- [13] WEI FY, LEUNG KS, LI G, et al. Low intensity pulsed ultrasound enhanced mesenchymal stem cell recruitment through stromal derived factor-1 signaling in fracture healing. *PLoS One.* 2014;9(9):e106722.
- [14] HONG D, CHEN HX, GE R, et al. Genetically engineered mesenchymal stem cells: The ongoing research for bone tissue engineering. *Anat Rec (Hoboken).* 2010;293(3):531-537.
- [15] 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.
- [16] CAO H, SUN ZB, ZHANG L, et al. Adenovirus-mediated bone morphogenetic protein-2 promotes osteogenic differentiation in human mesenchymal stem cells in vitro. *Exp Ther Med.* 2017;14(1):377-382.
- [17] 王晔恺, 孙伟方, 刘晓光, 等. 脑外伤与四肢骨折患者血清 BMP-2 与异位骨化的临床对照试验 [J]. *中国骨伤*, 2011,24(5): 399-403.
- [18] HUANG H, CHENG WX, HU YP, et al. Relationship between heterotopic ossification and traumatic brain injury: Why severe traumatic brain injury increases the risk of heterotopic ossification. *J Orthop Translat.* 2017;12:16-25.
- [19] 吴尉, 胡平安, 梁芳, 等. 较高浓度神经肽 Y 抑制人脂肪干细胞增殖并促进其分化 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016,32(2):185-190.
- [20] GU XC, ZHANG XB, HU B, et al. Neuropeptide Y accelerates post-fracture bone healing by promoting osteogenesis of mesenchymal stem cells. *Neuropeptides.* 2016;60:61-66.
- [21] 陈犹白, 张启旭, BUTLER CE, et al. 血管内皮生长因子基因转染的人脂肪干细胞具有较强的增殖和分化能力 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017,33(3):352-356,361.

- [22] RAJABIOUN M, ALIPOUR F, GHASEMI S, et al. Application of mesenchymal stem cells to enhance non-union bone fracture healing. *J Biomed Mater Res A*. 2019;107(2):301-311.
- [23] ZHANG R, LIANG Y, WEI S. The expressions of NGF and VEGF in the fracture tissues are closely associated with accelerated clavicle fracture healing in patients with traumatic brain injury. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2315-2322.
- [24] SANG Q, SUN D, CHEN Z, et al. NGF and PI3K/Akt signaling participate in the ventral motor neuronal protection of curcumin in sciatic nerve injury rat models. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:1146-1153.
- [25] 钱洲曜, 王勇平. 血管内皮生长因子有望成为加速骨折愈合的全新治疗手段 [J]. *中国组织工程研究*, 2020,24(17):2759-2769.
- [26] 沈峰, 潘海涛, 麻松, 等. 脑外伤合并骨折患者骨折愈合过程中血管内皮生长因子在血清和骨痂中的表达 [J]. *首都医科大学学报*, 2011,32(5):681-687.
- [27] BLUTEAU G, JULIEN M, MAGNE D, et al. VEGF and VEGF receptors are differentially expressed in chondrocytes. *Bone*. 2007;40(3):568-576.
- [28] LIU Y, BERENDSEN AD, JIA S, et al. Intracellular VEGF regulates the balance between osteoblast and adipocyte differentiation. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3101-3113.
- [29] BERENDSEN AD, OLSEN BR. How vascular endothelial growth factor-A (VEGF) regulates differentiation of mesenchymal stem cells. *J Histochem Cytochem*. 2014;62(2):103-108.
- [30] BERENDSEN AD, OLSEN BR. Regulation of adipogenesis and osteogenesis in mesenchymal stem cells by vascular endothelial growth factor A. *J Intern Med*. 2015;277(6):674-680.
- [31] WANG WD, CHENG BZ, KANG WB, et al. Investigation for TGF- $\beta$ 1 expression in type 2 diabetes and protective effects of TGF- $\beta$ 1 on osteoblasts under high glucose environment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(19):6500-6506.
- [32] HARA Y, GHAZIZADEH M, SHIMIZU H, et al. Delayed Expression of Circulating TGF- $\beta$ 1 and BMP-2 Levels in Human Nonunion Long Bone Fracture Healing. *J Nippon Med Sch*. 2017;84(1):12-18.
- [33] 吴兴明, 邹永根, 石睿. 伴有颅脑损伤对骨折患者血清中 VEGF 和 TGF- $\beta$ 1 水平影响研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2015,19(1):32-34.
- [34] 沈峰, 曾峥, 潘海涛. 脑外伤合并骨折患者骨折愈合过程中 TGF- $\beta$ 1 的作用 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2012,27(7):601-604.
- [35] SHEN X, ZHANG Y, GU Y, et al. Sequential and sustained release of SDF-1 and BMP-2 from silk fibroin-nanohydroxyapatite scaffold for the enhancement of bone regeneration. *Biomaterials*. 2016;106:205-216.
- [36] DUMIC-CULE I, PERIC M, KUCKO L, et al. Bone morphogenetic proteins in fracture repair. *Int Orthop*. 2018;42(11):2619-2626.
- [37] LIU DB, SUI C, WU TT, et al. Association of Bone Morphogenetic Protein (BMP)/Smad Signaling Pathway with Fracture Healing and Osteogenic Ability in Senile Osteoporotic Fracture in Humans and Rats. *Med Sci Monit*. 2018;24:4363-4371.
- [38] HAN XG, WANG DK, GAO F, et al. Bone morphogenetic protein 2 and decorin expression in old fracture fragments and surrounding tissues. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):11063-11072.
- [39] ABLOVE RH, ABRAMS SS. The use of BMP-2 and screw exchange in the treatment of scaphoid fracture non-union. *Hand Surg*. 2015;20(1):167-171.
- [40] 曾景, 严远森, 谷瑞辰. 骨折合并颅脑外伤患者血清 bFGF、IGF-I、SEMA 3 水平与骨痂形成时间相关性研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017,16(4):347-350.
- [41] 李维超, 马维. 不同程度脑外伤对骨折愈合中 bFGF 表达的影响 [J]. *中国卫生产业*, 2013,10(17):1-2.
- [42] ZHANG H, KOT A, LAY YE, et al. Acceleration of Fracture Healing by Overexpression of Basic Fibroblast Growth Factor in the Mesenchymal Stromal Cells. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(10):1880-1893.
- [43] FRIEDMAN JM, HALAAS JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395(6704):763-770.
- [44] TURNER RT, KALRA SP, WONG CP, et al. Peripheral leptin regulates bone formation. *J Bone Miner Res*. 2013;28(1):22-34.
- [45] BARTELL SM, RAYALAM S, AMBATI S, et al. Central (ICV) leptin injection increases bone formation, bone mineral density, muscle mass, serum IGF-1, and the expression of osteogenic genes in leptin-deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1710-1720.
- [46] YAN H, ZHANG HW, FU P, et al. Leptin's effect on accelerated fracture healing after traumatic brain injury. *Neurol Res*. 2013;35(5):537-544.
- [47] WU Z, SHAO P, DASS CR, et al. Systemic leptin administration alters callus VEGF levels and enhances bone fracture healing in wildtype and ob/ob mice. *Injury*. 2018;49(10):1739-1745.
- [48] GRAEF F, SEEMANN R, GARBE A, et al. Impaired fracture healing with high non-union rates remains irreversible after traumatic brain injury in leptin-deficient mice. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2017;17(2):78-85.
- [49] SOLÁ-RUIZ MF, PÉREZ-MARTÍNEZ C, MARTÍN-DEL-LLANO JJ, et al. In vitro preliminary study of osteoblast response to surface roughness of titanium discs and topical application of melatonin. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(1):e88-93.
- [50] 徐锐. 创伤性颅脑损伤合并骨折早期 PTH、CT 及 25D 相关性研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2017.
- [51] ZHOU W, YU L, FAN J, et al. Endogenous Parathyroid Hormone Promotes Fracture Healing by Increasing Expression of BMP2 through cAMP/PKA/CREB Pathway in Mice. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(2):551-563.
- [52] SONG Y, BI L, ZHANG Z, et al. Increased levels of calcitonin gene-related peptide in serum accelerate fracture healing following traumatic brain injury. *Mol Med Rep*. 2012;5(2):432-438.
- [53] SONG Y, HAN GX, CHEN L, et al. The role of the hippocampus and the function of calcitonin gene-related peptide in the mechanism of traumatic brain injury accelerating fracture-healing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(7):1522-1531.
- [54] 郑若昆, 汪贺轩. 神经肽 Y、血管活性肠肽在脑外伤合并股骨骨折大鼠模型骨痂中的表达及意义 [J]. *中医学报*, 2013,28(3):375-377.
- [55] TANG P, DUAN C, WANG Z, et al. NPY and CGRP Inhibitor Influence on ERK Pathway and Macrophage Aggregation during Fracture Healing. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(4):1457-1467.
- [56] 李争争, 赵军伟, 罗伟, 等. 神经毡蛋白-1 在创伤性颅脑损伤伴股骨骨折愈合过程中的表达变化 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2017, 42(2):154-160.
- [57] FUKUDA T, TAKEDA S, XU R, et al. Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations. *Nature*. 2013;497(7450):490-493.
- [58] HAYASHI M, NAKASHIMA T, TANIGUCHI M, et al. Osteoprotection by semaphorin 3A. *Nature*. 2012;485(7396):69-74.
- [59] 王永辉, 胡朝晖. 脑外伤促进骨再生形成机制的研究进展 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2017,32(8):894-896.
- [60] 孙庆仲, 刘丕熙. 合并颅脑损伤的肢体骨折异常骨化及其原因分析 [J]. *中国厂矿医学*, 1998(6):411-412.
- [61] VAN KAMPEN PJ, MARTINA JD, VOS PE, et al. Potential risk factors for developing heterotopic ossification in patients with severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2011;26(5):384-391.
- [62] SAKELLARIOU VI, GRIGORIOU E, MAVROGENIS AF, et al. Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury: insight into the etiology and pathophysiology. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2012;12(4):230-240.
- [63] PERKINS R, SKIRVING AP. Callus formation and the rate of healing of femoral fractures in patients with head injuries. *J Bone Joint Surg Br*. 1987;69(4):521-524.

(责任编辑: MZH, ZN, JY)