

湖南省骨不连接专题研讨会

论
文
集

湖南医学会骨科专业委员会

中南大学湘雅二医院骨科

2002 年 10 月

中南大学湘雅二医院骨科简介

本学科建于 1958 年，现有教授 6 人、副教授 11 人、主治医师 5 人，80% 以上人员具有博士和硕士学位，

1980 年获得硕士学位授予权，至今已培养硕士研究生上百人。培养进修生数百人，我科孙材江教授、傅荫宇教授是省内及国内知名教授，目前学科带头人倪江东副教授是湖南省康复医学会理事、修复重建外科专业委员会主任委员、手外科学会及脊柱脊髓损伤专业委员会委员、硕士研究生导师。多年来我科除承担大量繁重的临床医疗任务外，还要处理全省乃至全国范围内的疑难杂症，同时重视科研工作，多年来发表论文数百篇，承担省卫生厅，省科委科研课题 15 项，出版专著近 10 部。我科现有床位 80 余张，分三个病区，是湖南省划分专业组最早的医院（2001 年脊柱专业组已成立了脊柱专科）。目前分为三个专业组：①手外、显微外科专业组 ②关节组 ③骨病组。三个专业组各有特色，在省内均处于领先地位。另外早在 80 年代就成立了创伤骨科研究室。现就我科的专科特色和创伤骨科研究室的情况作一简要的介绍。

一. 手外科、显微外科组：学科带头人倪江东副教授。该专业组实力雄厚，拥有教授 2 人、副教授 4 人，能处理各种疑难的手外科和显微外科病例。断肢（指）再植成活率高、功能好，曾成功再植八个手指同时离断、双足掌同时离断和一岁半幼儿拇指离断。能熟练应用显微外科技术进行各类吻合血管的游离皮瓣、肌皮瓣、肌皮骨瓣的游离移植修复大片软组织缺损和骨骼缺损；成功地施行了拇再植和手指再造手术。目前又应用组织工程学技术使用人工肌腱修复肌腱及周围神经缺损。每周 1—5 均有手外专科门诊。

二. 关节组：学科带头人王万春教授。该组有教授 3 人、副教授 4 人，我院是国内开展关节镜较早的医院，目前关节镜技术已趋成熟，能在关节镜下施行多种手术，如前后交叉韧带的重建等并著有《关节镜外科》专著，且获得多项科研成果奖。同时能够熟练进行人工髋、膝关节置换术和各种创伤的处理。周 1—5 均有专科门诊。

三. 骨病组：学科带头人张湘生副教授。该组有教授 1 人、副教授 2 人，该专业组对骨折延迟愈合和不愈合的治疗有丰富的经验，对各种先天性缺陷尤其是肢体不等长的处理有较深的造诣，近年来开展的骨痂延长术更为很多患者解除了痛苦，利用髓内延长术的专利，进行美容增高手术，也收到了很好的效果。该组使用大剂量化疗治疗恶性骨肿瘤效果明显，为很多肿瘤患者延长了生命。每周二、五、六有专科门诊。

四. 创伤骨科研究室：拥有教授 2 人（兼）、副研究员 1 人、技术员 2 人，该研究室进行了大量的基础研究，自制的脱钙骨已广泛应用于临床，是骨缺损的良好植骨材料，近期研制成功了带有 BMP 的植骨材料，是治疗骨折不连的一个很好的方法。同时通过多年研制，制造出了中药抗退膏，是治疗退行性骨关节炎的有效方法。该研究室目前承担多项科研课题和硕士研究生的培养工作。

目 录

- | | |
|------------------------------------|-----|
| 1、对“骨折愈合”有关问题的再认识 | 孙材江 |
| 2、从骨折不连接的原因考虑其有关的防治问题 | 孙材江 |
| 3、骨折不愈合的治疗进展 | 王家让 |
| 4、上肢骨折不连的治疗 | 倪江东 |
| 5、创伤感染性骨不连接的处理 | 张湘生 |
| 6、带锁髓内针治疗长骨干骨不连接 | 王万春 |
| 7、骨痂延长术治疗儿童长骨干化脓性骨髓炎骨溶解所致的大块病理性骨缺损 | 张湘生 |
| 8、皮瓣在骨不连接治疗中的应用 | 董忠根 |
| 9、骨不连接的辅助治疗及药物治疗 | 李康华 |
| 10、骨延长区的骨再生机制 | 李贺君 |
| 11、用长骨髓内延长器及新技术施行美容增高术 | 张湘生 |

对“骨折愈合”有关问题的再认识

中南大学湘雅二医院 创伤骨科研究室 孙材江 张湘生
骨 科

问题的提出

“骨折愈合”问题涉及的范围非常广泛，而且，至今仍存在许多“盲区”和“误区”。随着对有关骨形成、塑建、修复和愈合等方面的深入研究及相关边缘学科如免疫学、生物力学、内分泌学及传统医学等的发展，特别是结合对骨折和骨缺损防治经验教训的总结和探讨，近年来，在创伤骨科学领域内发生了许多变化，同时，从理论、观点和方法等方面都向广大矫形外科的专业工作者提出需要认真思考和正确对待的问题。

一、消灭在“骨折愈合”问题上“了解不多”和“知之甚少”的“知识盲区”。

由于对骨的有关基本理论知识，缺乏应有的重视和学习，以及认真的思考和探讨，因而，对有关骨的组织学、解剖学、生理学、病理学、生物化学、免疫学以及生物力学等方面的基本理论知识，了解不多；同时，对近年来，在医学领域里新的变化、发展和成熟，知之甚少。

二、走出在骨折防治工作方面“因循守旧”和“盲目实践”的“临治误区”。

由于种种原因，特别是受习惯势力和经济大潮的影响和冲击，当前，在矫形外科的临床工作中也存在着两个误区，即

(一)对矫形外科的创伤和疾病过份强调和习惯于传统的有创手术治疗，而忽视，甚至轻视其他非手术治疗手段的优势。同时，也不认真学习、更新知识和改进工作。例如因滥行切开复位，内固定治疗闭合性和病理性骨折或儿童及老年人的骨折所导致骨折延迟愈合、不愈合或骨关节感染等并发症日益增多，而对此却无动于衷，习以为常。

(二)对传统的医疗思想观点和诊治方法所存在的弊端视而不见,更未认真总结经验,吸取教训和不断改进。

以对骨折治疗的问题为例。在建国后的五十三年中,虽曾根据国情,结合广大病人的需求和条件,反复提出要在正确哲学思想指导下遵循“动静结合”、“局部与整体并重”、“骨与软组织兼顾”的原则,不断改进现行的治疗方法,但成效甚微。而对骨折治疗的效果差,并发症和后遗症多的现状已成为影响矫形外科发展的重要原因。

为了能更加合理有效地解决骨折愈合障碍的问题,应通过对有关骨愈合基本理论知识的学习,以及在对治疗方法不断改进的同时,力争消灭“盲区”,走出“误区”,并对前述提出的问题再探索!再认识!

了解骨骼的构筑和生理

骨骼是由不同组织共同构筑成的具有特定功能和结构的器官。骨骼从出生到发育停止,始终经历着生长和塑建,以后,在一生中又不断经历代谢、更新和重建的代谢过程。骨损伤后,更需经过修复愈合的过程。在力学及其他调节因素作用下,不断进行骨形成和骨吸收,作为耦联以维持骨内平衡。骨也是维持矿物质内在平衡的器官。通过血清钙等的调节可借骨细胞将骨钙释出至细胞外液而不致发生基质降解。这种刺激骨形成或抑制骨吸收的生理活动正是可用于促使骨折愈合或骨缺损修复,以治疗多种骨代谢病的重要措施。

骨骼由皮质骨和小梁骨构成。皮质骨虽占骨量的 80%,但其表面面积仅约 3.2m^2 ;小梁骨虽仅占骨量 20%,但其表面面积为 10m^2 ,远较皮质骨大。

皮质骨的微结构为皮质骨呈紧密堆积的骨单位(Osteons),即哈佛系统,由围绕中心哈佛管及与其连接的伏克曼管穿过。后者向周围辐射,与相邻骨单位连接,形成网络,并使骨内血液循环与骨外膜沟通。

小梁骨的骨板呈纵束状排列,其方向受应力影响,有的与骨髓腔相连通。

正确认识骨组织

骨组织由细胞及细胞外基质构成。其细胞成分可调节及分布无机质成分,协

助维持血钙浓度，保证骨矿物质的体内平衡；另外，在进行骨的重建的同时，促使骨基质的不断形成和吸收，从而使骨组织对因负重和锻炼而引起的力学改变作出反应，以维持骨骼的内在平衡。

骨骼的细胞及细胞外基质是骨组织形成和构建的主要物质基础。骨骼本身处于不断除旧更新的代谢过程，并对环境应力的变化发生反应。因此，骨骼是有生命的动力器官，而不是简单的矿物质结构。

(一) 骨组织的功能细胞

1. 骨祖细胞(Osteogenitor Cell)或前骨母细胞(preosteoblast)

是在正常骨骼生长与塑建时，通过分裂而增生，并分化成为骨组织的细胞。在骨折愈合和新骨再生时或当骨质缺损进行修复时，骨祖细胞可被激活，并分化成为骨母细胞。

2. 骨母细胞(Osteoblast)

含有大量线粒体，具有高度代谢活性。可产生有机基质，合成蛋白多糖及前胶原。如被包埋于骨基质内即可变为骨细胞。反之，则仍保留在骨的表面而成为非活动性(静止性)细胞。

3. 成骨细胞(Osteoblast)和骨细胞(Osteocyte)

来源于间充质细胞分化的骨祖细胞。随着骨的生长，成骨细胞被骨基质包围而形成骨细胞。因此，骨细胞是由成骨细胞转变而形成，具有与成骨细胞相似的结构和功能。成骨细胞富含硷性磷酸酶，可产生胶原纤维和蛋白多糖基质。骨细胞除具有合成和维持骨基质的能力外，也有一定溶骨作用。在骨骼生长期时，成骨细胞与骨细胞的生物行为和性能非常相似。

4. 破骨细胞(Osteoclast)

来源于与成骨细胞不同的细胞系，即血液和单核前体细胞。其主要功能为促进骨吸收。其作用机理可能是通过其自身分泌的枸橼酸、乳酸降低局部 pH 值而有利于溶酶体酶，从而消化骨的有机成分，诱发钙离子的溶解而引致骨吸收。

成骨细胞、骨细胞与破骨细胞之间的相反作用，是骨代谢、骨转换和骨塑建

所必需的相反而又相成的生理活动。

5. 其他细胞

骨骼中还含有大量内皮细胞、成纤维细胞、前成骨(间充质干细胞及前破骨细胞等)。这些细胞均与骨代谢及修复、塑建等活动有密切关系。

认识骨基质(骨组织的功能基质)

骨基质包括有机质和无机质。前者有骨胶原与无定形基质;后者为矿物质。

(一)骨胶原(Collagenous): 由羟脯氨酸、羟赖氨酸、氨基酸及甘氨酸等组成, 为白色胶原纤维。从形态学上看, 可分为交织骨的粗纤维及板层骨的细纤维。根据其起源又可分为两类。一类做为新形成骨基质的一部分, 一般由产生基质的成骨细胞合成; 另一类是胶原纤维束做为结缔组织参与迅速进行的成骨活动而被利用。

胶原是由细胞在核内、细胞内及细胞外, 根据遗传密码合成的。细胞在自体复制和制造生物分子如核糖核酸的同时, 将遗传基因分配到子体中去。遗传由细胞核内染色体完成。染色体中含有 RNA (12%); DNA(16%)及蛋白质(72%)。DNA 是带有遗传基因的化学物质, 具有基因信息的密码。

骨胶原的合成需要维生素 C 做为辅助因子。维生素 C 缺乏时由于羟化不足影响胶原的产生和正常积累, 从而也不利于骨与软组织的愈合和修复。

骨胶原尿羟脯氨酸的水平, 可做为检测和观察骨形成率及骨吸收率的重要指标和参数。

骨胶原的功能活动及行为, 与骨的代谢、修复和重建, 关系极为密切。在防治骨折和骨缺损时, 应充分考虑骨胶原的作用和影响。

骨基质的非胶原蛋白(Noncollagenous proteins-NCPs) (详见表 1)

表 1 骨组织中的各种非胶原性蛋白及其功能

	功 能
糖蛋白(glycoprotein)	
碱性磷酸酶	磷酸转移酶; 可能是钙离子载体; 水解焦磷酸酶等矿化抑制剂
骨连接蛋白(osteonectin)	调节羟磷灰石沉积; 与生长因子结合; 可影响细胞周期粘合蛋白
四连接蛋白(tetranectin)	与血纤维蛋白溶酶原结合; 可调节骨基质的矿化
肌腱蛋白 C(tenascin-C)	功能尚未明确
糖氨基酸糖(versican)	
多能蛋白聚糖(versican)	可占据成骨空间
核心蛋白聚糖(decorin)	结合胶原而调节纤维粗细; 结合转移生长因子- β 而抑制细胞粘附纤维连接蛋白
双糖链蛋白聚糖(biglycan)	与胶原和转移生长因子- β 结合
纤调蛋白聚糖(fibromodulin)	与胶原和转移生长因子- β 结合, 可调节纤维粗细
骨粘附聚糖(osteoaderin)	调节骨细胞的粘附作用
透明质酸聚糖(hyaluronan)	可占据成骨空间
γ 羧基谷氨酸 (gamma-carboxyl glutamic acid)	
骨基质 γ 羧基谷氨酸蛋白(gla protein)	参与软骨代谢, 可抑制矿化
骨钙素(osteocalcin)	调节破骨细胞及其前体细胞的活动; 标记破骨与成骨的转折点; 调节骨基质的矿化
(bone gla protein, BGP)	
硫蛋白(protein S)	硫蛋白的缺乏可使骨量减少
含 RGD 糖蛋白(RGD-containing glycoprotein)	
血小板反应蛋白(thrombospondin)	调节骨细胞的粘附作用, 与肝素、血小板、I 型和 C 型胶原、凝血酶、纤维蛋白酶原、层粘连蛋白、血纤维蛋白溶酶原及其激活物抑制剂等结合
纤维连接蛋白(fibronectin)	与细胞、纤维蛋白、肝素、胶原和明胶等结合
透明连接蛋白(vitronectin)	是骨细胞的粘附蛋白, 与胶原、肝素、血纤维蛋白溶酶原及其激活物抑制剂等结合
骨桥蛋白(osteopontin)	与骨细胞结合, 抑制一氧化氮的合成, 抑制矿化过程, 骨细胞增殖和组织修复
骨涎蛋白(bone sialoprotein)	与骨细胞和钙离子结合, 启动矿化过程
血清蛋白(serum protein)	
白蛋白(albumin)	搬运蛋白; 抑制羟磷灰石结晶
α -2HS 糖蛋白(glycoprotein)	骨基质矿化抑制剂

主要存在于骨基质和肾中, 包括

(一) 细胞粘附分子

1. 骨涎蛋白(Bone Sialoprotein-BSP)

BSP 对钙离子有很大的亲和力, 能结合磷酸钙结晶, 并具有从骨细胞中转送矿物质至骨表面的能力。BSP 还可促使破骨细胞向骨基质扩散、粘合, 从而促使骨吸收。另外, BSP 还在多种肿瘤细胞中有较高的表达。

2. 骨桥蛋白(Osteopontin-OPN)

由成骨细胞和破骨细胞产生。在骨形成、吸收及重建中起重要作用。

3. 骨连接蛋白(Osteonectin-ON)

位于矿化的小梁骨做为骨发生的标志。也可连接胶原使其易于矿化。ON 在体内可做为骨矿物质的核, 对羟磷灰石有较强的亲和力。

4. 骨钙素(Osteocalcin-OC)

来源于新生成的骨, 与骨源性 ALP 相关。由成骨细胞合成。其产生依赖 VitK、VitD₃、VitC。其主要功能为募集破骨细胞或其前体至骨表面, 并可促骨的钙化。

OC 还可作为成骨活性的敏感及特异标志物。

骨的无定形基质

1. 蛋白多糖复合物

由透明质酸、核心蛋白及非胶原性连锁蛋白等组成。是骨无定形基质的物质基础。与骨的钙化有关, 可阻碍骨矿物质的沉积。

2. 脂质(磷脂类)

脂质沉积在骨基质内可发挥其离子的结合作用, 形成骨的晶核部位。脂质与骨的钙化过程关系密切。

3. 枸橼酸

骨内的枸橼酸, 不仅与钙结合, 并可起活跃的氧化代谢作用。与钙离子结合后, 形成骨钙的复合矿物质, 而在局部沉积, 促使骨化。

熟悉骨骼无机质的作用及其与骨形成、塑建的关系

骨的无机质主要包括钙、磷及一些同属无机质的微量元素，如铜、锌、锶等。

1. 钙(Ca^{++})：不仅是骨的主要构建成分，使骨骼保持力学特性；而且作为细胞内第二信使，可传递和引发一系列细胞活动。主要通过一组钙结合蛋白，特别是钙调节蛋白(calmodulin)的介导而完成。钙进出细胞的动力学受精确的生理活动调控。如①经膜弥散；②激素或一些特异性生化激动剂作用于靶细胞所引起的钙通道的开闭；③通过细胞膜上 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 高容低能交换系统钙自细胞内向外释出。

钙与磷是具有相互作用的两个系统，两者在正常情况下，保持恒久稳定的动态平衡。

2. 磷(PH)：是 RNA 和 DNA 构成的元素之一，对生物的遗传代谢、生长发育和能量供应都是必需而不可缺少的。磷也是维持细胞膜完整，发挥细胞功能的重要物质。磷与骨代谢有密切的关系，与钙协同活动可促进骨基质的合成和骨矿物质的沉积。血磷可调节骨吸收率。PTH 可通过肾磷转运降低血磷而加快骨的吸收。骨的矿化或去矿化由骨细胞的活性调节。细胞外液中磷的浓度可改变骨细胞钙的摄取和钙依赖或钙调节的代谢过程。

磷摄入过多或减少磷的排出可导致骨营养不良，磷滞留或高磷血可引起 PTH 功能亢进，磷还可通过钙离子的变化间接促进 PTH 的分泌和释放。

了解微量元素对骨形成、塑建及修复愈合的影响

骨骼无机质中除含量丰富的钙、磷外，对其他一些含量少的元素，如铜、锌、锶、镁等统称“微量元素”。机体中这些元素的含量虽少；但对骨骼的代谢、生长和修复却有显著的影响，并与胶原纤维的合成、溶解，以及成骨、破骨过程密切相关。通过酶的作用而激发骨骼形成、修复和重建的活动。

1. 铜(Copper CU)：是人体中许多金属酶的主要成分，对骨损伤及骨缺损的修复愈合起重要作用。例如铜离子与球蛋白 γ^2 结合而成的血清铜蓝蛋白即具有激发成骨细胞和 ALP 活性的作用。因此，在中西治疗骨折的传统方药中广泛大量地应用自然铜。

在自然铜中还含有大量的铁离子，有助于铜离子的吸收。虽不直接参与骨的生成和修复，但可能在骨折愈合的过程中起间接的激活作用。

2. 锌(Zinc Zn): 锌也是人体中许多金属酶的主要成分，在细胞进行有丝分裂时，DNA 复制需要含锌金属酶——DNA 聚合酶的催化。因此，锌与骨骼的生长、发育有密切的关系。

3. 锰(Mn): 是骨母细胞合成骨胶原蛋白和进行羟化及糖化所必需的半乳糖基转化酶和葡萄糖基转换酶的辅助因子。另外，可以认为人体如无足够的锌、锰，骨骼就不能正常形成和生长发育。

当前，在许多儿童保健食品中添加锌、锰、铜等微量元素，其目的即在于促进儿童骨骼的正常生长发育。

4. 锶(Strontium Sr)

锶能通过钙通道进入细胞，在细胞内钙结合部位如在内质网掺合，影响细胞内钙自身稳定及在骨矿化中钙介导过程的作用。如锶可影响钙调节成骨细胞分泌碳酸氢盐，以缓冲 HAP 形成时释放的质子。

锶对骨骼的作用取决于其摄入量及含量的高低。

高剂量锶能引起骨矿化低下，表现为 BMD(骨矿物质密度)下降。

低剂量锶能增加小梁骨体积，刺激骨形成。因此，临床上多应用锶治疗骨质疏松症及骨肿瘤和转移癌。

5. 镁(Magnesium Mg)

是一种能激活多种酶的元素，与骨钙的主动转运密切相关。当血钙浓度升高，骨钙吸收增加时，镁吸收减少，而当镁的浓度升高而钙的浓度降低时，则钙的主动转运减少。钙与镁两者间存在相互竞争的关系。

6. 氟

氟能置换骨骼中的羟磷灰石形成氟磷灰石而使之不易被破骨细胞溶解吸收。同时，还可增加特异性酪氨酸激酶的活性，刺激成骨细胞分泌类骨质，从而促进骨形成。

适量的氟可促进钙、磷在骨基质上的沉积，有利于骨的钙化，增加骨的强度。

过量的氟则影响正常钙化，使类骨质增多，骨质松脆，以及血钙下降，PTH 分泌加多，出现骨质软化。

7. 硅

多含于硫酸软骨素，特别是硫酸软骨素 A，与氨基酸多糖的合成有关。在骨化过程中与钙呈正相关，并渗入成骨活跃的部位。

8. 硒

与骨的生长发育有关。硒缺乏时，骨骼生长缓慢，发育异常可形成四肢骨关节粗大，脊柱变形的大骨节病。

综上所述，微量元素通过酶的活动，影响骨骼的生长发育。熟悉和掌握其特性及活动规律，可用于对骨骼损伤和骨质缺损的防治。

细胞因子与骨形成和重建的关系

细胞因子是由多种细胞，主要由免疫细胞产生的微量而具有广谱生物学活性的小分子多肽。既非免疫球蛋白，也不是激素。细胞因子在造血、免疫细胞的分化发育、免疫应答、创伤愈合、组织再生，以及在一些细胞的激活过程中具有重要的调控作用。在目前已发现和证实的许多细胞因子中与骨形成重建活动关系密切的不下数十种，主要的有：

1. 白细胞介素 1 (IL-1): 可激发破骨细胞活性，促使骨吸收，参与高骨转换和骨质疏松的发生。

2. 肿瘤坏死因子(TNF): 具有与 IL-1 相同的作用，即直接抑制并形成细胞的正常增殖和分化的功能，使骨的吸收增加。

3. 免疫干扰素(IFN- γ): 可抑制 TNF 刺激的破骨细胞活性，并降低 DNA 合成及 ALP 的活性。

4. 胰岛素样生长因子(IGF-1): 是长骨生长的必需因子。在长骨的干骺端可刺激软骨细胞增殖和分化。在皮质骨和松质骨形成的过程中，刺激成骨细胞的增殖、分化及 I 型胶原的合成、ALP 的活性，以及骨钙素的产生。

IGF-1 因其特殊的基因结构而可治疗 Laron 综合征、糖尿病、骨质疏松症及慢性肾病。

5. 破骨细胞分化因子(ODF)及破骨细胞生成抑制因子(OCIF)。

可促使成骨细胞产生,并通过与其连接的特殊受体而特异地抑制破骨细胞的产生及其活性。

6. 胰岛素受体底物(ISR-1 和 2)。

是细胞内胰岛素和 IGF-1 信号传递所必需的骨代谢的合成因子。也是成骨细胞 ISR-1 对骨转换所必需的条件。缺乏时可影响成骨细胞的增殖和分化,导致低骨转换所必需的条件。缺乏时可影响成骨细胞的增殖和分化,导致低骨转换性骨减少。

7. 巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)

产生于成骨细胞,是一种强有力的骨吸收抑制剂,而且不改变细胞质的能动性。

8. 骨形态发生蛋白(BMPs)

主要作用是诱导骨和软骨的形成。在骨的形成过程中还为功能性骨髓的发育创造条件。

BMPs 不仅诱导骨的形成,而且影响骨细胞的增殖、分化、形成和凋亡。

目前已开始应用于促进骨折愈合及修复骨缺损。

表 2 影响骨形成和骨折修复的生长因子

生长因子来源	细胞反应
骨形态发生蛋白(BMP-2,-3,-4 和 7 等)	
骨基质	激活皮质骨表面的成骨细胞
成骨细胞和成骨前体细胞	启动成骨前体细胞分化为成骨细胞
成纤维细胞生长因子(FGF-1, FGF-2)	
炎症细胞(巨噬细胞)	促使间质细胞和成骨前体细胞进入有丝分裂
间质细胞	促进血管生成
软骨细胞	诱导中胚叶的形成
成骨细胞/骨基质	产生转移生长因子 FGF- β
胰岛素样生长因子(IGF-1, IGF-II, GFBP 3/5)	
肝脏	刺激间质细胞的分化
成骨细胞/骨基质	加速骨转移
骨基质	促进成骨前体细胞分化为成骨细胞并生成 I 型胶原

血小板衍生生长因子(PDGF-AA, -BB)	
去颗粒过程中的血小板	吸引巨噬细胞
单核细胞和巨噬细胞	吸引间质细胞
肥大软骨细胞(PDGF-A)	促进间质细胞增殖
成骨细胞(PDGF-B)	促进血管生成
骨基质	促进成骨前体细胞增殖
转移生长因子- β (TGF β -1,2)	
去颗粒过程中的血小板	促使多显基因因子生成
骨基质	促进成骨前体细胞增殖
炎症细胞	促进间质细胞增殖
软骨细胞和成骨细胞	促使成骨细胞生成类骨质和碱性磷酸酶

掌握骨吸收与骨形成的规律

骨骼的形成、生长和塑建不论是软骨内成骨或骨的添加,骨总是随重建过程——吸收与形成而不断发生改变。骨基质与矿物质的移除是破骨细胞作用的结果。被移除的旧骨矿物质,由成骨细胞形成类骨质并进行钙化。二者之一如发生紊乱或同时有内分泌、维生素浓度及电解质平衡等异常变化,则不仅干扰骨的形成和重建,而且可能导致代谢性骨病。

骨吸收及骨形成属于表面活动,骨形成后其体积和结构总是随灶性吸收及形成而发生改变。

在骨的重建过程中,正常情况下,破骨细胞及成骨细胞均各维持一定数量,互相制约,组成板层骨转换系统的效应器官,对生物机械性刺激产生相应的反应,不断调整骨结构,进行更新,以维持平衡。最近研究的结果表明,除 $\text{cbf } \alpha_1$ (core binding factor α_1) 外,还有许多影响骨形成和骨折修复的因子。

经过骨重建产生的骨组织是立体的三维结构,有一定大小、形状和方向。

了解骨基质的矿化(钙化)问题,有助于对骨折愈合障碍 的有效预防和治疗

骨基质钙化在骨形成、生长、塑建和修复重建的过程中居有非常重要的地位。

影响骨基质钙化的因素很多,而且机理也十分复杂。目前对其活动的全过程虽尚未充分了解,但已知骨基质的矿化与机体的局部和全身情况有关。

根据过去局部沉积学说和当前的成核作用(Neucleation)理论,认为:

1. 蛋白多糖复合物与钙化有关。在软骨开始钙化前,蛋白多糖有所增加,而在钙化进行时则下降。粘多糖具有去聚合作用(Depolymerization),钙与高负荷的蛋白多糖紧密结合。但在聚合时,则净负荷下降。此时释放出的钙离子沉积于骨表面,使局部钙的浓度增加,有利于成核作用。

2. 细胞外液中钙、磷离子处于相对平衡状态,其浓度超过一定 $\text{Ca} \times \text{P}$ 溶积时始能钙化。

3. 焦磷酸盐的钙化和抑制作用可阻碍骨的钙化。另外,双磷酸盐结合于骨基质,也可防止其钙化。

4. 成骨细胞的 ALP 活性,在骨形成增加时,血清 ALP 亦增加。ALP 活性通过裂解磷酸盐,降低抑制钙化剂的作用,或增加局部磷酸盐的浓度而促进钙化。

钙化局部的钙、磷浓度可被骨形成表面成骨细胞层的模样作用控制。

5. 有机基质成分及糖蛋白可能对钙化起抑制作用。在胶原基质的纤维上是成核作用的部位。后者的有机基质可与钙或磷离子分别结合形成羟磷灰石的结晶。

胶原纤维的每一个分末端与其下一个分子开始之前的连接部位形成“洞带”(hole zone)。在每条胶原纤维内出现 A、B、C、D、E 五条洞带,形成不同的亮节。C-D 带为亮节;E-B 带为暗节,矿物质即沉积于 C-A 带之间,成为成核作用的部位。

6. 磷酸化作用(phospholation),磷酸软骨素和 ATP,三者均有助于矿化核心的形成,使胶原基质得以钙化。

7. 一些激素如 PTH、降钙素及维生素 D_3 等通过调节钙、磷浓度而影响钙化。例如 PTH 可使血钙增加,血磷减少,并可刺激 $1.25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 的产生。而后者可促使运输蛋白的产生,增加肠对钙的吸收,从骨中游离出钙,从而提高骨和肾对 PTH 的敏感性。

降钙素主要作用于骨，可使骨的钙吸收率降低。在骨更新加快时，作用较为显著。

根据上述影响骨骼矿化的局部和全身因素。可利用其功能和活动规律对骨骼的钙化进行调控。

重视和掌握骨骼发生、成长、塑建和重建的基本规律 (Osteogenesis)

骨的发生起源于胚胎早期，由于间质干细胞的互相聚集，经膜内成骨的途径形成皮质骨；经软骨内成骨的途径形成松质骨。两者差异不大，均启始于细胞和纤维的密度增加，进而分化为成骨细胞，合成并分泌类骨质，再矿化(钙化)而形成骨组织。胚胎时期的骨组织均系交织骨。婴儿出生后，才经过骨重建过程逐渐被板层骨所取代。

一、膜内成骨(Intramembranous Ossification)

大部分位于头、面部的骨骼、下颌骨与锁骨的一部分是通过膜内成骨途径而形成的。胚胎时，间质细胞的积聚构成其模型，细胞和纤维的不断增加促使每一个骨内的骨化中心形成。成骨细胞的成骨功能首先构成疏松的小梁骨，成骨细胞的成骨功能，使小梁骨不断增厚和延长，进而使大部分小梁骨的间隙逐渐减少至最后融合。从而形成了间隙极小的皮质骨。随着时间的推移，这些骨组织逐渐通过骨的塑建和重建过程，而最终被哈佛系统所替代。

二、软骨内成骨(Endochondral ossification)

头面部(颅骨)以下的骨骼经软骨内成骨的方式而形成。胚胎期，间质细胞集聚并分化为软骨细胞的胚芽成为骨形成的软骨模型。骨化中心也随着软骨细胞的成熟而形成。干骺端的软骨基质钙化后，破骨细胞及血管进入，使部分已钙化的软骨被裂解而吸收。此后，成骨细胞在留存的钙化软骨表面分泌和沉积交织骨结构的类骨质，形成干骺端的初级海绵骨(primary spongiosa)。海绵骨(secondary spongiosa)。

骨的生长(Bone growth)

在骨的生长过程中，基因因素和系统循环的全身调节因素是决定骨的大体轮廓的根本因素，而局部的调节因子和外力作用则是决定局部骨量分布的因素。骨

的纵向性生长在干骺端增加的松质骨使骨的总长度增加。骨的横向生长则使骨干变粗。实验研究的结果显示骨骼在生长期的骨量变化对上力作用的刺激和反应非常敏感。因此,掌握骨生长的特性和规律,可做为治疗骨折和骨缺损,促进骨形成、重建和修复的依据。

骨的塑建(Bone modeling)

骨的生长与骨的塑建是同时进行的。骨塑建包括器官水平的破骨和皮骨漂移及小梁骨水的破骨和成骨漂移。这两种漂移可在不同骨表面上同时进行,去除或增加骨量。当生成期时,成骨漂移将新骨加在骨外膜上,而破骨漂移则在骨内膜表面上吸收骨。

骨的塑建决定了骨的生长、形状、长短和强度等,还可使骨的外和内径(髓腔直径)不断加大,使骨端的特殊形状得以塑成,也使松质骨和皮质骨向外力作用轴心处漂移,并使颅腔加大,拱度改变。

骨的塑建不仅在生长期使骨的形状结构正常形成发展,而且还有成年期调整骨的构筑和骨量分布而适应外力环境的改变。

骨的重建(Bone remodeling)

骨重建是维持并组织代谢和力学功能的重要机制。例如婴儿骨大部分为交织骨,力学特性非常差,一般在3岁前被力学特性强的板层骨替代。其唯一的途径为骨重建;又如板层骨由于微缺损的累积和产生而质量减退,如不及时修复则可导致疲劳骨折。其修复仍需依靠骨的重建。

骨重建是骨组织自我更新和自我调整的生理过程。骨重建的产物,在皮质骨中新哈佛系统的形成;在松质骨表面则是小梁骨的形成。在人的一生中始终存在,骨组织的不断自我更新使皮质骨的平均年龄维持在20年左右,使松质骨维持在4年左右。

骨的重建对骨质量有正负两方面的影响。骨重建在修复骨的微缺损,取代死骨而使骨组织适应外力环境的同时,可因过度吸收而穿透小梁骨,进而使其消失;还可因过度吸收造成皮质骨小孔增多,厚度变薄而导致强度减弱。