

骨生长和骨折愈合的 生物力学研究

中国科学院力学研究所 · 钱民全 彭荣蕤 赵笃凤 钱大兴
王克仁 何 林 余宏荣
中国中医研究院骨伤科 · 孟 和 张长江 董福惠
研究所 顾 华 李可芯 钟红刚

中国科学院生物物理所 · 张碧辉
天津大学力学系 · 侯振德



摘要 应力或应变对骨生长和骨折愈合起着十分重要的作用，国内外已经形成了研究的热点。本文介绍了自1976年以来的1/4世纪中，我们几个单位合作在对骨生长和骨折愈合的生物力学研究中的进展，并提出了两个应力与生长研究有启发性的定性实验。最后展望了由应力对人长高的控制和得到骨折愈合施加最佳应力的可能性。

一、引言

应力对骨生长的影响是国内外生物力学工作者和医务工作者研究的前沿课题。著名生物力学家冯元桢教授指出：“应力对骨的改变、生长和吸收起着调节作用，这对于健康和医疗是非常重要的”^[1]。钱煦、冯元桢等科学家组成的美国生物力学委员会指出：“当前研究课题中一个富有挑战性的焦点，是揭示生物组织重建过程与应力场及包含的微观结构之间的依赖关系，与此紧密相关的另一个问题是研究组织在愈合过程中力学特性的变化。越来越明显，进行这两方面的研究必须考虑到细胞的功能，在未来的研究中必须妥善处理细胞作用因素”^[2]。基于这种研究的重要性，国内外有关研究人员长期以来都投入了大量的精力进行有关研究。几年前国外在研究轴向力作用下骨的径向生长有了进展，近几年已深入到机械作用机理的研究了。国内对应力与生长的作用研究也屡见不鲜。目前国内外已形成了应力对生长研究的热点。我国国家自然科学基金委也十分重视这方面的研究，将力学学科中的“生物组织的应力与生长”课题作为鼓励研究领域。下面介

绍一下我们在应力与生长、应力与骨折愈合研究工作方面的进展,提出两个应力与生长研究有启发性的定性实验,最后展望了由应力对人长高的控制和得到骨折愈合施加最佳应力的可能性。

二、研究工作的进展

在国内,我们最早注意到了应力与生长研究的重要性^[3]。我们从1976年开始从事生物力学研究就切入有关应力与生长、应力与骨折愈合的课题,经过1/4世纪的研究工作,除了一些与骨伤科临床实际相结合的课题以外,特别是多次得到国家自然科学基金委资助的有关应力与生长、应力与骨折愈合的课题,取得了许多有意义的成果。这是力学研究所生物力学课题组与中国中医研究院骨伤科研究所、中国科学院生物物理研究所和天津大学力学系等单位进行合作研究的结果。我们还得到了力学研究所谈镐生先生、生物物理所贝时璋先生和骨伤科研究所尚天裕先生的亲自指导。

我们最先将骨生长与应力适应性推广到骨折愈合与应力适应性去^[4,5]。贝时璋先生曾说,骨折愈合与应力适应性假设,思想很朴素而深刻,容易被人们所接受。

有人说骨折愈合就是骨生长,其实尽管两者有相同的地方,但也有区别:它们都有骨细胞的增殖和分化,骨在轴向生长就长高,骨在径向生长就长粗、长厚。骨折愈合时骨细胞要在断裂端面上生长使缝隙消失,同时使两断裂端面骨细胞互相渗透而联接。没有骨细胞的联接过程,就没有骨折的愈合。有时候骨断端骨细胞长得很多,但缝隙就是不联接——骨不连,骨折就不能愈合。正象一个新手焊工虽然在两段钢管之间堆了一大堆焊铁,由于没有将两段钢管焊接在一起,所以只要轻轻敲打一下,两段钢管又分离了。骨折愈合必须长得牢。

为了探讨骨生长与骨折愈合的过程,考虑到应力或应变与骨不同方向 and 不同时间的生长有关(骨生长不是绝对的遵循几何相似性,骨折愈合的断端附近常常形成梭形骨痂)。我们对S.C.Cowin的骨表面再造理论进行改进并推广到骨折愈合过程中去

^[6-10]。发现与S.C.Cowin骨的11种径向生长方式,和我们提出的骨的轴向9种生长方式,可以组合成99种骨的生长方式;同样对于骨折愈合过程也可以有99种骨折愈合方式。当然在结合实际问题时,有意义的只有几种。

我们通过骨折愈合过程中骨的X光片灰度扫描,从而使得骨折愈合过程可以进行计算机判断^[11]。

为了探讨应力或应变通过可能的方式之一电力性机理影响骨的生长和骨折愈合过程,我们介绍了骨的压电性和骨的流动电位^[12,13],并且进行了许多有关研究和大量的骨冲击实验^[14,15]。应力或应变是通过骨本身或体液(血液、淋巴液和关节液)传递(transmission)的,同时通过转导(transduction)将力学信号转变为生物反应。

骨的生长和骨折愈合的研究和其他生物力学研究一样,有从宏观向细胞和分子水平发展的趋势。我们也进行了一些研究工作^[16,17],我们将骨折愈合的生物力学研究深入到骨组织和细胞培养水平。研究离体培养骨组织在压应力作用下骨折愈合情况以及压力变化对离体培养成骨细胞增殖与分化的影响。结果表明,间断加压对骨折愈合有肯定的促进作用;间断性加压可促进离体培养成骨细胞的增殖和分化。

我们发展了对细胞施加力的装置。一是制作了充气-放气间断加压细胞培养装置,并应用于实验,发现间断加压比持续加压更有利于骨生长和骨折愈合^[18]。二是设计了多剪应力作用细胞培养流动腔,可以一次实验得到一段连续剪应力作用于培养细胞。并且可望通过平行圆板流动腔发现细胞临界起始剪应力;通过扩散或收缩非平行板流动腔有可能发现细胞极限剪应力^[19]。三是设想应用弯管摆动装置,利用弯管壁面受拉侧、中性层和受压侧的区别,将细胞粘贴在相应的区域,同时使弯管摆动,从而将拉、压周期性应力作用于培养细胞上,以与中性层中培养的细胞作有关对照。

我们研究了骨折的绝对固定和相对固定的生物力学原理^[20,21]。利用电子万能材料试验机对家兔四肢横行截骨,通过比较夹板、钢板螺丝钉、髓内针和石膏固定,通过多种方式观测,包括电镜观测和

元素分析,在一定的条件下,由于相对固定,骨折断端有合适的活动,产生有利于骨折愈合的应力,显示了夹板相对固定有利于骨折愈合。

在前人工作的基础上,我们尝试了利用我们提出的数学模型:骨折后断端表面生长速率与其承受的应变改变成比例;骨痂组织的弹性模量随时间的变化率是该应变状态的函数,进行了有限元计算分析,结果可以从定性上说明骨折愈合过程的许多有意义的问题^[20]。

通过对骨折愈合过程进行三点弯曲动物跟踪试验,我们得到了骨折愈合过程中加载和挠度之比值随愈合时间的变化曲线。假设骨痂密度的变化速率同正常骨密度与骨痂密度之差成正比,从而推导出骨痂的弹性模量随愈合时间的变化关系^[23]。

我们探讨了微重力状态下人长高的可能原因^[24]。人和动物在生长期时,骨髓细胞在克服重力作用后一直在增殖、分化,直到重力阻碍作用与自然生长相平衡而停止生长。在太空中这一平衡被打破,骨髓细胞重新活跃而增殖分化。另一种骨轴向生长的可能机理是骨细胞在微重力作用下的伸长而得到固定,从而使整骨伸长而使人长高。

三、两种定性实验

我们在已有研究应力与生长,应力与骨折愈合等课题的基础上,为了将研究深入下去,做了两种多次定性实验。

第一种定性实验曾用两年时间,每年一次以X光照相初步检测雏鸡到成鸡胫骨自然生长速率(图1)。

考虑到研究长骨的生长规律,我们选择了鸡的胫骨作为研究对象。理由是鸡一生中胫骨可以伸长一个量级,易于观测;鸡胫骨直立受轴向力,可模拟人长骨受力;鸡生长周期相对较短,有利于我们的实验观测。

实验分别在清河和顺义进行。将刚破壳的雏鸡胫骨中间插入终身携带着的两针灸针小段,在鸡生长过程中,定期作X光透视照相至鸡成年后处死。



图1 鸡胫骨生长过程的X光观测

图2 在体树枝恒弯曲受力过程测量

为了便于作X光片灰度比较起见,在被观测的骨折愈合骨旁边,设置一确定长度的模块物体同时也被X光透视照相,在骨折愈合过程中,以比较模块和逐渐加深的愈合骨的X光片的灰度。实验观测到以下定性结果:

(1) 雏鸡到成鸡胫骨长由12mm左右,长到12cm左右,生长一个量级。

(2) 初步的实验观测结果和已有的生物医学工作者观点一致,长骨的生长点在两端骨髓。

(3) 胫骨远心端和近心端生长长度不一样,近心端生长大于远心端。

第二种定性实验是测量在体和离体树枝(我们取夹竹桃树枝为试件)。在恒弯曲时,由置于弯曲树枝中间的应力环测量力随时间由大变小的过程(图2)。实验长达3个月之久,昼夜连续观测,得到了一些有意义的定性结果:

(1) 树枝弯曲力由大变小,一开始时弯曲力下降很快,以后下降变缓。离体树枝最后弯曲力为零,而在体活枝弯曲力最后近于零。

(2) 在体树枝昼夜可能受光合作用影响,受力大小有波动;离体树枝受力无波动。

(3) 宏观上实验说明了受拉和受压侧比之中性层有塑性变形;进一步到细胞水平,我们推测由电镜测量受拉和压侧比之中性层的细胞间距有伸长和缩短,随着时间推移使之固定下来。这种设想我们将推广到动物长骨中去观测。测量细胞间距的变

化, 据查只有国内有人对内皮细胞进行过测量^[25]。

两个定性实验提示我们, 不管动物或植物可以在多种受力状态下, 从宏观状态到细胞和分子水平, 深入进行生长的定量研究是必要的、可行的。我们设想在鸡生长过程中, 在其背上驮沙逐渐加重而对胫骨加压, 脚上逐渐负重而使胫骨拉伸, 以及悬脚或鸡胸卧地而让胫骨不受力等等措施, 比较鸡在正常生长状态下的胫骨轴向生长和径向生长, 从而比较全面地了解骨的生长规律。我们将定量地探索拉应力有利于骨的轴向生长而径向变细, 压应力阻碍骨的轴向生长而径向加粗的可能性。

四、展 望

人和动物的生长从内因来说, 主要受遗传影响, 我们称其为自然生长, 在骨上端、中部和下端的生长为 $\Delta L_{上自}$, $\Delta L_{中自}$ 和 $\Delta L_{下自}$; 而外因除了受应力影响外, 还有药物(如生长素)、营养和疾病(如侏儒症、巨人症、佝偻病等)等因素的影响。我们主要研究应力对长骨生长的部分规律。在其他条件相同时, 对初始参考长度为 L_0 的长骨, 在受力时间 t 后生长为 L 。在骨上端、中部和下端生长为 $\Delta L_{上力}$ 、 $\Delta L_{中力}$ 和 $\Delta L_{下力}$ 。那么

$$\varepsilon = \Delta L/L_0 = (L-L_0)/L_0, \quad \Delta L = \Delta L_{上自} + \Delta L_{上力} + \Delta L_{中自} + \Delta L_{中力} + \Delta L_{下自} + \Delta L_{下力}$$

通常人们认为自然状态下长骨中间段的生长量 $\Delta L_{中自} = 0$ 。根据定性实验2推测 $\Delta L_{中拉力} > 0$, $\Delta L_{中压力} < 0$ 。定性实验1有定性结果, 在自然状态下, 上下端生长量有 $\Delta L_{上自} > \Delta L_{下自}$ 。在一定范围受力后可能有 $\Delta L_{上拉力} > 0$, $\Delta L_{下拉力} > 0$; $\Delta L_{上压力} > 0$, $\Delta L_{下压力} > 0$ 。通过今后进一步深入作定量检测, 有助于我们自己提出生长和骨折愈合的计算方案。正如冯元桢教授说过, 生物力学工作者要亲自动手进行生物实验测量, 才有可能进行最好的理论计算分析, 现存资料往往不足以提供给我们精确的数据。深入的基础研究为认识生长这一生命现象, 有重要的理论意义, 对健康和医疗有实际应用价值, 如对体育锻炼和医疗手术有指导意义。对微重力下的骨生长研究有参考价值, 人们有可能部分地对生长进行人工

干预和控制。

骨生长的研究, 一个特别重要的应用是对人身高的控制。前面讲到影响人身高有多种因素。应力可以促进或抑制骨的生长, 在理论上可以说已为人们所共识, 但要得以在实际中应用还有时日。应力影响骨生长可以说是最好的方式, 因为遗传是先天性的, 相对说来要比较困难一些(当然不是不可能, 基因方法就有可能)。药物控制通常会引起副作用, 如生长素激素之类会引起不少麻烦, 通常会影响全身健康。

至今人们没有提出人的确切最佳高度是多少的问题。人的身高是长期以来进化、自然选择优化的结果。通常男人身高160—190cm, 女人身高150—180cm是大家可以接受的合适高度。低于160cm的男人和低于150cm的女人, 人们会认为矮了一点, 反之高于190cm的男人和高于180cm的女人, 人们会说高了一些。现在人们通常希望能长高一些, 利用应力的作用促进人长高在21世纪是完全可能的。

骨折问题随着时代的发展, 特别是高速交通工具的利用, 有增长的趋势, 人们必须认真对待。骨折愈合也与多种因素有关, 但合适的应力可以促进骨折愈合也是人们所共识的。通常我们认为交变或间断的压应力的作用可以促进骨折愈合, 效果比恒压力要好。至于一定范围内拉应力对骨折愈合的作用也值得研究。医生经常要求生物力学工作者提供最佳的应力准确数值, 来对骨折愈合进行合适的治疗。展望21世纪, 我们有理由相信, 找到最佳应力作用促进骨折愈合也是完全可能的。

参 考 文 献

- [1] 冯元桢. 生物力学. 北京: 科学出版社, 1983
- [2] 美国生物力学委员会. 生物力学未来研究的需要. 力学进展, 1987, 2
- [3] 钱民全, 陶祖莱, 盛家宁. 生物力学概论. 生物科学参考资料, 1985, 19: 29—34
- [4] 钱民全, 陶祖莱, 盛家宁, 等. 骨折愈合与应力的适应性假设——

- 兼论小夹板固定的优越性.北京生物医学工程,1984,1:28-32
- [5] 钱民全,彭荣蕤,孟和,等.骨折愈合的应力适应性的初步图解解释.第二届全国生物固体力学学术讨论会,石家庄,1986.9
- [6] 钱民全,彭荣蕤,王克仁,等.骨折愈合方程的初步研究.第六届全国生物物理学术会议,苏州,1990.5
- [7] 钱民全,彭荣蕤,王克仁,等.骨折断端间的生长方程初步研究.第二届全国生物数学学术会议,武汉
- [8] 钱民全,彭荣蕤,王克仁,等.骨折骨的生长和愈合方程.第三届全国固体生物力学讨论会,黄山,1990.7
- [9] 钱民全,王克仁,彭荣蕤,等.骨的轴向生长理论分析(英文).1991年医学物理及生理医学工程世界学术大会卫星会议,西安,1991.7
- [10] 钱民全.骨的生长方程的改进以及骨表面和骨折缝端端面生长的可能形式.第三届全国生物数学会议,上海,1994.11
- [11] 董福慧,钱民全,游洪滨.骨折愈合过程的计算机判断.1991年医学物理及生理医学工程世界学术大会卫星会议,西安,1991.7
- [12] 深田荣一.骨的压电性和压电膜对骨生长的影响.生物医学工程,1983,1-2
- [13] 钱民全.骨的生长和压电性.第一届全国生物固体力学学术讨论会,西安,1983.9
- [14] 侯振德.干骨压电性测试研究.天津大学硕士论文,1988.4
- [15] 侯振德,高瑞亭.骨的力电性质.力学进展,1995,(1):85-101
- [16] 李可心,张碧辉,钱民全,等.模仿生理应力而诱导的一个骨折愈合新模型.1991年医学物理及生理医学工程世界学术大会卫星会议,西安,1991.7
- [17] 李可心.压应力与骨折愈合适应性的研究——离体培养骨组织和成骨细胞基础实验及小夹板治疗胫腓骨折临床观察.中国中医研究院骨伤科研究所博士论文,1992.5

- [18] 钱民全,彭荣蕤,赵笃凤,等.多剪应力作用的细胞培养流动腔.第五届全国水动力学学术会议,武汉,2001.11
- [19] 董福慧.小夹板固定治疗骨折生物力学研究.中国中医研究院骨伤科研究所博士论文,1987
- [20] 顾华.骨折的绝对固定和相对固定——兔胫骨骨折愈合生物适应

- 性的实验研究.中国中医研究院骨伤科研究所博士论文,1989
- [21] 董福慧,钟红刚,钱民全,等.骨断裂过程的扫描电镜观察.第三次中国生物医学工程学会学术会议,北京,1987
- [22] 何林.骨折愈合的力学模型和有限元实现的研究.中国科学院力学研究所硕士论文,1991
- [23] 余宏荣.骨折愈合过程的实验研究及理论分析.中国科学院力学研究所硕士论文,1992
- [24] 钱民全.关于微重力状态下人长高的讨论.第四届微重力科学学术会议,厦门,1999,123-129
- [25] 李屹阳.动脉壁静态力学性质研究.北京工业大学博士学位论文,1999

Biomechanical Study of Bone Growth and Bone Fracture Healing

Qian Minquan, et al.

Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080

The stress and strain play very important roles on bone growth and bone fracture healing. This subject has already become a new focus in biomechanics at home and abroad. At first, this paper introduces the advances on biomechanical study of bone growth and bone fracture healing in our cooperative research group during the past 25 years. Then, two inspired and qualitative experiments of bone growth depending on stresses were put forward. Finally, two possibilities were prospected in the 21st century: optimal stresses can promote human growing higher and accelerate bone fracture healing better.

钱民全,中国科学院力学研究所研究员,1963年北京大学数学力学系流体力学专业毕业.1976年以来主要从事生物力学的研究工作,涉及生物流体力学、软组织、体液流变学、喉生物力学、骨生物力学、微循环等方面,发表论文100余篇。