

# 有关骨缝生物力学的研究进展

付鼎 吴晶 厉松

**【摘要】** 骨缝是颅面骨矿化骨缘间的结缔组织连接,具有十分复杂的结构。受到外力作用,骨缝能产生适应性改建。本文就受到外力的骨缝变化、机械应力因素、成骨细胞的生物学效应及相关研究进展进行综述。

骨缝是颅面骨矿化骨缘之间的结缔组织连接,它只存在于颅面骨骼中,并且具有十分复杂的结构<sup>[1]</sup>。它由五层结构和内外两层骨膜构成,形态和结构接近关节。这五层结构从一侧骨缘到另一侧依次是成骨层、纤维包裹层、中间疏松结缔组织层、纤维包裹层、另一侧的成骨层<sup>[2]</sup>。骨缝是生长发育过程中主要的生长中心之一,它的生长促使颅面骨骼长度的增加<sup>[3]</sup>。骨缝同时也是外界机械应力的缓冲区,在受到外界刺激时,缝组织发生形变,引发一系列细胞生物学反应,这也会导致骨缝的适应性改建<sup>[4]</sup>。外力作用于骨缝实际上是间接作用于骨细胞,骨细胞将各种机械信号转化为生化信号传导给成骨细胞和破骨细胞,后两者发挥效应,引起骨的改建<sup>[5]</sup>。在口腔正畸学领域,可以使用矫形力促进或抑制上颌骨骨缝区的成骨来调控上颌骨的生长,从而治疗各种骨性错颌<sup>[6]</sup>。受到力学刺激的骨缝变化,相关机械应力因素,成骨细胞的生物学效应是目前骨缝研究的主要热点,本文就以上内容作一综述。

## 力学刺激对骨缝改建的影响

骨缝改建决定于应力的性质、大小、频率、持续时间等。由于骨缝结构的复杂,相同的外力在同一骨缝下的不同部位可以产生不同的应力,而且由于纤维结缔组织的连接,外界的压力或张应力均可能转化为骨缝区的剪切力<sup>[7]</sup>。但是外界的压力或张应力作用效果却不相同,因此能通过改变施力方式来促进或抑制骨缝生长。应力改变骨细胞周围

基质流动来间接产生生理学效应,而不是直接作用于成骨细胞自身。

### 1. 牵张力

尽管众多因子参与骨缝生长,但力学刺激具有关键作用<sup>[1]</sup>。机械应力能促进骨形成或骨吸收,牵张力能促进骨形成。金增强等<sup>[8]</sup>对 12 周龄生长期犬施加面中缝牵引成骨术,结果发现实验组犬在牵引和固定期上颌骨周围多个骨缝成骨活跃,而正常生长发育犬未见明显成骨现象。骨缝组织为适应外牵引力而发生了一系列组织结构的改建。Kobayashi 等<sup>[9]</sup>对幼年大鼠腭中缝施加力后发现间充质细胞呈拉伸状,与牵张力方向平行并分布于骨缝中。姚玉胜等<sup>[10]</sup>用内置式镍钛合金牵引器牵张犬腭横缝发现牵张开骨缝中以 I 型胶原纤维增生为主。Ikegame 等<sup>[11]</sup>认为牵张力能促进前成骨细胞和成纤维细胞分化为成骨细胞,从而诱导骨缝成骨作用。

### 2. 压缩力

压缩力作用于骨的方式分为两种,压缩成骨和骨压缩(常需要配合骨皮质切开术)<sup>[12]</sup>。作用都是使骨长度缩短,但机制不太一样。压缩成骨是利用颅面骨骼的生长和重建潜能,在没有切口的前提下,借助外界压缩力,诱导新骨的形成和重建。骨压缩是利用骨的溶解吸收和愈合机制,在骨切口的两侧施加压缩力,最终达到骨结构缩短的目的。组织学观察前者可见大量成骨细胞,破骨细胞少见,后者可见大量破骨细胞,骨质溶解,初期骨愈合。作用于骨缝的合适应力产生的多是压缩成骨作用,而过大应力会发生骨压缩作用。Castello 等<sup>[12]</sup>对新生 26 天的新西兰大白兔上颌骨缝施加压缩力,结果发现施加压缩力抑制上颌骨 4.5 周后,上颌骨生长明显受到抑制,前牙出现反颌。苍松等<sup>[13]</sup>使用种植体支

基金项目:首都医学发展科研基金[2005-2017]

作者单位:100050 北京 首都医科大学口腔医学院正畸科

通讯作者:吴晶,E-mail: wujing2007@ gmail.com,电话:010-67099228

抗对发育期恒河猴上颌施加向后牵引力 结果发现, 持续作用 5 周后, 上颌骨矢状方向生长受到抑制, 前牙出现反𪙇。这些从形态学上说明作用于骨缝的压缩力能够抑制颌骨的生长。Vij 等<sup>[14]</sup>对新生大鼠上颌施加 300mN 4Hz 的压缩力, 发现大鼠前上颌缝、鼻前颌缝骨缝宽度与对照组相比明显增宽, 细胞密度与对照组相比明显增大, 骨缝边缘成骨细胞增多, 这说明压缩力能有效刺激骨缝成骨作用。Peptan 等<sup>[4]</sup>对 6 周龄兔上颌施加大小为 1N 8Hz 的力值, 结果发现压缩力和牵张力组骨缝宽度、成骨细胞数目都比对照组显著增加, 压缩力组破骨细胞比对照组显著减小。Peptan 等由此得出结论, 由于颅面骨缝结构复杂, 无论是压缩力还是牵张力都有可能转化为剪切力, 都能促进骨缝生长。这似乎和前面所述实验结果相反, 其原因可能是较小的生理状态的压缩力能促进骨缝成骨, 而较大的压缩力会抑制骨缝生长。

王涛等<sup>[15]</sup>对三周龄新西兰兔上颌骨缝施加两种不同力值的压缩力(1.12 2.24N) 结果发现在骨缝生长发育的过程中, 骨缝受压后其成骨层的成骨细胞出现损伤, 并与受力大小成正比。受力后早期, 成骨层被大量含破骨细胞虫蚀样间隙代替, 中间层纤维细胞排列紊乱, 横行纤维断裂; 以后骨缝两端骨组织哈弗系统及破骨细胞成分减少, 骨形成层成骨稀少形态不规则。受力后六周, 成骨细胞层破骨细胞仍较活跃。这从组织学上解释了骨缝受压解除后持续一段时间骨生长抑制现象及所谓“延滞效应”。受力后 9-12 周, 骨缝结构清楚, 对照组和实验组无明显差别, 说明骨缝结构以及成骨能力的可恢复性。

### 3. 牵张力大小

Knoll 等<sup>[16]</sup>研究结果显示过大或者过小机械牵张力都不能获得促进细胞增殖的最佳效应。Zahrowski 等<sup>[17]</sup>对三月龄雄性大鼠的前上颌缝施加 50、100、150 和 200g 的牵张力, 结果发现前成骨细胞的增殖在 100g 范围内随力值增大而增加, 而在 200g 牵张力下与对照组无明显差别。

### 4. 压缩力大小

如前所述, 压缩力作用于骨的方式分为压缩成骨和骨压缩两种。压缩成骨一般所需力量较小, 通过调节力作用骨区域血流量, 来有效刺激新骨形成和改建<sup>[12]</sup>。Vij 等<sup>[14]</sup>对新生大鼠上颌施加 300mN 的压缩力。Peptan 等<sup>[4]</sup>对 6 周龄兔上颌施加大小为 1N 的压缩力。骨压缩机制和压缩成骨有所不同, 李勇等<sup>[18]</sup>对山羊下颌骨施加颊舌侧骨皮质切开术, 采

用特制压缩器械, 每 3d 加力 1 次, 每次压缩 0.5mm。黄晓峰等<sup>[19]</sup>使用钛合金骨压缩器对北京本地犬下颌骨施加 0.5mm/d, 1mm/3d 两种不同频率的压缩力。国内外尚未见文献报道骨压缩的具体力值大小。

### 5. 力值频率

30 年前, Hert 和 Liskova 通过一系列相关动物实验指出周期性应力比静态力反应对于刺激骨缝生长更为有效。近年来的研究也印证了这一结论。Burr 等<sup>[5]</sup>认为应力改变骨细胞周围基质流动来间接产生生理学效应, 而液体的流动只有通过周期性负载实现, 静态力无法实现这种运动。但并非加力频率越大, 骨的生理反应越大。这是因为成骨细胞对于机械负载会达到饱和状态, 需要 4 到 8h 来修复所谓的小时敏感度。Kopher 等<sup>[20]</sup>使用荧光标记发现在周期性的力学刺激下, 骨缝生长宽度比静态力和自然生长时明显增加, 骨缝新骨生长加快。Mao 等<sup>[21]</sup>对生长期兔前颌缝施加频率为 0.2Hz 和 1Hz 的 2N 的牵张力, 结果发现实验组比空白组及静态力组更能促进颅面部生长、骨缝分离以及新骨再生。Yang 等<sup>[22]</sup>体外研究人成骨细胞提示: 周期性应力可能更符合成骨细胞生理状态, 长时间静态力负载可能影响细胞发挥其生理功能。这说明周期性应力比静态力牵引对骨缝成骨更有效。

### 力学刺激对成骨细胞的作用

成骨细胞是对于机械力反应的最终效应细胞<sup>[11]</sup>。一般认为, 牵张力能引起成骨细胞增殖和分化, 从而促进骨缝的生长改建<sup>[23]</sup>。Ikegame 等<sup>[11]</sup>通过一种特殊体外实验装置对新生 3~4 天大鼠头盖骨缝施加牵张力, 结果发现牵张力能明显促进前成骨细胞和成纤维细胞转化为成骨细胞, 促进成骨细胞成骨作用。Haeter 等<sup>[24]</sup>发现应力作用下成骨细胞增殖活跃, I 型胶原和骨桥蛋白合成增加, 而骨钙素和碱性磷酸酶活性降低。机械力是通过影响分化、生长、转移及极性等几个步骤来影响细胞的功能。王海峰等<sup>[25]</sup>认为 100g 和 200g 压力以及持续 30min 和 60min 的压力能明显增加成骨细胞的增殖, 同时细胞周期与细胞加力也有一定的关系。戚梦春等<sup>[26]</sup>研究发现机械牵张刺激能引起成骨细胞骨架聚合态肌动蛋白解聚和重排, 并诱发部分细胞发生凋亡。Meazzini 等<sup>[27]</sup>指出成骨细胞受到力学刺激后, 成骨细胞骨架会发生改变, 微丝结构会发生整

合。近年来研究发现,成骨细胞凋亡对于保持骨改建平衡有着重要作用。Jilka 等<sup>[28]</sup>认为,早期出现在骨改建区域的成骨细胞,50%~70%通过细胞凋亡消失。Meyer<sup>[29]</sup>在下颌骨牵引成骨实验研究观察到成骨细胞增殖明显,同时细胞凋亡也活跃。

目前有关机械力对成骨细胞生物学特性影响的研究较多,而对同样受应力影响的破骨细胞生物学特性变化方面的研究却很少。Rubin 等<sup>[30]</sup>对不同时段施力对破骨细胞影响的研究结果表明:从第 2 天至第 7 天施以张力的培养中破骨细胞形成的数目仅占对照组的 61%±7%;从第 2 天至第 4 天施以张力,但第 7 天才检测的培养中破骨细胞形成的数目占对照组的 67%±4%;而从第 5 天至第 7 天,即培养后期施以张力的培养中,破骨细胞形成的数目几乎未受到抑制。李永明等<sup>[31]</sup>通过体外破骨细胞诱导培养发现在骨髓诱导培养早期,12%形变率的 6 周/min 的周期性牵张力可抑制骨髓破骨细胞的形成。这与 Rubin 的研究结果相似。牵张力主要是在骨髓诱导培养的早期,也就是在单核细胞大量融合之前,抑制了破骨细胞的形成。

综上所述,颌面骨骼的长度增加主要依赖骨缝组织的生长发育,作用于骨缝外力的大小、频率、性质、方向对骨缝的改建具有重要的影响。这提示在临床上可以通过改变骨缝受到的外力来矫正各种骨性错颌。目前有关牵张成骨的研究很多,但对于压缩成骨国内外的研究则很少,需要进一步的研究。

#### 参 考 文 献

- Mao JJ. Mechanobiology of craniofacial sutures. *J Dent Res*, 2002, 81(12): 810-816.
- Pritchard JJ, Scott JH, Girgis FG. The structure and development of cranial and facial sutures. *J Anat*, 1956, 90(1): 73-86.
- Wilkie AO. Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet*, 1997, 6(10): 1647-1656.
- Peptan AI, Lopez A, Kopher RA, et al. Responses of intramembranous bone and sutures upon in vivo cyclic tensile and compressive loading. *Bone*, 2008, 42(2): 432-438.
- Burr DB, Robling AG, Turner CH. Effects of biomechanical stress on bones in animals. *Bone*, 2002, 30(5): 781-786.
- 傅民魁. 口腔正畸学. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 94-95.
- Slater BJ, Lenton KA, Kwan MD, et al. Cranial suture: a brief review. *Plast Reconstr Surg*, 2008, 121(4): 170-180.
- 金增强,董忠生,马骁,等. 面中缝牵引成骨过程中颌面骨缝的组织学形态学变化. *中国美容医学* 2009, 18(12): 1772-1775.
- Kobayashi ET, Hashimoto F, Kobayashi Y, et al. Force-induced rapid changes in cell fate at midpalatal suture cartilage of growing rats. *J Dent Res*, 1999, 78(9): 1495-1504.
- 姚玉胜,刘春明,常世民,等. 生长长期犬上颌骨缝牵张的实验研究. *口腔颌面修复学杂志* 2008, 9(2): 667-675.
- Ikegame M, Ishibashi O, Yoshizawa T, et al. Tensile stress induces bone morphogenetic protein 4 in preosteoblastic and fibroblastic cells, which later differentiate into osteoblasts leading to osteogenesis in the mouse calvariae in organ culture. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(1): 24-32.
- Castello JR, Olaso AS, Chao JJ, et al. Craniofacial shortening by contraction osteogenesis: An experimental model. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 105(2): 617-625.
- 苍松,白玉兴,高晓辉,等. 微钛种植体即刻加力口内抑制上颌骨生长的动物模型建立. *北京口腔医学*, 2008, 16(4): 195-197.
- Vij K, Mao JJ. Geometry and cell density of rat craniofacial sutures during early postnatal development and upon in vivo cyclic loading. *Bone Miner Res*, 2006, 38(5): 722-730.
- 王涛,徐慧芬,王大章. 受压前颌上颌骨缝组织细胞微观结构变化的观察. *实用口腔医学杂志*, 2004, 20(3): 259-262.
- Knoll BI, McCarthy TL, Centrella M, et al. Strain dependent control of transforming growth factor-beta function in osteoblasts in an vitro model: biochemical events associated with distraction osteogenesis. *Plast Reconstr Surg*, 2005, 116(1): 224-233.
- Zahrowski JJ, Turley PK. Force magnitude effects upon osteoprogenitor cells during premaxillary expansion in rats. *Angle Orthod*, 1992, 62(3): 197-202.
- 李勇,田卫东,张志杰,等. 下颌骨可压缩性的动物实验研究. *华西口腔医学杂志*, 2004, 22(1): 16-18.
- 黄晓峰,曾祥龙. 下颌骨骨压缩动物实验的初步研究. *口腔正畸学* 2005, 12(1): 27-30.
- Kopher RA, Mao JJ. Suture growth modulated by the oscillatory component of micromechanical strain. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(3): 521-528.
- Mao JJ, Wang X, Mooney MP, et al. Strain induced osteogenesis of the craniofacial suture upon controlled delivery of low-frequency cyclic forces. *Front Biosci*, 2003, 8(1): a10-17.
- Yang YQ, Li XT, Rabie AB, et al. Human periodontal ligament cells express osteoblastic phenotypes under intermittent force loading in vitro. *Front Biosci*, 2006, 1(11): 776-781.
- Meyer U, Meyer T, Vossians J, et al. Decreased expression of osteocalcin and osteonectin in relation to high strains and decreased mineralization in mandibular distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg*, 1999, 27(4): 222-227.
- Harter LV, Hruska KA, Duncan RL. Human osteoblast-like cells respond to mechanical strain with increased bone matrix protein production independent of hormonal regulation. *Endocrinology*, 1995, 136(2): 528-535.
- 王海峰,韩培彦,郝龙英,等. 成骨细胞承受不同大小和不同时间压力后增殖变化的研究. *北京口腔医学*, 2010, 18(4): 193-195.
- 戚梦春,胡静,韩立赤,等. 成骨细胞在机械力刺激下细胞骨架及细胞形态改变的体外研究. *中国口腔颌面外科杂志* 2004, 2(9): 181-184.
- Meazzini MC, Toma CD, Schaffer JL, et al. Osteoblast cytoskeletal modulation in response to mechanical strain in vitro. *J Orthop Res*, 1998, 16(2): 170-180.
- Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res*, 1998, 13(5): 793-802.
- Meyer U, Meyer T, Schlegel W, et al. Tissue differentiation and cytokine synthesis during strain-related bone formation in distraction osteogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2001, 39(1): 22-29.
- Rubin J, Fan X, Biskobing DM, et al. Osteoclastogenesis is repressed by mechanical strain in an in vitro model. *J Orthop Res*, 1999, 17(5): 639-645.
- 李永明,林珠,张晓东,等. 周期性牵张力对骨髓破骨细胞形成的影响. *临床口腔医学杂志*, 2004, 20(12): 721-723.

(2010 年 9 月 14 日收稿)