

· 基础研究 ·

半胱氨酰白三烯受体抑制剂在骨折修复中作用的实验研究*

陈东旭, 薄占东[△], 赵劲民, 韦庆军, 丁晓飞, 程建文, 刘军廷, 张翼

(广西医科大学第一附属医院创伤骨科手外科, 南宁 530021)

摘要:目的 观察半胱氨酰白三烯受体抑制剂孟鲁司特钠对大鼠胫骨骨折愈合的影响, 并探讨花生四烯酸中 5-脂氧合酶(5-LO)代谢途径中半胱氨酰白三烯途径影响早期骨愈合的可能机制。方法 将 42 只 SD 雄性大鼠随机分为孟鲁司特钠治疗组(A 组)、生理盐水对照组(B 组), 每组 21 只, 于建模成功后的 10、20、30 d 随机抽取 7 只摘取眼球取血, 检测血清中碱性磷酸酶(ALP)和骨钙素水平; 处死动物后术侧胫骨 X 线照片分析, 并取骨痂行组织学观察及骨形态计量分析。结果 术后 10、20、30 d X 线片观察, A 组骨愈合速度明显快于 B 组; X 线片评分术后 10、20 d, A 组与 B 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 术后 10 d A 组血清中 ALP、骨钙素水平高于 B 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); HE 染色观察 A 组骨折端愈合方式相对 B 组有更明显的软骨内成骨; 术后 10、20 d A 组沿骨小梁每单位长度成骨细胞指数、骨小梁宽度、新生骨小梁面积百分比明显高于 B 组, 与 B 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 孟鲁司特钠作为半胱氨酰白三烯受体抑制剂, 在骨损伤后的早期阶段表现出明显加快骨愈合速度的作用。

关键词:花生四烯酸盐 5-脂氧合酶; 白三烯拮抗剂; 骨折; 骨折愈合

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.33.019

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)33-3509-03

The experimental research of the effect of pharmacological inhibition of cysteinyl
leukotriene receptor in fracture-healing*

Chen Dongxu, Bo Zhandong[△], Zhao Jinmin, Wei Qingjun, Ding Xiaofei, Cheng Jianwen, Liu Junting, Zhang yi

(Department of Trauma and Hand Surgery, First Affiliated Hospital of

Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To discuss the potential mechanisms that the inhibitor of cysterinyl leukotriene receptor(montelukast sodium) alters the fracture repair response by using rat closed femoral fracture model. **Methods** 42 adult male SD rats were randomly divided into montelukast sodium group(group A) and normal saline group(group B) with 21 rats in each group. 10, 20 and 30 days respectively after the modeling, 7 rats of each group were taken out each time to undergo a venous blood sampling for alkaline phosphatase, osteocalcin. After that, X-rays were applied to verify the position and quality of each fracture and the degree of healing was evaluated using a radiographic scoring system. Fracture specimens were harvested at various time for bone tissue histology examination and bone tissue morphometry quantitative analysis. **Results** Fracture healing in group A was faster than that in group B, according to the observation by X-ray on each observation time(10, 20 and 30 days); The radiographs of the healing tibia made at 10, 20, 30 days after fracture were scored: the difference was significant between group A and B at 10, 20 days after fracture($P < 0.05$); The serum ALP and osteocalcin content were higher in group A than those in group B 10 days after fracture($P < 0.05$); group B exhibited an intramembranous ossification during fracture healing, while group A exhibited a higher proportion of endochondral bone; intramembranous ossification and endochondral bone were both accelerated in group A; When 10, 20 days after operation, the trabecula surface index of osteoblast, trabecular volume and the trabecular width were higher in group A than those in group B($P < 0.05$). **Conclusion** Our study shows that montelukast sodium as the inhibitor of cysterinyl leukotriene receptor, increases the speed of fracture healing in the early stage of fracture.

Key words: arachidonate 5-lipoxygenase; leukotriene antagonists; fracture; fracture healing

花生四烯酸的代谢产物统称为类花生酸类(eicosanoids), 通过作用于血浆膜受体来改变细胞内的环单磷酸腺苷、钙离子和肌醇三磷酸水平, 在气管收缩、胃酸分泌、疼痛和体温调节等发面起有重要作用^[1]。最近有研究表明花生四烯酸代谢中的 5-脂氧合酶(5-Lipoxygenase, 5-LO)代谢途径在骨折的愈合过程中起抑制作用, Manigrasso 等^[2]研究发现, 5-LO 基因缺陷的大鼠骨折后白三烯类的生成明显减少, 骨折端的软骨内成骨进程得到了明显的加快, 骨折部位表现出了更快的骨痂连接速度

及更高的机械强度。Cottrell 等^[3]通过对骨折后的大鼠应用 5-LO 抑制剂得到了类似的结论。本研究假定抑制半胱氨酰白三烯类的活性会得到类似于 5-LO 缺陷大鼠的实验结果, 即会加快骨折的愈合进程并增加骨质强度。本实验通过建立大鼠骨折动物模型, 应用半胱氨酰白三烯受体抑制剂孟鲁司特钠来抑制半胱氨酰白三烯的活性, 观察其对骨损伤后愈合的影响, 并探究其影响骨折愈合的可能作用机制。

1 材料与方 法

1.1 材料 实验动物:42 只质量为 (220 ± 20) g 的 Sprague-Dawley (SD) 大鼠由广西医科大学实验动物中心提供。半胱氨酸白三烯受体抑制剂孟鲁司特钠由北京华奉联博科技有限公司提供;主要仪器:EPEX DR 机由美国 Hologic 公司提供;SIENET SKY 系统由德国 Siemens 公司提供;DMR+Q550 型 QWin Live 病理图像分析仪由德国 Leica 公司提供;LX-20 全自动生化仪由美国 Beckman 公司提供;LIAISON 骨钙素试剂盒由美国 DiaSorin 分公司提供,Diasorin LIAISON 全自动化学发光免疫分析系统由美国 DiaSorin 分公司提供。

1.2 方法

1.2.1 模型的建立、实验分组与标本处理 42 只 SD 雄性大鼠随机分为孟鲁司特钠治疗组(A 组)和生理盐水对照组(B 组),每组 21 只。各组大鼠用 10% 水合氯醛(3 mL/kg)腹腔注射麻醉。每只大鼠于右胫骨中段备皮消毒后胫骨正前方取 2 cm 纵形切口,建立胫骨中上段骨折模型,以直径 0.8 mm 克氏针作逆行髓内固定,直视下观察骨折端对位、对线情况。孟鲁司特钠目前已经被美国食品药品监督管理局(FDA)用于治疗气道反应性疾病,A 组给药剂量参照 Wixted 等^[4]推荐最佳用药剂量;于术后第 2 天起,A 组给予孟鲁司特钠 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (每天所需药品均按大鼠每千克体质量 10 mL 生理盐水配成对应悬浊液灌胃),B 组给予 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 生理盐水灌胃,A、B 组每天各灌胃 1 次直至处死当天(时间在 8:00~10:00 进行)。各组大鼠于建模成功后的第 10、20、30 天随机抽取 7 只在麻醉状态下摘取眼球,试管取血行反映成骨活性血液学指标检测,处死动物后术侧胫骨行 X 线片照片分析,并取骨痂行组织学观察及骨形态计量分析。

1.2.2 生化检测 术后各时间点每组大鼠随机抽取 7 只在麻醉状态下摘取眼球取血,将所取血液以离心半径 15 cm,4 000 r/min,离心 15 min,取大鼠血清标本一半采用 LX-20 全自动生化仪测定血清中碱性磷酸酶(ALP)水平;另一半用 Diasorin LIAISON 全自动化学发光免疫分析系统测定血清骨钙素水平,测量数据用计算机处理,自动给出质量浓度。

1.2.3 X 线片观察及评分 各组各时间点均在麻醉状态下取血成功后的大鼠送放射科采用 EPEX DR 机拍摄大鼠右胫骨侧位片,观察大鼠胫骨骨折处骨痂的生成及骨折愈合情况。摄片条件为球管电压 65 kV,曝光时间 50 ms,电流强度 10 mA,球管距小鼠高度 108 cm。并采用 SIENET SKY 系统合成数码 X 线图像观察分析,全部 X 线照片用盲法由阅片者统一评分。评分标准参照柳景红文^[5]中采用的方法:骨折断端边缘趋向模糊,骨膜轻度反应,无骨痂可见,记 0 分;断端边缘模糊,骨膜反应浅淡,骨痂量少,密度较差,边缘不整齐,记 1 分;断端边缘仍可见,但接近消失,骨膜反应较深,骨痂增多,但尚未填满缺损,密度加深,边缘较清,记 2 分;断端边缘完全消失,骨膜反应密度接近骨影,骨痂填满缺损,与骨皮质密度相同并相互连接,记 3 分。

1.2.4 组织学观察 骨折端上下 1 cm 处切取骨折端,4% 多聚甲醛固定 24 h,10% EDTA 脱钙,逐级脱水、浸蜡,常规石蜡包埋,3 μm 连续切片,每只大鼠胫骨骨痂标本切片 3 张,行 HE 染色,光镜下观察分析各组骨痂主要成骨方式、骨小梁形成情况等。

1.2.5 骨组织形态计量和图像分析 每组每只大鼠 3 张骨痂

HE 染色切片标本中随机抽取一张,在 10×40 倍镜下随机选 6 个视野,采用显微图像采集系统采集图像,应用 QWin Live 病理图像分析仪进行骨组织骨小梁表面成骨细胞指数(index of osteoblast,IOB)、平均骨小梁面积百分比(trabecular volume,TV)和平均骨小梁宽度(trabecular width,TW)计量分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用随机设计两样本均数比较 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 X 线片观察及评分结果 术后 10 d,A 组骨折端周围骨痂较多,多数骨折线较为模糊;B 组骨痂量少,密度较低,骨折线仍较清晰。术后 20 d,A 组骨折端骨折线趋向消失,软骨痂已经由密度较高的硬骨痂所替代;B 组骨折线较模糊,骨折端已有部分骨痂相连续。术后 30 d,A 组骨皮质基本连续,新生骨痂全面塑形改建基本完成,骨折端骨皮质与上、下端正常骨组织相连续;B 组骨折线基本消失,骨折端骨皮质仍未完全连续(图 1)。X 线片评分示:术后 10、20 d A 组与 B 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),术后 30 d 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),各组基本均已达到骨性愈合,见表 1。

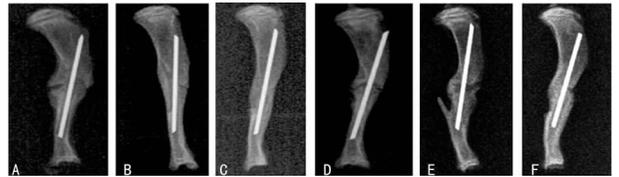


图 1 术后各时间点 X 线片
A:A 组术后 10 d;B:B 组术后 10 d;C:A 组术后 20 d;D:B 组术后 20 d;E:A 组术后 30 d;F:B 组术后 30 d。

表 1 两组大鼠术后各不同时间点骨痂 X 线评分

($\bar{x} \pm s$, 分, $n=7$)

组别	10 d	20 d	30 d
A 组	1.43 ± 0.79	1.86 ± 0.38	2.29 ± 0.76
B 组	0.57 ± 0.54	1.00 ± 0.82	2.00 ± 0.58
t	2.384	2.521	0.795
P	0.035	0.027	0.442

2.2 生化检测结果 A 组血清中 ALP 水平、骨钙素水平在术后 10 d 明显高于 B 组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2,术后 20、30 d 回落。

2.3 组织学观察 HE 染色观察示术后 10 d,B 组骨折处成骨方式主要以膜内成骨方式为主,骨折处骨外膜处较多间充质干细胞增殖并分化为成骨细胞,可见较为稀疏、原始骨小梁表面有少量成骨细胞分布;A 组相比 B 组软骨内成骨的比例有了较大的提高,新生组织中均可见大量软骨细胞增生及大量软骨基质,软骨细胞包埋于软骨基质,形成大片状的透明软骨。术后 20 d,A 组软骨内成骨极为活跃,可见大片的软骨基质矿化区及软骨细胞凋亡留下的软骨陷窝,新生的骨小梁排列致密,表面较多的成骨细胞分布,骨小梁排列较为致密,可见原始骨髓腔形成;B 组骨痂骨小梁成熟度较低,骨小梁稀疏且排列较紊乱。术后 30 d,A 组骨小梁排列有序,已进入明显的骨板形成重塑期,可见骨髓腔基本再通,大量骨髓细胞存在于髓腔中,B 组可见骨小梁排列较 A 组稍紊乱,伴骨髓腔形成(封 3 图 2)。

表 2 两组大鼠术后各时间点血清 ALP 及骨钙素水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=7$)

组别	ALP 水平(U/L)			骨钙素水平(ng/mL)		
	10 d	20 d	30 d	10 d	20 d	30 d
A 组	326.86±25.73	278.14±15.96	206.14±21.26	3.13±0.43	2.29±0.25	0.93±0.22
B 组	292.43±14.68	273.14±17.51	202.43±17.74	2.61±0.23	2.04±0.18	0.91±0.26
t	3.075	0.558	0.355	2.794	2.057	0.110
P	0.010	0.587	0.729	0.016	0.062	0.914

表 3 两组术后各时间点局部骨痂组织形态计量比较 ($\bar{x} \pm s, n=7$)

组别	IOB(个/mm)			TV(%)			TW(μ m)		
	10 d	20 d	30 d	10 d	20 d	30 d	10 d	20 d	30 d
A 组	42.47±1.80	40.95±2.35	37.40±1.19	52.21±3.47	56.45±4.04	46.78±3.61	63.94±3.45	68.32±4.26	59.56±2.51
B 组	38.70±1.89	37.09±1.76	36.12±1.62	41.92±2.09	45.34±3.40	44.01±2.29	56.11±4.16	62.50±3.78	56.17±4.51
t	3.820	3.476	1.677	6.728	5.561	1.711	3.827	2.703	1.739
P	0.002	0.005	0.119	0.000	0.000	0.113	0.002	0.019	0.108

2.4 骨组织形态计量分析 术后 10、20 d A 组沿骨小梁每单位长度成骨细胞指数 (IOB)、新生骨小梁宽度 (TW) 和面积百分比 (TV) 明显高于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

在外科创伤中, 骨折占了很大部分, 在美国 2004 年大约有 1 000 万人发生了骨折, 其中的 100 万患者需要住院治疗, 造成了高达 200 亿美元的开支。在我国, 王正国^[6] 报道每年仅道路交通事故损伤就有 47 万人, 其中几乎都有骨折的发生, 并成逐年递增趋势, 因此, 探寻骨损伤手术后加快骨愈合的药物, 缩短住院时间并减少骨不连等并发症的出现具有重要的现实意义。

3.1 骨折模型的建立及骨折愈合方式 骨损伤后早期阶段发生的炎性应答在整个骨损伤后的愈合过程中起重要的作用, 骨损伤后早期阶段的炎性应答释放的细胞因子通过化学诱导使间充质细胞募集于骨损伤局部并通过膜内成骨及软骨内成骨方式来增殖分化^[7-9]。骨损伤模型的建立是研究骨修复机制的基础, 现阶段骨折模型主要有稳定骨折愈合模型和不稳定骨折愈合模型^[10]。Thompson 等^[11] 的研究表明, 骨折后牢固的内固定主要通过促进成骨细胞的增殖来使膜内成骨的发生增加, 而缺少稳定的固定导致骨折部位的修复主要以软骨内成骨为主。本实验中大鼠右胫骨骨折后以克氏针内固定是一种稳定骨折愈合模型, 其成骨的方式应主要以膜内成骨为主, 即在将要成骨的部位, 间充质首先分化为原始结缔组织膜, 间充质细胞聚集并分化为骨祖细胞, 后者进一步分化为成骨细胞, 成骨细胞在此基础上生成骨组织; 本实验通过对骨痂 HE 染色切片大体观察, 发现 A、B 组膜内成骨及软骨内成骨都同时存在, 只是 A 组相比 B 组软骨内成骨的量有明显增加, 但 A 组膜内成骨的绝对量并没有观察到比 B 组少, 从而提示半胱氨酰白三烯受体抑制剂可能对软骨细胞及软骨内成骨具有更明显的作用。

3.2 骨损伤后的花生四烯酸代谢 骨骼损伤后会出现损伤局部及全身的炎性应答反应, 通过产生炎性介质来影响损伤处骨和血管的再生。骨损伤后的炎性反应刺激细胞膜中的磷脂酶 A 2 裂解细胞膜磷脂生成花生四烯酸, 脂性信号分子花生四烯酸是前列腺素和白三烯的前体, 花生四烯酸在环氧化酶的作用下转变为前列腺素类和血栓烷 A₂; 另一个在花生四烯酸代谢

中发挥重要作用的酶是 5-LO, 花生四烯酸通过 5-LO 转变为白三烯 A₄, 并在白三烯 A₄ 水解酶的作用下转变为白三烯 B₄ (LTB₄) 或者在白三烯 C₄ 合酶的作用下转变为 LTC₄、LTD₄、LTE₄ 等半胱氨酰白三烯类^[3]。白三烯类作为炎性介质主要作用于两类受体, LTB₄ 作用于 LTB₄ 受体 1 (BLT1) 和 LTB₄ 受体 2 (BLT2), 而半胱氨酰白三烯类作用于半胱氨酰白三烯受体 1 (cys-LTR1) 和半胱氨酰白三烯受体 2 (cys-LTR2)^[12]。目前, 对于白三烯类及其相关的受体在调控骨损伤后的修复中研究仍十分有限, 有研究证实了 5-LO 在骨损伤后的早期愈合中起有重要的作用, 在 5-LO 基因缺陷大鼠或应用 5-LO 抑制剂后发现大鼠骨折部位骨愈合的速度有了明显的加快, 并具有更高的机械强度^[2-3], 然而具体的作用机制仍不十分明确。

在本实验中, A 组经孟鲁司特钠治疗术后各时间点通过 X 线片观察, 骨折愈合及重塑速度均较 B 组具有明显的优势, 初步证明了孟鲁司特钠确实可以加快骨损伤后的骨愈合进程; 生化指标分析表明术后 10 d, A 组血清 ALP、骨钙素均高于 B 组, 差异有统计学意义, 而骨钙素、ALP 是反映成骨细胞活性及骨形成的特异而敏感的标志物。骨形态计量学分析表明术后 10、20 d 骨形态计量学分析示 A 组 IOB、TW 和 TW 与 B 组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述, 孟鲁司特钠作为半胱氨酰白三烯受体抑制剂的应用, 确实加快了骨损伤后骨愈合的作用, 从而证明在花生四烯酸 5-LO 代谢途径对骨愈合的影响至少一部分是通过半胱氨酰白三烯类来实现的。本实验主要以单性别雄性大鼠为研究对象, 并没有同时观察其对雌性大鼠骨折后的影响, 具有一定的局限性; 有待进一步研究 LTB₄ 在骨损伤后愈合中所起的作用, 从而彻底弄清花生四烯酸 5-LO 代谢途径影响骨愈合作用机制。

参考文献:

[1] Boyce, JA. Eicosanoids in asthma, allergic inflammation, and host defense[J]. *Curr Mol Med*, 2008, 8(5): 335-349.
 [2] Manigrasso, MB, O'Connor, JP. Accelerated fracture healing in mice lacking the 5-lipoxygenase gene[J]. *Acta Orthop*, 2010, 81(6): 748-755. (下转第 3514 页)

看,聚酯海绵栓子主要栓塞在叶肺动脉,段动脉及以下动脉栓塞较少,此结果利于影像学研究;同时,病理切片结果显示聚酯海绵栓塞后的病理表现与血栓栓塞的病理表现相似。

Technegas 是一种用铟标记的纳米级碳颗粒形成的放射性粉雾剂,具有直径细微(20~50 nm)、大小均匀、末梢气管渗透能力强等优点;且一旦沉积在肺内,20 min 内不会重新分布,适合进行多平面显像及断层显像^[12]。本研究证实,Technegas 肺通气显像操作简便,价格相对低廉且成像质量好。但是本实验中的家兔不同于人类可以自主呼吸,使制备的铟气体顺利进入肺内且达到实验要求是成功进行肺通气显像的关键。由于家兔呼吸较浅快,不易吸入铟气体,实验中通过使家兔剧烈运动后呼吸变深,然后戴封闭单向管道面罩与铟气体发生器连接进行控制呼吸,加大实验气体进入肺内总量,同时持续监测家兔肺部的放射性计数,达到实验要求即可停止,本实验结果证实,此方法家兔可以吸入足够量的铟气体,8 个体位平面及断层显像显示肺轮廓清楚,放射性分布均匀,成像质量较为满意。

总之,本实验虽然极力模仿制备肺动脉栓塞模型,但由于实验是将体外栓子注入肺动脉内,所制备的肺栓塞模型与病理状态下的血栓自然脱落引起的急性肺动脉栓塞,在栓子形态及影像表现上存在一定差别。尽管如此,本研究以聚酯海绵作为栓塞物制备的家兔急性肺栓塞模型,仍可作为研究急性肺栓塞比较理想的动物模型,同时实验家兔 Technegas 肺通气显像成像质量令人满意,可为肺栓塞的影像学研究打下较好的基础。

参考文献:

- [1] 叶小群,况九龙,齐协飞,等. 急性肺栓塞 30 例诊治分析[J]. 第三军医大学学报,2009,31(21):2165-2165.
- [2] Sipola P, Hedman M, Jakala P, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with suspected cardioembolic ischemic stroke[J]. J Thorac Imaging, 2011, 26(1): 32-35.
- [3] Reid JH, Coche EE, Inoue T, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of

lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(3): 505-521.

- [4] 叶絮,刘晓力,冯莹,等. 蛋白 C 基因复合杂合突变导致的肺栓塞及家系研究[J]. 南方医科大学学报,2012,32(1): 409-412.
- [5] 刘春萍,陈杭薇,田巍. 国内近 13 年肺栓塞文献回顾分析[J]. 中国全科医师杂志,2008,7(4): 243-246.
- [6] Pipavath SN, Godwin JD, Godwin. Acute pulmonary thromboembolism; a historical perspective[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 191(3): 639-641.
- [7] Blachere H, Latrabe V, Montaudon M, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography; comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning[J]. Am J Roentgenol, 2000, 174(4): 1041-1047.
- [8] 伍燕兵,王辰,庞宝森. 犬多发性肺动脉微小血栓栓塞的病理及呼吸循环功能改变[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(4): 217-220.
- [9] 郑睿,刘杰,万钧,等. 小鼠急性肺血栓栓塞模型的建立与比较[J]. 重庆医学,2012,41(5): 428-431.
- [10] Runyon MS, Gellar MA, Sanapareddy N, et al. Development and comparison of a minimally-invasive model of autologous clot pulmonary embolism in Sprague-Dawley and Copenhagen rats[J]. Thromb J, 2010, 8: 3.
- [11] Lacoursière L, Millward S, Veinot JP, et al. Percutaneous removal of pulmonary artery emboli with Hydrolyser catheter in pigs[J]. Can Assoc Radiol J, 2001, 52(2): 118-125.
- [12] 李蓓蕾,陈绍亮. 肺通气显像剂——Technegas 的制备及与其他显像剂的比较[J]. 国外医学:放射医学核医学分册,2002,26(5): 210-212.

(收稿日期:2012-04-07 修回日期:2012-07-17)

(上接第 3511 页)

- [3] Cottrell JA, O'Connor JP. Pharmacological inhibition of 5-lipoxygenase accelerates and enhances fracture-healing[J]. J Bone Joint Surg Am, 2009, 91(11): 2653-2665.
- [4] Wixted JJ, Fanning PJ, Gaur T, et al. Enhanced fracture repair by leukotriene antagonism is characterized by increased chondrocyte proliferation and early bone formation; a novel role of the cysteinyl LT-1 receptor[J]. J Cell Physiol, 2009, 221(1): 31-39.
- [5] 柳景红. 接骨续筋丸治疗骨折后期临床观察及其机理研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(1): 92-94.
- [6] 王正国. 新世纪道路交通事故的发生趋势[J]. 中华创伤杂志, 2002, 18(6): 325-328.
- [7] Probst A, Spiegel HU. Cellular mechanisms of bone repair[J]. J Invest Surg, 1997, 10(3): 77-86.
- [8] Einhorn TA, Majeska RJ, Rush EB, et al. The expression of cytokine activity by fracture callus[J]. J Bone Miner

Res, 1995, 10(8): 1272-1281.

- [9] Wang H, Li X, Tomin E, et al. Thrombin peptide (TP508) promotes fracture repair by up-regulating inflammatory mediators, early growth factors, and increasing angiogenesis[J]. J Orthop Res, 2005, 23(3): 671-679.
- [10] 贝朝涌,林卓锋,杨志,等. NGF 对骨折愈合影响的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2009, 23(5): 570-576.
- [11] Thompson, Z, Miclau, T, Hu, D, et al. A model for intramembranous ossification during fracture healing[J]. J Orthop Res, 2002, 20(5): 1091-1098.
- [12] Wixted JJ, Fanning P, Rothkopf I, et al. Arachidonic acid, eicosanoids, and fracture repair[J]. J Orthop Trauma, 2010, 24(9): 539-542.

(收稿日期:2012-04-11 修回日期:2012-09-29)