

金属内植物腐蚀与骨愈合

The influence of corrosion of metallic orthopaedic implants on bone healing

陈光¹ 王庆贤² 张英泽²

CHEN Guang¹, WANG Qing-xian², ZHANG Ying-ze²

【关键词】 金属内植物; 骨愈合 【Key words】 Metallic orthopaedic implants; Bone healing

随着生物材料研究的进步及手术技巧的提高,各种金属材料的内植物广泛应用于临床,降低了病残率、取得了满意的效果。但是植入体内的人工关节、内固定装置等内植物可因生物学、生物力学及电化学方面的原因而腐蚀,表现为内植物结构完整性的破坏或释放降解产物^[1~4]。内植物降解产物与机体组织间的相互反应,以及腐蚀产物对骨折愈合过程的干扰,目前国内报道尚少见,本文将有关文献作一综述,以期引起重视。

1 金属内植物腐蚀的机制

临床常见的腐蚀包括电化学腐蚀和机械腐蚀,电化学腐蚀包括整体腐蚀(即内植物表面腐蚀)和局部腐蚀(即裂缝腐蚀、点蚀等);机械性腐蚀包括压力腐蚀、裂缝、疲劳腐蚀、磨损腐蚀等^[4]。然而,金属内植物的腐蚀是一个复杂的多因素现象,它取决于内植物的几何结构、冶金特性、机械强度、局部氧浓度与 pH 值、机体内存在的蛋白质^[5]。通常有两种因素决定了金属内植物在体内的腐蚀,即热力学驱动力与动力屏障二因素^[4]。

1.1 热力学驱动力 包括化学驱动力与电势能,化学驱动力是使金属原子失去电子形成离子的自由能,它决定了在特定条件下腐蚀能否发生。当该自由能小于零时,氧化将自然发生;当该自由能大于零时,氧化与还原反应将同时发生。电势能是在腐蚀过程中金属的正副极放电相互分开时产生的,位于金属-溶液界面,是衡量金属活性或金属氧化驱动力大小的指标,溶液中金属电势能副值越大,金属就越活跃。例如金和铂的电势能副值绝对值很小,不易被腐蚀,而骨科常用金属材料具有较大的副值电势能,说明这些金属易被腐蚀。另外,当两种不同金属同时使用时,由于两者之间存在电势差,导致电子由较活跃一方流向较稳定一方,使活跃的金属被氧化(阳极化)稳定的金属得到相对保护(阴极化),该过程叫做电流腐蚀。

1.2 动力屏障 是指通过物理机制而不是通过能量机制来防止金属离子进入溶液和体液中的阳离子进入金属以及电子在金属-体液界面的移位。动力屏障的存在阻止和延缓了金属内植物在体内的腐蚀。例如,金属表面形成的氧化膜是借助动力屏障防止腐蚀的最常见形式^[5]。

2 金属内植物腐蚀的产物

关节假体或骨科内固定装置,如脊柱内固定装置之间、钢板孔与螺钉之间的金属-金属间的相对运动产生的应力会导致金属表面氧化膜的断裂与磨损,后者又引起金属的电势能副值增大及氧化膜不断的断裂与再氧化,最终结果是氧化膜动力屏障效应的破坏和金属连接处的腐蚀增加^[6]。腐蚀的过程包括颗粒间腐蚀、点状腐蚀、金属的选择性溶解及高价金属微粒复合物的形成^[7]。该过程中发生的基本反应是价电子状态的增加^[4,8],即金属原子电子的丢失形成离子。因此伴随着腐蚀过程的产物有:

2.1 金属离子的释放 动物实验与临床观察均已证实^[9~12],所有金属内植物不论其组成如何,均释放微量的金属成份到周围组织及远隔组织中,有多种机制导致了金属元素的释放,诸如腐蚀、磨损、机械性加速的电化学过程等。Rosenberg 等^[9]对 32 例病人(男 21 例,女 11 例;钛板固定者 24 例,共 39 块;不锈钢固定者 8 例,共 16 块)内固定物取出后的研究中指出,显微镜下观察,钛板固定病例中软组织色素沉着者占 71.8%,不锈钢内固定病例中占 65.3%。用电子微探针能量散 X 线分析法测定,在着色软组织中,钛板固定者仅有二氧化钛成份,而在不锈钢板内固定组中可见有钴、镍、铁和钼。Michel 等^[13]对 10 例行钴合金全膝关节置换术患者进行的前瞻性研究中发现,术后 90 天全血中钴水平升高了两倍。在另一个回顾性研究中 9 例行钴合金全膝关节或全髋关节置换术的患者中,有 4 例在术后 1~15 个月血清钴水平明显高于对照组。尚有在术后 6~12 周血清、尿中钴水平明显增高者^[4]。

2.2 颗粒碎屑形成 金属内植物随时间推移经历了腐蚀或由于金属-金属间或金属-骨之间的微动产生了金属碎屑。在与内植物邻近的软组织内、区域淋巴结或远隔淋巴结、肝、脾内均可见有金属颗粒碎屑的积聚,Willert 等^[14]曾报告一种裂隙腐蚀的独特现象,他对 28 例用钛合金制成的人工全膝关节置换术后病人实施了翻修手术,术中发现在假体及周围组织中有紫色、黑色或白色沉淀物,称之为氧化钛或钛氢氧化物。腐蚀产物颗粒大小不等,直径小的可到微米以下,大的到几百微米,光镜下,这些颗粒外观成板状,浅黄色或绿色,半透明,通常不被 HE 染色,稍大的微粒游离于纤维化或坏死区域内,或与异物巨细胞有关,并存在于巨噬细胞中。在染色切片

1. 廊坊市人民医院骨科,河北 廊坊 065000; 2. 河北医科大学第三医院,河北,石家庄

中,这些小颗粒在细胞中表现为粒状,偏振光显微镜下为双折射。不染色切片在扫描电镜下观察,由于其中含有金属原子,颗粒在电子散射背景影像中发亮。Urban^[8]等在对 14 个表面有明显腐蚀及腐蚀产物沉积的金属内植物的研究中发现,腐蚀碎屑包括直径 4~20 μ m 的绿色颗粒。它们或为铬,或为铬-钴合金、钛合金。这些细小的磨损碎屑为电化学溶解提供了广阔的表面区域,而电化学溶解又加重了局部腐蚀。

2.3 各种降解产物的形成 有两种特性决定了体内环境的腐蚀性:第一,体液是含盐溶液,是极好的电解质,其中有腐蚀性很强的氯离子、导电性很强的钾、钠、钙、镁、磷等离子,还携带大量的氧、二氧化碳和氢离子以及脂肪酸、脲酸等有机物。第二,组织中有很多种类的分子、细胞和蛋白质,它们具有催化化学反应或迅速破坏外来成分的能力。金属内植物在体内发生腐蚀过程中,阳极处有氧化反应,原子价增高;阴极处有还原反应,原子价降低。该过程中产生的自由离子在体液中可形成金属氯化物、金属氧化物、有机金属复合物或其他化学物质。这些物质可以是溶解的,也可以是非溶解的。后者包括粘附的氧化膜和非粘附的氧化物、氯化物、磷酸盐^[4]。Jacobs, Urban^[3,8]等通过尸检或翻修手术的钴合金全髋关节假体研究中发现,其中固体腐蚀产物经电子微探针能量发散 X 线分析法证实为富含水的铬磷化物,而在假体裂隙处尚有腐蚀产物氯化物的增加和氧浓度的减少,而这种低氧、低 pH 值的环境又促进了金属内植物的腐蚀。

3 腐蚀对骨折愈合的影响

骨折修复直至愈合是一个复杂的过程。骨折愈合包含三个相关阶段,即炎症阶段、修复阶段、再塑型阶段^[15],该过程自骨折后立即开始,促发这一变化过程的是某些生长因子和调节蛋白,如骨形态发生蛋白(BMP)、转化生长因子- β (TGF- β)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)等。它们对于细胞的趋化、聚集、增殖、分化起主要作用。其中 BMP 被证明是骨修复中最重要的诱导分化因子,能诱导未分化的间充质细胞分化,提高细胞 ALP 活性,刺激血管形成等。有研究报道^[16],在引导性骨再生实验中,发现骨折延迟愈合或不愈合的根本原因是 BMP 量的减少,说明 BMP 浓度与活性的表达均影响着骨折的修复。金属内植物在体内早期由于金属离子的释放或金属离子复合物的形成,作为一种异物或致敏物质,引发了一系列的病理生理变化。

(1) 骨折引发了较严重的炎症反应并因此形成了局部酸环境,这种情况会使更多金属离子释放,加速了内植物的腐蚀。伴随腐蚀反应会有局部氧浓度的减少、氯化物等腐蚀产物浓度的增加^[8],产生局部低氧、低 pH 的情况,可干扰某些细胞的正常功能。同时会有二十烷类、细胞因子和金属蛋白增高以及巨噬细胞的激活^[17]。激活的巨噬细胞产生诸如肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL-1)等炎症因子,在较高浓度时,它们具有抑制成骨细胞增殖、分化的作用^[18]。有关细胞对磷化铬颗粒反应的体外研究证实,它是强大的巨噬细胞激活物,可激发器官培养基中的骨吸收^[17]。随着金属离子的积聚,局部巨噬细胞被损害^[11],同时有细胞溶酶体的积聚、细胞膜消失、核固缩。溶酶体酶释放到细胞外基质,进一步加重局部的炎症反应。

(2) 金属内植物及其降解产物作为致敏物质,其细胞毒作用已被多数学者证实,组织坏死和细胞增生是常见表现,而在坏死和单核细胞浸润区域内常见有金属成分的聚积^[19]。而某些对金属离子敏感性较高的病人,在内植物产生的离子较多时可诱导炎症假瘤的形成、嗜红细胞增多及萎缩性血管炎。动物实验证实^[17],在向大鼠膝关节内注射钴-铬磨损颗粒时,可产生同样的反应,所有这些均属机体的过敏反应,而炎症假瘤的主要细胞成分是巨噬细胞、异物巨细胞等。

(3) 巨噬细胞尚可诱导氮氧化合成酶(iNOS)及环氧化酶-2 的表达,使过氧化亚硝酸盐水平增高,激活的巨噬细胞尚可释放 O₂⁻、H₂O₂ 等活性物质,因而机体内超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化物质消耗过多,造成机体氧化-抗氧化系统失衡,诱导细胞损伤、巨噬细胞死亡。同时超氧化物歧化酶(SOD)一方面抑制炎症反应、改变局部微循环,为组织自身修复创造条件,另一方面诱导细胞合成、分泌 BMP^[19]。体内 SOD 的消耗,使局部 BMP 的合成、分泌受到影响,从而影响骨折的修复。

4 展望

金属内植物在维持骨折复位、促进功能恢复方面具有重要作用,但金属植入物的腐蚀仍是骨科临床应关注的问题。在创造骨折修复条件的同时,应尽量避免金属内植物的副效应,在骨折的局部更是如此。选择适当的材料、正确的手术操作,可降低腐蚀的发生率,避免不良的临床后果。Mathiesen 等学者^[20]进行的一项研究显示硝酸化可减少金属内植物的磨损腐蚀,可望为金属内植物的临床应用开辟更广阔的前景。

参考文献

- Jacobs JJ, Urban RM, Wall J, et al. Unusual foreign body reaction to a failed total knee replacement: simulation of a sarcoma clinically and a sarcoid histologically: a case report. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1995, 77: 444-451.
- Jacobs JJ, Skipor AK, Doorn PF, et al. Cobalt and chromium concentrations in patients with metal on metal total hip replacement. *Clin Orthop*, 1996, (329 Suppl): 256-263.
- Jacobs JJ, Urban RM, Gilbert JL, et al. Local and distant products from modularity. *Clin Orthop*, 1995, (319): 94-105.
- Jacobs JJ, Gilbert JL, Urban RM. Corrosion of metal orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1998, 80: 258-282.
- Uwe V, Dirk V. Corrosion on an internal spinal fixator system. *Spine*, 1999, 10: 946-951.
- Collier JP, Surprenant VA, Jensen RE, et al. Corrosion between the components of modular femoral hip prostheses. *J Bone Joint Surg (Br)*, 1992, 74: 511-517.
- Gibbert JL, Buckley CA, Jacobs JJ, et al. Intergranular corrosion/fatigue failure of cobalt alloy femoral stems: a failure analysis of two implants. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1994, 76: 110-115.
- Urban RM, Jacobs JJ, Gilbert JL, et al. Migration of corrosion products from modular hip prosthesis: particle microanalyses and histopathological findings. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1994, 76: 1345-1359.
- Rosenberg A, Gratz KW, Sailer HF. Should titanium miniplates be removed after bone healing is complete? *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 1993, 22: 185-188.
- Young Kyun KIM, Hwar Ho YEO, Seung Cheul LIM. Tissue response to titanium plates: A transmitted electron microscopic study. *J*

Oral Maxillofac Surg, 1997, 55: 322-326.

11 Gase CP, Langkamer VG, James C, et al. Widespread dissemination of metal debris from implants. J Bone Joint Surg (Br), 1994, 76: 701-712.

12 Lucas LC, Dale P, Buchanan R, et al. In vitro vs. In vivo corrosion analyses of two alloys. J Invest Surg, 1991, 4: 13-21.

13 Michel R, Nolte M, Reich M, et al. Systemic effects of implanted prosthese made of cobalt-chromium alloys. Arch Orthop Trauma Surg, 1991, 110: 61-74.

14 Willert HG, Broback LG, Buchhorn GH, et al. Crevice corrosion of cemented titanium alloy stems in total hip replacements. Clin Orthop, 1996, (333): 51-75.

15 Remedios A. Bone and bone healing. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1999, 29(5): 1029-1044.

16 Nyman R, Magnusson M, Sennery L, et al. Membrane guided tissue regeneration. Acta Orthop Scand, 1995, 66(2): 169-170.

17 Lee SH, Brennan FR, Jacobs JJ, et al. Human monocyte/macrophage response to cobalt-chromium corrosion products and titanium particles in patients with total joint replacements. J Orthop Res, 1997, 15: 40-49.

18 Frost A, Jonsson KB, Nilsson O, et al. Inflammatory cytokines regulate proliferation of cultured human osteoblasts. Acta Orthop Scand, 1997, 68(2): 91-96.

19 吴补领, 史俊南, 肖明振. SOD 盖髓术后牙髓组织免疫组化染色的观察. 牙体牙髓牙周病学杂志, 1998, 8(2): 97-99.

20 Mathiesen E B., Lindgren JU, Blomgren GG, et al. Corrosion of modular hip prostheses. J Bone Joint Surg (Br), 1991, 73: 569-575.

(收稿: 2000 12 18 编辑: 李为农)

• 学习园地 •

新鲜骨折与血糖的关系

王新民 尤杰 姜美荣

(西安市红十字会医院, 陕西 西安 710054)

创伤性骨折引起血糖尿糖急骤升高, 称创伤性糖尿病或应激性糖尿病。其防治尚未引起临床骨科医师普遍的重视, 现将我院近期 100 例新鲜骨折与血糖的关系, 报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 来源于我院病案室每日骨科出院病历。随机选择 2 周内新鲜骨折、X 线片证实骨折, 具有入院后空腹血糖值患者, 作为骨折组。随机选择本地区健康体检表, 具有空腹血糖值者, 作为对照组。

1.2 方法 分别统计两组性别年龄, 空腹血糖值、糖尿病史数据, 经卡方 χ^2 检验, 表明其临床意义。

2 结果

2.1 性别年龄 骨折组, 男 55 例, 女 45 例, 年龄 21~86 岁。对照组, 男 46 例, 女 54 例, 年龄 20~74 岁。表明两组之间无显著性差异($\chi^2=0.07\sim 1.60, P>0.05$)。

2.2 空腹血糖值 骨折组, $< 6.11\text{mmol/L}$ 75 例, $6.11\sim 7.8\text{mmol/L}$ 11 例, $> 7.8\text{mmol/L}$ 14 例。对照组, $< 6.11\text{mmol/L}$ 93 例, $6.11\sim 7.8\text{mmol/L}$ 3 例, $> 7.8\text{mmol/L}$ 4 例。表明骨折组较对照组血糖升高者多, 有非常显著差异($\chi^2=12.32, P<0.005$)。

2.3 糖尿病史 骨折组 9 例, 对照组 7 例。表明两组之间无显著性差异($\chi^2=0.26, P>0.05$)。

3 讨论

创伤性骨折引起的疼痛、出血及活动受限, 极易产生紧张、恐惧、悲观、忧虑等不良心理。在骨折愈合的整个过程中, 中枢神经系统, 特别是大脑皮质起着主要的调节作用。在最大应激后 1 小时, 稳定状态的血糖水平开始升高, 持续 5 小时以上^[1]。表现骨折组较对照组血糖升高者多, 有非常显著差异($\chi^2=12.32, P<0.005$)。此种高血糖症, 随着年龄增长而增加, 具有糖尿病史患者较为突出。血糖升高的原因, 一般认为是由于肾上腺髓质分泌的儿茶酚胺, 使肝糖原和肌糖原分解所致^[2]。结果高血糖症为主要器官和创面提供营养和能源, 诱发脂代谢障碍和负氮平衡, 骨组织受损是一种必然结果。主要表现在骨吸收增加, 骨形成减少与缓慢^[3]。肌肉消瘦、体重减轻、尿氮排出增加^[2]。一旦发生糖尿病并发症, 如感染、高渗性糖尿病昏迷, 骨折不仅不能早期治疗, 而且患者生命也受到威胁。为此提示, 加强骨折后心理治疗及血糖控制, 对骨组织有保护作用, 减少骨丢失, 促进骨痂生长。

参考文献

1 李春霖摘译. 急性心理应激减弱 IDDM 患者胰岛素敏感性. 中国糖尿病杂志, 1995, 3(1): 50.

2 陆裕朴, 胥少汀, 葛宝丰, 等. 实用骨科学. 人民军医出版社, 1993, 83.

3 张立苹, 黄雁翔, 张洁. 糖尿病与骨质疏松的探讨. 中国骨伤, 2000, 13(7): 413.

(收稿: 2000 12 11 修回: 2001 01 20 编辑: 李为农)

本刊声明

为适应我国信息化建设需要, 扩大作者学术交流渠道, 本刊所有稿件将一律纳入“万方数据—数字化期刊群”、《中国学术期刊(光盘版)》和“中国期刊网”。作者著作权使用费与本刊稿酬一次性给付。如作者不同意将文章编入该数据库, 请在投稿时声明, 本刊将做适当处理。
《中国骨伤》编辑部