

甲壳素-聚己内酯复合接骨板的实验研究

高招文 赵建宁 陆维举 张新华 朱虹 马恒辉
(南京军区南京总医院, 江苏 南京 210002)

【摘要】 目的 观察生物接骨板植入周围的组织对接骨板的反应。方法 实验组用甲壳素-聚己内酯复合材料制成的生物接骨板及螺钉, 包埋于 28 只兔右胫骨中段; 在 8 只兔的对照组中, 于相应部位植入金属钢板。实验组动物于术后 2、4、6、8、12、24、36 周处死, 其中 24、36 周组在处死前行 ECT 检查; 对照组于术后 4、8 周时分别处死, 处死前行 ECT 检查, 观察植入局部反应情况。所有实验动物均行病理切片观察局部组织的反应。结果 实验组组织学表现为术后 2 周有较明显的炎症反应, 4 周组更明显, 此后逐渐减弱, 24 及 36 周组炎性细胞未见; 各组均可观察到新生骨小梁。对照组炎症反应不明显, 未观察到新生骨小梁。ECT 显示放射性核素在生物接骨板周围明显浓集, 对照组未观察到同样现象。结论 生物接骨板在体内可引起较明显的无菌性炎症反应, 但随着时间的延长, 炎症反应逐渐减弱, 在 36 周时基本消失; 同时生物接骨板在体内可诱导成骨反应。

【关键词】 内固定; 甲壳素-聚己内酯接骨板; 材料试验

An experimental study of Chitin Polycaprolactone bone plate GAO Zhao-wen, ZHAO Jian-ning, LU Wei-ju, et al. Medicine College of Nanjing University (Jiangsu Nanjiang 210002)

【Abstract】 Objective To investigate the adjacent tissue reaction to the biological bone plate **Methods** In the experiment group, the bone plates and bolts, made of chitin & polycaprolactone, were embedded in the middle segment of the right tibia of rabbits. The follow-up periods were 2, 4, 6, and 12, 24, 36 weeks after operation. Before sacrifice of the animals at the 24, 36 weeks, ECT was carried out in order to observe the osteogenesis reaction. In the control group, the metallic bone plates and bolts were used. The follow-up times were 4 and 8 weeks. ECT was also done to observe the local tissue reaction to the bone plates. **Results** In the experimental group, histology showed remarkable inflammation two weeks after operation, and more severe by the 4 weeks, then lessened gradually. The inflammation reaction was not seen by the end of 36 weeks. Osteogenesis reaction could be observed showing newly grown bone trabeculae. In the control group, there was no osteogenesis reaction. From the ECT examination, it was observed that Radionuclide concentrated around the biological bone plate in the experimental group, but the same phenomena was not observed in the control group. **Conclusion** The biological bone plates and bolts would cause obviously sterile inflammatory reaction in some cases at earlier period, but it would decrease as time goes by. It could induce the osteogenesis reaction.

【Key words】 Internal fixator; Chitin Polycaprolactone bone plate; Materials testing

应用可吸收材料作为骨折的内固定物, 最大优点是可以避免二次手术取出内固定材料。1985 年 Rokkanen 教授首先报道了将这种技术应用于临床。经过多年的研究, 其组织相容性仍未得到很好的解决^[1]。本实验中采用的材料为甲壳素-聚己内酯复合材料, 是由甲壳素与聚己内酯复合而成。实验中通过将其植入动物体内, 观察其组织相容性和对骨组织反应等。

1 材料与方 法

1.1 生物接骨板及螺钉 由上海交通大学复合材料研究所研制, 其规格为: 螺钉: 直径 4mm, 长度 16mm, 齿距 1.75mm; 接骨板: 宽度 10mm, 长度 45mm, 厚度 2mm。

1.2 实验动物及分组 选择成熟新西兰白兔 36 只, 体重约

2.5~3.0kg, 雌雄不限, 随机分为实验组和对照组。实验组动物 28 只, 分成 2、4、6、8、12、24、36 周组, 每组 4 只; 对照组动物 8 只, 分为 4、8 周组, 每组 4 只; 上述的 2~36 周组分别表示处死时间。

1.3 实验方法 在麻醉条件下, 常规消毒, 手术显露右下肢胫骨。实验组, 将已消毒并称重的生物接骨板固定于所暴露的骨面上; 对照组, 用同样规格的金属钢板、螺钉代替生物接骨板及螺钉。术后均给予抗生素预防感染。术后动物不给予外固定。如期处死实验动物并取材。

1.4 观察指标 (1) 内眼观察术后局部组织反应情况; (2) 用 ECT 骨扫描观察实验组与对照组手术局部的骨代谢情况。(3) 组织学观察: 局部骨与软组织行病理切片, 光镜下观察组

织学情况。

2 结果

2.1 肉眼观察结果 实验组: 在术后早期, 部分实验动物接骨板植入局部发生肿胀、皮肤破溃等, 接骨板表面未见裂痕、虫蚀状缺损、断裂; 术后 6 周各组实验动物的切口基本已愈合; 6 周以后, 接骨板表面可见轻微裂痕、虫蚀状缺损、断裂等。在对照组, 术后手术局部愈合良好, 未见软组织包块, 亦未见溃疡等。

2.2 ECT 观察结果 实验组接骨板植入处的放射性核素明显浓集, 与健侧相比, 在延迟相(2hours)与血池相(10mins)放射性核素明显浓集; 对照组放射性核素较健侧稍有浓集, 但程度较实验组明显减少。

从各组实验动物的 ECT 图像放射性核素计数进行统计分析。采用自身对照(即每只实验动物在实验侧与健侧同样时间内同样面积的放射性核素计数进行比较)。观察结果(通过 SPSS 10.0 统计软件包进行统计分析)见表 1

表 1 实验组与对照组的放射性核素比较

项目	n	放射性核素	P 值	
血池相	实验组	4	2.61 ± 0.256	< 0.01
	对照组	4	1.42 ± 0.141	
延迟相	实验组	4	5.055 ± 0.217	< 0.01
	对照组	4	1.863 ± 0.442	

从以上结果可见, 不论是血池相或延迟相均表现为实验组的放射性核素聚集量高于金属对照组(有非常显著性差异)。

2.3 组织学结果 实验组: 术后早期光镜下可见植入处毛细血管充血, 有炎性肉芽组织形成, 组织中见较多的炎性细胞浸润, 在接骨板与骨膜接触表面可见少量新生骨小梁; 6~12 周, 植入处炎症反应减轻, 新生骨小梁较前有所增加; 在 24、36 周组, 光镜下未见炎性细胞, 有一层新生骨痂包绕生物接骨板。

对照组: 4 周组, 钢板植入处局部未见红、肿, 无炎性渗出物, 光镜下可见中等量的炎性细胞, 未观察到有新生骨小梁。8 周组, 钢板植入处局部未见红、肿, 无炎性渗出物, 光镜下未见炎性细胞, 未观察到新生骨小梁。

3 讨论

3.1 生物相容性 本实验中所使用的材料为甲壳素和聚己内酯。甲壳素在体内可降解吸收, 主要为解聚, 中间产物及终产物在体内不积累, 无免疫源性^[2,3]。有学者^[4]在系统的研究聚己内酯后, 认为其降解速度慢, 降解物析出少, 不会导致长期局部积聚而刺激局部组织产生炎症反应。理论上本实验中局部的非特异性炎性反应较小。在实验中观察到, 早期接骨板和螺钉周围的炎性反应比较明显。从外观来看, 在术后早期, 接骨板植入处发生肿胀、皮肤破溃; 术后 6 周各组实验动物的切口基本已愈合。组织学结果表现为: 在 4 周以前, 接骨板、螺钉周围有炎性反应存在。在 12 周接骨板、螺钉周围

的炎症反应明显减少, 在 24、36 周组标本的组织中未见炎性细胞。对于在实验组早期的炎性反应, 主要考虑为创伤引起, 因理论上金属钢板作为内固定物, 生物相容性较好, 而对照组在 4 周时可见到炎性细胞。实验组在 6 周时炎性细胞明显减少同样支持这一点。从这些资料来看, 本实验所用的生物接骨板材料具有较好的临床实用价值, 有望广泛用于临床。

3.2 对骨组织的反应 近年来有不少关于可吸收材料诱导成骨反应的报道。Hollinger 等^[5]在分析 50:50PLA 和 PGA 对骨愈合的影响时指出, 其在早期能刺激膜内成骨和软骨内成骨。Lu 等^[6]经过研究壳聚糖对大鼠膝关节的影响时发现, 壳聚糖能诱导关节软骨的生长。Hidaka 等^[7]在对壳聚糖膜进行组织病理和免疫组化研究时, 发现壳聚糖膜在植入大鼠颅骨内后的确能诱导成骨反应。Lekovic 等^[8]在研究聚合物性质的实验中, 观察到聚己内酯可以促进牙槽骨的再生。本实验通过对局部行组织病理切片显微镜观察, 显示: 在 2 周组局部可观察到新生骨小梁形成; 4、6 周组更明显, 但 8、12 周组的成骨反应未进一步增加, 提示这种可吸收生物材料能诱导成骨反应, 但主要表现在手术后的前几周。在 24、36 周观察到骨小梁无明显增加, 但更成熟。因此, 认为这种材料在植入体内与骨组织相接处可诱导成骨反应, 这种情况有利于骨折的愈合。

从本实验的放射性核素计数统计分析可见, 在血池相与延迟相, 生物接骨板植入处的放射性核素在局部软组织中高于金属钢板对照组, 有非常显著性差异, 提示该处的骨代谢明显活跃, 结合在该部位组织学切片观察到新生骨小梁, 考虑这一现象主要是由于产生较多的新生骨小梁所致。

参考文献

- 高招文, 赵建宁, 陆维举. 可吸收材料的研究现状. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(9): 907-911.
- Onishi H, Machida Y. Biodegradation and distribution of water soluble chitosan in mice. Biomaterials, 1999, 20(2): 175-82.
- Chung LY, Schmidt RJ, Hamlyn PF, et al. Biocompatibility of potential wound management products: fungal mycelia as a source of chitin/chitosan and their effect on the proliferation of human F1000 fibroblasts in culture. J Biomed Mater Res, 1994, 28(4): 463-9.
- 孙磊, 甘志华, 徐莘香, 等. 人工合成聚己内酯体内降解的研究. 中华实验外科杂志, 1999, 16(2): 169-170.
- Hollinger S, Battistore D. Biodegradable bone repair materials. Clin Orthop, 1986, 207-290.
- Lu JX., Prudhommeaux F, Meunier A, et al. Effects of chitosan on rat knee cartilages. Biomaterials, 1999, 20(20): 1937-44.
- Hidaka Y, Ito M, Mouri K, et al. Histopathological and immunohistochemical studies of membranes of deacetylated chitin derivatives implanted over rat calvaria. J Biomed Mater Res, 1999, 46(3): 418-23.
- Lekovic V, Klokkevold P P, Kenney E B, et al. Histologic evaluation of guided tissue regeneration using 4 barrier membranes: a comparative furcation study in dogs. J Periodontol, 1998, 69(1): 54-61.

(收稿: 2001-11-17 编辑: 李为农)