

表面脱钙骨基质明胶修复大块骨缺损的实验与临床研究

蔡贤华¹ 罗芝荣¹ 陈庄洪¹ 徐永年¹ 唐运章¹ 肖昌国² 刘曦明¹ 徐峰¹ 时宏富¹

(1. 广州军区武汉总医院骨科, 湖北 武汉 430070; 2. 武汉市蔡甸区中医院)

【摘要】 目的 探讨表面脱钙骨基质明胶修复大块骨缺损的疗效及相关问题。方法 将 32 只成年家兔随机分成 A、B 两组, 双侧桡骨制成 1 cm 骨缺损, 分别植入表面脱钙骨基质明胶(SDBMG)、全脱钙骨基质明胶(WDBMG)及 SDBMG、自体骨, 术后定期进行 X 线、组织学检查(A 组)及生物力学测定(B 组); 临床采用人 SDBMG 治疗大块骨缺损 31 例, 术后定期进行 X 线检查。结果 SDBMG 呈由表及里的“渐进”诱导成骨过程; SDBMG 的骨修复作用与自体骨相近, SDBMG 侧抗压强度与自体骨侧的差异无显著性意义; 临床随访示除 1 例因适应症选择不当而失败外, 其它 30 例均治愈。结论 SDBMG 具有良好的成骨作用和可靠的力学性能, 可作为自体骨理想的替代材料修复大块骨缺损, 但对活动期感染性骨缺损宜慎用。

【关键词】 骨基质; 骨移植; 修补手术, 外科

Experimental and clinical study on surface demineralized bone matrix gelatin for repairing of segmental defects of bone CAI Xianhua, LUO Zhirong, CHEN Zhuanghong, et al. Wuhan General Hospital of Guanzhou Command of PLA (Hubei Wuhan, 430070, China)

【Abstract】 Objective To study the efficacy and relative issues of surface demineralized bone matrix gelatin(SDBMG) for repairing of segmental defects of bone **Methods** 32 adult rabbits with 1 cm defects in both radius were randomly divided into Group A and Group B, in which SDBMG and wholly demineralized bone matrix gelatin (WDBMG), SDBMG and autograft were respectively implanted into the radius bilaterally. Radiographs and histological methods, radiographs and biomechanical test were respectively used to evaluate the postoperative results of the grafts periodically in Group A and Group B. Allogenic SDBMG was used clinically to fill the segmental defects of long bones in 32 cases and its efficacy was evaluated by radiographs in regular intervals. **Results** The osteo induction of SDBMG occurred gradually with itself from the surface to center and the effect of SDBMG's osteogenesis was almost the same as that of the autograft. There was no significant difference of the compressive strength between SDBMG and autograft. The results showed that bone union took place in 30 cases, failure happened in 1 case with bone abscess at follow-up. **Conclusion** With excellent osteogenesis and enough biomechanical strength, SDBMG has been proved to be a suitable alternative for autograft to repair the segmental defects. But one must be careful to use SDBMG into the bone defect during active infection.

【Key words】 Bone matrix; Bone transplantation; Revision, surgical

大块骨缺损的治疗是骨科面临的难题之一, 其疗效以自体骨移植为佳, 但因骨源不足, 临床应用受到限制, 寻找自体骨理想的替代材料一直是骨科努力的方向。全脱钙骨基质明胶(Wholly Demineralized Bone Matrix Gelatin, WDBMG)以其具有较强骨修复能力、制备简单而逐渐受到骨科界的青睐^[1,2], 但因缺乏支撑作用而不能单独修复大块骨缺损。表面脱钙骨基质明胶(Surface Demineralized Bone Matrix

Gelatin, SDBMG)虽可弥补其不足^[3], 但有关文献极少, 因此, 从 1991 年 1 月- 2001 年 5 月, 我们进行了表面脱钙骨基质明胶修复大块骨缺损的实验与临床研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 移植材料的制备 ①采用改良 Kakuchi 法及 Urist 法分别制备 1 cm 管型 SDBMG 及 WDBMG^[4,5]。②将术中截取的 1 cm 管型桡骨, 去掉骨髓

和骨膜,即作为植入对侧的自体骨。

1.2 分组与手术操作 随机将 32 只本地健康雄性成年家兔分为 A(12 只)、B(20 只)两组。消毒后,作双侧桡骨中上段 1 cm 标准骨缺损,左侧植入 SDBMG; A 组右侧植入 WDBMG, B 组右侧植入自体骨。

1.3 观察方法 ①X 线检查:术后 0、3、6、8、10 周,两组按同样的条件拍前肢侧位片。②组织学检查: A 组术后 3、6、8、10 周各随机处死动物 3 只,取材后常规切片,HE 染色,光学显微镜观察。③生物力学测定: B 组术后 3、6、8、10 周各随机处死动物 5 只,取出桡骨,用 MTS-810 力学系统测定其最大抗压强度,配对 *t* 检验进行统计学处理。

2 临床应用

2.1 人 SDBMG 的制备 收取健康人外伤截肢获得的长骨,去掉干骺端,将其制成所需的条、片或管状,制备人 SDBMG。除将每次脱脂时间改为 8 h 且根据骨块大小、脱钙时间改为 24~48 h 外,其它制备过程同 Kakiuchi 法^[3]。封装及消毒方法同前。使用前随机抽样作细菌培养,3 次阴性方可使用。

2.2 一般资料 本组 31 例,男 25 例,女 6 例;平均年龄 9 岁(4~20 岁);病变种类:骨纤维异样增殖症 11 例,骨巨细胞瘤及动脉瘤样骨囊肿各 6 例,骨囊肿 5 例,骨粘液样纤维瘤、骨脓肿及慢性骨髓炎各 1 例;部位:股骨颈 3 例,转子间 9 例,股骨髁部 4 例,胫骨平台及中、上段 9 例,肱骨中、上段 4 例,尺骨鹰嘴及上段 2 例;骨缺损大小:2.0 cm × 1.6 cm × 1.6 cm ~ 12.3 cm × 4.2 cm × 5.3 cm。

2.3 手术方法及术后处理 彻底刮除或清除病灶后,无菌条件下取出已消毒的 SDBMG,用生理盐水浸泡复原并钻孔后,纵行植入骨缺损,务必填满空腔。加用内固定 1 例,为股骨转子间病理性骨折;加自体骨移植 11 例。置引流条(管)7 例。石膏外固定 2~3 个月,术后常规抗感染,24~48 h 拔引流。

2.4 观察方法 ①伤口、体温变化情况;②术后 5 d 内复查血常规及免疫球蛋白;③于术后 3 d 内、14~21 d、1~2 个月、3 个月、6~24 个月及 36~48 个月分别拍 X 线片了解骨修复情况。

3 结果

3.1 实验结果

3.1.1 X 线检查 A 组术后 3~10 周,双侧骨密度影逐渐增高和(或)增大,骨缺损均修复,WDBMG 骨密度与正常骨类似,SDBMG 骨密度仍高于正常骨^[4,5]。B 组 SDBMG 与 A 组相似;自体骨术后 3

周,骨密度降低,6~8 周骨密度与正常骨类似,骨缺损断端逐渐达到基本连接,10 周与左侧类似。

3.1.2 组织学检查 ①WDBMG: 术后 3~10 周,依次由软骨、编织骨及板层骨充填骨缺损,有骨髓形成^[5];②SDBMG: 术后 3 周,其表面反应与 WDBMG 相似,从四周向中央发展;6 周,表面形成大片软骨及新生骨,中央的边缘出现 WDBMG 3 周时的变化;8~10 周,表面编织骨、板层骨形成,中央以编织骨为主,残存少量 SDBMG 片段^[5]。

3.1.3 力学检查 术后 3 周,因移植材料与桡骨连接疏松,故放弃测试;将术后 6~10 周动态测试 SDBMG 与自体骨侧抗压强度(N/mm³)进行配对 *t* 检验,结果均为 $P > 0.05$ ^[4]。

3.2 临床结果 ①30 例伤口无红肿,其中 29 例一期愈合,1 例因管型 SDBMG 过粗且患部原有广泛瘢痕形成,术后 SDBMG 部分外露,但无脓性分泌物,半年后修剪外露之 SDBMG 而伤口愈合;12 例术后间断发热($< 38.5^{\circ}\text{C}$),1 周后正常。1 例骨脓肿术后感染,取出 SDBMG 后,行闭式引流 2 周伤口愈合。②血常规及免疫球蛋白检查示 30 例正常(感染 1 例除外,下同)。③术后 3 d 内拍片示 SDBMG 充满骨缺损;14~21 d 未见明显变化;1~2 个月 SDBMG 密度下降,其表面及其与宿主骨之间出现絮状阴影;3 个月絮状影增加,骨融合趋向明显,SDBMG 密度接近宿主骨,但其轮廓可见;6 个月 19 例、8 个月 1 例、10 个月 3 例、12 个月 4 例、15 个月 1 例及 24 个月 2 例见高密度影完全充填骨缺损,骨融合完成,髓腔接近再通,SDBMG 模糊不清;36~48 个月,原骨缺损区骨结构基本正常。年龄越小,骨融合开始和完成的时间越早。1 例骨粘液样纤维瘤术后 6 个月示原骨缺损已被高密度影充填,但其远侧原正常骨质区出现囊性破坏,再次手术见 SDBMG 条已融合,刮除新生病灶,植入自体骨而愈。

4 讨论

4.1 SDBMG 成骨过程及生物力学性能 异体骨中的钙质既是保持其生物力学强度的主要因素,又可能是妨碍骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Protein, BMP)发挥作用的原因之一,因此,脱钙程度决定着骨基质的疗效及应用范围^[4]。SDBMG 与 WDBMG 一样,具有诱导成骨能力,本实验显示,两者成骨作用无明显差异,但其具体过程不同。SDBMG 植入后,呈由表及里的“渐进”成骨过程,使其始终具有良好的支撑能力^[4]。而 WDBMG 植入后,其

成骨呈内外“同步”的发展过程,在骨化前缺乏机械性能,故只能作为填充材料。

本组结果显示, SDBMG 侧抗压强度与同期植入的自体骨侧之差异无显著性意义,说明 SDBMG 具有可靠的机械性能; SDBMG 与自体骨修复骨缺损的能力相近,说明其骨修复能力可靠。X 线片显示 SDBMG 术后密度逐渐增高,自体骨则先降后升的现象表明, SDBMG 可根据皮质骨植入后先脱钙吸收后成骨的变化特点,使脱钙先部分在体外完成,植体内后,较快进入成骨阶段,提高了骨修复能力,同时也最大限度地保存自体骨的机械性能。

应当指出, SDBMG 吸收较 WDBMG 慢,其成熟骨板期的完成亦滞后,这可能与 SDBMG 植入后,中央部分需先脱钙后成骨的过程有关,但本组实验及临床均证实此现象的存在对骨缺损的修复及其功能恢复无明显负面影响。

4.2 SDBMG 的免疫原性 本研究证明了 SDBMG 具有良好的组织相容性,与其它报道相似,说明了其制备过程消除或明显降低了存在于自体骨骨基质和骨细胞中的抗原,亦可能与诱导活性表达所引起的内在免疫抑制有关^[2]。

4.3 SDBMG 的临床应用与大块骨缺损的修复 自体骨的理想替代材料应具备: ①良好的成骨能力; ②可靠的力学性能; ③良好的组织相容性; ④易于贮存、塑形。本组实验研究显示 SDBMG 具备上述条件,且其在结构和作用上较其它非自体材料更接近自体骨^[2,4],因此本组将 SDBMG 用于修复大块骨缺损。结果显示,除 1 例因适应症选择不当而失败外,其它 30 例均治愈,验证了实验结果,故 SDBMG 可作为自体骨较理想的替代材料用于修复大块骨缺损。

从本组病例来看, SDBMG 的主要适应症为良性骨肿瘤及肿瘤样骨病所致的骨缺损,尤其是长骨大块骨缺损的修复; 儿童骨缺损患者,可首选此方法治

疗; 其它原因所致的骨缺损(如外伤性或先天性等)及骨不连也可选用 SDBMG 移植; 但对骨脓肿等活动期感染性骨缺损,宜慎用。总之, SDBMG 在骨缺损,尤其在负重区大块骨缺损的修复中,具有良好的应用前景。值得注意的是,本组显示人 SDBMG 的成骨作用较动物差,其原因可能与人骨中 BMP 含量较低、人骨对 BMP 的反应较差有关,年龄越大,这种现象可能越明显。

4.4 使用 SDBMG 的注意事项 ①使用前,用生理盐水浸泡 SDBMG,使其膨胀、复原,以利于骨缺损的充填; ②应在体积较大的 SDBMG 上钻孔,以利于不同层面的 SDBMG 均能获得良好的内环境,有利于新骨的形成; ③管型 SDBMG 直径不宜过大,以与宿主骨直径相等或略小为宜; ④对病理性骨折或骨缺损较大者,酌情选用内固定或加自体骨移植。

4.5 SDBMG 与 BMP BMP 成骨作用强于骨基质明胶,但该蛋白含量甚微(1 mg/kg 湿骨),制备工艺复杂,需低温保存,且在大块骨缺损的修复中,尚未解决载体问题^[6]。而骨基质明胶为 BMP 的中间产品,制备简单,易保存和塑形, SDBMG 更具可靠的力学性能,因此 SDBMG 是一种实用性很强的、易推广的移植材料。

参考文献

- 1 白伦浩, 张云歧, 王海义, 等. 同种自体骨基质明胶在椎体间融合术中的实验研究. 中国修复重建外科杂志, 2000, 14(1): 49-51.
- 2 孙磊, 梁哲, 王利群, 等. 不同处理的同种自体骨对体外淋巴细胞增殖的影响. 中华骨科杂志, 1998, 18(1): 30-32.
- 3 Kakiuchi M, One K. The relative clinical efficacy of surface decalcified and wholly decalcified bone alloimplants. Int Orthop, 1987, 11: 89-94.
- 4 蔡贤华, 罗芝荣, 徐永年, 等. 表面脱钙骨基质明胶修复节段性骨缺损的实验力学研究. 中华实验外科杂志, 1995, 12(4): 219-220.
- 5 蔡贤华, 罗芝荣, 陈庄洪, 等. 表面脱钙骨与全脱钙骨基质明胶成骨过程的比较研究. 中国中医骨伤科杂志, 1997, 5(2): 7-9.
- 6 赵廷宝, 范清宇, 郭照江. 骨形成蛋白在骨缺损修复中的矛盾与克服. 医学与哲学, 2000, 21(8): 38-39.

(收稿: 2002-04-20 编辑: 李为农)

中国中医研究院望京医院骨伤科进修招生通知

中国中医研究院望京医院(中国中医研究院骨伤科研究所)为国家中医药管理局批准的全国中医骨伤专科医疗中心, 全院共有骨伤科床位近 300 张, 开设创伤、脊柱、骨关节、矫形及推拿等专科; 骨伤科高级专业技术职称人员 40 余名, 其中博士生导师 8 名, 硕士生导师 15 名, 具有雄厚的骨伤科临床、教学与科研能力, 是全国中医骨伤科培训基地。我院骨伤科每年招收两期进修生, 每期半年或一年, 每周均有专科或知名专家授课。欢迎全国各地中医骨伤科医师来我院进修学习。

地址: 北京市朝阳区花家地街中国中医研究院望京医院 医务处
邮编: 100102 电话: (010) 64721263 传真: (010) 64725425 联系人: 苏霖