

bBMP-胶原-珊瑚复合人工骨修复股骨头骨缺损的生物力学研究

徐小良* 王坤正 杨增华 牒军 党晓谦 阎宏伟 李旭东 张开放 陈君长
(西安医科大学第二附属医院, 陕西 西安 710004)

【摘要】 目的 研究用 bBMP 胶原-珊瑚复合人工骨修复股骨头骨缺损的生物力学变化。方法 建立狗双侧股骨头内骨缺损模型, 4 周后分为 5 组: 复合人工骨组、肌骨瓣组、单纯珊瑚组、对照组、正常组。植入后 16 周行病理学检查及生物力学测定。结果 人工骨组的骨缺损消失或显著变小, 与对照组相比有显著性差异。人工骨组软骨下骨的抗压强度及弹性模量较对照组及正常组低。结论 复合人工骨有较强的修复股骨头骨缺损的能力, 但不能改善软骨下骨的生物力学性能。

【关键词】 股骨头坏死 骨质再生 生物力学 植入物, 人工

A biomechanical study of bBMP collagen coral composited bone substitute for the treatment of canine bone defect of the femoral head XU Xiaoliang, WANG Kunzheng, YANG Zenghua, et al. The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University (Shanxi Xi'an, 710004)

【Abstract】 Objective To study the biomechanical changes of bBMP collagen coral composited bone substitute for the treatment of canine bone defect of the femoral head. **Methods** Canine bone defect of bilateral femoral head was established. After 4 weeks, they were divided into 5 groups: I. composited bone substitute group; II. Muscle pedicle bone group; III. simple coral group; IV. control group; V. normal group. Pathological and biomechanical changes of femoral head were studied at 16 weeks after treatment. **Results** Compared with control group, the bone defect of group I was much smaller. The maximum stress and modulus of elasticity of subchondral bone of group I were lower than that of group V and group IV. **Conclusion** The composited bone substitute possesses a superior property for repairing bone defect of femoral head, but it is unable to improve the biomechanical property of subchondral bone of femoral head.

【Key Words】 Femur head necrosis Osteosis Biomechanics Implants, artificial

成人股骨头缺血性坏死 (ANFH) 的治疗, 仍是目前骨科的一大难题。本文旨在探索用人工骨治疗 ANFH 的新领域。

1 材料及方法

1.1 复合人工骨的制备

1.1.1 bBMP 及骨胶原提取 bBMP 按 Urist 法^[1]从小牛皮质骨中提取。骨胶原为提取 bBMP 时的副产品, 透析后冻干备用。

1.1.2 珊瑚处理 采自海南三亚的天然滨珊瑚, 加工成 10mm × 8mm 大小, 圆柱状。洗涤法参照文献^[2]。

1.1.3 复合人工骨制备 bBMP 骨胶原-珊瑚人工骨参照文献^[2]的方法复合。每颗人工骨含 bBMP 10mg, 骨胶原 50mg。

1.2 股骨头骨缺损模型的建立 健康杂种狗 19 条, 系一级动物, 体重 11.4~20.0kg。5 条为正常组。14 条采用双侧髌外侧切口, 在股骨头颈交界处钻洞至头内, 直径 1.0cm, 深

1.5cm, 以 95% 酒精灌注 30 分钟。

1.3 分组与骨缺损的治疗 4 周后, 随机分 5 组: ①复合人工骨组, 5 条 (右侧); ②肌骨瓣组, 5 条 (右侧); ③单纯珊瑚组, 4 条 (左侧); ④对照组, 为以上各组不治疗的对侧腿, 14 条; ⑤正常组, 5 条 10 侧。各治疗组取原手术切口, 刮除囊腔内组织及周围硬化带, 分别植入复合人工骨、臀中肌大转子骨瓣或单纯珊瑚。

1.4 观察内容及方法

1.4.1 病理标本观察 植入后 16 周全部处死, 观察股骨头外形及冠状剖面结构, 测量囊腔大小。取前半部分作脱钙骨切片, HE 染色。

1.4.2 生物力学测定 取股骨头后半部分, 在精密仪表床上取囊腔壁处圆柱形垂直松质骨块及受力区软骨下骨块 (带关节软骨), 密封 -30℃ 保存。游标卡尺测得松质骨块高 5.354 ± 0.207mm, 软骨下骨块高 3.875 ± 0.170mm, 外径均为 5.20 ± 0.02mm。用英国 Instron 1122 万能试验机测定, 加载速度为 5mm/min, 变形测量精度 0.005mm, 载荷测量精度 1N。软骨下骨块采用点压技术^[3], 压头外径 2.54mm, 软骨面朝上。在应力应变曲线上计量其抗压强度及弹性模量。

* 现在上海第九人民医院骨科攻读博士学位。

作者简介: 徐小良 (1968-), 男, 浙江衢县人, 博士, 助理讲师, 主要从事腕关节病与组织工程学研究, 曾获浙江省解剖标本竞赛二等奖, 衢州市十佳青年教师及优秀青年岗位能手。

抗压强度计算公式: $P_{max} = P/A$ 。P 为加载后出现第一个波峰时的压力, A 为骨块初始截面积, 采用点压时 P 为压穿软骨下骨时的压力, A 为压头截面积。弹性模量计算公式: $E = \Delta P/A \cdot L/\Delta L$, 于曲线上量出初始部分线性度较好的弹性区应力变量 ΔP 及对应应变变量 ΔL , L 为骨块初始高度, A 的意义同前。

1.5 统计学处理 各治疗组与对照组间行配对设计差值均数与 0 比较的 t 检验, 各組间行多个样本均数两两比较的 q 检验。

2 结果

2.1 病理标本观察 ①人工骨组: 无髌关节脱位。原骨缺损 5 侧中 3 侧完全消失, 内有板层状或编织状骨小梁生长, 人工骨已吸收, 无硬化带形成, 软骨下骨无塌陷。5 侧中 1 侧关节软骨面磨损, 其余关节软骨面光滑(图 1、4)。②肌骨瓣组: 原骨缺损基本消失。5 侧中 2 侧发生脱位, 脱位的股骨头软骨下骨塌陷, 关节软骨坏死。③单纯珊瑚组: 4 侧中 1 侧发生脱位, 囊腔部分残留, 软骨下骨塌陷, 软骨面不平整。④对照组:

14 侧中 4 侧发生脱位。未脱位者, 均有囊腔残留, 可见硬化带, 腔内为纤维组织或稀疏的骨小梁及富含脂肪的骨髓; 软骨下骨无塌陷(图 2、5); 10 侧中 3 侧关节软骨粗糙磨损。脱位者软骨下骨变薄并塌陷, 关节软骨坏死、纤维增生及囊性变(图 3、6)。各组股骨头的囊腔大小见表 1。

表 1 股骨头骨缺损治疗后各组囊腔大小(cm^2)

分组	n	治疗侧($\bar{x} \pm s$)	对照侧($\bar{x} \pm s$)
人工骨组	5	0.116 ± 0.165*	0.834 ± 0.063
肌骨瓣组	5	0.390 ± 0.149*	0.608 ± 0.228
单纯珊瑚组	4	0.684 ± 0.170	0.841 ± 0.134

注: 各组治疗侧与对照侧比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。人工骨组与单纯珊瑚组比较 $P < 0.05$

2.2 生物力学测定 结果示人工骨组囊腔壁松质骨的抗压强度较对照组低, 与正常组无显著性差异; 人工骨组软骨下骨的抗压强度及弹性模量较对照组及正常组低。各组松质骨及软骨下骨的生物力学变化见表 2、表 3。

表 2 股骨头骨缺损治疗后各组松质骨生物力学变化

分组	n	抗压强度(MPa)		弹性模量(MPa)	
		治疗侧($\bar{x} \pm s$)	对照侧($\bar{x} \pm s$)	治疗侧($\bar{x} \pm s$)	对照侧($\bar{x} \pm s$)
人工骨组	5	23.45 ± 8.98*	40.55 ± 12.10	259.99 ± 99.27	384.06 ± 177.38 [△]
肌骨瓣组	5	34.60 ± 23.62	20.02 ± 18.01	322.91 ± 194.24	228.93 ± 77.71
单纯珊瑚组	4	20.43 ± 16.09*	39.67 ± 12.90	195.88 ± 117.90	340.45 ± 133.21
正常组	5	24.21 ± 14.61	25.29 ± 15.57	178.63 ± 55.18	174.93 ± 58.11

注: 该组治疗侧与同组对照侧比较* $P < 0.05$ 。人工骨组对照侧与正常组比较[△] $P < 0.05$

表 3 股骨头骨缺损治疗后各组软骨下骨的生物力学变化

分组	n	抗压强度(MPa)		弹性模量(MPa)	
		治疗侧($\bar{x} \pm s$)	对照侧($\bar{x} \pm s$)	治疗侧($\bar{x} \pm s$)	对照侧($\bar{x} \pm s$)
人工骨组	5	142.17 ± 39.88*	209.06 ± 33.18	785.69 ± 348.67*	1286.02 ± 178.22
肌骨瓣组	5	91.38 ± 76.03	82.23 ± 82.46 [△]	833.71 ± 813.06	363.21 ± 497.96 [△]
单纯珊瑚组	4	124.56 ± 59.09*	198.65 ± 32.97	695.88 ± 287.90*	1140.45 ± 233.21
正常组	5	219.76 ± 75.18	212.52 ± 70.14	1568.80 ± 656.50	1553.20 ± 662.67

注: 该组治疗侧与同组对照侧比较* $P < 0.05$ 。肌骨瓣组对照侧与正常组比较[△] $P < 0.05$

3 讨论

3.1 复合人工骨的成骨作用及机理 天然珊瑚的成分 99% 为碳酸钙, 孔隙率约 36.5%, 具有良好的生物相容性、生物降解性和骨传导性, 并有一定的抗压强度(18.4MPa), 是 bBMP 的良好载体^[2]。bBMP 是部分纯化的酸性多肽, 能诱导未分化的间充质细胞分化为成软骨细胞及成骨细胞, 从而诱导骨的形成。骨胶原易与 bBMP 结合, 且利于羟基磷灰石的局部沉积, 故 bBMP 骨胶原珊瑚人工骨具有良好而持久的骨传导及骨诱导作用。Sciadini 等^[4]用 bBMP 珊瑚人工骨修复犬节段性桡骨缺损取得良好效果。本研究对股骨头骨缺损用复合人工骨修复, 发现其骨缺损的大小与对照组有显著性差异, 说明其有较强的修复骨缺损的作用, 可试用于 ANFH 的刮去死骨后骨缺损的修复。

3.2 复合人工骨治疗 ANFH 的缺陷 本研究显示人工骨组软骨下骨的抗压强度及弹性模量较对照组及正常组低, 说明

其不能改善股骨头软骨下骨的生物力学性能。原因可能与其不能改善股骨头血供有关, 髋部多次手术亦可损害其血供。故在用此复合人工骨治疗 ANFH 时, 应同时采用改善股骨头血供的措施。

3.3 股骨头骨缺损模型的生物力学改变 肌骨瓣组的对照侧软骨下骨的生物力学强度降低, 与其 5 例中 3 例股骨头脱位有关。股骨头脱位者, 血管受损致血供障碍, 关节软骨失去滑液的营养而坏死, 软骨下骨板变薄, 致生物力学强度下降, 股骨头塌陷。股骨头塌陷与软骨下骨的生物力学强度密切相关。人工骨组的对照侧(未脱位)松质骨的生物力学特性高于正常组, 与其硬化带坚硬, 弹性下降有关。Young 等^[5]发现股骨头坏死塌陷并发生骨关节炎的坏死区抗压强度升高, 认为与继发性骨性关节炎的发生有关。囊壁硬化带形成是种代偿反应, 为局部应力增加所致, 但硬化带形成可产生应力遮挡, 不利于囊腔闭合。如行囊腔内移植骨支撑, 硬化带可逐渐消

失。故治疗 ANFH 行髓芯减压后用移植物支撑有利于骨缺损的闭合,并防止塌陷。

(本文图 1~ 6 见插页 4)

参考文献

[1] Urist MR, Huo YK, Brownell AG, et al. Purification of bovine bone morphogenetic protein by hydroxyapatite chromatography. Proc Natl Acad Sci USA, 1984, 81(3): 371-375.

[2] 张森林, 毛天球, 王会信, 等. rhBMP-2 珊瑚复合人工骨修复骨缺损的生物力学研究. 华西口腔医学杂志, 1997, 16(3): 203-205.

[3] 王金熙, 董天华, 陈贤志, 等. 实验性股骨头缺血性坏死修复过程的生物力学研究. 中华外科杂志, 1993, 31(6): 374-377.

[4] Sciadini MF, Dawson JM, Johnson KD. Evaluation of bovine derived bone protein with a natural coral carrier as a bone graft substitute in a canine segmental defect model. J Orthop Res, 1997, 15(6): 844-857.

[5] Young Min Kim, Sang Hoon Lee, Francis Young In Lee, et al. Morphologic and biomechanical study of avascular necrosis of the femoral head. Orthopedics, 1991, 14(10): 1111-1116.

(收稿: 1999 09 22 修回: 2000 01 12 编辑: 房世源)

• 读者 • 作者 • 编者 •

“碱化药液骶管注射治疗腰椎间盘突出症”一文的一点质疑——答胡立勇医师

胡军 郑满红

(凤冈县医院骨科, 贵州 凤冈 564200)

读过胡立勇医师的提问,深感问好,即“碱化药液注射到腰椎管内,5%碳酸氢钠的量 10ml,碳酸氢钠的药作用会不会引发马尾神经的刺激症状,会不会导致下肢的感觉及运动障碍和大小便失禁的现象?”问题予以答复,还望指教。

关于胡立勇医师提出的上述问题,我们复习解剖:①硬膜外腔介于硬膜囊与椎管壁之间,上至枕骨大孔,下至骶管裂孔。②硬膜囊下端终止于 S₂ 水平, S₂ 的骨质标志髂后上嵴连线。③脊髓尖端下延成一细丝(即终丝),长约 20cm,上段 15cm 在蛛网膜下腔中,为内终丝,主要由软膜延成;下段 5cm 穿出硬膜囊,止于尾骨,为外终丝,表面有硬膜延成。我们在

进行骶管穿刺时,所用穿刺针为普通 9 号注射针,长度为 4.5cm,深度不会达到 S₂ 水平,穿刺成功后反复回抽 2~ 3 次,无脑脊液(即未穿破硬膜囊下端而进入蛛网膜下腔中)及血液时才能行骶管封闭治疗。碱化药液 pH 值为 7.3,与脑脊液 pH 值为 7.4,仅相差 0.1,均为弱碱性。因此,采用碱化药液骶管封闭治疗时不会引发马尾神经(即内终丝及外终丝)的刺激症状,也不会导致下肢的感觉及运动障碍和大小便失禁。我们从 1991 年至今采用该法治疗腰椎间盘突出症和部分腰椎管狭窄症 300 例次,经临床观察和随访及近来一些作者的临床报道,均未出现上述不良刺激症状及并发症的报告。

(收稿: 2000 09 30)

* * * * *

问:我是一名乡村骨伤科医生,也是《中国骨伤》的老订户。……应用碱化药液椎管内注射治疗腰椎间盘突出症,在《中国骨伤》杂志中见过几篇报导,如 1996 年第 9 卷第 1 期 26 页郑满红、胡军等医师报导的“碱化药液骶管注射治疗腰椎间盘突出症”……。混合液均用 5% 碳酸氢钠注射液为 5ml、10ml。在此我请教一个问题:混合液注射到腰椎管内,碳酸氢钠的含量仅为 3ml,碳酸氢钠的药物作用会不会引发马尾神经的刺

激症状,会不会导致下肢的感觉及运动障碍和大小便失禁的现象。请在百忙之中抽点时间回信给以解答。

谢谢!

山东淄博市张店区南定镇夏庄卫生所(255068)
乡村医生 胡立勇
2000 年 4 月 12 号

* * * * *

点评(中国中医研究院望京医院 100700 支满霞主任医师)
碱化局麻药后,其药液中的非离子比例增加,药液的脂溶性提高,穿透神经膜、细胞膜、毛细血管的能力增强。并易穿透血脑屏障,使血液及脑中的局麻药的浓度增高,毒性增大。老年人蛛网膜绒毛突入,硬膜外通透性增加,即使是小剂量的局麻药也可出现运动神经阻滞,因此老年患者用药量要小。碱化药液其 pH 值较高,硬膜外腔或骶管内注射可减轻 H⁺ 对局部神经根的刺激。同时使局麻药作用潜伏期缩短,作用时间延长,镇痛效果进一步增强,有效地阻断了疼痛的恶性循环,使症状迅速缓解。碱化药液的 pH 应接近生理水平,以控

制在 pH7.0~ 7.4 为宜。局麻药的效能并非与 pH 值的提高成正比。随着 pH 值的升高,麻药的离解度将逐渐减少,麻药效能降低甚至消失。应用康宁克通时不要与碳酸氢钠配伍,可出现悬浮液沉淀不易吸收。配制的药液如发生混浊或沉淀最好不要使用。硬膜外腔治疗应由技术熟练医师进行操作,硬膜外腔穿刺成功后,要多次试验确认在硬膜外腔才能注药。如不慎误入蛛网膜下腔,应放弃本次治疗,以免发生全脊髓麻醉、蛛网膜炎、头痛以及神经根刺激症状。

(编辑: 连智华)

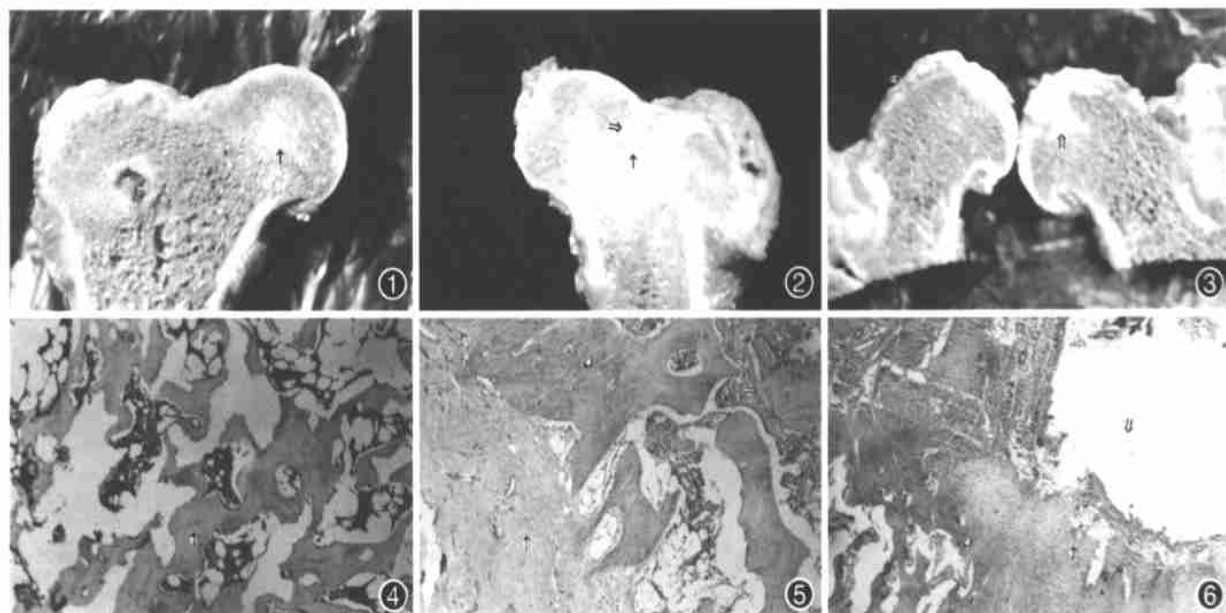


图1人工骨组剖面,骨缺损消失,珊瑚已吸收(↑)。图2对照组未脱位者剖面,原骨缺损未闭合,囊腔(↑)及周围硬化带(⇨)形成。图3对照组脱位者剖面,关节软骨(→)坏死不平整,软骨下有囊性变(⇨)。图4人工骨组,原骨缺损区有大量新生骨小梁形成(↑),HE×40。图5对照组未脱位者,囊腔内有纤维组织(↑)及坏死骨小梁(⇨),周围硬化带形成(↓),HE×40。图6对照组脱位者,关节软骨(↑)变性坏死,囊性变(⇨),软骨下骨(↓)变薄,HE×40