

## · 临床研究 ·

## 纳米磷酸钙陶瓷人工骨的临床应用研究

孙勇<sup>1</sup>, 肖建德<sup>2</sup>, 熊建义<sup>2</sup>, 刘健全<sup>2</sup>

(1. 洛阳正骨医院骨科, 河南 洛阳 471002; 2. 深圳市第二人民医院骨科)

**【摘要】** 目的: 探讨纳米磷酸钙陶瓷人工骨移植治疗骨缺损的安全性和临床效果。方法: 2005 年 3 月至 2007 年 11 月应用纳米陶瓷人工骨治疗四肢骨缺损病例 32 例(人工骨组), 男 19 例, 女 13 例; 年龄 17~63 岁, 平均 31.4 岁。同期骨折内固定患者 36 例(内固定组), 男 21 例, 女 15 例; 年龄 16~65 岁, 平均 32.6 岁。两组患者于术后第 1、2 周及第 1、3、6 个月检测外周静脉血中 Ca、P、B-ALP、IgG、IgA、IgM、CIC、C3、SL-2R 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 的比值。并随访用 Enneking 标准评价肢体功能。结果: 两组患者伤口术后均顺利愈合, 各项免疫学检查无明显差异( $P>0.05$ ), 均未引起血清中钙和磷的明显增高, 术后两组 B-ALP 均升高, 3~6 个月后内固定组恢复至正常水平, 人工骨组仍维持较高水平。随访 9~24 个月, 平均 15 个月, 两组患者均获得了较好的肢体功能, Enneking 评价无明显差异( $P>0.05$ )。结论: 所用纳米陶瓷人工骨无免疫原性, 未引起排斥反应, 不影响血液中钙、磷水平, 并有一定的成骨活性, 临床用以修复腔隙性骨缺损效果肯定。

**【关键词】** 骨折, 不愈合; 骨移植; 骨代用品; 外科手术

**Clinical study of nanometer calcium phosphate ceramic artificial bone** SUN Yong\*, XIAO Jian-de, XIONG Jian-yi, LIU Jian-quan. \*Department of Orthopaedics, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital, Luoyang 471002, Henan, China

**ABSTRACT Objective:** To study the clinical effects and security of nanometer ceramics artificial bone transplantation to treat the bone defect. **Methods:** From March 2005 to November 2007, 32 patients (artificial bone group) with extremity bone defects applied nanometer ceramics artificial bone transplantations, included 19 males and 13 females, aged from 17 to 63 years old (averaged 31.4 years). The other 36 patients (internal fixation group) with extremity bone defects were treated by the internal fixation in the same period, included 21 males and 15 females, aged from 16 to 65 years old (averaged 32.6 years). Ca, P, B-ALP, IgG, IgA, IgM, CIC, C3, SL-2R and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in the peripheral venous blood were measured in the 1st and 2th week and 1st, 3th, 6th month after operation. All patients were followed up and the limb function was evaluated according to Enneking standard. **Results:** The wounds of all patients smoothly healed after operation. Every immunological indicators had no significant difference between two groups. Serum calcium and phosphorus content did not significantly increased. Serum B-ALP of all patients were increased after operation, fell to normal levels in the internal fixation group, but remained at a relatively high level in the artificial bone group. All patients were followed-up for from 9 to 24 months (averaged 15 months). All patients get the excellent physical function. **Conclusion:** The artificial bone has no immunogenicity, no rejection, does not affect the blood calcium and phosphorus content, and has higher osteogenic activity. It is affirmed that nanometer ceramics artificial bone is used to treat the smaller bone defect on clinical.

**Key words** Fractures, ununited; Bone transplantation; Bone substitutes; Surgical procedures, operative

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2009, 22(11):819-821 www.zggszz.com

迄今为止临床上骨缺损的修复仍未得到有效地解决, 人们尝试过很多方法, 但均存在一定的问题和缺陷, 如自体骨移植存在来源有限, 易对机体产生新的创伤; 异体骨移植存在免疫排斥反应, 影响治疗效果。本研究应用纳米磷酸钙陶瓷人工骨在经过一系列动物实验研究后于 2005 年 3 月开始应用于临床, 至 2007 年 11 月, 已应用了 32 例, 与同期骨折内固定患者 36 例相对照, 并经过 9~24 个月随访, 取得了满意的效果。

## 1 材料与方法

**1.1 一般资料** 纳米磷酸钙陶瓷人工骨治疗组共 32 例, 男 19 例, 女 13 例; 年龄 17~63 岁, 平均 31.4 岁。外伤后骨缺损 18 例, 其中高能量伤导致粉碎性骨折后骨缺损 7 例, 压缩性

骨折复位后骨缺损 11 例; 良性肿瘤骨缺损 14 例。骨缺损部位: 其中股骨 3 例, 胫骨 5 例, 肱骨 3 例, 桡骨 3 例, 指骨 6 例, 跟骨 12 例。骨缺损 2~8 cm。人工骨的来源: 纳米陶瓷人工骨由湖南共创生物有限公司提供及消毒(注册产品证号: 国食药监械(准)字 2005 第 3460610 号)。同期骨折内固定组 36 例, 其中男 21 例, 女 15 例; 年龄 16~65 岁, 平均 32.6 岁; 骨折的原因: 外伤性骨折 24 例, 其中高能伤导致粉碎性骨折 10 例; 病理性骨折 12 例; 骨折的类型: 新鲜骨折 19 例, 陈旧性骨折 17 例; 骨折的部位: 其中股骨 6 例, 胫骨 4 例, 肱骨 6 例, 桡骨 5 例, 指骨 8 例, 跟骨 7 例。经统计比较( $\chi^2$  检验), 两组一般资料差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 人工骨组 术中先将骨折复位,固定后再往缺损处填充人工骨;或在刮除肿瘤后再往缺损处填充人工骨。人工骨周围最好有自体的骨骼或骨膜包绕,并以软组织与皮肤分隔。

1.2.2 内固定组 根据不同的骨折类型采用相应的传统内固定手术方法。

1.3 术后处理 两组患者术后处理相似,均术后常规伤口换药。对于肱骨近端骨折患者,采用上肢外展架辅助固定 3 周,保持患肢处于外展中立位。肱骨干和桡骨干骨折患者,术后应用三角巾悬吊 3 周。下肢骨折患者,术后石膏托外固定 3 周,然后扶拐不负重活动。

1.4 观察项目和方法 分别于术后第 1、2 周及第 1、3、6 个月抽取外周静脉血检测血液中 Ca、P、B-ALP (骨型碱性磷酸酶)、IgG、IgA、IgM、CIC(循环免疫复合物)、C3、SL-2R(可溶性白细胞介素 2 受体)及 CD4+/CD8+ 的比值。其中 IgG、IgA、IgM、CIC 应用沉淀法测定,CD4+/CD8+ 应用花环法测定,SL-2R 应用 ELISA 试验测定,B-ALP 用斑点酶免分析法。

1.5 术后肢体功能评价标准 在随访的终末期分别采用 Enneking 等<sup>[1]</sup>标准进行功能评价,即从主动活动、疼痛、稳定性或畸形、肌肉的力量、生活能力和有无并发症等 6 个方面进行评价,每项 5 分,总分 30 分。

1.6 统计方法 收集各检测指标数据,运用 SPSS 11.0 版本统计软件包进行数据统计处理:对数据作方差分析及 SNK-q

检验作多个样本均数间统计学分析比较, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况 两组均经过 9~24 个月的随访,平均 15 个月。随访内容包括复查 X 线片和指导患者功能康复。两组术后无一例发生伤口感染,其中人工骨组有 2 例伤口有渗液,经换药后伤口在 20 d 内愈合。

2.2 免疫学指标检测结果 见表 1。

上述数据经统计学分析后表明,该人工骨植入后半年内不同时期检测人体细胞免疫和体液免疫水平未见明显升高,并与同期因骨折行内固定的患者比较,差异无统计学意义 (P>0.05)。统计资料表明纳米陶瓷人工骨在术后半年内未引起免疫排斥反应。

2.3 术后骨代谢情况结果 见表 2。

上述数据经统计分析后表明,血清内钙和磷的水平在术后半年内未见明显升高,两组比较差异无统计学意义 (P>0.05)。人工骨组和对照组均在术后 1 个月内 B-ALP 的水平持续上升,并在 1 个月时达到高峰后缓慢下降,在 3~6 个月时人工骨组仍维持在较高水平,而对照组已下降到正常水平 (P<0.01)。说明人工骨组和对照组在术后骨代谢即明显增强,并于 1 个月时达到高峰,在 3 个月时对照组的骨代谢基本恢复正常,而人工骨组在 6 个月时还维持在较高的水平。

2.4 术后功能评价 两组术后无一例发生感染和再骨折,且

表 1 术后临床免疫学指标 (x±s)

Tab.1 Comparison of clinical immunology indexes after operation (x±s)

组别	时间	CD4+/CD8+	C3(g/L)	IgG( g/L)	IgA ( g/L)	IgM ( g/L)	CIC (mg/L)	SI-2R( U/L)
人工骨组								
	1 周	1.67±0.24	0.71±0.31	13.89±2.72	2.06±0.81	1.81±0.67	5.93±1.68	88.75±16.20
	2 周	1.72±0.31	0.76±0.36	13.05±2.79	1.80±0.53	1.71±0.63	5.43±1.58	88.75±16.20
	1 个月	1.59±0.32	0.74±0.35	13.01±2.94	1.78±0.60	1.73±0.64	5.43±1.56	71.51±21.75
	3 个月	1.56±0.22	0.65±0.19	13.76±2.38	1.98±0.71	1.83±0.71	5.79±1.61	72.65±20.54
	6 个月	1.53±0.19	0.57±0.16	13.26±2.18	1.76±0.70	1.66±0.59	5.29±1.31	62.65±18.54
内固定组								
	1 周	1.58±0.32	0.64±0.25	13.71±3.51	1.97±1.00	1.79±0.57	5.77±1.57	84.51±20.35
	2 周	1.64±0.33	0.68±0.27	12.40±3.01	1.79±0.43	1.69±0.52	5.36±1.58	85.32±20.35
	1 个月	1.61±0.39	0.73±0.29	12.26±2.25	1.86±0.46	1.63±0.44	5.38±1.48	67.87±19.96
	3 个月	1.68±0.41	0.66±0.25	13.82±3.41	2.05±0.97	1.78±0.54	5.74±1.52	69.39±20.37
	6 个月	1.56±0.31	0.56±0.23	13.32±3.06	1.85±0.91	1.59±0.36	5.11±1.12	59.23±16.97

表 2 术后骨代谢情况 (x±s)

Tab.2 Comparison of bone metabolism (x±s)

时间	钙 (mmol/L)		磷 (mmol/L)		B-ALP(U/L)	
	人工骨组	内固定组	人工骨组	内固定组	人工骨组	内固定组
1 周	2.310±0.116	2.270±0.123	1.130±0.125	0.990±0.102	82.58±13.62	65.30±11.67
2 周	2.320±0.120	2.160±0.113	1.260±0.136	1.080±0.127	113.01±14.94	122.40±23.01
1 月	2.290±0.132	2.110±0.129	1.740±0.135	0.930±1.129	123.05±12.79	132.26±12.25
3 月	2.130±0.212	1.980±0.141	0.990±0.119	0.960±0.125	83.76±12.38 <sup>△</sup>	53.82±11.41
6 月	2.130±0.212	1.980±0.141	0.980±0.126	0.950±0.107	86.82±12.79 <sup>△</sup>	47.64±11.73

注:与内固定组比较, <sup>△</sup>P<0.01

Note: compared with internal fixation group, <sup>△</sup>P<0.01

表 3 术后两组肢体功能评价的比较( $\bar{x}\pm s$ , 分)Tab.3 Comparison of functional evaluation after operation( $\bar{x}\pm s$ , score)

组别	主动活动	疼痛	稳定性或畸形	肌力	生活能力	有无并发症
人工骨组	4.32±0.58	4.26±0.88	4.07±0.68	3.97±0.99	4.17±1.05	3.76±0.73
内固定组	4.58±0.49	4.10±0.75	4.36±0.57	4.16±0.67	4.03±1.22	4.11±0.54

人工骨组未发生人工骨塌陷。经过康复训练,所有的患者在随访的终末期均恢复正常的活动,无关节功能障碍。两组术后均随访 9~24 个月,平均 15 个月。Enneking 等<sup>[1]</sup>标准功能评价结果见表 3。

两组功能评分经方差分析,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明人工骨组患者术后能取得与内固定组相似的肢体功能。

### 3 讨论

迄今仍没有非常理想的骨缺损修复材料,有关人工骨的研究仍是当前的热点。随着制造工艺的进步,纳米陶瓷人工骨开始引起重视,纳米磷酸钙生物陶瓷人工骨是一种具有生物学活性的材料,它的主要成分是磷酸三钙和磷酸钙,不含任何有害元素。植入体内后,在体液的作用下,会逐渐降解,释放出钙和磷等元素,被机体组织吸收,并能与人体骨骼组织形成化学键结合,生长出新的组织<sup>[2]</sup>。前期的动物实验发现<sup>[3]</sup>其用来做植骨材料是安全的,并具有较强的成骨活性和较好的骨修复效果。

由于材料的成份和结构与天然骨相似,植入机体后显示出良好的生物相容性,不产生局部或全身毒性反应,所有患者术后观察均未见伤口破溃、红肿及其他炎性反应,未见任何排斥反应。对 32 例人工骨植骨病例术后第 1、2 周、1、3、6 个月的有关免疫指标的定量分析,结果显示各指标术后各时间点与普通骨折内固定组比较均无统计学差异( $P>0.05$ ),进一步证明纳米陶瓷人工骨无明显免疫原性。

纳米陶瓷人工骨降解后的主要产物是钙和磷,我们检测了术后第 1、2 周及第 1、3、6 个月的血清钙和磷的水平,发现其比同期单纯骨折行内固定的患者略高,但无统计学差异,并维持在一个平稳的水平。可见该种人工骨材料并不会短期内大量崩解而致血清钙和磷的急剧上升。可以推断纳米陶瓷人工骨不会明显影响体内钙、磷的代谢。

成骨过程离不开酶的作用,尤其是碱性磷酸酶的作用。血

清中骨型碱性磷酸酶(B-ALP)水平是专门针对 T-ALP 中的骨型所做的检测,所以特异性强。B-ALP 出现于骨基质成熟期,是骨形成中期指标,在骨形成及骨矿化过程中起很重要的作用。当成骨细胞变为骨细胞时,此酶的活性逐渐下降。B-ALP 升高常是骨矿化作用减弱并停留在成骨细胞阶段的标志。B-ALP 在血中的浓度能反映骨形成的速率,被认为是反映骨形成的一个很好指标。在实验中观察到在人工骨植入后半年内不同时期 B-ALP 的活性都维持比较高的水平,与内固定组比较,术后两组都有明显的升高,并于术后 2 周至 1 个月时都达到高峰,第 3 个月内固定组即有明显下降,并在第 6 个月时恢复正常,人工骨组也有所下降,但仍维持在一个较高的水平,差异显著( $P<0.01$ )。可见两者在术后骨代谢就明显增强,于 1 个月时达到高峰,在 3 个月时内固定组的骨代谢基本恢复正常,而人工骨组在 6 个月时还维持在较高的水平,说明植入纳米陶瓷人工骨的患者体内骨代谢仍较活跃。可见纳米陶瓷人工骨有较高的成骨活性。

骨缺损行骨移植治疗的患者术后肢体功能的恢复与许多因素相关<sup>[4]</sup>,尤其与植入材料在机体内的强度变化、与机体相容性及骨愈合的时间密切相关。纳米陶瓷人工骨移植的患者经过术后平均 15 个月的随访,获得了与单纯骨折行内固定的患者相似的肢体功能。

### 参考文献

- [1] Enneking WF, Campanacci DA. Retrieved human allografts: a clinicopathological study. J Bone Joint Surg (Am), 2001, 83:971-986.
- [2] Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials. An overview of the basic science. Clin Orthop Relat Res, 2000, 371: 10-27.
- [3] 肖建德,熊建义,欧阳侃. 纳米陶瓷人工骨修复骨缺损的实验研究. 中华创伤骨科杂志, 2006, 11(8): 1048-1052.
- [4] 周建明,章银灿,石高才,等. 大段骨缺损股骨骨折的治疗. 中国骨伤, 2007, 20(7): 552-553.

(收稿日期:2009-05-22 本文编辑:王玉蔓)

## 李起鸿教授讣告

中国共产党优秀党员,“新四军”老战士,国内著名骨科专家,我国骨外固定奠基人,军队创伤骨科的开拓者,第三军医大学西南医院骨科主任医师、国家二级教授、博士生导师李起鸿同志,因肺癌晚期医治无效,于 2009 年 11 月 6 日 9 时 55 分在西南医院逝世,享年 82 岁。

李起鸿教授一生硕果累累,由他牵头建立了西南地区第一个骨科学博士学位授予点,在骨外固定技术,骨缺损、骨不连及骨延长方面,具有很深的学术造诣,将我国在该领域的研究推到了国际先进行列,曾创胫骨、股骨一期延长 26 cm 的世界记录。发表论文 300 余篇,主编专著 2 部。获国家科技进步二、三等奖、军队科技进步一等奖、重庆市科技进步一等奖各 1 项,军队科技进步二等奖 9 项,国家专利 10 余件。

先后担任全国骨外固定研究会会长,中国康复协会儿麻研究会副会长,四川省骨科学会主任委员,中华骨科学会委员、常委,中华骨科学会骨外固定学组组长,全军骨科专业委员会学术顾问,中华创伤学会委员、常委、顾问,《中华骨科杂志》、《中华创伤杂志》、《中国矫形外科杂志》等杂志编委、常务编委、学术顾问等职。

(西南医院骨科唐康来供稿)