

Osteoset 医用硫酸钙颗粒在四肢骨缺损中的应用

孙刚,高韧,张峰

(青岛大学医学院第二附属医院骨科,山东 青岛 266042)

[摘要] 目的 观察 Osteoset 医用硫酸钙颗粒治疗四肢骨缺损的临床效果。方法 应用 Osteoset 医用硫酸钙颗粒作为骨移植替代物治疗 33 例因外伤和良性肿瘤导致的四肢骨缺损病人,通过影像学方法观察其成骨作用。结果 所有病例均获随访,平均随访时间 7 个月。Osteoset 医用硫酸钙颗粒植入后 1~3 个月开始吸收,4~6 个月完全吸收并被新生骨组织替代。结论 Osteoset 医用硫酸钙颗粒是一种成骨性能优良的骨移植替代材料。

[关键词] 硫酸钙;骨移植;骨再生

[中图分类号] R658.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-4488(2008)06-0528-03

CLINICAL APPLICATION OF MEDICAL GRADE CALCIUM SULFATE TO BONE DEFECT OF LIMBS SUN GANG, GAO REN, ZHANG FENG (Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266042, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of medical grade calcium sulfate pellets (Osteoset) on bone defect in extremities. **Methods** Thirty patients with bone defects in extremities caused by benign tumor or trauma were treated with Osteoset as a bone graft substitute, its osteogenesis was evaluated by imaging modality. The mean follow-up was seven months. **Results** The absorption of Osteoset started from 1-3 months after operation, and was replaced completely by regenerated osseous tissue after 4-6 months. **Conclusion** Osteoset is an ideal bone graft substitute with excellent osteogenesis.

[KEY WORDS] Calcium sulfate; Bone transplantation; Bone regeneration

肿瘤、创伤、感染及发育异常等原因常可导致骨缺损,需植骨治疗。自体骨是骨移植材料的金标准,但骨量受限,并有增加创伤、供区并发症等缺点。因此,研制具有优良成骨能力的骨移植替代物一直是医学和材料学领域的热点。2006年3月~2007年6月,我院将一种新型人工骨——医用硫酸钙骨粒(商品名称 Osteoset)用于治疗良性肿瘤及外伤造成的骨缺损共 33 例,取得了良好效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

四肢骨缺损病人 33 例,其中男 18 例,女 15 例;年龄 12~56 岁,平均 32.5 岁。骨缺损原因为外伤 19 例,骨囊肿 12 例,骨纤维结构不良 2 例。骨缺损部位:肱骨 5 例,股骨 7 例,胫骨 9 例,跟骨 12 例。缺损大小为 1.6 cm×1.6 cm×1.6 cm~3.4 cm×3.4 cm×3.4 cm。

1.2 手术方法

良性骨肿瘤术中,首先彻底清除病灶,电灼止血。对骨不连者术中需清理断端间不良骨质或纤维组织,打通髓腔,使四周骨壁有血渗出。新鲜松质骨

压缩骨折,行撬拨复位后内固定,缺损区电凝或纱布填塞止血,尽量避免使用骨蜡。评估缺损区大小,取相应体积人工骨粒置于缺损区。缺损较大时合用部分自体骨。骨旁放置负压引流后逐层关闭切口。术后严密观察病人全身及局部反应,待引流量少于 10 mL 后拔除引流管。

术后第 2 天拍 X 线片复查。随诊时常规拍 X 线片观察骨粒吸收及成骨过程。随诊时间 6~10 个月,平均 7 个月。

2 结果

所有病人未发现过敏或任何毒性反应,无皮疹或高热。1 例胫骨骨折骨不连病人术后出现切口周围红肿,无波动感,加强局部换药,抬高患肢后按期愈合。1 例跟骨骨折病人术后出现皮下积液,给予敞开引流,清创换药后切口愈合。其余病人切口 I 期愈合。未见骨髓炎发生。术后 X 线片提示,1~3 个月人工骨开始吸收并有新骨长入,4~6 个月自体新生骨长入并填充缺损区(图 1~4)。

3 讨论

骨缺损的治疗方法主要是骨移植。据统计,每年在北美约有 500 万例手术涉及骨移植。骨移植已



图 1 骨折内固定术后 8 个月 骨不连伴骨缺 图 2 Osteoset 医用硫酸钙颗粒植入 清理缺损区,行硫酸钙颗粒植入 图 3 术后 3 个月 骨粒吸收,并有新生骨组织长入 图 4 术后 5 个月 骨粒完全吸收,新生骨组织继续

经成为仅次于输血的第二大移植手术^[1]。其修复骨缺损的机制主要包括传导性骨再生、引导性骨再生和诱导性骨再生。目前的植骨材料主要有自体骨、同种异体骨和人工骨。自体骨移植具有上述的所有再生方式,并且保留有成骨细胞、细胞因子等生物活性物质,具有与受骨区相同的骨性支架,与受区组织相容性好,所以成骨迅速,被誉为骨移植的“金标准”^[2]。但由于其存在可供使用的骨量有限,对供骨部位有损伤,延长手术时间,影响术中的体位摆放,增加潜在感染机会等不足,自体骨移植在临床实践中有难以克服的局限性^[3]。同种异体骨为植骨区提供良好的支架,具有传导成骨的作用,但植入后新骨爬行替代过程缓慢,骨不愈合率相对较高,异体骨还有可能传播疾病^[4],并且有一定的抗原性,可引起宿主的排异反应,所以,也不能成为理想的骨移植材料。为了克服上述两类材料的缺陷,人们逐渐把目光转向人工骨替代物。应用材料科学和生物医学技术模仿骨再生的生物过程,以期制造出理想的人工骨替代物,即具有骨传导性、骨引导性、骨诱导性以及成骨作用,并且无细胞毒性、无免疫源性,可以在较短时间内生物降解、被新生骨组织代替,来源广泛的材料,目前已经取得良好进展^[5]。

硫酸钙用作骨缺损填充修复材料已达百年之久。1892 年, DREESMANN 首次报道用硫酸钙治疗 8 例骨缺损病人的临床随访结果。随后,许多学者开始尝试应用硫酸钙治疗骨缺损,但由于工艺的限制,有的硫酸钙为煅烧烧制而成,导致临床效果各不相同,但均有成功病例报告^[6,7]。其机制为:首先,体外研究表明,成骨细胞可以附着于硫酸钙,在此基础上成骨,破骨细胞可以吸收硫酸钙,形成生物降解^[8],即发挥骨传导作用;其次,由于硫酸钙的填充作用,可以阻止缺损周围生长较快的软组织长入,为骨组织再生创造了时间和空间,即引导性骨再生;同时,它可在周围形成

微酸环境,有利于血管和成骨细胞长入。1996 年,美国 Wright 公司通过改进工艺,研制出 Osteoset 医用硫酸钙骨粒,具有高纯度 α 晶体结构,有良好的组织相容性,对周围组织不产生炎症和刺激作用,重要的是颗粒植入后降解时间为 6~8 周,与新骨形成时间基本一致。另外,颗粒之间的空隙有利于血管长入。这些特点,使 Osteoset 医用硫酸钙有可能更加广泛地应用于临床并取得良好效果。

本组研究结果显示, Osteoset 医用硫酸钙颗粒植入后,于 1~3 个月人工骨开始吸收并有新骨长入,4~6 个月自体新骨长入并填充缺损区,与国外报道一致^[7]。未发现全身毒性反应。2 例病人出现局部切口并发症,均为跟骨、胫骨等软组织覆盖薄弱部位,与国内报道相似^[9]。考虑 Osteoset 医用硫酸钙植入后仍会有渗出物增多的情况,在周围软组织吸收能力差的情况下可能会造成积液。不过未引起细菌性感染,经过处理均愈合。后期治疗病例注意观察引流量,小于 10 mL 时才拔除引流管,未再出现类似并发症。对较大骨缺损病例,适当应用自体骨混合植入会有利于成骨,但多大的缺损需要混合自体骨及混合比例方面数据还有待于进一步总结。

综上所述,医用硫酸钙骨粒具有安全、高效的特点,能够最大限度地节省自体骨使用量,具有良好的骨引导、骨传导作用,并能为骨再生创造出适宜的微酸环境,有利于血管长入。是一种成骨性能优良的骨移植替代材料。

[参考文献]

- [1] CAMPER Y. Bone grafts and substitutes[J]. *Orthop Network*, 1995,6:7-9.
- [2] SCHNEE C L, FREESE A, ANSELL L V. Outcome analysis for adults with spondylolisthesis treated with posteriolateral fusion and transpedicular screw fixation [J]. *J Neurosurg*, 1997,86:56-63.

(下转第 532 页)

数千年前就已载入我国中药宝库之中,目前临床上所用的银杏叶提取物是其标准制剂 EGb761,主要成分包括 24% 的黄酮甙及 6% 的萜内酯类等^[1],后者又包括银杏内酯 A、B、C(约 2.8%~3.4%)和白果内酯(约 2.6%~3.2%)。基础研究的结果证实,银杏叶黄酮分子中含有还原性羟基(-OH)功能基团,可直接发挥抗氧化作用,它可直接捕捉和清除 O₂⁻、·OH 等多种活性氧簇和过氧化氢、烷类自由基及脂类自由基等脂质过氧化物^[5]。通过作为一种氢离子供体而阻断和终止自由基连锁反应链,从而阻止和抑制氧自由基反应和脂质过氧化反应病理性加剧,抑制 LPO 及其代谢产物 MDA 和共轭二烯等毒副物质的生成^[6]。其抗氧化作用强于水溶性还原剂,而与脂溶性抗氧化剂维生素 E(VitE)相当,可以消除细胞膜花生四烯酸代谢过程中产生的自由基。另外,它还参与调节和提高体内抗氧化酶的活性,降低全血黏度、血浆黏度等,增加红细胞表面的负电荷和红细胞间排斥力,促使红细胞解聚,从而降低血液黏度^[7]。

本文结果显示,加入 EGb761 保护的红细胞经过自然衰老过程后,与未加保护的衰老红细胞相比,其 MDA 含量降低,SOD 和 ATP 活力增高,说明 EGb761 能延缓自由基导致的红细胞的自然衰老过程。EGb761 在自由基发生体系中能明显减少红细胞膜脂质过氧化物 LPO 和 MDA 生成和清除超氧阴离子自由基,从而减缓了对 SOD 分子结构中巯基(-SH)和对 DNA、ATPase 及其他酶的氧化、过氧化以及脂质过氧化损伤,从而保护机体内的抗氧化酶并提高其活性,加强细胞清除自由基的能力,提高细胞的防御功能。这样,在自由基介导的红细胞老化过程中,一方面由于银杏叶黄酮捕捉和清除了大量自由基,使抗氧化剂的消耗大为减少,保护了红细胞内的抗氧化剂和抗氧化酶的含量和活性;另一

方面,EGb761 又作为抗氧化剂,减少了过氧化作用对红细胞中过氧化应激敏感性的不饱和脂质和各种膜骨架蛋白的损伤,这些作用共同保护了红细胞膜结构完整性和功能稳定性。另外,EGb761 还参与调节红细胞膜内外离子浓度,减少细胞内钙超载,从而保持红细胞形态和体积的恒定,维持细胞渗透压平衡。因而 EGb761 从多个方面延缓了红细胞的衰老过程。

[参考文献]

- [1] CORAN M H W, SIEGFRIED W, PETER A, et al. The in vivo neuromodulatory effects of the herbal medicine ginkgo biloba [J]. *PANS*, 2001,98(21):6577-6580.
- [2] DAS A, SHANKER G, NATH C, et al. A comparative study in rodents of standardized extracts of Bacopa monniera and Ginkgo biloba Anticholinesterase and cognitive enhancing activities[J]. *Pharm Biochem Behav*, 2002,73(4):893-900
- [3] ALAOUI-YOOUSSEFI A, LAMPROGLOU I, PRIEUK, et al. Anticlastogenic effects of Ginkgo biloba extracts (EGb761) and some of its constituents in irradiated rats[J]. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 1999,445(1):99-104.
- [4] 王彩霞,李德新,王淑娟,等. 脾虚衰老大鼠红细胞膜 ATP 酶活性及海马神经元 PKC 活性的变化[J]. *中医药学刊*, 2005, 23(8):1662-1364.
- [5] MAITRA I, MARCOCCI L, DROY-LEFAIX M T, et al. Peroxyl radical scavenging activity of ginkgo biloba extracts EGb761[J]. *Biochem Pharmacol*, 1995,49(11):1649.
- [6] CHOLTYSSEK H, DANMERAU W, WESSEL K, et al. Antioxidative activity of Ginkgolides against superoxide in an aprotic environment[J]. *Chem Biol Interact*, 1997,106(3): 183.
- [7] GOHIL K, PACKER L. Bioflavonoid 2 rich botanical extracts show antioxidant and gene regulatory activity[J]. *Ann N Acad Sci*, 2002,957:70-77.

(本文编辑 厉建强)

(上接第 529 页)

- [3] SKAGGS D L, SAMUELSON M A, HALE J M, et al. Complications of posterior iliac crest bone grafting in spine surgery in children [J]. *Spine*, 2000,25(18):2400-2402.
- [4] LAURENCIN C, KHAN Y, EL-AMIN S F. Bone graft substitutes[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2006,3(1):49-57.
- [5] 吴迎涛,钟德钰. BMP 复合体在牙槽骨缺损修复中的作用[J]. *青岛大学医学院学报*, 2004,40(4):297-299.
- [6] BORRELLI J J R, PRICKETT W D, RICCI W M. Treatment of nonunions and osseous defects with bone graft and calcium sulfate[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2003,411(1):245-254.

- [7] KELLY C M, WILKINS R M, GITELIS S, et al. The use of a surgical grade calcium sulfate as a bone graft substitute; results of a multicentric [J]. *Clin Ortho Relat Res*, 2001,382: 42-50.
- [8] SIDQUI M. Osteoblast adherence and resorption activity of isolated osteoblasts on calcium sulfate hemihydrate[J]. *Bio-materials*, 1995,16:1327-1332.
- [9] 董健,李熙雷,方涛林,等. Osteoset 人工骨修复四肢骨缺损及在脊柱融合中的应用[J]. *中华外科杂志*, 2005,43(20):1334-1335.

(本文编辑 黄建乡)