

doi: 10.3969/j.issn.1672-5972.2021.04.004
文章编号: swgk2021-05-00116

人工合成骨生物材料

新型人工骨修复材料在骨缺损修复中的临床研究*

卢思宇¹ 徐永清^{2*} 李福兵² 单长蒙¹ 汤浩² 冯凡哲²

[摘要] 目的 探讨新型人工骨修复材料和羟基磷灰石生物陶瓷在骨缺损修复中的临床效果,并评估新型人工骨修复材料的有效性和安全性。**方法** 选取2019年12月至2021年4月中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院收治的50例骨缺损并接受骨缺损重建修复术患者,采用随机单盲法,分为新型人工骨修复材料组(实验组)和羟基磷灰石生物陶瓷组(对照组),每组25例。分别观察并比较术后1、6、12、24周两组患者植骨融合例数(植骨融合发生率),以及术前和术后1周血常规、中性粒细胞百分比、C-反应蛋白、血沉、肌酐、谷丙转氨酶、谷草转氨酶变化。**结果** 术后46例患者生命体征均平稳、切口均I期愈合,无不良事件发生。两组间术后1周、6周、12周、24周植骨融合例数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组间手术后1周白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分数(NEU)均升高,组内比较差异有统计学意义($P<0.05$),羟基磷灰石生物陶瓷组升高更加明显,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);余血常规检测指标组间、组内比较差异均无统计学意义($P>0.05$);两组谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)术后检查结果比较,组间、组内比较差异均无统计学意义($P>0.05$);实验组血肌酐术后明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 新型人工骨修复材料与羟基磷灰石生物陶瓷在四肢骨缺损修复中均表现出较好的临床效果;因此,新型人工骨修复材料可作为治疗四肢骨缺损中羟基磷灰石生物陶瓷的良好替代物。

[关键词] 骨缺损修复; 植骨重建; 新型人工骨修复材料; 羟基磷灰石生物陶瓷

[中图分类号] R318.08

[文献标识码] B

Clinical study of new artificial bone repair materials in bone defect repair

Lu Siyu¹, Xu Yongqing^{2*}, Li Fubing², Shan Changmeng¹, Tang Hao², Feng Fanzhe². 1 Kunming Medical University, Kunming Yunnan, 650500; 2 920 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Kunming Yunnan, 650032, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of artificial bone repair materials and hydroxyapatite bioceramics on the repair of bone defects and to evaluate the effectiveness and safety of artificial bone repair materials. **Methods** A total of 50 patients with bone defects treated in the 920 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army from December 2019 to April 2021 were randomly divided into new artificial bone repair group (n=25) and hydroxyapatite bioceramic group (n=25). The bone graft fusion rates of the two groups were observed and compared at 1 week, 6 weeks, 12 weeks and 24 weeks after operation. and the changes of blood routine, neutrophil percentage, C-reactive protein, ESR, creatinine, glutamic pyruvic transaminase and glutamic oxaloacetic transaminase before and 1 week after operation were recorded. **Results** After operation, the vital signs of 46 patients were stable, the incisions healed in the first stage, and no adverse events occurred. There was no significant difference in the number of bone graft fusion between the two groups at 1 week, 6 weeks, 12 weeks and 24 weeks after operation, but the white blood cell count (WBC) and the percentage of neutrophils (NEU) increased significantly between the two groups, especially in the hydroxyapatite biological ceramic group. There was no significant difference in the results of glutamic pyruvic transaminase (ALT) and aspartate oxaloacetic transaminase (AST) between the two groups, and the serum creatinine in the experimental group decreased significantly after operation, but there was no significant difference between the two groups. **Conclusion** The new artificial bone repair materials and hydroxyapatite bioceramics showed good clinical effect in the repair of bone defect of four limbs. Therefore, the new artificial bone repair materials can be used as a good substitute for hydroxyapatite bioceramics in the treatment of limb bone defects.

[Key words] Bone defect repair; Bone graft reconstruction; Artificial bone repair material; Hydroxyapatite bioceramic

*基金项目: 云南省创伤骨科临床医学中心(ZX20191001)

作者单位: 1 昆明医科大学, 云南 昆明, 650500; 2 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院, 云南 昆明, 650032

骨缺损常见于四肢高能量损伤、骨折合并感染、骨肿瘤切除等情况^[1-2],直接影响患者肢体功能恢复,甚至影响其生活及工作。因此,在治疗合并骨缺损的患者时,应最大程度地修复并重建骨缺损,促进患者功能恢复。但是,在骨缺损的植骨修复重建术后,患者通常面临着术后缺损难愈合、不愈合甚至再次骨折等问题。近些年来,除了自体骨、同种异体骨用于植骨外,还有很多合成移植骨,如磷酸钙、陶瓷、硫酸钙和其他生物可降解聚合物等。

但每一种植入材料融合程度不完全相同,人体对植入物的免疫反应也存在差异。由于自体骨来源较为局限,而异体骨价格比较高,可能增加感染风险,难以满足临床治疗的需求,因此常采用替代性植骨材料,如羟基磷灰石等^[3]。本文探讨新型人工骨修复材料和羟基磷灰石生物陶瓷在骨缺损修复中的实际应用效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:①年龄18~70岁;②骨缺损长度 ≥ 3 cm无法自身愈合者^[4],需进行骨缺损修复或填充的四肢骨缺损的受试者;③无各类植骨禁忌证者;④首次接受植骨重建术;⑤受试者对本实验知情,并自愿签署知情同意书。排除标准:①使用化疗药物,接受放疗,系统性使用糖皮质激素、生长因子或长期使用镇静催眠药物(3个月以上);②对本研究所用材料过敏者、妊娠期妇女;③1个月内参加过其他临床试验者;④缺损部位有恶性肿瘤者;⑤合并精神性疾病或认知功能障碍者;⑥全身或局部感染未得到控制者;⑦血糖未控制在正常范围内的糖尿病受试者;⑧开放性创伤患者。

本研究选取中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院2019年12月至2021年4月收治的50例四肢创伤性骨缺损患者。其中,男34例,女16例,年龄18~57岁,平均年龄 (37.72 ± 11.65) 岁,所有患者均接受骨缺损重建修复术,随机单盲法分为新型人工骨修复材料组(实验组)、羟基磷灰石生物陶瓷组(对照组)。本研究经本院医学伦理委员会批准[伦审2019-100(械)-01]。

1.2 手术方法

所有入组患者均为自愿参加本研究,已充分了解研究内容并签署知情同意书。本研究采用随机单盲法,患者入院后植骨材料的选择由手术医生术前随机抽信封取并入组。所有手术操作均由经验丰富的骨科主治医师完成,操作过程严格遵循相应手术操作规范。

患者术前均采用X线或CT扫描明确受伤部位及骨缺损范围,根据病情确定手术方案。术中选择全麻或神经阻滞麻醉,逐层分离后暴露骨缺损部位,根据手术规范将术区处理完成后以灭菌生理盐水冲洗术区及植骨材料后,进行骨缺损

植骨重建术。实验组采用人工骨修复材料(武汉亚洲生物材料有限公司,商用产品型号:ABM-KL5):主要成分为羟基磷灰石,与正常骨无机成分非常接近、有优异的生物相容性、三维联通结构、具有一点力学支撑,孔径大小300~500 μm 适合血管再生与细胞生长,具有骨传导和骨诱导作用(文中均以新型人工骨修复材料代替);对照组采用羟基磷灰石生物陶瓷(商用产品型号:HA/P 4060)。人工骨材料填充以填满骨缺损空腔为标准,适当加压夯实后,根据病情需要选择合适内固定或外固定方法。C臂透视见骨缺损空腔完全被人工骨材料填充,人工骨材料无松动或溢出。碘伏、灭菌生理盐水再次冲洗术区后,逐层缝合,根据具体情况留置橡皮引流片或橡胶引流管,根据切口渗出及引流情况,24h或48h拔出引流装置,术后常规护理及预防感染治疗,术后1、6、12、24周随访复查。

1.3 观察指标

观察术后1、6、12、24周影像学随访结果,结合具体随访体征及表现评估两组植骨融合率。完全融合:植入人工骨材料原结构完全降解消失,与周围骨组织无间隙,可正常活动、无疼痛等不适;部分融合:植入人工骨材料原结构部分降解消失,原结构模糊(颗粒边缘和周围骨组织界限不清),颗粒周围边界或缺损间隙中出现骨痂填充,可负(持)重、疼痛基本消失;未融合:植入人工骨材料原结构明显(颗粒影清晰),骨缺损间隙明显,颗粒边缘与周围骨组织界限清晰,无法负(持)重或负(持)重时疼痛^[5]。计算术后1、6、12、24周植骨融合发生率,植骨融合发生率=(完全融合+部分融合)/总例数 $\times 100\%$ 。

收集两组患者术前及术后1周的血常规、中性粒细胞百分比、C-反应蛋白、血沉、肌酐、谷丙转氨酶、谷草转氨酶结果进行对比。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,两组间比较采取单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

术后50例患者生命体征均平稳、切口均I期愈合,无不良事件发生;术后6周对照组(羟基磷灰石生物陶瓷组)失随访1例,术后12周实验组(新型人工骨修复材料组)失随访1例,对照组失随访2例,整个过程中共脱落4例。

对照组共随访出组22例(其中桡骨骨折5例、跟骨骨折5例、肱骨骨折4例、胫骨骨折6例、股骨骨折1例、腓骨骨折1例)随访时间17~50周,平均25.47周;实验组共随访出组24例(其中桡骨骨折7例、跟骨骨折2例、肱骨骨折3

例、胫骨骨折 8 例、股骨骨折 2 例、腓骨骨折 1 例、锁骨骨折 1 例) 随访时间 14 ~ 40 周, 平均 26.71 周。分别于术后 1、6、12、24 周随访发现, 术后 1 周, 两组均未出现融合; 术后 6 周, 对照组 7 例出现融合、实验组 9 例出现融合; 术后 12 周, 对照组 20 例出现融合、实验组 23 例融合; 术后 24 周, 两组未脱落病例均出现融合。

2.1 植骨融合结果分析

两组间在术后各时间点植骨融合例数及植骨融合发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 1。术后 12 周, 对照组植骨材料部分融合发生率为 90.91%, 实验组植骨材料部分融合发生率为 95.83%; 术后 24 周, 两组所有病例均出现植骨材料完全或部分融合, 发生率 100%。

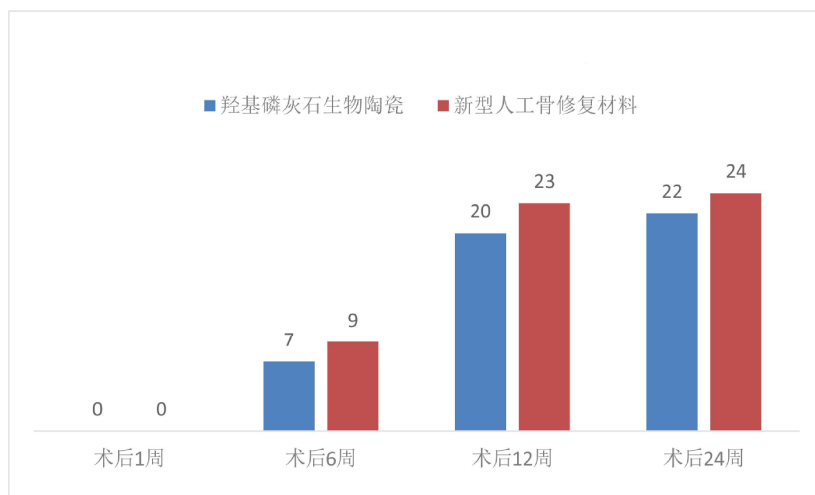


图 1 术后人工骨材料植骨融合例数

2.2 手术前后血常规指标分析

术前两组间白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞百分比 (NEU)、血沉 (ESR)、C-反应蛋白 (CRP) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 1 周上述指标均升高, 除实验组 NEU 外, 其余指标术前、术后 1 周比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$); WBC 及 NEU 在术后 1 周对照组升高较实验组更为明显, 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其余指标组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。具体结果

见表 1。

2.3 手术前后生化指标分析

术前两组间谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、血肌酐 (SCR) 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 1 周 ALT、AST 指标较术前比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 术后 1 周对照组 SCR 无明显改变 ($P>0.05$), 实验组较术前明显降低 ($P<0.05$)。术前与术后 1 周两组间各指标比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。具体数据见表 2。

表 1 两组患者手术前后血常规比较($\bar{x} \pm s$)

组别	WBC($\times 10^9/L$)				NEU(%)			
	术前	术后 1 周	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	术前	术后 1 周	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组(n=22)	6.077±1.333	10.917±1.772	-16.138	0.000	63.086±9.370	79.212±7.270	-9.019	0.000
实验组(n=24)	7.025±2.029	8.471±2.239	-2.988	0.007	67.317±8.740	71.388±8.808	-1.614	0.120
<i>F</i> 值	3.432	16.670			2.510	10.682		
<i>P</i> 值	0.071	0.000			0.120	0.000		
组别	CRP(mg/L)				ESR(mm/h)			
	术前	术后 1 周	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	术前	术后 1 周	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组(n=22)	10.986±6.391	25.011±13.624	-5.904	0.000	9.273±6.504	22.441±11.068	-5.758	0.000
实验组(n=24)	9.933±5.100	23.788±20.636	-3.326	0.003	7.792±4.827	17.833±9.398	-5.446	0.000
<i>F</i> 值	0.385	0.055			0.778	2.329		
<i>P</i> 值	0.538	0.815			0.383	0.134		

表 2 两组间手术前后生化指标比较(̄x ± s)

组别	ALT(U/L)				AST(U/L)				SCR(μmol/L)			
	术前	术后 1 周	t 值	P 值	术前	术后 1 周	t 值	P 值	术前	术后 1 周	t 值	P 值
对照组 (n=22)	17.773±6.256	21.182±14.332	-1.102	0.283	18.546±3.188	19.000±3.324	-0.629	0.536	69.864±15.477	65.000±19.518	1.355	0.190
实验组 (n=24)	22.125±13.633	25.458±19.671	-1.365	0.186	20.167±3.667	21.167±6.545	-0.902	0.376	66.833±9.898	62.583±11.417	2.668	0.014
F 值	1.877	0.699			2.539	1.948			0.637	0.268		
P 值	0.178	0.408			0.118	0.170			0.429	0.607		

典型病例 1：患者，男，54 岁，外伤致右桡骨远端粉碎性骨折右骨质缺损，予以行“切开复位内外固定、羟基磷灰石生物陶瓷植入修复术”，见图 2。

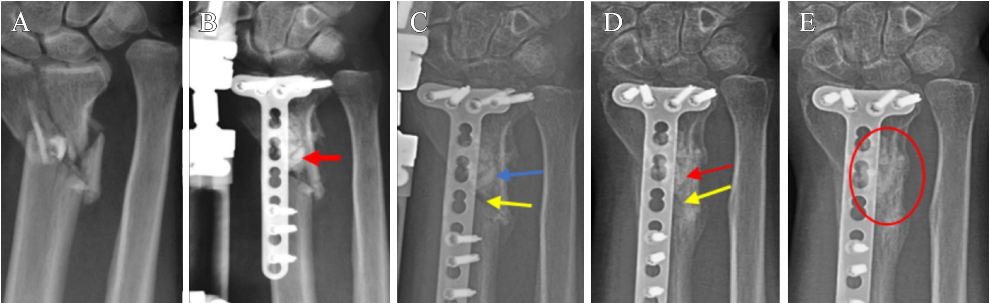


图 2 对照组影像学变化:A. 术前 X 线片;B. 术后 1 周 X 线片,可见羟基磷灰石生物陶瓷植骨材料填充骨缺损处,颗粒影清晰、骨缺损间隙明显、颗粒边缘与周围骨组织界限清晰(红色箭头示);C. 术后 6 周 X 线片,未出现骨融合表现,黄色箭头所示骨折线清晰,未见明显骨痂,蓝色箭头所示可见植骨材料与周围界限清楚,仍可见颗粒影;D. 术后 12 周 X 线片,黄色箭头可见明显骨痂,骨折线模糊;红色箭头处可见颗粒影模糊,植骨材料与周围界限不清,植骨材料部分融合;E. 术后 24 周 X 线片,植骨材料颗粒影已非常模糊并与周围骨组织界限不清,骨缺损间隙消失,将近完全融合

典型病例 2：患者，男，23 岁，外伤致做股骨中段骨折并骨质缺损，予以行“切开复位髓内针内固定、骨缺损新型人工骨材料植入修复术”，见图 3。

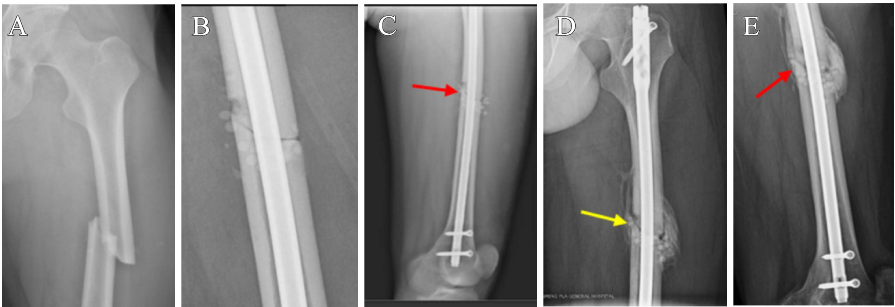


图 3 实验组影像学变化:A. 术前 X 线片;B. 术后 1 周 X 线片,未见植骨材料融合;C. 术后 6 周 X 线片,红色箭头所示,可见该患者植骨材料与周围界限不清,颗粒影稍模糊,局部骨痂形成;D. 术后 12 周 X 线片,黄色箭头所示,可见骨缺损间隙模糊、植骨材料颗粒影模糊、与周围骨组织界限不清,较术前 6 周进一步融合;E. 术后 24 周 X 线片,可见骨缺损间隙不可见、颗粒影消失模糊、植骨材料与周围骨组织完全融合(红色箭头示)

3 讨论

四肢骨缺损在骨缺损的修复重建骨中除了自体骨、异体骨移植外，还可以选择很多合成移植物，如磷酸钙、陶瓷、硫酸钙和其他生物可降解聚合物等；自体骨来源较为局限，且存在术后出血、疼痛以及取骨处切口感染等风险，异体骨虽不存在此缺陷，但多出现愈合速度较慢、增加骨折感染的风险^[6]。当前临床多采用人工骨材料作为植骨材料，来源广

泛且强度高，降低了术后骨折的风险^[7]。本研究采用随机单盲法，对比分析了羟基磷灰石生物陶瓷及新型人工骨修复材料在四肢骨缺损中的应用效果。结果显示，两种材料在术后 12 周均有较为理想的成骨效果，术后 24 周所有病例均出现了骨融合，表明新型人工骨修复材料与羟基磷灰石生物陶瓷在增加成骨、促进骨修复等方面均具有满意效果。两组病例在术后均未发生感染，为 I 期愈合，术后 1 周均出现 WBC、

ESR、CRP 的升高,考虑为手术创伤和炎症反应所致,ESR 和 CRP 组间升高差异无统计学意义 ($P>0.05$),但对照组(羟基磷灰石生物陶瓷)WBC、NEU 与实验组(人工骨修复材料)相比升高明显,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),但影响全身炎症指标变化的因素诸多,如年龄、性别、损伤程度、手术创伤、基础疾病等都存在影响;对照组 WBC 合 NEU 升高明显是否是因为植骨材料导致还是手术损伤程度导致,还需要进一步完善相关研究。炎症反应早期炎症细胞的募集多为中性粒细胞^[8],中性粒细胞的增多较高,可间接反映炎症反应程度较重,积极的炎症反应会促进破骨细胞活化,导致骨质溶解^[9-10];若往后的研究中发现两种材料对受体局部或全身炎症反应的影响有直接关系,则可以说明新型人工骨修复材料术后炎症反应较轻,会减少对骨的力学性能损伤。本研究中,检测患者术前及术后 1 周 ALT、AST、SCR 指标,发现两组 ALT、AST 在组间及组内差异均无统计学意义,反映了两种植骨材料对肝功能未见明显影响;实验组血肌酐在术后 1 周降低,组内比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),表明新型人工骨修复材料和羟基磷灰石生物陶瓷均术后 1 周时均未表现出肾脏毒性作用。血液实验室结果表明两种骨修复材料均具有良好的生物相容性。

综上,以新型人工骨修复材料与羟基磷灰石生物陶瓷作为植骨材料治疗四肢骨缺损均表现出较好的临床效果。此外,新型人工骨修复材料不仅与正常骨无机成分非常接近,有优异的生物相容性、三维联通结构、具有一点力学支撑,孔径大小 300 ~ 500 μm 适合血管再生与细胞生长,具有骨传导和骨诱导作用,而且可安全应用于人体骨缺损修复中。因此,人工骨修复材料可作为治疗四肢骨缺损中羟基磷灰石生物陶瓷的良好替代物。本研究随访时间较短,两种植骨材

料对患者术后血生化、患肢功能的影响仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 徐佳,柴益民. 四肢骨缺损的治疗进展[J]. 上海医学, 2017, 40(6): 381-384.
- [2] 刘冰川,周方,田耘,等. 四肢骨缺损治疗的研究进展[J]. 中华创伤骨科杂志, 2019, 21(6): 540-544.
- [3] 陈岩松,陈哲,王硕凡. 骨修复生物材料临床研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(10): 892-895.
- [4] Mauffrey C, Barlow BT, Smith W. Management of segmental bone defects [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2015, 23(3): 143-153.
- [5] 王波,李强. 异体骨和羟基磷灰石及硫酸钙在良性骨肿瘤重建与修复中的应用对比[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(1): 66-69.
- [6] 张轲,彭强. 自体骨及重组人骨形态发生蛋白 2 复合骨在腰椎中融合的效果:与异体骨比较[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(3): 314-318.
- [7] 陈泽鹏,章莹,林泽枫,等. 硫酸葡聚糖/重组人 BMP-2/壳聚糖复合微球联合珊瑚羟基磷灰石人造骨修复大段骨缺损影像学评价[J]. 中国修复重建外科杂志, 2017, 31(11): 1384-1389.
- [8] Reichel CA, Rehberg M, Bihari P, et al. Gelatinases mediate neutrophil recruitment in vivo: Evidence for stimulus specificity and a critical role in collagen IV remodeling[J]. J Leukoc Biol, 2008, 83 (4): 864-874.
- [9] Caetano-Lopes J, Nery AM, Henriques R, et al. Chronic arthritis directly induces quantitative and qualitative bone disturbances leading to compromised biomechanical properties[J]. Clin Exp Rheumatol, 2009, 27(3): 475-482.
- [10] Velard F, Brauxa J, Amedee J, et al. Inflammatory cells response to calcium phosphate biomaterial particles: An overview[J]. Acta Biomater, 2012, 9(2): 4956-4963.

【作者简介】卢思宇(1990-)男,在职硕士研究生,住院医师。研究方向:创伤骨科。

*【通信作者】徐永清(1962-)男,博士,主任医师。研究方向:显微外科、创伤骨科、关节与重建外科。

(收稿日期:2021-05-10)