

聚 D,L 乳酸螺钉复合骨形成蛋白行 骨折内固定的实验研究

罗恩 周立伟 魏世成 郑谦 宁秋

【摘要】 目的 观察聚 D,L 乳酸螺钉复合骨形成蛋白 (rhBMP-2) 植入骨组织后对钉道骨缺损及周围骨折愈合的作用。方法 采用自身对照研究,将聚 D,L 乳酸与 rhBMP-2 复合后附着于聚 D,L 乳酸螺钉凹槽内,植入固定 4 只犬的下颌颌部骨折,并与聚 D,L 乳酸螺钉对照。术后 4、8、12、16 周取标本行 X 线和组织学观察。结果 实验侧复合螺钉钉道骨缺损及周围骨折处的成骨程度明显比对照侧强;骨折断端固定愈合良好。结论 聚 D,L 乳酸复合 rhBMP-2 螺钉对钉道骨缺损及周围骨折愈合具有明显促进作用,对骨折愈合能起到良好的固定作用。

【关键词】 聚 D,L 乳酸; 重组人骨形成蛋白-2; 骨折内固定; 骨诱导

The Experimental Study of PDLA/rhBMP-2 Compound Screws for Internal Fixation of Mandibular Fracture

LUO En, ZHOU Liwei, WEI Shicheng, et al. (Department of Oral and Maxillofacial Surgery, West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Objective To study the effect of poly D,L-lactic acid (PDLA) screws with PDLA-rhBMP compound on bone regeneration in the screw holes and fracture ends of dog mandibles. **Methods** A self-control study was carried out in 4 dogs. PDLA/rhBMP-2 compound screws were implanted to fix the mental fractures and PDLA screws were used as control. The samples from mandibles were collected at 4, 8, 12, 16 weeks after implantation and observed by radiography and histology. **Results** All dogs showed a greater degree of bone regeneration around PDLA/rhBMP-2 screws than PDLA ones and all fractures were fixed and healed well. **Conclusion** The PDLA-rhBMP screw has a better effect of inducing osteogenesis than PDLA screw, and is able to exert a good fixation to fracture.

【Key words】 poly D,L-lactic acid; recombination human bone morphogenetic proteins-2; internal fixation of fracture; bone induction

骨内固定技术是目前治疗骨损伤最主要的临床技术之一。无论是用金属或可吸收内固定装置,均需在正常骨组织上钻孔或进入一定深度,从而造成一定程度的骨组织缺损或创伤,且在骨折愈合过程中因固定装置的存在其钉道部位骨缺损的愈合不能随骨折愈合而愈合而常常滞后。本研究将重组人骨形成蛋白 (recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2) 复合在聚 D,L 乳酸 (poly D,L-lactic acid, PDLA) 螺钉中,并植入固定犬下颌颌部骨折,观察复合螺钉对钉道骨缺损及周围骨折愈合的作用。

1 材料和方法

1.1 材料制备

超高分子量 PDLA 材料 (由中国科学院成都有机化学研究所高分子材料室提供),相对分子质量 80 万,制成内径

2 mm,外径 2.5 mm,长度 20 mm 的螺钉。纯 rhBMP-2 (由第四军医大学生化教研室提供)。螺钉预备:螺钉体部中 2/3 长度用口腔修复用的慢速手机带动金刚砂片由前至后磨出一宽 1 mm,深 1 mm 的凹槽,以容纳 PDLA/rhBMP-2 复合物。

PDLA 与 rhBMP-2 的复合:根据 rhBMP-2 与 PDLA 进行异分子聚合作用形成共聚物的原理,将定量 rhBMP-2 置入 10% (w/w) PDLA 的二氧六环溶液中,充分搅匀,制成混悬液,留置 30 min,使分散的 rhBMP-2 分子与 PDLA 形成共聚物,用注射器将定量共聚物附着于凹槽中,在 -70℃ 下冻干。紫外线消毒后低温保存备用。制成的复合螺钉每颗内含 rhBMP-2 的量约为 1 mg。

1.2 实验动物与方法

成年雄性杂种犬 (由四川大学华西动物实验中心提供) 4 只,体重 12~18 kg。分别用速眠新加氯胺酮麻醉后,备皮,消毒铺巾,下颌颌下部做弧形切口,切开皮肤、皮下软组织达骨膜,沿下颌骨下缘切开并剥离骨膜,用骨凿凿断下颌正中联合。确认两断端游离后复位,通过断面冠向平行植入 PDLA/rhBMP-2 复合螺钉和 PDLA 对照螺钉各 1 颗,前后相距 1 cm,使骨折断端无动度。核查骨折对位良好,口内咬合关系正常

后,分层缝合骨膜、皮下和皮肤。术中维持静脉补液,并预防用青霉素。术后1周每日肌注青霉素80万单位,术后进软食。术后观察实验动物伤口愈合情况,术后4、8、12、16周行X线观察,并分别于术后4、8、12、16周分别处死1只动物获取标本,行大体解剖学观察及组织切片光镜观察。

2 结 果

2.1 活体观察

术后当日,犬精神较差,进食少,次日可正常进食及活动。术后4d内可见术区局部轻微肿胀,无明显出血及分泌物。1周左右肿胀消失,伤口愈合良好。2~3周内缝线自行脱落,颌下切口愈合良好,无脓肿和窦道形成。在观察期间,各犬活动、进食未见异常,无1例死亡。

2.2 X线观察

PDLLA螺钉为X线透射性。4周时,骨折线和螺钉钉道都明显可见,断端对位良好。8周时螺钉钉道仍明显,骨折线变得较为模糊。12周时复合螺钉钉道变模糊,而对照螺钉钉道仍较清晰,骨折线基本消失。16周时骨折线基本消失,骨密度低于邻近骨组织,复合螺钉钉道较对照更为模糊。

2.3 组织学观察

2.3.1 大体解剖观察 植入第4周,螺钉头部周围纤维软组织包裹完整。PDLLA/rhBMP-2复合材料稍显粗糙,螺钉强度无明显变化,体部可见白垩纹。植入第8周,螺钉及骨折断端均无明显动度,断端处可见少量疏松骨痂。螺钉体部白垩纹增多,表面粗糙,螺纹变钝,螺钉强度仍较好,但较4周时易折断。PDLLA/rhBMP-2复合材料表面凹凸不平,复合材料量减少。植入第12周,骨折断端固定良好,骨痂明显。螺钉无法完整取出,表面粗糙,为白垩色,用力易折断;断面中心呈白色半透明,外周为白垩色。植入第16周,螺钉及骨折断端均无明显动度,断端处骨痂明显。螺钉取出时断成数段,断面中心呈白色半透明,边缘部分为白垩色,表面凹凸不平。

2.3.2 组织学观察 光镜下,植入第4周,材料周围主要是纤维结缔组织,可见轻度炎性反应。复合螺钉周围可见大量成骨细胞及少量骨样组织(图1);对照螺钉周围可观察到少量成骨细胞,但无骨样组织形成。植入第8周,复合螺钉周围骨样组织形成明显(图2);对照螺钉周围见纤维组织包裹,可见少量骨样组织形成。骨折断端由新生骨小梁连接。植入第12周,复合螺钉周围已有少量新生骨小梁形成;对照螺钉周围仅见少量骨样组织。骨折断端为新生不

规则骨小梁,与正常骨部分融合。植入第16周,复合螺钉周围新生骨小梁形成明显;对照螺钉周围见到纤维组织包裹,仍仅见少量骨样组织。骨折断端间骨小梁与正常骨融合。

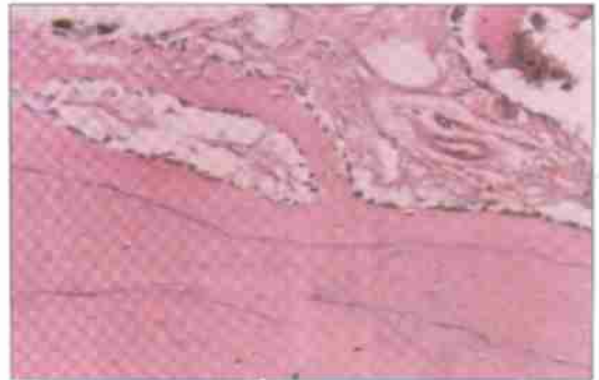


图1 术后4周复合螺钉周围见大量成骨细胞成带状分布 HE ×100

Fig 1 The fourth week sample, a great deal of osteoblastic cells distributed around the compound screw HE ×100

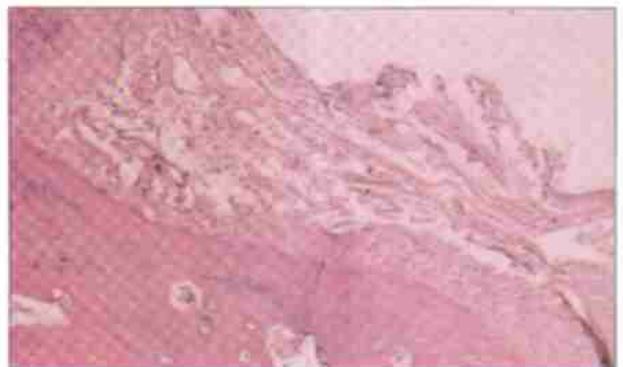


图2 术后8周复合螺钉周围见大量骨样组织形成 HE ×40

Fig 2 The eighth week sample, a great deal of osteoid tissue formed around the compound screw HE ×40

3 讨 论

3.1 复合螺钉中 rhBMP-2 的活性与成骨促进作用

PDLLA/rhBMP-2 复合材料最让学者关心的是其中 rhBMP-2 的生物活性是否得以保存。本实验采用的复合方法已被国外的 Seto 等¹ 和 Miki 等² 采用,他们将复合体植入动物软硬组织,均获得 rhBMP-2 诱导成骨活性存在的证据。国内也有类似报道³。

生物活性的存在体现于 rhBMP-2 对周围骨质修复的促进作用。实验结果显示,4周及8周时复合螺钉周围成骨细胞和骨样组织明显多于对照螺钉;12周及16周时复合螺钉周围形成新生骨小梁,而对照螺钉周围无新生骨小梁形成,这与12周及16周时X线观察到复合螺钉钉道较对照螺钉钉道模糊的结果

一致。由此可见:较对照螺钉,复合螺钉周围成骨现象更为明显,成骨时间也明显提前。据此可以说明复合材料中 rhBMP-2 活性存在,植入犬体内后,rhBMP-2 随着 PDLA 的降解而逐渐释放出来,刺激并诱导钉道、骨断端周围成骨细胞的分化与成骨,起到了骨质修复促进作用。因此,rhBMP-2 复合在 PDLA 中可以有效地促进钉道愈合,从而减少继发性骨折的发生可能。

3.2 PDLA/rhBMP-2 复合螺钉对骨折的固定作用

理想的可吸收内固定装置本身应具有良好的机械强度,对骨折早期愈合起到固定作用;在骨折愈合后期应快速降解,为骨质修复提供空间,并使骨折部位逐渐承受正常应力⁴。可吸收材料与 BMP 复合后的材料性状完全改变,都存在机械强度不足的问题,因此不能单独用于骨折固定^{5,6}。本实验采用的 PDLA/rhBMP-2 复合材料用开槽的方法二次复合,得到的螺钉具有较好的强度,可单独固定应力较小的骨折断端。实验结果显示,复合螺钉植入后 4 周材料浅层降解,机械强度下降不大;12 周材料降解已到深层,机械强度下降较为明显;16 周材料机械强度大部分丧失。作为骨折固定材料,螺钉植入后 1 月内强度下降不大,有利于骨折断端早期愈合;之后机械强度快速下降,有利于将正常的骨应力转移到骨折部位,避免了应力遮挡作用。从骨折愈合情况来看,各犬骨折断端无动度,X 线观察 8 周以后骨折线变得模糊,断端间骨小梁增生明显,骨折愈合良好。可见,复合

螺钉无论从初强度还是降解后的强度变化来看,其对受应力较小的骨折断端的固定都是适合的。

实验结果证实,将 rhBMP-2 复合于 PDLA 螺钉中,复合螺钉不仅具有良好的骨缺损修复促进作用,也具有较好的骨折固定作用。

参考文献

- 1 Seto I, Asahina I, Oda M, et al. Reconstruction of the primate mandible with a combination graft of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and bone marrow. *J Oral Maxillofac Surg*, 2001, 59(1):53-61,62-63
- 2 Miki T, Imai Y. Osteoinductive potential of freeze-dried, biodegradable, poly (glycolic acid-co-lactic acid) disks incorporated with bone morphogenetic protein in skull defects of rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1996, 25(5):402-406
- 3 许建辉,孟昭业,梁河清.聚乳酸和无活性脱钙骨基质载体对 rhBMP-2 异位诱导骨形成的比较性研究. *口腔颌面外科杂志*,1999,9(1):30-34
- 4 Hollinger JO, Brekke J, Gruskin E, et al. Role of bone substitutes. *Clin Orthop*, 1996,(324):55-65
- 5 Kirker-Head CA, Gerhart TN, Armstrong R, et al. Healing bone using recombinant human bone morphogenetic protein 2 and copolymer. *Clin Orthop*, 1998,(349):205-217
- 6 Isobe M, Yamazaki, Mori M, et al. Bone regeneration produced in rat femur defects by polymer capsules containing recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1999, 57(6):695-698

(2003-02-21 收稿,2003-07-16 修回)

(本文编辑 王 晴)

三用喷枪新理念——100%控制交叉感染

作为专门从事口腔用药品及材料的生产厂家,法国碧兰公司为您一如既往地提供国际一流水平的高科技产品和优质的服务。

现在,随着医院及患者对口腔设备消毒的要求逐步提高,口腔医生对消毒设备及一次性耗材的需求在增加。应市场要求,法国碧兰公司引进了在国外广泛使用的一次性三用喷枪喷头(RISKONTROL)。

三用喷枪是口腔治疗中最常被应用的器械之一,也是导致患者直接或交叉感染的常见因素之一。它与高速手机一样,在停止的瞬间产生虹吸。研究发现,每次虹吸回三用枪管道中含有微生物的液柱长度在 1 厘米左右。在临床操作中,难做到每位患者一支三用喷枪,即使做到每人消毒一次,也很难将细微管道中的血液、细菌等清除干净,而且消毒费用高,消毒剂会减少三用枪金属头的使用寿命。

法国碧兰公司推出一种全新的产品:一次性三用喷枪喷头(RISKONTROL)。避免了患者直接或间接感染的危险,100%卫生;喷头内两个独立的管道设计,使水、气分离,可获得 100%干燥的空气;喷头拆装简便,可任意弯曲,能满足不同位置需要,100%符合人类工程学;喷头用特殊的无毒塑料制成,可焚烧降解,100%环保;与喷头配套的金属连接头有 70 多种,可与任意厂家任何型号的牙椅相匹配,100%通用。总而言之,一次性三用喷枪喷头为医生、患者提供了安全可靠的治疗保障,杜绝了交叉感染。

一次性喷头包装每盒含 250 支,有兰、绿、白、粉、黄五种颜色,可满足市场的不同需求。

详情请垂询法国赛特力—碧兰公司北京办事处:010-64657011/12/13/14;e-mail:info@cn.acteongroup.com 或登录:www.cn.acteongroup.com