

# 珊瑚人工骨复合骨形成蛋白修复狗下颌骨缺损<sup>①</sup>

杨 阳<sup>②</sup> 曾融生 陈松龄<sup>③</sup> 任材年<sup>④</sup>

(中山医科大学口腔医疗中心颌面外科; 广州, 510060)

**摘 要** 应用珊瑚人工骨(CAB)/骨形成蛋白(BMP)材料修复 10 只狗下颌骨缺损, 观察 4~26 周, 分别于术后第 4、8、14、20、26 周处死动物(每次 1 组, 每组 2 只), 取材作 X 线拍片和组织切片, 结果表明 CAB 是 BMP 又一良好载体, CAB/BMP 复合材料是一种较为理想的骨缺损修复材料。

**主题词** 骨代用品; 转化生长因子; 颌面修复术

**中图分类号** R782.05

下颌骨缺损修复的研究一直是实验和临床上常见的课题。作者根据现有的文献资料, 在总结国内外众多研究成果基础上, 将已被证实具有良好生物相容性和骨引导性多孔状的滨珊瑚(Porites)<sup>[1~3]</sup> 同已被证实具有骨诱导活性的骨形成蛋白(BMP)<sup>[4,5]</sup> 复合形成一种新的复合材料, 用于狗下颌骨缺损的修复实验, 获得满意结果, 现报告如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料制备

珊瑚人工骨(CAB)由滨珊瑚制成, 中山医科大学口腔颌面外科教研组提供。实验时打磨成 3 cm × 1 cm × 0.5 cm 的小块, 高温高压消毒后备用。BMP 由第四军医大学口腔医学院基础教研室提供。把 BMP 制成 BMP 溶液<sup>[4]</sup>, 将 CAB 小块浸于 BMP 溶液中 48 h, 抽真空并维持真空状态 72 h, 透析, 冻干, 环氧乙烷消毒后备用。

### 1.2 实验动物

成年杂种犬 10 只, 雌雄各半, 犬龄平均 2 年(1~3 年), 体重平均 13 kg(10~16 kg)。

### 1.3 实验步骤

实验动物随机分为 5 组, 每组 2 只, 采用自体对照。3%戊巴比妥钠溶液依体重 1 mL/kg 腹腔注射麻醉, 动物麻醉后, 剪毛, 消毒, 铺巾。在动物的下颌骨下缘上分别各造成 3 cm × 1 cm × 0.5 cm 的矩形

骨缺损, 保留下齿槽神经血管束, 左侧植入 CAB/BMP 材料作实验侧, 右侧植入单纯 CAB 材料作对照侧, 钢丝结扎固定严密缝合。分别于术后第 4、8、14、20、26 周各处死一组动物取材, 作 X 线拍片后, 立即固定于 10% Formalin 溶液中 1 周, 14% 硝酸脱钙, 石蜡包埋, 切片, HE 染色, 光镜下观察骨的生长情况。

## 2 结 果

### 2.1 肉眼观

除 1 只动物因术后喂养不当死亡外, 余下 9 只生长良好, 伤口 I 期愈合, 未见植入体排出体外。

### 2.2 X 线结果

2.2.1 实验侧 4 周时植床边缘模糊, 有少许骨痂; 8 周时植床边缘及中心散在分布密度增高钙化影; 14 周时植入材料已吸收, 钙化影融合成团块状, 下缘皮质开始修复; 20 周时植床已由骨组织取代; 26 周时骨缺损完全修复, 下颌骨下缘连续丰满, 可见下颌管(图 1)。

2.2.2 对照侧 4 周时植床边缘清晰, 少许炎症反应, 未见骨痂; 8 周时植床边缘模糊, 局部密度增高; 14 周时密度增高区域扩大, 植入材料未完全吸收; 20 周时密度增高区域互相融合, 下缘开始修复; 26 周时缺损基本修复, 与同期实验侧相比, 下颌骨下缘上有一凹陷(图 2)。

① 香港杨震基金资助课题; ② 第一作者, 1968 年出生, 男, 硕士, 助教, 广州暨南大学医学院口腔系(510632) ③

本校附属第一医院口腔科; ④ 指导老师, 教授, 中山医科大学孙逸仙纪念医院口腔科



图1 狗实验26周时实验侧X线照片  
骨缺损完全修复(A、B之间),下缘连续丰满,  
可见下颌管(箭头所示)



图2 狗实验26周时对照侧X线照片  
骨缺损基本修复(A、B之间),下缘上可见凹陷(箭头所示)

## 2.3 组织切片结果

2.3.1 实验侧 4周时CAB溶解遗留空腔,纤维组织长入CAB微孔道内,局部细胞分化;8周时植床边缘及中心见大量分化的成骨细胞,局部可见透明软骨(图3);14周时成骨活跃,新生骨为层板骨,新生骨髓腔明显;20周时缺损已修复,骨小梁排列整齐,下缘连续;26周时缺损完全修复,见哈弗系统,下缘连续丰满。



图3 狗实验8周时实验侧组织切片  
植床边缘及中心见大量成骨细胞,有透明软骨(A),  
可见骨陷窝,(箭头所示),HE,×100

2.3.2 对照侧 4周时CAB亦见溶解遗留空腔,少许纤维组织长入微孔道,无细胞分化;8周时纤维组织继续长入,仅在植床边缘出现成骨细胞,未见透明

软骨(图4);14周时边缘成骨效应明显,植床中心仍为纤维组织;20周时植床已由新生骨取代,新生骨为层板骨;26周时缺损已修复,下缘有一凹陷。



图4 狗实验8周时对照侧组织切片  
植床边缘有散在的成骨细胞(B),中心有珊瑚吸收  
遗留空腔(A),HE,×200

## 3 讨论

珊瑚作为骨缺损修复代用品的研究已有20多年的历史。文献报道<sup>[1-3,8,9]</sup>认为珊瑚具有良好的生物相容性和骨传导性,是一种较为理想的骨缺损修复材料。BMP具有强大的骨诱导能力,可诱导血管旁未分化的间充质细胞定向分化为成骨细胞并通过软骨内成骨产生成骨效应,即骨的诱导性<sup>[4-9]</sup>。

本实验用由滨珊瑚制成的珊瑚人工骨(CAB)与BMP复合——即将骨的引导性与骨的诱导性相结合,用于狗的下颌骨缺损的修复实验。结果在本实验早期(4~8周),实验侧已有骨痂和透明软骨出现,说明在此时期内,实验侧的骨缺损修复是以软骨内成骨和纤维性成骨为主;而同期对照侧无此结果,仅在植床边缘有部分纤维性成骨。由于BMP的存在及其诱导作用,实验侧植床内出现了众多的骨化中心,这与国内外对BMP的成骨效应的有关结果一致。学者们认为<sup>[5,6]</sup>BMP的成骨效应也仅发生在BMP植入的早期,随着时间的推移,BMP的作用将逐渐减弱直至消失,而作为支架的BMP载体系统将逐渐以爬行替代的方式修复骨缺损。

本实验中(14~20周),实验侧已无透明软骨,但由于存在众多的骨化中心,爬行替代过程加快,骨形成活跃,成骨效应增强,骨缺损修复较快。直至实验晚期(26周),新生骨逐渐成熟,骨缺损外形修复满意(图1)。同期对照侧仅在植床边缘有成骨效应,爬行替代过程缓慢,最终实验结果(26周)为不完全性修复,下缘上有一凹陷(图2)。凹陷的出现是因为单纯植入的CAB易于吸收,其吸收的速

度大于骨缺损的修复速度,这与其它有关的实验结果一致<sup>[3,9]</sup>。从本实验可以看出BMP的存在,使实验侧的成骨效应发生的时间早,速度快,效应强,弥补了CAB吸收过快的不足,致使CAB/BMP的修复效果优于CAB。

CAB与BMP的复合是骨引导性与骨诱导性的结合。研究指出<sup>[6]</sup>BMP只有与其相应的载体系统复合,才可克服BMP本身不易成形、无支架作用、易被组织中酶类降解而失去活性等缺点。CAB表面及内部存在着互相交通的微孔道结构<sup>[3,9]</sup>,符合BMP对载体的要求<sup>[6]</sup>。本实验中CAB与BMP复合后,两者无排斥反应,植入后成骨效应互相补充,互相增强,说明CAB是BMP的又一良好载体系统,同时BMP也弥补了CAB的部分缺点,因此CAB与BMP的复合是成功的。CAB/BMP材料对实验动物无毒性,不产生排斥反应(1例动物死亡,是由于动物体质较弱,术后喂养不当所致)。CAB/BMP材料是一种比较理想的骨缺损修复材料,预计会有广阔的前景。

#### 参 考 文 献

- 1 Souyris F, Guillemin G. Coral a new biomedical material. *experimental and first clinical investigation on madreporena*. *J Maxillofac Surg*, 1985, 13(1):64
- 2 Guillemin G, Patet J L, Fournir J, *et al*. The use of coral as a bone graft substitutes. *J Biomed Mater Res*, 1987, 21(4):557
- 3 曾融生,任材年,于秦曦.珊瑚骨作为颌面骨修复材料的初步报告. *中华口腔医学杂志*, 1991, 26(7):345
- 4 Unist MR, Lietze A, Mizutani H, *et al*. A bovine low-molecular weight bone morphogenetic protein(BMP) fraction. *Clin Orthop*, 1982, 162:219
- 5 吴祖尧.诱导成骨与骨形态发生蛋白. *中华骨科杂志*, 1988, 8(3):231
- 6 Unist MR, Lietze A, Dawson E.  $\beta$ -tricalcium phosphate delivery system for bone morphogenetic protein. *Clin Orthop*, 1984, 187:277
- 7 Hollinger JO, Battistone GC. Biodegradable bone repair material. *Clin Orthop*, 1986, 207:290
- 8 苗林综述.珊瑚及珊瑚人工骨的研究现状. *国外医学口腔医学分册*, 1994, 21(2):91
- 9 吕春华,陈幸清.珊瑚及珊瑚-羟基磷灰石复合材料的动物实验. *中华口腔医学杂志*, 1994, 29(6):357

(1996-03-21 收稿 1996-11-01 修回)

1 Souyris F, Guillemin G. Coral a new biomedical material;

## CORAL ARTIFICIAL BONE COMBINED WITH BONE MORPHOGENETIC PROTEIN TO REPAIR THE MANDIBULAR DEFECTS IN DOGS

Yang Yang Zeng Rongsheng Chen Songling Ren Cainian

(Oral and Maxillofacial Surgery Department, Dental Medical Center,  
Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060)

The composite of Coral Artificial Bone (CAB)/ Bone Morphogenetic Protein (BMP) was studied on sub-mandibular defects in 10 dogs. Animals were observed from 4 to 26 weeks and killed at 4th, 8th, 14th, 20th, 26th weeks postoperatively. The experimental results suggest that CAB is a very excellent delivery system for BMP and the composite of CAB/BMP is an idea substitute for bone defects.

**Subject headings** bone substitutes; transforming growth factors; maxillofacial prosthesis