

# 珊瑚人工骨和自体骨髓复合移植 修复兔下颌骨缺损实验<sup>①</sup>

郑有华<sup>②</sup> 任材年 陈小华

(中山医科大学口腔医疗中心; 广州, 510060)

**提 要** 用珊瑚人工骨和自体骨髓复合移植修复兔下颌骨实验性骨缺损, 术后行 X 线、核素骨显像和组织学检查。结果发现: 复合珊瑚骨移植术后 6 周有明显的成骨现象, 12 周骨缺损被修复。复合珊瑚骨移植成骨作用明显优于单纯珊瑚骨移植。实验结果表明, 珊瑚骨与骨髓复合为成骨作用提供支架、成骨细胞和骨诱导物质, 加速骨缺损的修复, 是一种良好的骨代用品。

**主题词** 骨髓; 生物相容性材料/治疗应用; 下颌骨修复/方法; 珊瑚<sup>③</sup>

**中图分类号** R782.23

口腔颌面部骨缺损是临床上常遇到的问题。寻找各种颌面骨缺损的修复材料, 是口腔颌面外科共同关注的课题。众多的动物实验和临床应用结果表明, 珊瑚人工骨是一种有潜力的骨修复材料<sup>[1~4]</sup>, 但单纯珊瑚骨质地较脆, 吸收快, 植入后有部分骨体积丧失<sup>[1,2]</sup>。自体骨髓具有较强的骨诱导性和成骨能力。珊瑚人工骨和自体骨髓复合移植修复骨缺损, 国内外文献中鲜有报道。我们将珊瑚骨和自体骨髓复合移植修复兔下颌骨实验性骨缺损, 取得良好的结果, 现报告如下:

## 1 材料和方法

### 1.1 材 料

选用海南省浅海滩产的滨珊瑚 (porites) 为原料, 经理化处理后, 制成多孔状珊瑚人工骨<sup>[3]</sup>, 实验前制成 1.5 cm × 0.8 cm × 0.4 cm 长方块状, 高压消毒备用。

### 1.2 实验方法

1.2.1 分 组 选用健康的新西兰兔, 雄雌

各半, 体重 2.0~3.0 kg, 年龄 0.5~1 岁, 共 10 只, 随机分成 5 组, 每组 2 只, 采用同体对照的方法; 实验侧, 植入珊瑚骨和自体骨髓复合物 (复合珊瑚骨侧); 对照侧, 植入单纯珊瑚骨 (单纯珊瑚骨侧)。

1.2.2 复合珊瑚骨制备方法与处理 手术时切开双侧下颌骨下缘, 在每侧下颌骨体部制备 1.5 cm × 0.8 cm 矩形骨缺损, 从髂嵴抽取 1ml 骨髓, 2 滴 1 g/L 肝素抗凝, 将珊瑚骨完全浸泡在骨髓中, 成为复合珊瑚骨, 将其移植于左侧下颌骨缺损处; 右侧植入单纯珊瑚骨。

术后静脉推注 20% 葡萄糖 20 ml, 庆大霉素 4 万 U, 连续 3 d, 常规饮食。术后第 6, 9, 12, 18, 24 周分别处死 2 只, 每组各取 1 只在处死前 1 d 行<sup>99m</sup>Tc-亚甲基二磷酸盐 (<sup>99m</sup>Tc-MDP) 核素骨显像, 处死后取出下颌骨标本行 X 线检查和组织学检查。

## 2 结 果

① 本课题由香港杨震基金会提供赞助;

② 第一作者, 1962 年出生, 男, 硕士, 助教;

③ 补充词

## 2.1 一般观察

手术伤口均 I 期愈合,植入物无排出。

## 2.2 X 线检查所见

2.2.1 复合珊瑚骨侧 术后 6 周,珊瑚骨开始被吸收,密度低于正常骨,边缘有骨痂形成;术后 9 周,珊瑚骨与宿主骨界限不清,珊瑚骨基本上被新生骨取代;术后 12 周,珊瑚骨完全被新生骨取代,骨缺损被修复,开始出现皮质骨和骨小梁(图 1,左侧)。

2.2.2 单纯珊瑚骨侧 术后 6 周,珊瑚骨结构清晰,边缘少量骨痂形成;术后 9 周,大部分珊瑚骨被宿主骨取代;术后 12 周,植骨区下缘仍可见部分珊瑚骨(图 1,右侧);术后 18 周和 24 周,为正常的骨结构,但下颌骨植骨区下缘有凹陷(图 2,右侧)提示丧失部分骨体积。



图 1 术后 12 周 X 线所见

左侧,珊瑚骨完全被新骨取代;右侧,植骨区下缘仍可见部分珊瑚骨



图 2 术后 18 周 X 线所见

左侧,植骨区骨愈合良好;右侧,植骨区下缘有凹陷(箭头所示)

## 2.3 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 核素骨显像

各组取 1 只兔在处死前 1 d,从兔耳静脉注入  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  148 MBq, 3h 后用 SOPHY DSX SPECT 系统,选用低能通用型准直器做静态  $\gamma$  显像,结果显示:术后 6 周,植骨区及周围骨均有核素浓聚,左侧下颌骨(实验侧)浓聚强度稍大于右侧;术后 9 周,植骨区

核素浓聚强度增强,实验侧明显强于对照侧;术后 12 周,植骨区核素浓聚达高峰,实验侧核素浓聚较对侧更明显,周围骨组织核素分布恢复正常;术后 18 和 24 周,基本恢复正常的核素分布影像。放射性计数比值(实验侧/对照侧);于术后 6 周,9 周,12 周,18 周和 24 周分别为 1.05, 1.27, 1.56, 1.08 和 1.06。

## 2.4 组织学表现

2.4.1 复合珊瑚骨侧 术后 6 周,珊瑚骨部分被吸收,有纤维组织长入已被吸收的珊瑚间隙内,在珊瑚骨的边缘及中央均可见较多的以纤维成骨的新生骨,珊瑚骨与宿主骨直接接触,无纤维性包裹;术后 9 周,珊瑚骨被吸收,在植床中央可见成片的新生骨;术后 12 周,在植骨床的中央及下缘见到较成熟的大片骨组织,开始出现皮质骨和骨髓腔(图 3);术后 18 周和 24 周,在植骨床处,可见成熟的骨组织,已分化成致密的皮质骨和骨髓腔。



图 3 术后 12 周组织学表现

左植骨区下缘及中央见较多成熟的骨组织,HE 染色,  $10\times 4$ (倍)

2.4.2 单纯珊瑚骨侧 术后 6 周,珊瑚骨部分被吸收,在珊瑚骨与宿主骨接触的边缘可见少量成骨现象;术后 9 周,珊瑚骨大部分被吸收,与宿主骨的接触面新生骨呈带状分布,在中央无新骨形成;术后 12 周,植骨床新生骨量增多,但在植床中央及下缘仍未见成骨现象;术后 18 周和 24 周,植骨床处见到成熟的骨组织,已分化成致密皮质骨及骨髓腔。

## 3 讨 论

### 3.1 珊瑚骨的理化特性及其生物降解性

珊瑚骨的主要成分为碳酸钙,占 99%,以霰石形式存在,为多孔状结构,孔均匀而相互连通,孔径 150~200  $\mu\text{m}$ ,其成分和结构与自然骨无机成分和构架极为相似,利于血管纤维组织及新骨长入,为新生骨的长入提供一个良好的支架作用<sup>[1~4]</sup>。该材料为生物降解性材料,在引导新生骨长入内部的同时,本身逐渐被降解,释放钙离子(参与新骨代谢),直至被新骨完全取代,不留痕迹;材料的降解,吸收过程是由于破骨细胞的吞噬作用所致,是适当的骨愈合的必要条件。破骨细胞吞噬珊瑚骨后,其胞内碳酸酐酶(carbonic anhydrase, CA)参与碳酸钙的脱矿。本文结果提示其生物降解性快于骨再生速度,以至缺损区产生不完全性骨修复,丧失部分的骨体积。

### 3.2 复合珊瑚骨与单纯珊瑚骨移植骨愈合的比较

本实验的 X 线、<sup>99m</sup>Tc-MDP 骨显像以及组织学表现,其结果均表明,复合珊瑚骨较单纯珊瑚骨移植,有成骨早,愈合好的优点,修复骨缺损亦无骨体积丧失。

### 3.3 复合珊瑚骨的成骨作用机理

珊瑚人工骨具有良好的生物相容性、生物降解性和骨传导性,但没有骨诱导性,其作用为成骨作用提供骨支架。复合珊瑚骨由自体骨髓起诱导作用。骨髓由造血干细胞及基质干细胞组成,成骨作用主要由基质干细胞分化成骨。一般认为,成熟的骨髓细胞坏死后释放骨诱导物质,刺激受区的非特异性间充质细胞分化成成骨细胞,继而分化成骨;活的骨髓细胞本身具有分泌可溶性因子,诱导间充质细胞游至该区,然后分化成成骨细胞成骨;骨髓移植后,幸存下来的基质细胞受坏死的骨髓细胞释放的因子或活骨髓分泌的成骨因子的刺激,以及邻近骨的影响,分化成成骨细胞;未分化的骨髓细胞在适宜的微环境下本身也有分化成成骨细胞的能力<sup>[6,7]</sup>。

近年来,有些学者认为,成骨作用主要受

移植新鲜的、活的骨髓的影响<sup>[8,9]</sup>,Goshima<sup>[9]</sup>的实验研究发现,新骨的形成具有双相性:第一阶段,主要由供区骨髓细胞分化成骨;第二阶段,受区成骨细胞成骨占优势,这一阶段,出现成骨作用是供区和受区来源的骨细胞共同作用的结果,并且逐渐完成骨的改建。

### 3.4 复合珊瑚骨的应用前景

珊瑚骨具有良好的生物相容性、生物降解性和骨传导性;骨髓细胞具有骨诱导性,其本身亦有成骨能力;两者来源充足,取材方便,安全,无免疫排斥反应,术后并发症少,两者复合能弥补各自的缺点和不足,既为成骨提供支架,又为成骨提供骨诱导物质和成骨细胞,加速骨缺损的修复,是良好的骨代用品,可推广到临床应用。

### 参 考 文 献

- 1 Guillemin G, Patat JL. The use of coral as a bone graft substitute. *J Biomed Mat Res*, 1987, 21: 557
- 2 Souyris F, Pellequer C, Payrot C, et al. Coral, a new biomedical material. *J Maxillofac Surg*, 1985, 13: 64
- 3 曾融生,任材年,于秦曦. 珊瑚人工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: 345
- 4 Roux FX, Brasnu D, Loty B, et al. Madreporic coral: a new bone graft substitute for cranial surgery. *J Neurosurg*, 1988, 69: 510
- 5 Burwell RG. The function of bone marrow in the incorporation of bone graft. *Clin Orthop*, 1985, 200: 125
- 6 Ohgushi H, Goldberg VM, Caplan AI. Repair of bone defects with marrow cell and porous ceramic: experiments in rats. *Acta Orthop Scand*, 1989, 60: 334
- 7 郑有华,任材年. 骨髓与钙磷陶瓷复合移植成骨作用的研究进展. *国外医学口腔医学分册*, 1993, 20: 193
- 8 Ohgushi H, Goldberg VM, Caplan AI. Hetero-

topic osteogenesis in porous ceramics induced by marrow cell. J Orthop Res, 1989, 7: 568

porous calcium phosphate ceramic loaded with marrow cell. Clin Orthop, 1991, 269: 274

9 Goshima J, Goldberg VM, Caplan AI. The origin of bone formed in composite grafts of

(1994-09-28 收稿 1995-03-10 修回)

## EXPERIMENTAL STUDY ON RABBITS WITH THE USE OF CORAL COMBINED WITH AUTOLOGOUS BONE MARROW FOR MANDIBULAR RECONSTRUCTION

Zheng Youhua Ren Cainian Chen Xiaohua

(Stomatological Center, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060)

Composite graft of coral combined with autologous bone marrow was employed as a bone substitute to reconstruct rabbits mandibular defects. Radiographic, scintigraphic and histological studies indicated that new bone was formed obviously at 6th week after the composite coral grafting and the mandibular defects were repaired completely at 12 th week. When coral was combined with autologous bone marrow, the rate of bone formation was observed to be more rapid than coral only. It was suggested that the composite coral graft may provide the scaffold for osseous ingrowth as well as osteoblasts and osteogenic substances, may accelerate the process of osteogenesis in mandibular reconstruction, and may be an excellent bone substitute.

**Subject headings** bone marrow; biocompatible materials/therapeutic use; mandibular prosthesis; coral

\* Complement word

· 新 成 果 ·

### 单价盐对 C8-卵磷脂微团溶液的作用

课题负责 黄耀熊

(中山医科大学物理学教研室; 广州, 510089)

该成果采用准弹性激光散射等高科技先进技术,在不干扰溶液的天然构象的条件下,系统地测量了添加了各种单价盐的 C8-卵磷脂溶液的液-液相分离,微团的大小和结构,微团的形成和解体等一系列有关的热力学参量。从理论和实验方面阐述其相互作用的机制和规律并进行定量描述,找出控制其相变微团及生物膜形成和解体的方法。研究实验方法先进,并具有自身的独到之处和创新,是一项高水平的基础性研究成果。在生物医学、化学工程、生物化学以及医药等领域有重要的应用前景,开拓了激光生物医学研究的新领域。1994 年获广东省医药卫生科技进步二等奖。

(陈丽芳)