

应用新西兰兔股骨穿刺验证可降解网状微孔球囊的防渗漏性能

吴建英¹, 刘训伟²

(1. 济南军区总医院实验诊断科, 济南 250031; 2. 济南军区总医院医学影像科, 济南 250031)

【摘要】 目的 通过新西兰兔股骨穿刺验证可降解网状微孔球囊的防渗漏性能。**方法** 实验分为实验组和对照组, 通过穿刺新西兰兔左下肢近股骨端, 建立通道后引入骨钻, 建立骨折模型, 植入可降解网状微孔球囊和/或骨水泥。观察并记录手术过程中每只新西兰兔的血氧饱和度的变化以及骨水泥发生溃散和出现呼吸急促的例数与组别。**结果** 手术在全身麻醉下进行, 骨水泥注入过程顺利, 球囊组术中呼吸平稳, 血氧饱和度无明显改变; CPC 组血氧饱和度在水泥灌注中和灌注后分别为 81.63 ± 32.02 、 83.42 ± 32.26 , 与灌注前的 96.67 ± 1.71 比较差异具有统计学意义, 其中死亡 3 例、呼吸急促 5 例, 说明直接灌注骨水泥导致肺栓塞的可能性较大。**结论** 进一步证实可降解网状微孔球囊对 CPC 的防渗漏和溃散的效果明显, 符合设计要求。

【关键词】 新西兰兔; 骨折; 骨水泥; 渗漏; 肺栓塞

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 11-0049-04

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.011.010

Application of New Zealand rabbit femoral puncture anti-leakage performance verification biodegradable mesh-like microporous balloon

WU Jian-ying¹, LIU Xun-wei²

(1. Department of Laboratory Medicine, Jinan Military General Hospital, Jinan 250031, China;

2. Department of Medical Image, Jinan Military General Hospital, Jinan 250031, China)

【Abstract】 Objective Biodegradable is validated by the New Zealand rabbit femoral puncture mesh porous seepage prevention performance of the balloon. **Methods** The experiment was divided into the experimental group and control group, by piercing the New Zealand rabbit left leg near the femur, establish channel introduced after bone drill, fracture model is established, degradable mesh implant microporous balloon and/or bone cement. Observe and record the operation process of each New Zealand rabbit blood oxygen saturation change and cases of bone cement occur breakup and shortness of breath and groupings. **Results** Surgery under general anesthesia, bone cement injection process smoothly, balloon group of intraoperative breathing smooth, blood oxygen saturation has no obvious change; CPC group of blood oxygen saturation in the cement perfusion and perfusion after 81.63 ± 32.02 , 83.42 ± 32.26 , respectively, compared with perfusion 96.67 ± 1.71 in front of the difference is statistically significant, of which 3 cases died in 5 cases, shortness of breath, direct infusion of bone cement is more likely to lead to pulmonary embolism. **Conclusions** Further confirmed that the degradable mesh porous balloon seepage prevention of CPC and the breakup of the effect is

【基金项目】 国家高技术研究发展计划(2013AA032203); 国家自然科学基金项目(51073173); 济南军区总医院院长基金(2012ZX002)。

【作者简介】 吴建英(1981-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 医学实验动物。Email: wujianying722@163.com。

obvious, comply with the design requirements.

【Key words】 New Zealand rabbit; Fractures; Bone cement; Leakage; Pulmonary embolism

椎体病变(如骨质疏松、肿瘤等)与外伤常可导致椎体压缩性骨折,诱发顽固性疼痛及成角畸形,并增加了其它部位损伤和退变的几率,甚至引起截瘫,对患者身心危害极大。经皮椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP)、经皮椎体后凸成形术(percutaneous kyphoplasty, PKP)现已成为临床上治疗椎体压缩性骨折的重要手段。经过多年的发展创新及经验积累,PVP、PKP 术式、器械及植入骨水泥种类基本确定,同时骨水泥外溢、术后伤椎临近椎体骨折发生率增加^[1-3]、伤椎裂隙征^[4]等后续问题也显露出来,究其原因,主要是植入的骨水泥—聚丙烯酸树脂骨水泥自身硬度大、刚度强^[5]的特性导致的。而具有促骨生长的可降解性钙盐骨水泥(calcium phosphate cement, CPC)因机械性能差、遇水易溃散^[6]难以应用于椎体手术中,国内外专家学者多年来的改性或改良研究^[7-9],仍未见钙盐骨水泥可应用椎体的确切报道。

为改善这一问题,课题组采用生物高分子材料,应用静电纺丝技术,制备出可降解网状微孔球囊,利用球囊的包裹性能,提高 CPC 的承压能力,防止 CPC 过多接触体液而溃散。并对球囊性能、生物相容性及力学研究,证实球囊在体外符合具有预先设计的要求^[10-12]。为进一步观察可降解网状微孔球囊植能否保证磷酸钙骨水泥在体液丰富的骨组织内的固化程度,以及防渗漏性能,我们利用新西兰兔股骨,构建骨小梁骨折模型,并与直接灌注 CPC 进行比较,通过影像学评价可降解网状微孔球囊的包裹性能,通过血氧饱和度的改变检测影像无法发现的肺栓塞^[13]。

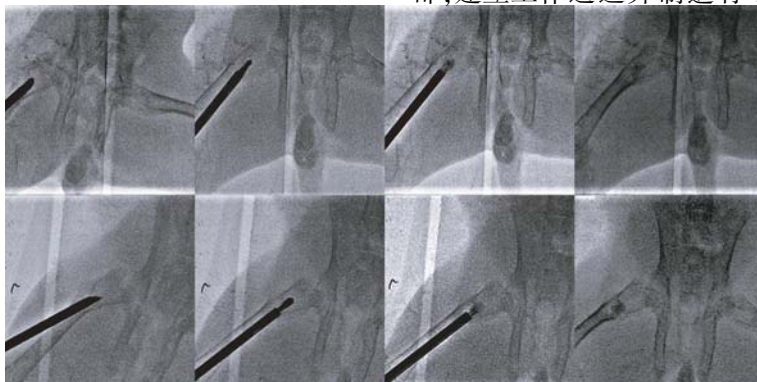


图 1 在 DSA 监视下,新西兰兔骨水泥组与球囊组手术过程图

Fig. 1 Surgical process of the implantation of bone cement group and balloon group into the New Zealand rabbit under DSA

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

普通级新西兰兔 48 只,雌雄不限,3~4 月龄,体重 1.5~2.0 kg,购于济南西岭角养殖培育中心【SCXK(鲁)20100005】。无菌手术在济南军区总医院实验动物中心动物实验设施中进行【SYXK(军)20120042】。

1.1.2 麻醉药品

氯胺酮(福建古田药业有限公司)、陆眠宁 II(吉林省华牧动物保健品有限公司),以上药品由本院药剂科提供,麻醉药品的使用均符合国家有关规定。

1.1.3 仪器设备

穿刺针及精细骨钻(山东冠龙医疗用品有限公司);磷酸钙骨水泥(上海瑞邦生物材料有限公司);INNOVA 4100 平板 DSA 系统(美国通用电气公司)。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法:48 只新西兰兔术前 1 h 禁食水。术前 15 min 将氯胺酮 15 mg、陆眠宁 II 8 mg 注射于兔右后肢肌内丰厚处,耳部的夹痛反射完全消失后,取俯卧位四肢固定,左下肢股骨部位备皮,消毒并铺洞巾。

1.2.2 手术方法:在 INNOVA 4100 平板 DSA 系统透视监视下穿刺进入股骨上段,撤出穿刺针针芯,引入精细骨钻,顺时针旋转进入股骨上段至股骨头部,建立工作通道并制造骨小梁骨折模型,然后撤

出精细骨钻。CPC 组为应用骨水泥灌注器将浆糊期 CPC 通过套管直接灌注入股骨上端,灌注 CPC 约 0.5 mL 后,将针芯完全插入套管后,撤出穿刺针,穿刺点压迫止血 3 min 后将新西兰兔置于保温箱内复苏;球囊组是将可降解网状微孔球囊直接植入股骨上端,通过球囊输送装置灌注 CPC 0.5 mL,灌注完成后,球囊尾端用可降解栓子封闭,解脱并撤出输送装置,其余操作同 CPC 组。手术过程见图 1。

1.3 数据记录

观察并记录每只新西兰兔在灌注前、灌注中和灌注后的血氧饱和度。记录术中发生骨水泥溃散和呼吸急促的例数及组别,检查并记录术后穿刺处皮下血肿发生的例数。

1.4 统计学分析

采用 SPSS Statistics17.0 统计软件进行分析。数据以均数 $\pm$ 标准差表示,所得数据进行配对 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 手术结果

穿刺针穿刺过程中导致股骨骨折 2 例,放弃入组。其余穿刺顺利,精细骨钻引入后在股骨内通过旋转进入导致骨小梁断裂,建立骨折模型。术后撤出穿刺针,压迫止血后无皮下血肿发生。

2.2 骨水泥渗漏结果

在 DSA 监视下,骨水泥在灌注过程中可观察到 CPC 外渗 3 例,均为 CPC 组,外渗的骨水泥通过回流静脉进入下腔静脉并最终死亡(图 2),发生率为 12.5%。球囊组未观测到骨水泥明确外溢征象。

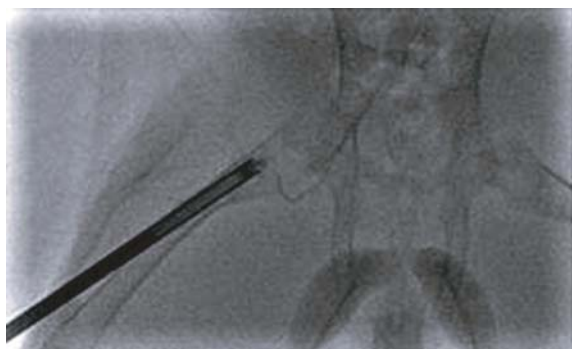


图 2 溃散的骨水泥通过髂静脉流入下腔静脉。

Fig. 2 Collapsed bone cement diffused into inferior vena cava via iliac veins.

2.3 血氧饱和度改变情况

骨水泥灌注前、灌注中和灌注后 CPC 组与球囊

组的数据见表 1,灌注前 $P > 0.05$,两者比较差异无统计学意义。球囊组在灌注过程新西兰兔呼吸平稳,无呼吸急促情况发生,组内血氧饱和度两两比较无统计学意义。CPC 组在灌注过程中出现呼吸急促 5 例,呼吸停止 3 例,灌注中及灌注后与灌注前数据比较 $P < 0.05$ 。出现呼吸急促的 5 例血氧饱和度下降明显,提示有少量骨水泥进入肺循环导致肺栓塞的可能。

表 1 骨水泥灌注过程中新西兰兔血氧饱和度的变化情况

Tab. 1 Changes in bone cement rabbits during perfusion of oxygen saturation.

	灌注前	灌注中	灌注后
CPC 组	96.67 $\pm$ 1.71	81.63 $\pm$ 32.02	83.42 $\pm$ 32.26
球囊组	96.79 $\pm$ 1.72	96.83 $\pm$ 1.46	96.58 $\pm$ 1.31

3 讨论

自 1987 年法国 Galibert 等^[14]首次报道经皮穿刺注射骨水泥治疗颈椎血管瘤获得成功后, PVP、PKP 以其微创、安全性已在临床得到广泛的应用。而灌注材料—聚丙烯酸树脂骨水泥为非生物材料,硬度大、不降解、无骨诱导作用,不能实现椎体内的骨性融合,并因远高于正常椎体的硬度引起的弹簧效应,以及在剪切力和骨质疏松加重的条件下导致伤椎内骨水泥块的松动,引起伤椎及临近椎体的继发骨折。CPC 具有自行固化、生物相容、逐步降解等特性,有较好的骨传导性,在椎体内可逐渐被新骨取代,恢复椎体的骨量,但存在遇水溃散、强度低,不适用于椎体等承重骨。

而椎体内植入材料应该是具有良好的成骨作用、与椎体相似的抗压强度以及降解时间与骨组织生长相匹配的性能。因此本课题组为改变 CPC 不能应用椎体的缺陷,尝试应用聚乳酸-己内酯共聚物(P(DLLA-CL)),利用静电纺丝技术,制备的可降解网状微孔球囊,通过球囊的包裹作用,防止骨水泥渗漏,提升 CPC 的抗压强度和承重能力,并减少椎体内骨水泥块接触体液的面积,利于 CPC 固化和防止溃散。可降解网状微孔球囊和 CPC 均为可降解材料,CPC 在降解过程中增加局部 Ca^{2+} 浓度,为成骨创造了良好的条件,并最终为正常骨组织替代。

体外实验显示可降解网状微孔球囊具有较好的防渗漏性^[12],稀粥期灌注 CPC 后在球囊完全膨胀的状态下,球囊表面仅有微量骨水泥呈针尖状渗出,本实验中球囊组 CPC 灌注后呈“橄榄球”形,与周边骨组织紧密接触,X 射线未见 CPC 溃散现

象,血氧饱和度在灌注过程中改变不明显,因此没有小的影像检查不能发现的骨水泥外溢发生。而 CPC 组有 3 例因骨水泥溃散导致动物死亡,术中出现呼吸急促 5 例,灌注过程中血氧饱和度改变明显,表明可能出现小的肺栓塞。本实验更进一步证实球囊对 CPC 的防渗漏和溃散的作用。

总之,可降解网状微孔球囊使 CPC 应用到承重骨成为可能,更好的避免了 PVP、PKP 的并发症的出现。本实验所用新西兰兔的股骨作为椎体实验的替代品,主要是因为穿刺套件和球囊较大,无法植入新西兰兔椎体内。而新西兰兔股骨头处血供丰富,体液环境与椎体相似,可模拟椎体内环境,股骨头端骨小梁组织相对较多,易于建立骨小梁骨折模型,且股骨属于承重部位,可以模拟椎体的承重。但新西兰兔的股骨与人类椎体比较仍存在较大差异,实验有一定的局限性,可降解网状微孔球囊在活体内的性能还需进一步的研究证实。

参考文献:

- [1] Bula P, Lein T, Strassberger C, *et al.* Balloon kyphoplasty in the treatment of osteoporotic vertebral fractures: indications-treatment strategy-complications. *Z Orthop Unfall.* 2010;148(6):646-56.
- [2] Sun YC, Teng MM, Yuan WS, *et al.* Risk of post-vertebroplasty fracture in adjacent vertebral bodies appears correlated with the morphologic extent of bone cement. *J Chin Med Assoc.* 2011,74(8):357-362.
- [3] Brodano GB, Amendola L, Martikos K, *et al.* Vertebroplasty: benefits are more than risks in selected and evidence-based informed patients. A retrospective study of 59 cases. *Eur Spine J.* 2011;20(8):1265-71
- [4] Voormolen MH, Lohle PN, Juttman JR, *et al.* The risk of new osteoporotic vertebral compression fractures in the year after percutaneous vertebroplasty. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(1):71-76.
- [5] Kolb JP, Kueny RA, Püschel K, *et al.* Does the cement stiffness affect fatigue fracture strength of vertebrae after cement augmentation in osteoporotic patients? *Eur Spine J.* 2013;22(7):1650-1656.
- [6] Lieberman IH, Togawa D, Kayanja MM. Vertebroplasty and kyphoplasty: filler materials. *Spine J.* 2005;5(6 Suppl):305S-316S.
- [7] Qian G, Dong Y, Yang W, *et al.* Injectable calcium phosphate cement and fibrin sealant recombined human bone morphogenetic protein-2 composite in vertebroplasty: an animal study. *Bosn J Basic Med Sci.* 2012;12(4):231-235.
- [8] Schumacher M, Henß A, Rohnke M, *et al.* A novel and easy-to-prepare strontium (II) modified calcium phosphate bone cement with enhanced mechanical properties. *Acta Biomater.* 2013;9(7):7536-7544.
- [9] Christel T, Kuhlmann M, Vorndran E, *et al.* Dual setting α -tricalcium phosphate cements. *J Mater Sci Mater Med.* 2013;24(3):573-581.
- [10] Sun G, Wei D, Liu X, *et al.* Novel biodegradable electrospun nanofibrous P(DLLA-CL) balloons for the treatment of vertebral compression fractures. *Nanomedicine.* 2013;9(6):829-838.
- [11] 彭湘涛,刘训伟,李敏,等. 可降解高分子网状球囊及磷酸钙骨水泥椎体填充后的力学变化[J]. *中国组织工程研究*, 2013,17(51):8795-8800.
- [12] 刘训伟,钟建,彭湘涛,等. 联合钙盐骨水泥及可降解网状微孔球囊椎体成形的体外实验[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(12):1817-1823.
- [13] 靳秀宏,董强,山晓茵,等. 急性肺栓塞动物猪模型的建立及评价[J]. *中华腔镜外科杂志(电子版)*, 2013,6(6):464-467.
- [14] Togawa D, Kovacic JJ, Bauer TW, *et al.* Radiographic and histologic findings of vertebral augmentation using polymethylmethacrylate in the primate spine: percutaneous vertebroplasty versus kyphoplasty. *Spine.* 2006;31:4-10.

[修回日期] 2014-10-20