

纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 复合骨填充材料修复 良性骨肿瘤骨缺损临床疗效观察

梁熙¹ 蒋电明¹ 倪卫东¹ 欧云生¹ 周爱国¹ 余学东¹ 李玉宝²

【摘要】 目的 观察颗粒型纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 (nano-hydroxyapatite/polyamide 66, n-HA/PA 66) 复合骨修复材料修复良性骨肿瘤骨缺损的疗效和生物安全性。方法 2003 年 1 月~2005 年 5 月, 选取 37 例良性骨肿瘤患者, 男 21 例, 女 16 例, 其中 1 例为 2 处病变; 年龄 19~58 岁, 平均 38.5 岁。骨纤维结构不良 11 例(12 侧), 骨囊肿 14 例, 骨巨细胞瘤 I 级 10 例, 内生软骨瘤 2 例。肿瘤大小为 1.0 cm × 0.7 cm × 0.4 cm ~ 10.0 cm × 4.0 cm × 3.0 cm; 肿瘤位于股骨近端 12 例(13 侧), 远端 7 例, 胫骨近端 9 例, 肱骨近端 5 例, 指骨 2 例, 掌骨和跟骨各 1 例。行肿瘤刮除术, 瘤腔用颗粒型 n-HA/PA 66 填充, 伤口常规缝合; 术后观察伤口愈合情况, 局部炎症反应, 排斥反应, 全身毒性, 瘤腔愈合和患肢功能的恢复情况。结果 术后 1 例伤口感染, 余伤口 I 期愈合。局部炎症反应轻微, 无排斥反应和全身毒性反应。术后全部获随访 5~33 个月, 术后 3~5.5 个月可见新骨长入 n-HA/PA 66 填充区, 下肢在术后 8 个月可完全负重, 上肢在术后 5 个月可完成日常活动。结论 颗粒型 n-HA/PA 66 复合骨修复材料具有良好生物安全性、相容性和骨传导性, 可用于良性骨肿瘤骨缺损的修复。

【关键词】 纳米羟基磷灰石 聚酰胺 66 复合材料 骨缺损 良性骨肿瘤

中图分类号: R738.1 R318.08 文献标识码: A

CLINICAL OBSERVATION ON NANO-HYDROXYAPATITE AND POLYAMIDE 66 COMPOSITE IN REPAIRING BONE DEFECT DUE TO BENIGN BONE TUMOR / LIANG Xi, JIANG Daming, NI Weidong, et al. Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University. Chongqing, 400016, P. R. China. E-mail: lxhlnly@163.com

Corresponding author: JIANG Daming, E-mail: jdm571026@vip.163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect and safety of the nano-hydroxyapatite/polyamide 66 (n-HA/PA 66) composite in repairing the bone defects due to benign bone tumors. **Methods** From January 2003 to May 2005, 38 patients (21 males, 16 females; age, 19-58 years, averaged 38.5 years) with the bone defects due to benign bone tumors were treated with the n-HA/PA 66 grains. Among the 37 patients, 11 had fibrous dysplasia, 14 had bone cyst, 10 had giant cell tumor of the bone (Grade I), and 2 had enchondroma. The tumors ranged in size from 1.0 cm × 0.7 cm × 0.4 cm to 10.0 cm × 4.0 cm × 3.0 cm, with the location of the proximal femur in 12 patients, the distal femur in 7, the proximal tibia in 9, the proximal humerus in 5, the phalanges of the finger in 2, the metacarpal bone in 1, and the calcaneus in 1. All the benign bone tumors underwent the curettage treatment, and then the tumor cavities were filled up with the n-HA/PA 66 grains. The incision healing, local inflammatory reaction, rejection, toxic reaction, tumor cavity healing, and function recovery of the limbs were all observed after operation. **Results** All the patients were followed up for 5-33 months, and all the incisions healed by the first intention except 1 incision, which developed infection. The inflammatory reaction was mild, with no rejection or general toxic reaction. At 3 to 5.5 months (mean 4 months) after operation, osteogenesis was found in the space filled with the n-HA/PA 66 grains. Eight months after operation, the patients' lower limbs could bear weights; 5 months after operation, the upper limbs could complete daily work. **Conclusion** The n-HA/PA 66 grains have great biological safety, good biocompatibility, and good bone conduction, which are good materials for the bone repair and reconstruction, and can be safely, and effectively used for repairing the bone defects due to benign bone tumors.

【Key words】 Nano-hydroxyapatite Polyamide 66 Composite materials Bone defect Benign bone tumor

Foundation item: National High Technology Research and Development Program of China (2002AA326020)

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863)资助项目(2002AA326020)

作者单位: 1 重庆医科大学附属第一医院骨科(重庆, 400016); 2 四川大学材料分析测试中心

通讯作者: 蒋电明, 教授, 博士生导师, 研究方向: 骨组织工程、脊柱疾病, E-mail: jdm571026@vip.163.com

良性骨肿瘤切除术后的骨缺损,以往常用自体骨或同种异体骨作为修复材料。自体骨来源十分有限,且增加损伤和并发症,同种异体骨失败率较高^[1]。20世纪80年代以来,许多学者致力于寻找其他类型骨修复材料,理想的骨修复材料应具有良好的生物相容性、生物活性和生物力学性能。

我们与四川大学李玉宝等共同研制开发,以新工艺将具有骨传导特性的纳米羟基磷灰石(nano-hydroxyapatite, n-HA)与有机质高分子聚酰胺66(polyamide 66, PA 66)进行复合而制成高分子聚合物(n-HA/PA 66),在形态、结构和组成上与人骨相似,具有良好的生物相容性、安全性、生物活性和生物力学性能,在骨修复和组织工程方面有广阔的应用前景^[2,3]。在动物实验中证实,n-HA/PA 66是良好的骨修复材料^[4],但目前缺乏相应的临床验证。为此,我们将颗粒型n-HA/PA 66作为良性骨肿瘤刮除术后骨缺损的填充材料进行临床研究。报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

已作灭菌处理和无菌包装的颗粒型n-HA/PA 66(致密型)生物活性骨材料由四川国纳有限公司提供,直径为1 000~4 000 nm。临床许可证:药监械临(2003)37号,批号:CF040601。

1.2 临床资料

1.2.1 一般资料 2003年1月~2005年5月,选取37例良性骨肿瘤患者,其中1例2处病变。男21例,女16例。年龄19~58岁,平均38.5岁。骨纤维结构不良11例(12侧),骨囊肿14例,骨巨细胞瘤I级10例,内生软骨瘤2例,肿瘤大小为1.0 cm × 0.7 cm × 0.4 cm~10.0 cm × 4.0 cm × 3.0 cm;肿瘤位于股骨近端12例(13侧),远端7例,胫骨近端9例,肱骨近端5例,指骨2例,掌骨和跟骨各1例。

术前常规摄X线片,血常规、肝肾功能及心电图等常规检查,作血沉、C反应蛋白及体检排除潜在感染。对瘤腔较大,如位于胫骨近端5.0 cm × 4.0 cm × 3.5 cm,可能累及胫骨平台关节面者需行CT以确定肿瘤刮除和n-HA/PA 66填充术的可行性。术前依靠临床表现、影像学检查诊断为良性骨肿瘤,术后病理检查进一步确定病变为上述良性骨肿瘤者;II、III级骨巨细胞瘤和其他恶性骨肿瘤改用其他治疗方法,排除出本组研究。术前均告之患者及家属临床试验的利弊,同意使用n-HA/PA 66并签署同意书。

1.2.2 手术方法 常规手术入路至病灶后,骨皮质开窗进入瘤腔,用不同大小的刮匙刮除瘤腔内组织,有分

隔的将隔去除;肿瘤刮除后,生理盐水冲洗,保护好周围组织,用石碳酸烧灼瘤壁,生理盐水冲洗,再分别予双氧水、5%聚维酮碘浸泡至少5 min,最后再用生理盐水冲洗以清除残余的肿瘤组织。有瘤壁破损而不完整,应特别注意保护破损处的软组织,以避免肿瘤细胞、石碳酸、生理盐水进入周围正常组织。然后将n-HA/PA 66颗粒填入瘤腔,填入不宜过紧,以免影响血管组织的长入,注意填入瘤腔的死角以充分消灭死腔;开窗的骨盖同样予石碳酸、双氧水、5%聚维酮碘处理后盖回原处;骨盖不能使用,则用明胶海绵封闭骨窗,再将骨膜缝合以便压牢骨盖或明胶海绵,防止n-HA/PA 66颗粒外溢。注意清除散落在软组织中的n-HA/PA 66颗粒,以免引起异位骨化。切口常规缝合,出血较多时可在软组织内置引流。术后患肢予石膏托功能位固定,拔除引流后在CPM上作功能锻炼。术后组织送病理检查。仔细观察伤口的一般情况。

1.3 随访和功能锻炼

术后2周复查肝肾功能、血常规、凝血功能、心电图、血沉,患处摄X线片或/和CT扫描。以后每2个月随访1次,复查上述指标。

在完全解除外固定前,每日肢体可做2~3次被动的非负重功能锻炼,每次锻炼完后继续外固定。上肢石膏托在术后4周解除,逐渐作主动活动,根据骨愈合情况指导上肢负重。下肢如果瘤腔较小,负重不易引起骨折或关节面的塌陷,则术后2周扶拐杖行走;反之,石膏固定至骨质量能负重时再在指导下扶拐行走,直至弃拐。石膏固定期间患者可作轴向应力刺激、肌肉等长锻炼以防止骨质疏松,促进骨生长。

2 结果

本组术后病理检查均为良性肿瘤。术后37例伤口I期愈合;1例术后20 d伤口红肿,穿刺有混浊液体,培养未见细菌生长,经置管去甲万古霉素灌注2周,拔管1周后复发,故手术刮除n-HA/PA 66填充物,生理盐水冲洗,双氧水、5%聚维酮碘浸泡,再用去甲万古霉素骨水泥(聚甲基丙烯酸甲酯)填充瘤腔;术中发现近瘤壁2~3 mm的n-HA/PA 66颗粒与瘤壁结合紧密,较难刮下,术后病理检查有炎性细胞浸润,革兰氏染色有少许阳性球菌;伤口II期愈合,随访1年无复发。

术后37例获随访5~33个月,4个月CT扫描见病灶密度增高,1年时CT扫描见原肿瘤壁与n-HA/PA 66颗粒填充物之间界限模糊(图1)。下肢平均8个月完全负重,上肢5个月可完全完成日常活动。

本组均未发现肝肾功能损害、凝血功能和心电图异常,血常规未发现白细胞、淋巴细胞异常及异形淋巴

细胞,血沉、C-反应蛋白正常。肌肉等软组织内未见异位骨化。骨髓腔也未出现钙化,手术部位未出现骨质疏松等异常表现。随访期内肿瘤未见复发。

3 讨论

HA 脆性大,局限了其应用,因此近年各国广泛进行 HA/聚合物增韧复合材料的研究和应用,希望得到一种将 HA 和聚合物优点相结合,具有强度高、韧性好、弹性模量和人体骨匹配、良好生物相容性和生物活性的新型骨修复重建材料^[5,6]。我们与李玉宝等共同研制开发的 n-HA/PA 66 是由 n-HA 晶体和 PA 66 经特殊工艺复合而成的符合上述要求的新型骨修复材料^[2,7,8]。n-HA/PA 66 中的 n-HA 可作为钙盐沉积的支点;同时,与常规 HA 相比, n-HA 更能增强成骨细胞的功能和代谢活动,诱发新骨的形成^[9]; n-HA 晶体表面的极性离子与人体细胞、多糖和蛋白质之间可以形成氢键,使其和骨组织可以形成牢固的化学结合; n-HA 可以和人体骨形成生物形式的骨性结合,被广泛应用于骨组织的修复^[10,11]。PA 与胶原的结构类似,含有极性酰胺键、羧基、羟基基团,从而能引导组织细胞生长,促进细胞生成类骨质进而矿化,加快新骨的生长^[7,8]; n-HA 和 PA 66 复合后, n-HA 基团上出现碳酸根,这种碳酸 HA 参与新骨的形成,对促进骨的再生具有重要作用; n-HA/PA 66 复合材料能促进 Ca、P 在其表面沉积,且 Ca/P 变化比率和新骨的形成类似,同样对新骨的形成具有重要作用^[12]。透射电镜下观察到 n-HA 的平均长度在 30~90 nm,平均直径为 10~30 nm; n-HA/PA 66 颗粒中的 n-HA 晶体与骨的 HA

晶体在组成、结构、结晶等方面相似,具有良好的生物相容性和生物活性^[3,13-15]。对 n-HA/PA 66 作扫描电镜分析,可见其表面存在 5~10 μm 的微孔^[16]; n-HA 粒子的直径 < 100 nm,使单位质量粒子的表面积远大于微米级材料,粒子表面的原子数明显增加,提高了材料的表面能,表面微孔的存在和表面原子数的增加都有利于骨细胞在材料的表面吸附和爬行。动物实验中也发现 n-HA/PA 66 能与骨组织形成牢固的键合,并且具有良好的骨传导性,同时有新生血管和骨组织长入 n-HA/PA 66^[14,17,18]。n-HA/PA 66 颗粒可促进新骨的生成,并可和人体自身骨组织形成牢固的结合,是可长期发挥具有生物活性作用的重建骨。

用颗粒材料填充骨缺损,虽然对材料的力学性能要求不高,但是当新骨生长,并长入颗粒间隙,肢体负重时,这些颗粒同样要进行力的传导, n-HA/PA 66 与骨相近的力学性能^[19],在一定程度上可以避免应力遮挡或材料受力过高而碎裂变形甚至塌陷,但关于这一点应进一步作对照研究。

由于 n-HA/PA 66 颗粒的上述特点,使其可能成为一种较理想的骨组织修复材料。在影像学检查中,我们观察到填充瘤腔的 n-HA/PA 66 颗粒和瘤壁之间未出现透亮线,相反二者之间的密度随着时间的延长变得越来越接近,说明二者之间形成了良好的结合; n-HA/PA 66 填充物边缘的密度和瘤壁骨密度随着时间的推移而接近,且密度由填充物的边缘向中间逐渐加深,提示 n-HA/PA 66 填充物内有钙盐沉积,新骨长入,新骨可能是沿 n-HA/PA 66 颗粒之间的间隙长入,动物实验中同样观察到 n-HA/PA 66 有良好的骨引导

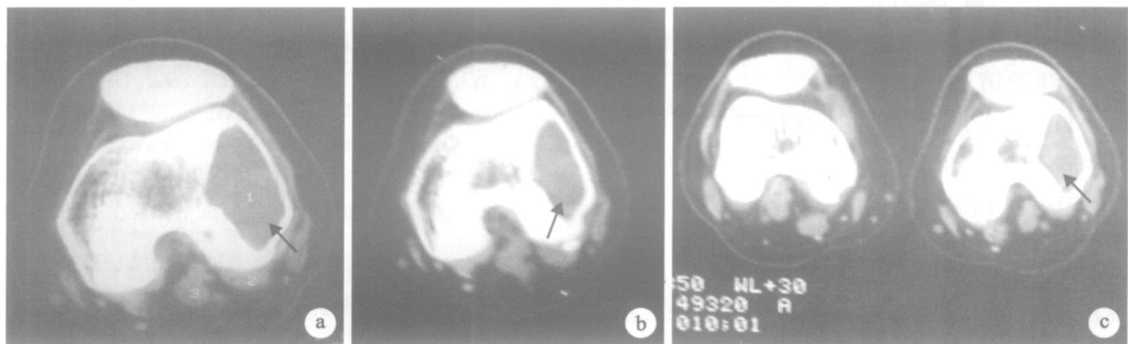


图 1 女 42 岁 左股骨髁骨囊肿 3 年

a 术后 2 周,CT 扫描见病灶填充良好(病灶) b 术后 4 月,CT 扫描见病灶密度较术后 2 周增高,示新骨形成和钙沉积(病灶) c 术后 1 年,CT 扫描示密度逐渐趋于骨皮质,且密度由填充物的边缘向中间逐渐加深(病灶)

Fig 1 CT scan on a female aged 42 years with bone cyst in the condyle of the left femur

a At 2 weeks after operation, the CT scan showed the lesions that were well filled up (showing lesion) b At 4 months after operation the CT scan showed that the density of the lesions became greater than that at 2 weeks after operation, which showed the new bone formation and the deposition of calcium (showing lesion) c At 1 year after operation, the CT scan showed that the interface between the lesions wall and the n-HA/PA 66 gains became unclear, the density of the lesions was gradually close to the density of the bone cortex, and the density became greater from the edge to the center (showing lesion)

作用,可促进骨形成^[20,21]。王群波等^[22]将用 n-HA / PA 66 材料制作的人工椎体运用于胸腰椎骨折前路融合术中,发现人工椎体和自体骨融合良好。在 n-HA / 聚合物增韧复合材料使用以前,除采用自体骨和同种异体骨外,大多应用 HA 或磷酸钙人工骨修复良性骨肿瘤术后留下的骨缺损,如余福德^[23]采用 HA 修复骨缺损,陈秋等^[24]采用自固化磷酸钙形成的 HA 进行小儿良性骨肿瘤的缺损修复均取得良好疗效。而 n-HA 与常规 HA 相比,更能增强成骨细胞的功能代谢活动,诱发新骨的形成^[19],n-HA /PA 66 表面微孔和表面原子数的增加都有利于骨细胞在材料的表面吸附和爬行,所以,在常规 HA 基础上,n-HA /PA 66 颗粒更有利于与周围骨牢固结合,诱导新骨形成和长入,最终形成不仅 n-HA /PA 66 与周围骨的化学结合,还有与新骨之间的嵌合^[3,22]。在随访期内,所有患者未发生骨折,均恢复了正常的功能。n-HA /PA 66 颗粒在临床上达到了正常需要。

术后除 1 例感染外,其他切口均顺利愈合,以后的随访中也未发现异常表现,说明 n-HA /PA 66 在手术局部不会引起排斥反应。而动物实验证实 n-HA /PA 66 具有良好的组织相容性,并且和组织有很好的亲和性^[2,3,17]。有报道,n-HA 和 PA 66 以及 n-HA /PA 66 均对组织、细胞无毒性作用^[7,8,13,17,25],我们在术中和术后的观察也未发现局部和全身的毒性反应。

本组随访期内,均未见肿瘤复发。对瘤腔的良好填充是防止良性骨肿瘤复发的关键点之一。非颗粒性材料如自体骨或同种异体骨做成的骨粒,其体积往往也较大,可能发生填充不充分而导致肿瘤复发,而 n-HA /PA 66 颗粒体积较小,对较小的腔隙也能进行充分地充填,使其不易复发,但我们的随访期限仅有 5~33 个月,还需长期随访进一步观察。

颗粒型 n-HA /PA 66 是一种具有良好生物活性、生物相容性和安全性的新型骨修复材料,可作为一种良性骨肿瘤术后骨缺损的修复填充材料。

4 参考文献

- 1 唐玲丽,周劲松,沈兵,等. 胎儿骨移植修复良性骨肿瘤术后骨缺损. 中国修复重建外科杂志, 2001, 15(1): 15-16
- 2 严永刚,李玉宝,王建新,等. 聚酰胺-66/羟基磷灰石复合材料的制备和性能研究. 塑料工业, 2000, 28(3): 38-40
- 3 Wei J, Li YB. Tissue engineering scaffold material of nano-apatite crystals and polyamide composite. Eur Polym J, 2004, 40: 509-515
- 4 郑谦,周立伟,魏世成,等. 纳米羟基磷灰石-聚酰胺人工骨修复犬下颌骨体缺损的实验研究. 中华口腔医学杂志, 2004, 39(1): 60-63
- 5 Kikuchi M, Itoh S, Ichinose S, et al. Self-organization mechanism in a bone-like hydroxapatite/collagen nanocomposite

- synthesized *in vitro* and its biological reaction *in vivo*. Biomaterials, 2001, 22(13): 1705-1711
- 6 Wang M, Joseph R, Bonfield W. Hydroxyapatite-polyethylene composites for bone substitution: effects of ceramic particle size and morphology. Biomaterials, 1998, 19(24): 2357-2366
- 7 Li Yb, Yan Ygg, Feng Jg, et al. Development of nanoapatite and polyamide composite. In: Proceeding of the Fourth Asia on Biomedical Materials. Singapore, 1999: 89
- 8 Yan Yonggang, Li Yubao. Synthesis and characterization of nanoapatite/polyamide-6 composite. Chin Biomed Eng, 2001, 10(2): 101-104
- 9 温波,陈治清,蒋引珊,等. 纳米羟基磷灰石对成骨细胞功能代谢影响的研究. 生物医学工程学杂志, 2005, 22(3): 463-467
- 10 江捍平. 纳米羟基磷灰石的研究进展. 中国医学工程, 2004, 12(6): 32-35
- 11 Yuan H, Li Y, de Bruijn JD, et al. Tissue responses of calcium phosphate cement: a study in dogs. Biomaterials, 2000, 21(12): 1283-1290
- 12 彭雪林,李玉宝,严永刚,等. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 复合材料在模拟体液(SBF)中的表面生物活性研究. 高技术通讯, 2003, 12: 38-42
- 13 Sepulveda P, Bressiani AH, Bressiani JC, et al. In vivo evaluation of hydroxyapatite foams. J Biomed Mater Res, 2002, 62(4): 587-592
- 14 Ripamotiu U, Crooks J, Kirkbride AN, et al. Sintered porous hydroxyapatites with intrinsic osteoinductive activity: geometric induction of bone formation. South Afr J Sci, 1999, 95(8): 335-343
- 15 彭雪林,李玉宝,王学江,等. 人血清浸泡纳米羟基磷灰石及其聚酰胺复合材料的表面生物活性研究. 高技术通讯, 2004, 8: 51-55
- 16 王学江,李玉宝. 羟基磷灰石纳米针晶与聚酰胺仿生复合生物材料的研究. 高技术通讯, 2001, 5: 1-5
- 17 孟纯阳,安洪,蒋电明,等. 新型纳米骨重建和修复材料羟基磷灰石/聚酰胺体内植入的生物相容性及安全性. 中国临床康复, 2004, 8(29): 6330-6333
- 18 孟纯阳,安洪,蒋电明,等. 网孔纳米羟基磷灰石/聚酰胺人工骨修复兔桡骨缺损. 中华创伤杂志, 2005, 21(3): 187-191
- 19 左奕,李玉宝,魏杰,等. n-HA /PA 系列生物医用复合材料的制备与表征. 功能材料, 2004, 35(4): 513-516
- 20 Wang XJ, Lin Y, Yan YG, et al. Development of biomimetic composites of nano-hydroxyapatite and polyamide as a bone substitute. Chin J Biomed Eng, 2001, 10: 199-203
- 21 魏世成,李玉宝,郑谦,等. 注射型纳米羟基磷灰石/聚酰胺生物活性骨修复材料的研究. 生物医学工程学杂志, 2003, 20(4): 590-593
- 22 王群波,蒋电明,安洪,等. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 复合人工椎体在胸腰椎骨折中的应用. 中华创伤杂志, 2005, 21(9): 690-692
- 23 余福德. 羟基磷灰石修复骨缺损 17 例. 中国修复重建外科杂志, 2001, 15(3): 152
- 24 陈秋,周永德,马瑞雪,等. 应用单纯自固化磷酸钙人工骨修复小儿良性骨肿瘤术后骨缺损. 中国修复重建外科杂志, 2003, 17(6): 450-452
- 25 李平,肖丽英,李伟,等. 新型纳米羟基磷灰石根充糊剂的细胞毒性研究. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(5): 427-430

(收稿: 2007-01-10 修回: 2007-03-22)
(本文编辑: 周淑英 董奇勇)

