DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.08.028
第22卷第8期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 8
780 2000年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2000

论著

文章编号:1000-5404(2000)08-0780-04

可吸收止血成骨胶对松质骨创面止血和诱导成骨作用的实验研究

黄海洋,刘晋才,柳 峰,彭学良,王民刚 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所骨科,重庆 400042)

提 要:目的 研制一种对松质骨创面出血既有良好止血作用又有促进修复作用的复合制剂。方法 16只健康杂种犬,于1侧髂骨板钻取3个相邻的直径10 mm的全厚层骨缺损,分别用止血成骨胶、骨蜡、明胶海绵填充,术后4、8、12、16周分4批处死动物取标本。动物处死前,麻醉状态下开腹,显露L_2、L_3、L_4椎体,在其正中钻取直径16 mm的圆形松质骨创面,分别用上述3种止血剂填附创面,观察记录止血效果。结果 止血成骨胶组松质骨创面出血在1 min内完全停止且粘附牢固,组织学观察,止血成骨胶被完全吸收且被新生骨替代;骨蜡组创面出血虽1 min内停止,但组织学观察,术后16周骨蜡仍不能被吸收,创面未能骨性修复;明胶海绵组既无良好止血作用又无创面修复作用。结论 本配方研制的可吸收止血成骨胶是一种临床价值较大的松质骨创面专用止血剂和修复填充材料,进一步研究可望成为骨蜡的替代产品。

关键词:止血剂;止血;诱导成骨
中图法分类号:R681.6;R973.1 文献标识码:A

Effects of an absorbable hemostatic-osteosis jelly on hemostasis and osteogenesis of injured spongy bone

HUANG Hai-yang, LIU Jin-cai, LIU Feng, PENG Xue-liang, WANG Min-gang (Department of Orthopedics, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To prepare a self-made compound, hemostatic-osteosis jelly, which has the hemostatic and osteogenetic effect on injured spongy bone. Methods Three round bone defects of 10 mm in diameter were subjected on 16 health hybrid dogs by drilling through their either iliac plate, and were filled with hemastatic-osteotic jelly, bone wax and Gelfoam respectively. Before specimens harvest, anterior surface of L_2 to L_4 bodies of vertebras were exposed, and round defects of 16 mm in diameter were drilled in spongy bone surface of the vertebral bodies and three kinds of hemostatic agents mentioned above were applied to each defects. Specimens were harvested at 4, 8, 12, 16 weeks postoperatively for histological observation. Time of hemostasis were observed and recorded. Results Bleeding of injured spongy bone stopped within 1 min after the application of hemastatic-osteotic jelly and bone wax, but not of Gelfoam. With histological observation 16 weeks after the operation, hemastatic-osteotic jelly was found being absorbed and replaced by osteogenous tissue completely, and bone wax was not absorbed at all. No new formative bone tissue was observed at bone wax-and Gelfoam-filled area. Conclusion The compound hemostatic-osteosis jelly manifests both hemastatic and osteogenetic effects on injured spongy bone and may substitute for bone wax in clinical application.

Key words: hemostat; hemostasis; induced osteosis

骨科手术中松质骨创面出血不止或难以彻底止血,是矫形外科医生经常遇到的棘手问题。临床上最常用的止血措施是骨蜡填塞压迫止血。骨蜡的主要成份是石蜡或蜂蜡[1]。临床使用过程中发现:①骨蜡质地受环境温度影响,室温条件下,其质地较硬,使用不方便。②骨蜡填塞创面或缺损处后长期不被吸收,影响骨创面的修复。针对上述问题,我们研制出中草药/骨基质明胶(Bone matrix gelatin, BMG)复合制剂——可

作者简介:黄海洋(1963—),男,安徽省涡阳县人,硕士,主治医师,主要从事矫形外科方面的研究,发表论文7篇。电话:(023)68757625

收稿日期:2000-03-15;修回日期:2000-05-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

吸收止血成骨胶。动物实验证明, 其具有良好的局部止血作用和促进骨创面及骨缺损修复的作用, 且能被机体完全吸收。现报告如下。

1　材料和方法

1.1　材料制备

1.1.1　BMG 粉的制备　　取成年健康犬新鲜四肢骨, 剔除所有附着的软组织、骨膜及软骨, 劈成小碎块, 按 Urist[2] 方法制成 BMG, 34℃恒温下烘干, 碾磨成粉状, 用 40~80 目标准筛筛取所需的 BMG 粉, 双层塑料薄膜包装, 分装成 1g/袋, 环氧乙烷消毒 48 h 后取样培养无菌备用。

1.1.2　中草药白芨胶的制备　　按中华人民共和国药典标准, 选取优质白芨原药, 去皮、洗净, 在 37°C 恒温烤箱中烘干, 碾磨成粉, 40~80 目标准筛过筛, 得到所需的白芨粉, 加适量蒸溜水浸泡 2~3 次, 每次 30 min, 浸出液离心去沉淀, 滤液浓缩成白芨胶。

1.1.3　止血成骨胶的制备　　取上述白芨胶和 BMG 粉, 按1∶1(质量比)比例均匀混合在杯中, 缓慢加入枫叶止血提取液并搅拌, 调和至成胶团状即止血成骨胶。

1.1.4　对照组　　用骨蜡为爱惜康公司产品, 明胶海绵由南京制药厂生产。

1.2　实验方法

1.2.1　骨缺损修复实验观察　　重庆地区成年健康杂种犬 16 只, 雌雄不分, 体重(13±1) kg, 用 2.5%的戊巴比妥钠静脉麻醉, 无菌条件下暴露 1 侧髂骨并去除内外板骨膜, 然后在髂骨上钻取 3 个相邻的直径 10 mm 的全厚层骨缺损, 按固定位置分别用止血成骨胶(实验组), 骨蜡和明胶海绵填塞(对照组), 术后 4、8、12、16 周取材, 标本用福尔马林浸泡固定, 脱钙后石蜡包埋, 切片, HE 染色后在光镜下观察。

1.2.2　椎体钻洞止血作用观察　　上述 16 只犬, 各期处死前, 在麻醉状态下开腹、显露 L_2、L_3、L_4 椎体, 并在各椎体同一部位钻取直径 16 mm 的圆形松质骨创面, 分别用止血成骨胶(A 组)、骨蜡(B 组)、明胶海绵(C 组)填塞止血, 止血效果分为 3 级, 显著: 止血时间< 3 min, 效果明显、粘附牢; 有效: 止血时间> 3 min, 效果一般, 有少量渗血, 粘附牢; 无效: 止血时间> 5 min, 效果差, 有明显渗血, 粘附差。

1.3　统计学处理

计量资料采用 t 检验。

2　结果

2.1　骨缺损填充区的组织学观察

2.1.1　实验组　　术后 4 周, 缺损区可见纤维性骨痂出现, 内含大量成纤维细胞, 间充质细胞及丰富的新生毛细血管, 见图 1。间充质细胞增殖, 转化为骨软骨细胞和成骨细胞, 还见少量残存的 BMG 颗粒, 其中央出现"软骨岛", 周边有成团的破骨细胞吞噬其基质; 术后 8 周, 间充质细胞明显减少, 成骨细胞增生活跃, 大量骨细胞出现, 新生骨小梁形成, 呈网织状结构, 植入物已基本吸收, 术后 12、16 周, 缺损区完全由新生骨代替, 成骨细胞减少, 骨细胞增多, 骨小梁更趋成熟, 骨髓腔及骨髓细胞日趋完善, 骨缺损修复完成, 见图 2。

2.1.2　对照组　　骨蜡侧 4 周, 缺损区边缘有较多炎性细胞存在, 中央区未见任何细胞。8~16 周, 缺损区边缘骨小梁萎缩, 缺损区无任何新生骨出现, 见图 3。明胶海绵侧 4 周, 填充区仍为明胶海绵纤维, 其中有散在炎性细胞, 8~16 周填充区为纤维状明胶海绵网, 未见新生骨形成, 见图 4。

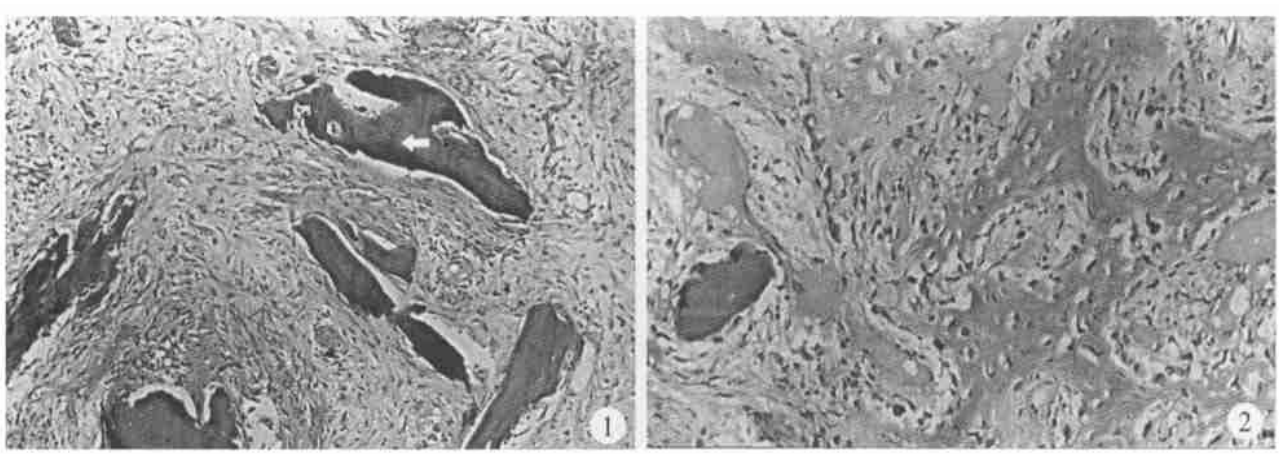


图 **1**　止血成骨胶组术后 **4** 周　　大量成纤维细胞(△)和新生毛细血管(◀)出现, 少量残存的 BMG 颗粒(⇦)　(HE× 100)

Fig 1　Hemostatic osteosis jelly group in 4th week　　A large quantity of fibroblasts(△) and blood capillaries(◀) appear in the bone defact, remains a little BMG(⇦)　(HE× 100)

图 **2**　止血成骨胶组术后 **12** 周　　骨缺损完全由新生骨组织填充　(HE× 400)

Fig 2　Hemostatic osteosis jelly group in 12th week　　The bone defect were completely filled with the newly formed bone　(HE× 400)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

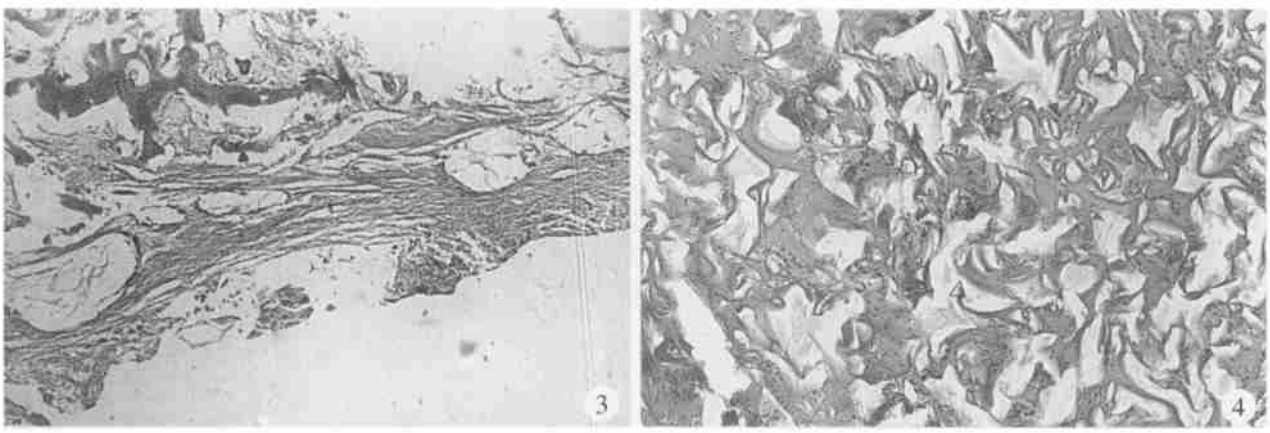


图3 骨蜡填充后12周 骨缺损区无任何新生骨出现,边缘骨小梁萎缩(▲) (HE×400)

Fig 3 Bone wax group in 12th week No newly formed bone in the defect, osteos trabecular in the edges of bone defect has atrophic(▲) (HE×400)

图4 明胶海绵填充后12周 缺损区为纤维状明胶海绵网(△),其中可见散在炎性细胞(◀) (HE×400)

Fig 4 Gelain sponge group in 12th week The bone defect were filled with Gelain fleece(△), there are some inflammatory cells(◀) (HE×400)

2.2 椎体骨创面的止血效果观察

止血效果:A组、B组显著;C组:无效。

A组使用止血成骨胶前椎体创面出血为涌血。使用后1 min(28.20±5.41 s)内创面涌血完全停止,观察30 min,创面均未见出血,且止血成骨胶与创面粘附牢固无脱落。B组使用骨蜡后,创面涌血在1 min(30.43±6.34 s)内基本停止,观察30 min见少量渗血,粘附性较好。C组填塞较多明胶海绵压迫3 min后,创面涌血变为渗血,但渗血量较多,随观察时间延长渗血量增多,创面无1例停止渗血,明胶海绵与创面粘附性差,有的发生脱落。

3 讨论

3.1 松质骨创面出血不止的原因及其对局部止血剂的特殊要求

松质骨创面出血,尤其是椎体松质骨创面出血,不同于其它组织出血,术中纱布压迫难以达到止血目的,其它常用的局部止血剂(氧化纤维素、止血纤维、明胶海绵等)对其无明显止血作用。这主要是因为绝大多数止血剂的止血机制是粘附聚集血小板形成血栓而止血。而松质骨创面出血不止,是因为骨创面组织结构松散,血运丰富形成密布的血窦,组织中血管收缩性差,血小板聚集,血凝块难以粘附于创面[3]。理想的松质骨创面止血剂应该具有①填充创面大大小小的裂隙及血窦;②粘附创面作用;③血小板粘附聚集形成血栓作用;④促进创面修复作用;⑤可吸收、无毒性。

3.2 止血成骨胶的安全性

中国药物大全指出[4]白芨为较常用中药,始载于《神农本草经》为兰科多年生草本植物,主要成分为白芨胶(为粘液质)和挥发油。临床应用范围有:①肺、胃出血,白芨枇杷丸为治肺痨咯血的有名方剂。②外用止血。③用于肺结核病人,有抗痨作用。枫叶止血提取液系现代药学研究提取的有效中药成份,安全性更高。所以本配方复合制剂可用于体内骨创面止血,且无毒性,本动物实验过程未见不良反应。

3.3 止血成骨胶的止血作用机制

3.3.1 止血成骨胶的填充作用及粘附创面作用 本实验研制的止血成骨胶,考虑到松质骨创面众多的裂隙和血窦,经筛选后确认白芨胶和BMG粉混合,加入枫叶止血提取液调和成面团状一止血成骨胶,质地同爱惜康骨蜡,但不受环境温度影响。BMG微粒均匀分散在胶状体内,并随胶状体一起填充粘附于松质骨创面的裂隙和血窦中,在增加止血接触面的同时增加了粘附力度。

在配制止血成骨胶时,鉴于松质骨创面止血要求粘附性高,从中国药典中选取了中草药——白芨,其粉剂加入溶剂调和后变成粘附力较好的胶状。本实验证明,本配方制剂调配时由粘丝期到面团期,均具有较好的流动性和粘性,用于松质骨创面后能充分堵塞到创面大大小小的裂隙并粘附于其中,从而增加了粘附面和粘附根基,使其不易脱落,增强了止血效果。

3.3.2 止血成骨胶的血小坂粘附聚集作用 中国药物大全注明[4],白芨具有粘附聚集血小板形成血栓而止血的作用,加之配方中添加的枫叶止血提取液也

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

具有增强血小板粘附聚集能力，缩短血液凝固时间的作用，所以本实验配制的止血成骨胶，血小板粘附聚集作用较强，使用后创面出血时间缩短，1 min 内出血停止，与其它局部止血剂比较相差非常显著。

3.4 止血成骨胶的骨创面修复作用

止血成骨胶中均匀分布的 BMG 颗粒，缓慢释放具有较强活性的骨形态发生蛋白（Bone morphogenetic protein, BMP）诱导成骨，使骨创面得到修复[5,6]。实验观察到术后 4 周，缺损区可见纤维性骨痂生成，内含大量成纤维细胞和新生毛细血管，较多 BMG 颗粒已消失，少数残存的 BMG 颗粒中央出现“软骨岛”，周边有成团的破骨细胞吞噬其基质。术后 8 周可观察到新生骨小梁形成，12 周时骨缺损完成修复。

对照组骨蜡使用后虽具有较好止血作用，但术后 12～16 周，填塞区骨蜡仍不被吸收，交界处骨创面光镜下观察到骨小梁萎缩和消失，有炎性细胞存在，填塞区无任何新生组织，说明骨蜡填塞止血会影响骨创面的修复。明胶海绵组使用后 8～16 周，填塞区观察见纤维状明胶网，未见新生骨形成。由此可见止血成骨胶不但是一种较好的松质骨创面局部止血剂，也是一种潜在的、有价值的 BMP 载体，值得进一步研究。

参考文献：

[1] 周延中 主编. 实用药学辞典[M]. 天津：科学技术出版社，1991. 906.
[2] Urist M R, Mikulski R, Lietze A. Solubilized and insolubilized bone morphogentic protein[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1979, 76(4): 1 828－1 832.
[3] 陆裕朴，胥少汀，葛宝丰，等 主编. 实用骨科学[M]. 北京：人民军医出版社，1991. 33－36.
[4] 薛 芳，许占民 主编. 中国药物大全[M]. 北京：人民卫生出版社，1991. 461－462.
[5] 胡蕴玉. 骨诱导及骨愈合因子生物学研究进展[J]. 中华骨科杂志，1997, 17(1): 17－19.
[6] 尚德志，秦书剑，赵宝东. 骨形态蛋白与骨基质明胶复合修复骨缺损的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志，1995, 9(4): 229－232.

（编辑 汪勤俭）

文章编号：1000-5404(2000)08-0783-01

经验与短篇

脾结核临床特征分析

Clinical analysis of splenic tuberculosis

黄和银[1]，刘爱民[1]，雷德安[1]，杨仕明[2]，房殿春[2]（[1] 重庆市涪陵中心医院，涪陵 408000；[2] 第三军医大学附属西南医院消化内科，重庆 400038）

脾结核为一种少见的腹内脏器官结核，我院和重庆西南医院从 1985 年 6 月至 1998 年 1 月共收治脾结核 6 例，报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

6 例病人中，男、女各 3 例，年龄 18～54 岁，平均年龄 31.0 岁，其中 30 岁以下的 4 例，占 66.7%。

1.2 临床表现

本组病例中食欲下降 5 例，体重下降 5 例，腹痛 3 例，均为上腹部间歇性隐痛，无加重及缓解方式，皮肤巩膜进行性黄染 2 例，发热 2 例（1 例为间歇性高热，1 例午后中等度发热），肝肿大 3 例，脾肿大 2 例。

作者简介：黄和银（1950－），男，重庆市涪陵人，主治医师，主要从事普内科及内分泌专业方面的研究。电话：（023）72231954

收稿日期：2000-02-10；修回日期：2000-06-04

1.3 辅助检查

6 例患者中，血沉增快 4 例，贫血 3 例，Hb 在 56～98 g/L 之间，1 例 WBC 升高，ALP、GGT 升高 3 例，1 例行 PPD 检查，为轻度阳性，全部患者 AST、ALT、PT、PLT 及出凝血时间正常。

1.4 影像学检查

6 例患者均接受 B 超检查，均提示脾肿大，4 例示脾实质内见多个大小不等、边界不清之增强或减弱回声区；5 例患者接受 CT 检查，4 例表现为脾内低密度区，其间可见散在点状钙化影，增强扫描后病灶无明显改变，1 例伴有脾门淋巴结肿大；2 例作 ERCP 检查，其中 1 例示胆胰管狭窄，另 1 例未见异常。

1.5 确诊方式

4 例经手术病理检查证实；1 例行腹腔镜检查，镜下见脾肿大，表面不光滑，凹凸不平，呈小结节状，周围无粘连，病理活检证实为结核；1 例为临床诊断。

1.6 脾外结核

6 例均有腹腔脏器结核病史，其中，胰腺结核 2 例，肠结核

（下转 789 页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net