

可生物降解聚乳酸-乙醇酸共聚物腰椎横突间融合器的体内生物力学

姚豹¹, 李开南², 聂海¹ (1重庆医科大学附属大学城医院, 重庆市 401331; 2成都大学附属医院, 四川省成都市 610081)

文章亮点:

1 脊柱融合技术常用的方法是横突间植骨融合和椎间融合, 但横突间植骨融合相对于椎间融合对邻近椎间的生物学应力影响小, 融合率相对较低。
2 创新性提出了自主设计的可降解聚乳酸-乙醇酸共聚物横突间融合器, 并将其应用于动物体内, 研究其在动物体内不同时间段的生物力学特点, 发现可生物降解聚乳酸-乙醇酸共聚物腰椎横突间融合器置入山羊体内后, 在早期能够提供初始力学稳定, 中期可以避免应力遮挡, 同时可以为骨形成提供支架作用, 有利于骨的爬行替代, 生物力学性能优于自体髂骨植骨。

关键词:

生物材料; 骨生物材料; 聚乳酸-乙醇酸共聚物; 材料力学及表面性; 融合器; 腰椎; 三维运动; 生物力学; 横突间融合; 生物降解

主题词:

腰椎; 脊柱融合术; 生物力学; 生物降解, 环境

摘要

背景: 为增加腰椎后路横突间植骨融合率, 进一步减少并发症, 李开南等用聚乳酸-乙醇酸共聚物材料制成了可吸收横突间融合器(中华人民共和国知识产权局专利号: 200810148018.0)。

目的: 研究聚乳酸-乙醇酸共聚物腰椎横突间融合器在动物体内的生物力学变化情况。

方法: 采用电脑将 96 只波尔山羊随机分均为实验组和对照组, 咬除 L₄ 横突下缘和 L₅ 横突上缘的皮质骨, 实验组在羊右侧 L₄₋₅ 横突间隙置入填有自体髂骨的聚乳酸-乙醇酸共聚物腰椎横突间融合器; 对照组在相应位置植入同融合器大小相当的自体髂骨块, 分别于术后 1, 3, 6, 9, 12, 18 个月取整个腰椎制成标本, 用脊柱三维运动测量系统测算各组标本 L₄₋₅ 节段前屈、后伸、侧屈、旋转的运动范围。

结果与结论: 两组前屈、后伸、侧屈、旋转运动分别于术后 1, 3, 6, 9, 12, 18 个月依次减少; 实验组术后 3, 9, 12 个月前屈运动范围小于对照组($P < 0.05$), 术后 1, 3, 9, 12 个月后伸、旋转、右侧弯运动范围小于对照组($P < 0.05$), 术后 9, 12 个月左侧弯运动范围小于对照组($P < 0.05$)。说明可生物降解聚乳酸-乙醇酸共聚物腰椎横突间融合器置入山羊体内后, 在早期能够提供初始力学稳定, 中期可以避免应力遮挡, 同时可以为骨形成提供支架作用, 有利于骨的爬行替代, 生物力学性能优于自体髂骨植骨。

姚豹, 李开南, 聂海. 可生物降解聚乳酸-乙醇酸共聚物腰椎横突间融合器的体内生物力学[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(52):8426-8432.

In vivo biomechanical properties of biodegradable polylactic acid-glycolic acid lumbar intertransverse fusion cage

Yao Bao¹, Li Kai-nan², Nie Hai¹ (1University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 2Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610081, Sichuan Province, China)

Abstract

BACKGROUND: To increase the fusion rate and further reduce complications, Li Kai-nan and co-workers designed an absorbable intertransverse fusion cage made from biodegradable polylactic acid-glycolic acid (PLGA) material (the patent number of State Intellectual Property Office of China: 200810148018.0).

OBJECTIVE: To investigate the biomechanical variation of the biodegradable PLGA lumbar intertransverse fusion cage *in vivo*.

METHODS: Ninety-six Boer goats were randomly divided into experimental and control groups. The biodegradable PLGA lumbar intertransverse fusion cage was placed in the L_{4/5} intertransverse segment in the experimental group; the same size iliac bone was placed in the same position in the control group. The whole lumbar vertebrae were taken to make specimens at 1, 3, 6, 9, 12, 18 months after operation. Three-dimensional spine motion measurement system was used to calculate the range of motion of the L_{4/5} segment in the anteflexion, rear extension, left/right lateral bending and rotation states.

RESULTS AND CONCLUSION: Anteflexion, rear extension, lateral bending and rotation motions of both groups reduced successively at 1, 3, 6, 9, 12 and 18 months after operation. The range of anteflexion movements in the experimental group was lower than that of the control group at 3, 9, 12 postoperative months ($P < 0.05$); the ranges of rear extension, right lateral bending and rotation motions in the experimental group were lower than that of the control group at 1, 3, 9, 12 postoperative months ($P < 0.05$); the range of left lateral bending movements in

姚豹, 男, 1982年生, 江苏省徐州市人, 汉族, 2013年遵义医学院毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事脊柱外科研究。

通讯作者: 姚豹, 重庆医科大学附属大学城医院, 重庆市 401331

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.52.012
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2014)52-08426-07

稿件接受: 2014-11-29

Yao Bao, Master, Attending physician, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China

Corresponding author: Yao Bao, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China

Accepted: 2014-11-29

the experimental group was lower than that of the control group at 9 and 12 postoperative months ($P < 0.05$). These results show that the biodegradable PLGA lumbar intertransverse fusion cage *in vivo* could provide initial mechanical stability in the early stage, avoid stress shielding in the metaphase, and meanwhile it can act as the scaffold for bone formation and make for bone creeping substitution. This fusion cage has better biological properties than autologous iliac bone graft.

Subject headings: lumbar vertebrae; spinal fusion; biomechanics; biodegradation, environmental

Yao B, Li KN, Nie H. In vivo biomechanical properties of biodegradable polylactic acid-glycolic acid lumbar intertransverse fusion cage. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(52):8426-8432.

0 引言 Introduction

在脊柱退变性疾病外科治疗中, 脊柱融合技术、神经减压和椎弓根内固定已成为3大必不可少的脊柱外科技术, 长期的临床实践也证明了减压后脊柱融合治疗脊柱退变性疾病具有肯定的疗效^[1-4]。脊柱融合技术常用的方法是横突间植骨融合和椎间融合, 横突间植骨融合相对于椎间融合对邻近椎间的生物学应力影响小^[5], 融合骨接触面积大, 局部供血丰富, 抗旋转的稳定程度高, 手术并发症发生率^[6]。横突间植骨融合率文献报道为46%–100%^[7-13], 融合率相对较低。大量的临床研究提示聚乳酸-乙醇酸共聚物置入生物体内后具有良好的生物相容性, 同时在体内可以降解, 其降解速度可根据聚乳酸与乙醇酸的比例进行调整^[15-20]。

目前临床上横突间融合操作为取髂骨块直接植入腰椎横突间, 而骨融合的条件其中之一为良好固定下的适量压应力, 仅靠肌肉的覆盖挤压固定髂骨块, 缺少一定的稳定性, 因此横突间的融合率相对较低, 为了增加横突间固定的牢固程度并维持一定压应力, 增加融合率, 减少并发症, 李开南等设计了用聚乳酸-乙醇酸共聚物材料制成了可吸收横突间融合器(中华人民共和国知识产权局专利号: 200810148018.0)。此融合器具有固定部件, 可良好固定于横突间, 随着其在体内降解吸收, 减少了应力遮挡, 增加了一定的压应力, 从而可以达到预期提高横突间融合率的目的。为证实是否能够达到预期的效果, 实验用此融合器在山羊体内进行动物实验, 同时设立对照组植入髂骨块, 研究其在动物体内不同时间段的生物力学特点, 为其进一步改进及应用于临床提供理论依据。

1 材料和方法 Materials and methods

设计: 随机分组对照动物实验。

时间及地点: 于2011年6月至2013年1月在成都大学附属医院骨科动物实验室、四川大学生物力学中心实验室完成。

材料:

实验用横突间融合器: 聚乳酸-乙醇酸共聚物横突间融合器, 侧面观为“T”型(图1), 中空, 容积约2 mL, 带顶盖, 底部有2个倒三角钩, 规格为高20 mm×宽20 mm×长25 mm, 周壁厚度为2.5 mm, 均匀分布直径3 mm圆孔(中华人民共和国知识产权局专利号: 200810148018.0)。为

可生物降解聚乳酸-乙醇酸共聚物腰椎横突间融合器体内生物力学实验用试剂及仪器:

试剂与仪器	来源
0.3%戊巴比妥钠	成都科比特生物试剂有限公司
10%水合氯醛	青岛宇龙海藻有限公司
0.5 g/L阿托品注射液	中国芜湖康奇药品股份有限公司
160×10 ⁴ U/支注射用青霉素钠	中国华北制药股份有限公司
聚甲基丙烯酸甲酯	上海齿科材料厂
脊柱三维运动试验机和三维激光扫描仪 -3D FAMILY LSH800	台湾智泰精密仪器有限公司

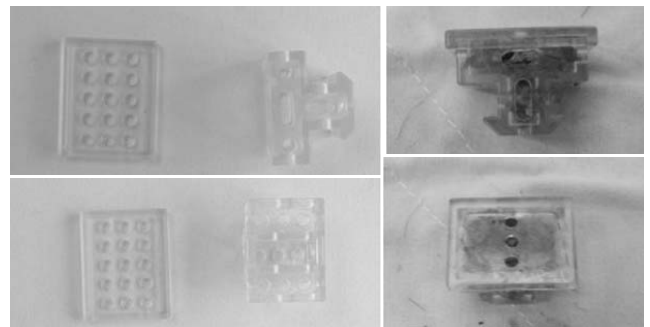


图1 聚乳酸-乙醇酸共聚物横突间融合器

Figure 1 Biodegradable poly(lactide-co-glycolide) lumbar intertransverse fusion cage

适应山羊腰椎无前凸的特点, 融合器设计为直型。可吸收腰椎横突间融合器由中国科学院成都有机化学有限公司提供, 该融合器由聚乳酸-乙醇酸共聚物制备, 采用机械加工的方法将聚乳酸-乙醇酸共聚物块状材料加工成横突间融合器, 将制品真空干燥48 h后并编号, 环氧乙烷灭菌, 解析后冷冻储藏备用。

实验动物与分组: 1至2岁龄健康成年波尔山羊96只, 雌雄不拘, 体质量(20±3) kg, 由四川大学华西动物实验中心提供, 采用电脑随机均分为实验组和对照组, 标记电脑随机编号再各分成6小组, 每小组分别标记为1, 3, 6, 9, 12, 18个月, 每小组8只。

实验方法:

脊柱融合方法: 动物术前禁食12 h禁水4 h, 术前半小时肌肉注射硫酸阿托品0.5 mg, 腹腔注射0.3%戊巴比妥钠5–10 mL麻醉诱导并耳中静脉静滴继续给药至麻醉成功。麻醉开始时耳中静脉静滴青霉素800×10⁴ U单位, 气管插管及充气气囊辅助动物呼吸。



图2 在羊横突间隙内植入融合器

Figure 2 Intertransverse implantation of the fusion cage



图3 羊腰椎的包埋

Figure 3 Goat lumbar embedding



图4 羊腰椎的生物力学测试

Figure 4 Biomechanics test of goat lumbar vertebrae

注: 图中 A 为三维测试, B 为脊柱三维运动实验机, C 为计算机捕获脊柱三维运动图像。

动物取俯卧位, 四肢固定于手术台上, 头部下垂于手术台边缘, 术中耳中静脉持续缓慢滴注10%水合氯醛用于麻醉维持, 常规备皮, 消毒铺巾。沿右侧髂骨切开皮肤, 皮下筋膜, 剥离骨膜, 暴露髂骨, 于髂后上棘处取下约3 cm×3 cm全板髂骨块, 湿盐水纱布包裹, 骨蜡封闭髂骨出血点, 冲洗止血, 逐层缝合。沿后正中线逐层切开皮肤、皮下筋膜, 沿棘突右侧面竖脊肌内侧缘, 分离至右侧横突, 显露L₄、L₅横突, 用咬骨钳轻轻咬除L₄横突下缘和L₅横突上缘的皮质骨, 制造植骨融合创面。实验组用咬骨钳将取出的髂骨块咬取松质骨, 填充于融合器中, 压实, 置入右侧L₄、L₅横突间隙(图2), 对照组于对应的横突间隙置入与融合器大小相同(约3 cm×3 cm)的髂骨块, 确认位置牢固后, 冲洗止血后, 逐层缝合。

标本处理: 分别在术后1, 3, 6, 9, 12, 18个月两组各处死8只实验动物, 取整个腰椎, 剔除全部肌肉, 保留棘上棘间韧带, 并保持关节囊和黄韧带完整制成标本, 腰椎两端分别用聚甲基丙烯酸甲酯包埋(图3), 保鲜膜包裹后双层塑料袋密封标本处于中立位, -80 °C低温环境中保存。测试前12 h将标本置于4 °C环境解冻。在室温下(约15 °C)进行测试, 一直用生理盐水保持标本湿润。测试时将上端包埋材料与加载盘固定, 下端固定于脊柱三维运动测试平台基座上。腰椎L₄和L₅椎体前壁平行上下终板钻入长8 cm、直径8 mm克氏针并牢固固定, 作为三维立体扫描测试标尺。

三维运动测试: 采用四川大学生物力学实验室的脊柱

三维运动试验机和三维激光扫描仪进行非破坏性标本生物力学测定, 将制备好的腰椎标本放置于实验机加载台上, 通过施加前屈、后伸、侧屈、旋转的纯力偶矩, 对标本依次进行三维运动测试(图4)。

前屈、后伸、侧屈运动通过滑轮系统进行逐级加载, 加载力矩为5 N·m; 旋转运动通过扭矩传感器自动装置进行加载, 加载力矩5 N·m。对标本采用连续加载/卸载循环, 加至5 N·m时停留30 s, 以减少标本黏弹性和蠕变运动的影响。第3次加至5 N·m停留120 s后开始进行目标节段运动范围的测量。通过三维测试仪激光对腰椎L₄、L₅椎体前壁平行的克氏针标尺进行扫描, 多方向镜头获得三维点阵立体图像。运用Canvas软件测量三维点阵立体图像里两个标尺间角度值, 力矩加载前后的角度值差即为腰椎目标节段在该力矩下的运动范围。

实验过程中间断喷洒生理盐水浸润, 以保持腰椎标本目标节段软组织活性。

主要观察指标: 各组标本L₄、L₅节段前屈、后伸、侧屈、旋转的运动范围。

统计学分析: 采用SPSS 13.0统计软件包进行分析。术后6-18个月两组融合率比较采用连续校正的卡方检验, 力学数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用Newman-Keuls检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 96只羊均进入结果分析。

表 1 实验组与对照组 6 种运动状态下不同时间点的腰椎运动范围值

Table 1 Ranges of motion of both groups at different time points under six states of motion

($\bar{x} \pm s, n=8, ^\circ$)

运动状态		1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月
前屈	实验组	25.30±2.65	3.72±1.35 ^a	1.24±0.13	0.77±0.07 ^a	0.60±0.05 ^a	0.59±0.04
	对照组	24.70±2.78	6.13±2.01	1.23±0.10	1.14±0.08	0.98±0.06	0.60±0.05
后伸	实验组	14.20±1.78 ^a	7.51±1.35 ^a	2.34±0.45	1.50±0.58 ^a	1.07±0.35 ^a	1.26±0.45
	对照组	16.60±1.45	9.37±1.61	2.33±0.27	2.30±0.41	2.12±0.41	1.25±0.27
左侧弯	实验组	24.80±3.49	7.63±1.64	2.17±1.03	1.20±0.39 ^a	1.11±0.34 ^a	1.09±0.33
	对照组	25.70±3.78	7.89±1.98	2.11±1.17	1.90±0.48	1.89±0.42	0.99±0.67
右侧弯	实验组	9.150±3.02 ^a	7.95±1.09 ^a	4.43±1.38	1.03±0.65 ^a	1.06±0.35 ^a	0.81±0.13
	对照组	14.50±4.79	9.90±1.76	5.50±1.54	2.30±0.48	2.00±0.41	0.79±0.18
左旋	实验组	19.70±1.67 ^a	13.40±2.64 ^a	4.00±0.79	1.92±0.78 ^a	1.00±0.35 ^a	2.03±0.45
	对照组	24.20±1.95	19.40±2.05	3.95±0.65	2.87±0.45	2.56±0.41	1.90±0.27
右旋	实验组	15.40±2.01 ^a	12.50±1.78 ^a	4.78±1.07	2.36±0.79 ^a	2.63±0.64 ^a	3.56±0.53
	对照组	20.30±2.34	16.70±0.98	5.04±1.98	4.08±0.78	3.99±0.98	3.52±0.67

表注: 与对照组比较, ^aP < 0.05。

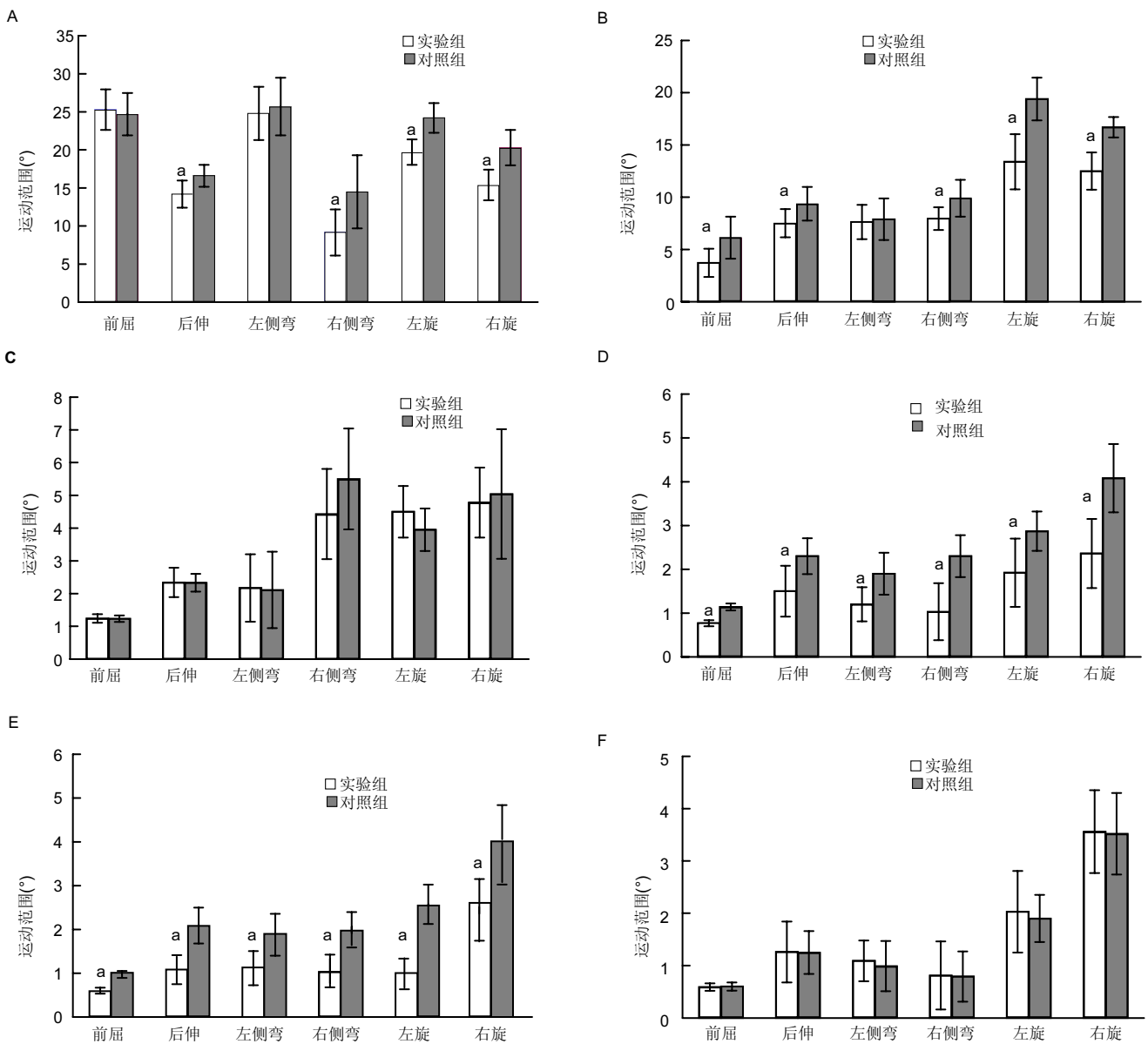


图 5 实验组与对照组术后不同时间点前屈、后伸、侧屈、旋转运动范围的比较

Figure 5 Comparison of ranges of motion between the two groups under anteflexion, rear extension, left/right lateral bending and rotation states

图注: 图中 A-F 分别为术后 1, 3, 6, 9, 12, 18 个月两组运动范围的比较。与对照组比较, ^aP < 0.05。

2.2 大体观察结果

术后1个月: 两组髂骨块表面被松软的纤维结缔组织包裹, 周围组织可见充血水肿。实验组融合器也由无色透明变为浑浊的乳白色, 表面略微粗糙, 轻度软化, 融合器周围小孔处及与横突接触处可见极少量的软骨组织和钙化骨生成, 融合器未见变形或碎裂, 触之较硬。对照组髂骨块与横突间可见软骨组织和少量新生骨生成, 髂骨块周围变圆滑, 较植入时周围已吸收。两组植入物的活动性均较大, 实验组融合器及髂骨块周围均未见变性发黑的组织。

术后3个月: 两组髂骨块周围可见明显质地较韧的纤维结缔组织包裹, 较术后1个月变薄。实验组融合器部分残缺, 仍保持原融合器外形, 表面粗糙, 软化, 触之较硬, 质脆, 融合器与横突、关节突和外侧峡部接触部位可见有少量软骨组织和骨组织形成, 髂骨块与横突接触处可见中等量的骨组织生成, 纤维结缔组织变薄变韧。对照组有2只未见软骨及骨组织形成, 髂骨块周围吸收明显。实验组有1只见融合器在中部横行裂开。两组活动度较差, 周围软组织充血水肿较术后1个月减轻, 实验组融合器与髂骨块周围未见明显充血水肿变性的组织。

术后6个月: 两组髂骨块均牢固固定于横突之间, 无活动性, 周围纤维结缔组织致密, 包膜明显变小, 部分消失。实验组融合器外观变形, 呈乳白色, 表面明显粗糙, 开始出现大块缺失, 质地松软, 融合器与横突、关节突和外侧峡部接触部位可见有大量软骨组织和骨组织形成, 原融合器缺失部位有纤维组织、软骨和骨组织共存。对照组纤维结缔组织包膜已经完全消失, 外侧皮质骨形成, 与上下横突及关节突紧密相连。对照组有1只活动度大, 横突与髂骨块之间未见连续性骨痂, 周围纤维结缔组织增生, 局部出现骨质硬化。实验组融合器及余髂骨块周围均未见明显充血水肿的组织。

术后9个月: 实验组融合器外型消失, 残存的融合器碎裂, 呈乳白色不透明颗粒状, 散在分布于横突间, 原融合器部位被新生骨组织替代, 组织内未见空洞。对照组外侧皮质骨质地硬。对照组2只活动度大, 髂骨块与横突间的骨质增生硬化, 未见连续性骨痂形成, 周围纤维结缔组织增生。实验组融合器与余髂骨块周围均未见明显充血水肿的组织。两组余标本均无活动性。

术后12个月: 实验组融合器已经肉眼难辨, 偶可见细小乳白色颗粒, 原融合器部位均被新生骨组织完全替代, 外型与正常骨组织无差别, 绝大部分融合器材料已被吸收, 组织内部未见空洞形成, 未见明显充血水肿的组织, 标本均无活动性。对照组2只活动度大, 假关节形成, 周围纤维结缔组织增生; 对照组余标本新生骨已经达到正常骨组织形态, 无活动性。

术后18个月: 实验组融合器已完全消失, 肉眼看已看不到融合器的痕迹, 原融合器部位均被新生骨组织完全替代, 塑形好, 外侧可见皮质骨, 与正常骨组织无差别, 周

围均未见明显充血水肿的组织。对照组1只未愈合, 假关节形成, 周围纤维结缔组织增生; 对照组余标本新生骨已经达到正常骨组织形态, 骨塑形好, 周围可见皮质骨, 无活动性。

术后18个月标本大体观察实验组和对对照组融合率分别为100%, 84.4%, 采用连续校正的卡方检验, 术后6-18个月实验组的融合率高于对照组($P < 0.05$)。

2.3 羊腰椎L₄、L₅三维运动变化 见表1。

两组前屈、后伸、侧屈、旋转运动范围分别于术后1, 3, 6, 9, 12, 18个月依次减少, 18个月时两组运动范围无差异。实验组术后3, 9, 12个月前屈运动范围均小于对照组($P < 0.05$), 两组术后1, 6, 18个月前屈运动范围比较差异无显著性意义; 实验组术后1, 3, 9, 12个月后伸、旋转、右侧弯运动范围均小于对照组($P < 0.05$), 两组术后6, 18个月后伸、旋转、右侧弯运动范围比较差异无显著性意义; 实验组术后9, 12个月左侧弯运动范围均小于对照组($P < 0.05$), 两组术后1, 3, 6, 18个月左侧弯运动范围比较差异无显著性意义(图5)。

3 讨论 Discussion

3.1 可生物降解聚乳酸-乙醇酸共聚物腰椎横突间融合器设计原理 经典的腰椎后路横突间植骨融合常采用腰背部肌肉的挤压力量来固定所植骨块, 这种固定方式极不稳定, 导致所植骨块松动、游离及易形成假关节, 融合率较低, 为了使植骨块固定于融合节段, 降低以上并发症, 李开南等根据腰椎解剖及生物力学的特点设计了可吸收横突间融合器。

实验设计制备聚乳酸-乙醇酸共聚物横突间融合器的特征在于: ①初始稳定性: 聚乳酸-乙醇酸共聚物横突间融合器的底部设计了两个倒置的三角形钩, 用于锚定上下位腰椎横突, 增加了融合器置入后的初始稳定性, 能够防止融合器置入初期发生移位, 增强其在横突间融合节段的稳定性。②良好的生物相容性及可降解性: 横突间融合器是由能被人体吸收、无毒、无刺激性, 具有良好的生物相容性的聚合物材料制成^[15-20], 随着横突间的融合, 聚合物材料逐渐降解, 可以逐步避免应力遮挡, 增加局部新生骨组织的应压力, 促进横突间的融合, 当横突间的融合足以承受生理载荷时, 聚合物已降解吸收完全。③后期的骨性融合作用: 融合器设计为中空, 内部可容纳一定量的骨质, 只需用减压取出的骨质(被切除的椎板及骨赘等)充填入横突间融合器中间内腔即可满足植骨需要, 通过人体正常愈合机制获得骨性融合, 其兼有横突间植骨融合的疗效和作用, 同时还避免了因从其他部位取骨而带来的一系列并发症。李开南等^[21]对聚乳酸-乙醇酸共聚物融合器进行了动物降解过程中的强度和黏度实验, 认为腰椎间融合器壁厚2.5 mm为最佳, 其经过12个月降解后还有足够的抗压强度和较好的黏度, 且这种壁厚的融合器在装载骨后骨接触面

积可占融合器面积的50%以上, 装载骨量较大, 骨融合面大, 有助于骨性融合^[22]。④横突间融合器置入后对X射线、CT及MRI检查均无影响, 便于术后随访、观察。融合器的设计实现了腰椎横突间融合器与植骨块一体化固定于横突间, 克服了单纯植骨块移位、松动、脱落的不足, 同时融合器提供可骨融合的早期力学稳定环境, 促进横突间融合。实验制备的聚乳酸-乙醇酸共聚物横突间融合器生物相容性好, 可100%降解吸收, 克服了金属内固定物和高分子不吸收内固定的不足, 为横突间融合提供了较好的生物学条件。实验结果表明: 此种设计的融合器用于山羊腰椎L₄₋₅节段能达到初始稳定的要求, 是较理想的椎腰后路横突间融合内固定装置。

3.2 可生物降解腰椎横突间融合器体内的生物力学特性
从结果可以看到, 实验组力学性能总体优于对照组, 融合器可以完全降解, 组织相容性好, 实验组和对照组各时间点的力学特点分析如下: 1个月时, 实验组后伸、旋转及左侧弯运动的力学性能优于对照组, 其他方向无差异性, 而此时的两组大体标本均未见明显骨痂形成; 实验组融合器质硬, 表明融合器此时可以提供一定力学稳定支撑, 可以满足早期骨融合所需的力学稳定环境, 有利于早期横突间骨融合的进行; 对照组生物力学显示稳定性较差, 大体标本可见部分骨质吸收, 骨融合早期需要一定的稳定环境, 早期的不稳定可以引起融合部位两端的骨质吸收, 进而假关节形成, 不利于横突间融合, 在6个月以后的两组融合率比较显示对照组较低, 作者认为可以支持这一观点。

3个月时, 实验组后伸、旋转及左侧弯运动的力学性能仍优于对照组, 融合器仍保持着良好的外形, 仅表层有少量吸收, 可以推断融合器仍可提供一定的力学支撑能力, 进一步提供了初始稳定作用, 有助于横突间的融合。同时融合器周围孔可见少许骨痂形成, 开始逐步完成骨的爬行替代过程, 融合器与少量骨痂共存, 可增加适量的压应力, 刺激局部骨质生长, 有利于骨的愈合。

6个月时, 实验组融合器已部分降解, 支撑强度已大部分丢失, 但可以达到对照组融合强度, 两组力学性能无明显差异, 大体标本可见融合器部分被吸收, 外观明显变形, 开始出现大块缺失, 融合器质地松软, 原融合器缺失部位被纤维组织、软骨和骨组织替代, 表明融合器已不能提供力学稳定支撑, 而此时已有骨痂形成, 融合器残体与骨组织共存, 融合器逐步吸收, 骨组织包裹融合器逐渐替代融合器残体, 可以逐步减少横突间融合的应力遮挡及融合中后期的应力遮挡^[23-24], 融合器的吸收减少了应力遮挡, 提高了横突间融合的质量及强度。同时聚乳酸-乙醇酸共聚物融合器的降解可以形成在融合器内部形成微孔^[14], 为骨细胞的爬行替代提供支架支撑作用, 骨组织顺势侵入融合器微孔, 从而加速融合过程, 进一步促进了横突间的融合。

9个月时, 实验组力学性能优于对照组, 实验组融合器外型消失, 残存的融合器碎裂, 呈乳白色不透明颗粒状,

原融合器部位被新生骨组织替代, 局部未见明显的空洞形成, 可以推测融合器降解速度加速, 融合器的降解速度与局部骨生长速度相当; 大体标本可以看到融合器周围及与融合骨横突接触处有大量骨痂形成, 对照组仅有植入髂骨两端骨痂形成, 可以推测实验组融合速度及质量优于对照组, 虽然有些文献报道聚乳酸-乙醇酸共聚物材料在后期由于自身催化作用降解加速, 成骨速度慢于降解速度^[25], 但本实验融合的力学性能实验组优于对照组, 考虑以下原因: ①实验组植骨内含有大量优质松质骨, 在骨形成活动初始就占优势。②由于融合器的置入, 直接刺激局部微循环, 造成了局部低氧张力环境; 也可能直接刺激局部组织, 局部酸性环境得以改善, 有助于诱导原始间叶细胞向成软骨细胞或成骨细胞转化, 前者形成软骨区, 使融合进程趋缓。③聚乳酸-乙醇酸共聚物融合器的降解可以形成微孔, 为骨细胞的爬行替代提供支架作用。④融合器因设计时为“T”型, 较对照组与横突接触面积明显增多, 融合器2.5 mm为最佳厚度^[21], 且这种壁厚的融合器在装载骨后骨接触面积可占融合器面积的50%以上, 装载骨量较大, 骨融合面大, 有助于骨性融合^[22]。中期大量骨痂已经形成, 达到骨融合的一定支撑强度, 融合器残体的加速降解为骨组织生长提供了空间, 进一步减少了局部应力遮挡, 促进了骨融合。

12个月时, 实验组融合力学强度优于对照组, 此时融合器已经肉眼难辨, 原融合器部位被新生骨组织完全替代, 外型与正常骨组织无差别, 绝大部分融合器材料被吸收, 表明融合器已被骨组织代替, 基本完成植骨融合过程。融合器提供支撑作用的同时聚乳酸-乙醇酸共聚物融合器的降解可以形成微孔, 为骨细胞的爬行替代提供了支架作用, 骨小梁替代了融合器降解的空间, 从而融合的量多于对照组, 融合强度优于对照组。

18个月时, 两组力学性能无差异, 两组后期由于骨的塑形, 力学性能达到一致, 表明融合器已完成横突间融合的过程; 可生物降解聚乳酸-乙醇酸共聚物腰椎横突间融合器置入动物体内后组织炎症反应较轻, 表现出良好的组织相容性。两组均随着时间的推移横突间融合的力学性能逐渐加强, 18个月时力学性能已无差别。

综上所述, 可生物降解聚乳酸-乙醇酸共聚物腰椎横突间融合器具有良好的组织相容性, 早期可以为横突间融合提供初始稳定的融合环境, 植骨融合部位获得牢固融合前, 能维持较高的力学强度, 中期聚乳酸-乙醇酸共聚物融合器的降解可以避免应力遮挡, 同时聚乳酸-乙醇酸共聚物融合器的内部降解可以形成微孔, 为骨细胞的爬行替代提供了支架作用, 加速了融合过程, 提供了融合质量及横突间融合的融合率。融合器置入操作简单方便, 可重复性强, 可顺利应用于进一步动物体内实验模型的建立。

致谢: 感谢成都大学附属医院、中国科学院成都分院有机化学研究所、四川大学生物力学实验室的所有老师在动物实验中提

供的支持和帮助。

作者贡献: 李开南进行实验设计, 实验实施为姚豹, 实验评估为聂海, 资料收集为姚豹, 姚豹成文, 李开南审校, 姚豹对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 实验中波尔山羊的运输和应用按照《关于善待实验动物的指导性意见(国科发财字[2006]398号)》标准执行。

学术术语: 脊柱融合是指以病椎为中心, 从病损区上位的正常椎到下位的正常椎做植骨术, 使多个脊柱节段发生骨性愈合, 形成一个力学整体, 从而达到治疗脊柱疾患、消除疼痛、控制畸形发展、重建脊柱稳定性及保护脊髓神经的目的。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] 刘列华, 兰阳军, 周强. 腰椎融合手术方式的历史与进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 21(24): 2486-2489.
- [2] Rölinghof M, Zarghooni K, Hackenberg L, et al. Quality of life and radiological outcome after cervical cage fusion and cervical disc arthroplasty. Acta Orthop Belg. 2012; 78(3): 369-375.
- [3] Tumialán LM, Ponton RP, Riccio AI, et al. Rate of return to military active duty after single level lumbar interbody fusion: a 5-year retrospective review. Neurosurgery. 2012; 71(2): 317-324.
- [4] Isley MR, Zhang XF, Balzer JR, et al. Current trends in pedicle screw stimulation techniques: lumbosacral, thoracic, and cervical levels. Neurodiagn J. 2012; 52(2): 100-175.
- [5] Suk S, Lee CK, Kim WJ, et al. Adding posterior lumbar interbody fusion to pedicle screw fixation and posterolateral fusion after de-compression in spondylolytic spondylolisthesis. Spine (Phila Pa 1976). 1997; 22(2): 210-220.
- [6] Hasegawa K, Kitahara K, Hara T, et al. Biomechanical evaluation of segmental instability in degenerative lumbar spondylolisthesis. Spine (Phila Pa 1976). 2009; 18(4): 465-470.
- [7] 买尔旦·买买提, 盛伟斌, 阿里木·阿布都热西提, 等. 椎间融合器融合和自体骨融合治疗腰椎滑脱效果的Meta分析[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(52): 9041-9048.
- [8] Rao RD, Gourab K, Bagaria VB, et al. The effect of platelet-rich plasma and bone marrow on murine posterolateral lumbar spine arthrodesis with bone morphogenetic protein. J Bone Joint Surg Am. 2009; 91(5): 1199-1206.
- [9] Urrutia J, Mery P, Martinez R, et al. Cultured autologous bone marrow stem cells inhibit bony fusion in a rabbit model of posterolateral lumbar fusion with autologous bone graft. J Clin Neurosci. 2010; 17(4): 481-485.
- [10] Qiu QQ, Shih MS, Stock K, et al. Evaluation of DBM/AM Composite As a Graft Substitute for Posterolateral Lumbar Fusion. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2007; 82(1): 239-245.
- [11] Hsu CJ, Chou WY, Teng HP, et al. Coralline hydroxyapatite and laminectomy-derived bone as adjuvant graft material for lumbar posterolateral fusion. J Neurosurg Spine. 2005; 3(4): 271-275.
- [12] Singh K, Smucker JD, Boden SD. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 as an adjunct in posterolateral lumbar spine fusion: a prospective CT-scan analysis at one and two years. J Spinal Disord Tech. 2006; 19(6): 416-423.
- [13] Alanay A, Chen C, Lee S, et al. The adjunctive effect of a binding peptide on bone morphogenetic protein enhanced bone healing in a rodent model of spinal fusion. Spine (Phila Pa 1976). 2008; 33(16): 1709-1713.
- [14] 庞迪, 叶京兵, 陈栋梁, 等. PLLA和PLGA体内早期降解的对比研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2010, 27(6): 1298-1302.
- [15] 周密, 徐建强, 李长庚, 等. PLGA-TCP-BMP-2人工骨结合带血供自体骨修复骨缺损[J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19(10): 846-848.
- [16] Abdelghany SM, Quinn DJ, Ingram RJ, et al. Gentamicin-loaded nanoparticles show improved antimicrobial effects towards Pseudomonas aeruginosa infection. Int J Nanomedicine. 2012; 7: 4053-4063.
- [17] Park JS, Yang HN, Jeon SY, et al. The use of anti-COX2 siRNA coated onto PLGA nanoparticles loading dexamethasone in the treatment of rheumatoid arthritis. Biomaterials. 2012; 33(33): 8600-8612.
- [18] Ravi N, Gupta G, Milbrandt TA, et al. Porous PLGA scaffolds for controlled release of naked and polyethyleneimine-complexed DNA. Biomed Mater. 2012; 7(5): 055007.
- [19] Su WP, Cheng FY, Shieh DB, et al. PLGA nanoparticles codeliver paclitaxel and Stat3 siRNA to overcome cellular resistance in lung cancer cells. Int J Nanomedicine. 2012; 7: 4269-4283.
- [20] Gaignaux A, Réeff J, Siepmann F, et al. Development and evaluation of sustained-release clonidine-loaded PLGA microparticles. Int J Pharm. 2012; 437(1-2): 20-28.
- [21] 李开南, 刘建峰, 汪学军. 可生物降解聚-DL-乳酸腰椎间融合器的设计和生物力学研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2007, 17(1): 38-41
- [22] 李开南, 汪学军, 兰海. 聚-DL-乳酸生物降解腰椎融合器的设计及材料学特点[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(32): 6300-6304.
- [23] Chen L, Yang H, Tang T. Cage migration in spondylolisthesis treated with posterior lumbar interbody fusion using BAK Cages. Spine (Phila Pa 1976). 2005; 30(19): 2171-2175.
- [24] Spruit M, Falk RG, Beckmann L, et al. The in vitro stabilising effect of poly ether ether ketone Cages versus a titanium Cage of similar design for anterior lumbar interbody fusion. Eur Spine J. 2005; 14(8): 752-758.
- [25] Vaccaro AR, Singh K, Haid R, et al. The use of bioabsorbable implants in the spine. Spine J. 2003; 3(3): 227-223.