

基础研究

可注射硫酸钙强化椎弓根螺钉内固定的实验研究

王 宇¹, 邑晓东, 李淳德, 卢海霖, 施学东, 王 冰, 朱天岳

(北京大学第一医院骨科 100034 北京市)

【摘要】目的:评估可注射硫酸钙用于强化椎弓根螺钉内固定的有效性及可行性。**方法:**将 15 只 110±5kg 的成年雌性猪随机分为即刻组、6 周组、12 周组,三组均行 L1~L5 双侧椎弓根螺钉置入术,L1 左侧与 L5 右侧直接拧入螺钉作为空白对照,L1 右侧与 L5 左侧用聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)强化作为 PMMA 对照,L2~L4 双侧椎弓根螺钉均用可注射硫酸钙强化。至指定时间点处死动物取材,所有腰椎均行正侧位 X 线拍片及骨密度检查。每只实验动物的 L2、L4、L5 用于最大拔出力实验;L1 及 L3 经塑料包埋及切片后在扫描电镜下观察并测量螺钉周围骨组织层的厚度。统计学方法使用 Oneway ANOVA。**结果:**正侧位 X 线片显示椎弓根螺钉位置理想,定位准确。大体观察无感染,无异常骨反应。各组椎体的骨密度经方差分析无显著性差异。即刻空白组最大拔出力为 1.03±0.16kN,硫酸钙组为 1.92±0.27kN,PMMA 组为 3.63±0.55kN;6 周时空白组为 1.26±0.09kN,硫酸钙组为 1.85±0.28kN,PMMA 组为 3.75±0.56kN;12 周时空白组为 1.32±0.10kN,硫酸钙组为 2.04±0.34kN,PMMA 组为 3.72±0.61kN,各时间点三组间的差异均有统计学意义($P<0.001$)。扫描电镜下测量螺钉周围骨组织层的厚度,即刻空白组为 231±33μm,硫酸钙组为 244±28μm,PMMA 组为 255±25μm,三组无显著性差异($P>0.54$);6 周时空白组为 256±24μm,PMMA 组为 267±37μm,两组比较无显著性差异($P>0.69$),硫酸钙组边界不清,无法测量;12 周时空白组为 244±44μm,PMMA 组为 253±29μm,两组差异无统计学意义($P>0.59$),12 周硫酸钙组为 972±62μm,显著大于空白组及 PMMA 组($P<0.002$, $P<0.001$),也显著大于即刻硫酸钙组($P<0.001$),硫酸钙完全被吸收。**结论:**可注射硫酸钙可有效强化椎弓根螺钉内固定的强度,其强化作用不随时间推移而降低,且在 12 周内可完全被自体骨替代。

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2009.01.015

【关键词】椎弓根螺钉;内固定;硫酸钙;聚甲基丙烯酸甲酯;生物力学

中图分类号:R687.3,R318.01 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2009)-01-0064-05

Augmentation of pedicle screw fixation strength using an injectable calcium sulfate cement:an in vivo study/WANG Yu,YI Xiaodong,LI Chunde,et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord,2009,19 (1):64~68

【Abstract】Objective:To investigate the long-term in vivo biomechanical performance of pedicle screws augmented with calcium sulfate cement.**Method:**10 pedicle screws were implanted into the lumbar vertebrae of 15 adult female landraces weighing 105~115kg.The pedicle screws in the left pedicles of the L1 vertebrae and the right pedicles of the L5 vertebrae were not augmented as control groups,the pedicle screws in the right pedicles of the L1 vertebrae and the left pedicles of the L5 vertebrae were augmented with polymethyl methacrylate (PMMA) as PMMA groups,the pedicle screws in the pedicles of the L2,L3 and L4 vertebrae were augmented with the calcium sulfate cement as calcium sulfate groups.The landraces were randomly divided into 3 groups based on study periods including immediate($n=5$),6 weeks($n=5$) and 12 weeks($n=5$).At the end of each assigned study period,the animals were sacrificed and axial pull out tests and histological analyses were conducted on the isolated specimen vertebrae.The bone mineral density of the vertebral bodies were measured using dual-energy X-ray absorptiometry before the biomechanical tests.The Oneway ANOVA was used to evaluate the difference in the bone mineral density,pull-out strength and the thickness of the bone walls around the screws.**Result:**Mean bone mineral density of all groups was similar.The maximum pull out strength (POS) of the immediate control group,calcium sulfate group and PMMA group was 1.03±0.16kN, 1.92±0.27kN and 3.63±0.55kN respectively.The maximum POS of the 6-week control group,calcium sulfate

第一作者简介:男(1978-),主治医师,医学博士,研究方向:脊柱外科

电话:(010)66551122-2655 E-mail:wangyuspine@hotmail.com

group and PMMA group was $1.26\pm0.09\text{kN}$, $1.85\pm0.28\text{kN}$ and $3.75\pm0.56\text{kN}$. The maximum POS of the 12-week control group, calcium sulfate group and PMMA group was $1.32\pm0.10\text{kN}$, $2.04\pm0.34\text{kN}$ and $3.72\pm0.61\text{kN}$. Among which significant differences were found at each time point ($P<0.001$). Histologically, the thickness of the bone tissue in the immediate control group, calcium sulfate group and PMMA group was $231\pm33\mu\text{m}$, $244\pm28\mu\text{m}$ and $255\pm25\mu\text{m}$ respectively, among which no significant difference was found ($P>0.54$). The thickness of the bone tissue in the 6-week control group and PMMA group was $256\pm24\mu\text{m}$ and $267\pm37\mu\text{m}$ respectively, no significant difference was found between them ($P>0.69$). The thickness of the bone tissue in the 12-week control group, calcium sulfate group and PMMA group was $244\pm44\mu\text{m}$, $972\pm62\mu\text{m}$ and $253\pm29\mu\text{m}$ respectively, no significant difference found between control and PMMA groups, however the bone tissue in the 12-week calcium sulfate group was significantly thicker than that of the other two groups ($P<0.002$, $P<0.001$), and also significantly thicker than that of the immediate calcium sulfate group ($P<0.001$). **Conclusion:** The injectable calcium sulfate cement can significantly improve the immediate pull out strength of pedicle screw fixation, and this effect can be maintained even if the calcium sulfate cement has been absorbed completely as it can be substituted by autogenous bone ingrowth. Calcium sulfate cement may be a good alternative to PMMA for the augmentation of pedicle screw fixation.

[Key words] Pedicle screw; Fixation; Calcium sulfate; Polymethylmethacrylate; Biomechanics

[Author's address] Department of Orthopedic Surgery, Peking University First Hospital, Beijing, 100034, China

目前椎弓根螺钉内固定技术已广泛应用于临床,取得了良好的疗效,但当遇到患者患有重度骨质疏松、术中发现螺钉位置欠佳需要取出重新置入或翻修手术时需取出原螺钉置入新螺钉等情况时,椎弓根螺钉的内固定效果将被严重削弱^[1,2]。学者们曾尝试使用骨条或骨粉等填充钉道、用椎弓根钩和椎板钩辅助固定或将螺钉穿透椎体前壁骨皮质等多种方法,但效果均欠佳。应用 PMMA 骨水泥填充钉道是较为有效的方法^[3-5],但 PMMA 骨水泥存在诸多缺陷,如聚合时产热可达 70°C 左右,对神经构成潜在威胁,不可吸收难以翻修以及可导致一过性低血压和肺栓塞等。可注射硫酸钙是一种新型的人工骨填充材料,具有极为统一的 α 晶体结构及体内恒定的再吸收率,无 PMMA 的上述缺点,并可被自体骨吸收替代^[6-8]。但将其用于强化椎弓根螺钉固定时其在活体内的骨传导性及生物力学特性尚不明确。为此,我们设计了如下实验,以评估可注射硫酸钙用于强化椎弓根螺钉内固定的有效性及可行性。

1 材料与方法

1.1 实验动物及器材

15 只体重 $110\pm5\text{kg}$ 的成年雌性长白猪,随机数字法编号后分为 3 组:即刻组、6 周组、12 周组,每组 5 只。不锈钢椎弓根螺钉:直径 5mm ,长 35.0mm (中华长城,北京);聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 医用骨水泥 (天津合成材料工业研究

所);可注射硫酸钙 MIIG X3 (Wright Medical Technology, USA)。

1.2 手术方法

动物气管插管后异氟烷吸入麻醉,呼吸机辅助通气,术前半小时静点 800 万单位青霉素。俯卧位,常规备皮碘酒消毒铺巾,取背部正中切口,逐层切开显露脊椎,提拉定位,确定 L5 棘突,沿 T12~L5 棘突向两侧骨膜下分离椎旁肌至椎板水平,在 L1~L5 双侧椎弓均用直径 3mm 的开路器攻出长 30mm 的钉道。L1 左侧与 L5 右侧作为空白对照,直接拧入螺钉;L1 右侧与 L5 左侧为 PMMA 强化组,先在钉道内灌注 1ml PMMA 骨水泥再拧入螺钉;L2~L4 双侧为可注射硫酸钙强化组,均先在钉道内灌注 1ml 可注射硫酸钙再拧入螺钉。大量生理盐水冲洗后逐层关闭切口。术后隔离饲养,自由活动进食。术后 3d 每天 1200 万单位青霉素静点,碘伏擦涂伤口。

1.3 取材及检查

分别于手术后即刻、6 周及 12 周时处死动物,完整取出腰椎。

大体观察螺钉有无松动,有无穿出外壁、穿入椎管或进入椎间盘,伤口愈合情况,椎旁肌有无水肿或感染,有无骨组织异常增生反应。行 X 线正侧位拍片,了解椎体定位是否准确,椎弓根螺钉是否置于椎弓根内,置钉深度及角度是否一致。将标本游离成单个椎体,去除椎间盘及附件等,软件加载去金属插件以去除金属螺钉、PMMA 及可注射

硫酸钙的影响。采用 QDR-4500A, Hologic 型双能 X 线骨密度测量仪 (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) 测定椎体骨密度 (bone mineral density, BMD, g/cm^2)。

1.4 生物力学测试

将所有 L2、L4 及 L5 椎体分离去除软组织, 置入特制夹具中, 调制 PMMA 骨水泥成面团状时填入容器固定标本。再在 SANS 微机控制电子万能试验机上, 用 $5\text{mm}/\text{min}$ 的速度拔出椎弓根螺钉, 记录载荷-位移曲线。

1.5 扫描电镜观察

将 L1 及 L3 椎体用甲基丙烯酸甲酯制备不脱钙骨组织标本^[9], 将修整好的组织包埋块固定在 Polycat 硬组织切片机上, 用 D 型钨钢刀从螺钉中段垂直于钉轴截取 2 片厚度为 5mm 的厚片, 将厚片修剪成 $1\times 1\text{cm}^2$ 大小, 螺钉位于中心, 金刚砂抛光, 再行双面喷金后置入 Cambridge S360 扫描电镜。观察螺钉-骨、螺钉-可注射硫酸钙及螺钉-PMMA 骨水泥界面的形态及结合程度、螺钉周围 PMMA 及可注射硫酸钙的充分布情况 & 被挤压断裂的骨小梁的分布情况。观察在活体内随着时间的推移螺钉周围的 PMMA、可注射硫酸钙及被挤压断裂的骨小梁有何变化, 并进行能谱分析, 以明确区分螺钉、骨小梁、硫酸钙及其他物质, 通过铁元素的探出确认螺钉; 通过钙和硫的同时探出确认硫酸钙; 通过钙和磷的同时探出确定骨组织; 如钙、磷和硫同时探得则说明所探区域既有硫酸钙又有骨组织成分。

测量螺钉周围被挤压断裂的骨小梁层、愈合后的骨小梁层、PMMA 层、可注射硫酸钙层及硫酸钙吸收替代后最终形成的骨组织层。各层厚度的测量以螺钉圆心为中心, 每隔 15° 测定一次厚度, 共计 24 个测量点 (图 1), 计算其平均值。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 10 软件, 对各组的最大拔出力 (POS)、骨密度及钉周各层厚度采用 Oneway ANOVA 分析。

2 结果

15 只实验动物中 5 只造模后即刻处死取材, 其余 10 只术后均恢复良好, 伤口无感染, 无运动障碍, 可自行活动, 分别于 6 周及 12 周时处死取材, 获得完整腰椎标本。大体观察无螺钉松动, 无

螺钉穿出外壁、穿入椎管或进入椎间盘。棘旁肌及椎旁肌无水肿、无感染, 无骨组织异常增生反应。X 线正侧位片示椎体定位准确, 椎弓根螺钉均置于椎弓根内, 置钉深度及角度基本一致 (图 2)。

各组椎体的骨密度见表 1。各组同时时间点 & 同组不同时间点均无显著性差异 ($P>0.15$)。

各组不同时间点的螺钉拔出力见表 2。三组间即刻、6 周和 12 周时的拔出力均有显著性差异。PMMA 组最大拔出力在各时间点均显著高于硫酸钙组, 硫酸钙组均显著高于空白组 ($P<0.01$)。

空白对照组术后即刻螺钉周围为挤压断裂的骨小梁, 6 周时可见断裂破碎的骨小梁融合成整体, 12 周时所见同 6 周; 硫酸钙组术后即刻螺钉周围填充可注射硫酸钙, 部分骨小梁掺入硫酸

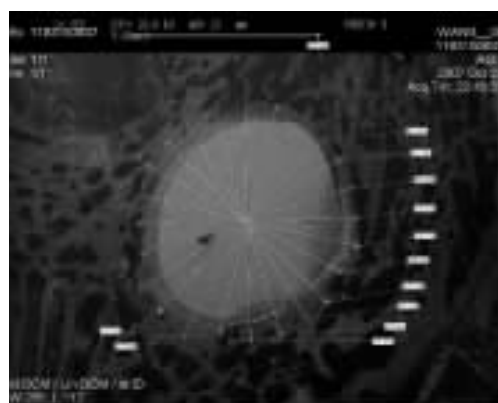


图 1 螺钉周围骨组织层厚度测量方法



图 2 X 线正侧位片示椎体定位准确, 椎弓根螺钉均置于椎弓根内, 置钉深度及角度基本一致

表 1 三组不同时间点椎体的骨密度 ($\bar{x}\pm s, \text{g}/\text{cm}^2$)

	空白组	可注射硫酸钙强化组	PMMA 强化组
即刻	0.74 ± 0.13	0.78 ± 0.25	0.93 ± 0.18
6 周时	0.82 ± 0.12	0.81 ± 0.21	0.75 ± 0.21
12 周时	0.77 ± 0.15	0.91 ± 0.26	0.94 ± 0.15

钙中,硫酸钙周围为挤压断裂的骨小梁(图 3,后插页 II);6 周时可见断裂破碎的骨小梁、新骨及未被吸收的硫酸钙融合成整体,大部分硫酸钙被新骨所替代(图 4,后插页 II);12 周时可见硫酸钙完全被吸收,取而代之的是层状的骨板(图 5,后插页 II);PMMA 组术后即刻螺钉周围充满 PMMA,PMMA 周围为挤压断裂的骨小梁,6 周时可见 PMMA 所在区域无形态改变,断裂破碎的骨小梁融合成整体,12 周时所见同 6 周。各时间点螺钉周围骨组织层的厚度见表 3。术后即刻空白组、硫酸钙组及 PMMA 组三者间的差异无统计学意义 ($P>0.54$);6 周时硫酸钙组未吸收硫酸钙层与新生替代骨层之间界限不清,无法测得骨组织层厚度,空白组与 PMMA 组两者间的差异无统计学意义 ($P>0.69$);12 周空白组与 PMMA 组间的差异无统计学意义 ($P>0.59$),硫酸钙组为 $972\pm 62\mu\text{m}$,显著大于空白组及 PMMA 组 ($P<0.002$, $P<0.001$),也显著大于即刻硫酸钙组 ($P<0.001$) (表 3)。

表 2 三组不同时间点的最大拔出力 ($\bar{x}\pm s$, kN)

	空白组	可注射硫酸钙强化组	PMMA 强化组
即刻	1.03±0.16	1.92±0.27 ^①	3.63±0.55 ^{①②}
6周时	1.26±0.09	1.85±0.28 ^①	3.75±0.56 ^{①②}
12周时	1.32±0.10	2.04±0.34 ^①	3.72±0.61 ^{①②}

注:①与空白组同时时间点比较 $P<0.01$;②与可注射硫酸钙组同时时间点比较 $P<0.01$

表 3 三组不同时间点螺钉周围骨组织层厚度 ($\bar{x}\pm s$, μm)

	空白组	可注射硫酸钙组	PMMA 组
即刻	231±33	244±28 ^①	255±25 ^{①②}
6周时	256±24	—	267±37 ^①
12周时	244±44 ^③	972±62	253±29 ^{①③}

注:①与空白组同时时间点比较 $P>0.05$;与可注射硫酸钙组同时时间点比较② $P>0.05$,③ $P<0.01$

3 讨论

3.1 强化椎弓根螺钉内固定技术的临床意义

目前椎弓根螺钉内固定技术已广泛应用于脊柱内固定领域,取得了良好的疗效。但在重度骨质疏松患者中椎弓根螺钉内固定的失败率仍居高不下,可达 0.6%~11%^[1]。术中发现螺钉位置欠佳需要取出重新置入时,由于原有骨结构的破坏,重新

置入的螺钉的把持力将下降,生物力学研究显示这样的操作会使螺钉最大拔出力降至原有的 63%^[2]。当椎弓根螺钉内固定失败或由于其他原因需要行翻修手术时,常用的翻修方法是取出原有的螺钉后置入直径更大的螺钉,但生物力学研究显示螺钉直径增加 1mm 或长度增加 2mm 并不能明显增加最大扭矩,直径增加 2mm 仅能增加 $(8.4\pm 12)\%$ 的最大扭矩^[10],而且螺钉直径增大到一定程度有可能导致椎弓根破裂,反而引起把持力下降。脊柱矫形手术往往需要强大的矫形力,如椎弓根螺钉把持力不足将导致螺钉脱出。学者们曾尝试多种方法以期增强椎弓根螺钉的牢固性。Pfeifer 等^[11]采用骨条填充钉道后再拧入螺钉,但最大拔出力降至原有的 56%;Lehman 等^[12]使用椎弓根钩和椎板钩用于翻修术,但仅能提供椎弓根螺钉力学强度的 40%~52%;Weinstein 等^[5]报道穿破椎体前壁骨皮质可增加 60%椎弓根螺钉把持力,但其对操作的精确度要求较高,并且损伤椎体前方血管、脏器的危险性大。采用 PMMA 骨水泥灌注钉道后再拧入螺钉,生物力学研究显示可增加螺钉最大拔出力 95%~350%^[1,13-15],是目前为止最为有效的方法。但 PMMA 灌注存在明显缺陷^[13]:①聚合时产热,可达 50℃~100℃,如渗漏将对神经构成潜在威胁;②不可吸收替代,在椎管内可对神经造成永久压迫;③一经使用将难以翻修;④可造成一过性低血压和肺栓塞;⑤不能加载 BMP 等药物。可见填充钉道是可行的强化手段,但填充材料需要改进,新的填充材料应具有类似 PMMA 的生物力学特性而又无 PMMA 的缺点。

3.2 可注射硫酸钙强化椎弓根螺钉内固定

可注射硫酸钙是一种新型的可注射的人工骨填充材料,具有极为统一的 α 晶体结构及体内恒定的再吸收率,无 PMMA 的上述缺点,还可被自体骨吸收替代。其生物相容性^[6]、骨传导性^[7]及骨诱导性^[8]已在动物实验及临床应用中得到证实,其加强椎弓根螺钉内固定的有效性也在离体生物力学实验中明确^[9],但可注射硫酸钙在活体中被吸收替代的过程中这一加强作用是否能持续尚未明确,如能持续则可注射硫酸钙将成为一种更安全的加强椎弓根螺钉内固定的有效手段。

本研究将可注射硫酸钙用于强化椎弓根螺钉内固定,观测活体内可注射硫酸钙的吸收过程及在此期间的生物力学变化。从本研究结果来看,硫

酸钙可完全被吸收,并且吸收过程中逐步被骨替代。6 周时观察,尚有部分硫酸钙残留,吸收速度并不快于成骨速度,无缺损区形成,被吸收区完全被新骨填充,新骨以致密板层形式生成,而相应的最大拔出力并未降低,其机制可能是虽然有加强作用的硫酸钙被部分吸收,但新生的骨结构弥补了这一损失,从整体上加强作用并未降低。12 周时观察,硫酸钙被全部吸收,被吸收区完全被新骨填充,新骨仍以致密板层形式生成。相应的最大拔出力也未降低,其机制可能同样是新生骨的加强作用替代了硫酸钙的加强所用。也就是说,在活体中硫酸钙加强椎弓根螺钉内固定的作用不随时间的推移而消减。

另外,本研究显示空白对照组及 PMMA 对照组的椎弓根螺钉的最大拔出力也不随时间的推移而消减。组织学上观察,随时间推移空白组及 PMMA 对照组形态上的变化仅为螺钉周围挤压碎裂的骨小梁融合成整体,无增生也无损失,12 周时观察结果同 6 周时。同时也可观察到可注射硫酸钙组螺钉周围骨板的最终厚度明显大于空白组及 PMMA 对照组,原因可能是可注射硫酸钙在螺钉周围转化为新生骨板,从而增加了螺钉周围总体的骨板厚度,而另两组则无此变化。

但硫酸钙灌注也存在渗漏问题,渗漏入椎管后如何转归,是否能被吸收,有无异位成骨倾向,会不会对神经产生不良影响?这些问题尚不明确。另外虽然 12 周时硫酸钙被新骨完全替代并在钉周形成致密骨板,12 周以后是否出现再塑形过程,相应的螺钉最大拔出力是否变化,则需要更长期的实验观察。还有,本实验对象为正常长白猪,不能模拟骨质疏松人群,还需在骨质疏松的动物模型上进行进一步实验;用于椎弓根螺钉翻修手术的效果也有待进一步评估。

4 参考文献

1. Essens S, Sacs BL, Drezyin V. Complications associated with the technique of pedicle screw fixation;a selected survey of ABC members[J].Spine,1993,18(15):2231-2239.
2. Derincek A,Wu C,Mehbod A,et al.Biomechanical comparison of anatomic trajectory pedicle screw versus injectable calcium sulfate graft-augmented pedicle screw for salvage in cadaveric thoracic bone[J].Spinal Disord Tech,2006,19(4):286-291.
3. Moore DC,Maitra RS,Farjo LA, et al. Restoration of pedicle screw fixation with an in situ setting calcium phosphate cement[J].Spine,1997,22(15):1696-1705.
4. Soshi S,Shiba R,Knodo H, et al. An experimental study on transpedicular screw fixation in relation to osteoporosis of the lumbar spine[J].Spine,1991,16(11):1335-1341.
5. Weinstein JN,Rydevik BL,Rauschnig W,et al. Anatomic and technical considerations of pedicle screw insertion [J].Clin Orthop,1992,284:34-46.
6. Turner T,Urban R,Gitelis S, et al. Efficacy of calcium sulfate;a synthetic bone graft material in healing a large canine medullary defect[J].Trans Orthop Res Soc,1999,45(12):522-525.
7. Blaha JD. Evolving technologies;new answers or new problem? Calcium sulfate bone void filler[J].Orthop,1998,21(9):1017-1019.
8. Walsh WR,Morberg P,Yu Y, et al. Response of a calcium sulfate bone graft substitute in a confined cancellous defect[J]. Clin Orthop,2003,406:228-236.
9. Qin L,Mak AT,Cheng CW,et al. Histomorphological study on pattern of fluid movement in cortical bone in goats[J].Anat Rec,1999,255(4):380-387.
10. Polly DW Jr,Orchowski JR,Ellenbogen RG, et al. Revision pedicle screws bigger,longer shims;what is best [J]? Spine, 1998,23(12):1374-1379.
11. Pfeifer BA,Krag MH,Johanson C. Repair of failed transpedicle screw fixation;a biomechanical study comparing polymethylmethacrylate,milled bone,and machstick bone reconstruction[J].Spine,1993,19(3):350-353.
12. Lehman RA Jr,Kulko TR. Use of the anatomic trajectory for thoracic pedicle screw salvage after failure/violation using the straight-forward technique;a biomechanical analysis[J].Spine, 2003,28(18):2072-2077.
13. Yerby SA,Toh E,McLain RF,et al.Revision of failed pedicle screws using hydroxyapatite cement;a biomechanical analysis [J].Spine,1998,23(15):1657-1661.
14. 吕晓东,卢海霖.医用骨水泥在骨质疏松患者行椎弓根钉固定中的作用[J].中国脊柱脊髓杂志,2005,15(2):95-97.
15. 吕晓东,卢海霖.医用骨水泥对腰椎椎弓根钉固定的影响[J].中华外科杂志,2004,42(23):1427-1429.

(收稿日期:2008-09-10 修回日期:2008-10-10)

(英文编审 郭万首)

(本文编辑 卢庆霞)