

基础研究

椎体内单次注射辛伐他汀对骨质疏松小型猪腰椎椎体骨质和椎弓根螺钉内固定稳定性的影响

付鑫, 谭杰, 宋纯理, 王红, 崔岳毅, 郭琦, 马腾, 刘忠军, 党耕町

(北京大学第三医院骨科 100191 北京市)

【摘要】目的:探讨椎体内注射辛伐他汀/泊洛沙姆 407 温敏型智能水凝胶对骨质疏松小型猪腰椎椎体骨质和椎弓根螺钉内固定稳定性的影响。**方法:**9 只健康成年雌性广西巴马小型猪,行双侧卵巢切除术,术后低钙饮食 18 个月,双侧卵巢切除后 18 个月小型猪腰椎骨密度(bone mineral density, BMD)较切除前降低了 25.23%,即骨质疏松模型建立成功。每只骨质疏松小型猪采取自身对照,将 3 个腰椎(L4~L6)进行随机分组,在椎体左侧钉道内单次注射载辛伐他汀 0、0.5、1.0mg 的水凝胶,并分别在两侧置入钛合金椎弓根螺钉。3 个月后处死,取出每只小型猪的椎体(L4~L6),剔除椎体周围软组织,在各椎间盘处离断,游离成单个椎体,用双能 X 线骨密度仪检测 BMD,行 Micro-CT 扫描并定量分析骨小梁微结构及骨整合率,内固定螺钉轴向拔出实验,不脱钙骨组织学观察。**结果:**辛伐他汀 0.5mg、1mg 组椎体与给药前相比,BMD 分别增加了 32.12%和 28.16%,辛伐他汀 0.5mg、1mg 组椎体与辛伐他汀 0mg 组相比,BMD 分别增加了 31.25%和 31.09%(P 均 <0.01);辛伐他汀 0.5mg、1mg 组与辛伐他汀 0mg 组相比,相对骨体积(BV/TV,%)分别增加了 47.49%和 43.42%,骨小梁数量(Tb.N)分别增加了 49.23%和 39.01%,骨小梁厚度(Tb.Th)分别增加了 66.09%和 54.28%,骨小梁间隙(Tb.Sp)分别降低了 55.85%和 52.80%,骨整合率分别增加了 46.54%和 42.63%(P 均 <0.01);辛伐他汀 0.5mg 与 1mg 组的最大轴向拔出力(F_{max})与辛伐他汀 0mg 组相比,分别增加了 45.75%和 51.53%($P<0.01$);组织学观察发现辛伐他汀 0.5mg、1mg 组螺钉周围骨小梁明显增多,钉骨接触面积明显增大。**结论:**骨质疏松小型猪腰椎椎体内单次注射低剂量辛伐他汀可促进骨形成,增加骨密度,改善骨骼微结构,增加骨整合率,显著提高椎弓根螺钉在骨质疏松椎体中的稳定性。

【关键词】辛伐他汀;骨内注射;骨质疏松;椎弓根螺钉;稳定性;小型猪

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2015.05.13

中图分类号:R-322 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2015)-05-0448-08

The effect of intraosseous injection of simvastatin into the lumbar vertebrae on vertebral bone microstructure and stability of pedicle screw in osteoporotic miniature pigs/FU Xin, TAN Jie, SONG Chunli, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2015, 25(5): 448-455

【Abstract】Objectives: To study the effect of intraosseous injection of simvastatin/poloxamer 407 gel into the lumbar vertebrae on vertebral bone microstructure and stability of pedicle screw in osteoporotic miniature pigs. **Methods:** Nine female mature Guangxi BA-MA miniature pigs received bilateral ovariectomy(OVX) and fed with the calcium-restricted diet in order to establish the model of osteoporosis. The bone mineral density (BMD) of pig lumbar was examined before the bilateral OVX and 18 months after the bilateral OVX, the BMD decreased by 25.23%, which could be used as the successful establishment of osteoporotic pig. Three lumbar vertebrae (L4-L6) in each miniature pig were divided into three groups randomly after the establishment of osteoporotic pig. Blank vector(0mg), 0.5mg, 1mg simvastatin was once injected into the left side of pilot hole on the lumbar vertebrae (L4-L6) of experimental pigs. After the injection, titanium alloy pedicle screw was inserted through the pilot hole bilaterally. All animals were sacrificed and lumbar vertebrae

基金项目:国家自然科学基金(编号:81171693,81100895),新世纪优秀人才计划(编号:NCET-10-0202),国家高技术研究发展计划(863计划)(SS2015AA020304)

第一作者简介:男(1987-),医学硕士,研究方向:骨质疏松

电话:(010)82266738 E-mail:fuxin@bjmu.edu.cn

通讯作者:宋纯理 E-mail:schl@bjmu.edu.cn

(L4-L6) were harvested at 3 months after the injection, respectively. All the lumbar vertebrae were disarticulated and dissected free of soft tissue to yield individual vertebra. The samples were collected for BMD, bone microstructure and biomechanical pull-out test analysis by using dual energy X-ray absorptiometry(DXA), micro-computed tomography(Micro-CT) and the Bionix Servohydraulic Test System. BMD, bone microstructural parameters and the maximum pull-out strength were recorded. **Results:** Compared with pre-treatment, BMD of SIM 0.5mg and 1.0mg increased by 32.12% and 28.16%, respectively, compared with SIM 0mg, BMD of SIM 0.5mg and 1.0mg increased by 31.25% and 31.09%(all $P<0.01$), respectively. Compared with SIM 0mg, SIM 0.5mg and 1.0mg significantly increased BV/TV by 47.49% and 43.42%, Tb.N by 49.23% and 39.01%, Tb.Th by 66.09% and 54.28%, %OI by 46.54% and 42.63%, decreased Tb.Sp by 55.85% and 52.80%(all $P<0.01$), respectively. Compared with SIM 0mg, the pull-out strength of SIM 0.5mg and SIM 1.0mg significantly increased by 45.75% and 51.53%(both $P<0.01$). Histological test found large amount of peri-implant trabecular bone in the single, local simvastatin injection groups and screw-bone interfaces increased. **Conclusions:** Single intraosseous injection of simvastatin/poloxamer 407 gel into the lumbar vertebrae can stimulate bone formation, which can increase the BMD and also improve bone microstructure, finally enhances strength of pedicle screw in osteoporotic miniature pigs.

【Key words】 Simvastatin; Intraosseous injection; Osteoporosis; Pedicle screw; Stability; Miniature pigs

【Author's address】 Department of Orthopaedics, Peking University Third Hospital, Beijing, 100191, China

随着人口老龄化的不断加剧,骨质疏松的发病率越来越高,需要行内固定手术患者中伴有骨折疏松者也逐年增加。骨质疏松会严重影响椎弓根螺钉的内固定强度,导致螺钉松动,影响治疗效果^[1]。如何有效提高骨质疏松患者椎弓根螺钉的稳定性是目前骨科医生面临的难题。研究发现他汀类药物有一定的成骨诱导作用^[2]。本课题组在前期工作中发现辛伐他汀能促进小鼠骨髓间充质干细胞的骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein 2, BMP2)表达并促进其成骨分化^[3]。局部注射辛伐他汀能够治疗去卵巢大鼠骨质疏松^[4]。局部置入辛伐他汀-聚乳酸复合材料可诱导自体骨间充质干细胞归巢并促进骨缺损修复^[5]。骨质疏松大鼠股骨局部注射辛伐他汀可促进骨形成^[6],并增加内固定周围骨量,改善螺钉周围骨微结构,提高内固定强度^[7]。骨内注射(intraosseous injection, IO)作为战时或抢救应急的给药途径,在注射后的药物很快进入血液循环,与外周注射速率接近^[8]。泊洛沙姆 407 具有温敏型原位凝胶的特性,可提高局部的生物利用度,作为无毒材料已被美国和欧洲药典收录,该给药系统已用于眼部给药、口服给药、牙周给药和局部给药等^[9]。本研究尝试将更小剂量的辛伐他汀(0.5mg、1mg)单次注入体重接近成人的骨质疏松小型猪(45~50kg)的椎体内,研究其对骨质疏松小型猪椎体骨质与椎弓根螺钉内固定稳定性的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料与仪器

Ti-6Al-4V 椎弓根螺钉,长 20.0mm,直径 4mm[由威高医疗系统有限公司(中国)惠赠,图 1];辛伐他汀原料药(中国药品生物制品鉴定所);泊洛沙姆 407(BASF 公司,德国);双能 X 线骨密度仪(Hologic 公司,美国);高频便携式小动物 X 射线机(北京朗安影像技术有限公司);Micro-CT 机(Siemens 公司,德国);生物力学测试系统(MTS 公司,美国);生物医学组织切磨系统(EXAKT Cutting & Grinding System, 德国);光学显微镜(Nikon E800,日本)。

1.2 可注射辛伐他汀泊洛沙姆 407 凝胶的制备

将泊洛沙姆 407 缓慢加入到无菌磷酸盐缓冲



图 1 Ti-6Al-4V 椎弓根螺钉(长 20mm,直径 4mm)

Figure 1 Ti-6Al-4V pedicle screw (20mm in length, 4.0mm in outer diameter)

液(PBS, pH 值 7.4, 4℃)中充分混匀,低温下制备 25%的泊洛沙姆 407 溶液。待凝胶溶液制成后再将辛伐他汀缓慢溶于其中,辛伐他汀浓度分别为 0.5mg/ml 和 1mg/ml,同时将 25%的泊洛沙姆 407 水凝胶(辛伐他汀浓度为 0mg/ml)作为对照。

1.3 实验动物及骨质疏松模型的建立

9 只健康成年雌性广西巴马猪,购自北京维通利华实验动物技术有限公司。所有涉及动物实验的操作均严格遵守北京大学医学部关于动物实验的医学伦理学规定。实验动物在适应环境 2 周后行双侧卵巢切除,诱导形成骨质疏松,术后低钙饮食喂养 18 个月,体重 45~50kg。小型猪腰椎骨密度较卵巢切除前降低了 25.23%,骨密度显著降低,即可确定骨质疏松模型建立成功。

1.4 椎体内注射辛伐他汀及椎弓根螺钉置入

骨质疏松模型建成后,椎体内注射辛伐他汀及椎弓根螺钉置入。全麻成功后,将小型猪俯卧固定在手术台上,取背部正中切口,切开棘上韧带,显露 L4~L6 椎板及横突。椎体内给药及椎弓根螺钉进钉位置的选取是对 Weinstein 等^[10]所建立的参数进行了轻微的修改,以适应小型猪椎体。选定给药及进钉位置后,在椎体双侧制备钉道,向左侧钉道内注射 1ml 预先配置好的水凝胶,为防止药物流出,给药后向钉道内注射 1ml 生理盐水再用骨蜡封闭,待凝胶凝固后向双侧钉道置入椎弓根螺钉。每只小型猪的腰椎(L4~L6)随机分为 3 组(表 1)。对照组(辛伐他汀 0mg 组):椎体左侧钉道内注射 1ml 载辛伐他汀 0mg/ml 泊洛沙姆 407 水凝胶后,双侧置入椎弓根螺钉;辛伐他汀 0.5mg 组:椎体左侧钉道内注射 1ml 载辛伐他汀

0.5mg/ml 泊洛沙姆 407 水凝胶后,双侧置入椎弓根螺钉;辛伐他汀 1mg 组:椎体左侧钉道内注射 1ml 载辛伐他汀 1mg/ml 泊洛沙姆 407 水凝胶后,双侧置入椎弓根螺钉。术后密切观察动物饮食、活动及切口愈合情况。

于给药后 3 个月将动物处死,剔除标本周围软组织,自各椎间盘处离断,完整、无损地取出带有螺钉的腰椎(L4~L6),游离成单个椎体,高频便携式小动物 X 射线机拍摄小型猪腰椎 X 线片显示钛合金椎弓根螺钉位置良好(图 2),将标本储存于-80℃冰箱备测。

1.5 BMD 检测

在相同条件下,运用双能 X 线骨密度仪(DXA, Hologic 公司,美国)分别在切除卵巢前、切除卵巢并低钙喂养 18 个月后和局部注射水凝胶 3 个月后对所有小型猪椎骨标本(L4~L6)进行盲法的 BMD 扫描及分析。利用分析软件将去除螺钉后的整个椎体作为感兴趣区域^[11],利用机器附属软件进行分析。

1.6 Micro-CT 扫描及三维重建

在相同条件下利用 Micro-CT(Siemens 公司,德国),将取材后的所有腰椎(L4~L6)标本放入固定器中进行 CT 扫描重建,扫描参数:空间分辨率 38μm,电压 80kV,电流 500μA,扫描时间 900ms。扫描结束后,应用 Inveon research workplace 分析软件,选取螺钉周围的骨小梁作为感兴趣区域,分析相对骨体积(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)、骨小梁数量(Tb.N)、骨小梁间隙(Tb.Sp)和骨整合率(%OI)即宿主骨组织与置入物表面有序的结构和功能连接比率^[12,13]。

1.7 轴向拔出实验(Pull-out test)

对辛伐他汀 0mg、0.5mg 和 1mg 组螺钉进行轴向拔出实验。将椎体安装在特殊设计的夹具(图 3a)上并固定于生物力学测试系统(MTS 公司,美国),保持螺钉轴向受力,沿椎弓根螺钉长轴方向以 5mm/min 的加载速度进行拔出实验^[14](图 3b),出现螺钉拔出破坏后停止。螺钉被拔出的标准是位移-拔出力曲线到最高点后随即明显下降(图 3c)。实验机的载荷信号由计算机数据采集系统记录,并由相应的测试软件计算出螺钉的最大轴向拔出力(Fmax)。

1.8 Goldner's 三色染色

每组随机选出 3 个椎体,进行组织学观察,比

表 1 每只小型猪腰椎的随机分组情况

Table 1 Random distribution of lumbar vertebrae from every miniature pig into three groups

猪的编号 Number of pig	辛伐他汀 0mg SIM 0 mg	辛伐他汀 0.5mg SIM 0.5mg	辛伐他汀 1mg SIM 1mg
1	L4	L5	L6
2	L4	L6	L5
3	L6	L4	L5
4	L4	L5	L6
5	L5	L4	L6
6	L4	L5	L6
7	L6	L4	L5
8	L6	L5	L4
9	L5	L6	L4

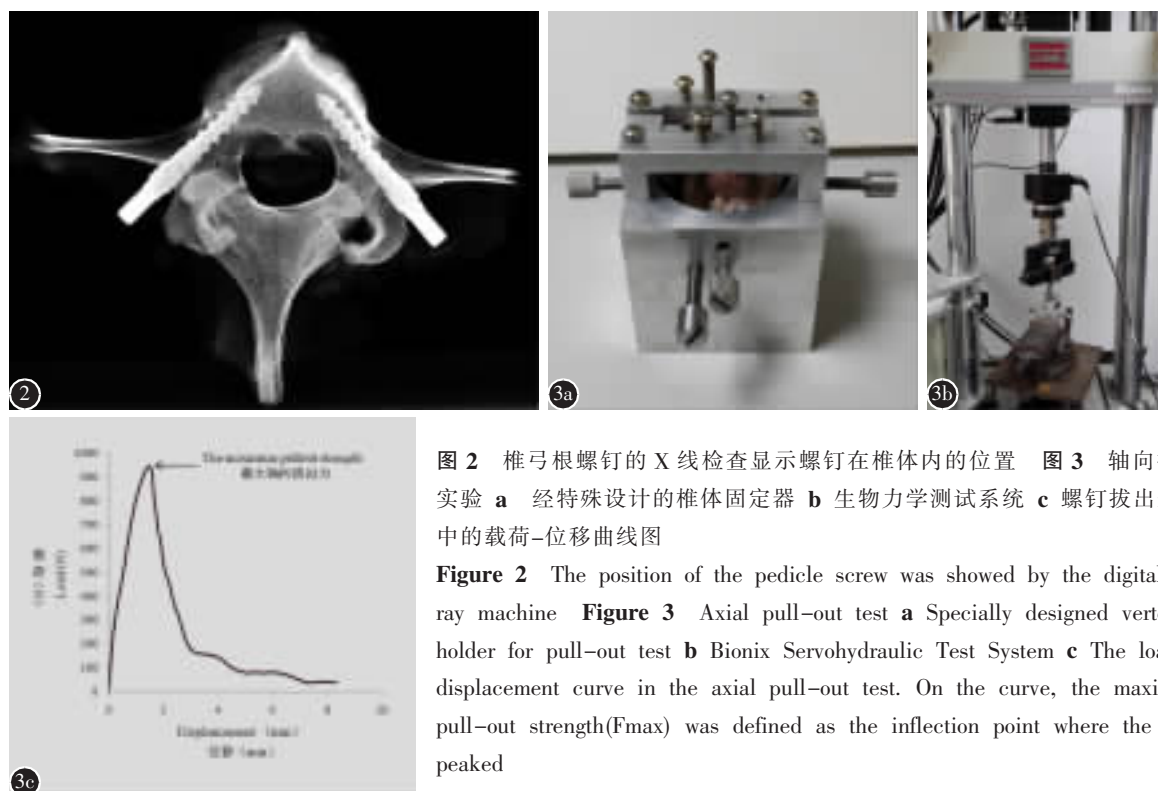


图 2 椎弓根螺钉的 X 线检查显示螺钉在椎体内的位置 图 3 轴向拔出实验 a 经特殊设计的椎体固定器 b 生物力学测试系统 c 螺钉拔出过程中的载荷-位移曲线图

Figure 2 The position of the pedicle screw was showed by the digital X-ray machine **Figure 3** Axial pull-out test a Specially designed vertebral holder for pull-out test b Bionix Servohydraulic Test System c The load - displacement curve in the axial pull-out test. On the curve, the maximum pull-out strength(Fmax) was defined as the inflection point where the load peaked

较 3 组螺钉周围的骨微结构。修整椎体后,酒精梯度脱水、浸塑、包埋,硬组织切磨系统(EXAKT Cutting & Grinding System,德国)将包埋好的椎体沿椎弓根螺钉长轴方向进行切磨,厚度 50 μ m,之后进行 Goldner's 染色,光镜下观察螺钉周围的骨微结构。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 20.0 进行统计学分析。数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组数据间比较采用方差检验(ANOVA), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在腰椎置钉手术麻醉清醒后动物可自由进食,12h 后可站立,术后 24h 可自行行走。术后所有动物活动、进食情况正常,伤口无明显渗出。术后未出现脊髓、神经受压症状。

2.1 小型猪腰椎的 BMD

椎体内单次注射水凝胶 3 个月后,辛伐他汀 0.5mg、1mg 组相应椎体的 BMD 明显高于注射前,分别增加了 32.12%和 28.16%($P<0.01$),而辛伐他汀 0mg 组椎体的 BMD 较注射前无明显变化;辛伐他汀 0.5mg、1mg 组椎体与辛伐他汀 0mg 组椎体的 BMD 相比,分别增加了 31.25%和 31.09%

($P<0.01$,表 2)

2.2 Micro-CT 检查结果

辛伐他汀 0.5mg、1mg 组螺钉周围的骨微结构得到明显改善(图 4)。三维重建后定量分析数据显示,辛伐他汀 0.5mg、1mg 组的 BV/TV 较辛伐他汀 0mg 组分别增加 47.49%和 43.42%,Tb.N 增加分别为 49.23%和 39.01%,Tb.Th 分别增加 66.09%和 54.28%,Tb.Sp 分别降低 55.85%和 52.80%,%OI 分别增加 46.54%和 42.63%(P 均 <0.01 ,表 3)。

2.3 轴向拔出实验

表 2 局部注射辛伐他汀/泊洛沙姆 407 智能温敏型凝胶后腰椎椎体的 BMD ($n=9, \bar{x}\pm s, g/cm^2$)

Table 2 Result of statistic analysis for BMD of lumbar vertebra after intraosseous injection of simvastatin

	SIM 0mg 组 SIM 0mg	SIM 0.5mg 组 SIM 0.5mg	SIM 1mg 组 SIM 1mg
治疗前 Pre-treatment	0.61 $\pm$ 0.07	0.62 $\pm$ 0.08	0.64 $\pm$ 0.05
治疗后 Post-treatment	0.62 $\pm$ 0.06	0.82 $\pm$ 0.09 ^{①②}	0.81 $\pm$ 0.10 ^{①②}

注:①与同组治疗前比较 $P<0.01$;②与同时时间点辛伐他汀 0mg 组比较 $P<0.01$

Note: ①Compare with pre-treatment, $P<0.01$; ②Compare with SIM 0mg, $P<0.01$

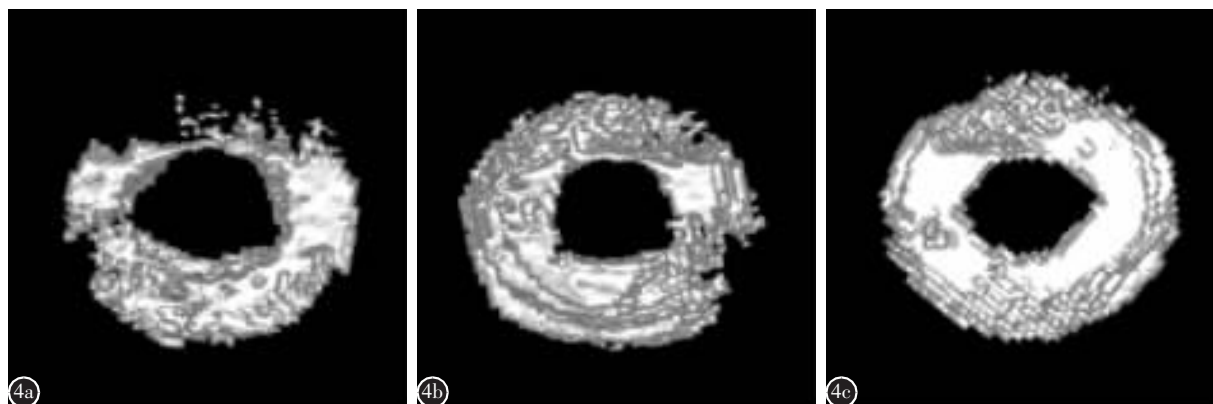


图 4 椎体内注射辛伐他汀后螺钉周围骨组织 Micro-CT 三维重建图像(a 辛伐他汀 0mg 组 b 辛伐他汀 0.5mg 组 c 辛伐他汀 1mg 组);辛伐他汀 0.5mg、1mg 组螺钉周围的骨组织明显多于辛伐他汀 0mg 组螺钉周围的骨组织

Figure 4 Three-dimension micro-CT reconstruction of bone tissue surrounded the screw after injection (a SIM 0mg group b SIM 0.5mg group c SIM 1mg group). It revealed that bone tissue of SIM 0.5mg and 1mg groups significantly more than the SIM 0mg group

表 3 3 组腰椎内给药后腰椎骨微结构统计学分析结果

($n=9$, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Result of statistic analysis for microstructure of lumbar vertebra after local injection of simvastatin

	SIM 0mg 组 SIM 0mg	SIM 0.5mg 组 SIM 0.5mg	SIM 1mg 组 SIM 1mg
骨体积分数 BV/TV(%)	54.08±11.79	79.76±7.18 ^①	77.56±4.81 ^①
骨小梁厚度 Tb.Th(mm)	0.13±0.02	0.21±0.04 ^①	0.20±0.02 ^①
骨小梁数目 Tb.N(mm ⁻¹)	3.23±0.58	4.82±0.47 ^①	4.49±0.24 ^①
骨小梁间隙 Tb.Sp(mm)	0.12±0.07	0.054±0.02 ^①	0.057±0.01 ^①
骨整合率 %OI	51.40±4.36	75.32±5.75 ^①	73.31±8.78 ^①

注:①与辛伐他汀 0mg 组比较 $P<0.01$

Note: ①Compare with SIM 0mg group, $P<0.01$

辛伐他汀 0mg、0.5mg 和 1mg 组的最大拔出力分别为 $839.69 \pm 53.36\text{N}$ 、 $1223.88 \pm 68.16\text{N}$ 和 $1272.37 \pm 80.18\text{N}$, 辛伐他汀 0.5mg 和 1mg 组的最大拔出力显著高于辛伐他汀 0mg 组 ($P<0.01$)。辛伐他汀 0.5mg、1mg 组的最大拔出力与辛伐他汀 0mg 组相比,分别增加了 45.75% 和 51.53% (P 均 <0.01)。螺钉拔出后,辛伐他汀 0.5mg、1mg 组螺钉周围的骨组织明显多于辛伐他汀 0mg 组(图 5)。

2.4 组织学观察

Goldner's 三色染色显示:辛伐他汀 0mg 组螺钉周围骨小梁稀疏且不连续,而辛伐他汀 0.5mg、1mg 组螺钉周围骨小梁明显增多,与螺钉接触更加紧密,钉骨接触面积明显增大(图 6)。

3 讨论

骨质疏松症是一种以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征,脆性增加、力学强度下降、载荷承受力降低,骨折风险性增大为特征的全身性、代谢性骨骼系统疾病。骨质疏松虽然是系统性代谢性骨病,但最大的危害是局部骨折和局部骨强度减低。骨质疏松患者应用椎弓根螺钉内固定技术时,螺钉容易松动、脱出导致固定失败、假关节形成等。如何提高骨质疏松患者椎弓根螺钉固定的稳定性、防止螺钉的松动已经成为脊柱外科医生的一项巨大挑战。目前临床上对于严重的椎体脆性骨折,主要采用椎体成形术加抗骨质疏松药物治疗。

系统应用双磷酸盐、雌激素等药物可以促进疏松骨骼内固定强度,但服药周期长、见效慢、服药依从性低^[15,16]。间断应用甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)可刺激骨形成,但 PTH 作为生物制品,价格昂贵,限制了其临床应用。加大螺钉直径、增加固定节段是骨科医师最常用的办法,但增加螺钉直径、长度对于强化螺钉在骨质疏松椎体的固定效果有限^[17,18]。对严重骨质疏松患者,当螺钉直径超过椎弓根横截面积的 70% 时易发生椎弓根爆裂骨折^[19]。

近年来,将骨水泥注射至局部椎体内来提高骨强度治疗椎体骨折的方法被广泛应用。聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)是骨科中最常用的骨水泥,也被用于椎弓根螺钉的强化固定。但 PMMA 不可

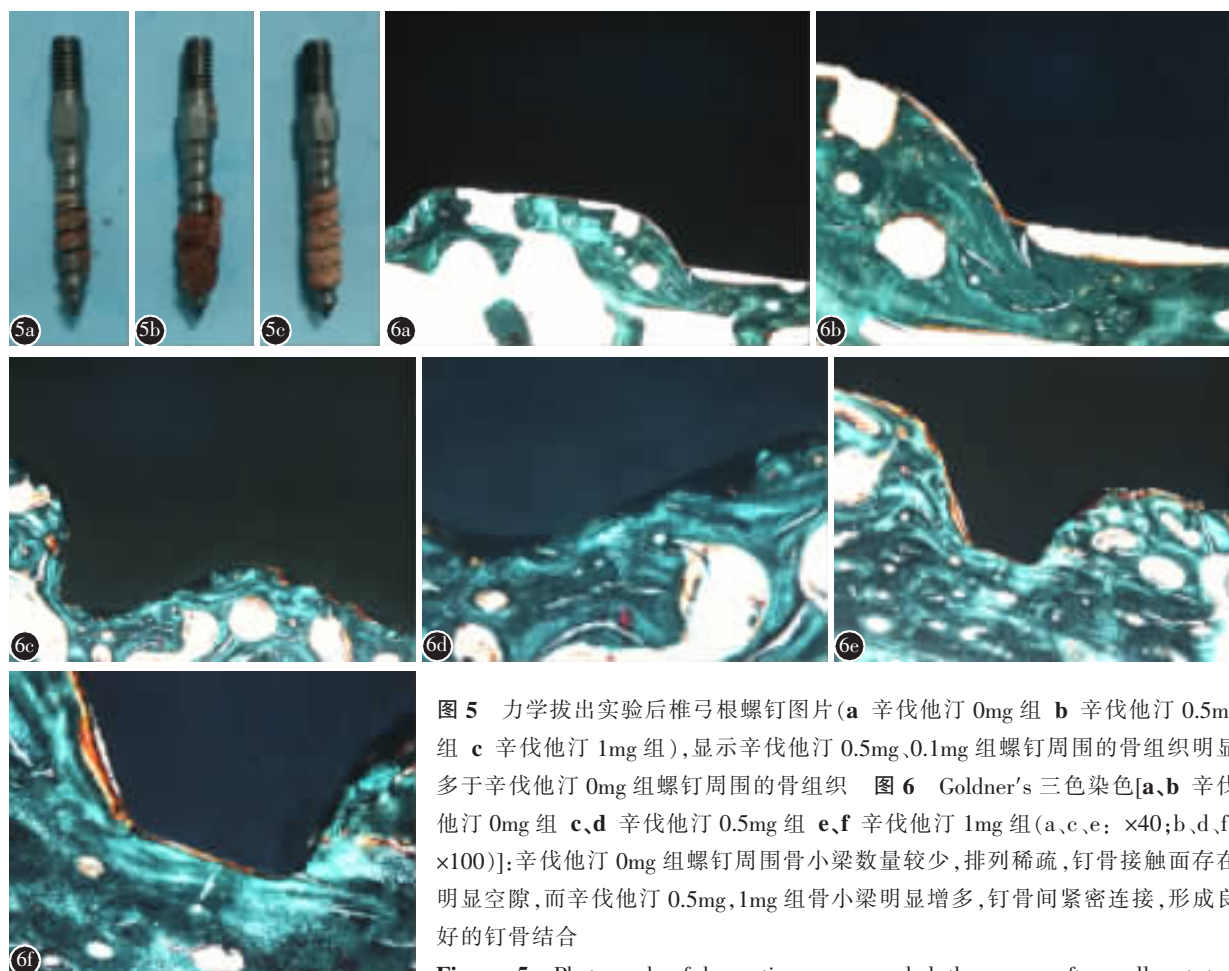


图5 力学拔出实验后椎弓根螺钉图片(a 辛伐他汀 0mg 组 b 辛伐他汀 0.5mg 组 c 辛伐他汀 1mg 组),显示辛伐他汀 0.5mg、0.1mg 组螺钉周围的骨组织明显多于辛伐他汀 0mg 组螺钉周围的骨组织 图6 Goldner's 三色染色[a、b 辛伐他汀 0mg 组 c、d 辛伐他汀 0.5mg 组 e、f 辛伐他汀 1mg 组(a、c、e: $\times 40$; b、d、f: $\times 100$)]。辛伐他汀 0mg 组螺钉周围骨小梁数量较少,排列稀疏,钉骨接触面存在明显空隙,而辛伐他汀 0.5mg、1mg 组骨小梁明显增多,钉骨间紧密连接,形成良好的钉骨结合

Figure 5 Photograph of bone tissue surrounded the screw after pull-out test (a SIM 0mg group b SIM 0.5mg group c SIM 1mg group). Compare with SIM 0mg group, there are more bone tissue in SIM 0.5mg and SIM 1mg surrounds the screw **Figure 6** Goldner's trichrome stain [a, b SIM 0mg group c, d SIM 0.5mg group e, f SIM 1mg group(a, c, e $\times 40$; b, d, f $\times 100$)]. There was less peri-implant trabecular bone and little screw-bone interface was found in SIM 0mg group, however a large amount of peri-implant trabecular bone and much screw-bone interface could be found in SIM 0.5mg, 1mg

降解、无骨传导性,其凝固时可达 40°C 以上,可能会损伤脊髓和神经根,使其应用受到限制^[20,21]。临床中很多需要内固定手术治疗的骨质疏松患者手术前没有有效的抗骨质疏松治疗,甚至未诊断。因此在短期内快速增加骨密度及强度,治疗骨质疏松,增强椎弓根螺钉的稳定性,是我们亟须解决的问题。

Mundy 等^[2]研究发现他汀类药物能有效刺激骨形成,可治疗骨质疏松。我们在前期体外研究中发现,他汀类药物可以促进成骨细胞的 BMP2 高表达,增强 ALP 的活性,促进小鼠骨髓间充质干细胞向成骨方向分化^[3]。辛伐他汀口服后经肝脏的首过效应,只有不到 5% 进入血液循环^[22,23],骨骼中浓度更低,局部应用将促进其成骨作用。结合

临床骨质疏松骨折好发部位非常集中的特点,我们尝试局部注射辛伐他汀促进骨形成。骨缺损部位植入辛伐他汀-聚乳酸复合材料可加快骨缺损部位的修复^[9]。骨质疏松的大鼠局部单次注射小剂量辛伐他汀可强效而持久地促进皮质骨形成及骨小梁改建,改善骨骼微结构^[6]。骨质疏松大鼠局部注射辛伐他汀可增加胫骨骨形成^[7]。有研究证实系统应用辛伐他汀可显著增加大鼠胫骨内置物周围骨密度,改善骨微结构,改善骨质疏松大鼠内置物的骨整合^[24,25]。本研究发现,在骨质疏松的腰椎内单次注射小剂量(0.5mg、1mg)辛伐他汀后再置入椎弓根螺钉,可增加内置物周边的骨形成,增加内固定强度。由于样本量有限,我们尚未确定最适剂量。未来我们会尝试单次局部注射更低剂量

的辛伐他汀,以确定其增强椎弓根螺钉稳定性的最适剂量,以完善我们的研究。局部注射同口服给药相比,剂量大大降低。本研究采用的注射用辛伐他汀凝胶制备工艺简单,且单次低剂量注射即有显著效果,具有良好的应用前景。

椎弓根螺钉的稳定性与骨密度和内固定周边的骨微结构有着密切的联系^[26,27]。我们发现椎体内局部注射辛伐他汀后 3 个月椎体骨密度显著增高,同时内置物周边骨小梁增多,排列整齐,而对照组骨小梁稀疏,排列紊乱。Micro-CT 定量研究证实局部单次低剂量注射辛伐他汀可显著改善内置物周边骨微结构,提高疏松椎体螺钉稳定性。椎弓根螺钉的最大拔出力是评价骨与内置物整合效果的最终指标。我们发现,腰椎单次注射低剂量辛伐他汀后,不仅骨密度增高,骨微结构显著改善,而且最大拔出力也显著增强。

本研究尚有一些不足:由于样本量的原因,仅进行了两个剂量、一个时间点的观察,尚未确定最短起效时间、最长持续效果时间、最适剂量。这些不足之处需在今后的研究中得到进一步完善。

总之,骨质疏松小型猪椎体内局部单次注射辛伐他汀/泊洛沙姆 407 温敏型水凝胶可显著提高骨质疏松小型猪腰椎的骨密度,改善骨微结构,增加骨整合率,提高椎弓根螺钉内固定稳定性。

4 参考文献

- Reitman CA, Nguyen L, Fogel GR. Biomechanical evaluation of relationship of screw pullout strength, insertional torque, and bone mineral density in the cervical spine [J]. J Spinal Disord Tech, 2004, 17(4): 306-311.
- Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins[J]. Science, 1999, 286(5446): 1946-1949.
- Song CL, Guo ZQ, Ma QJ, et al. Simvastatin induces osteoblastic differentiation and inhibits adipocytic differentiation in mouse bone marrow stromal cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 308(3): 458-462.
- Li X, Song QS, Wang JY, et al. Simvastatin induces estrogen receptor- α expression in bone, restores bone loss, and decreases ER α expression and uterine wetweight in ovariectomized rats[J]. J Bone Miner Metab, 2011, 29(4): 396-403.
- Cui YY, Han XG, Wang JY, et al. Calvarial defect healing by recruitment of autogenous osteogenic stem cells using locally applied simvastatin [J]. Biomaterials, 2013, 34 (37): 9373-9380.
- Yang N, Cui YY, Tan J, et al. Local injection of a single dose of simvastatin augments osteoporotic bone mass in ovariectomized rats[J]. J Bone Miner Metab, 2014, 32(3): 252-260.
- 杨宁, 崔岳毅, 宋纯理, 等. 局部单次注射辛伐他汀增强大鼠疏松骨骼内固定强度的实验研究[J]. 中华骨科杂志, 2013, 33 (6): 657-663.
- Hoskins SL, do Nascimento P Jr, Lima RM, et al. Pharmacokinetics of intraosseous and central venous drug delivery during cardiopulmonary resuscitation[J]. Resuscitation, 2012, 83(1): 107-112.
- Li CX, Li CY, Liu ZS, et al. Enhancement in bioavailability of ketorolac tromethamine via intranasal in situ hydrogel based on poloxamer 407 and carrageenan [J]. Int J Pharm, 2014, 474(1-2): 123-133.
- Weinstein JN, Spratt KF, Spengler D, et al. Spinal pedicle fixation: reliability and validity of roentgenogram-based assessment and surgical factors on successful screw placement [J]. Spine, 1988, 13(9): 1012-1018.
- Gao MX, Lei W, Wu ZX, et al. Biomechanical evaluation of fixation strength of conventional and expansive pedicle screws with or without calcium based cement augmentation [J]. Clin Biomech, 2011, 26(3): 238-244.
- Shi L, Wang L, Zhang Y, et al. Improving fixation strength of pedicle screw by microarc oxidation treatment: an experimental study of osteoporotic spine in sheep[J]. J Orthop Res, 2012, 30(8): 1296-1303.
- Butz F, Ogawa T, Chang TL, et al. Three-dimensional bone-implant integration profiling using micro-computed tomography[J]. Int J Oral Maxillofac Implants, 2006, 21(5): 687-695.
- 刘达, 康夏, 郑伟, 等. 骨质疏松绵羊腰椎膨胀式椎弓根螺钉与骨水泥强化椎弓根螺钉固定稳定性的动态比较研究 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2014, 24(8): 747-751.
- Jensen TB, Bechtold JE, Chen X, et al. Systemic alendronate treatment improves fixation of press-fit implants: a canine study using nonloaded implants [J]. J Orthop Res, 2007, 25(6): 772-778.
- Giro G, Sakakura CE, Goncalves D, et al. Effect of 17 β -estradiol and alendronate on the removal torque of osseointegrated titanium implants in ovariectomized rats [J]. J Periodontol, 2007, 78(7): 1316-1321.
- Polly DW Jr, Orchowski JR, Ellenbogen RG. Revision pedicle screws: bigger, longer shims: what is best [J]. Spine, 1998, 23(12): 1374-1379.
- Brantley AG, Mayfield JK, Koeneman JB, et al. The effects of pedicle screw fit: an in vitro study [J]. Spine, 1994, 19 (15): 1752-1758.
- Hirano T, Hasegawa K, Washio T, et al. Fracture risk during pedicle screw insertion in osteoporotic spine [J]. J Spinal Disord, 1998, 11(6): 493-497.
- Pfeifer BA, Krag MH, Johnson C. Repair of failed transpedi-

- cle screw fixation: a biomechanical study comparing polymethylmethacrylate, milled bone, and matchstick bone reconstruction[J]. Spine, 1994, 19(3): 350-353.
21. Abshire BB, McLain RF, Valdevit A, et al. Characteristics of pullout failure in conical and cylindrical pedicle screws after full insertion and back-out [J]. Spine J, 2001, 1(6): 408-414.
22. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of statins: an update [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2005, 19(1): 117-125.
23. Wang JW, Xu SW, Yang DS, et al. Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat[J]. Osteoporos Int, 2007, 18(12): 1641-1650.
24. Ayukawa Y, Ogino Y, Moriyama Y, et al. Simvastatin enhances bone formation around titanium implants in rat tibiae [J]. J Oral Rehabil, 2010, 37(2): 123-130.
25. Du Z, Chen J, Yan F, et al. Effects of Simvastatin on bone healing around titanium implants in osteoporotic rats[J]. Clin Oral Implants Res, 2009, 20(2): 145-150.
26. Santiago RC, de Paula FO, Fraga MR, et al. Correlation between miniscrew stability and bone mineral density in orthodontic patients[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2009, 136(2): 243-250.
27. Wirth AJ, Goldhahn J, Flaig C, et al. Implant stability is affected by local bone microstructural quality[J]. Bone, 2011, 49(3): 473-478.
- (收稿日期:2015-01-04 修回日期:2015-03-08)
(英文编审 蒋欣/贾丹彤)
(本文编辑 李伟霞)

消息

脊柱外科基础与临床研究新技术学习班通知

由宁波市第六医院主办的脊柱外科基础与临床研究新技术学习班[项目编号:2015-04-07-149(国)]将于 2015 年 10 月 22~24 日在宁波举行。我院已成功举办十届脊柱外科学班,并不断总结往届学习班存在问题,借鉴国内、外学术会议的经验,努力打造品牌学术会议。参与者将授予国家级 I 类医学继续教育学分 10 分。本次学习班内容包含近年脊柱外科的热点话题,将以脊柱微创专题、脊柱退变性疾病专题、脊柱创伤专题等几大专题分类进行交流,具体内容包括:OLIF 在腰椎疾病的应用与前景、新型经皮椎弓根螺钉固定临床应用、MISS-TLIF 技术、经椎椎体后凸成形技术及相关问题解析,脊柱内镜技术(MED),成人脊柱畸形(ASD)的治疗策略、严重颈椎后纵韧带骨化症的前后路手术比较、复杂寰枢椎损伤的手术技巧等。本次学习班将以专家理论授课和病例讨论两种形式进行学术交流,为基层骨科医师与脊柱专科医师提供国内外脊柱前沿的理念与技术,满足不同层次医师的继续教育需求。欢迎广大骨科、脊柱外科医师参加与交流。

学习班地址:宁波市江东区百丈东路 1088 号,宁波汉雅晶都酒店(百丈东路与福明路交叉口)。学习班费用:500 元/人(包括注册、饮食、资料费等),住宿自理。

报名方式:邮箱报名:weiyujiang1210@163.com 或 2015 年 10 月 22 日下午 2:00~7:00 时现场报到。联系地址:浙江省宁波市中山路 1059 号,宁波市第六医院脊柱外科。邮政编码:315040。联系人:蒋伟宇[13205747589, (0574)87996113], 于亮(18857401471)。

中国康复医学会脊柱脊髓专业委员会第三届全国颈椎外科学术会议通知

由中国康复医学会脊柱脊髓专业委员会颈椎外科研究学会、北京大学第三医院、强生(上海)医疗器材有限公司举办的“第三届全国颈椎外科学术会议(颈椎退变专题)”将于 2015 年 6 月 27 日至 28 日在北京市远望楼宾馆召开。

届时,国内脊柱外科领域知名专家将聚首北京,通过中心发言、焦点论坛(设正方、反方)、主题发言、疑难病例讨论、优秀论文评选等形式与大家一起分享临床工作遇到的一些实际问题。会议还将邀请著名国际颈椎外科专家,带来国际上颈椎外科领域的最新进展。会议同时增设微信互动环节,每一位代表均有机会与国内外知名专家进行面对面交流。颈椎外科研究学会秉承严谨学术作风,坚持密切结合临床,反映最新学术动态的办会宗旨。相信通过本次颈椎外科学术会议的成功举办,一定会促进其成为国内知名的学术会议品牌,为广大脊柱外科医师提供先进、高端的学术交流平台。

再次衷心感谢全国各地同仁的支持,并诚邀您的参与,让我们一同共享此次学术盛宴!

会议时间:2015 年 6 月 26 日报到,2015 年 6 月 27-28 日学习班。会议地点:北京远望楼宾馆(北京市北三环中路 57 号),邮编:100088。电话:(010)62013366;网址:www.yw57.cn。注册费:提前注册:2015 年 6 月 1 日前 1000 元(以汇款时间为准);现场注册:1200 元。付款方式:邮局汇款:北京大学第三医院骨科 张振会 收;(北京市海淀区花园北路 49 号 100191)。银行汇款:开户单位:北京大学第三医院;开户银行:北京银行学知支行;账号:010903757001201090230-52;会议咨询:张振会(15611908821)、李艳琴(15611963392);E-mail:Cervical-section@126.com。