

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.12.1581

• 短篇论著 •

硫酸钙人工骨联合同种异体骨与单纯人工骨治疗下肢良性骨肿瘤的对比研究

刘畅^{1,2}, 乔苏迟¹, 王志伟^{1*}, 李诚¹, 曹烈虎³, 苏佳灿³

1. 第二军医大学长海医院关节骨病外科, 上海 200433

2. 福州总医院骨二科, 福州 350025

3. 第二军医大学长海医院创伤骨科, 上海 200433

[摘要] **目的** 评价硫酸钙颗粒人工骨联合同种异体骨与单纯使用硫酸钙颗粒人工骨植骨治疗下肢良性骨肿瘤的效果。**方法** 回顾性分析第二军医大学长海医院关节骨病外科2010年6月至2015年6月收治的符合研究条件的97例下肢良性骨肿瘤患者的临床资料, 其中32例患者接受硫酸钙颗粒人工骨联合同种异体骨植骨治疗(联用组), 另65例患者接受单纯硫酸钙颗粒人工骨植骨治疗(单用组)。比较并分析两组患者术后的切口不良事件、人工骨完全吸收后的骨质愈合情况等。**结果** 联用组和单用组患者术后切口不良事件的发生率分别为15.6%(5/32)和26.2%(17/65), 两组差异无统计学意义($P>0.05$)。联用组和单用组患者在硫酸钙颗粒人工骨完全吸收后, 遗留明确或可疑骨缺损的发生率分别为9.4%(3/32)和29.2%(19/65), 两组差异有统计学意义($P=0.028$)。**结论** 硫酸钙颗粒人工骨联合同种异体骨植骨治疗下肢良性骨肿瘤具有良好的效果, 两者的联合使用不会增加切口不良事件的发生风险, 并且可能降低人工骨被完全吸收后遗留骨缺损的风险。

[关键词] 硫酸钙; 同种异体骨; 骨代用品; 骨肿瘤; 骨移植; 骨缺损

[中图分类号] R 738.1; R 687.3+4

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2017)12-1581-05

Calcium sulfate artificial bone combined with allograft bone versus calcium sulfate artificial bone alone in treatment of benign bone tumor in lower limbs: a comparative study

LIU Chang^{1,2}, QIAO Su-chi¹, WANG Zhi-wei^{1*}, LI Cheng¹, CAO Lie-hu³, SU Jia-can³

1. Department of Joint and Bone Disease, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Orthopaedics (II), Fuzhou General Hospital, Fuzhou 350025, Fujian, China

3. Department of Trauma Orthopaedics, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of calcium sulfate artificial bone combined with allograft bone and calcium sulfate artificial bone alone in the treatment of benign bone tumors in the lower limbs. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 97 patients with benign bone tumor in the lower limbs who received treatment in the Department of Joint and Bone Disease, Changhai Hospital, Second Military Medical University from June 2010 to June 2015 and met the study criteria. Thirty-two patients received calcium sulfate artificial bone combined with allograft bone grafting (combined group), and the other 65 patients received calcium sulfate artificial bone grafting alone (artificial bone group). The incidence of postoperative incisional adverse events and the bone defect rate after the complete absorption of artificial bone of patients were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the incidence of postoperative incisional adverse events between the combined and artificial bone groups (15.6% [5/32] vs 26.2% [17/65], $P>0.05$), while the bone defect rate after the complete absorption of artificial bone was significantly different between the two groups (9.4% [3/32] vs 29.2% [19/65], $P=0.028$). **Conclusion** Calcium sulfate artificial bone combined with allograft bone has a satisfactory effect in the treatment of benign bone tumors in the lower limbs. The combination of the two may reduce the risk of bone defects after complete absorption of artificial bone

[收稿日期] 2017-05-03 **[接受日期]** 2017-07-04

[基金项目] 国家自然科学基金(81671199). Supported by National Natural Science Foundation of China (81671199).

[作者简介] 刘畅, 硕士, 住院医师. E-mail: fluency1987@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161692, E-mail: shwangzhiwei@vip.sina.com

and do not increase the adverse events of surgical incision.

[Key words] calcium sulfate; allogeneic bone; bone substitutes; bone neoplasms; bone transplantation; bone defect

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(12): 1581-1585]

植骨重建是良性骨肿瘤手术的重要环节。取自体骨移植会增加手术创伤,并可能出现供区并发症,而同种异体骨移植可能发生排异、感染等风险^[1-2]。人工骨可以避免以上风险^[3-4],是未来骨移植材料的发展方向。

硫酸钙是人工骨的常用材料,在临床使用中也取得了良好的治疗效果^[2-5]。但是以往相关研究中的骨肿瘤范围往往较小,而硫酸钙人工骨理论上会在6~12周内被完全降解^[6-7],如果人工骨的降解速度超过了骨的生长进程,将在恢复后期失去其支架作用。如果支撑强度不足,可能发生骨折^[8]。

第二军医大学长海医院关节骨病外科尝试联合使用硫酸钙颗粒人工骨和同种异体骨植骨治疗下肢良性骨肿瘤,该方法能够减少两者的用量从而降低各自的风险,取得了较好的效果。本研究通过回顾性分析相关临床资料,以单独使用硫酸钙颗粒人工骨治疗的病例作为对照,评价联合使用硫酸钙颗粒人工骨和同种异体骨植骨治疗下肢良性骨肿瘤的效果,为同行提供参考。

1 资料和方法

1.1 材料 术中所用人工骨为美国 Wright 公司提供的 OSTEOSE 硫酸钙颗粒人工骨。同种异体骨为山西奥瑞生物材料有限公司提供的冻干松质骨。

1.2 患者资料 收集第二军医大学长海医院关节骨病外科 2010 年 6 月至 2015 年 6 月收治的 376 例良性骨肿瘤患者的资料。纳入标准:(1)骨缺损位于下肢;(2)良性骨肿瘤;(3)术中使用 OSTEOSE 硫酸钙颗粒人工骨植骨。排除标准:(1)合并免疫性疾病;(2)合并严重骨质疏松;(3)合并血钙代谢、甲状旁腺功能异常;(4)就诊时已出现病理性骨折;(5)术前 X 线片 Campanacci 分级Ⅲ级,或术后病理提示存在恶变(Jaffe Ⅲ级)的骨巨细胞瘤;(6)术中有使用其他部位自体骨或其他骨移植材料植骨;(7)术后随访时间少于 1 年。所有纳入研究的患者均签署知情同意书,研究经第二军医大学长海医院伦理委员会批准。

1.3 分组与手术方法 所有患者均行病灶内刮除术。在病灶处骨皮质开窗,开窗面积略大于肿瘤范围。取部分组织送术中冰冻病理检查。待病理结果

证实为良性病变后,彻底清除肿瘤,使用气钻打磨和电刀烧灼处理髓腔内壁,过氧化氢溶液、灭菌注射用水冲洗术野,无水乙醇灭活髓腔,然后植骨。

根据所使用的植骨方式将患者分为 2 组:联用组和单用组。联用组患者接受硫酸钙颗粒人工骨联合同种异体骨植骨治疗,单用组患者接受单纯硫酸钙颗粒人工骨植骨治疗。联用组的患者根据病灶大小,贴近髓腔内壁先植入同种异体松质骨颗粒,用植骨棒打实,填充髓腔缺损约 1/3 后,改用 Wright 公司 OSTEOSE 硫酸钙颗粒人工骨以约 4:1 的比例混合少量同种异体松质骨颗粒填充髓腔,表面再用同种异体松质骨颗粒或未被肿瘤侵犯的开窗骨皮质覆盖。单用组的患者直接使用 OSTEOSE 硫酸钙颗粒人工骨填充髓腔。如果开窗处骨皮质未被肿瘤侵犯,则再将其回填覆盖植骨区域。

根据病情需要及患者的选择,部分患者使用钢板保护性内固定,然后根据需要留置引流管,逐层缝合切口。

1.4 术后处理及随访 预防性抗生素应用至术后第 2 天。术后伤口换药时观察伤口愈合情况,指导患者在床上逐步进行功能锻炼。所有引流管均在术后 72 h 内拔除。拔除引流管后复查植骨部位的 X 线片。术后患者患肢暂不负重,于术后第 1 个月、第 3 个月门诊随访,根据随访结果指导功能锻炼。之后根据康复情况每 1~3 个月门诊随访 1 次,如恢复良好则每半年或 1 年时门诊或电话随访。门诊随访时拍摄植骨部位 X 线片,记录人工骨完全吸收的时间、人工骨吸收后是否遗留骨缺损等情况。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。两组间患者的性别、肿瘤部位、肿瘤体积、内固定使用情况、切口不良事件情况、人工骨完全吸收后遗留骨缺损的情况比较以及肿瘤体积与遗留骨缺损的关系、使用内固定与遗留骨缺损的关系分析采用 χ^2 检验。两组患者的年龄($\bar{x} \pm s$)经检验方差齐性后,使用两独立样本均数的 t 检验进行比较。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 临床分组及一般情况 共有 97 例患者符合要

求,其中联用组 32 例,男性 17 例、女性 15 例,年龄 12~62(32.7±13.9)岁;单用组 65 例,男性 29 例、女性 36 例,年龄 8~60(33.2±11.9)岁。根据肿瘤类型,联用组骨囊肿 9 例、骨纤维结构发育不良 8 例、骨巨细胞瘤 6 例、动脉瘤样骨囊肿 4 例、内生性软骨瘤 4 例、非骨化性纤维瘤 1 例,单用组骨囊肿 17 例、骨纤维结构发育不良 15 例、内生性软骨瘤 12 例、动脉瘤样骨囊肿 10 例、骨巨细胞瘤 7 例、朗格汉斯细胞组织细胞增多症 2 例、原发性促结缔组织增生性纤维瘤 1 例、血管内皮瘤 1 例。经统计学分析,两组患者的年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤体积、内固定使用情况差异均无统计学意义(表 1)。所有患者的随访时间为 12~36 个月,其中 58 例患者随访 24 个月以上。

表 1 两组患者的基本资料

变量	联用组 N=32	单用组 N=65	t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁), $\bar{x}\pm s$	32.7±13.9	33.2±11.9	-0.171	0.864
性别 n(%)			0.623	0.430
男	17(53.1)	29(44.6)		
女	15(46.9)	36(55.4)		
肿瘤部位 ^a n(%)			0.275	0.600
股骨	20(62.5)	37(56.9)		
胫骨	12(37.5)	28(43.1)		
肿瘤体积 n(%)			1.259	0.262
<20 cm ³	19(59.4)	46(70.8)		
≥20 cm ³	13(40.6)	19(29.2)		
内固定 n(%)			2.831	0.092
有	26(81.2)	42(64.6)		
无	6(18.8)	23(35.4)		

^a: 根据术前 X 线片评估和术中植骨量综合判断。联用组: 硫酸钙颗粒人工骨联合同种异体骨; 单用组: 单纯硫酸钙颗粒人工骨

2.2 术后一般情况 联用组和单用组各有 2 例患者出现术后切口感染(术后感染的发生率分别为 6.2%和 3.1%),经手术室清创后愈合。切口愈合延迟者共 18 例,包括联用组 3 例和单用组 15 例,切口渗出液细菌培养结果均为阴性,部分患者有少许人工骨颗粒排出,无脓性渗出物,经换药后切口均得到愈合。两组其余患者手术切口在术后第 14 天 I 期愈合后拆线。综合以上数据,联用组和单用组切口不良事件发生率分别为 15.6%(5/32)和 26.2%(17/65)。两组患者术后感染、术后切口延迟愈合和总体切口不良事件的发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。

单用组 2 例患者术后出现深静脉血栓,经普通

外科治疗后痊愈,未发生血栓脱落引起的危险事件。根据复查 X 线片的情况,两组有保护性内固定的 68 例患者术后 1 个月即下地行走,未使用内固定的 29 例患者在 X 线片植骨区域与正常骨边界模糊后再拄拐下地行走。长期随访中,无植骨部位骨折发生。两组共有 7 例患者术后肿瘤复发,联用组 4 例、单用组 3 例,均为骨巨细胞瘤。

2.3 人工骨吸收及遗留骨缺损情况 所有患者的硫酸钙颗粒人工骨均于术后 4 个月内被完全吸收。单用组 19 例患者在人工骨完全吸收后仍遗留骨缺损,联用组 3 例患者在植骨区存在可疑骨缺损,且范围均较小。联用组和单用组患者在人工骨被完全吸收后遗留骨缺损的发生率分别为 9.4%(3/32)和 29.2%(19/65),两组差异有统计学意义($P=0.028$)。单用组中 3 例患者在术后 1 年手术取内固定时,发现植骨区仍存在骨质缺损,取缺损内的软组织送病理检查,提示为死骨及变性的脂肪样组织,未见肿瘤组织,这些患者再次接受同种异体骨植骨(图 1)。联用组患者骨质均顺利愈合(图 2),在取内固定时均未发现存在骨质缺损。

通过 χ^2 检验分析单用组中的肿瘤体积和内固定使用情况与人工骨完全吸收后遗留骨缺损之间的关系。单用组遗留骨缺损的 19 例患者中,肿瘤体积 <20 cm³ 和 ≥20 cm³ 的骨缺损发生率分别为 19.6%(9/46)和 52.6%(10/19),差异有统计学意义($P=0.008$)。使用内固定与未使用内固定遗留骨缺损的发生率分别为 28.6%(12/42)和 30.4%(7/23),两组差异无统计学意义($P=0.875$)。

3 讨论

研究表明,硫酸钙具有使成骨细胞黏附、诱导骨的生长、诱导新生血管生成及长入、防止软组织的长入等作用^[9-10]。既往研究显示硫酸钙人工骨在临床应用中取得了良好的治疗效果^[2-5],但这些研究中的肿瘤往往不大,或文章中没有详细说明肿瘤体积。已有研究表明,硫酸钙人工骨植骨后的骨愈合率随着植骨量的增加而逐渐降低^[11],我们在应用 OSTEOSE 硫酸钙颗粒人工骨的过程中,发现部分患者出现了人工骨的降解速度超过骨生长速度的情况,这将导致人工骨生物支架的作用丢失,影响新骨重塑。有研究表明,硫酸钙人工骨通常在体内 6~12 周即被完全吸收^[6-7],硫酸钙降解会形成弱酸环境,具有一定的刺激性,可能会对骨缺损的修复产生不利影响^[10]。

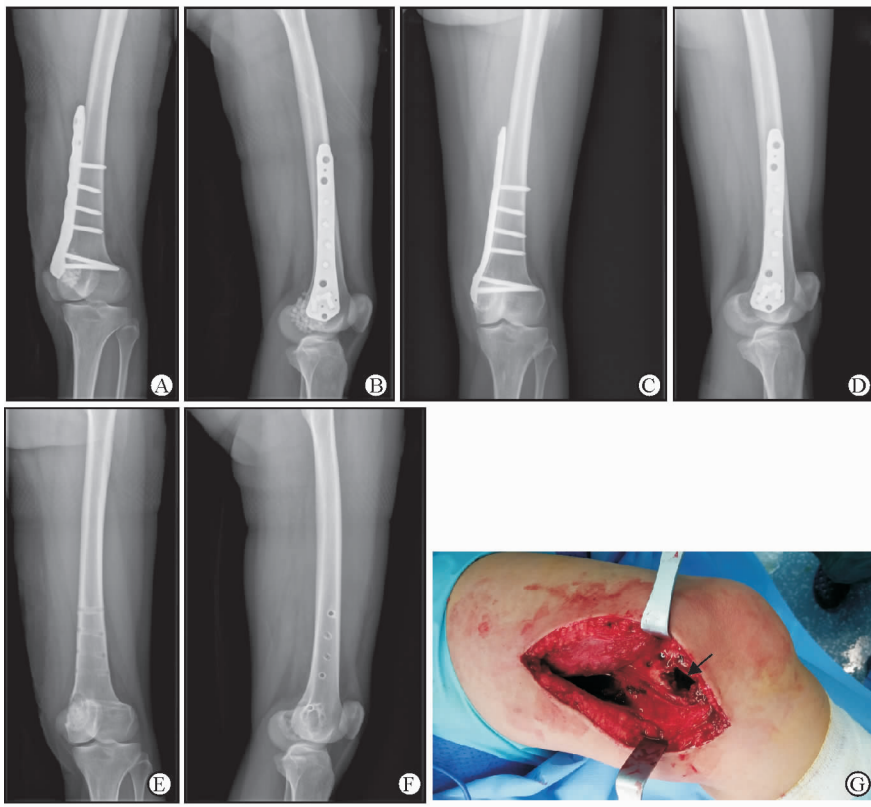


图 1 单纯使用硫酸钙颗粒人工骨植骨后发生骨缺损典型病例

29 岁女性,右侧股骨远端骨巨细胞瘤患者,肿瘤刮除后单纯使用硫酸钙颗粒人工骨植骨。A, B: 术后 X 线片; C, D: 术后 14 个月复查 X 线片,植骨区疑似缺损; E, F: 取出内固定后使用同种异体骨再次植骨; G: 股骨空洞(箭头所示),术后病理未见肿瘤组织

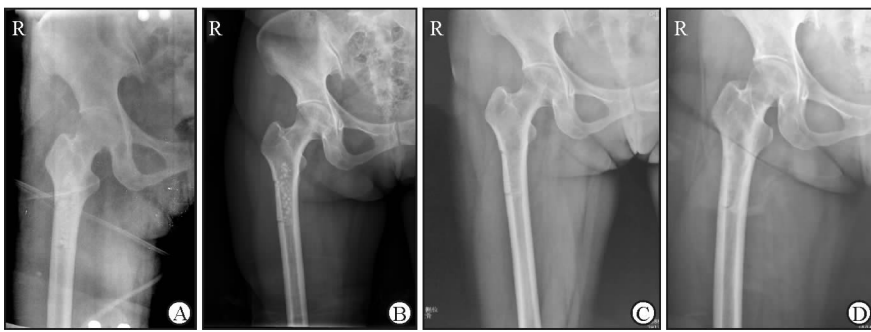


图 2 联合使用硫酸钙颗粒人工骨和同种异体骨植骨典型病例

41 岁女性,右侧股骨近端骨囊肿,肿瘤刮除后联合使用硫酸钙颗粒人工骨和同种异体骨植骨。A: 术后 X 线片; B: 术后 1 个月, X 线片显示人工骨部分吸收,骨缺损变小; C: 术后 3 个月, X 线片显示人工骨完全吸收,植骨区只有小范围可疑骨缺损; D: 术后 8 个月, X 线片显示骨质愈合良好

本研究总结了使用硫酸钙颗粒人工骨和同种异体骨联合植骨与单纯使用硫酸钙颗粒人工骨植骨病例的临床资料。通过术前 X 线片测量和术中植骨量综合判断,根据患者的肿瘤分布情况,按肿瘤体积分为 $< 20 \text{ cm}^3$ 和 $\geq 20 \text{ cm}^3$ 两类,以研究肿瘤体积(在单纯使用人工骨组肿瘤体积可基本等同于人工骨用量)和人工骨被完全吸收后遗留骨缺损的关系。在病例的选择上,我们排除了合并影响骨质正常生长过程的全身性疾病的患者。此外,由于 Campanacci 分级 III 级的骨巨细胞瘤如果进行刮除

植骨手术,肿瘤复发风险高,这些患者我们采用了肿瘤瘤段切除后关节置换的手术方式。

两组 97 例患者大多数取得了良好康复。本研究中 22.7% (22/97) 的患者出现了切口的不良事件,提示使用人工骨出现渗出的风险仍需要引起重视。两组患者术后切口不良事件发生率的差异无统计学意义,说明将硫酸钙颗粒人工骨与同种异体骨联合使用并不会增加切口不良事件的发生风险。本研究中,术后 4 个月内所有患者的硫酸钙颗粒人工骨均被吸收,与文献报道的时间相当^[4,6-7],同时也说

明本研究中所用的硫酸钙颗粒人工骨的吸收时间主要由其理化特性决定,可能与人工骨用量无关。

在本研究中,22.7%(22/97)的患者在人工骨完全吸收后遗留有明确的或可疑的骨缺损,甚至有患者在术后1年后取内固定时仍遗留骨缺损,在排除肿瘤复发后需再次植骨处理,这将增加术后骨折的风险,尤其是对于没有内固定的患者。本研究中,联用组患者遗留骨缺损的发生率低于单用组,提示联合植骨利用同种异体骨对骨生长的诱导作用减少了硫酸钙颗粒人工骨的用量,降低了遗留骨缺损的风险。

本研究还分析了肿瘤体积和是否使用内固定与人工骨吸收后遗留骨缺损之间的关系。由于联用组患者同时使用了两种植骨材料,难以准确判断硫酸钙颗粒人工骨的用量,且联用组遗留骨缺损的例数少,因此本研究仅分析单用组的患者资料。分析发现,在肿瘤体积 $\geq 20\text{ cm}^3$ 的患者中,硫酸钙颗粒人工骨被完全吸收后遗留骨缺损的发生率更高,与肿瘤体积 $< 20\text{ cm}^3$ 的患者相比差异有统计学意义,提示骨缺损越大,人工骨用量越多,术后遗留骨缺损的风险也可能越高。而单用组使用内固定与未使用内固定患者的遗留骨缺损发生率的差异无统计学意义,提示遗留骨缺损的风险可能与是否使用内固定无关。

本研究也存在一些不足,包括:(1)患者具有知情同意权,治疗方案都是在医师充分告知不同治疗方法的优缺点后,由患者选择治疗方案,因此患者的分组并不完全随机;(2)有研究显示,外力的作用能够改善人工骨降解和新骨形成之间的同步性^[12],本研究中为避免术后骨折,患肢至少需要在手术1个月后才考虑负重,未使用内固定的患者患肢负重时间更迟,因此,是否使用内固定和患肢负重时间的早晚可能会对植骨后骨质的生长造成一定影响,对此我们将来会进一步研究。

综上所述,在下肢良性骨肿瘤手术中联合使用硫酸钙颗粒人工骨和同种异体骨植骨,不会增加切口不良事件的发生率,而且能够减少硫酸钙颗粒人工骨的用量,降低遗留骨缺损的风险,有利于患者的术后康复。

[参考文献]

[1] 邢科,程高建,黄桂林. 医用硫酸钙人工骨颗粒在病理性骨折及骨缺损治疗中的应用[J]. 美中国际创伤杂志,2016,15:37,62.
[2] 杨勇昆,徐海荣,牛晓辉. 硫酸钙人工骨填充良性骨肿瘤刮除后骨缺损愈合情况的临床研究[J]. 中国骨科临

床与基础研究杂志,2011,3:251-255.

- [3] 杨二平,彭昊,胡冰,程子林,徐宁路. 医用硫酸钙人工骨与同种异体骨修复良性骨肿瘤骨缺损的对比分析[J]. 中国组织工程研究,2012,16:6293-6297.
[4] YANG Y, NIU X, ZHANG Q, HAO L, DING Y, XU H. A comparative study of calcium sulfate artificial bone graft versus allograft in the reconstruction of bone defect after tumor curettage[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127: 3092-3097.
[5] TAN V, EVANIEW N, FINLAY K, JURRIAANS E, GHERT M, DEHESHI B, et al. Chronology of the radiographic appearances of the calcium sulfate-calcium phosphate synthetic bone graft composite following resection of bone tumors: a follow-up study of postoperative appearances[J]. Can Assoc Radiol J, 2016, 67: 21-27.
[6] PETERS C L, HINES J L, BACHUS K N, CRAIG M A, BLOEBAUM R D. Biological effects of calcium sulfate as a bone graft substitute in ovine metaphyseal defects[J]. J Biomed Mater Res A, 2006, 76: 456-462.
[7] BEUERLEIN M J, McKEE M D. Calcium sulfates: what is the evidence?[J]. J Orthop Trauma, 2010, 24 (Suppl 1): S46-S51.
[8] IEZZI G, FIERA E, SCARANO A, PECORA G, PIATTELLI A. Histologic evaluation of provisional implant retrieved from man 7 months after placement in a sinus augmented with calcium sulfate: a case report [J]. J Oral Implantol, 2007, 33: 89-95.
[9] FERGUSON J Y, DUDAREVA M, RILEY N D, STUBBS D, ATKINS B L, McNALLY M A. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: a series of 195 cases[J]. Bone Joint J, 2014, 96-B: 829-836.
[10] DASMAH A, SENNERBY L, RASMUSSEN L, HALLMAN M. Intramembraneous bone tissue responses to calcium sulfate: an experimental study in the rabbit maxilla[J]. Clin Oral Implants Res, 2011, 22: 1404-1408.
[11] 唐久阳,吴元成,胡益雄,赖俊成,王清华,胡广平. 硫酸钙人工骨填充骨肿瘤刮除后骨缺损的愈合情况[J]. 现代肿瘤医学,2016,24:2955-2957.
[12] ZHANG J, WANG L, ZHANG W, ZHANG M, LUO Z P. Synchronization of calcium sulphate cement degradation and new bone formation is improved by external mechanical regulation [J]. J Orthop Res, 2015, 33: 685-691.

[本文编辑] 杨亚红