

## 可吸收颅骨固定锁辅助兔颅骨损伤修复研究

李英俊<sup>1</sup>, 张迪<sup>1</sup>, 杨飞霞<sup>1</sup>, 张志慧<sup>1</sup>, 孙立旦<sup>1</sup>, 史利军<sup>2</sup>

(1.北京通和立泰生物科技有限公司, 北京 102609; 2.中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 北京 100193)

**摘要:** **目的** 以新西兰兔为模型动物, 通过观察使用可吸收颅骨固定锁后的模型动物的生理状态、临床表现和病理组织学的变化来评价可吸收颅骨锁修复兔颅骨缺损的安全性和有效性。**方法** 根据实验目的和实验设计的要求, 用 105 只新西兰兔随机分为试验组、对照组和空白对照组, 试验组和对照组分别进行颅骨缺损, 并植入供试品和对照品材料, 空白对照组仅做缺损, 不植入任何材料。在植入后 1、2、3、6、9、12、15 个月 7 个时间点进行解剖观察, 可吸收颅骨锁植入部位解剖取材观察, 行病理分析。研究期间, 所有动物行临床观察。**结果** 研究期间各组动物无明显临床异常, 亦无动物死亡。体重在术后 9~15 个月期间明显增加, 血常规和血清生化的检测无明显异常; 于各节点观察解剖动物, 植入部位周围组织均正常, 可吸收颅骨固定锁在各个时间点逐步与周围骨质融合, 其与动物自体骨的结合程度越来越紧密, 能有效地进行骨瓣复位固定, 促进颅骨愈合, 病理组织学检查未见感染性炎症反应。**结论** 在该试验条件下, 可吸收颅骨固定锁修复兔颅骨缺损与对照组相比具有类似的修复疗效并能有效地进行骨瓣复位固定, 且兔模型试验证明临床安全。

**关键词:** 可吸收颅骨固定锁; 颅骨缺损; 兔模型

**中图分类号:** R782.2+3

## Assisted repair of rabbit skull injury defect with absorbable skull fixing lock

LI Yingjun<sup>1</sup>, ZHANG Di<sup>1</sup>, YANG Feixia<sup>1</sup>, ZHANG Zhihui<sup>1</sup>, SUN Lidan<sup>1</sup>, SHI Lijun<sup>2</sup>

(1. Beijing Tonghe Litai Biotechnology Co., LTD, Beijing 102609, China; 2. Institute of Animal Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China)

**Abstract:** **[Objective]** Using New Zealand rabbits as an animal model, to evaluate the safety and effectiveness of using absorbable skull locks to repair rabbit skull defects by observing the physiological state, clinical manifestation and pathological histological changes of model animals after using absorbable skull fixed locks. **[Methods]** According to the requirements of the experimental purpose and experimental design, 105 New Zealand rabbits were randomly divided into test groups, control groups and blank control groups. Test groups and control groups respectively underwent skull defects, and were implanted with test products and contrast materials, while blank control groups only had defects and no materials implanted. The animals were sacrificed at 1 month, 2 months, 3 months, 6 months, 9 months, 12 months and 15 months after surgery for anatomical observation and histopathological analysis. During the study, all animals were clinically observed. **[Results]** During the study, there were no obvious clinical abnormalities in each group, and there was no animal death. The weight was significantly increased during 9 to 15 months after surgery, and the detection of blood routine and serum biochemistry tests had no significant abnormalities. In the observation of anatomy animals at each time points, the tissue around the implant site was normal, and the absorbable skull fixed lock could be gradually fused with surrounding bone at various time points. The binding degree between it and animal autogenous bone was becoming increasingly close, which can effectively perform bone flap reset, promote cranial healing, and no infectious inflammatory response was found by pathological histological examination. **[Conclusion]** Under the conditions of this trial, the absorbable skull fixed lock in repairing rabbit skull defect has similar repair results compared with the control group and can effectively perform bone flap reset, and rabbit model test proves clinical safety.

**Keywords:** absorbable skull fixing lock; skull defect; rabbit model

收稿日期: 2023-11-02

[通信作者] 史利军, E-mail: shilijunonline@163.com; Tel: 18811781899

骨骼是一种复杂的组织，具有独特的性质，例如结构致密、解剖复杂、生长缓慢、功能负荷等，其损伤修复一直是临床治疗的难点<sup>[1]</sup>。颅骨缺损更是临床常见的外科疾病，主要见于各类外伤、脑血管疾病、颅内肿瘤、先天性颅面畸形等。颅骨缺损不仅造成患者功能损伤而且对患者的外观产生不同程度的影响，颅骨修补术旨在恢复颅腔生理解剖结构，既能美观又能缓解“颅骨缺损综合征”，通过恢复正常颅内压以及调节局部脑血流量减轻患者的临床症状，改善神经功能预后效果<sup>[2]</sup>。但是，基于生物材料的组织工程方法，由于生物材料与骨组织结合不佳和不能激活复杂的内源性组织愈合过程，治疗效果并不十分令人满意<sup>[3]</sup>。目前的骨缺损修复方法均存在一定不足，可吸收颅骨固定锁是近些年兴起的一种有效颅骨缺损修复的治疗方法。该研究以新西兰兔为模型动物，来评价可吸收颅骨固定锁修复兔颅骨缺损的安全性和有效性，预测其在人体中使用时可能出现的不良反应，从而降低临床试验受试者和临床使用者的风险，并为临床试验方案的制定提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 105 只普通级新西兰白兔，雌雄各半，体重  $(3.5 \pm 0.25)$  kg，购于北京隆安实验动物养殖中心【SCXK(京)2014-0003】。饲养于北京通和立泰生物科技有限公司动物房【SYXK(京)2019-0016】。动物饲养环境为室温 20~25℃，湿度 40%~70%，12 h 照明，12 h 黑夜。饲养方式为单笼饲养，每笼 1 只，饲养笼为标准化兔笼。饲喂北京科奥协力饲料有限公司生产的饲料，每只每天分两次供给其体重 5% 的饲料，自由饮水。实验期间遵循 3R 原则对动物进行关怀，所有操作均符合北京通和立泰生物科技有限公司实验伦理学要求(审批号：IACUC 2017001)。

1.1.2 实验材料与主要试剂 供试品名称：可吸收颅骨固定锁；供试品号：AN2017021；批号：20170303；规格：18×16；生产厂家：苏州希普生物科技有限公司。对照品名称：可吸收颅骨固定夹；批号：52284709；型号：FF016；生产厂家：Aesculap AG 78532 Tuttlingen, Germany。3% 戊巴比妥钠 (Sigma, P3761-25 g; CAS.Number: 57-33-0)；陆眠宁 II (吉林省华牧动物保健品有限公司, P20160412)。

### 1.2 方法

1.2.1 动物分组与研究节点 设空白对照组、试验组和对照组，每组 35 只动物，共 105 只。设 7 个研究节点，分别为 1、2、3、6、9、12、15 个月。分组后每只动物指定 1 个单一的实验动物号。动物及笼卡上标明动物号。分组后用不同颜色笼卡进行组别区分，并注明实验编号、供试品名称、剂量、组别、性别、动物数等指标。

1.2.2 动物麻醉 动物术前 12 h 禁饲不禁水。动物称重，先用 3% 戊巴比妥钠以 1 mL/kg 剂量静脉注射，进行诱导麻醉。3 min 后静脉注射陆眠宁 II 以 0.1 mL/kg 的剂量执行。术前于耳缘静脉采血 2 mL，用于测定血相和血清生化。

1.2.3 颅骨缺损 实验方法参照文献<sup>[4-10]</sup>，并根据临床实际情况制定。兔头固定于头架上，严格执行备皮消毒等无菌术后，于颅顶正中偏左脑处行纵行切口，长约 3 cm。依次切开皮肤及皮下组织，钳夹止血，切开并剥离骨膜，打开颅骨并尽可能保留颅骨完整，切口长约 1.5 cm，宽约 1.5 cm。

1.2.4 颅骨锁植入 颅骨锁下盘片植于脑膜与颅骨骨板之间，然后还原骨瓣，右手轻提蓝色手柄，使颅骨锁下盘片紧贴颅骨内表面，左手逆时针旋转上盘片直至紧贴颅骨上表面，左手轻压上盘片，右手顺时针拧上盘片手柄，直至蓝色手柄与支杆连接处断裂、脱离，然后用双极电凝夹紧烫断支杆，将断端烫平。对照组同法处理，植入材料为对照品；空白对照组仅做缺损处理，骨瓣复位，不进行固定。常规缝合伤口，纱布包扎伤口。手术结束后普通饮食饲养，未给予止痛药物，术后 1~3 d，青霉素 20 万 U/次，1 次/d，肌肉注射。

1.2.5 术后动物情况观察 术后动物基本观察指标包括：手术期死亡情况、伤口感染、日常行为、精神状态、脑脊液漏。大体观察包括：创面愈合、脑脊液渗漏、颅骨锁降解及脑组织粘连等。

1.2.6 血液及生化指标检测 分别于术前及术后不同研究节点耳静脉采血，分析血常规及生化指标。

1.2.7 组织学观察 通过苏木精-伊红染色，光学显微镜下观察，比较三组的手术周围组织反应情况。评价内容包括粘连情况、纤维增生情况、骨组织新生情况和材料降解情况等。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析，统计数据采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，组间比较用配对 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后动物大体情况

研究期间动物饲养管理无异常、无死亡。动物的行为活动、精神状态、食欲和采食量均无异常，动物的外观体征、大小便形状、体温等无明显变化。各组动物体重较术前皆有所增加。术后 1~6 个月各组动物的体重在各研究节点与术前比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；9~15 个月时各研究节点与术前相比增加明显，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 动物体重测定结果统计表 ( $\bar{x} \pm s, \text{kg}$ )

研究节点	试验组	对照组	空白对照组
术前	3.25±0.19	3.34±0.22	3.28±0.19
术后 1 个月	3.36±0.08	3.46±0.08	3.49±0.13
术后 2 个月	3.61±0.19	3.51±0.11	3.57±0.16
术后 3 个月	3.54±0.13	3.67±0.14	3.73±0.16
术后 6 个月	3.73±0.12	3.70±0.14	3.69±0.08
术后 9 个月	3.80±0.15 <sup>†</sup>	3.78±0.03 <sup>†</sup>	3.83±0.10 <sup>†</sup>
术后 12 个月	3.80±0.12 <sup>†</sup>	3.79±0.12 <sup>†</sup>	3.83±0.15 <sup>†</sup>
术后 15 个月	3.80±0.16 <sup>†</sup>	3.87±0.17 <sup>†</sup>	3.88±0.11 <sup>†</sup>

注：†与术前比较，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

### 2.2 血液学指标检测结果

通过血液学主要指标检测，试验组 ( $n=35$ )、对照组 ( $n=35$ ) 和空白对照组 ( $n=35$ ) 术前、术后 1 个月、术后 2 个月、术后 3 个月、术后 6 个月、术后 9 个月、术后 12 个月和术后 15 个月，中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞和血小板在各个研究节点数量的变化相比，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 血常规主要指标结果 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$ )

研究节点	空白对照组	对照组	试验组
中性粒细胞			
术前	5.35±0.37	5.25±0.21	5.32±0.25
术后 1 个月	5.00±0.62	5.51±0.20	5.39±0.35
术后 2 个月	5.33±0.33	5.15±0.38	5.16±0.33
术后 3 个月	5.30±0.39	5.46±0.22	5.14±0.31
术后 6 个月	5.17±0.29	5.30±0.15	5.32±0.35
术后 9 个月	5.34±0.31	5.28±0.44	5.24±0.35
术后 12 个月	5.27±0.24	5.30±0.35	5.30±0.18
术后 15 个月	5.23±0.27	5.27±0.42	5.19±0.32

续表 2 血常规主要指标结果 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$ )

研究节点	空白对照组	对照组	试验组
淋巴细胞			
术前	5.28±0.31	5.25±0.24	5.17±0.22
术后 1 个月	5.14±0.49	5.31±0.74	4.93±1.61
术后 2 个月	5.14±0.46	5.21±1.00	5.11±0.56
术后 3 个月	5.27±0.70	5.42±0.96	5.43±1.07
术后 6 个月	5.09±0.35	5.02±0.46	4.95±1.05
术后 9 个月	4.81±0.78	5.07±0.99	4.99±1.11
术后 12 个月	5.34±0.64	5.25±0.93	5.31±0.27
术后 15 个月	5.10±0.64	5.17±0.68	4.93±1.15
嗜酸性粒细胞			
术前	0.254±0.03	0.244±0.03	0.237±0.03
术后 1 个月	0.244±0.02	0.230±0.01	0.244±0.01
术后 2 个月	0.248±0.02	0.239±0.03	0.252±0.00
术后 3 个月	0.257±0.01	0.254±0.02	0.241±0.02
术后 6 个月	0.241±0.02	0.251±0.02	0.235±0.01
术后 9 个月	0.249±0.02	0.246±0.02	0.253±0.02
术后 12 个月	0.244±0.02	0.239±0.03	0.235±0.02
术后 15 个月	0.251±0.01	0.248±0.02	0.238±0.01
嗜碱性粒细胞			
术前	0.15±0.02	0.16±0.03	0.15±0.01
术后 1 个月	0.16±0.02	0.16±0.07	0.14±0.02
术后 2 个月	0.14±0.02	0.15±0.06	0.14±0.04
术后 3 个月	0.16±0.02	0.13±0.06	0.14±0.01
术后 6 个月	0.15±0.02	0.16±0.02	0.16±0.01
术后 9 个月	0.13±0.08	0.14±0.02	0.13±0.06
术后 12 个月	0.16±0.01	0.15±0.02	0.15±0.04
术后 15 个月	0.16±0.02	0.16±0.01	0.16±0.02
单核细胞			
术前	0.47±0.05	0.48±0.06	0.46±0.07
术后 1 个月	0.46±0.05	0.49±0.11	0.48±0.21
术后 2 个月	0.47±0.12	0.47±0.09	0.45±0.17
术后 3 个月	0.47±0.08	0.43±0.09	0.43±0.09
术后 6 个月	0.47±0.06	0.47±0.07	0.46±0.07
术后 9 个月	0.44±0.07	0.44±0.05	0.46±0.08
术后 12 个月	0.45±0.04	0.47±0.04	0.46±0.13
术后 15 个月	0.49±0.08	0.48±0.08	0.47±0.05
血小板			
术前	524.78±34.83	493.45±63.93	501.32±60.01
术后 1 个月	538.98±38.69	511.29±25.70	527.50±24.46
术后 2 个月	534.32±25.56	520.42±35.25	504.52±31.04
术后 3 个月	547.24±27.25	517.18±29.77	540.21±36.50
术后 6 个月	527.22±43.37	533.34±40.40	553.21±8.38
术后 9 个月	521.86±33.64	522.61±28.29	544.76±11.82
术后 12 个月	530.63±54.54	511.13±26.33	516.93±16.73
术后 15 个月	521.21±27.16	542.90±10.20	522.29±33.21

注：配对  $t$  检验，各研究节点两组间比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 2.3 血液生化指标的检测结果

通过血液生化指标，试验组 ( $n=35$ )、对照组 ( $n=35$ ) 和空白对照组 ( $n=35$ ) 术前、术后 1 个月、术后 2 个月、术后 3 个月、术后 6 个月、术后 9 个月、术后 12 个月和术后 15 个月，谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶 ( $\gamma$ -GT)、血清球蛋白 (GLB)、血清白蛋白 (ALB) 和肌酸激酶 (CK) 在各个研究节点含量的变化比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 血液生化指标统计比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

研究节点	试验组	对照组	空白对照组
<b>ALT/(U/L)</b>			
术前	45.41±1.43	45.15±1.09	46.05±1.80
术后 1 个月	45.50±1.29	45.83±1.05	47.37±2.04
术后 2 个月	45.86±1.91	45.89±2.24	47.43±1.19
术后 3 个月	45.93±1.68	45.52±1.70	44.48±0.91
术后 6 个月	45.46±1.28	46.48±1.26	45.01±1.11
术后 9 个月	44.64±0.68	46.17±1.07	46.74±1.79
术后 12 个月	44.79±0.88	45.27±1.67	47.09±1.64
术后 15 个月	45.58±1.34	45.66±1.26	45.82±1.77
<b>AST/(U/L)</b>			
术前	45.48±2.30	45.68±1.55	45.43±1.37
术后 1 个月	44.23±2.50	44.80±1.61	44.10±1.28
术后 2 个月	45.01±2.97	45.27±2.36	44.35±2.49
术后 3 个月	44.16±2.83	44.00±1.13	45.37±3.12
术后 6 个月	44.88±2.67	44.35±1.70	44.95±2.77
术后 9 个月	45.03±2.07	45.20±2.19	45.29±2.57
术后 12 个月	46.05±1.28	45.54±2.73	44.39±1.91
术后 15 个月	45.40±3.05	44.01±1.81	44.96±1.53
<b>ALP/(U/L)</b>			
术前	118.78±6.29	117.69±5.10	117.36±6.53
术后 1 个月	121.20±11.49	118.08±5.04	117.18±5.94
术后 2 个月	118.80±7.10	118.59±5.12	117.44±10.47
术后 3 个月	114.99±0.87	115.24±10.07	113.05±5.17
术后 6 个月	121.00±5.15	120.65±8.88	120.38±5.46
术后 9 个月	118.88±8.40	121.49±11.30	121.74±8.58
术后 12 个月	113.62±7.70	113.99±7.23	118.26±7.97
术后 15 个月	119.09±6.75	120.78±7.41	120.40±11.09
<b><math>\gamma</math>-GT/(U/L)</b>			
术前	84.10±1.46	84.16±1.76	83.96±1.66
术后 1 个月	84.20±2.73	85.28±3.38	85.37±3.07
术后 2 个月	83.33±1.65	85.77±3.48	83.57±1.22
术后 3 个月	84.48±1.59	87.06±1.24	85.90±3.58
术后 6 个月	83.64±3.46	84.87±2.24	82.71±2.74
术后 9 个月	84.28±4.62	84.68±3.25	86.51±3.08
术后 12 个月	82.97±2.41	83.71±2.48	82.43±1.79
术后 15 个月	84.51±3.12	83.71±3.90	82.87±3.08

续表 3 血液生化指标统计比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

研究节点	试验组	对照组	空白对照组
<b>GLB/(g/L)</b>			
术前	20.88±0.79	20.77±0.55	20.73±0.63
术后 1 个月	20.84±0.81	20.48±0.78	20.86±0.97
术后 2 个月	20.96±0.33	20.96±0.92	20.66±0.84
术后 3 个月	20.51±0.59	20.33±0.97	20.40±0.50
术后 6 个月	20.96±0.57	21.21±0.70	20.54±0.74
术后 9 个月	20.52±0.94	20.23±0.50	20.76±0.66
术后 12 个月	20.98±0.84	20.69±0.86	20.31±1.00
术后 15 个月	20.26±0.41	20.54±0.65	20.57±1.00
<b>ALB/(g/L)</b>			
术前	34.36±0.90	34.44±0.97	34.34±0.78
术后 1 个月	33.79±1.43	34.15±1.28	34.83±0.81
术后 2 个月	34.37±1.16	33.89±1.61	33.70±0.69
术后 3 个月	34.27±1.10	34.48±1.10	33.65±0.86
术后 6 个月	33.77±1.26	34.60±0.63	34.15±1.17
术后 9 个月	34.06±0.78	33.31±1.40	33.67±0.64
术后 12 个月	34.37±0.98	33.85±0.61	33.93±1.18
术后 15 个月	34.78±1.38	33.98±1.29	33.41±1.33
<b>CK/(U/L)</b>			
术前	1 313.28±84.94	1 297.73±63.64	1 286.50±67.06
术后 1 个月	1 322.19±62.54	1 307.96±79.62	1 275.01± 98.08
术后 2 个月	1 282.27±87.92	1 250.61±92.71	1 248.82±51.46
术后 3 个月	1 262.01±89.24	1 286.05±66.83	1 294.04±115.18
术后 6 个月	1 282.41±69.75	1 259.24±118.08	1 281.58±76.30
术后 9 个月	1 247.21±71.65	1 258.75±80.44	1 239.20±45.25
术后 12 个月	1 313.7±103.56	1 285.75±63.42	1 293.10±79.10
术后 15 个月	1 265.66±60.49	1 295.63±82.83	1 245.38±89.40

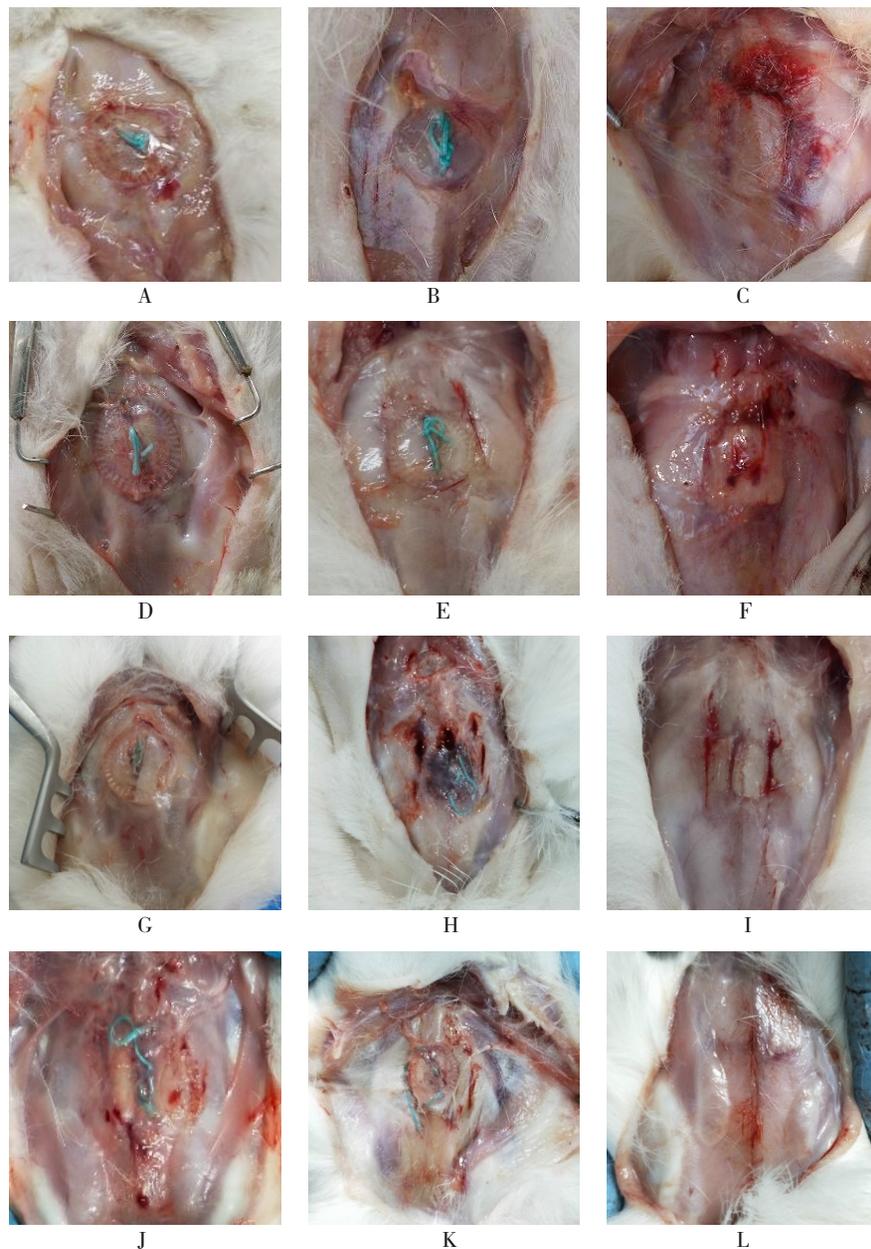
注：配对  $t$  检验，各研究节点两组间比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 2.4 术后局部愈合情况

术后 1 个月，三组动物头皮均愈合良好，无脓肿、无皮下积液，试验组与对照组颅骨锁突出，骨窗稍向下陷，与周边骨组织尚未完全连接，脑组织局部均无受压、充血和水肿，局部无脓肿及渗出；空白对照组手术部位与周围骨组织界限明显，骨窗微突，尚未愈合。术后 2 个月，取材可见试验组与对照组颅骨锁与骨窗贴合紧密，颅骨瓣与头骨之间的缝隙已经为纤维瘢痕组织所替代，能完整封闭颅骨缺损；空白对照组骨窗凸起，与周围颅骨开始连续，骨缺损区域仍明显可见。术后 3 个月，对照组颅骨锁边缘模糊，开始与自体骨融合，骨窗平整，愈合良好；对照组材料被皮下组织覆盖，骨窗下有淤血块，骨窗凸起。空白对照组骨缺损处骨缝变小，骨窗与周围组织界限仍明显可见，

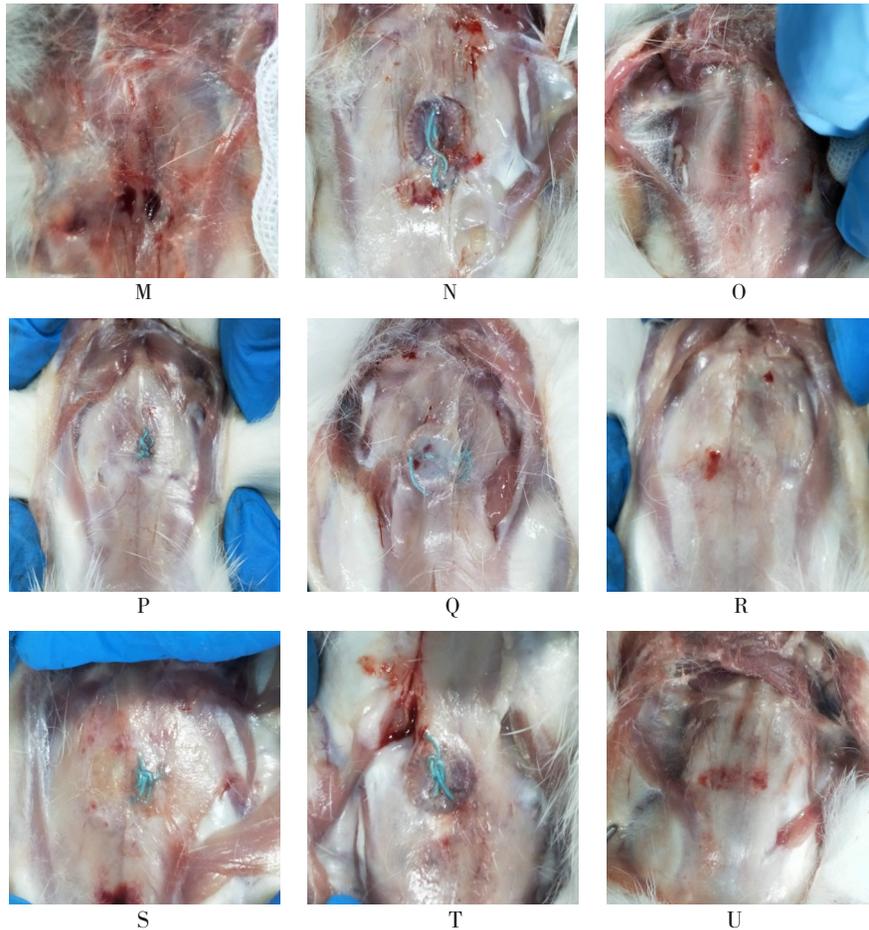
愈合缓慢。术后 6 个月，试验组颅骨锁轮廓模糊，与骨窗嵌合到一起，术区愈合良好。对照组材料边缘开始降解，与周围组织融合。空白对照组术区可见骨缝被新生骨组织包裹，边缘区可见疤痕。术后 9 个月，试验组基本未见材料形态，颅骨锁与健康组织融合良好。对照组材料进一步降解，与自体骨连接。空白对照组术区中心收缩凹陷，

与周围健康组织已无明显界限。术后 12 个月及 15 个月，试验组材料完全降解，仅留材料配套缝合线在术区，颅骨间连接紧密，骨瓣固定牢固。对照组材料未降解完全，仍可见材料形态。空白对照组术区愈合良好，仅可见骨缝与周围健康组织间有一条浅的疤痕，创口平整。见图 1。



A、B、C：植入 1 个月后的试验组、对照组和空白对照组；D、E、F：植入 2 个月后的试验组、对照组和空白对照组；G、H、I：植入 3 个月后的试验组、对照组和空白对照组；J、K、L：植入 6 个月后的试验组、对照组和空白对照组。

图 1 植入后 1、2、3、6、9、12、15 个月局部创面恢复情况



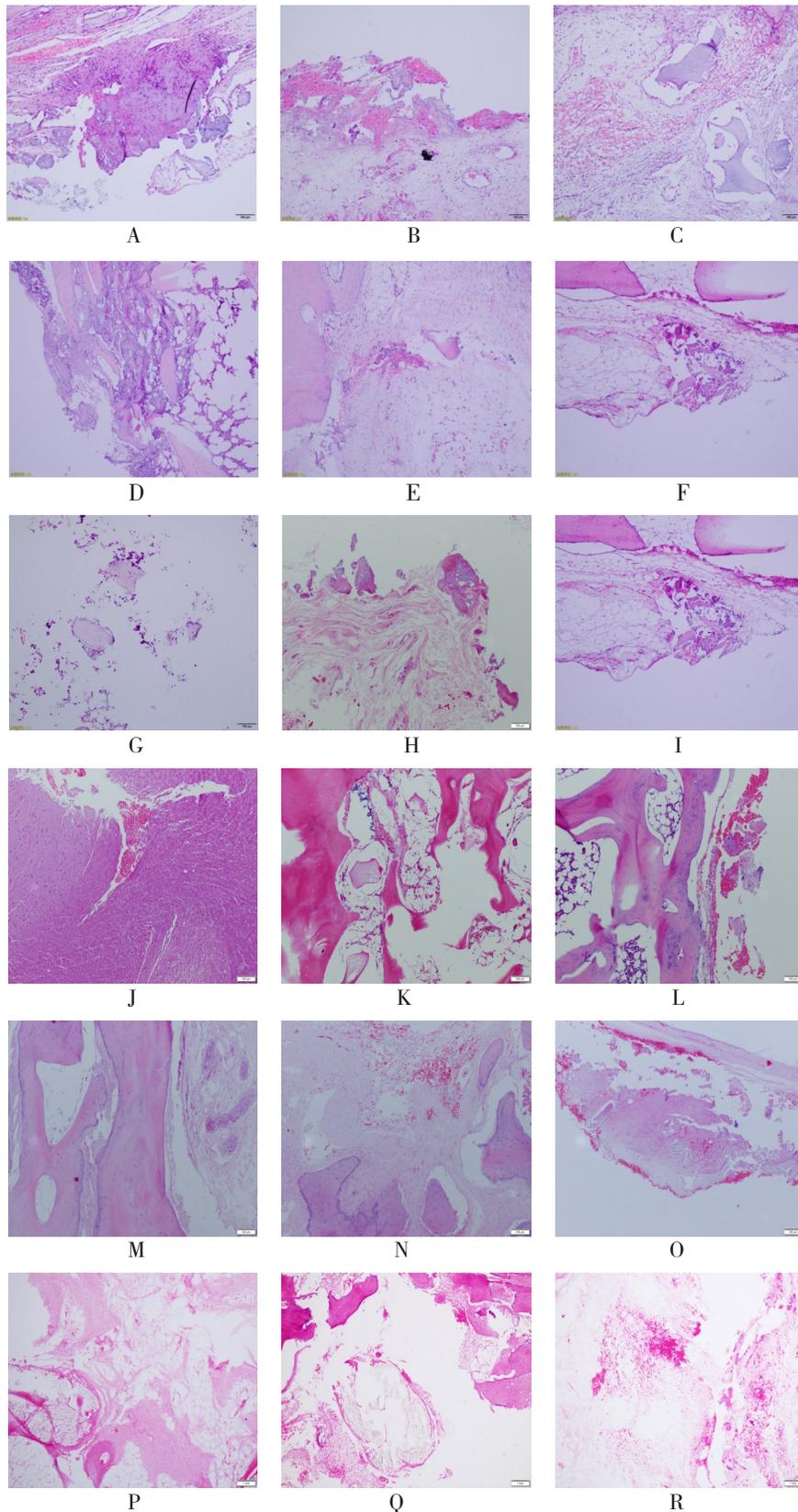
M、N、O: 植入9个月后的试验组、对照组和空白对照组; P、Q、R: 植入12个月后的试验组、对照组和空白对照组; S、T、U: 植入15个月后的试验组、对照组和空白对照组。

续图 1 植入后 1、2、3、6、9、12、15 个月局部创面恢复情况

## 2.5 病理检测

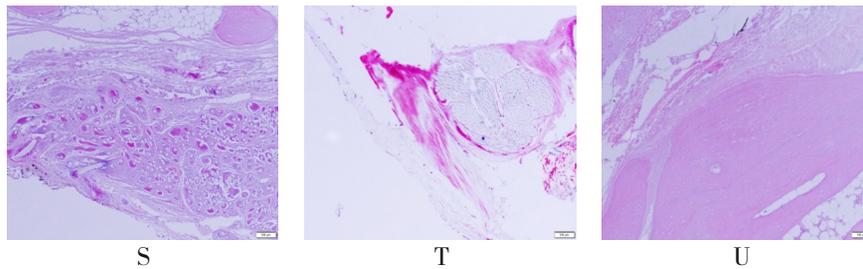
术后 1 个月, 显微镜下观察可见试验组与对照组骨组织细胞增生, 有新生血管生成, 脑室区和脑实质内组织结构正常, 均未见明显炎性细胞浸润, 与脑组织均未见明显粘连; 空白对照组可见缺损区骨组织与脑组织有少部分粘连, 未见明显炎性细胞浸润。术后 2 个月两组缺损组织与周围正常组织基本完全融合, 植入物周边可见肉芽组织反应; 空白对照组缺损区可见少量纤维细胞, 排列紊乱。术后 3 个月, 镜下可见试验组术区见大量的成纤维细胞, 胶原纤维密度较高, 且排列整齐, 术区内在颅骨锁周围有较多的骨组织生成; 对照品基本相似, 空白对照组新生骨部分长入缺损区, 少量骨组织连接。术后 6 个月, 试验组和

对照组术区纤维结构丰富, 有大量的成纤维细胞生成, 胶原纤维密度较高, 且排列整齐, 术区内口已被骨组织封闭, 在颅骨锁周围有较多的骨组织生成, 骨组织相互连接, 填满了颅骨锁内间隙; 空白组新生骨组织连接不紧密, 新骨塑形已经形成。术后 9 个月试验组和对照组术区愈合良好, 仅见少量破碎不规则无结构物质残留, 大部分无结构物质降解, 伴纤维组织增生; 空白对照组术区有较多的骨组织生成, 新生骨组织连接紧密, 与健康组织之间仍有缝隙。术后 12 个月及 15 个月, 试验组、对照组两组术区愈合完全, 骨瓣完全复位; 空白对照组新生骨组织连接紧密, 与术区周围已无明显界限。见图 2。



A、B、C: 植入1个月后的试验组、对照组和空白对照组; D、E、F: 植入2个月后的试验组、对照组和空白对照组; G、H、I: 植入3个月后的试验组、对照组和空白对照组; J、K、L: 植入6个月后的试验组、对照组和空白对照组; M、N、O: 植入9个月后的试验组、对照组和空白对照组; P、Q、R: 植入12个月后的试验组、对照组和空白对照组。

图 2 三组术后各时间点组织学变化 (HE × 100)



S、T、U：植入 15 个月后的试验组、对照组和空白对照组。

续图 2 三组术后各时间点组织学变化 (HE × 100)

### 3 讨论

创伤、感染或先天性畸形引起的骨缺损仍然是骨科领域的关键挑战之一<sup>[11]</sup>。磷酸钙作为一种生物相容性良好的无机材料，因其能够调节体内的钙离子与磷离子浓度而影响骨质矿化和具有成骨诱导性，被广泛应用于骨缺损支架材料的制备<sup>[12]</sup>；BOEHM 等<sup>[13]</sup>通过制备聚磷酸钙碳纤维复合材料改善了骨填充物或支架材料的力学性能；CHEN 等<sup>[14]</sup>将壳聚糖与羟基磷灰石通过化学改性制备得到复合材料，具有活性因子缓释性且可诱导骨髓间充质干细胞成骨分化，促进骨缺损修复；庄传记等<sup>[15]</sup>将骨形态发生蛋白 9 负载于胶原蛋白材料中，提高了骨诱导能力及骨修复效果。

美国 Biomet Microfixation 公司生产的可吸收固定系统由 82% 的聚左旋乳酸 (PLLA) 和 18% 的聚羟基乙酸 (PGA) 组成的共聚物材料 LactoSorb 制成，这种共聚物在体外的强度-时间性能测试表明在植入体内 6~8 周强度仍能保持 70%，这种材料也被证明在植入体内后 12~18 个月降解，在颅骨愈合的关键时期有足够稳定性，其可吸收板钉系统已广泛应用于美国颅脑儿外科，国内也有可吸收板钉系统的文献报道<sup>[16]</sup>。聚合物成分作为可吸收植入物用于颅颌面手术中已有很长一段时间，已得到美国食品和药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于临床<sup>[17]</sup>。理想的颅骨骨瓣内固定材料和技术应具有以下特点：使用快捷方便、固定牢靠、生物相容性和影像学相容性好、适用范围广、不影响颅骨生长发育、临床安全性好、价格低廉等。可吸收颅骨锁术中操作更方便，既起到固定作用，又无感染及排斥反应，且最终可吸收性至无定形（至少是晶状体）聚合物结构。

本研究结果显示，含 PLLA 和其他成份的可吸收颅骨固定锁牢靠稳固。在上述修复过程中，试

验样品与对照样品无明显差异。组织病理学检测结果显示，两组样品植入后 1 个月可观察到骨组织细胞增生，有新生血管生成，颅骨锁周围组织无明显的炎症反应，与脑组织无明显的粘连。植入后 2 个月缺损组织与周围的正常组织基本完全融合，其周边可见肉芽组织反应。植入后 3 个月可见大量的成纤维细胞，胶原纤维密度较高且排列整齐，颅骨锁周围较多的骨组织生成。植入后 6 个月术区内口已被骨组织封闭，新生骨组织相互连接，颅骨锁出现降解情况。植入后 9 个月术区愈合良好，仅见少量破碎不规则无结构物质残留，大部分无结构物质降解。植入后 12 个月和 15 个月显示术区愈合完全，骨瓣完全复位。综上所述，经试验测试的可吸收颅骨固定锁局部修复效果好，无颅内压增高、骨窗外突情况的发生，且最后完全降解吸收，无材料残留。因此该可吸收颅骨固定锁将会成为颅骨修复理想的新型材料。

### 参 考 文 献

- [1] APOSTU D, LUCACIU O, MESTER A, et al. Cannabinoids and bone regeneration[J]. *Drug Metab Rev*, 2019, 51(1): 65-75.
- [2] 徐史兴, 陈莹, 靳琦, 等. 矿化胶原人工骨修复幼龄猪颅骨缺损的实验研究[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2020, 31(8): 470-473, 后插 4.
- [3] LEE J, BYUN H, MADHURAKKAT PERIKAMANA SK, et al. Current advances in immunomodulatory biomaterials for bone regeneration[J]. *Adv Health Mater*, 2019, 8(4): e1801106.
- [4] 陈波, 刘立军, 陈华云, 等. Rapidflap™ LS 可吸收颅骨锁在儿童颅骨复位中的临床疗效分析[J]. *临床外科杂志*, 2017, 25(8): 605-607.
- [5] 陈慧敏, 宋婷婷, 吴齐越, 等. 海藻酸钠壳聚糖支架复合成骨细胞特异性多肽修复兔颅骨缺损[J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(4): 504-507.
- [6] 任志强. 可吸收颅骨锁对成人开颅术后骨瓣复位的作用分析[D]. 新乡: 新乡医学院, 2015.
- [7] 杨欣刚, 安海龙, 方锦才. 颅骨锁联合钛连接片在额颞骨瓣复位中的应用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2012, 38(2): 295.

- [8] 李国平, 甘渭河, 汤树洪, 等. 颅骨锁在外伤性颅骨骨折复位术中的应用[J]. 广东医学, 2010, 31(17): 2206.
- [9] 穆灵敏, 郭志坤, 郁小兵, 等. 一种新型钛网材料修复兔颅骨缺损的实验研究[J]. 现代预防医学, 2015, 42(3): 495-497.
- [10] 任志强, 栗超跃, 赵黎明, 等. Rapid Flap LS可吸收颅骨锁在成人开颅术后骨瓣复位中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(11): 42-43.
- [11] MAJIDINIA M, SADEGHPOUR A, YOUSEFI B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(4): 2937-2948.
- [12] BARBA A, MAAZOUZ Y, DIEZ-ESCUADERO A, et al. Osteogenesis by foamed and 3D-printed nanostructured calcium phosphate scaffolds: effect of pore architecture[J]. Acta Biomater, 2018, 79: 135-147.
- [13] BOEHM AV, MEININGER S, TESCH A, et al. The mechanical properties of biocompatible apatite bone cement reinforced with chemically activated carbon fibers[J]. Materials, 2018, 11(2): 192.
- [14] CHEN Y, LIU XJ, LIU R, et al. Zero-order controlled release of BMP2-derived peptide P24 from the chitosan scaffold by chemical grafting modification technique for promotion of osteogenesis *in vitro* and enhancement of bone repair *in vivo*[J]. Theranostics, 2017, 7(5): 1072-1087.
- [15] 庄传记, 陈文昭, 江新民. 骨形态发生蛋白9复合胶原基骨修复材料体外成骨性能与体内修复骨缺损[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(10): 1489-1494.
- [16] 邓跃飞, 郑眉光, 吴锦铨. 可吸收固定系统在开颅骨瓣复位固定手术中的初步应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2012, 26(10): 1202-1205.
- [17] 何木良, 王煜. 骨瓣复位固定方式的应用现状及展望[J]. 医疗装备, 2017, 30(24): 199-200.

(龚仪 编辑)