

• 实验研究 Experiment research •

经皮穿刺骨水泥注射防治股骨头坏死 关节面塌陷实验观察

侯昌龙, 吕维富, 张学彬, 王伟昱, 张行明

【摘要】 目的 股骨头供血动脉栓塞建立股骨头缺血性坏死(ANFH)动物模型并研究经皮穿刺骨水泥注射,防治股骨头坏死关节面塌陷影像学及病理学变化,初步探讨该法的安全性和可行性。**方法** 对 20 头猪以真丝线段微绒毛行股骨头供血动脉栓塞,建立 ANFH 动物模型。对 ANFH Ficat II 期模型行经皮穿刺骨水泥注射治疗(B 组)并与对照组(A 组)作影像及病理对照研究。**结果** 经股骨头供血动脉栓塞造模成功;TAE 术后股骨头坏死进行性加重,平均塌陷时间为 1.5 个月;组织病理学示骨细胞逐渐坏死,高倍镜下单位面积的空缺骨陷窝数百分比(PBL)增多及骨小梁(TBV)减少;A 组与 B 组、B 组治疗前后的 PBL 与 TBV 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 经皮穿刺骨水泥注射防治股骨头坏死关节面塌陷,对 Ficat II 期病变可以有效地阻止病变进展,防治其塌陷,是一种安全、有效的微创方法。在进一步完善动物实验后,可以考虑有选择的进行临床实验性治疗。

【关键词】 股骨头坏死,缺血性;放射学,介入性;血管造影术;动物,实验观察;磷酸钙骨水泥

中图分类号:R681.8 文献标识码:B 文章编号:1008-794X(2007)-06-0401-05

Experimental survey on percutaneous injection of calcium phosphate cement in preventing the articular surface collapsing secondary to avascular necrosis of femoral head HOU Chang-long, Lü Wei-fu, ZHANG Xue-bin, WANG Wei-yu, ZHANG Xing-ming. Department of Interventional Radiology, Imaging Center, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China

【Abstract】 Objective To study the technical way for animal model of ANFH with TAE(transcatheter arterial embolization)and to observe the image and pathologic changes of percutaneous injection with CPC (Calcium Phosphate Cement)in preventing the articular surface collapsing secondary to ANFH(avascular necrosis of femoral head)in pigs and its feasibility and safety. **Methods** Branch arteries of the pig's left femoral head were embolized with woolly threads. Twenty pigs were randomly divided into A and B groups, and after about 1 month changes were assessed by imagings. Group A($n = 8$)was served as control of model contrast group, with only TAE and then surveyed the avascular necrosis features of femoral head by imaging together with pathologic and histologic examinations. Group B($n = 12$) was designated as percutaneous injection with CPC for interventional treatment group of ANFH at the stage Ficat II. **Results** The animal models of ANFH in early stage were established by embolization of feeding arteries. In Group A, bone collapse occurred in 1.5 months after TAE, with imaging features of femoral head necrosis aggravated gradually. In group B, technical success of percutaneous injection with CPC was high and technical criteria included precise injection time, vigorous percutaneous fixing of bone, suitable proportion of CPC powder to liquid. CT scan of femoral head with injection CPC showed that it diffused well. Volume of bone trabecula (TBV)and percentage of bone lacuna (PBL)at unit area under microscopy were also inspected in two groups. TBV and PBL of two groups were compared in different special times and calculated especially for group B ($P < 0.05$). **Conclusion** The percutaneous injection of CPC to femoral head is a quite safe and effective palliative therapy for ANFH in early stage.(J Intervent Radiol, 2007, 16: 401-405)

【Key words】 Femoral head necrosis;Radiology, interventional;Angiography;Animal, experimental

基金项目:安徽省教育厅自然科学研究项目(2004kj2432C)

作者单位:230001 合肥 安徽省立医院影像科介入病房

通讯作者:吕维富

survey; Calcium Phosphate Cement(CPC)

股骨头缺血性坏死 (avascular necrosis of the femoral head, ANFH) 是一种渐进性疾病, 其病程中几乎不可避免地包括两方面, 一是渐进性股骨头塌陷; 二是由于髋关节半脱位以及头臼不相称而导致的继发性退行性骨关节炎。若在股骨头塌陷前 (Ficat I、II 期) 采取有效的治疗措施, 中止其病程, 避免关节废用具有重要意义^[1]。本研究经股骨头供血动脉栓塞, 建立家猪 ANFH 模型, 后采用经皮穿刺骨水泥 (CPC) 注射防治 ANFH 的股骨头坏死塌陷, 为 ANFH 的治疗探索新的途径。

1 材料与方法

1.1 实验材料

健康杂种家猪 20 只, 雄、雌不限, 体重 15 ~ 20 kg。由安徽省立医院动物实验中心提供, 普通喂养。使用骨水泥套装介入器材, 磷酸钙骨水泥 (CPC)。德国西门子 ANGIOSTAR PLUS DSA 系统及各种型号导管、导丝等设备, 栓塞材料为真丝微粒。

1.2 实验方法

1.2.1 ANFH 动物模型建立 氯胺酮 (10 mg/kg) 肌肉注射麻醉后以硫喷妥钠 (7 mg/kg) 静脉麻醉。以改良 Seldinger 技术, 18 G 血管穿刺针穿刺右股动脉成功后, 置入 6 F 血管鞘, 沿鞘送入 5 F Cobra 导管到达腹主动脉与左、右髂总动脉汇合处, 高压注射器造影 (压力 150 lb [1 lb = 0.453592 kg/cm² (psi)], 对比剂为 76% 复方泛影葡胺, 注射速率为 6 ml/s, 共 12 ml)。5 F Cobra 导管插至对侧 (左侧) 髂总动脉, 自 5 F Cobra 管内送入 3 F 微导管, 逐支超选择入股骨头的供血动脉。4 号手术缝线剪成微粒, 直径为 300 ~ 500 μ m, 与生理盐水充分混合, 另加对比剂示踪, 透视下经导管缓慢均匀注入靶血管, 确保对比剂无反流, 至血流明显滞缓而停止注射。必要时加用少许 3 ~ 5 mm 真丝线段栓塞供血动脉主干, 复查 DSA 示股骨头供血动脉完全栓塞 (图 1)。拔除各级导管及鞘管, 结扎右侧股动脉后, 逐层缝合手术切口。术后常规抗感染。

术后行双侧髋关节 MRI 检查, 至股骨头出现坏死信号, 再行髋关节 X 线平片及 CT 扫描, 留取完备的影像学资料。行 Ficat 分期。将家猪 (Ficat II 期) 随机分为 2 组: ①对照组 (A 组, $n = 8$): 单纯行股骨头供血动脉栓塞术后, 未行干预治疗措施。②经皮穿

刺骨水泥注射组 (B 组, $n = 12$)。

1.2.2 治疗处置 A 组栓塞后 1 个月后行影像检查后处死 4 只, 行病理学检查; 股骨头塌陷后取坏死及正常侧股骨头行病理学检查。

B 组正侧位透视下将 13 G COOK CPC 专用骨穿刺针自股骨上端大粗隆外侧, 经股骨颈穿至股骨头坏死区。手推对比剂观察关节腔及周围软组织有无外渗、股骨头引流静脉是否显影。如有上述表现需调整穿刺针位置。以专用注射器将调配好的骨水泥透视下缓慢注入股骨头病变区, 骨水泥用量以透视下坏死区骨水泥均匀致密填充为止 (图 2), 一般为 2 ~ 5 ml。注后迅速拔出穿刺针, 压迫穿刺点。

1.2.3 影像学与组织学检查 B 组术后 1、2 及 3 个月行双侧股骨头平片和 CT 检查, 每次处死 4 只, A 组同时处死 4 只检查 (直至其股骨头完全塌陷); 大体观察各组标本的颜色、骨质缺损、骨膜增生及周围软组织反应性增生情况等。镜下观察两组各种细胞形态及计算单位面积的骨小梁体积 (trabecular bone volume, TBV) 和空缺骨陷窝百分比 (percentage of bone lacuna, PBL)。A 组与 B 组间、两组内不同时间骨小梁体积和空缺骨陷窝百分比分别比较。

1.3 统计学分析

A、B 组间以及 B 组骨水泥注射前与术后 1、2、3 个月股骨头 TBV、PBL 作比较, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。借助 SPSS 统计软件作 t 检验, $P < 0.05$ 认为有显著统计学意义。

2 结果

2.1 ANFH 动物模型建立

所有家猪行 TAE 后 1 个月, 均生存良好。18 髋一次性栓塞成功, 2 髋因导管堵塞、麻醉早醒等于 3 d 后经留置的鞘管再次行血管栓塞; 满足本研究所要求的 Ficat II 期动物模型建立的平均时间为 1 个月, 1 例因过度栓塞造成髋关节周围皮肤、肌肉坏死 (股骨头亦坏死, 仍然纳入实验), 其余均获得成功的模型。栓塞成功率 95% (19/20)。栓塞并发症出现率 5% (1/20)。

B 组 12 只动物 12 例股骨头均一次性穿刺到位, 技术成功率 100%, 1 例因粉液比过大造成骨水泥黏滞性过高, 不得不重新配置; 2 例因配置过程中时间耽搁而致 CPC 注射前即凝固; 1 例注射时间过长, 注射系统被骨水泥堵塞。主要的并发症有骨水

泥外渗至周围软组织、穿刺部位皮下血肿、穿刺道出血、骨折等。本组 1 例动物同时出现上述情况,其他 11 例均注射成功。

2.2 影像与病理检查结果

2.2.1 实验组与对照组影像学 股骨头供血动脉栓塞平均 1 个月后行 MRI 检查,发现股骨头坏死信号,再行髋关节 X 线平片和 CT 检查,证实为 ANFH 早期阶段,即 Ficat II 期,符合入选条件动物随机分成对照组(图 3~6)和实验组。

实验组经皮穿刺股骨头内注射 CPC 后 1、2、3 月行股骨头 CT 检查,对照组同期检查(由于对照组 TAE 后 3 个月内,股骨头基本完全坏死塌陷,故只行 2 次检查)。

2.2.1 对照组与治疗组的病理学对比 光镜下观察见 A 组股骨头内骨组织坏死明显,骨细胞核固缩、深染,骨小梁表面的成骨细胞及骨细胞部分消

失,PBL 较同期 B 组多、TBV 较其低,两组对比差异有统计学意义($P < 0.05$)。坏死区血管内血栓形成、部分血管结构破坏,坏死区周围血管结构完整,血管周围可见少量炎细胞浸润。尤其 TAE 后 3 个月,股骨头内可见成片絮状嗜伊红坏死物及死骨形成,PBL 和 TBV 与治疗组相比差异有显著性($P < 0.05$) (图 7)。B 组治疗后 1、2 个月,镜下见股骨头骨坏死组织内嗜碱性的骨水泥均匀致密沉积于骨小梁、骨细胞间,水泥周围骨小梁、骨细胞无断裂、坏死,水泥周围的结构间少量的增生的纤维组织。3 个月时镜下观察,股骨头坏死组织内仍可见嗜碱性的骨水泥,分布均匀而致密,与周围骨质结构间无明显间隙,水泥周围的正常小梁间见较多量的纤维组织和血管增生、血管通畅(图 8)。各组动物光镜检查结果见表 1、2。

表 1 ANFH 治疗组与对照组的 TBV 比较($\bar{x} \pm s, n = 4$)

组别 髓侧	A 组(TAE)		B 组(CPC)		
	1 个月 ^①	2 个月 ^②	1 个月 ^③	2 个月 ^④	3 个月 ^⑤
实验侧	25.75 ± 5.57	18.65 ± 6.12	32.75 ± 8.12	35.17 ± 7.15	38.57 ± 5.27
对照侧	40.38 ± 2.42	36.26 ± 2.35	37.51 ± 8.12	38.36 ± 2.14	40.02 ± 2.83
对比项	②比③	①比③	③比④	③比⑤	①比⑤
<i>t</i>	3.81	3.92	2.51	3.52	4.20
<i>P</i>	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

表 2 治疗组、对照组不同时间的 PBL 比较($\bar{x} \pm s, n = 4$)

时间 TAE 后(月)	空缺陷陷窝数(%)		CPC 后(月)
	A 组	B 组	
1	20 ± 2.5	13 ± 1.5 [▲] _△	1
2	38 ± 1.4	12 ± 17 ^{▲▲} _△	2
3		11 ± 1.2 ^{▲▲▲} _△	3

▲表示 B 组 1、2 及 3 月分别与 A 组 1 月比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.01$; _△表示 B 组 1、2 及 3 个月分别与 A 组 2 个月比较, 3 个时间段比较结果均 $\Delta P < 0.01$

3 讨论

ANFH 发病率高,病程长,致残率高。本病治疗关键时期是在股骨头塌陷之前,若在此期采取有效措施,可防治股骨头塌陷,保存髋关节功能。Ficat II 期是治愈股骨头坏死保留患肢原有股骨头的至关重要的时期,而股骨头内松质骨内形成的骨缺血坏死囊变区,是该期治疗的焦点所在。本动物实验以血管内栓塞成功建立 ANFH 模型,再以经皮骨水泥注射防治早期 ANFH 的股骨头坏死塌陷。下面就骨水泥注射的技术及疗效进行初步探讨。

3.1 经皮穿刺骨水泥注射技术探讨

近年来防治 ANFH 的研究还停留在动物实验

阶段。Kaufer^[2]最早报道以骨水泥治疗 III、IV 期的 ANFH 病例。Mark 等^[3]于 1997 - 2000 年间通过开放复位加骨水泥固定治疗继发于缺血性股骨头骨折,共治疗 21 例患者(22 髓),术后 Harris 评分及临床症状明显改善。施俊武等^[4]则研究了经皮注射磷酸钙骨水泥治疗胸腰椎骨质疏松性骨折。本实验将 2 种方法结合起来,探索 ANFH 治疗的新途径——经皮穿刺股骨头骨水泥注射术。

经皮穿刺骨水泥注射技术路线探讨:①穿刺点的选择:一般在 DSA 透视下选择家猪的股骨大粗隆下为进针点,延着股骨颈长轴方向进针穿向股骨头下,此法穿刺路径最短,且可以避开大的神经、血管,损伤小,成功率高。本组实验动物均一次性穿刺成功。未发生穿刺点大量出血、血肿形成、穿刺造成明显骨折及神经损伤等并发症。②髓内造影:穿刺针到位后必须先行造影,然后才可以注射骨水泥。对比剂的浓度不宜太高,量不宜太多,过高影响后续的注入骨水泥的显影,一般为小于 38%,3 ~ 5 ml。造影的目的主要观察穿刺针位置是否准确,有无髓内大引流静脉显影,有无关节腔与关节周围软



图 1 行 TAE 后 DSA 示股骨头供血动脉(↑)基本不显影

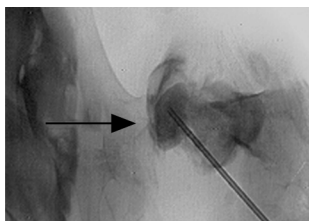


图 2 经皮穿刺注射骨水泥后,骨水泥(↑)在股骨头内弥散均匀,无外渗

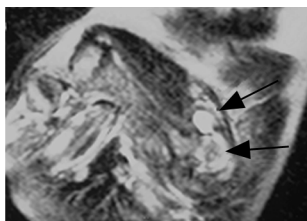


图 3 TAE 后 1 个月,FS T2WI 示股骨头不规则长 T2 坏死信号(—),关节腔长 T2 积液信号(↘)



图 4 CT 示股骨头骨小梁模糊,内见多发小囊状低密度区(↑)



图 5 对照组 TAE 后 2~3 个月,实验侧股骨头坏死塌陷(↑)

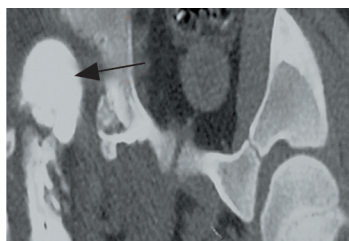


图 6 骨水泥注射后 1~3 个月,高密度骨水泥(↑)在股骨头内均匀沉积,股骨头外形规整无塌陷

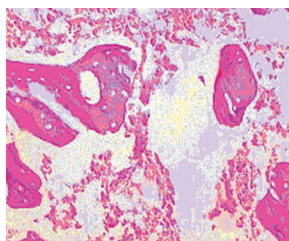


图 7 骨小梁坏死断裂,可见空缺陷窝(A 组 TAE 术后 1 个月) HE × 400

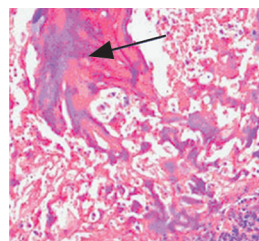


图 8 骨水泥(↑)均匀致密沉积在骨小梁、骨细胞间,水泥周围见炎细胞。(B 组术后 1 个月) HE × 300

组织间隙显影等。否则骨水泥易注入引流静脉,可导致急性肺栓塞,危及动物生命,如注入关节腔可致关节铸型,而注入周围软组织可致软组织损伤及皮下包块。本组实验动物有 5 只造影髓内静脉显影,经调整后 CPC 注射未造成肺栓塞等异位栓塞情况,1 只发生部分骨水泥注入周围软组织,1 只部分骨水泥沉积于股骨颈骨膜增生骨内。

骨水泥用于治疗临床骨折、肿瘤所致的骨质破坏等已多年^[5,6]。早期常用的骨水泥是多聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA),该骨水泥具毒性,有时无法与骨骼融合,而且凝固时温度高达 100℃,可使原来骨骼表面的细胞纤维化而形成空隙,令患者依然感到疼痛。本试验运用的羟基磷灰石骨水泥或磷酸钙骨水泥(CPC)是一种新型的人工骨置换材料^[7],其不仅具有良好的可塑性,而且有良好的生物力学性质:如生物相容性好、可降解性、可吸收性及骨传导性,反应不产热、无毒性、可操作性好及可用于注射等特性。本实验对 ANFH 模型注射 CPC,观察股骨头的影像学及病理学改变,为可能的临床 CPC 治疗 ANFH 提供初步依据。

3.2 经皮穿刺骨水泥注射防治股骨头坏死塌陷的疗效分析

3.2.1 影像学疗效评估 目前影像学检查是 ANFH 诊断及治疗疗效的重要评估方法之一^[8,9],尤其是 MRI 检查。本研究在骨水泥注射后,在对照组与治

疗组的观察过程中,以髋关节 X 线平片和 CT 扫描作为评估手段。

对照组行 TAE 后,不予任何措施干预股骨头的缺血坏死进程,影像结果显示股骨头坏死不断加重直至塌陷。并且所有 A 组实验动物 TAE 后 3 个月股骨头坏死进入 IV 期,即塌陷期;而同期骨水泥治疗组,治疗后 1、2 个月的影像学显示股骨头外缘光整,形态如常,股骨头内可见均匀分布的沉积良好的高密度骨水泥影,密度与密质骨相似,水泥周边骨小梁未见囊变及硬化影等坏死征象。由此可见经皮骨水泥注射组的股骨头形态保持完好,没有发现股骨头坏死关节面塌陷的影像表现。骨水泥注射 3 个月复查示股骨头内水泥影仍然沉积良好。故从影像学角度,我们认为经皮骨水泥注射可以防治 ANFH 模型动物早期股骨头坏死关节面塌陷,并且骨水泥 3 个月内沉积稳定无变化,不会引起新的骨坏死。

3.2.2 病理组织学疗效评估 股骨头病理组织学检查是 ANFH 诊断和疗效评估的最直接、最终的评定依据^[9]。在本项研究中,对照组与治疗组切片中倍及高倍镜下测量计算单位面积的 TBV 和 PBL。并行两组间及组内的比较。

由两组间的 PBL 比较显示:对照组随着时间的延长,股骨头坏死逐渐加重、塌陷,光镜下骨小梁的陷窝内空缺细胞数增多,而实验组经向坏死区及时注射填充骨水泥,骨小梁的空缺陷凹未见增加,反

而缓慢减少;骨水泥周围骨质内血管增生活跃,血管周围炎细胞浸润,随时间延长血管成熟,炎细胞减少。术后不同时间段分别与对照组 TAE 后 1 及 2 个月比较,差异显著。这说明实验组经骨水泥注射后,刺激了骨小梁成骨细胞的活性,增生后空缺骨陷凹数减少,间接证明了骨水泥控制病变发展、修复股骨头坏死灶。在 ANFH 早期可以防治股骨头关节面的塌陷。

总之,经皮注射骨水泥治疗早期股骨头坏死,可以控制坏死发展,刺激成骨细胞活性,增生明显, TBV 增加而 PBL 减少,在随访时间段内(治疗后 3 个月),随着时间的延长,治疗效果似更为明显。能够防治早期 ANFH 关节面塌陷。

ANFH 的治疗是临床上较为棘手的课题,有关其基础研究和治疗方法较多。但传统的制模方法一般比较单一且周期长;现有治疗方法远期疗效均不甚理想。本课题把血管性与非血管性介入结合起来,为 ANFH 模型建立及治疗方法的选择提供了新途径。

[参 考 文 献]

[1] Mont MA, Hungerford DS, Maryland MB. Current concept

review non-traumatic avascular necrosis of the femoral head[J]. J Bone Joint Surg(Am), 1995, 77: 459.

- [2] Kaufer H. Stage femoral head osteonecrosis treated by cementation inflation [M]. Presented at the 63th annual meeting of Orthopaedic Forum Club, Hanover, NH, Dec 13, 1997.
- [3] Mark LW, Scott SK. Open reduction and cementation for femoral head fracture secondary to avascular necrosis: preliminary report [J]. Orthop J Chin, 2001, 8: 559 - 562.
- [4] 施俊武, 池永龙, 郭晓山. 磷酸钙骨水泥注射椎体成形术治疗胸腰椎骨质疏松性骨折[J]. 临床医学, 2005, 25: 36 - 38.
- [5] 何仕诚, 滕皋军. 经皮椎体成形术[J]. 介入放射学杂志, 2001, 10: 56 - 58.
- [6] 孙 钢, 张殿星. 经皮椎体成形术规范化讨论[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 90 - 91.
- [7] Nakano M, Hirano N, Matsuura K, et al. Percutaneous transpedicular with calcium phosphate cement in the treatment of osteoporotic vertebral compression and burst fracture [J]. J Neurosurg(Spine 1), 2002, 97: 287 - 293.
- [8] Khanna AJ, Yoon TR, Mont MA, et al. Femoral head osteonecrosis: detection and grading by using rapid MR imaging protocol [J]. Radiology, 2000, 217: 188 - 192.
- [9] Jaramillo D, Connolly SA, Vajapeyam S, et al. Normal and ischemic epiphysis of the femur: diffusion MR imaging Study in piglets[J]. Radiology, 2003, 227: 825 - 832.

(收稿日期:2006-05-29)