

# 植入型丹参缓释剂治疗股骨头坏死的 实验研究

曹斌 刘永辉 王开友 张守平 赵新刚 俞能宝  
(青岛海慈医院骨科, 山东 青岛 266033)

**【摘要】** 目的 研究丹参缓释剂植入股骨头内治疗股骨头坏死的效果。方法 参照 Rich 等方法, 用马血清、醋酸强的松龙复制家兔股骨头坏死的动物模型, 造模 8 周后实验组(A 组)将丹参缓释剂 40 mg 植入到右侧股骨头内。对照组(B 组)用同样方法植入赋形剂 40 mg。正常对照(C 组)。术后不同时间做 X 线摄片、ECT 扫描、组织学及扫描电镜检查。结果 X 线片示 A 组右侧股骨头骨密度增高, 透光区较小, B 组骨密度减低, 有大小不等透光区; ECT 扫描示 A 组静态放射性分布中等浓聚, 而 B 组静态图像放射性分布呈炸面包圈样改变, 欠均匀; 组织学检查显示 A 组骨空陷窝率、血管数、骨髓腔内脂肪细胞直径较 B 组明显改善 ( $P < 0.01$ ); 扫描电镜检查显示 A 组松质骨结构较规则, 骨陷窝结构完整, 部分骨板断裂, 骨小管可见。B 组结构紊乱不清, 骨板断裂, 骨陷窝少, 骨小管消失。结论 丹参缓释剂植入到坏死的股骨头模型内, 能改善股骨头血供, 促进坏死骨的吸收、修复与重建。为股骨头坏死这种新的治疗方法提供实验依据。

**【关键词】** 股骨头坏死; 组织学; 丹参

**Experimental study of the treatment of the necrosis of the femoral head with implantation of controlled-releasing salvia miltiorrhizae** CAO Bin, LIU Yonghui, WANG Kaiyou, et al. Department of Orthopaedics, Haici Hospital of Qingdao (Shandong Qingdao, 266033, China)

**【Abstract】** **Objective** To study the treatment of the necrosis of the femoral head with implantation of controlled-releasing salvia miltiorrhizae. **Methods** According to Rich's method, the animal model of the necrosis of the femoral head was made. The animals were divided into three groups, the experimental group with implantation of controlled-releasing salvia miltiorrhizae at 8 weeks, the sham control group with 40 mg excipient and the control group. X-ray, ECT scanning, histological examination and SEM were done at different times after the operation. **Results** X-ray showed that bone density of the right side increases and the transparent area is relatively small in the experimental group. While in the sham control group, density reduced and transparent areas with different size were unevenly distributed. ECT scanning showed static radiation distribution of the experimental group moderately concentrating, while the sham control group changed unevenly in all directions. Histological examination showed that the lacuna rate, blood vessels and diameter of the fatty cell in marrow cavity has remarkably improved compared to the sham control group ( $P < 0.01$ ). SEM examination showed that the experimental group has regular spongiest structure, complete bone lacuna structure, partial broken osteone and visible bone canaliculus, while the sham control group has disorderly structure, broken osteone, little bone lacuna and total invisibility of bone canaliculus. **Conclusion** The implantation of controlled release salvia into the necrosis of the femoral head in animal models can improve blood supply of the femoral head, promote absorption of the necrosis bone, repair the femoral head. The experiment provides a basis for treatment of the necrosis of the femoral head.

**【Key words】** Femur head necrosis; Histology; Danshen

本文以作者研制的中药丹参缓释剂, 直接植入股骨头坏死的动物模型, 观察其疗效, 报告如下。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** ①丹参缓释剂: 由天津天力士集团按国际标准提取丹参成分丹参素, 再由中国医学科学院

放射医学研究所按缓释剂工艺制成植入型丹参缓释剂。②马血清:上海生物制品研究所提供。③醋酸强的松龙:上海第九制药厂生产。④新西兰大白兔 24 只:兔龄 4 个月,雄雌不分,体重 2.0~2.5 kg。由青岛实验动物和动物实验中心提供。

**1.2 动物模型制作** 参照 Rich 等方法<sup>[1]</sup>,兔耳缘静脉注射马血清 10 ml/kg 1 次,2 周后再次注射同等剂量马血清;再 2 周后,腹腔注射醋酸强的松龙 45 mg/kg,每天 1 次,连续 3 d。

**1.3 实验分组** ①A 组(造模实验组)。大白兔 8 只,动物造模 8 周后,于右侧臀部脱毛,氯胺酮静脉及腹腔麻醉下,常规消毒、铺无菌巾,手术暴露股骨头颈后,用直径 2 mm 钻头由股骨大粗隆向股骨头方向钻 10 mm 深孔,植入丹参缓释剂 40 mg,分层缝合切口,术后肌肉注射盐酸小诺霉素 20 mg/kg,2 次/d,连续 5 d。②B 组(造模对照组)。大白兔 8 只,动物选择及模型制作与 A 组相同。用同样手术方法于右侧股骨头内植入缓释剂的赋形剂 40 mg。③C 组(正常对照组)。同期饲养 8 只大白兔不造模,不植入药物,取右侧股骨头作各项检查为正常对照组。

**1.4 观察指标**

**1.4.1 X 线摄片** 分别于实验前、注射马血清 8 周后、植入药物后 6 周及 12 周,摄髋关节前后位片,观察股骨头影像学改变。

**1.4.2 ECT 扫描** 分别于植入药物后 2、8 周每组取 3 只实验兔做全身 ECT 扫描。将实验兔麻醉后,俯卧于法国产 Sophera Dsx SPECT 操作台上,耳缘静脉快速注射显像剂<sup>99m</sup>Tc-MDP(<sup>99m</sup>锝-亚甲基二磷酸盐),做动态显像(以 1 帧/2s 的速度,连续采集 29 帧图像)和静态显像(注射显像剂 3 h 后采集图像)。

**1.4.3 组织学观察** 于手术后 12 周处死实验动物,每组 6 只,均取右侧股骨头。用 10% 福尔马林固定标本,乙酸脱钙,常规制作石蜡切片,切片厚度 6~8 μm,HE 染色,光镜观察。观察股骨头骨小梁时,任选 10 个高倍视野,每个视野内计数 50 个骨陷窝,并分别数出空缺骨陷窝数,求出空缺骨陷窝所占的百分数。当观察血管数目和口径时,在软骨下区依次任选 5 个高倍视野,计数血管数目。骨骼脂肪染色按 Jones 方法制作<sup>[2]</sup>,用光镜任选 5 个视野,每视野测量 10 个脂肪细胞直径,求出平均值。

**1.4.4 扫描电镜** 术后 12 周处死动物,每组 2 只,均取右侧股骨头放入 2.5% 戊二醛固定 4 h,磷酸缓冲液(pH 7.2)冲洗 3 次,1% 四氧化锇固定 1 h,磷酸

缓冲液冲洗 3 次。梯度乙醇顺序脱水,用乙酸异戊酯逐级替换样品中的乙醇,临界点干燥,喷金镀膜。用 JEOL JSM-840 扫描电镜观察。

**2 结果**

**2.1 X 线检查** 实验前 X 线片,各组股骨头大小及形态正常,骨密度均匀一致。造模 8 周后 X 线片,A 组和 B 组股骨头形态正常,但股骨头内骨密度局限性减低,有大小不等的透亮区。植入药物后 6、12 周 X 线片见 A 组右侧股骨头内的骨密度增高,透亮区有所缩小;B 组双侧股骨头内骨密度进一步减低,透亮区明显增大,骨质疏松,骨小梁模糊;C 组同实验前。

**2.2 ECT 扫描** C 组动态与静态图像示股骨头的放射性分布对称、均匀。植入药物后 2、8 周,A 组右侧动态像股骨头放射性分布较对侧明显浓聚,静态像放射性分布中度浓聚;B 组双侧股骨头动态图像放射性分布稀疏,静态图像明显浓聚,呈炸面包圈样改变。

**2.3 组织学检查** C 组骨小梁呈条片状,相互连接呈多孔隙网架结构,网孔中充满骨髓,骨小梁内骨细胞大小较一致,分布均匀。A 组骨小梁部分碎裂,排列相对较整齐,骨小梁内空缺的骨陷窝较 B 组少( $P < 0.01$ ),但较 C 组多( $P < 0.05$ );骨小梁表面可见成骨细胞单排排列,周围有新生骨形成等修复的表现;髓腔内血细胞增多,脂肪细胞较 B 组少,有明显的毛细血管及间质细胞增生。B 组右侧股骨头内骨组织呈明显的坏死征象,表现为骨小梁变细、断裂、小梁间距增大,可见坏死的骨小梁,骨细胞数减少,骨细胞核固缩、深染,空缺的骨陷窝数较多;部分区域纤维化、结构紊乱不整;髓腔内脂肪细胞直径增大数量增多,血管数量较少(表 1)。

表 1 各组光镜检查结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	空陷窝率(%)	血管数	骨髓腔内脂肪细胞(μm)
A 组	6	20.2±1.8 <sup>△*</sup>	8.9±2.0 <sup>*</sup>	42.0±3.1 <sup>△*</sup>
B 组	6	37.1±3.9 <sup>△△</sup>	5.7±1.3 <sup>△△</sup>	56.0±4.0 <sup>△△</sup>
C 组	6	14.6±1.6	9.4±1.9	36.0±2.3

注:A 组、B 组与 C 组比较:△ $P < 0.05$  △△ $P < 0.01$ ;A 组与 B 组比较:※ $P < 0.01$

**2.4 扫描电镜检查** C 组股骨头松质骨结构规整,骨板厚薄一致,胞隙大小一致,骨陷窝丰富,大小较一致,陷窝表面骨质光滑,骨小管清晰可见,饱满而完整。A 组骨板结构较规整,绝大部分骨板连续,部分骨板变薄,少数有断裂,骨陷窝较多结构尚完整,

陷窝表面略有粗糙,骨小管可见,部分仍较饱满。B 组骨板断裂塌陷,髓腔间隙大小形态极不规则,骨板明显变薄表面粗糙,骨陷窝很少,形状极不完整,骨质疏松,骨小管消失。此外, A 组关节软骨板较完整,而 B 组关节软骨板有破坏。

### 3 讨论

目前中药治疗股骨头坏死有生脉成骨胶囊<sup>[3]</sup>、化痰活骨汤<sup>[4]</sup>、丹参<sup>[5]</sup>、复元散等<sup>[6]</sup>,西药左旋多巴<sup>[7]</sup>,通过实验均有不同程度的改善股骨头血供、促进坏死骨修复的作用。但由于股骨头坏死后,其供血较差,全身用药后随血流到达股骨头局部的药物量较小,因而其疗效受到影响。作者<sup>[8]</sup>将丹参提取出主要成分丹参素,再经特殊工艺加工成缓释剂型,通过动物实验,药代动力学研究证实该剂型能缓慢释放出有效浓度的药物达 30 d 左右。本实验将丹参缓释剂植入到标准股骨头坏死动物模型股骨头内,通过 X 线片、ECT 扫描、光镜及扫描电镜等检查,结果证明药物缓慢释放持续作用于局部,能改善股骨

头血供,促进坏死骨吸收,促进骨修复与重建,可以达到活血化瘀促进骨修复之目的。

本实验为股骨头坏死新的治疗方法提供了实验依据。

### 参考文献

- 1 杨万石,王坤正,王奎生,等. 激素诱发骨坏死的免疫组织化学研究. 中国骨伤,1999,12(2):14-17.
- 2 马在山. 马氏中医治疗股骨头坏死. 北京:人民卫生出版社,1994. 116-121.
- 3 袁浩,方斌,何伟,等. 生脉成骨胶囊治疗激素性骨坏死的实验研究. 中医正骨,1999,11(8):3-4.
- 4 沈冯君,刘日光,沈骏,等. 化痰活骨汤治疗股骨头缺血坏死的实验研究. 中国骨伤,2000,13(3):149-150.
- 5 童培建,肖鲁伟,高根德. 丹参治疗激素性股骨头无菌性坏死的实验研究. 浙江医学,1997,19(2):73-75.
- 6 洪加源,许书亮,阮景焯. 复元散对激素股骨头坏死微循环影响的实验研究. 中国骨伤,2001,14(1):27-28.
- 7 吕智,刘小丽,董天华,等. 左旋多巴对兔股骨头坏死模型实验修复过程的影响. 中华骨科杂志,1999,19(6):370-373.
- 8 曹斌,刘永辉,王开友,等. 植入型丹参缓释剂的研制与药代动力学研究. 中国骨伤,2002,15(7):413-414.

(收稿:2002-01-21 修回:2002-07-02 编辑:连智华)

## · 病例报告 ·

# 人工双髋关节假体同时折断再次手术 1 例

## Re-operation for simultaneous fractures of bilateral hip joints with artificial prostheses: A report of 1 case

丁喜山 傅大成 石爱国 王金娥  
DING Xishan, FU Dacheng, SHI Aiguo, WANG Jin'e

【关键词】 髋假体; 骨折 【Key words】 Hip prosthesis; Fractures

患者,男,54岁,自幼患小儿麻痹症,于1983年行双髋关节置换术,术后效果良好,行走仍跛行(因右股四头肌力Ⅲ级)。于2000年8月来我院,自诉行走时双髋部疼痛,X线摄片发现双侧假体柄全部折断。入院后首先按骨盆平片预先制作人工假体,假体柄长度占股骨干全长的1/3,留术中备用。假体去除:切开显露髋关节后,将髋关节致脱位,正常取出原假体近端,折断部分在C形臂X线下定位后,在相应部位行股骨开窗,将折断部分取出。髓臼按常规取出。假体安装:将髓臼磨出新鲜创面后,用骨水泥固定髓臼,股骨髓腔予以适当扩大。同样用骨水泥固定,股骨小粗隆及开窗处用自体髂骨植骨,负压引流。术后切口Ⅰ期愈合,5周后离床负重。复查X线片,人工假体位置良好,随访2年,患者除跛行(因先天小儿麻痹)外,行走时无疼痛,髋关节活动如常。

### 讨论

髋关节置换人工假体折断并不少见,但双侧同时折断的现象临床为数不多。分析该患者同时折断假体有两种可能:其一,患者先天性跛行(小儿麻痹症所致),走路时左右摇摆,加速假体劳损,以致过早折断;其二,假体年代过早,材质亦有关系。假体折断后重新安装时,假体柄要有足够长度,至少超过折断之假体远端的1/2以上,这样才能避免力臂过短,造成远端剪力过大,假体过早疲劳折断。二次行人工关节置换术,最易出现假体松动及下沉现象,骨水泥假体置换初期即获得稳定性,可使患者早期下床活动。二次手术使用骨水泥虽然获得了早期稳定,但从远期效果亦需植骨。所植骨部位应在股骨小粗隆上及开窗部位,如有条件可用骨库骨植骨,无条件者可行自体骨移植。

(收稿:2002-11-04 编辑:王宏)