

gain. J Trauma, 1995, 38: 94.

- 17 Flora JD. A method for comparing survival of burn patients to a standard survival curve. J Trauma, 1978, 10: 701.
- 18 Cottingham EM, Shufflbarger CM, Townsend R. The power of the Z statistic: Implications for trauma research and quality assurance review. J Trauma, 1989, 29: 1500.
- 19 Hannau EL, Mendoloff J, Farell LS, et al. Validation of TRISS and ASCOT using a non-MTOS trauma registry. J Trauma, 1995, 38: 83.

- 20 Norwood S, Myers MB. Outcomes following injury in a predominantly rural-population based trauma center. Arch Surg, 1994, 129: 800.
- 21 Millham FH, Malone M, Binsfield J, et al. Predictive accuracy of the TRISS survival statistic is improved by a modification that includes admission pH. Arch Surg, 1995, 130: 307.

(收稿:1996-03-15 修回:1996-11-02)

(本文编辑:付培容)

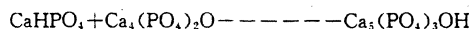
羟基磷灰石水泥人造骨的研究进展

王文波 陈统一 陈中伟

羟基磷灰石水泥(hydroxyapatite cement, HAC),亦称磷酸钙水泥(calcium phosphate cement, CPC),是由 Brown 和 Chow 于 1985 年研制出来的快速凝固型、非陶瓷型羟基磷灰石(HAC)类人造骨材料,它克服了 HA 陶瓷烧结成形、修整困难的缺点,具有调和成形、塑形容易等优点。目前,HAC 已从动物实验过渡到了临床试用。笔者就 HAC 这 10 年来的研究进展综述如下。

一、HAC 的制备及理化特点

HAC 由磷酸钙粉末和固化液两部分组成,使用时将二者按一定比例调和,调和物呈膏体状,用于骨缺损的填充,并能很容易地根据缺损处的解剖形状要求进行塑形;填入的 HAC 膏体在体内条件下发生固化反应,于 4 小时后自然转变成含微孔的 HA 晶体。HAC 的粉末部分主要为磷酸四钙(TTCP)和无水磷酸氢钙(DCPA),或含 2 个结晶水的磷酸氢钙(DCPD),此外还有少量的 HA 晶种(seed crystals)和氟化钙。固化液为双蒸水或稀磷酸,也可使用甘油^[1]。水不参与 HAC 的固化反应,只起载体(vehicle)作用。反应物先溶解在水中,生成 HA 后再从水中沉淀出来。HAC 的固化反应(setting reaction)可表示为:



粉末与液体调和的比例为重量(g):体积(ml)为 3~4:1^[2]。HAC 正常固化的条件要求是 37℃ 和 90%~100%湿度(生理条件)。在此条件下,HAC 的凝固时间大约是 5~15 分钟(注:凝固不同于固化反应完成)。

Fukase 等^[3]用 X 射线衍射分析(XRD)观察了 HAC 固化过程中不同时间内反应进行的程度和 HAC 强度的关系,发现 HAC 固化反应遵循 0 级反应动力学原则(zero-order reaction kinetics)。在反应的前 4 小时内,TTCP 转化程度和 HAC 强度均呈直线上升(斜率分别为 0.98 和 0.94),并且二者之间具有高度的相关性($r=0.98$)。反应至 4 小时,TTCP 已绝大部分转化为 HA,此时 HAC 达到最大强度 36.7MPa。24 小时的强度与 4 小时的差不多。为 36.0MPa。电镜下,HAC 固化体主要由短棒状(rod-like)晶体(直径 0.05μm)及少量扁平状晶体构成^[4]。

HAC 固化体抗压强度为 30~50MPa,它与反应物中的添加成份或制备方法等许多因素有关。Fukase 实验中制备的 HAC,体积密度为 2.3,有效孔径为 2~5μm,孔隙率为 45%^[5]。

二、HAC 的生物学安全性试验

Gruniger 等^[6]进行了 HAC 的生物学安全性试验。其中,体外试验包括溶血试验、鼠急性毒性试验、小鼠纤维母细胞克隆效率试验(mouse fibroblast cloning efficiency)及 Ames 试验;体内实验包括豚鼠皮下植入、大鼠胫骨内植入。结果显示,HAC 对离体细胞无毒性或致突变作用,组织学上未见动物体不良的组织细胞反应。7 周后,植入的 HAC 未见吸收,但却被紧紧地固定于骨洞内。

三、HAC 用于牙科治疗的实验研究

HAC 最初是作为牙科水门汀(cement)材料开发出来的,因而早期实验是用 HAC 进行牙根管治疗。Krell 等^[8]首先观察了用 CPC 作粘固剂、马来乳胶(gutta-percha, GP)作核体充填的离体去冠的牙根管,7 周后见所有标本根尖孔均被封闭,牙本质小管亦被完全或部分覆盖。在随后的实验中,Krell 等^[7]发现,CPC+GP 充填的根管能较好地防止美蓝染料从根尖孔漏入。

Chohayeb 等^[9]单独用 CPC 充填犬拔髓后扩大的根管,62 天后磨片示 CPC 与牙髓腔均匀紧密地适应;根尖周围区域仅见到局限性炎症反应。Sugawara 等^[1]则证实单独使用的 CPC 具有很好的封闭根孔能力,能有效地阻止 poly-R (Polymeric-R)染料的穿入。

Yoshimine 等^[9]用 CPC 作为盖髓剂,并与氢氧化钙水门汀比较,发现氢氧化钙可引起水门汀下方牙髓组织坏死,而使用 CPC 者未见组织坏死,同时还发现 CPC 可引导形成新的牙骨质桥(dentine bridge)。

此外,Hong 等^[10]证实,充填根管时,由根孔漏出的 CPC 只引起轻微的炎症反应,CPC 与周围新生骨形成很好的骨性结合。Lu 等^[11]用 CPC 填补了猴牙骨质缺损,2 个月后发现缺损处完全修复,形成一个由骨样组织包裹 CPC 的新的牙骨质层,并且见到与功能相适应的胶原纤维束由粘膜突入(projecting)这层新的牙骨质层内,而形成新的附着。

四、HAC 修复骨缺损的实验研究

由于 HAC 克服了 HA 陶瓷的缺点,具有使用方便、塑形准确的优点,因此从 90 年代开始,HAC 研究的重点转向作为人造骨材料,用于颅面部非负重区骨缺损的修复。Friedman 等^[12]用 HAC 重建了猫单侧额窦缺损(对侧作对照),术后填充处一直保持重建后正常的外观,无粘膜囊肿形成或植入物感染、脱出。12 个月时,30% 的重建部位由海绵状新骨长入,替代;18 个月时,新骨长入达 63%。从组织学变化看,HAC 替代过程是它的降解伴随传导成骨的综合作用的结果。作者认为,残留的 HAC,结局无论怎样,是不会影响最终的效果的,并认为 HAC 符合理想的异质植入材料的所有标准。

Costantino 等^[13]将圆盘状 HAC 分别植入到猫头皮软组织内及骨膜下,证实 HAC 是良好的骨传导物,但无诱导成骨作用,植入软组织后它逐渐被吸收,未见新骨形成,随后该作者^[14]将自体骨加入到 HAC 中(各占 50% 的重量),修复猫颅骨缺损,结果未观察到自体骨有加速新骨长入的作用。Shindo 等^[15]将 HAC 放入胶原膜管内,然后植入到犬眶上缘缺损处。术后发现 HA 周围形成完整的纤维包膜,HAC 通过这层包膜与骨形成纤维连接,未见 HAC 降解。

此外,Ishikawa 等^[16]描述了置于模拟人体血浆中 HAC 的变化,20 周后经扫描电镜观察,发现 HAC 表面形成一致密沉淀层,傅里叶衍射分析和 XRD 证实这层沉淀物为 B-型羟基磷灰石碳酸盐(B-type carbonate hydroxyapatite),这正是近年来发现的骨和牙骨质中无机成份的真正形式。

五、HAC 的临床试用

美国食品与药物管理局(FDA)于 1991 年批准在三个外科中心进行 HAC 临床试用(IDE),修复颅骨缺损^[17]。迄今报道的病例数已逾 100 例,应用范围包括颅骨成形、额窦填充、乳突腔填充,以及桥小脑角和复杂的颅中凹缺损修复。术后均未见毒性反应或血钙磷水平变化。从术后系列 X 线片及三维 CT 扫描结果分析,填入的 HAC 能与颅骨形成直接的骨性结合,满意地恢复颅骨结构的完整性(integrity)和颅骨外形(contour)。

Kamerer 等^[18]和 Kveton 等^[19]先后报告 10 例和 15 例用 HAC 填塞治疗或预防颅内肿瘤切除后因颅骨缺损所致的脑脊液(CSF)漏,后者随访时间超过 2 年。通常,由颞部入路施行岩尖部和桥小脑角处手术后,常因外侧颅底骨和颞骨缺损、硬膜无法紧密缝合而发生术后顽固性 CSF 耳漏。虽采用脂肪移植后 CSF 漏发生明显减少,但仍有一定的发生率;同时,随着移植脂肪的吸收,修复的部位不可避免地会逐渐塌陷。而改用 HAC 填塞上述缺损,不但可以恢复颅骨结构的完整性,更能进一步阻止 CSF 漏发生。

HAC 填充效果在很大程度上依赖于填充部位和填充技术,Kveton 认为缺损部位越表浅,缺损处骨质越厚,效果越好。在他的那组病例中,用于颞骨、乳突腔、外侧颅底骨缺损修复的 HAC,均取得满意效果;而用于枕骨下缺损修复的 8 例中,有 3 例在术后很短时间即被完全吸收,有 3 例可见部分吸收。枕骨下(suboccipital)部位不同于颞骨等部位的颅骨,它位于颅底,

骨质薄,位置深,外层肌肉组织多,相对独立(dependent),手术进入时需切断较多肌肉,因而易导致术后血肿形成;血肿或渗液积聚将影响 HAC 固化,使之碎裂成粉末而很快被吸收。术后 CT 也证实,在 HAC 吸收部位均存在不同程度血肿。HAC 填充技术要点是填充前应较好地止血,填入后宜在术中固化 20~30 分钟再闭合切口,术后应放置(负压)引流;治疗 CSF 漏时,术后 12 小时内应行腰部引流。随着临床试用的深入和经验的积累,相信 HAC 可能会成为颅面部骨缺损修复的理想材料。

参 考 文 献

- 1 Sugawara A, Chow LC, Takagi S, et al. In vivo evaluation of the sealing ability of a calcium phosphate cement when used as a root canal sealer-filler. *J Endodont*, 1990, 16 : 162.
- 2 Fukase Y, Taka GIS. Setting reactions and compressive strength of calcium phosphate cement. *J Dent Res*, 1988, 68 : 398.
- 3 Fukase Y, Eanes ED, Takagi S, et al. Setting reactions and compressive strengths of calcium phosphate cements. *J Dent Res*, 1990, 69 : 1852.
- 4 Chow LC, Takagi S, Sugawara A, et al. X-ray diffraction and electron microscopic characterization of calcium phosphate cement setting reactions. *J Dent Res*, 1987, 66 : 190.
- 5 Gruniger SE, Siew C, Chow L, et al. Evaluation of the biocompatibility of a new calcium phosphate setting cement. *J Dent Res*, 1984, 63 : 200.
- 6 Krell KF, Wefel JS. A calcium phosphate cement root canal sealer-scanning electron microscopic analysis. *J Endodont*, 1984, 10 : 571.
- 7 Krell KF, Madison S. Comparison of apical leakage in teeth obturated with calcium phosphate cement or Grossman's cement using lateral condensation. *J Endodont*, 1985, 11 : 336.
- 8 Chohayeb AA, Chow LC, Tosaknis PJ. Evaluation of calcium phosphate as a root canal sealer-filler material. *J Endodont*, 1987, 13 : 384.
- 9 Yoshimine Y, Maeda K. Histologic evaluation of tetracalcium phosphate-based cement as a direct pulp-capping agent. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1995, 79 : 351.
- 10 Hong YC, Wang JT, Hong CY. The periapical tissue reactions to a calcium phosphate cement in the teeth of monkeys. *J Biomed Mater Res*, 1991, 25 : 485.
- 11 Lu JH, Siew C, Robinson PJ. New attachment following the use of a novel calcium phosphate system. *J Dent Res*, 1988, 67 : 352.
- 12 Friedman CD, Costantino PD, Jones K, et al. Hydroxyapatite cement I: obliteration and reconstruction of the cat frontal sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991, 117 : 385.
- 13 Costantino PD, Friedman CD, Jones K, et al. Hydroxyapatite cement I: Basic chemistry and histologic properties. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991, 117 : 379.
- 14 Costantino PD, Friedman CD, Jones K, et al. Experimental hydroxyapatite cement cranioplasty. *Plast Reconstr Surg*, 1992, 90 : 174.

- 15 Shindo ML, Costantino PD, Friedman CD, et al. Facial skeletal augmentation using hydroxyapatite cement. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1993, 119: 185.
- 16 Ishikawa DB, Takage S, Chow LC, et al. Behavior of a calcium phosphate cement in simulated blood plasma in vitro. Dent Mater, 1994, 10: 26.
- 17 Constantino PD, Friedman CD. Synthetic bone graft substitutes. Otolaryngol Clin North Am, 1994, 27: 1037.

- 18 Kamerer DB, Hirsh BE, Synderman CH, et al. Hydroxyapatite cement: A new method for achieving watertight closure in transtemporal surgery. Am J Otol, 1994, 15: 47.
- 19 Kveton JF, Friedman CD, Costantino PD. Indications for hydroxyapatite cement reconstruction in lateral skull base surgery. Am J Otol, 1995, 16: 465.

(收稿:1996-05-14 修回:1996-10-03)

(本文编辑:向 勇)

妊娠与创伤

李 力 朱锡光

创伤是非孕妇女死亡的主要原因之一。有 20% 的死亡者与创伤有关,而 35 岁以下的中青年死亡者中创伤占死亡原因的首位^[1]。创伤也威胁着孕妇的健康,随着户外活动的增多,孕妇意外伤害的发生率也在不断增加,有 6%~7% 的孕妇遭受创伤,

十分有利,但同时又增加创伤后 DIC 发生的危险性。在骨盆骨折或下肢骨折致下肢活动受限时,易造成血管栓塞,故在其治疗中应予以足够的重视。妊娠晚期呈生理性白细胞增多,常可影响对创伤感染的诊断。

伤,其中严重创伤占 8%,而死亡率高达 4%^[2]。笔者对妊娠期创伤的研究进展作一综述,以期能加深对孕妇创伤的认识,提高救治水平。

一、妊娠期母体变化

受孕后的母体,为适应胎儿生长、发育的需要,全身和局部发生一系列生理变化,并持续整个孕期。

孕妇自受孕后 4~6 周开始心输出量已有所增加,并逐渐达到 600~700ml/min,持续至分娩时。在孕 32~34 周时,其血容量约高于正常未孕妇女 40%。因此,在急性失血 10%~20% 或慢性失血 30%~35% 时^[3],孕妇仍能维持稳定的生命征及足够的循环量和灌流量。故在孕妇创伤初期,尽管生命征正常,仍可能有大量失血。

妊娠期子宫的血流量成倍增加,子宫胎盘的血流对胎儿的生长和存活是非常重要的,良好的宫内环境,使胎儿能正常发育。实验绵羊妊娠晚期子宫血流量由正常心输出量的 2% 增加到 20%~30%。人类妊娠晚期子宫血流量从非妊娠时 60ml/min 增加到妊娠晚期的 600ml/min。实验表明^[4],逐步失血引起的母体低血压与子宫血流的减少几乎呈线性相关。Greiss^[5]发现,当母体血容量减少 30%~35%,此时平均动脉压的改变虽甚微小,但子宫血流却已减少 10%~20%。因此,在失血性休克的代偿期,尽管母体血压仍可维持正常,但胎儿可能已有缺氧存在。

妊娠期内分泌状态和解剖学的改变引起肺部生理上的明显变化^[6],功能残气量减少,潮气量增加;妊娠早期,黄体酮的中枢兴奋作用使通气量增加,相对于未孕而言,妊娠末期可增加约 50%;由于过度通气,常引起 PaCO₂ 下降到 4.00~

早孕后期,增大的子宫逐渐由盆腔升入腹腔。在妊娠中晚期,子宫壁变薄,加之紧贴腹壁,故有时仅轻微的腹部钝伤或碰撞挤压即可致妊娠子宫破裂^[7]。孕妇腹壁变得松弛,弹性差,一方面其保护作用减弱而易遭外伤,另一方面常可掩盖那些能提示腹腔脏器损伤的腹膜刺激征^[8]。

二、创伤对妊娠的影响

骨盆骨折是妊娠期创伤中最严重而常见的骨折。虽骨折本身系非致命伤,但常合并有严重的失血和产科并发症,可危及孕妇及胎儿的生命。在正常盆腔静脉压的情况下,有作者报告腹膜后间隙可达 4 000ml^[9]。由于妊娠期骨盆区域的血管分布增加,且静脉压增高,故骨盆骨折后,在骨折附近的腹膜后出血往往形成巨大血肿,导致失血性休克,甚至母亲及胎儿死亡。Elliot^[10]报告一组孕期严重创伤病历,死于难控制性失血者 8 例,其中 5 例出血发生在腹膜后间隙。骨盆骨折移位造成的骨产道畸形,常常影响正常的阴道分娩,因骨产道畸形需剖宫产者约占 5%~10%。也有因骨盆骨折致子宫破裂、胎盘剥离、胎儿颅骨骨折的报道^[11]。

腹部创伤所致脏器及血管损伤、子宫破裂出血,以及骨盆骨折所致的腹膜后血肿等,均可导致失血性休克。孕妇有失血性休克时,其胎儿死亡率高达 80%,因此,胎儿生存的关键,就是成功地救治母亲^[12]。

创伤性胎盘早剥的发生率为 2.4%~5.9%^[13,14]。有作者报告 12 例创伤后胎盘早剥的患者,其中 11 例孕妇有危及生命的创伤,4 例死亡。余 8 例均在创伤后 2 天分娩,仅 2 例婴儿活产,其中 1 例死于呼吸窘迫综合征。Williams 等^[15]分析 84 例创伤孕妇,其最严重的并发症为胎盘早剥,其中 1 例合并子宫破