

基础研究

椎体成形术后心肺功能变化的实验研究

张 亮, 陈统一, 陈中伟

(复旦大学附属中山医院骨科 200032 上海市)

【摘要】目的:通过向犬椎体灌注自固化磷酸钙骨水泥(autosetting calcium phosphate cement, ACPC)或聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥(polymethylmethacrylate, PMMA)观察椎体成形术后犬血液动力学和血气变化以及肺栓塞情况。**方法:**选用 15 只成年健康犬, 分成 3 组, 插管全麻, 经侧前方腹膜后入路暴露 L2 椎体, 经椎体侧方钻孔。一组不灌注骨水泥, 其余两组分别将 1ml ACPC 或 PMMA 注入椎体, 记录术前和术后 0.5、15、30、60 和 120min 时各组犬的心率、股动脉血压和血气分析值; 然后处死犬, 取肺组织标本进行光镜和电镜检查观察肺栓塞情况。**结果:**单纯钻孔和灌注 ACPC 对犬的心率和血压没有明显的影响, 灌注 PMMA 没有明显改变犬的基础心率, 但引起了显著性的低血压反应。3 组椎体成形术后血气分析值与术前比较皆无明显变化。肺组织光镜和电镜检查证实灌注 ACPC 和 PMMA 都可见到小血管内有脂肪小球, 但未发现肺组织有明显病理变化。**结论:**选择 ACPC 作为椎体成形术的灌注材料可以避免应用 PMMA 的低血压反应, 但仍有脂肪栓塞的危险。

【关键词】椎体成形术; 磷酸钙骨水泥; 聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥; 脂肪栓塞; 低血压

中图分类号: R687.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-406X(2007)-11-0855-04

An experimental study of cardiopulmonary function change after vertebroplasty/ZHANG Liang, CHEN Tongyi, CHEN Zhongwei/Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2007, 17(11): 855-858

【Abstract】 Objective: To investigate the changes of hemodynamics, blood gas and pulmonary fat embolism in dogs after vertebroplasty injection of autosetting calcium phosphate cement (ACPC) or polymethylmethacrylate (PMMA). **Method:** Fifteen healthy adult dogs were divided into three groups. The second lumbar vertebra of each dog was exposed through anterior retroperitoneal approach and one hole was drilled from lateral direction. 1ml ACPC or 1ml PMMA were injected into vertebrae body in two groups respectively and no cement in the other group. Heart rate, femoral arterial pressure and blood gas values were recorded before operation, and 0.5min, 15min, 30min, 60min and 120min after operation respectively. The lung specimens were subjected to postmortem histological evaluation by optical and electron microscopy. **Result:** Neither injection of cement nor ACPC had effect on heart rate or blood pressure. Injection of PMMA didn't change heart rate but brought about fall in arterial pressure. Blood gas values didn't change significantly in either group. Histological examination found fat globules in pulmonary vessels after vertebroplasty, but no significant pathological changes were noted. **Conclusion:** As for a type of injectable material in vertebroplasty, ACPC can avoid hypotension, but yet has the potential risk of fat embolism.

【Key words】 Vertebroplasty; Calcium phosphate cement; Polymethylmethacrylate; Fat embolism; Hypotension

【Author's address】 Department of Orthopaedics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China

近年来, 椎体成形术在国内外得到了广泛应用, 保守治疗无效的骨质疏松性椎体压缩骨折为其主要的适应证。从大量的临床实践中, 学者们观察到一些与聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥 (polymethylmethacrylate, PMMA) 渗漏相关的并发症, 如

低血压反应和肺栓塞等。尽管文献报道肺栓塞的发生率在 1% 以下^[1], 但有时它产生的后果极其严重^[2]。Aebli 等的动物实验也证实肺血管中有脂肪小球和骨髓细胞^[3,4]。鉴于 PMMA 骨水泥有诸多安全性方面的问题, 不少国内外学者开始尝试以磷酸钙类骨水泥来替代 PMMA 灌注椎体, 希望减少并发症并重建骨小梁。本实验通过观察自固化磷酸钙骨水泥 (autosetting calcium phosphate ce-

第一作者简介: 男 (1977-), 主治医师, 医学博士, 研究方向: 脊柱外科

电话: (021) 64641910 E-mail: tacetzhang@yahoo.com.cn

ment, ACPC) 和 PMMA 注入犬椎体后血液动力学和血气分析指标变化及肺栓塞情况来评价其安全性。

1 材料和方法

1.1 动物模型及分组

选用杂种成年健康犬 15 只, 雌雄不限, 平均体重 18.6kg。犬经速眠新复合麻醉剂肌注麻醉(0.08~0.12ml/kg)后, 气管插管, 呼吸机(Newport NMI, Tokiba)支持。先取仰卧位, 于右后肢股动脉插管, 导管固定后经换能器连接四导联生理监护仪(VSM 4 型)。在左右前肢及左胸安放心电图电极, 并连接四导联生理监护仪。左后肢静脉滴注 5% 葡萄糖氯化钠注射液维持。然后取右侧卧位, 右腰下垫枕, 常规消毒铺巾。选择侧前方经腹膜后手术入路, 沿左侧第 13 肋从腰背肌外缘到腹直肌外缘作斜行切口长约 10cm, 逐层切开, 钝性分离并将腹膜向前翻转, 进入腹膜后间隙。牵开腹主动脉, 必要时结扎腰动脉。暴露腰椎椎体侧前方, 解剖定位 L2 椎体。钝性剥开腰大肌, 充分显露椎体和相邻椎间盘侧方。在离终板 0.5cm 处行椎体侧方钻孔, 用手摇钻钻一直径为 3.5mm、深约 1cm 的骨洞。将犬分成 3 组, 每组 5 只。一组椎体钻孔后用凝胶海绵填塞作空白对照, 另两组椎体钻孔后灌注 ACPC(注射型, 上海瑞邦生物材料有限公司)或 PMMA(Simplex P, Zimmer 公司)。将骨水泥固相和液相混合、搅拌, 置入 10ml 注射器中, 分别将剂量为 1ml 的 ACPC 或 PMMA 注入到犬的椎体内。

1.2 观察指标

1.2.1 心肺功能指标 分别在初始(椎体钻孔前)、术后 0.5、15、30、60 和 120min 记录生理监护仪上的心率(heart rate, HR)和平均动脉压(mean arterial blood pressure, MABP)值, 并在各个时间点抽取股动脉血行血气分析, 记录相关数据。观察 2h 后应用急性失血法经右后肢股动脉放血处死动物。

1.2.2 肺组织光镜观察 动物处死后从 7 个肺叶上各取 1 块标本, 修整成 1×0.8×0.5cm 大小组织块, 置于 1.5×1.5cm 敞口塑料盒中, 浇灌 OCT 包埋剂(Tissue-Tek 4583, Sakura, 中国医药集团上海化学试剂公司)包埋, 用干冰-丙酮法进行组织固定。然后置于恒温冷冻切片機(Leica CM

1850)中切片。切片贴于载玻片后, 统一编号。每个组织块选 10 张切片进行染色。切片染色时先行苏丹Ⅲ染色, 观察肺组织脂肪栓塞情况。染色阳性呈橙红或鲜红色, 提示有脂滴存在。再行苏木精-伊红(HE)染色, 观察肺组织病理变化。

1.2.3 电镜观察 动物处死后即刻取 1 份肺组织标本, 切成 8 个 0.5~1mm³ 小块用戊二醛-锇酸双固定, 经脱水、包埋、超薄切片和重金属电子染色后置于透射电镜(Philips CM120)下观察。

1.3 统计处理

实验所得数据用统计分析软件 SPSS 10.0 中方差分析法(Two-way ANOVA)来处理, 如有显著性差异再用 Post Hoc LSD 法来统计, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 血流动力学变化

见表 1。各组犬术后与初始心率的差异无统计意义($P > 0.05$)。空白对照组及 ACPC 组各时间点的 MABP 与初始的差异无统计意义($P > 0.05$), 而 PMMA 组椎体成形术后 0.5min MABP 明显下降, 与初始血压比较差异有统计意义($P < 0.05$)。短时间内 MABP 逐渐有所恢复, 但在术后 120min MABP 与初始相比差别仍有统计意义($P < 0.05$)。

2.2 血气分析变化

见表 2。各组手术前后血气分析各项指标如动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、pH、碳酸氢根(HCO_3^-)、碱剩余(BE)和标准碳酸氢盐浓度(SBC)皆无明显变化($P > 0.05$)。

2.3 光镜检查

空白对照组肺组织标本冰冻切片苏丹Ⅲ染色未见阳性表现(图 1, 后插页 I), ACPC 组和 PMMA 组椎体成形术后均发现犬肺血管内有染成红色的脂肪小球, 少量散在分布(图 2、3, 后插页 I)。3 组肺组织 HE 染色均未发现明显病理变化。

2.4 电镜检查

ACPC 组和 PMMA 组术后肺组织标本电镜观察发现血管中皆存在脂肪小球, 呈空泡样, 同时发现肺泡上皮细胞内有吞噬的脂肪小球(图 4、5, 后插页 I), 肺血管内皮和肺泡上皮细胞等都没有发现明显的病理性变化。空白对照组则未见阳性发现(图 6, 后插页 I)。

表 1 各组椎体成形术前、术后不同时间点心率和平均动脉压变化情况

($\bar{x} \pm s$)

		n	术前	术后				
				0.5min	15min	30min	60min	120min
心率 (次/min)	对照组	5	145±67	140±67	129±90	141±71	137±72	131±74
	ACPC组	5	137±73	123±62	124±58	126±66	127±68	129±70
	PMMA组	5	106±58	107±61	104±64	109±73	109±80	108±81
平均动脉压 (mmHg)	对照组	5	109±46	111±47	109±64	118±50	116±50	115±47
	ACPC组	5	104±45	103±45	103±40	100±43	101±44	100±57
	PMMA组	5	116±10	101±7 ^①	107±14	109±12	106±10	101±16 ^②

注:与同组术前比较① $P=0.017$, ② $P=0.021$

表 2 各组椎体成形术前和术后不同时间点血气分析指标变化情况

($\bar{x} \pm s$)

		n	术前	术后				
				0.5min	15min	30min	60min	120min
PaO ₂ (mmHg)	对照组	5	303±47	288±61	307±53	303±50	308±55	281±68
	ACPC组	5	245±68	249±39	257±63	251±42	245±41	243±33
	PMMA组	5	260±51	263±48	278±30	278±37	286±25	273±56
PaCO ₂ (mmHg)	对照组	5	34.5±5.7	33.3±10.0	39.6±5.0	38.2±10.4	41.1±9.9	34.1±4.8
	ACPC组	5	34.4±16.3	34.5±7.3	32.7±12.0	33.8±5.3	31.7±8.2	32.0±8.8
	PMMA组	5	31.9±5.4	29.5±10.2	34.6±5.1	34.7±4.0	36.1±4.0	33.7±4.0
pH值	对照组	5	7.27±0.08	7.26±0.04	7.26±0.06	7.26±0.08	7.26±0.11	7.27±0.09
	ACPC组	5	7.30±0.10	7.30±0.07	7.28±0.10	7.29±0.07	7.29±0.07	7.29±0.07
	PMMA组	5	7.35±0.03	7.35±0.03	7.35±0.03	7.35±0.03	7.35±0.03	7.36±0.05
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	对照组	5	17.0±2.8	15.3±4.2	18.1±2.4	17.5±4.1	18.1±2.7	15.8±3.2
	ACPC组	5	17.9±9.1	17.7±4.1	16.0±8.0	16.4±4.3	15.4±5.2	15.8±5.8
	PMMA组	5	17.6±3.3	16.4±6.1	19.4±1.6	19.4±1.3	20.4±2.1	18.9±1.5
BE (mmol/L)	对照组	5	-10.3±3.9	-12.1±4.3	-9.4±3.5	-10.0±4.6	-9.3±3.7	-11.3±4.4
	ACPC组	5	-9.6±10.1	-9.6±5.1	-8.5±16.3	-10.5±5.4	-11.4±6.2	-11.0±6.7
	PMMA组	5	-8.2±3.5	-9.5±6.4	-6.6±1.6	-6.7±1.2	-5.6±1.7	-6.9±1.9
SBC (mmol/L)	对照组	5	17.6±2.8	16.5±2.6	18.3±2.3	17.7±3.2	18.1±3.0	17.0±3.3
	ACPC组	5	18.6±6.5	18.5±3.7	17.3±6.5	17.7±3.9	17.1±4.4	17.5±4.8
	PMMA组	5	19.6±2.1	18.8±4.3	20.7±0.9	20.7±1.1	21.3±1.1	20.5±1.4

注:各组术后不同时间点与术前比较 $P>0.05$

3 讨论

尽管椎体成形术已被广泛应用于临床,但其并发症不容忽视。当 PMMA 骨水泥渗漏至静脉时,静脉本身可能并无严重后果,但带来了肺栓塞的危险,引起全身心血管和肺功能的变化,甚至导致死亡^[5,6]。

Aelbli 等一系列动物实验证实 PMMA 灌注椎体成形可以引起肺栓塞^[3,4]。临床上也有一些学者报告了若干椎体成形术致使肺栓塞的病例^[2,7]。本实验结果中肺组织标本光镜和电镜检查同样证实了 PMMA 灌注椎体成形可以引起肺脂肪栓塞。目前学者们推测 PMMA 骨水泥栓子、骨髓碎片、脂肪颗粒和继发血栓可能共同参与了肺栓塞的发病机制^[3,8]。

Aelbli 等^[9]的实验表明灌注其他种类骨水泥同样会造成椎体内压力增高,引起脂肪栓塞;脂肪栓塞的发生与骨水泥种类无关,而与灌注剂量有关。本实验的结果也提示灌注 ACPC 椎体成形时也可以造成脂肪栓子进入肺血管。因而肺栓塞并不能通过改变灌注材料来避免,灌注 ACPC 仍有发生肺栓塞的危险。空白对照组肺组织切片光镜和电镜检查皆未发现异常,提示单纯钻孔操作造成的椎体内压力较低,并不引起肺栓塞,椎体成形术所致肺栓塞仅与骨水泥灌注有关。

本实验术后观察 2h, ACPC 组和 PMMA 组肺组织切片皆发现血管床内存在脂肪小球,但量少且散在分布。可能的原因为:椎体成形术中骨水泥灌注剂量不大,脂滴溢出情况并不严重;体积小的

栓子不停留在肺血管床而进入体循环;有些脂肪栓子被肺泡上皮细胞所吞噬,脱落于肺泡中,这在电镜检查中得到了证实。实验中也发现肺组织切片在光镜和电镜下未发现肺组织有明显的病理性变化,这可能与大体积的脂肪栓子量少,肺血管栓塞程度轻,化学毒素作用小有关。由此可见,临床上健康人群椎体成形术后轻度的脂肪栓塞可以没有临床表现或仅有较轻的临床症状,即便发生心肺功能变化也可代偿。但目前椎体成形术的对象往往是高血脂、高血粘度、高凝血倾向和心肺功能不佳的老年骨质疏松患者或全身情况不佳的恶性肿瘤患者,一旦骨水泥、脂滴和骨髓组织渗漏至静脉血中就会发生级联反应,发生急性肺部症状,严重影响心肺功能。因此,临床上应避免大剂量骨水泥灌注椎体成形,以减少肺栓塞的发生。

在临床上,学者们也发现 PMMA 灌注椎体成形术有时会引起低血压反应^[10]。本实验中犬血气分析和肺组织病理检查皆提示心肺功能没有明显变化,因而难以用栓塞致心肺损伤来解释 PMMA 的低血压反应。一些研究表明,低血压反应的发病机制可能还包括神经反射、PMMA (特别是单体)直接毒性或血管扩张效应等^[3,10]。然而,本实验中灌注 ACPC 并未引起血压的明显变化,用压力性神经反射机制来解释并不妥当。PMMA 单体对血管和神经末梢的作用可能是主要发病机制。

本实验动物模型是犬,其解剖结构和骨密度与人有所不同,直视下钻孔灌注与经皮椎体成形也有所差异,而且其椎体正常,没有骨质疏松或骨折,实验结果有一定局限性。但实验验证了椎体成形灌注 PMMA 可以导致低血压反应和脂肪栓塞,与相关临床报告和基础研究结果相近。同时实验也表明灌注 ACPC 尽管没有低血压反应,但也可以引起脂肪栓塞,值得临床医师的注意。少量的肺血管脂肪栓塞并不引起严重的心肺功能变化,但在临床上对于一些高龄和既往有心肺功能不全的患者应慎重选择,操作中也应控制灌注剂量和灌

注压力,以避免严重并发症发生。

4 参考文献

1. Gangi A, Guth S, Imbert JP, et al. Percutaneous vertebroplasty: indications, technique, and results [J]. Radiographics, 2003, 23 (2): e10.
2. Scroop R, Eskridge J, Britz GW. Paradoxical cerebral arterial embolization of cement during intraoperative vertebroplasty: case report [J]. Am J Neurodiol, 2002, 23 (5): 868-870.
3. Aebli N, Krebs J, Davis G, et al. Fat embolism and acute hypotension during vertebroplasty: an experimental study in sheep [J]. Spine, 2002, 27 (5): 460-466.
4. Aebli N, Krebs J, Schwenke D, et al. Cardiovascular changes during multiple vertebroplasty with and without vent-hole: an experimental study in sheep [J]. Spine, 2003, 28 (14): 1504-1511.
5. Chen HL, Wong CS, Ho ST. A lethal pulmonary embolism during percutaneous vertebroplasty [J]. Anesth Analg, 2002, 95 (4): 1060-1062.
6. Yoo KY, Jeong SW, Yoon W, et al. Acute respiratory distress syndrome associated with pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate [J]. Spine, 2004, 29 (14): E294-297.
7. Jang JS, Lee SH, Jung SK. Pulmonary embolism of polymethylmethacrylate after percutaneous vertebroplasty: a report of three cases [J]. Spine, 2002, 27 (19): E416-E418.
8. Yoo KY, Jeong SW, Yoon W, et al. Acute respiratory distress syndrome associated with pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate [J]. Spine, 2004, 29 (14): E294-E297.
9. Aebli N, Krebs J, Schwenke D, et al. Pressurization of vertebral bodies during vertebroplasty causes cardiovascular complications: an experimental study in sheep [J]. Spine, 2003, 28 (14): 1513-1519.
10. Vasconcelos C, Gailloud P, Martin JB, et al. Transient arterial hypotension induced by polymethylmethacrylate injection during percutaneous vertebroplasty [J]. J Vasc Interv Radiol, 2001, 12 (8): 1001-1002.

(收稿日期: 2007-06-12 修回日期: 2007-08-06)

(英文编审 蒋欣)

(本文编辑 彭向峰)

特别提示

为了加快稿件的处理周期,本刊编辑部从 2007 年开始采用网上传递稿件的方式进行审稿和稿件退修。请投稿者在投稿时使用自己经常使用的 E-mail 地址发送稿件,同时邮寄单位介绍信及 30 元审稿费。以便稿件能及时传送,尽快审理;收到退修通知后请尽快回复,有问题及时与编辑部联系。

谢谢合作与支持!

《中国脊柱脊髓杂志》编辑部