



关节软骨损伤治疗的最新进展

李海鹏 综述, 刘玉杰 审校

(解放军总医院骨科, 北京 100853)

中图分类号: R684

文献标志码: A

关节软骨损伤的治疗是骨科领域的一个难题, 因为关节软骨没有血管、神经及淋巴组织, 修复能力有限。正常关节面有透明软骨覆盖, 一旦损伤透明软骨, 会引起关节的疼痛、不稳和僵硬, 加速关节退变, 导致骨关节炎的发生。国外有学者报道关节软骨损伤的发生率为5%, 特定人群如运动员, 发生率可高达22%~50%^[1]。Curl等回顾了31 516例膝关节镜检查的情况, 发现63%存在软骨损伤。在美国每年大约有4 300万软骨损伤患者, 治疗软骨损伤及并发症的医疗费用大概耗资640亿美元。可见关节软骨损伤对人类健康带来了极大危害, 加重了社会医疗负担。

因此, 软骨损伤的治疗引起了骨科医师的高度关注, 不管是基础研究还是临床研究, 都投入了很大的精力。软骨损伤治疗可分为保守治疗和外科治疗, 在过去的10几年, 外科治疗软骨损伤得到了快速发展。目前外科治疗方法主要有有关节镜下关节腔冲洗、软骨清理成形、钻孔微骨折、自体或异体骨软骨移植及软骨细胞移植。这些方法虽然各有不同, 但对于缓解损伤所带来的疼痛症状、延缓关节退行性变和恢复一定关节功能具有重要作用。

1 保守治疗

Homminga认为轻微的软骨损伤不会影响关节活动, 合适的保护和康复有利于重塑和修复。如果损伤影响到关节活动或涉及到软骨下骨, 则自然愈合的可能性较小。软骨修复还受到年龄、损伤面积大小、关节稳定性、肢体力线以及是否有伴随损伤等因素影响, 在采取保守治疗前应该考虑到上述因素。

保守治疗包括口服非甾体抗炎药缓解疼痛或营养软骨药物保护软骨、减轻体重、改变活动方式、康复训练。其它还有关节腔内注射玻璃酸钠、局部封闭、理疗和支具保护等^[2]。总的来说, 保守治疗能够暂时缓解疼痛症状, 但不能从根本上恢复软骨的正常结构和功能, 因此不能阻止病程的发展。

2 外科治疗

目前外科治疗软骨损伤的方法有关节镜下关节腔冲洗、

软骨清理成形、钻孔微骨折、自体或异体骨软骨移植和软骨细胞移植。损伤面积大小是采用不同治疗方法首先要考虑的因素。患者期望值是需要考虑的另一个重要因素。如果要求不高, 可采用软骨清理成形或钻孔微骨折; 如果要求较高, 又是大面积损伤, 此时宜采用骨软骨移植或软骨细胞移植。另外治疗时还要考虑损伤的原因、患者的生理状况和经济条件等。

3 钻孔微骨折法

钻孔微骨折法是通过克氏针或微骨折尖锥在软骨损伤区钻孔至软骨下骨, 使软骨下骨的骨髓细胞、软骨源性和骨源性细胞渗透到损伤区产生纤维软骨予以修复。由于这种方法操作简单, 对于小面积软骨损伤治疗结果比较满意, 因此在临床上应用最为广泛。

Steadman等^[3]报道采用微骨折治疗72例45岁以下孤立性全层软骨损伤患者, 平均随访11 a, 80%功能明显改善。Steadman等^[4]还报道了采用微骨折治疗25例职业足球运动员的软骨损伤, 平均随访4.5 a, 其中有19名运动员重返赛场。采用钻孔微骨折时应注意将软骨钙化层去除直至软骨下骨, 钻孔时最好采用微骨折尖锥, 而不用克氏针, 这样可以避免热灼烧导致软骨下骨坏死。术后每天6~8 h持续性被动活动, 8周以内扶拐保护负重, 这些康复治疗也十分重要。

从理论上讲, 钻孔微骨折修复的是纤维软骨, 并非透明软骨。对于年轻患者, 纤维软骨到底能否长时间耐受作用于上面的高强度压力, 仍然需要进一步探讨。

4 自体骨软骨移植

自体骨软骨移植最早由Matsusueet^[5]和Bobic^[6]等报道, 他们采用髌间窝骨软骨移植治疗软骨损伤。这种方法需要从非负重区将骨软骨取出, 然后移植到软骨损伤区。根据损伤面积大小可通过开放手术, 也可在关节镜下手术。自体骨软骨移植一般适合于急性或慢性创伤所导致的股骨内外髌负重区的全层软骨损伤(Ⅲ°~Ⅳ°), 总面积1.0 cm~2.5 cm之间。大面积软骨损伤不适合采用自体骨软骨移植治疗, 主要是缺乏足够的自体骨软骨来源。另外年龄超过50岁尽量不采用这种方法, 这些患者损伤区周边的软骨质量欠佳。

自体骨软骨移植存在两种相似的手术方法, 一种是由Hangody所提出的马赛克移植, 从非负重区获取多个4~6

mm 圆柱样骨软骨栓, 在软骨损伤区清理成形, 然后将获得的骨软骨栓以马赛克样结构放置损伤区。Hangody 和 Fules^[7] 报道采用此方法治疗了 831 例患者, 采用临床评分、影像学、关节镜检查和组织学活检进行评价, 其中 92% 的股骨软骨损伤和 87% 的胫骨软骨损伤患者获得满意疗效。Jakob 等采用马赛克治疗 110 例患者, 其中 52 例为膝关节损伤, 损伤软骨采用 ICRS (International Cartilage Repair Society) 分级, III 级 23 例, IV 级 29 例, 随访 37 个月 (24~56) 个月, 满意率 92%。

另一种方法是由 Bobic^[6] 提出和设计的 OATS (osteochondral autologous transplantation), 和马赛克方法相似, 但采用一个比马赛克方法中更大的单一骨软骨栓 (5~10 mm) 填充整个缺损区。Kotani^[8] 采用此方法治疗 16 例股骨髁骨坏死患者, 平均年龄 64.9 岁 (58~74 岁), 平均随访 67 个月 (28~111 个月), JOA 评分由术前的 60~75 分 (平均 68.1 分) 提高到术后的 80~100 分 (平均 88.8 分), 术后 4 个月 X 线片显示所有移植物均与受区骨质融合。

上述两种方法在临床上应用较多, 修复的均是透明软骨, 较纤维软骨更为耐磨, 经长期随访证实了有效性, 但仍存在不足之处: 供区有限, 较大面积损伤的治疗受到限制; 移植的骨软骨嵌入不牢会导致脱落; 骨软骨栓骨折。马赛克移植中采用多个骨栓嵌入缺损区, 骨栓间界面面积较大, 在这些区域会形成纤维软骨, 影响到治疗效果^[9]。OATS 采用较大的骨栓导致供区周边由于接触应力增大继发退变^[10]。事实上, 现在许多动物实验已经在寻找其他合适的组织或材料进行骨软骨移植^[11]。

5 异体骨软骨移植

最早由 Lexer 在 20 世纪初应用于骨肿瘤的治疗, 总共报道 34 例, 成功率 50%。此后有大量采用冷冻异体骨软骨治疗骨肿瘤的报道。直到 1970 年有人将这种方法应用到创伤性软骨损伤的治疗, 长期随访获得满意疗效。

由于自体骨软骨移植的骨软骨栓多取自于非负重区, 可利用的供区面积小; 术后供区由纤维组织填充, 导致供区的病变; 移植的骨软骨栓通常很难与损伤区局部解剖相匹配, 导致作用于软骨栓上的应力不均匀, 人们将眼光转到异体骨软骨移植。异体移植可缩短手术时间, 在组织大小和类型上有了更加广泛的选择, 可采用与损伤区完全匹配的骨软骨栓, 且具有相似的生物学特性, 是其他方法所不能比拟的, 因此异体骨软骨移植在近 20 a 得到了发展。

异体骨软骨移植适合于急性或慢性创伤导致的股骨内外髁负重区总面积大于 2 cm² 的软骨全层损伤 (II°~IV°)。目前有两种方法, 新鲜异体骨软骨移植和冷冻异体骨软骨移植。

新鲜异体骨软骨移植最早由加州圣地亚哥大学在 1983 年采用, 目前临床应用已经超过 200 例, 经 4~20 a 的随访, 结果显示孤立的小面积损伤成功率超过 85%, 大面积损伤成功率约 70%, 证实是一种有效的治疗软骨损伤的方法。Aubin^[12] 采用新鲜异体骨软骨移植治疗 72 例股骨软骨损伤的

患者, 其中 60 例得到长期随访, 10 a 时患者满意率 85%, 15 a 时仍有 75% 的满意率。Bugbee^[13] 评价了新鲜异体骨软骨移植治疗 47 例髌股关节软骨损伤的结果, 临床评价包括疼痛、活动范围和功能, 平均随访 4.5 a, 满意率为 75%。

虽然新鲜异体软骨移植取得了一定临床效果, 但存在免疫排斥、软骨下骨塌陷、移植软骨被吸收等并发症, 早、中期疗效满意, 而远期则有不同程度的退变。因此, 有一些学者把目光转向了冷冻异体骨软骨, 在这方面做了大量的研究。Ohlendorf 发现冷冻或冻存的骨软骨仅浅表层有存活的软骨细胞, 无迹象表明中部和深层有细胞存活。软骨细胞对冻融较为敏感, 未应用保护剂移植后大体观察、组织学等方面均发生显著改变; 而应用保护剂可显著提高软骨基质性质, 临床预后较好。冷冻移植可择期完成手术, 并且有充裕的时间进行检测, 防止传播疾病、降低免疫性, 因此具有较大的临床应用价值。

6 自体软骨细胞移植

是软骨损伤治疗领域的一种新方法, 最早于 1987 年由 Britberg^[14] 在瑞典开始应用临床, 近 10 a 来得到了快速发展。这种方法首先需要通过关节镜从患者自身获得健康的软骨细胞, 然后在实验室将软骨细胞进行分离培养 4~5 周, 再通过手术将培养的软骨细胞注入到损伤区^[15]。

自体软骨细胞移植适合于急性或慢性创伤导致的仅涉及到软骨面而软骨下骨完整的损伤。该方法对于中小面积软骨损伤患者在缓解疼痛和改善功能方面具有较好疗效, 且所生成的是透明软骨。Micheli 等^[16] 报道多中心 50 例损伤面积平均为 42 mm² 的患者的治疗情况, 随访 36 个月, 存活率 94%。Bentley 等^[17] 随机将 100 例患者分到自体软骨细胞移植组或马赛克组, 其中 58 例采用自体软骨细胞移植, 42 例采用马赛克移植, 比较了两种方法的治疗结果。术后 1 a 自体软骨细胞移植组患者主观评价满意率 88%, 2 次关节镜下检查满意率 82%, 而马赛克技术组分别为 69%、34%。自体软骨细胞移植作为一种新的软骨修复方法, 已经显示良好的疗效, 但还缺乏长期随访。现有文献中仅有 Peterson 等^[18] 报道了 2~9 a 的随访结果, 孤立的股骨髁损伤满意率为 92%, 多发股骨髁损伤为 67%, 剥脱性骨软骨炎为 89%, 髌骨软骨损伤为 65%。其他随访时间均在 1~5 a^[19~21] 之间。最近有研究指出术后 3~9 a 随访与 2 a 随访结果有明显差异^[22]。Horas 等^[23] 也证实自体软骨细胞移植术后 2 a 时的组织结构相对较差。另外自体软骨细胞移植还存在细胞培养费用高, 需要 2 次手术的缺点; 新生组织的功能和持久性及其是否延迟了关节退变也需要进一步研究, 向临床广泛推广尚需要一定时间。

其它治疗方式如基因治疗、组织工程化软骨、应用刺激因子等, 均处于实验阶段, 也有少量临床病例报道, 但都缺乏长期随访, 且没有与其他方法进行对照。这些方法可能是未来治疗软骨损伤的发展方向, 但需要更多的基础与临床的研究加以支持。

参考文献:

[1] Piasecki DP, Spindler KP, Warren T, et al. Intraarticular injuries as-

- sociated with anterior cruciate ligament tear; findings at ligament reconstruction in high school and recreational athletes[J]. *Am J Sports Med*, 2003, 31: 601 - 605.
- [2] Darryl D, Clifford W, Colwell Jr. Clinical Objectives for Cartilage Repair[J]. *Clin Orthop* 2001, 391: 402 - 405.
- [3] Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee; average 11 year follow - up [J]. *Arthroscopy*, 2003, 19: 477 - 484.
- [4] Steadman JR, Miller BS, Karas SC, et al. The microfracture technique in the treatment of full-thickness chondral lesions of the knee in National Football League players [J]. *J Knee Surg*, 2003, 16: 83 - 86.
- [5] Matsue Y, Yamamuro T, Hama H. Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption[J]. *Arthroscopy*, 1993, 9: 318 - 321.
- [6] Bobic V. Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 1996, 3: 262 - 264.
- [7] Hangody L, Fules P. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weightbearing joints; ten years of experimental and clinical experience [J]. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2003, 85: 25 - 32.
- [8] Kotani A, Ishii Y, Sasaki S. Autogenous osteochondral grafts for osteonecrosis of the femoral condyle[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery*, 2003, 11(2): 117 - 122.
- [9] Wang CJ. Treatment of focal articular cartilage lesions of the knee with autogenous osteochondral grafts; a 2 to 4 year follow - up study [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2002, 122: 169 - 172.
- [10] Jakob RP, Franz T, Gautier E, et al. Autologous osteochondral grafting in the knee: indication, results, and reflections [J]. *Clin Orthop*, 2002, 401: 170 - 184.
- [11] Whiteside RA, Bryant JT, Jakob RP, et al. Short - term load bearing capacity of osteochondral autografts implanted by the mosaicplasty technique: an in vitro porcine model [J]. *J Biomech*, 2003, 36: 1203 - 1208.
- [12] Aubin PP, Cheah HK, Davis AM, et al. Long term follow up of fresh femoral osteochondral allograft for post-traumatic knee defects [J]. *Clinical Orthopedics*, 2001, 391: 318 - 327.
- [13] Bugbee WD, Jamali A, Chu C, et al. Fresh osteochondral allografting of the patellofemoral joint [R]. American Academy of Orthopaedic Surgeons 68th Annual Meeting (AAOS), 2001, 177.
- [14] Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331: 889 - 895.
- [15] Brittberg M, Tallheden T, Sjogren-Jansson B, et al. Autologous chondrocytes used for articular cartilage repair: an update [J]. *Clin Orthop*, 2001, 391: 337 - 348.
- [16] Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C, et al. Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicenter experiences and minimum of 3-year follow-up [J]. *Clin J Sports Med*, 2001, 11: 223 - 228.
- [17] Bentley G, Biant LC, Carrington RW, et al. A prospective, randomized comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee [J]. *J Bone Joint Surg (Br)*, 2003, 85: 223 - 230.
- [18] Peterson L, Minas T, Brittberg M, et al. Two to 9 year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee [J]. *Clin Orthop*, 2000, 374: 212 - 234.
- [19] Minas T. Autologous chondrocyte implantation for focal chondral defects of the knee [J]. *Clin Orthop*, 2001, (1): 349 - 361.
- [20] Horas U, Pelinkovic D, Herr G, et al. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint: a prospective, comparative trial [J]. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2003, 85: 185 - 192.
- [21] Bentley G, Biant LC, Carrington RW, et al. A prospective, randomized comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee [J]. *J Bone Joint Surg (Br)*, 2003, 85: 223 - 230.
- [22] Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, et al. Autologous chondrocyte transplantation: biomechanics and long-term durability [J]. *Am J Sports Med*, 2002, 30: 2 - 12.
- [23] Horas U, Pelinkovic D, Herr G, et al. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint: a prospective, comparative trial [J]. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2003, 85: 185 - 192.

(收稿:2006-01-05 修回:2006-03-03)