

关节软骨损伤的治疗(上)

翁习生

(中国协和医科大学中国医学科学院 北京协和医院骨科, 北京 100730)

关节软骨属于透明软骨,自身没有血供,无淋巴引流,无神经分布,软骨细胞是高度分化的组织细胞,成熟的关节软骨中软骨细胞的分裂能力非常有限,因此软骨损伤后修复能力差^[1]。早在 1743 年 Hunter 就提出“骨软骨一旦破坏,就不能得到修复”的观点,而关节软骨损伤及其修复问题,长期以来也一直是困扰骨科基础研究与临床治疗的棘手问题^[23]。随着社会的现代化进程和人口的老齡化,由于外伤和退变引起的关节软骨损伤患者显著增多,为此如何解决关节软骨修复的问题日益显得重要。

1 正常关节软骨特性

正常关节软骨表面光滑,呈现蓝白色,由软骨基质和镶嵌在软骨基质陷窝内的软骨细胞组成,软骨细胞只占 1%,软骨基质占 99%。软骨基质由胶原纤维、蛋白聚糖和水分子构成,其中胶原纤维约占 15-20%,蛋白聚糖约占 2-10%,水分约占 70-75%。蛋白聚糖镶嵌于胶原纤维网状结构中,在关节软骨受挤压时,网状结构中的水分挤出,而在休息时又可从关节滑液中吸收水分,并使软骨细胞获得营养。正常情况下,软骨细胞分泌合成的软骨基质和软骨基质的降解保持平衡,使得关节软骨光滑有弹性,可发挥保护、减轻震荡和减少摩擦等重要生理作用。

2 软骨损伤的分类

按关节软骨损伤的程度可以分为部分厚度的软骨缺损和全层厚度的关节软骨缺损。部分厚度的软骨缺损是指损伤尚未达到软骨钙化层,软骨细胞的轻微增加,合成软骨基质能力提高,进行有限的修复。全层厚度的关节软骨缺损损伤深达软骨钙化层,破坏了软骨下骨,使缺损部位与软骨下骨髓相通,具有分化潜能的骨髓干细胞可以进入缺损区,分化为软骨细胞进行修复,Shapiro 认为直径小于 3mm 的缺损可以被透明软骨修复^[8]。

3 目前手术治疗方法

3.1 关节镜灌洗和清理术

关节镜不仅可用于较早期诊断,还可以通过灌注和刨削系统彻底排出关节积液,清除关节腔内炎性物质和各种降解软骨基质的酶,并可清除游离体、软骨碎片及肉芽组织,减轻炎性症状。由于关节腔内引起疼痛的神经支配分布在软骨下区,而这种技术仅仅是处理关节软骨的表面,对疼痛缓解效果不如关节绞锁、打软腿等症状明显^[4]。通过清创去除软骨表面病变组织,使得新鲜胶原创面暴露于滑膜的免疫监视之下,导致新的炎性介质和游离碎片产生,因

此症状缓解维持时间短暂。直至目前,还没有有关节镜灌洗和引流术能有效缓解临床症状的研究报道, Moseley 等人通过前瞻性的对比研究认为,患者术后短暂的症状缓解可能是安慰剂效应^[5]。Kim 等人甚至认为,关节镜清理术可能会有助于关节软骨的退变进程^[6]。

3.2 骨髓刺激术

软骨下区血供丰富,包含具有分化潜能的骨髓干细胞。利用这一特征,临床上采用关节软骨钻孔(drilling)、削磨(abrasion)、微骨折(microfracture)等骨髓刺激手术,目的就是骨髓干细胞募集到软骨缺损处,刺激关节软骨进行修复^[7]。但这种修复的软骨常含有较多的纤维组织,耐磨性差,容易退变,生物力学性能上远没有透明软骨优越^[9]。患者可在短期内得到症状缓解,长期效果差,可用来做为延迟进行关节置换术时间的一种选择。

3.3 软组织移植

常用的软组织有骨膜、软骨膜等。软组织移植优点是在新的关节面形成之前,可防止移植物过度负荷,有助于新细胞群及基质的植入。此外骨膜及软骨膜内还含有具有分化潜能的多能干细胞,可分化为关节软骨细胞,将其覆盖于缺损区,可产生新的透明软骨。动物实验已经证实,应用骨膜移植可以修复出透明软骨组织^[10]。临床研究显示,应用软骨膜移植治疗软骨损伤,年龄小于 20 岁的患者疗效最好,而年龄超过 40 岁患者基本上已经没有疗效^[11]。这是由于随着年龄的增加,未分化的多能干细胞和软骨细胞形成关节软骨面的能力逐渐下降^[12]。

3.4 自体或异体骨-软骨移植

适用于中等面积(1-4cm²)软骨缺损的治疗。能提供完整的关节软骨基质和有活力的软骨细胞,恢复关节外形、缓解疼痛。自体骨-软骨移植是以关节边缘非负重区作为供区,选择软骨厚度适宜的部位,获取一定数量、大小及长度的骨-软骨瓣作为移植修复物,待处理好受区后依缺损实际牢固稳定植入。自体骨-软骨瓣含有关节软骨和软骨下松质骨结构,因此完好地保持了关节软骨至软骨下骨床的紧密连接及完整性。在植入受区后,骨-软骨瓣的松质骨部分将很快与受区骨床的松质骨相愈合,从而迅速建立良好的关节软骨下血液供应^[13]。自体软骨移植取材来源非常有限,异体软骨移植材料获得相对容易,且可预制成任意形状和大小,因此更为常用。关节软骨抗原性较低,完整的细胞外基质对软骨细胞起屏障作用,可限制免疫反应对周围正常关节软骨的作用。经过冷冻的关节软骨抗原性会明显降低,但由于在冷冻及解冻过程中产生的冰晶对软骨细胞产生损害,会影响植入后的存活率。Hangody 等报道

了 831 例自体关节软骨移植的病例, 经过 1~ 10 年的随访, 不同的移植部位优良率在 79- 94%^[14]。Ghazavi 等报道了 126 例异体骨- 软骨移植患者, 平均随访 7. 5 年, 85% 病例显示成功^[15]。

3.5 自体或异体软骨细胞移植

由于关节缺损修复困难的主要根源就在于关节软骨内的软骨细胞局限于软骨基质陷窝内, 自身分裂、增殖能力非常有限, 人们开始应用移植的自体或异体细胞填补软骨缺损处, 使之在缺损处增殖、分裂和分化, 分泌合成新的软骨基质, 形成透明软骨, 也避免了软骨下骨修复软骨时, 由于血液中成纤维细胞所带来的纤维修复过程^[16]。实施步骤包括: (1) 取材: 应用酶消化等方法制备和获取生物学活性好的关节软骨细胞作为修复细胞; (2) 扩增: 通过体外培养, 使软骨细胞进行分裂、增生; (3) 移植: 将扩增的软骨细胞植入缺损区处, 进行修复关节软骨。

自体软骨细胞移植术 (autologous chondrocyte implantation, ACI) 早在 1988 年就已经有动物实验模型的报道^[17], 人 ACI 手术在 1994 年起开始应用^[18]。这种方法一般是在人的非负重区域取材, 将软骨消化后体外培养软骨细胞, 然后将扩增的软骨细胞植入到软骨缺损处, 可应用于较大的软骨缺损 (2- 9cm²)。具体方法包括一期的关节镜软骨取材和软骨细胞培养, 缺损区清创处理, 取自体骨膜, 缝合固定骨膜于缺损区软骨边缘, 用纤维蛋白胶封固骨膜边缘, 将准备好的软骨细胞移植入缺损区, 间隔期一般为 4- 6 周左右^[21]。由于软骨细胞移植后修复软骨需要较长时间, 因此术后康复锻炼一定要循序渐进, 使得类透明软骨的修复组织既受到保护, 还要给予一定的刺激来塑形和成熟。软骨细胞移植后修复分为三个时期: 增殖期、基质合成期和成熟期。一般在术后 12- 24 个月, 修复的软骨组织才能完全成熟, 达到正常软骨的耐磨能力^[22]。因此术后在软骨组织修复的每个时期都要给予适当的应力刺激, 通过主动和被动活动防止关节粘连, 新生软骨过度负重和进行肌肉力量的训练, 在术后 4- 6 周开始逐渐完全负重。目前 ACI 已经获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准应用于临床。2003 年 Marcacca 等报道实施自体软骨细胞移植术已经超过了 400 多例^[19]。Henderson 等报道实行自体软骨细胞移植后修复组织均为透明软骨修复^[20]。Gilligly 等报道了 100 例实行自体软骨细胞移植患者, 术后 92% 患者康复效果满意, 随访 2 年, 仍有 80% 临床效果满意, 随访 7. 5 年, 78% 临床效果满意^[21]。尽管如此, 还需要有研究进一步证实这种修复的透明软骨组织的生物学特性是否完全与正常关节软骨相同, 它是否可延缓软骨退变的病程, 对于年龄大的患者, 软骨细胞修复关节软骨的能力是否会有所下降等问题。

由于自体软骨的取材来源有限, 有人研究异体软骨细胞移植术。这种方法最大的障碍在于软骨细胞引起的免疫反应。Freed 等使用含聚乙二醇酸性材料培养基培养软骨

细胞, 在植入动物模型后仅引起轻微的免疫排斥反应, 他们认为这是由于同种异体的软骨细胞表面抗原被细胞外基质代谢产物封闭所致^[23]。Wakitani 等将冰冻的同种异体软骨细胞掺入 I 型胶原中, 使细胞分泌细胞外基质, 从而保护了软骨细胞的表面抗原, 减弱了机体的免疫排斥反应, 移植后可由软骨存活及透明软骨修复^[24]。

参考文献:

- [1] O' Driscoll SW. The healing and regeneration of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am*, 1998, 80: 1795-1812.
- [2] Hunter W. Of the structure and disease of articulating cartilages. 1743. *Clin Orthop Relat Res*. 1995 Aug; (317): 3-6.
- [3] Buckwalter JA. Articular cartilage injuries. *Clin Orthop*, 2002, 402: 21-37.
- [4] Krystallis CT, Kirkos JM, Papavasiliou KA et al. Arthroscopic debridement of the osteoarthritic knee under local anaesthesia. *Acta Orthopaedica Belgica* 2004; 70(3): 260-267.
- [5] Moseley JB, O' Malley K, Petersen NJ et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347(2): 813-88.
- [6] Kim HKW, Moran ME & Salter RB. The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1991; 73-A: 1301-1315.
- [7] Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop*, 2001, 391: S362-S369.
- [8] Shapiro F, Kiod S, Gincher G. Cell origin and differentiation in the repair of full thickness defect of articular cartilage. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1996, 74(4): 532.
- [9] Martinek V, Ueblacker P, Imhoff AB. Current concepts of gene therapy and cartilage repair. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2003 Aug; 85(6): 782-8.
- [10] Buckwalter JA. Cartilage researchers tell progress: technologies hold promise, but caution urged. *American Academy of Orthopaedic Surgeons Bulletin* 1996; 44(2): 24-26.
- [11] Seradge H, Kutz JA, Kleinert HE et al. Perichondrial resurfacing arthroplasty in the hand. *Journal of Hand Surgery American Volume* 1984; 9(6): 880-886.
- [12] Buckwalter JA, Woo SL-Y, Goldberg VM et al. Soft tissue aging and musculoskeletal function. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1993; 75A: 1533-1548.

- [13] Barber FA, Chow JC. Arthroscopic osteo- chondral transplantation: histologic results. *Arthroscopy*, 2001, 17: 832 - 835.
- [14] Hangody, Laszlo MD, Duska et al. Autologous osteochondral mosaicplasty. *Techniques in Knee Surgery. J Bone Joint Sur (Am)*, 2003, 1 (1): 13~ 22.
- [15] Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, et al. Fresh osteochondral allografts for post- traumatic osteochondral defects of the knee. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1997 Nov; 79 (6): 1008- 13.
- [16] Lohmander LS. Cell- based cartilage repair: do we need it, can we do it, is it good, can we prove it? *Current in Opinion Orthopedics* 1998; 9: 38 42.
- [17] Itay S, Abramovici A, Ysipovitch Z & Nevo Z. Correction of defects in articular cartilage by implants of cultures of embryonic chondrocytes. *Transaction of Orthopaedic Research Society* 1988; 13: 112.
- [18] Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *The New England Journal of Medicine* 1994; 331: 889- 895.
- [19] Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S et al. New cell- based technologies in bone and cartilage tissue engineering. II. Cartilage regeneration. *La Chirurgia Degli Organi Di Movimento* 2003; 88(1): 42- 47.
- [20] Henderson I, Tuy B & Oakes B. Reoperation after autologous chondrocyte implantation. *Indications and findings. The Journal of Bone and Joint Surgery British* 2004; 86 (2): 205- 211.
- [21] Gillogly SD. Treatment of large full- thickness chondral defects of the knee with autologous chondrocyte implantation. *Arthroscopy* 2003; 19(supplement 1): 147- 153.
- [22] Peterson L, Minas T, Brittberg M, et al. Two to nine year outcomes after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop* 2000; 374: 212- 234.
- [23] Freed LE, Grande DA, Lingbin Z, et al. Joint resurfacing using allograft chondrocytes and synthetic biodegradable polymer scaffolds. *J Biomed Mater Res.* 1994 Aug; 28(8): 891- 9.
- [24] Wakitani S, Goto T, Young RG, et al. Repair of large full thickness articular cartilage defects with allograft articular chondrocytes embedded in a collagen gel. *Tissue Eng*, 1998, 4: 429- 444.

中国医师协会神经外科医师分会第二届代表大会暨会议征文启事

由中国医师协会神经外科医师分会主办、郑州大学第一附属医院、新乡医学院第一附属医院承办的中国医师协会神经外科医师分会第二届全国代表大会将于 2007 年 4 月 21- 23 日在郑州国际会展中心召开。王忠诚院士任大会主席，会议期间将同时召开 8 个专题研讨会。(1)脑血管病；(2)功能神经外科；(3)神经肿瘤；(4)神经内镜；(5)脊髓脊柱；(6)小儿神经外科；(7)放射神经外科；(8)神经创伤。

代表大会秘书长: 张玉琪 宋来君 张新中

组委会秘书长: 刘献志

1. 征文内容: 神经外科临床及基础研究。

2. 征文要求:

(1)以全文形式及中文摘要各一份(并附软盘);

(2)申请资助的研究生需投稿并填写申请表(向协会办公室索取);

(3)稿件由大会组委会统一审理录用;

(4)截稿日期: 2007 年 2 月 15 日。

来稿请寄: 100050 北京天坛西里 6 号

北京市神经外科研究所 张萍 收

协会办公室: 张萍 张之钰 陈菲

电话/传真: 010- 65113161 E- mail: cns@bjth.com

报到时间: 2007 年 4 月 20 日

报到地点: 河南中州皇冠假日酒店

注册费: 一般代表: 800 元

住院医师(30 岁以下): 500 元

在校研究生: 200 元

会议主要日程:

2007 年 4 月 21 日 上午:

协会工作总结(王忠诚院士)

协会工作汇报

向 2006 年度“王忠诚中国神经外科医师年度奖”获得者颁发证书

协会工作研讨

特邀专家学术讲座

21 日下午至 23 日下午: 各专题研讨会

注:

1. 参会者将获得国家级 I 类继续教育学分证书

2. 免费获得 2007 年版《王忠诚神经外科手术学》

3. 免费获得全年《中华神经外科杂志》