

综述
Review

同种异体骨软骨移植修复软骨损伤的研究进展

李海鹏¹ 综述, 刘玉杰^{2*}, 刘 智¹ 审校

(1. 北京军区总医院骨科, 北京东四南门仓5号 100700; 2. 解放军总医院骨科, 北京复兴路28号 100853)

摘 要: 关节软骨损伤的治疗是骨科领域一个难题, 同种异体骨软骨移植是修复全层软骨损伤的有效方法。文中综述了同种异体骨软骨移植修复软骨损伤的研究进展, 包括该方法的适应证和禁忌证, 目前在临床的应用情况及治疗效果, 并进一步探讨了同种异体骨软骨移植中的3个热点话题, 如疾病传播、免疫排斥和移植物的保存。这些文献综述显示同种异体骨软骨移植修复关节软骨损伤具有特定优势, 但进一步推广该方法仍有一些需要解决的问题。

关键词: 同种异体骨; 移植; 软骨损伤

中图分类号: R683

文献标志码: A

文章编号: 1005-8478(2009)12-0912-03

Osteochondral allografts in articular cartilage repair // LI Hai-peng, LIU Yu-jie, LIU Zhi. Department of Orthopaedics, General Hospital of Beijing Military Command, Beijing 100700, China

Abstract: Articular cartilage injury is a problem in the field of orthopedics, osteochondral allograft transplantation is an effective way in the treatment of articular cartilage injuries. The article summarizes the research advances of osteochondral allograft transplantation, including the indication and contraindication of the methods, currently application in clinical treatment, and further exploring three hot topics in the osteochondral allograft transplantation, such as the spread of diseases, immune rejection and graft preservation. These literature review showed that osteochondral allograft transplantation to repair cartilage damage has a specific advantage, but still has some problems for further promoting.

Key words: allografts; transplantation; articular injury

关节软骨损伤的治疗是骨科领域一个难题, 目前软骨损伤的治疗方法有关节镜下清理成形、钻孔微骨折、自体骨软骨移植、同种异体骨软骨移植、软骨细胞移植及组织工程, 不同方法各有优缺点, 其中同种异体骨软骨移植经长期随访被证实是修复全层软骨损伤的有效方法^[1,2], 且相对于其他治疗方法可获得与损伤区完全匹配的骨软骨, 具有与损伤区软骨相似的生物学特性, 在组织的面积匹配上有更加广泛的选择, 避免了供区继发损伤^[3,4]。本文将对同种异体骨软骨移植的相关进展进行综述。

同种异体骨软骨移植的个案报道最早可追溯到几个世纪以前, 但是正式系列采用这种方法的是 Lexer, 有人称其为“同种异体骨软骨移植之父”。Lexer 在 1908 年开始临床应用同种异体骨软骨移植的方法, 1925 年报道了治疗结果, 成功率达 50%。同种异体骨软骨移植早期多用于治疗骨肿瘤或肢体骨缺损, 认为可取代截肢术, 不久这种方法被用于其他疾病的治疗。1970 年有人将这种方法应用到创伤性软骨或骨

缺损的治疗, 使其成为胫骨平台或股骨髁等关节周围骨折后膝关节重建的重要手段之一, 尤其对于年轻患者甚至替代了人工关节置换手术。然而盲目扩大适应证导致了较高的失败率以及疾病传播等问题, 至 20 世纪 80 年代末同种异体骨软骨移植方法的应用几乎停止^[1]。随着对传播疾病筛选能力的加强以及文献报道同种异体骨软骨移植治疗孤立性软骨损伤方面的长期满意疗效, 同种异体骨软骨移植再次引起了人们的兴趣。

1 同种异体骨软骨移植的适用证和禁忌证

同种异体骨软骨移植主要用于修复存在临床症状的、局限性的、全层软骨损伤。由于可根据损伤的情况任意设计移植物的大小及形状, 因此这种方法对不同解剖部位及不同大小的软骨损伤均适合^[3]。虽然同种异体骨软骨移植可用于治疗任何大小的软骨损伤, 但是对损伤面积在 2 cm² 以上, 尤其是伴有软骨下骨缺损时更能够显示其优势^[1,5]。其次采用同种异体骨软骨移植时需要考虑导致软骨损伤的原因, 通常继发于创伤或剥脱性软骨炎的患者由于软骨缺损周围的组织相对正常, 其疗效明显优于退行性变引起的软骨损伤。而继发缺血性坏死的软骨损伤由于软骨下骨同样存在坏死, 因此骨软骨移植后软骨下骨的愈合存在障碍, 临床疗效通常不满

作者简介: 李海鹏(1980-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 骨与关节损伤, (电话)13811635940, (电子信箱) Doctorlhp@sina.com

*** 通讯作者:** 刘玉杰

意。弥漫的退行性关节炎以及类风湿性关节炎是骨软骨移植的禁忌证^[3]。

此外采用同种异体骨软骨移植时还应该考虑到患者年龄、期望值及术后的康复条件等,患者年龄一般不应超过45岁。伴随有关节不稳、下肢力线不佳和半月板损伤时也会影响治疗效果。

2 同种异体骨软骨移植的临床应用情况

同种异体骨软骨移植治疗骨软骨缺损经长期随访临床效果比较满意,文献报道满意率为60%~95%^[3]。多伦多大学是最早采用该方法的机构,于1972年开始应用同种异体骨软骨移植治疗软骨损伤,在采用同种异体骨软骨移植进行创伤后的重建方面积累了丰富的经验。1985年报道了最初100例患者的治疗情况,其中股骨或胫骨损伤95例,髌骨损伤3例,距骨损伤2例。平均随访时间3.8年,最短随访时间2年,成功率为56%。损伤的病因被认为是影响预后的主要因素,48例创伤导致的损伤成功率高达75%,而24例骨性关节炎患者中仅有10例获得成功^[6]。Gross^[4]为多伦多大学的学者,他随访了自1972~2007年采用该方法治疗的364例患者,骨软骨移植物的5、10、15年存活率分别为95%、80%和65%。作者还对部分患者的移植体进行了组织分析,结果发现移植术后25年骨软骨移植体仍存在有活性的软骨细胞。

圣地亚哥大学也是较早采用骨软骨移植的机构之一,于1983年开始应用同种异体骨软骨移植,目前临床应用已经超过200例。Chu等^[8]于1999年报道了211例继发于创伤、骨关节炎的骨软骨损伤治疗结果,平均随访75个月(11~147个月)。对疼痛症状、活动度和负重功能等方面进行评价,优良率达84%。其中125例股骨髌患者移植成功116例(93%),40例胫股关节成功26例(65%)。胫股关节单侧损伤成功率为92%,髌股关节单侧成功率为86%,而相应部位双侧均存在损伤的成功率分别仅为69%、50%。由此认为对应部位双侧软骨损伤的治疗效果不如单侧损伤。

除对膝关节骨软骨损伤采用同种异体骨软骨移植治疗外,许多学者也尝试对其他部位的软骨损伤采用该方法进行治疗。Raikin^[9]对6例面积>3 cm²的距骨骨软骨缺损采用同种异体骨软骨移植进行治疗,平均随访23个月,根据美国足踝关节评分进行评价,术后平均改善44分,所有患者均对手术表示满意。Gross^[10]曾对9例距骨骨软骨损伤的患者采取同种异体骨软骨移植进行治疗,随访12年时仍有6例患者的骨软骨移植体在位,并且患者的踝关节保持良好的功能,日常活动不受限制,均对手术表示满意。Meehan^[11]报道了11例胫距关节骨性关节炎的患者采用骨软骨移植的临床经验,平均随访33个月,AOFAS评分平均从术前55分提高到73分。现在还有学者将同种异体骨软骨移植的方法应用到髋关节股骨头缺血性坏死、肩关节盂肱关节脱位导致的大面积骨软骨损伤以及肱骨头剥脱性骨关节炎、骨坏死的治疗^[12]。总之同种异体骨软骨移植的临床应用范围仍处于不断探索和扩展的过程。

早期学者均采取新鲜骨软骨移植的方法以保持软骨细胞

的活性,现在骨软骨保存技术的提高可以使移植体在28 d时仍保持80%的软骨细胞存活,临床应用也证实了经保存后的骨软骨移植也可获得满意的疗效,为推广这种方法提供了依据。Patrick C^[13]对25例股骨髌骨缺损的年轻患者采取经保存后的同种异体骨软骨移植进行治疗,移植体从切取到手术时间平均为24 d(15~43 d),并进行前瞻性的观察,平均随访35个月(24~67个月),Lysholm膝关节评分从术前39分提高到67分,IKDC评分从术前29分提高到58分,患者满意率高达84%,影像学检查有22例(88%)患者软骨下骨愈合良好。

3 同种异体骨软骨移植的几个问题

传播伴随疾病是同种异体骨软骨移植和其他异体组织移植一样存在的问题,早期骨软骨移植都在切取组织后1~2 d内进行以最大程度保证软骨细胞的存活,但是多数组织库对移植体的血清学及无菌检查时间为14 d,因此存在传播疾病的危险,被认为是这种方法的致命缺点,限制了该方法的推广应用。以现在的保存技术已经能够保证足够时间对移植体进行正规的消毒处理和严格的筛查,从而最大程度的减少传播伴随疾病的危险性,有报道认为经过严格筛选后传播AIDS、丙肝以及乙肝的危险性分别为1/493 000,1/103 000和1/63 000^[4]。

免疫排斥反应是同种异体骨软骨移植中面临的另一个重要问题。有人建议对软骨细胞进行组织配型,认为可以减轻免疫反应。然而关节软骨本身无血管、神经及淋巴供应,软骨细胞被基质包埋,基质对软骨细胞提供保护性免疫屏障,基质完整时软骨细胞不会与受体淋巴细胞及浆细胞接触,表现为低免疫性,通常称其为“免疫豁免器官”。因此临床上常规都不需要进行组织配型。实践证明患者即使接受大块移植体也不会影响到疗效^[14]。

同种异体骨软骨移植中还有一个重要的问题就是移植体的保存。保持软骨细胞存活使其不断分泌软骨基质,对于保持软骨基质的完整防止移植体随着时间的推移而退变十分重要。传统的异体骨软骨采用4℃乳酸林格氏液进行保存,由于不含维持软骨细胞新陈代谢所需要的营养物质,因此通常在2~7 d内可以确保软骨细胞的活性,然而7 d后软骨细胞的活性和代谢会明显下降。新鲜冰冻和冷冻干燥曾应用于骨软骨的保存,但是研究发现经保存后的移植体没有存活的软骨细胞。深低温冷藏方法虽然仅能够保存少量的软骨细胞,但临床应用效果差。Enneking报道采用深低温冷藏的骨软骨移植1年后关节软骨严重退变,到5年时全部退变。冷冻后软骨细胞存活率不理想的主要原因是软骨基质中80%以上是水,在冷冻过程中软骨基质起一种生理性溶剂作用,增加了溶剂效应损伤。有研究采用低温保护剂以保护细胞免受这一损伤。然而Seth K的研究发现即使是二甲亚砜保护后梯度降温深低温冷藏保存的骨软骨的软骨细胞活性也会全部或接近全部丧失^[15]。

现在许多组织库均采用组织培养液的方法保存骨软骨移植体。Scott T^[16]对比了组织培养液和乳酸林格氏液保存的骨

软骨块,发现28 d时乳酸林格氏液保存的骨软骨块其软骨细胞存活率为28.9%,而组织培养液保存的存活率达83.4%。Margie S^[17]认为保存液的成分对软骨细胞的存活率有重要影响,他对比了乳酸钠林格液、DMEM以及加入胰岛素生长因子-1的DMEM对骨软骨移植物的保存情况,结果发现保存2周后软骨细胞的存活率分别为20.4%、54.8%、83.6%。最近对移植物的组织学研究显示炎性细胞以及炎症疾病的相关因子对软骨细胞的存活有重要影响^[4],还有学者的研究显示骨软骨移植中的软骨细胞死亡与细胞凋亡和细胞程序性死亡相关^[18],因此在保存液中加入减少炎性细胞产生和阻断凋亡程序的相关因子也许可提高软骨细胞的存活率。

4 结论

同种异体骨软骨移植经过长期随访已经证实是一种有效治疗关节软骨缺损的方法。这种方法可以提供完整的软骨基质,不受缺损面积大小的限制,具有其他治疗方法所不能比拟的优势。骨软骨保存方法的改进使该方法的应用范围得到扩大,但仍有进一步完善的需要。

参考文献:

- [1] Thomas R, Carter. Osteochondral allografts[J]. Techniques in Knee Surgery, 2005, 1; 2-11.
- [2] 李海鹏,刘玉杰. 关节软骨损伤治疗的最新进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2006, 14; 1076-1077.
- [3] Alex H, Joseph A. Osteochondral allografts in the treatment of articular cartilage injuries of the knee[J]. Sports Med Arthrosc Rev, 2007, 15; 126-132.
- [4] Gross AE, Kim W, Las H. Fresh osteochondral allografts for posttraumatic knee defects long-term follow-up[J]. Clin Orthop Relat Res, 2008, 466; 1863-1870.
- [5] William D, Bugbee. Fresh osteochondral grafts for the knee[J]. Techniques in Knee Surgery, 2004, 2; 68-76.
- [6] McDermott AG, Langer F, Pritzker KP, et al. Fresh small-fragment osteochondral allografts: long-term follow-up on the first 100 cases[J]. Clin Orthop, 1985, 197; 96-102.
- [7] 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.
- [8] Chu CR, Convery FR, Akeson WH, et al. Articular cartilage transplantation: clinical results in the knee[J]. Clin Orthop, 1999, 360; 159-168.
- [9] Raikin SM, Stage VI. Massive osteochondral defects of the talus[J]. Foot Ankle Clin, 2004, 9; 737-744.
- [10] Gross AE, Agnidis Z, Hutchison CR. Osteochondral defects of the talus treated with fresh osteochondral allograft transplantation[J]. Foot Ankle Int, 2001, 5; 385-391.
- [10] Meehan R, McFarlin S, Bugbee W, et al. Fresh ankle osteochondral allograft transplantation for tibiotalar joint arthritis[J]. Foot Ankle Int, 2005, 10; 793-802.
- [12] Simon G, William B. Allografts in articular cartilage repair[J]. The Journal of Bone and Joint Surgery, 2006, 6; 1734-1736.
- [13] Patrick C, McCulloch, Richard W. Prospective evaluation of prolonged fresh osteochondral allograft transplantation of the femoral condyle minimum 2-year follow-up[J]. The American Journal of Sports Medicine, 2007, 3; 411-444.
- [14] Thomas R, Carter MD. Osteochondral allograft transplantation[J]. Sports Medicine and Arthroscopy, 2003, 4; 264-271.
- [15] Seth K, Williams A, David A. Prolonged storage effects on the articular cartilage of fresh human osteochondral allografts[J]. The Journal of Bone and Joint Surgery, 2003, 11; 2111.
- [16] Scott T, David A, Seth K. The effects of storage on fresh human osteochondral[J]. Allografts Clin Orthop, 2004, 418; 246-252.
- [17] Margie S, Teng BS, Audrey S. Enhancing osteochondral allograft viability effects of storage media composition[J]. Clin Orthop Relat Res, 2008, 466; 1804-1809.
- [18] Hubert T, Kim MD, Margie S. Chondrocyte apoptosis implications for osteochondral allograft transplantation[J]. Clin Orthop Relat Res, 2008, 466; 1819-1825.

(收稿:2008-11-27 修回:2008-12-29)