

骨软骨镶嵌成形术修复骨软骨复合缺损的比较研究

张海宁¹ 冷萍² 王英振¹ 吕成昱¹ 刘金钊¹ 王湘达¹ 王昌耀¹

【摘要】 目的 观察采用骨软骨镶嵌成形术(Mosaicplasty)修复膝关节中等和大面积骨软骨复合缺损的效果,为临床应用提供理论依据。方法 24只成年山羊随机分成3组(n=8)。中等面积缺损组在股骨内髁制造直径6mm缺损,植入直径2mm骨软骨柱修复;大面积缺损组于股骨内髁制造9mm直径缺损,以直径3mm骨软骨柱修复;对照组于股骨内髁制造直径6mm缺损后不修复。自股骨髁间窝和滑车沟两侧非负重区用自制Mosaicplasty器械钻取骨软骨柱,推出器嵌入缺损处镶嵌填满。术后4、8、16及24周处死动物,取修复骨软骨组织行大体观察、HE及甲苯胺蓝染色。术后24周,取大面积缺损组和对照组膝关节摄X线片,观察骨软骨缺损修复情况,并分别取修复组织及正常软骨组织行蛋白聚糖(glycosaminoglycans, GAG)含量测定。结果 中等面积缺损组术后4周,移植的骨软骨柱与基底部骨床结合牢固;8~24周软骨层之间以及与正常软骨间界限仍清晰。大面积缺损组术后4周,移植的骨软骨柱与基底骨床结合牢固,部分骨软骨柱被压入骨床内;8~24周压迫程度加重,与股骨髁相对关节面的部分软骨被磨损。对照组24周缺损仍无明显修复迹象,与股骨髁相对关节面的软骨磨损剥脱。组织学观察结果类似大体观察,术后24周中等及大面积缺损组软骨柱间均有缝隙存在,大面积缺损组毗邻软骨细胞稀疏肥大。术后24周,X线片可见大面积缺损组软骨下骨愈合良好,而对照组仍可见骨质缺损,与股骨髁相对关节面的软骨局部骨质硬化;软骨GAG含量测定显示正常软骨和大面积缺损组修复组织间差异无统计学意义(P>0.05);前两者与对照组修复组织比较,差异均有统计学差异(<0.05)。结论 Mosaicplasty可修复中等面积骨软骨复合缺损,但无法有效修复大面积缺损,效果有待改进。

【关键词】 骨软骨镶嵌成形术 骨软骨缺损 移植 山羊

中图分类号: R687.34 R681.8 文献标识码: A

COMPARATIVE STUDY ON REPAIR OF MEDIUM AND LARGE-SIZED OSTEOCHONDRAL COMPOUND DEFECTS WITH MOSAICPLASTY / ZHANG Haining, LING Ping, WANG Yingzhen, et al Department of Joint Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong, 266003, P. R. China E-mail: zhhaining@sina.com

Corresponding author: ZHANG Haining, E-mail: zhhaining@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effectiveness of mosaicplasty in repair of large-sized osteochondral compound defects and the integrity of transplanted tissue with recipient sites so as to lay a foundation for clinical application. **Methods** Twenty-four adult goats were divided into 3 groups randomly. The diameters of defect were 6 mm for the medium-sized defects and 9 mm for the large-sized defects, which were created by a trepan. All of the defects were repaired with osteochondral plugs in diameters of 2 mm (the medium-sized defects) or 3 mm (the large-sized defects). The osteochondral plugs were harvested around the intercondylar fossa or intertrochlea groove, and pressed into the recipient sites by specialized instruments in a mosaic mode. No internal fixation was needed and the animal were allowed to move freely after operation. From 4 to 24 weeks postoperatively, the specimens were observed in gross and under electromicroscopy. X-ray detection and glycosaminoglycan (GAG) analysis were also performed to testify the healing process and the integrity of the cartilage and subchondral bone. **Results** The transplanted subchondral bone was integrated firmly with each other or with recipient sites in both mosaicplasty groups. But 24 weeks postoperatively, transplanted cartilage was not integrate with each other apparently. Obvious cleavage between cartilage plugs could be seen. But in the large-sized defect groups, some of the osteochondral plugs were relapsed into the defects leaving the recipient sites some steps, leading to some degree of abrasion in the opposing articular cartilage. There was no significant difference in the GAG content between the transplanted cartilage and normal cartilage. X-ray analysis also demonstrated the healing process between the subchondral bone. **Conclusion** Mosaicplasty can repair the medium or small-sized osteochondral defects efficiently.

【Key words】 Mosaicplasty Osteochondral compound defect Transplant Goat

作者单位: 1 青岛大学医学院附属医院关节外科(山东青岛, 266003), 2 药剂科
 通讯作者: 张海宁, 主治医师, 研究方向: 关节外科, E-mail: zhhaining@sina.com

中等或大面积骨软骨复合缺损单纯应用钻孔、骨膜移植等方法修复常由于修复组织数量有限而无法获得完全填充, 软骨细胞移植也难以获得足够数量的软骨细胞, 同时需分二期手术, 且体外培养周期长, 修复组织为类透明软骨组织, 难以满足长期应力传导的需要。骨软骨镶嵌成形术(Mosaicplasty)是目前国际上新兴的修复手段, 它采用自体非负重区骨软骨柱镶嵌式移植修复成年山羊中小面积骨软骨缺损。该术式可以在术中同时重建软骨下骨支撑以及软骨面的平滑平整, 并且移植物不用内固定即可获得稳定, 在修复膝、肘及踝关节等骨软骨复合缺损中取得较优良的中、远期效果^[1-3]。但有关移植物转归以及骨、软骨组织整合的报道较少, 对于中等和面积骨软骨缺损的修复效果和转归也需进一步研究。我们的实验应用Mosaicplasty修复成年山羊中等和面积骨软骨复合缺损, 观察修复效果差异以及移植物整合情况, 并分析移植物和受区软骨特异性蛋白聚糖(glycosaminoglycans, GAG)含量的差异。

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要器械

成年山羊 24 只, 体重 18~25 kg, 由上海交通大学实验动物中心提供。自制Mosaicplasty器械, 包括不同直径的空心钻(2~9 mm)及相应推出器、扩张器和打入器, 空心钻远端标有提示钻入和打出深度的刻度。

1.2 动物模型制备及缺损修复

24 只成年山羊随机分为中等面积缺损组、大面积缺损组和对照组, 每组 8 只。

速眠新(1 ml/kg)肌注麻醉, 取膝关节正中切口, 将髌骨向外侧翻开, 显露股骨滑车及股骨髁。中等面积缺损组和对照组用特制直径 6 mm 空心钻钻取深 5 mm 的骨软骨缺损; 大面积缺损组用直径 9 mm 空心钻钻取深 5 mm 的骨软骨缺损; 填塞止血。自股骨髁间窝以及股骨滑车沟两侧非负重区用直径 2 mm 或 3 mm 空心钻垂直钻取高 10 mm 骨软骨柱, 推出器打入至生理盐水备用。修整中等面积缺损组及大面积缺损组的缺损底部使之平坦, 用环钻在底部钻深 4~5 mm, 直径分别为 2 mm 和 3 mm 的骨隧道, 扩张器修整骨隧道, 将取下的直径 2 mm 及 3 mm 骨软骨柱用推出器分别嵌入中等面积缺损组及大面积缺损组的骨隧道中, 镶嵌填满缺损部位, 不用内固定。对照组动物缺损不修复。冲洗关节腔后, 修复离断的肌肉、韧带及筋膜组织, 逐层关闭切口。术后动物笼中自由活动, 不用外固定。

1.3 检测指标

1.3.1 大体观察 术后 4、8、16 及 24 周, 分批处死动物, 切开关节观察缺损修复效果及软骨面整合情况。

1.3.2 组织学观察 取各时间点修复骨软骨组织标本行 10% 甲醛溶液固定、甲酸脱钙、石蜡包埋, 切片行 HE 及甲苯胺蓝染色。

1.3.3 X 线片观察 术后 24 周, 取大面积缺损组和对照组山羊完整膝关节, 摄前、后位 X 线片, 观察骨软骨缺损修复情况。

1.3.4 GAG 含量测定 术后 24 周, 取正常软骨及对照组和大面积缺损组的修复组织, 根据爱茜蓝法^[4]测定 GAG 含量。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 8.0 统计软件包进行分析。数据以均数 ± 标准差表示, 两两比较采用 *t* 检验, *P* 值 < 0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 大体观察

中等面积缺损组: 术后 4 周可见移植的骨软骨柱原位固定良好, 与基底部骨床结合牢固, 无松动, 各软骨层之间以及与周围正常软骨之间界限清晰, 无整合迹象, 移植软骨色白光滑, 与正常软骨相似。8~24 周, 移植物固定牢固, 软骨层间及正常软骨间界限稍模糊, 但仍清晰可辨(图 1 a)。

大面积缺损组: 术后 4 周移植的骨软骨柱与基底部骨床结合牢固, 中间的部分骨软骨柱被压入骨床内, 使股骨髁部原凸起的曲率减少、变平。移植物的软骨层色泽及质地类似正常软骨。8~24 周, 骨软骨柱压陷加重, 部分甚至压入缺损内造成局部软骨面缺损, 与股骨髁相对的关节面有软骨磨损(图 1 b)。

对照组: 术后 4 周, 缺损底部为薄层纤维结缔组织覆盖, 色暗红, 质软。24 周, 缺损仍存在, 无明显修复迹象, 缺损周缘软骨凹陷, 部分与股骨髁相对的关节面关节软骨磨损剥脱(图 1 c)。

2.2 组织学观察

中等面积缺损组: 术后 4 周, 移植物软骨下骨与受区愈合良好, 移植软骨之间以及和周围正常软骨之间缝隙明显可见。术后 8~24 周, 软骨下骨已经愈合成熟, 不易区分界限; 移植软骨细胞排列规则, 甲苯胺蓝染色强, 与正常软骨相似, 但软骨交界处整合不理想(图 2 a)。

大面积缺损组: 术后 4 周, 移植物骨性成分已接近愈合, 部分移植物压陷, 造成软骨面不平, 产生台阶; 软骨之间缝隙明显。8~24 周, 软骨下骨愈合较好, 但移

植软骨柱之间界限清晰, 毗邻软骨细胞稀疏, 许多肥大软骨细胞集中于胀大陷窝内, 排列不均, 相邻表层软骨面不平滑(图2 b)。

对照组: 术后4周, 缺损底部为薄层纤维结缔组织覆盖, 甲苯胺蓝无染色。24周, 仍无明显修复迹象, 基底部纤维组织无异染, 缺损周围软骨细胞排列紊乱, 甲苯胺蓝染色较浅(图2 c)。

2.3 X线片观察

术后24周, 大面积缺损组可见软骨下骨愈合良好, 内、外髁对称, 相对关节面平滑; 对照组仍见骨质缺损, 与股骨髁相对关节面有局部骨质硬化现象。

2.4 GA G含量测定

正常软骨中GA G含量为 $17.21 \pm 2.38 \mu\text{g}/\text{m g}$; 大面积缺损组修复组织为 $16.92 \pm 2.15 \mu\text{g}/\text{m g}$, 二者差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组修复组织GA G含量为 $8.31 \pm 1.72 \mu\text{g}/\text{m g}$, 与正常软骨及大面积缺损组修复组织比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

在诸多软骨缺损的修复方法中, 钻孔、磨削成形术、微骨折等方法的修复原理是使骨髓血流入缺损组织, 利用其中多向分化潜能细胞分化为修复组织充填缺损, 但其成分以纤维软骨组织为主, 且修复面积有限, 适用于小面积缺损^[5]。中到大面积缺损的修复可用

软骨组织移植以及组织工程软骨移植、骨膜覆盖软骨细胞移植等^[6]。组织工程软骨是发展方向, 但价格昂贵, 治疗周期较长; 软骨细胞移植也难以获得足够数量的软骨细胞, 同时需分二期手术, 且体外培养周期过长, 修复组织为类透明软骨组织难以满足长期应力传导需要。骨软骨柱复合组织移植可一期重建坚强的软骨下骨支撑和平滑完整的关节面, 有一定优势; 自体骨软骨柱移植由于无免疫排斥以及疾病传播的风险, 优势更为明显^[7,8]。

虽然自体骨软骨移植概念提出已久, 已有报道其效果优良且移植透明软骨的存活长达10年^[9], 但Mosaiclasty概念由Matsusue首次于1993年提出^[10], 之后Hangody等推广开展, 并相继出现数种专用器械^[11]。Mosaiclasty的提出使自体软骨移植更为系统、规范、实用, 效果更为明显^[12]。由于可一期重建坚强的软骨下骨支撑和平滑光整的关节面, 并且可在关节镜下完成, 因此推出后广受欢迎, 在欧洲推广应用后, 中、远期随访效果较好^[13,14]。修复效果很大程度上依赖于修复组织与周围组织的整合, 作为复合组织移植的Mosaiclasty, 其整合包括两部分: 软骨下骨整合与软骨层整合。有研究报道软骨下骨可以骨折愈合的方式与周围受区骨整合, 但软骨表层并不能与周围软骨自然过渡、整合, 仍有明显裂隙存在^[15]。并且临床软骨缺损多为不规则形, 规整的圆柱形移植植物不能完全

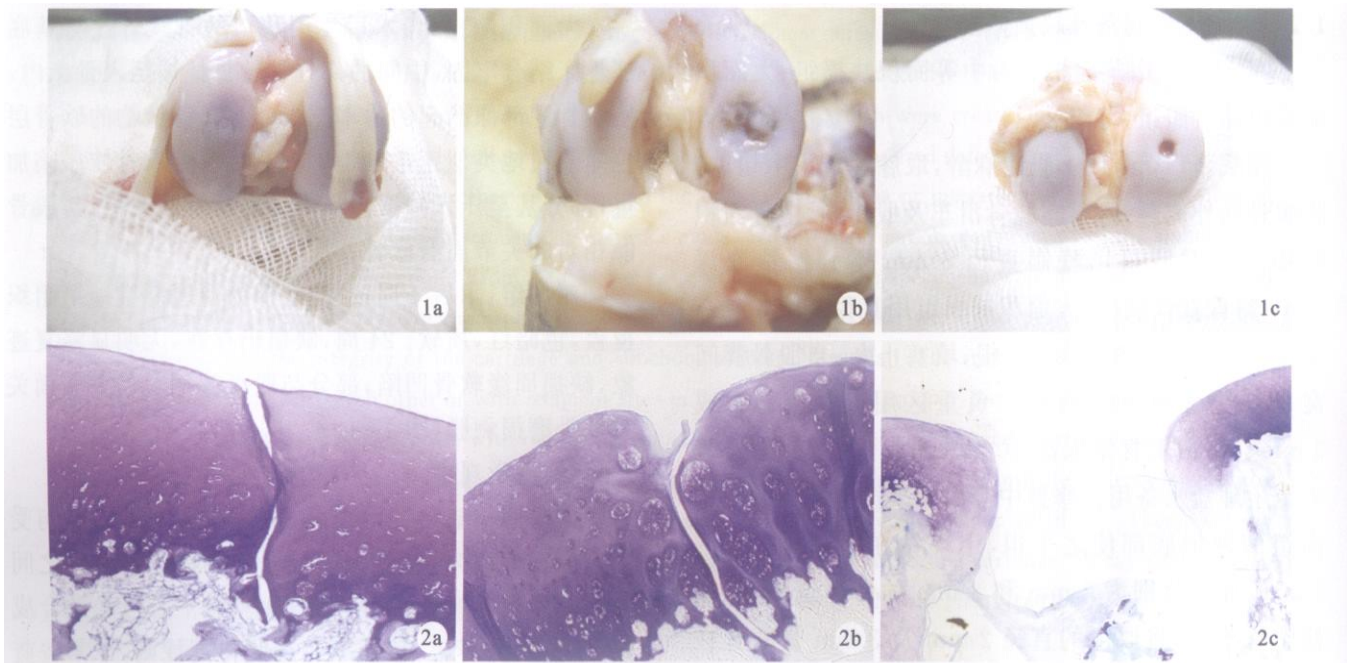


图1 术后24周大体观察 a 中等面积缺损组 b 大面积缺损组 c 对照组 图2 术后24周甲苯胺蓝染色组织学观察 a 中等面积缺损组(x40) b 大面积缺损组(x40) c 对照组(x10)

Fig 1 Macroscopic view 24 weeks after operation a Medium-sized defect group b Large-sized defect group c Control group Fig 2 Toluidine blue staining histological observation 24 weeks after operation a Medium-sized defect group (x40) b Large-sized defect group (x40) c Control group (x10)

充填缺损,周围必定留有不规则残留缺损,一方面使得修复效果有限,另一方面使局部移植体边缘应力过于集中,影响远期效果^[16]。

Horas 等^[17]于 Mosaiclasty 术后 3、21 及 22 个月行关节镜下活检,大体观察见软骨存活,连续性及顺应性与周围正常软骨接近;扫描电镜见潮线存在,表层、深层与周围正常软骨无明显区别;与软骨细胞移植组进行比较后认为 Mosaiclasty 治疗效果较好。我们的实验也观察到术后 4 周移植软骨下骨已经与宿主骨床、相邻骨柱愈合良好,GA G 含量测定表明移植的软骨其软骨基质特异性成分与正常软骨相似;24 周 X 线片已难以分辨移植骨柱和周围的界限,与股骨髁相对关节面骨质无硬化现象;但直至 24 周,软骨柱之间以及移植软骨和周围正常软骨间仍存在明显裂隙,整合并不理想。

我们制造的直径 9 mm 缺损,其面积相当于山羊单髁总面积的 1/3 以上;相当于人至少 7 cm² 单髁负重面积,如此大比例的骨软骨复合缺损临床少见。实验中大面积骨软骨缺损虽然可用 Mosaiclasty 一期修复,但对供区损伤较大,第 24 周骨软骨柱的压陷程度有所加重,部分甚至压入缺损内造成局部软骨面缺损,与股骨髁相对关节面有软骨磨损现象;组织学则发现软骨柱间相邻部分软骨细胞肥大,数量减少且排列紊乱,可能由于大面积骨软骨缺损难以重建正常股骨髁曲率,并且移植的松质骨靠压配固定的初始稳定性不足,无法满足术后即时负重的要求,因此造成局部应力集中,骨软骨柱压陷。有学者认为 4 cm² 以上骨软骨缺损使用 Mosaiclasty 修复效果不佳,因此对形状不规则的大面积骨软骨缺损可先行骨移植重建软骨下骨支撑,骨愈合后再行二期软骨细胞移植修复不规则软骨面缺损^[18]。

软骨整合是影响 Mosaiclasty 长期效果的主要因素之一,供区不足也限制了其在大面积骨软骨缺损中的应用。联合应用其他修复方法来改善整合和供区问题,便可扩大 Mosaiclasty 的适应证,改善修复质量,使大面积骨软骨缺损这一难题获得更理想的解决途径。

4 参考文献

- Hangody L, Fules P. Autologous osteochondral mosaiclasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2003, 85 (Suppl 2): 25-32
- Anderson AF, Ramsey JR. Chondroblastoma of the talus treated with osteochondral autograft transfer from the lateral femoral condyle. *Foot Ankle Int*, 2003, 24(3): 283-287.
- Hangody L, Kish G, Modis L, et al. Mosaiclasty for the treatment of osteochondritis dissecans of the talus: two to seven year results in 36 patients. *Foot Ankle Int*, 2001, 22 (7): 552-558
- 李卿,刘伟,夏万尧,等. 爱茜蓝法检测组织工程化软骨及软骨细胞中蛋白聚糖的含量. *中华实验外科杂志*, 2003, 20(1): 89
- 刘亮,李来昌,刘. 距趾关节软骨移植修复掌指关节面缺损. *中国修复重建外科杂志*, 2000, 14 (1): 24-26
- 卢云,常巍,邢敦凯,等. 骨膜游离移植修复膝关节软骨缺损及重建半月板. *中国修复重建外科杂志*, 2002, 16(4): 237-239.
- Vavaro R, Cohen M, Filho MC. The arthroscopic treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous bone sticks. *Arthroscopy*, 2002, 18(8): 840-844
- Lehman RC, Perry CR. Modified osteochondral autograft implantation for full-thickness articular cartilage lesions. *Arthroscopy*, 2003, 19(3): 318-320
- Outerbridge HK, Outerbridge AR, Outerbridge RE. The use of a lateral patellar autologous graft for the repair of a large osteochondral defect in the knee. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1995, 77: 65-72
- Matsue Y, Yamamoto T, Hamada H. Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. *Arthroscopy*, 1993, 9(3): 318-321.
- Hangody L, Kish G, Karpati Z, et al. Mosaiclasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopaedics*, 1998, 21 (7): 751-756
- Giannini S, Uannini F, Buda R. Osteoarticular grafts in the treatment of OCD of the talus: mosaiclasty versus autologous chondrocyte transplantation. *Foot Ankle Clin*, 2002, 7(3): 621-633
- Jakob RP, Franz T, Gautier E, et al. Autologous osteochondral grafting in the knee: indication, results and reflections. *Clin Orthop Relat Res*, 2002, (401): 170-184
- Bentley G, Biant LC, Carrington RW, et al. A prospective, randomized comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaiclasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2003, 85(2): 223-230
- Chhabra A, Blessey P, Odich DR. Osteochondral autograft plug transfer achieving perpendicularity. *J Knee Surg*, 2003, 16(1): 17-20
- Hangody L, Kish G, Karpati Z, et al. Arthroscopic autogenous osteochondral mosaiclasty—a multicentric, comparative, prospective study. *Index Traumat Sport*, 1998, 5: 3-9
- Horas U, Delinkovic D, Herr G, et al. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint—A prospective comparative trial. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2003, 85(2): 185-192
- Hangody L, Feczko P, Bartha L, et al. Mosaiclasty for the treatment of articular defects of the knee and ankle. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, (391): 328-336

(收稿: 2006-05-08 修回: 2007-01-04)

(本文编辑: 苟莉)