

## 综述

## 关节软骨损伤修复的研究进展

中国中医研究院骨伤科研究所 (北京 100700)

张 磊 吴林生

多年来许多学者都对促进关节软骨损伤修复或软骨形成的方法进行了大量的探索,目前已见报道的有以下方法。

1. **关节软骨的移植** 纤维蛋白粘合剂的出现一定程度上改善了软骨移植的效果,它能促进血管和成纤维细胞增生,加速移植软骨的愈合<sup>[1]</sup>,目前已有商品化粘合剂,但由于是从人体血液中提取合成的生物制品,价格昂贵,还有传播血源性传染病的潜在危险,而且粘合力不强,仅适用于不需承受较大应力部位的组织粘合和固定,临床应用受到一定限制。骨软骨同种异体移植,由于其相对易得并可预制成各种大小,已越来越频繁地被用来替换关节面受损的部分,可缓解疼痛并改善功能。Flynn<sup>[2]</sup>等人比较了冷冻的和新鲜的骨软骨同种移植治疗股骨远端关节面局部缺损的结果,强调使用冷冻的同种移植使手术更有选择性,而且有时间对可能有病毒和细菌感染的供体进行更为广泛的检测。但无论如何,可接受的骨软骨移植来源有限阻碍了这种方法的广泛应用。

2. **软骨细胞的移植** 1971年 Bentley 和 Greer<sup>[3]</sup>证实了从未成熟动物软骨中分离出来的软骨细胞具有修复关节软骨缺损的能力。此后,多项研究结果表明,将培养中生长和保存的软骨细胞和间充质细胞或取自骺板等其它部位的软骨细胞包埋于可吸收的基质中,植入软骨缺损区,这些细胞能够存活并合成新的软骨基质,从而修复缺损。Wakitani<sup>[4]</sup>等人将包埋于胶原凝胶中的同种关节软骨细胞植入兔的骨软骨缺损,结果24周内80%完全修复。他们在另一项研究中还发现,用培养的间充质干细胞能够修复较大的骨软骨缺损,移植后2周内细胞便分化为软骨细胞并开始生成一个新的关节面。Brittberg<sup>[5]</sup>等人则将自体软骨细胞移植的方法应用于临床,他们治疗了16例股骨髁部软骨缺损和7例髌软骨缺损,结果前者有14例,后者有2例获得了优良的效果。因此他们认为培养的自体软骨细胞可用于修复膝关节股胫关节面的软骨缺损。但目前包埋所用基质多为人工合成,Itay等人认为这在一定程度上会破坏软骨细胞生长所需的微环境,影响软

骨细胞表现型的表达<sup>[6]</sup>。最近有人<sup>[7]</sup>采用小套管复层培养获得包埋于自身软骨基质中的软骨细胞移植,在这方面有所改进,但远期效果尚不能肯定。

3. **骨膜和软骨膜的移植** 自体软骨膜移植具有再生软骨的能力是在1972年由Skoog发现的。此后,一些学者通过研究认为游离的自体软骨膜可作为一种移植修复软骨的缺损,而且新生软骨在形态和功能上接近透明软骨<sup>[8]</sup>。该方法也随之应用于临床,用于修复创伤、骨性关节炎、类风湿性关节炎等引起的关节软骨的破坏<sup>[9]</sup>。Seradge等人的临床经验表明,软骨膜移植比较适用于患有掌指关节或近端指间关节创伤性关节炎的年轻病人<sup>[10]</sup>。

由于软骨膜自身来源相对有限,而骨膜则相对较为丰富,特别是发现游离骨膜成骨的中间阶段是软骨组织之后,一些学者对游离骨膜移植修复关节软骨的缺损进行了一系列研究<sup>[11]</sup>。结果显示出骨膜移植具有促进相对较大的软骨缺损修复的潜力。其原理在于骨膜生发层的间充质细胞能分化成软骨细胞并合成基质<sup>[12]</sup>。尽管自体骨膜和软骨膜移植能够产生软骨修复组织,但这种促进修复的方法仍然存在一些问题,比如供区有限,固定困难等。而且也不清楚新生的组织是否具有与正常关节软骨相似的长期的耐久性。

4. **纤维变的软骨的刨刮** 一些临床经验<sup>[13]</sup>表明,关节镜下刨刮或磨造纤维变的和不规则的软骨,特别是髌软骨,能够缓解症状,但其功效还未被控制较好的长期临床研究所验证。Schmid的报告<sup>[14]</sup>指出刨刮人类损伤的股骨髁中部软骨并不能刺激修复,而且会引起纤维变的加重和缺损区内及其邻近的细胞坏死。Kim等人的实验研究<sup>[15]</sup>发现刨刮兔关节软骨的表浅缺损不仅不能刺激修复,反而会使其下方软骨的退变,但如果对全层缺损的底部进行磨造,特别是在持续被动活动的影响下,则可激发其修复的潜力。刨刮动物的纤维变的关节软骨会产生什么结果尚不清楚,但刨刮正常的兔髌软骨既不能激发明显的修复也不会引起退变<sup>[16]</sup>。刨刮或磨造的方法能否刺激明显的修复,或者对哪些类型的软骨缺损具有促进修复的作用还需进一步

研究。

5. **软骨下骨的钻孔或磨造** 软骨下骨的钻孔或磨造能引起关节软骨的自身修复反应,多年来对此有了大量的研究<sup>[17]</sup>。目前软骨下骨钻孔和磨造在临床上已得到了较广泛的应用,用于治疗骨性关节炎、骨软骨骨折等造成的关节软骨缺损,大多数病人术后症状缓解,但目前还不清楚其中哪种方法生成的关节面更好。Frenkel 等人用家兔进行了软骨下钻孔和磨造的比较性研究<sup>[18]</sup>,结果这两种方法都不能肯定地修复关节面,但钻孔的远期效果似乎好于磨造。这些方法简便易行,但远期效果还不可靠,修复组织虽然早期具有透明软骨的外表,但缺乏关节软骨的结构、成分、机械特性和耐久性,最终会发生退变。也有的学者认为新生组织在功能上虽不如透明软骨,但可以完全覆盖关节缺损,并能延缓退变的进程<sup>[17]</sup>。因此,目前还难以评价软骨下钻孔和磨造的临床价值。

6. **关节活动** Rubak<sup>[19]</sup>发现早期活动对全层软骨缺损的修复具有有利的影响。Salter 等人则对持续的被动活动(CPM)对兔软骨愈合的影响进行了广泛的研究<sup>[20]</sup>,他们发现关节活动对关节的表浅缺损的修复没有明显的益处,然而持续的被动活动能促进较小的全层缺损的修复,并且能产生一种在形态上和组织化学上类似透明软骨的组织,这种组织比用固定或间歇的主动活动(IAM)处理的动物产生的修复组织具有更好的耐久性。

7. **凝胶或纤维的植入** 一些研究<sup>[4,21]</sup>已经证实,用胶原或纤维蛋白凝胶填充软骨缺损,碳纤维的植入,以及其它合成凝胶或植入物,如处理过的软骨和骨基质、羟磷灰石、多孔聚乳酸、聚酯等,能够潜在地促进软骨缺损的修复。间充质细胞能进入植入的凝胶并粘附于其内,增殖并合成新的基质。使用这些植入物能提高修复组织的质量。含有软骨细胞和(或)软骨形成刺激因子的凝胶或植入物也能促进软骨缺损的修复<sup>[4,22]</sup>。但这种凝胶或植入物必须无不良反应,可吸收,并最终被新合成的基质所替代。

8. **改变施于损伤软骨的负荷** 临床上对骨性关节炎患者施行截骨术后,由于降低了关节严重受累区域的负荷,能使症状获得缓解。此外,负荷的改变似乎还能刺激损伤软骨的修复<sup>[23]</sup>,修复组织为纤维软骨样组织。通过防止负重而降低负荷,或者施行截骨术改变负荷区域,或许能促进急性软骨损伤的修复,至少能防止最初的修复组织受到损害。

9. **电磁场** 1974年 Baker 在一项实验报告<sup>[24]</sup>中介绍了电磁场能促进软骨深度缺损的修复,而且认为

修复组织是透明软骨。以后的几项研究<sup>[25]</sup>证实了当软骨细胞受到脉冲电磁场(PEF)的刺激,能增加软骨样蛋白聚糖的合成,但未能证明实际软骨缺损的修复。电磁场对组织修复的影响是有利的。但它对关节软骨缺损修复的作用研究尚少,其潜力究竟有多大还不能肯定。

10. **激光刺激** Schultz 等人<sup>[26]</sup>在一项研究中发现,软骨的表浅缺损接受低剂量的激光能量,其修复过程要优于对照组未经处理的损伤和用高剂量激光能量处理的损伤。但这种软骨细胞对低剂量激光能量反应的机理及其刺激修复的远期结果都不清楚。

11. **软骨表成刺激因子** 近年来的研究发现许物质能刺激软骨形成,如成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、 $\beta$ -转移生长因子(TGF- $\beta$ )等<sup>[22-27]</sup>。此外,Dunnt 和 Sampsel<sup>[28]</sup>报告了用提纯的牛生长激素对成年兔膝关节清理术后的髌股关节面的全层缺损进行治疗,似乎能刺激软骨的修复。Syftestad 和 Caplan<sup>[29]</sup>在实验中发现一种 31-kD 骨基质蛋白在肢芽细胞的培养中能刺激软骨形成。其它能刺激软骨形成的蛋白包括骨生成素(osteogenin)<sup>[30]</sup>,血小板衍生长因子(PDGF)<sup>[31]</sup>,以及一种能引起大鼠肌肉内间充质细胞合成软骨蛋白聚糖的 25-kD 多功能生长调节剂(25-kDMGR)<sup>[32]</sup>。

#### 参考文献

1. Meyers MH, Herron M. A fibrin adhesive seal for the repair of osteochondral fracture fragments. *Clin Orthop* 1984; 182: 258~263
2. Flynn JM, et al. Osteoarticular allografts to treat distal femoral osteonecrosis. *Clin Orthop* 1994; 303: 38~43.
3. Bentley G, Greer RB. Homotransplantation of isolated epiphyseal and articular cartilage chondrocytes into the joint surface of rabbits. *Nature* 1971; 230: 385~388.
4. Wakitani S, et al. Repair of rabbit articular surfaces with allograft chondrocytes embedded in collagen gel. *J Bone Joint Surg* 1989; 71B: 74~80.
5. Brittberg M, et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *New Engl J Med* 1994; 331: 889~895.
6. Itay S, Abramovici A, Nevo Z. Use of cultured embryonal chick epiphyseal chondrocytes as grafts for defects in chick articular cartilage. *Clin Orthop* 1987; 220: 284~303.
7. 朱杰,等.同种异体兔关节软骨细胞移植实验研究. *中华实验外科杂志* 1995; 12: 163~164
8. Coutts R, et al. Rib perichondrial autografts in full-thickness articular cartilage defects in rabbits. *Clin Orthop* 1992; 275:

- 263~273.
9. Homminga GN, et al. Perichondrial grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg* 1990; 72B: 1003~1007.
  10. Seradge H, et al. Perichondrial resurfacing arthroplasty in the hand. *J Hand Surg* 1984; 9A: 880~886.
  11. Rubak JM. Reconstruction of articular cartilage defects with free periosteal grafts; an experimental study. *Acta Orthop Scand* 1982; 53: 175~180.
  12. Zarnett R, Delaney JP, O'Driscoll SW, et al. Cellular origin and evolution of neocondrogenesis in major full-thickness defects of a joint surface treated by free autogenous periosteal grafts and subjected to continuous passive motion in rabbits. *Clin Orthop* 1987; 222: 267~274.
  13. Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective; present status. *Arthroscopy* 1986; 2: 54~69.
  14. Schmid A, Schmid F. Results after cartilage shaving studied by electron microscopy. *Am J Sports Med* 1987; 15: 386~387.
  15. Kim HKW, Moran ME, Salter RB. The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and by subchondral abrasion; an experimental investigation in rabbits. *J Bone Joint Surg* 1991; 73A: 1301~1315.
  16. Mitchell N, Shepard N. Effect of patellar shaving in the rabbit. *J Orthop Res* 1987; 5: 388~392.
  17. Beiser LH, Kanat LD. Subchondral bone drilling; a treatment for cartilage defects. *J Foot Surg* 1990; 29 (6): 595~601.
  18. Frenkel SR, et al. A comparison of abrasion burr arthroplasty and subchondral drilling in the treatment of full-thickness cartilage lesions in the rabbit. *Trans Orthop Res Soc* 1994; 19: 483.
  19. Rubak JM, Poussa M, Ritsila V. Effects of joint motion on the repair of articular cartilage with free periosteal grafts. *Acta Orthop Scand* 1982; 53: 187~191.
  20. Salter RB, Simmonds DF, Malcolm BW, et al. The biological effect of continuous passive motion on healing of full-thickness defects in articular cartilage; an experimental study in rabbit. *J Bone Joint Surg* 1980; 62A: 1232~1251.
  21. Shahgaldi BF, et al. Repair of cartilage lesions using biological implants. A comparative histological and biomechanical study in goats. *J Bone Joint Surg* 1991; 73B: 57~64.
  22. Hunziker EB, Rosenberg L. Induction of repair in partial thickness articular cartilage lesions by timed release of TGF $\beta$ . *Trans Orthop Res Soc* 1994; 19: 236~244.
  23. Odenbring S, et al. Cartilage regeneration after proximal tibial osteotomy for medial gonarthrosis. An arthroscopic, roentgenographic, and histologic study. *Clin Orthop* 1992; 277: 210~216.
  24. Baker B, Becker RO, Spadaro J. A study of electrochemical enhancement of articular cartilage repair. *Clin Orthop* 1974; 102: 251~267.
  25. Aaron RK, Ciomber DM, Jolly G. Modulation of chondrogenesis and chondrocyte differentiation by pulsed electromagnetic field. *Trans Orthop Res Soc* 1987; 12: 272.
  26. Schultz RJ, Krishnamurthy S, Thelmo W, et al. Effects of varying intensities of laser energy on articular cartilage; a preliminary study. *Lasers surg Med* 1985; 5: 577~588.
  27. Osborn KD, Trippel SB, Mankin HJ. Growth factor stimulation of adult articular cartilage. *J Orthop Res* 1989; 7: 35~42.
  28. Dunn AR, Sampsel R. Regrowth of articular cartilage by direct hormonal induction with growth hormone following full-thickness surgical debridement. Presented at the 53rd Annual Meeting of the American Academy of orthopaedic Surgeons, New Orleans 1986.
  29. Syftestad G, Caplan A. A31,000 dalton bone matrix protein stimulates chondrogenesis in chick limb and bud cell cultures. *Trans Orthop Res Soc* 1986; 11: 278.
  30. Sampath TK, Muthukumaran N, Reddi AH. Isolation of osteogenin, an extracellular matrix-associated, bone-inductive protein, by heparin affinity chromatography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7109~7113.
  31. Huang JS, Proffit RT, Baenziger J-U, et al. Human platelet derived growth factor. In: *Differentiation and function of hematopoietic cell surface*. New York: Alan R Liss, 1982.
  32. Cheung HS, Cottrell WH, Stephenson K, et al. In vitro collagen biosynthesis in healing and normal rabbit articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1978; 60A: 1076~1081.

(收稿: 1996-10-04)

## 书 讯

由中国中医研究院骨伤科研究所陆文琴副主任医师编著的《点压特定穴治疗小儿脑瘫》一书已由中医古籍出版社出版。书中详细介绍了小儿脑瘫的发病原因、常用点压操作方法和小儿脑瘫的康复治疗。现尚有少量存书,需要者可寄款购书(每册6元),款寄至:北京东直门内北新仓18号中国中医研究院骨伤科研究所陆文琴处,邮编:100700。款到即寄。