

关节软骨愈合和再生研究的现代进展(一)

李德达¹ 李世民¹ 尚天裕²

(1. 天津医院,天津 300211; 2. 中国中医研究院骨伤科研究所,北京 100700)

经过许多学者的大量长期研究观察已经证实,关节软骨损伤后愈合能力非常有限,如果关节软骨缺损的直径超过 2~4mm,即使损伤关节采取连续不断的被动运动,也很少能起到促进关节软骨愈合的作用^[1~12]。Hardaker 等^[13]于 1990 年报告,膝关节损伤的 16% (21/132) 可引起关节内出血,关节内出血又进一步损伤关节面软骨,以致形成关节炎^[14]。Twyman 等在骨骼成熟前,跟踪观察了膝关节剥脱性骨关节炎 22 例直到平均年龄 34 岁时,发现 32% 有中度或重度骨性关节炎的 X 线改变,仅 5% 膝关节功能良好 (Hardaker WT, et al, 1990; Twyman R. S. et al, 1991)。

Rand 和 Ilstrup^[15]于 1991 年对膝关节骨性关节炎 9200 例全膝关节置换术后尚存在病例进行分析,结果表明:65 岁以上的膝关节骨性关节炎的老年患者,在全膝关节置换术后症状获得明显缓解,通常关节疼痛减轻、功能恢复。不过,年轻的骨性关节炎患者(年龄小于 4 岁和 40~60 岁之间),在全膝关节置换术后,症状缓解的手术失败率高于老年患者 (Rand JA and Ilstrup DM, 1991) 这一观察提示了骨性关节炎目前有一大组覆盖面很宽的年龄段病人尚需寻找除关节置换术之外的可靠有效治疗。倘若有一个健康的年轻患者在关节损伤后产生了关节病或剥脱性骨关节炎,于关节损伤关节软骨(软骨脱落的损伤部分)的下面又能够再生的话,则上面所谈到的这一覆盖面很大年龄段的骨性关节炎患者将可获得治疗。因为在关节损伤的关节软骨恢复后,关节功能即可维持相当长时间,甚至直到患者已到适合进行关节置换术的年龄(即使患者再次出现骨性关节炎症状)。根据大量关节软骨损伤病人关节置换术后可能发生许多并发症需要长期的治疗和护理,他们术后生活的质量也并不能尽如人意,因此关节软骨损伤采用关节置换术治疗仍有待多方面改进。如果能够预防病人在关节软骨损伤或关节软骨疾患之后,不发生骨性关节炎,则需要有一种关节软骨生物学的再生愈合的方法,那么这种疗法将是关节软骨损伤(或疾患)最理想的治疗途径。下面将就关节软骨损伤(或疾患)关节软骨再生愈合的现代进展和趋势从四个方面作一介绍。

1 关节软骨和关节软骨病理学

1.1 人体软骨分类 人体软骨可分为三种:(1)黄色弹力软骨:构成外耳、听道、会厌和喉头的某些软骨。(2)兰色透明软骨:构成关节软骨、鼻软骨、气管与支气管的环状软骨和肋软骨等。胚胎时期的骨骼系由透明软骨构成。(3)纤维软骨:构成胸锁关节的锁骨端关节面软骨、颞颌关节面软骨、椎间盘、

耻骨联合和某些关节的关节盘。

1.2 关节软骨解剖结构 透明关节软骨由软骨细胞组成,这些细胞分布于细胞间质中的一个个小陷窝内。软骨外面覆盖一层含有血管、淋巴管和神经的软骨膜。关节软骨既无神经又无血管,其营养主要由滑液和关节囊滑膜层周围的动脉分支供应。关节软骨表面凹凸不平,凹凸度平均值约为 2.75mm。关节软骨紧贴关节面,其形态、厚薄因所处部位和关节的功能不同而各异,通常为 2~7mm 厚。关节面中心或圆凸面重力的支持部关节软骨最厚,关节边缘部最薄,关节相对软骨面契合。

关节软骨由维持功能的基质及软骨细胞组成。软骨细胞合成、维持营养,软骨细胞总和小于软骨总容积的 1%^[16]。

软骨基质由三种物质构成:胶原,是一种纤维蛋白,保持软骨的构造和形态。蛋白多糖 (proteoglycan, PG), 为间充材料,在胶原纤维之间,提供软骨的韧性和弹性。水,占软骨重量的 80%,用作充盈组织,给软骨提供特殊的性质。透明软骨的胶原是 I 型胶原,由三个 α 1(I) 链构成三重螺旋分子为其特点。在软骨表面层,胶原纤维是封闭的,平行排列在关节面上。此排列可保护软骨免遭压力破坏,把作用于关节表面的垂直压力转移到关节边缘。同样,纤维链将垂直负重转移到链架上。作为支架结构,从浅层到深层,软骨的胶原含量逐渐减少,在深层胶原纤维较厚形成拱形结构。纤维与软骨的钙化层相连续,但不与其下面的软骨下骨相连续。这种拱形排列为胶原迫使蛋白多糖胶冻进入基质提供了条件。此外,当拱形结构部分受损害时,其他部分能够仍然保持完好。

蛋白多糖,为一种极端亲水发粘的胶冻分子。这些巨大水化的蛋白多糖分子,包绕所有部位,并松散地附着到胶原纤维上。因此,关节软骨具有高含水量,可产生极大张力,软骨以弹性对抗压力。实验研究表明,蛋白多糖降解后,虽然软骨外形不变,但弹性已经消失。蛋白多糖多作为高分子聚合物存在,分子量在 100 万以上,构成以透明质酸为核心由多种成份组成的分子结构,称为粘多糖 (mucopolysaccharide, glycosaminoglycan, GAG)。粘多糖由硫酸软骨素 4,6 及硫酸角蛋白构成。蛋白多糖因个体及局部物理应力而改变。

软骨细胞,是软骨代谢活动的细胞成分,与软骨基质的合成和破坏有关。软骨细胞大小、形状、单位体积细胞数量,表层、深层不同,通常表层细胞扁、小、密、耗氧率低,胞浆内进行蛋白合成粘多糖硫酸化。细胞膜可见许多胞浆突,但相互间不接触。细胞外有脂质弥散层,起到软骨润滑作用。一旦脂质溶剂将软骨表面破坏,软骨摩擦系数则明显上升。软骨

细胞营养来自滑膜。胶原由软骨细胞合成。在软骨钙化层看不到软骨细胞,基质大量钙化^[16,17]。(图 1,2,3,4)

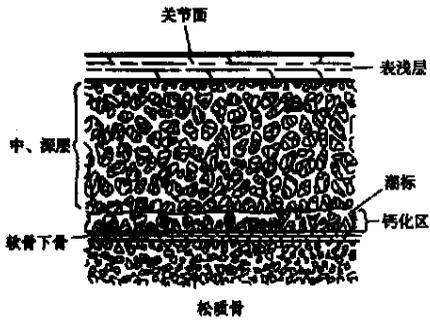


图 1 整体关节软骨内胶原纤维的超微结构排列方式。注意软骨细胞分布和这种胶原纤维结构之间的关系(Mow, et al, 1974)

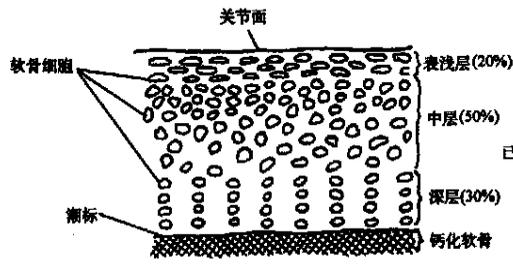


图 2 整层未钙化关节软骨的软骨细胞排列方式。浅层软骨细胞呈椭圆形,其长轴与关节面平行;中层软骨细胞呈圆形并在各处呈不规则分布;深层关节软骨细胞呈柱状排列并与潮标相垂直。软骨细胞实际与其他生理系统隔绝



图 3 关节软骨内蛋白多糖、胶原和水的分布示意图(Mow Lai, 1979)

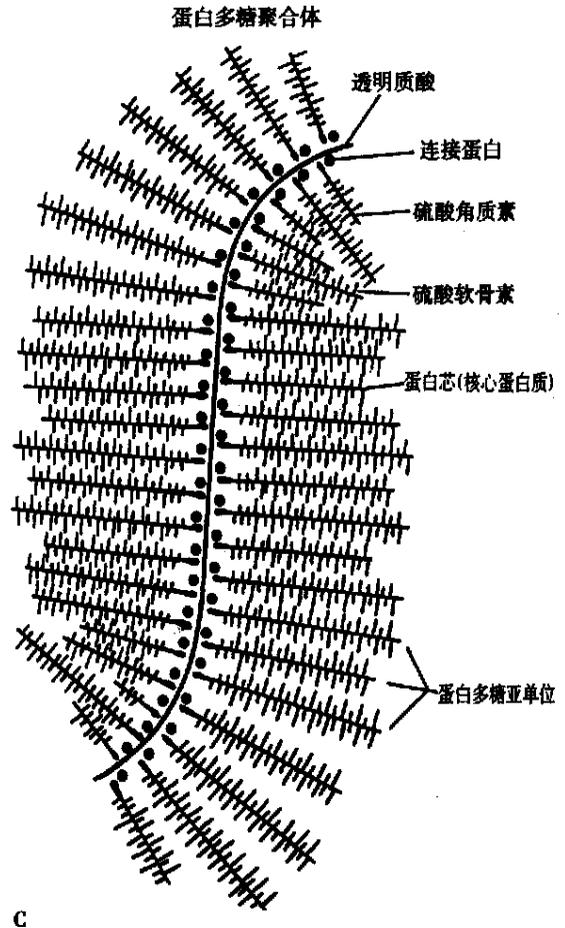
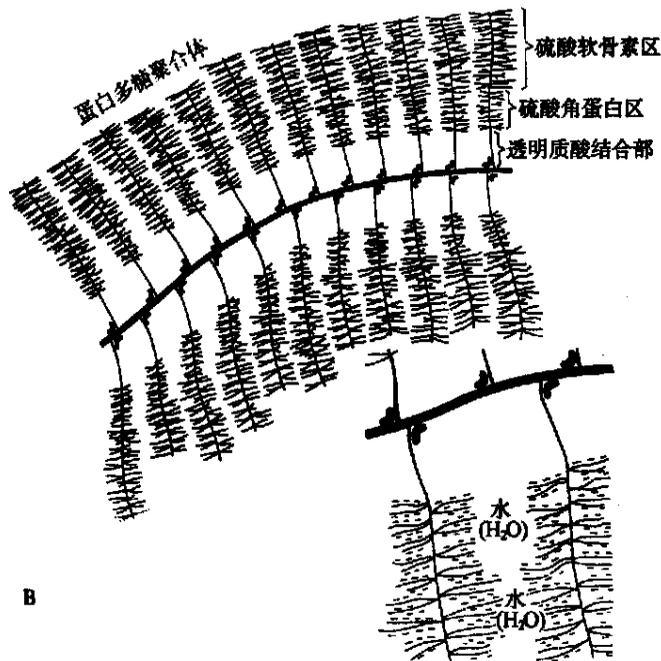
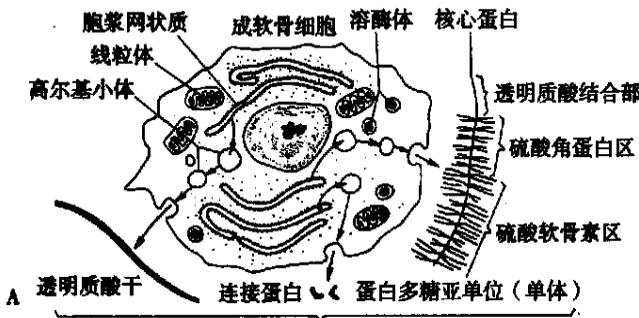


图 4 蛋白多糖的形成、成分和蛋白多糖聚合体

- A 蛋白多糖单体透明质酸干和连接蛋白分别在成软骨细胞胞浆网状质合成,再经高尔基小体(Golgi apparatus)送出成软骨细胞结合成软骨基质中巨大的蛋白多糖聚合体
- B 硫酸软骨素和硫酸角蛋白带负电荷(SO⁻)导致侧链相互排斥,而与水中正电荷的氢离子(H⁺)形成电偶,因此起到了分子海绵的作用。软骨基质中的胶原纤维包缠住蛋白多糖聚合体
- C 蛋白多糖聚合体示意图 蛋白多糖单体附着于透明质酸(通过连接蛋白形成一分子量约 2 亿道尔顿的巨型分子)(Rosenbery, 1975)

1.3 关节软物的生物力学 关节软骨呈海绵状结构,小孔隙内能吸收大量滑液,其固体基质仅占总体积的 59%。关节软骨在偏极光下观察时,其所含有的原纤维呈半环形延伸,末端固定于富有钙质的固定物质内。原纤维排列可分为三层,表层排列紧密与表面平行;中层呈切线方向排列;底层排列呈垂直状(图 5)。软骨细胞存在于原纤维间质中。关节软骨基于以上结构,对骨骼活动和持重承受部分的应力、压力具有高度弹性,起到巨大的缓冲作用。关节软骨的弹性系数为 20mm/m²,相当汽车外胎的橡皮能支撑住极大压力,如髌、膝关节走路时,关节软骨的负荷为体重的 4 倍。从一米高处落下时膝关节的负荷为体重的 25 倍。在压力下关节软骨相当一个软垫,起到保护软骨下骨质的作用。当压力直接作用于软骨表面时,关节软骨向侧方伸延厚度减小,压力一旦解除由于原纤维的弹性关节软骨的原状又迅速恢复。因此,在压力下关节软骨的形状虽有所改变,但体积不变(图 6)。关节软骨的弹性,使关节软骨在人体运动时,有减轻冲击、吸收震荡的作用^[18]。

关节软骨与关节面骨端骨连接面的结构极不规则,此种不规则可以保护软骨面来自骨干的冲击,也有阻止软骨与骨端的分离作用(图 7)。关节软骨表面虽然并不如想象的那样光滑,但由于覆盖有滑液,关节的软骨面仍然为相对关节软骨面提供了一个极为光滑的滑动面(软骨间的磨擦系数 < 0.002)。其磨擦系数比冰在冰面上还小得多。

1.4 关节软骨的病理学 成人关节软骨不具有血供也没有淋巴引流。甚至,没有神经组织与体内其他躯体系统相连。

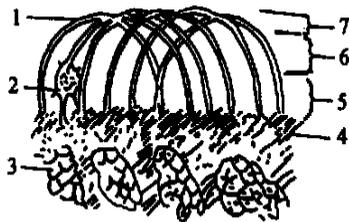
关节软骨无血液供养,营养主要来自滑液,其次为软骨下骨组织血液和关节囊与关节软骨交界处的骨膜下血管。由于关节腔滑液足以维持关节软骨的营养,所以脱落在关节腔内的软骨小块,可以做为关节游离体而长期存在^[16]。

软骨细胞由软骨细胞外基质包围,只能由免疫识别保护。在人的一生中,虽然软骨细胞不断产生新的软骨细胞外基质,但软骨细胞对损伤却并无反应。关节软骨本身损伤未伤及软骨下骨质时,损伤的软骨细胞只刺激邻近软骨细胞轻微反应,很少引起软骨细胞再生和基质增加。没穿透关节软骨下骨质的关节软骨损伤面,仅出现一般炎症伤面的愈合反应。来自骨髓的修复细胞,以新形成的纤维组织充填缺损。新形成组织与关节软骨相似的程度取决于患者年龄、种族以及关节软骨缺损的大小和部位。目前,关节透明软骨和软骨下骨损伤后,经过治疗完全恢复为正常状态尚未见到,还没有任何一种治疗已被证明可达到这种预期治疗的目的。

关于关节软骨损伤的病理学可以骨关节病(OA)的发病机制加以说明,由于病理过程较为复杂,不少环节尚未完全清楚,国内、外学者研究的初步结果,可供参考^[16, 19-22]。

2 关节软骨损伤或缺损的治疗方法(4R 疗法)

根据 4 项原则来划分关节表面损伤或关节软骨缺损后的治疗方法。即 4R 疗法:恢复(restored)、置换(replaced)、缓解(relieved)、和切除(resected)关节软骨。恢复(restored),是指关节面(包括关节透明软骨 hyaline articular 和软骨下骨 subchondral bone 在内)愈合、再生的治疗;置换(replaced),是指使用自体移植(allograft)、人工假体(prosthesis)进行关节软骨和



注:1 关节面 2 软骨细胞 3 骨 4 固定组织
5 垂直排列 6 切线排列 7 平行排列
图 5 偏极光显微镜显示的关节软骨结构,原纤维呈平行、切线和垂直三层排列

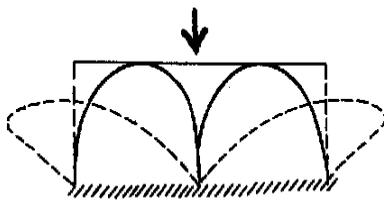


图 6 当表面压力加于关节软骨时,原纤维变平、变宽(虚线);当压力除去后,原纤维迅速恢复原来的高拱形的静止状态

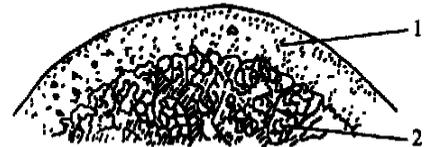


图 7 关节软骨和骨之间的波浪起伏结合面,此种相嵌结构有利于关节软骨与骨之间的附着固定(1 关节软骨, 2 骨)

软骨下骨置换的手术治疗;缓解(relieved),是通过截骨术减小关节面应力和使损伤关节面不持重来达到缓解关节面损伤的治疗;切除(resected),是指关节面损伤后切除关节面,行有或无介质关节成形术的手术治疗。如果以上四种治疗方法失败或全不适合选用,则进行补救性手术关节固定术(arthrodesis)治疗。

关节软骨损伤后再生和生物学愈合,多年来一直是临床医生和病人所向往的治疗方法。关于这方面的医学研究以及广大骨科医生通过长期的临床探索和观察,已经取得了丰硕的成果。这个领域令人振奋的现状,不仅是研究者和病人所急欲了解的许多问题,而且也是专业骨科医生、各科临床医师、实习医生应当掌握和关注的骨科技术新进展。

参考文献

[1] Calandruccio RA, Gilmer WS. Proliferation, regeneration, and repair of articular cartilage of immature animals. J Bone Joint Surg, 1962,

44-A:431-455.

[2] Convery FR, Akeson WH, Keown GH. The repair of large osteochondral defects. An experimental study in horses. Chin Orthop, 1972, 82:253-262.
[3] Furukawa T, Eyre DR, Koide S, et al. Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee. J Bone Joint Surg, 1980, Oct. 62-A:79-89.
[4] Hunter W. The classic of the structure and disease of articulating cartilages. Clin Orthop, 1995, 317:3-6.
[5] Hurtig MG, Fretz PB, Doige CE, et al. Effects of lesion size and location on equine articular cartilage repair. Canadian J Vet Res, 1988, 52:137-146.
[6] Mankin HJ. Current concepts review. The response of articular cartilage to mechanical injury. J Bone Joint Surg, 1982, 64-A:460-466.
[7] Meachim G, Boberts C. Repair of the joint surface from subarticular

tissue in the rabbit knee. *J Anat*, 1971, 109:317-327.

[8] Mitchell N, Shepard N. The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the subchondral bone. *J Bone Joint Surg*, 1976, 58-A:230-233.

[9] O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB. The chondrogenic potential of free autogenous periosteal grafts for biological resurfacing of major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg*, 1986, 68-A:1017-1035.

[10] O'Driscoll SW, Salter RB. The repair of major osteochondral defects in joint surfaces by neochondrogenesis with autogenous osteoperiosteal grafts stimulated by continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit. *Clin Orthop*, 1986, 208:131-140.

[11] Salter RB, Ogilvie-Harris DF, Malcom BW, et al. The biological effect of continuous passive motion on the healing of full-thickness defects in articular cartilage. An experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg*, 1980, 62-A:1232-1251.

[12] 刘景堂, 葛宝丰. 半关节软骨缺损修复的研究现状. *中华骨科杂志*, 1998, 18(5):313.

[13] Hardaker WT, Garrett WE, Bassett FH. Evaluation of acute traumatic hemarthrosis of the knee joint. *Southern Med J*, 1990, 83:640-644.

[14] 陈晖, 朱丽华. 细胞凋亡与关节破坏. *中华骨科杂志*, 1999, 19(2):743.

[15] Rand JA, Ilstrup D M. Survivorship analysis of total knee arthroplasty. Cumulative rates of survival of 9200 total knee arthroplasties. *J Bone Joint Surg*, 1991, 73-A:397-409.

[16] 娄思权. 骨关节炎的病理与发病因素. *中华骨科杂志*, 1996, 16(1):56.

[17] 柴本甫, 汤雪明, 腰野富久. 膝关节骨关节炎患者关节软骨的超微结构改变及其与关节镜分类的关系. *中华外科杂志*, 1992, 30(4):268.

[18] 白希北, 王星锋. 实验性骨关节炎中关节软骨钙化层厚度测定及其意义. *中华骨科杂志*, 1996, 16(1):40.

[19] Aglietti P, Buzzi R, Bassi P B, et al. Arthroscopic drilling in juvenile osteochondritis dissecans of the medial femoral condyle. *Arthroscopy*, 1994, 10:286-291.

[20] 孙材江. 退变性骨关节炎患者氧自由基代谢的观察. *中华骨科杂志*, 1992, 12(6):433.

[21] 顾延. 应力降低导致关节软骨退变机理的形态学研究. *中华骨科杂志*, 1995, 15(9):631.

[22] 翁习生, 任王珠. 骨性关节炎病因研究进展. *中华骨科杂志*, 1996, 16(1):60.

(收稿:2000-12-10 修回:2001-02-10 编辑:李为农 连智华)

短篇报道 ·

累及硬膜骨化的胸椎黄韧带骨化症 3 例报告

胡思斌¹ 姜淑华² 王华柱¹ 崔青¹ 尹同珍¹

(1. 沧州中西医结合医院, 河北 沧州, 061001; 2. 沧州大化医院)

我院自 1992 ~ 1998 年手术治疗的 3 例累及硬膜骨化的胸椎黄韧带骨化症患者, 报告如下。

1 临床资料

3 例中男 2 例, 女 1 例, 年龄 46 ~ 62 岁; 病程 2 个月 ~ 3 年; 均无明显外伤史。病人主要症状是进行性的双下肢麻木、无力、不灵活及行走不稳、足底踩棉感等。2 例有腹部束带感, 1 例大小便障碍, 1 例下肢灼样痛。体征主要有: 下肢肌力减退 (3 例), 出现明显感觉平面 (3 例), 锥体束征阳性 (3 例), 相应节段胸背叩痛 (1 例), 下肢放射痛 (1 例) 等。

X 线片均见相应节段棘突间隙从椎管后壁起自椎板和关节突的致密影突入椎管。3 例均为多节段, 在中上胸段 2 例, 下胸段 1 例。CT 表现为双侧椎板前缘不规则“V”形骨密度块突入椎管。2 例行 MRI 检查示 T₁、T₂ 加权像上相应

节段水平椎板下锯齿状低信号病变向前嵌压脊髓。

2 手术方法和结果

3 例病人均根据临床检查和影像学资料所见确定引起临床症状的病变部位而行后路相应节段椎板切除减压术。首先用棘突咬骨钳及尖嘴咬骨钳将椎板去薄及关节突内侧部分开槽, 再用电动磨钻扩大磨薄椎板、分割, 最后仅剩下紧贴硬膜的一薄层骨片, 用巾钳提起游离至硬膜骨化部并连同骨化的硬膜用尖刀切除, 可见硬膜膨隆并出现波动, 术后仅放置引流片 24 ~ 48 小时, 头低足高位。常规使用脱水剂及氟美松 5 天。3 例病人术后均未出现脑脊液漏。随访 6 个月 ~ 6 年, 3 例病人脊髓功能均比术前改善。2 例下肢肌力和感觉明显改善, 平地行走不需支具, 1 例可扶拐行走。

3 讨论

胸椎黄韧带骨化症因压迫主要存在于脊髓的后方及侧方, 故后路椎板切除应是合理的方法。因手术操作困难且风险较大, 故手术时细心准确、减压彻底并严格“无创操作”是治疗成功的关键。(1) 术中手术器械在椎管外操作。(2) 减压充分, 超过病变上、下各一节段, 并且要足够宽, 包括大关节突的内侧部分。(3) 用咬骨钳咬薄椎板及骨化的黄韧带后, 再用电动磨钻进一步磨薄、分割、逐一切除。

术中发现如不切除骨化的硬膜仍不能解除对脊髓的压迫, 脊髓波动不明显。当切除骨化硬膜后应即刻采用头低足高位以防止大量脑脊液外溢, 并应仔细止血, 将骶棘肌严密缝合, 明胶海绵填塞。3 例病人术后均未出现脑脊液漏, 随访疗效满意。(收稿:1999-03-04 编辑:李为农)