

关于关节软骨愈合和再生研究的现代进展(四)

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,北京)

3.2.3 同种异体软骨细胞移植 (transplantation of allogenic chondrocytes) 同种异体软骨细胞移植治疗关节软骨缺损,在一些实验研究(特别是兔)中,获得成功^[1]。但是,那些成功的动物实验,并不包括马的实验在内^[2,3]。Freed 等^[1]在观察研究同种异体软骨细胞移植修复关节软骨缺损时发现,将取自一个兔膝的关节软骨细胞经术后多羟基乙酸 (polyglycolic acid) 培养 1 个月,植于另一兔膝关节的关节软骨缺损上时,仅产生很轻微的免疫反应。实验研究者们指出培养可使由细胞外基质 (extracellular matrix) 产生的细胞表面抗原消除 (sequestering)。

Noguchi 等^[4]发现,兔关节骨软骨缺损由同基因(自体)的 (isogenic) 软骨细胞与同种基因(同种异体)的软骨细胞移植治疗(两者都以胶原胶 collagen gels 携带),结果关节缺损的骨软骨愈合没有什么不同。而且,自体或同种异体软骨细胞移植以胶原胶携带治疗关节面缺损,均较仅用胶原胶治疗的疗效更好。不过在提到关于治疗疗效值得注意的一个问题是,同种异体软骨细胞移植修复关节面,近亲有血缘关系的兔之间和同种异体遗传性不同的兔之间,可能都不如两个无血缘关系人之间的疗效。

3.2.4 使用软骨细胞支架 (scaffold) 与使用软骨细胞基质床 (matrix) 的软骨细胞移植 早在 1971 年 Bentley 和 Greer 就在软骨细胞移植治疗关节软骨缺损的报告中提到关节缺损部位移植细胞的固定是一个很困难的问题。但它又极为重要,因为关系到对细胞移植后生长修复的观察研究^[5,6]。为此许多实验研究者在关节软骨缺损进行软骨细胞移植治疗研究时,试用支架 (scaffold) 和基质床 (matrices) 来固定保持细胞。到目前理想的材料仍未找到,不过已经采用过很多种材料。包括:可吸收性的纤维素 (fibrin)、胶原 (collagen)、陶瓷 (ceramics) 和合成聚合物 (synthetic polymers) (如聚羟基乙酸 polyglycolic acid 和聚 2-羟基丙酸 polylactic acid),以及非吸收性的材料(如狄纶 Dacran 和特氟隆 Teflon)。通常认为,可生物降解的基质床 (biodegradable matrices) 为最有选用前途的材料。聚合物的成分 (polymer composition) 被视为影响移植软骨细胞的重要因素之一。Freed 等^[7]发现,软骨细胞在体外 (in vitro) 聚羟基乙酸支架上生长是聚 2-羟基丙酸支架上生长速度的 2 倍。聚羟基乙酸基 (polyglycolic acid-based) 能与粘多糖 (氨基多糖 glycosaminoglycans) 同时存在 6 周,而聚 2-羟基丙酸基 (polylactic acid-based) 在关节软骨缺损的胫骨平台上都只能存在 1 周。

Wakitani 等^[6]于 1989 年报告一种修复关节软骨缺损的

软骨细胞移植的方法,使用胶原胶 (collagen gel) 作为关节缺损进行软骨细胞移植时保持和携带软骨细胞的载体 (a carrier)。他们报告,以此种方法移植治疗的 9 个关节缺损中的 7 个于术后 4 周时完全愈合,与 2 个没有愈合的对照移植形成显明不同的结果。Nixon 等^[8]发现同种异体 (allogenic) 软骨细胞在培养 10~14 天后移植到胶原网架 (collagen scaffold) 上是存活生长的最佳状态。这些研究者的结论:胶原网架对巨大关节缺损行软骨细胞移植促进修复作用不大。

Hendrikson 等^[9]报告,取自出生后 9 天马驹 (foal) 的同种异体 (allogenic) 软骨细胞培养移植到成年马的 8 个膝关节巨大关节面软骨缺损上,用纤维素做为携带细胞的网架 (matrix)。于术后 8 个月时,软骨细胞移植治疗的关节面缺损愈合良好,愈合组织含 I 型胶原 61%,与对照组 25%形成对照。该方法优点在于可在病人关节镜下一次手术完成损伤极小。同时,也具有在进行同种异体软骨细胞移植治疗关节缺损时,不必受关节面缺损大小、形状限制的好处。尽管目前对同种异体软骨细胞培养移植修复关节面软骨缺损的大小、形状尚无明确限制。

3.2.5 使用骨软骨移植置换关节损伤软骨 目前,使用生物学再生置换缺损关节面的方法,通常有两种: 关节面缺损部分置换,是用许多小骨软骨塞 (plugs) 移植再生置换关节损伤软骨达到修复关节面缺损的目的,也称关节面镶嵌成形术 (mosaicplasty)。 关节面缺损完全置换,是关节面缺损部位行火柴棍式的骨软骨移植 (amatched osteochondral transplant) 再生置换关节面缺损的骨软骨,修复关节面缺损。第一种方法,移植骨软骨取自缺损关节面膝的膝关节面相对非持重区。第二种方法,移植骨软骨则取自缺损关节面膝之外的供区 (donor)。因此,前者采用的是自体骨软骨移植,而后者也可选用同种异体骨软骨移植,下面就这两种情况分别加以介绍。

(1) 自体骨软骨移植 (osteochondral autogenous grafts) ——镶嵌成形术 (mosaicplasty)。镶嵌成形术最早起源于匈牙利,其方法是至少一个圆柱形骨软骨塞 (cylindrical osteochondral plug) 植入关节面缺损上形成相应的孔穴内。一般,骨软骨塞的供区部位取髌骨关节面的边缘或股骨髁间窝的近端部位。其操作方法与毛发移植术有些相似。近来匈牙利一些研究者们,在广泛的实验基础上操作技术已明显的全面提高。他们成功地对膝关节和距骨体关节面的缺损进行了治疗^[10]。本疗法也常常可以在关节镜下完成,不过操作技术要求较高。该手术治疗是采用多枚骨软骨塞移植,而且移植的骨塞必须与缺损的关节面垂直。评价缺损关节面的修复组

织时,要与对照组缺损关节面的修复组织进行比较研究。截止目前虽然尚无人报告供区有什么重要并发症出现,但并不排除并发症有发生可能^[11]。

Outerbridge 等^[12]报告股骨髁持重关节面的巨大骨软骨缺损病人 10 例,取用髌骨外侧关节面的骨软骨,进行自体骨软骨移植治疗获得成功。病例术后随访平均 1.5~6 年,膝前疼痛 6 例消失,4 例减轻,5 例膝关节出现小骨赘,2 例膝髌股关节面不一致。这种手术疗法由于骨供区造成骨结构改变,因此只有小心选择病例才可能获得良好效果。

(2) 同种异体骨软骨移植 (osteochondral allografts)。一些研究者曾对三个不同的较大的骨科治疗中心,因膝关节单纯性创伤或剥脱性骨关节炎造成的关节软骨缺损,使用新鲜同种异体骨软骨移植治疗的病例,进行了报告讨论。Garrett^[13]报告同种异体骨软骨移植,在骨软骨植入股骨髁的关节面缺损后,随访 2~4 年,所有全部病人临床症状改善。Ghazavi 等^[14]报告,膝关节面软骨缺损使用同种异体骨软骨移植治疗,症状改善的 126 个膝,其中 85% 平均于术后 7.5 年都接受了与创伤后关节面骨软骨缺损相似的治疗。对同种异体骨软骨移植治疗关节面缺损的病人,分析显示:于术后 5 年时移植骨软骨尚存在率 95%,10 年 71%,20 年 66% (不过,并未报告百分率的可信度)。适应证为患者年龄低于 50 岁,为单极 (unipolar) 关节面缺损 (病损只累及关节一侧),关节力线正常或由截骨术方法恢复正常负重力线。但约在 54% 膝关节很难区别,在进行恢复正常力线截骨术时植骨 (骨软骨移植) 与截骨的治疗作用。

新鲜同种异体骨软骨移植后,软骨细胞的生存能力,短则可于术后 24~48 小时关节软骨冰冻切片和最长可于术后 12 年再取关节软骨标本冰冻切片研究显示。在狗的实验表明,新鲜同种异体骨软骨移植的免疫反应强于冰冻的同种异体骨软骨移植。

Jackson 等^[15]使用山羊实验发现,新鲜同种异体软骨的活软骨细胞在移植后只存活 1 年,而且于移植后 3 周存活能力明显降低。他认为,用同种异体软骨小碎片移植治疗关节面软骨缺损,对一些症状明显的病人不失为一种较好选择,然而试图起到促进缺损关节愈合或达到关节面软骨再生是不可能的,必定失败。

4 现状和展望

目前,研究者们致力于诱发软骨愈合,再生以促进软骨自然愈合能力,或以能生长软骨的组织和细胞置取代损伤的关节软骨。业已证明,这些方法很有希望成功,但可靠性还不够,也不可能完全用于各种临床情况。当前大多数手术最理想的病人是 55 岁以下,位于股骨髁的孤立性症状性软骨或骨软骨缺损,不合并骨性关节炎和关节畸形。在前十字韧带或半月板等手术同时发现的一些无症状性关节面软骨缺损,应根据实际情况加以处理。

未来治疗,可能是组织和细胞移植后,对局部组织的刺激发生反应。继之细胞通过生长、分化成为成熟软骨细胞,具有产生软骨细胞外基质的能力,形成了整个软骨细胞的外围组织。到那时,骨软骨移植后就能像在试管内一样调节控制。成功的关键,由我们了解掌握软骨细胞愈合再生的自然过程

能力决定。

关于关节软骨愈合和再生的现存问题和未来展望主要决定于技术学和生物学的发展与研究。在技术学上,必须发明移植软骨细胞的适当支架 (scaffolds) 和胶着 (adhesives) 方法作为载体 (a carrier) 起到移植物的固定作用;此外要发明局部可暂时提供生长因子 (growth factor) 和细胞因子 (cytokines) 的方法,以促进软骨愈合和再生。生物学上,如何产生不同性质和数量的软骨并减小其退变反应,以及如何使软骨下骨恢复。最重要的可能是必须弄清楚软骨形成的过程及其细胞在分子水平的调节机制。只有这样,才能做到最有利、最有效地控制关节软骨缺损的愈合和再生。

应该认为,所有现代一些最新的促进软骨愈合和再生的方法,直到在精密临床试验被证明成功之前,全属于研究性的。研究的最理想方法是坚持随机性、对照性和双盲性。只要掌握这一科学研究方法,研究定会早日成功。

参考文献

- [1] Freed LE, Grande DA, Lingbin Z, et al. Joint resurfacing using allograft chondrocytes and synthetic biodegradable polymer scaffolds. *J Biomed Mater Res*, 1994, 28: 891-899.
- [2] Sams AE, Nixion AJ. Chondrocyte-laden collagen scaffolds for resurfacing extensive articular cartilage defects. *Osteoarth and Cartilage*, 1995, 3: 47-59.
- [3] Sams AE, Minor RR, Wootton JA, et al. Local and remote matrix responses to chondrocyte-laden collagen scaffold implantation in extensive articular cartilage defects. *Osteoarth and Cartilage*, 1995, 3: 61-70.
- [4] Noguchi T, Oka M, Fujino M, et al. Repair of osteochondral defects with grafts of cultured chondrocytes. Comparison of allografts and isografts. *Clin Orthop*, 1994, 302: 251-258.
- [5] Bentley G, Greer RB. Homotransplantation of isolated epiphyseal and articular cartilage chondrocytes into joint surfaces of rabbits. *Nature*, 1971, 230: 385-388.
- [6] Wakitani S, Kimura T, Hirooda A, et al. Repair of rabbit articular surfaces with allograft chondrocytes embedded in collagen gel. *J Bone Joint Surg*, 1989, 71-B (1): 74-80.
- [7] Freed LE, Marquis JC, Nohria A, et al. Neocartilage formation in vitro and in vivo using cells cultured on synthetic biodegradable polymers. *J Biomed Mater Res*, 1993, 27: 11-23.
- [8] Nixon AJ, Sams AE, Lust G, et al. Temporal matrix synthesis and histologic features of chondrocyte-laden porous collagen cartilage analogue. *Am J Vet Res*, 1993, 54: 349-356.
- [9] Hendrickson DA, Nixion AJ, Grande DA, et al. Chondrocyte-fibrin matrix transplants for resurfacing extensive articular cartilage defects. *J Orthop Res*, 1994, 12: 485-497.
- [10] Hangody L, Kish G, Karpati Z, et al. Treatment of osteochondritis dissecans of the talus: use of the mosaicplasty technique—a preliminary report. *Foot and Ankle Internat*, 1997, 18: 628-634.
- [11] Hangody L, Kish G, Karpati Z, et al. Arthroscopic autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of femoral condylar articular defects. A preliminary report. *Knee Surg, Sports Traumatol, Arthrosc*, 1997, 5: 262-267.
- [12] 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 and Joint Surg*, 1995, 77-A: 65-72.

[13] Garrett JC. Treatment of osteochondral defects of the distal femur with fresh osteochondral allografts: a preliminary report. *Arthroscopy*, 1986, 2: 222-226.

[14] Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, et al. Fresh osteochondral allografts for post-traumatic osteochondral defects of the knee. *J Bone and Joint Surg*, 1997, 79-B(6): 1008-1013.

[15] Jackson DW, Halbrecht J, Proctor C, et al. Assessment of donor cell and matrix survival in fresh articular cartilage allografts in a goat model. *J Orthop Res*, 1996, 14: 255-264.

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

· 病例报告 ·

股骨骨折并发脑脂肪栓塞 2 例

李炎川 李毅中 戴章生

(福建医科大学附属二院, 福建 泉州 362000)

脂肪栓塞综合征是外伤、骨折等严重伤的并发症, 死亡率高, 应引起足够重视。现将我院 1998 年 137 例股骨骨折, 其中 2 例并发脑脂肪栓塞, 报告如下。

例 1, 患者男, 30 岁, 因乘坐升降机跌落致左大腿肿痛活动受限 2 小时入院。查体: 神志清楚, 急性痛苦病容, 被动体位, 脉搏 90 次/分, 血压 130/75mmHg, 头颅无异常, 颈软, 心、肺、腹无异常, 骨盆挤压分离试验(+), 左大腿肿痛, 畸形, 可触及骨擦感。X 线片示左髌臼外上缘骨折, 无明显移位, 左股骨中上段粉碎性骨折。头颅 CT 检查无异常。诊断: 左髌臼闭合性骨折。左股骨中上段闭合性粉碎性骨折。入院后 18 小时患者突然出现神志不清, 呼吸急促, 体温 38.3, 脉搏 120 次/分, 血压 110/75mmHg, 双瞳孔等大等圆, 直径约 3mm, 对光反射存在, 双眼向右凝视, 双结膜可见散在性出血点; 颈软, 双上肢肌张力增高, 左侧巴氏征(+), 白细胞 $15.2 \times 10^9/L$, 血红蛋白 98g/L, 中性粒细胞 91%。头颅 CT 复查无异常。MRI 检查示: 两侧基底节区, 头脑半球白质及左侧小脑, 右侧脑干区多发性脑栓塞。诊断: 左髌臼、左股骨骨折并发脑脂肪栓塞。立即给予吸氧, 头置冰袋, 脱水降颅压, 大剂量氢化可的松(每天 200mg), 低分子右旋糖酐、复方丹参液扩容静滴。鼻饲尼莫通等对症处理。脑部神经症状减轻稳定后行左股骨骨折切开复位钢板内固定术。38 天痊愈后出院, 随访半年恢复正常。

例 2, 患者女, 65 岁, 因车祸致右大腿肿痛活动受限 2 小时入院。查体: 神志清楚, 急性痛苦病容, 被动体位, 脉搏 80/分, 血压 120/70mmHg, 头颅无异常, 颈软, 心、肺、腹无异常; 右大腿肿痛, 畸形, 可触及骨擦感。X 线片示: 右股骨中上段粉碎性骨折, 头颅 CT 检查无异常。诊断: 右股骨中上段闭合性粉碎性骨折。入院后 3 小时患者开始出现呕吐 4 次, 吐出胃内容物, 给予对症处理。12 小时后患者突然出现神志不清, 全身冷汗, 体温 36.8, 脉搏 120 次/分, 血压 105/70mmHg, 双瞳孔等大等圆, 直径约 1mm, 对光反应迟钝, 压眶反射消失, 眼结膜、胸部皮肤可见散在性出血点。白细胞 $12.0 \times 10^9/L$, 血红蛋白 90g/L, 中性粒细胞 83%。头颅 CT 复查仍无异常发现, MRI 检查示多发性腔隙性脑梗塞。诊断: 右股骨骨折并发脑脂肪栓塞。按脑脂肪栓塞治疗, 症状减轻后行右股骨骨折切开复位钢板内固定术。51 天痊愈后出院, 随访半年恢复正常。

讨论

脂肪栓塞综合征的诊断以临床表现和实验参数相结合的 Gurd s 标准^[1]为基础, 具备一个主要标准和 2 个次要标准即可诊断。主要标准: 腋窝皮下或眼结膜下瘀点; 低氧血症 ($PaO_2 < 60mmHg$, $FiO_2 < 0.4$); 与低氧血症不相称的中枢神经抑制症状; 肺水肿。次要标准: 心动过速, 心率 > 160 次/分; 发热, 体温 > 38.5 ; 视网膜栓塞; 脂肪尿; 不能解释的红细胞比容下降; 血沉增快; 痰中出现脂肪球。

本文 2 例患者均出现皮下、眼结膜下瘀点, 无颅脑外伤病史的神经症状, 心动过速, 发热、血红蛋白下降。头颅 MRI 检查出现多发性脑梗塞。因此, 对于股骨干骨折的患者, 无颅脑外伤病史而出现脑部神经症状要高度重视并发脑脂肪栓塞, 不要过分强调诊断标准而错过治疗时机。在治疗上, 一是骨折处应及时给予制动, 减少骨折端发生错位, 使脂肪栓子释入血流的机会减少。二是早期手术复位内固定可防止脂肪栓塞, 但应慎用髓内钉, 以减少脂肪栓塞的条件。Wenda^[2]认为扩髓引起髓内压升高可诱发脂肪栓塞, 在临床上应限制扩髓, 尽可能使用不扩髓带锁髓内钉达到治疗目的。三是并发脑脂肪栓塞的治疗主要是预防脑水肿及颅高压, 头部冰袋降温、镇静、脱水利尿、改善微循环, 并早期使用大剂量激素以减少游离脂肪酸的毒性作用。另外, 对于无颅脑外伤史的骨折患者出现脑部神经症状, 如有条件及时行头颅 MRI 检查, 可早期发现脑栓塞, CT 扫描的间接影像出现较晚。总之, 预防本病的发生和降低死亡率, 关键是临床医师对此高度警惕, 注意观察患者的临床表现和体征, 及时作出诊断和治疗。

参考文献

[1] 林斌, 郭延杰. 单纯股骨干骨折的脂肪栓塞综合征. *中国矫形外科杂志*, 1999, 6(2): 156-157.

[2] Wenda W. Systemic complications in intramedullary nailing. *Orthopade*, 1996, 25(3): 292.

(收稿: 1999-09-08 编辑: 李为农)