

骨缺损的治疗研究进展

Advanced research on treatment for bony defect

陈锦平, 张帆

CHEN Jirping, ZHANG Fan

关键词 骨缺损; 临床方案 **Key words** Bony defect; Clinical protocols

据统计,我国每年因疾病、创伤、肿瘤等造成的骨缺损病人超过 100 万,大范围骨缺损的修复目前仍是十分棘手的问题。

1 骨缺损的治疗历史

1878 年 Macewen 进行了同种异体植骨术。1907 年 Axhansen 提出自身植骨的爬行替代理论。1934 年 Levander 用胚胎诱导细胞转化的理论,提出骨诱导学说。1965 年 Urist 认为脱钙骨中含有一种骨形态发生蛋白(BMP),具有骨诱导作用^[1]。倪斌等^[2]用几丁质膜引导兔桡骨缺损再生的实验,获得成功。陈锦平等^[3]用几丁质-硅胶复合膜引导性骨再生治疗兔桡骨缺损,获得满意效果。曹谊林等^[4]采用自身骨髓基质干细胞长成的头盖骨修复儿童颅骨缺损获得成功。

2 骨缺损的治疗方法及其机制

2.1 植骨术与爬行替代学说 植骨术是目前治疗骨缺损的主要方法之一,包括自体骨移植、同种异体骨移植及异种骨移植。移植骨是活骨还是死骨,在治疗骨缺损过程中发挥主动还是被动作用,一直存在争议。近年来的研究表明,尽管移植骨表面的细胞是成活的,但移植骨仍须经历吸收和被新骨替代的过程。一般自体骨移植,爬行替代过程约需 8~24 个月,但带血管骨移植成活快,骨重建也较快。而异体骨爬行替代较慢,尤其是大段皮质骨,有时可达 20 年之久^[1]。

2.2 BMP 与骨诱导学说 骨诱导是指一种组织或其产物能使第二种组织分化成骨的过程。产生骨生成的诱导作用是任何一种骨移植术的主要目的。BMP 其诱导成骨过程分为 4 个阶段:① 2 d 内间叶细胞长入基质血管间隙;② 2~18 d 之间,间叶细胞分化为巨细胞和软骨细胞;③ 8~20 d 基质有血管化区,软骨开始发育;④ 20~30 d 有骨髓形成。然而,单纯植入 BMP 很容易在体内被扩散或吸收降解,难以在新骨形成的全过程中发挥其诱导成骨作用,另外对于较大的骨缺损,BMP 不能发挥支架作用,因此需要有合适的 BMP 载体。理想的 BMP 载体材料应具备以下条件^[5]:① 良好的生物相容性;② 能被降解,不妨碍新骨的形成;③ 有一定的立体结构和机械强度;④ 与 BMP 复合的方法简便,不影响 BMP 的生物活性;⑤ 来源广泛,价格低廉。目前研究和使用的材料有钙、磷生物陶瓷,高分子多聚体(如聚乳酸)及生物性材料(如胶原、纤维蛋白胶等)

2.3 膜材料与引导性骨再生理论

2.3.1 膜在引导性骨再生中的作用 引导性骨再生,其理论基础是不同组织细胞向创口内生长再生的速度不同,通过放置膜形成一个物理屏障,阻止其他组织细胞的长入,从而为所选择组织细胞的分化、增殖提供一个引导空间,完成组织再生和修复过程。骨组织是经过再生方式完成损伤修复的少数组织之一。膜材料起到了将周围结缔组织排斥在骨缺损区外的作用,这是引导性骨再生理论的核心。

2.3.2 骨膜在引导性骨再生中的作用 骨膜外部纤维层在整个骨修复过程中都作为一个使骨与周围组织隔离的膜结构存在。骨膜在骨再生中有两个基本作用,即生发层提供骨形成细胞,纤维层则将其与周围组织隔开,防止骨端结构过早闭合,也应是引导性骨再生的原理之一。

2.3.3 膜材料对引导性骨再生成骨方式的影响 引导性骨再生是通过膜的作用来实现的。理想的膜除具有内植物所需的一般条件外,尚应有:①膜的存在应具有有一定时间,其完全吸收应在组织再生之后;②膜本身及其水解或酶解产物不对组织再生起抑制作用。目前常用的膜材料有骨膜、几丁质膜、硅胶管等。

2.4 骨再生与组织工程学 组织工程是在细胞和组织水平上操作的生物工程,主要致力于组织、器官的形成和再生。以曹谊林等^[4]领衔的国家重点基础研究发展规定项目("973")课题组,在前期应用组织工程技术构建并修复羊、狗的颅骨、股骨、齿槽骨缺损的动物实验基础上,首次采用人体自身骨髓基质干细胞为种子细胞,通过体外诱导扩增为成骨细胞。并吸附于一种生物相容性好、可被肌体吸收的生物材料上,培养构建组织工程化人体骨,修复齿槽裂、梨状孔缺陷、先天性颅畸形等患者骨缺损,均已获得良好治疗效果。

骨组织的再生要求有 3 个基本的生物学因素参与,即细胞、生长调节因子、细胞外支架材料^[6]。种子细胞(成骨细胞):理想的骨组织工程种子细胞应具备下列特点,即①取材容易,对肌体损伤小;②在体外培养中易定向分化为成骨细胞和具有较强的传代繁殖能力;③植入机体后能适应受区的环境并保持成骨的活性。目前发现有以下几种来源,即胚胎骨、骨外膜、骨髓、骨外组织,其中,骨膜的细胞具有很强的传代繁殖和定向分化成骨细胞的能力,植入机体后能适应受区的环境,保持成骨活性。生长调节因子:主要是生长因子和细胞因子,在组织工程中,某些种子细胞在体外传代培养后,经过一

段时间,细胞极易衰老,而生长因子能调节种子细胞的增殖和分化,对成骨细胞起着重要调节作用的生长因子有转化生长因子 β (TGF β)、胰岛素样生长因子(IGF)、骨形成蛋白(BMP)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)及血小板衍生生长因子(PDGF)等。细胞外支架材料:理想的组织细胞外基质材料必须具有如下特征,即①良好的生物相容性;②良好的生物降解性;③具有三维立体多孔结构;④良好的可塑性和一定的机械强度;⑤良好的材料-细胞界面;⑥材料须易于消毒。用于组织工程的支架材料有天然和人工合成两类,目前用于细胞支架细胞材料的主要有聚乳酸(PLA)和聚羟基乙酸(PGA),以及两者的共聚物(PLGA),它们突出的优点是:生物相容性良好,降解速度可调,降解产物易于代谢和排除,以及材料易于消毒等^[7,8]。

组织工程学技术为骨的修复提供了新的方法,与其他骨修复方法相比具有以下优点:①需要的供体组织少;②可根据修复缺损的需要将植入物制成精确的纤维形状。但仍存在下列问题:①现有的合成性生物降解聚合物强度不够,受力时易变形;②种子细胞易衰老;③再血管化问题。

2.5 “骨优导”与基因疗法 我国第一个用于治疗的材料“骨优导”,最近由杭州华东医药集团开发成功后投入临床试用。其特点是只要在骨缺损处放入“骨优导”,就能实现基因重组,自行恢复骨缺损,大大减轻骨缺损病人的痛苦,缩短治疗时间。

最近,将成骨诱导因子基因通过基因治疗的手段作用于骨缺损局部,取得令人鼓舞的成果^[9]。这种局部基因技术与一般基因治疗技术一样可分为 *ex vivo* 和 *in vivo* 两类。第一类在体外将携带了基因的病毒感染细胞(原代骨髓细胞、骨膜细胞或干细胞系),然后将这些细胞种于聚合材料或天然骨基质移植物表面,再置于骨缺损部位。第二类方法将含有因子基因的载体直接与基质材料移植物混合后,植于骨缺损部位,在原位感染或转染周围细胞。

目前,将局部基因技术推向临床,还有许多问题需要解决:①携带基因的细胞最好来源于骨缺损病人本人,才能避免排异反应^[10];②携带基因的细胞要经过一系列过程,包括培养增殖和基因修饰;③最好能够人为调控植入细胞的特异基因表达,以获得诱导新骨形成的最适时间。

2.6 骨痂延长术 骨痂延长术是由意大利医生 Bastiani 于 1987 年首先开展并应用于临床,这种手术在临床方面主要用于肢体不等长、大段骨缺损等,它利用骨组织生长、原位增加骨量,进而消除骨缺损;它具有方便、简捷、安全、痛苦小、治疗周期短的优点。最具特点的是:对手术后骨增长的质量、数量可予调整^[11]。

2.7 人造骨移植与纳米材料 人造骨没有骨诱导生长作用,其骨生长机制仍然是爬行替代过程。人造骨呈多孔状,有利于血管长入,同时由于部分骨母细胞进入,形成新骨。人造骨没有生物活性及免疫活性,所以没有同种或异体骨的排异作用,其疗效没有 BMP 或脱钙骨满意。人造骨目前主要有羟基磷灰石和磷酸钙。羟基磷灰石为人体骨骼中最主要的无机组成,具有良好的生物适应性,当植入生物体的组织后,可直接与骨组织产生结合。

近日,由清华大学开发出新型人工纳米骨,不久将进入临床使用。这种由纳米材料构成的人工骨可以根据不同部位骨生长的需要制成不同的硬度,并且具有与骨生长相匹配的降解速度。纳米骨仿照人类骨的生成机制,具有和天然骨类似的多孔结构。人体对它完全没有排异反应等副作用,无疑是修复大段骨缺损的理想材料。

骨缺损的修复经过几世纪以来骨研究者们不懈努力,已经取得了长足的进步。今后随着组织工程、基因工程、生物材料及纳米材料等不断拓展,在不久的将来实现人体 206 块骨头的再生已不再是梦想。

参考文献

- 1 陆裕朴,胥少汀,葛宝丰,等.实用骨科学.北京:人民军医出版社,1991.71-313.
- 2 倪斌,侯春林,贾连顺,等.几丁质膜引导兔桡骨缺损骨再生的实验研究.中华骨科杂志,1995,15(9):607-609.
- 3 陈锦平,张帆,王官将,等.几丁质硅胶复合膜引导性骨再生的实验研究.中国骨伤,2001,14(7):405-407.
- 4 曹谊林,崔磊,刘为,等.中国组织工程研究回顾与发展.中华实验外科杂志,2003,20(6):485-486.
- 5 孙明林,胡蕴玉.骨形态发生蛋白载体材料的研究和应对现状.国外医学:生物医学工程分册,2001,24(3):128-132.
- 6 朱慧勇,吴求亮.口腔肿瘤术后骨缺损修复的组织工程学研究进展.国外医学:口腔医学分册,2001,28(1):38-39.
- 7 Dietmar WH. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*, 2000, 21: 2529-2543.
- 8 罗丙红,卢泽俭.组织工程用高度多孔生物可降解支架的制备.国外医学:生物医学工程分册,2001,24(4):154-157.
- 9 易静,汤雪明.组织工程修复中的局部基因疗法.国外医学:生物医学工程分册,2001,24(4):162-164.
- 10 Lieberman JR, Le LQ, Wu L, et al. Regional gene therapy with a BMP 2 producing murine stromal cell line induces heterotopic and orthotopic bone formation in rodents. *J Orthopaedic Research*, 1998, 16(3): 330-339.
- 11 朱振安,黄劲松,盛为,等.长骨干骨痂延长骨愈合成骨方式实验研究.临床骨科杂志,2001,4(4):244-247.

(收稿日期:2003-10-22 本文编辑:王宏)

北京天东医疗设备有限公司供货信息

北京天东医疗设备有限公司生产部是多年生产口腔正畸材料、骨科器械及小针刀系列产品的专业厂家。审批文件:京药管械生产许 20000333(更)号,京药管械(准)字 2001 年第 2140253 号,京医械广审字(第)200405070 号。

现办理小针刀邮购业务,售价: I 型(20 支装)每套 120 元; II~ III 型(10 支装)每套 90 元。每套加收 10 元包装邮资,款到发货。地址:北京天东医疗设备有限公司,北京市丰台区三路居乙 12 号。邮编:100073 电话:010-63266458 63488112