

· 综述 ·

关节假体周围界膜组织研究进展

杨书丰, 赵建宁

(南京军区南京总医院骨科, 江苏 南京 210002)

【摘要】 无菌性松动是关节置换术后最常见的远期并发症之一,也限制了关节假体的使用寿命。近年来人们对假体周围的界膜组织作了大量的研究,界膜中存在大量巨噬细胞和成纤维细胞,在骨溶解中起着重要作用。本文从界膜组织的形成机制、组织细胞构成、与溶骨有关因子、免疫反应、转归等方面作一综述。了解界膜组织研究的新进展,将有助于临床更好地分析假体无菌性松动的发病机制,进而为治疗提供依据。

【关键词】 人工关节; 磨损; 滑膜; 结缔组织; 综述文献

Progress on interface membrane around prostheses YANG Shu-feng, ZHAO Jian-ning. Department of Orthopaedics, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China

ABSTRACT Aseptic loosening is one of the most frequent long-term complications after joint replacement, which limits the service life of prostheses. A lot of studies have been focused on interface membranes around prostheses recently. In interface membranes, there are plenty of macrophagocytes and desmocytes, which play vital roles in osteolysis. This study gave a review of interface membrane including its formation, cellularity, osteolysis factor, immunity reaction and turnover. The advances of interface membranes will help us to comprehend the pathogenesis and treatment of the aseptic loosening.

Key words Joint prosthesis; Abrasion; Synovial membrane; Connective tissue; Review literature

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(4):323-325 www.zggszz.com

无菌性松动是人工关节置换术后远期失败的主要原因。在临床上往往能在骨-骨水泥或骨-假体界面,特别是在骨溶解部位发现一层滑膜样纤维结缔组织,那就是界膜,国内外对该膜已有较多的研究,就此进行综述。

1 形成机制

早在 1977 年,有学者提出了这样的假设:人工关节置换后无菌性松动是由局部巨噬细胞对磨损颗粒反应所致。随后 Goldring 等^[1]发现了松动人工关节与骨之间有一层滑膜样组织,该滑膜样组织能产生大量被称为骨吸收因子的前列腺素 E₂(PGE₂)和胶原酶。此后,越来越多的学者致力于松动假体生物学反应的研究。研究表明,松动假体周围的结缔组织膜具有异物肉芽肿的特征并含有颗粒,这些颗粒的存在为假体的磨损提供了肯定的证据。磨损颗粒主要来源于高分子聚乙烯髌臼。未出现假体周围骨溶解时,标准的高分子聚乙烯髌臼杯每年磨损约 0.11 mm^[2]。用扫描电镜研究松动关节周围软组织磨损颗粒发现,超过 70%聚乙烯磨损颗粒小于 1 μm,大多为球形^[3]。关节活动产生的周期性压力,使磨损颗粒可随着关节液运行到有效关节腔各个部位。无机的磨损颗粒是不能被消化分解的,被吞噬的颗粒最后被排出到细胞外重新开始磨损颗粒被吞噬——巨噬细胞被激活——磨损颗粒被排出到细

胞外的再次循环。磨损颗粒不断产生并在局部积累,吸引越来越多的巨噬细胞和纤维细胞,由于机体细胞对磨损颗粒产生反应,而在骨和假体、骨和骨水泥之间产生滑膜样的组织——界膜。

2 组织细胞构成

2.1 组织构成 一般关节假体周围界膜无明显差别,可分为 3 层结构。内层是滑膜样组织,主要是贴假体或骨水泥的表层,由 1~5 层椭圆形或圆形细胞排列而成。中层为疏松纤维基质,溶骨区该层血管丰富,细胞量大且多种细胞成分混杂,主要有成纤维细胞、巨噬细胞和异物巨细胞等,可聚集大量磨损颗粒。外层贴骨侧由纤维细胞和大量胶原纤维构成,纤维之间也可存在大量颗粒。

2.2 细胞构成相对比较复杂

2.2.1 巨噬细胞(macrophage, M ϕ) 为界膜中主要的浸润细胞。但 M ϕ 的出现与磨损颗粒的存在密切相关,其重要特征是围绕磨损颗粒产生的慢性异物炎症反应。被 M ϕ 吞噬的颗粒并不能由溶酶体消化,它们最终仍将排入细胞外间隙中,随之排出的还有 PGE₂ 等炎性介质和可造成周围组织损害的水解酶等。而排出的颗粒仍能被其他 M ϕ 吞噬,使该过程不断反复发生,从而引起局部骨溶解。

2.2.2 异物巨细胞 是界膜中含大颗粒区域的特征性标志。

2.2.3 成纤维细胞 有作者认为,只有在 M ϕ 被磨损颗粒激活后释放的某些细胞因子(如血小板源生长因子,PDGF)介导下成纤维细胞才能实现组织修复的能力。

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(编号:BK2005085) 全军十一五重点课题(编号:06G043)

通讯作者:赵建宁 Tel:025-80860016 E-mail:zhaojianning0207@163.com

2.2.4 破骨细胞 可能是界膜中实际操作骨质溶解吸收的惟一细胞。相关研究表明,界膜中的破骨细胞在抗原和功能上均与成熟 $M\phi$ 相似,并可在合适的刺激因子作用下由 $M\phi$ 前体衍化生成,其活化可能同样依赖于磨损颗粒激活 $M\phi$ 中而释放的生物活化物质。Schuller 等^[4]发现所有的界膜贴骨面均存在具有破骨细胞特征的多核巨细胞密集区。

2.2.5 淋巴细胞 淋巴细胞的分布与磨损颗粒聚集区并无必然联系,因此即使淋巴细胞介导的免疫反应在颗粒物质引起的骨溶解吸收过程中起一定作用,也可能并非将磨损颗粒作为直接反应对象。研究表明,T淋巴细胞并非聚乙烯颗粒诱导炎症反应所必需的,它可能仅与调节异物反应的强度有关。

3 与骨溶解有关的细胞因子

大量研究表明,磨损颗粒-界膜巨噬细胞-骨溶解-无菌性松动之间存在一定的内在联系,该联系的一个关键环节为 $M\phi$ 被磨损颗粒激活后释放的多种强效溶骨因子,主要有白介素-1(IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、骨保护素配体(OPGL)或称为核因子- κ B受体激动剂配体(RANKL)等细胞因子^[5]。大量体内和体外实验表明,TNF- α 和IL-1 β 对破骨细胞前体聚集和分化为成熟的破骨细胞起着重要作用。在TNF- α 、IL-1 β 作用下形成表达NF- κ B受体激动剂(RANK)的巨噬细胞,然后在成骨/基质细胞产生的巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和RANKL协同刺激下形成成熟的破骨细胞,即在界膜中有一部分巨噬细胞的前体细胞可以分化为具有骨重吸收功能的破骨细胞^[6-7]。在界膜磨损颗粒异物反应中,RANKL阳性的成纤维细胞可以替代成骨细胞,与RANK阳性的巨噬细胞相互作用。RANKL阳性成纤维细胞/成骨细胞和RANK阳性的单核/巨噬细胞之间的接触使巨噬细胞的前体细胞向多核巨细胞和破骨细胞分化^[8]。RANKL/RANK相互作用受到骨保护素(OPG)的抑制,OPG是可溶性诱饵受体可结合并中和RANKL,事实上在界膜中血管内皮细胞是产生OPG主要细胞,并且远离RANKL/RANK相互作用活跃的组织。由于大量RANK阳性的巨噬细胞聚集,局部RANKL表达为上调的成纤维细胞。在这种OPG减少而RANKL增加的环境下促使多核异物巨细胞和破骨细胞的形成^[9]。一般认为TNF- α 和IL-1主要通过调节OPG/RANKL/RANK系统来影响假体周围骨溶解。但是Sabokbar等^[10]研究发现,阻断RANKL诱导破骨细胞形成途径时,细胞因子M-SCF和TNF- α 足以诱导破骨细胞的分化,TNF- α 和IL-1之间也可以协同促进骨溶解,提示当界膜中大量磨损颗粒聚集时,炎性细胞因子也可能不通过OPG/RANKL/RANK系统直接诱导骨溶解。

4 免疫反应

临床上一般认为人工关节的无菌性松动与巨噬细胞非特异性吞噬磨损颗粒有关。但是在临床工作中还看到,有些假体周围虽有大量磨损颗粒,却并没引起骨吸收和松动,而有些松动假体周围并未产生大量的磨损颗粒。因此,除机械因素外,可能还与机体对假体材料的敏感性(sensitivity)有关。

磨损颗粒被吞噬后诱导细胞因子释放,巨噬细胞激活而导致组织损伤,还引起细胞毒性T淋巴细胞介导的细胞溶解。吞噬颗粒后的巨噬细胞失去正常的表面形态而成为抗原呈递细胞,产生IL-1,吸引辅助T淋巴细胞。辅助T细胞有磨损颗粒

和MHC受体,与抗原呈递细胞结合后释放TL-2和干扰素- γ 。IL-2促使T细胞和NK细胞增值,干扰素- γ 激活细胞毒性T细胞释放穿孔素,导致吞噬磨损颗粒的抗原呈递细胞凋亡^[11]。金属假体可产生半抗原(实际上是半抗原变性自身蛋白),特别是位于体液中的非水泥型涂层金属假体的多孔表面提供了大面积的腐蚀表面,可导致局部淋巴细胞介导的反应。Arora等^[12]发现界膜中的T淋巴细胞存在T细胞受体重排现象,表明单克隆抗原性T淋巴细胞反应中辅助T淋巴细胞产生干扰素- γ ,刺激假体周围骨溶解。Takayanagi等^[13]应用微量淋巴细胞毒试验测定人白细胞抗原表型,结果发现与假体牢固组相比,假体松动组人白细胞抗原HLA-A31、HLA-B40、HLA-A11、HLA-CW1、HLA-DR6呈明显增加的趋势,可能与假体周围骨溶解有关;在全部无菌性松动病例中均有异物反应,而免疫反应局限于少数。

当磨损颗粒活性表面暴露在血浆中,血清中高浓度补体 C_3 以及裂解生成的 C_{3a} 和 C_{3b} 对于旁路途径补体系统的活化极为重要。 C_{3a} 可以诱导单核-巨噬细胞、嗜碱性粒细胞、多核巨噬细胞释放炎性介质; C_{3b} 促进巨噬细胞吞噬,降解酶和活性氧簇生成;这些都可能促进假体周围骨溶解^[14]。DeHeer等^[15]采用绵羊红细胞溶血测定发现补体活性成分吸附在聚乙烯颗粒上,并经酶联免疫吸附测定证实补体活性成分Bb和 C_{3b} ,原位双抗体免疫过氧化物酶染色测定界膜组织也证实补体活性成分Bb、 C_{3a} 、 iC_{3b} 和 SC_{5-9} 。Noordin等^[16]反射免疫显像法测定显示,人血浆 C_{3a} 在聚乙烯、骨水泥、钛颗粒刺激下明显升高。以上研究结果均表明补体系统参与了假体周围骨溶解过程及巨噬细胞的聚集、增值和活化。

5 界膜组织的转归

界膜除了可能在假体周围骨溶解过程中起重要作用外,其本身也可有多种转化方向。

5.1 坏死 吞噬磨损颗粒的巨噬细胞引起凋亡有颗粒浓度和大小依赖性,每个巨噬细胞吞噬超过150个硅或聚乙烯磨损颗粒即达到其吞噬峰值并导致细胞凋亡。另有学者认为此现象可能与金属磨损颗粒的细胞毒性有关^[17]。虽然骨-假体界面组织细胞的坏死使局部溶骨因子的产生减少,但也可致溶酶体酶释放的增加,所以该过程对假体松动的作用尚不能确定。

5.2 增生 在金属颗粒刺激下,界膜中、外层胶原纤维组织大量增生并分泌胶原,界面纤维组织的增生增加了骨与假体之间的阻隔作用,使两者的生物学整合更加困难,假体的稳定性进一步受到削弱,从而增加了人工关节松动的可能性。

5.3 骨化 磨损颗粒在骨溶解和骨-假体界面骨重建中起着不良作用,若没有磨损颗粒的存在,界面组织中的间质细胞仍具有向骨组织分化的趋势和能力。这对人工关节达到生物学固定具有重要意义。

参考文献

- 1 Goldring SR, Schiller AL, Roelke M, et al. The synovial-like membrane at the bone-cement interface in loose total hip replacements and its proposed role in bone lysis. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1983, 65(5): 575-584.
- 2 Manley MT, D'Antonio JA, Capello WN, et al. Osteolysis: a disease of access to fixation interfaces. *Clin Orthop Relat Res*, 2002, 405: 129-

137.

3 Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M, et al. Osteolysis: basic science. Clin Orthop Relat Res, 2001, 393: 71-77.

4 Schuller HM, Scholten PE, Lettinga K, et al. High cathepsin B activity in arthroplasty interface membrane. A histochemical study of 9 loose cemented total hip prostheses. Acta Orthop Scand, 1993, 64: 613-618.

5 Sabokbar A, Kudo O, Athanasou NA. Two distinct cellular mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in periprosthetic osteolysis. J Orthop Res, 2003, 21(1): 73-80.

6 Haynes DR, Crotti TN, Zreiqat H. Regulation of osteoclast activity in peri-implant tissues. Biomaterials, 2004, 25(20): 4877-4885.

7 Clohisy JC, Frazier E, Hirayama T, et al. RANKL is an essential cytokine mediator of polymethylmethacrylate particle-induced osteoclastogenesis. J Orthop Res, 2003, 21: 202-212.

8 Baumann B, Rader CP, Seufert J, et al. Effects of polyethylene and TiAlV wear particles on expression of RANK, RANKL and OPG mRNA. Acta Orthop Scand, 2004, 75(3): 295-302.

9 Mandelin J, Li TF, Hukkanen M, et al. Interface tissue fibroblasts from loose total hip replacement prosthesis produce receptor activator of nuclear factor - kappa B ligand, osteoprotegerin, and cathepsin K. J Rheumatol, 2005, 32(4): 713-720.

10 Sabokbar A, Itonaga I, Sun SG, et al. Arthroplasty membrane-derived fibroblasts directly induce osteoclast formation and osteolysis in aseptic loosening. J Orthop Res, 2005, 23(3): 511-519.

11 Boynton EL, Waddell J, Meek E, et al. The effect of polyethylene particle chemistry on human monocyte-macrophage function in vitro. J Biomed Mater Res, 2000, 52(2): 239-245.

12 Arora A, Song Y, Chun L, et al. The role of the TH1 and TH2 immune responses in loosening and osteolysis of cemented total hip replacements. J Biomed Mater Res A, 2003, 64(4): 693-697.

13 Takayanagi S, Nagase M, Shimizu T, et al. Human leukocyte antigen and aseptic loosening in Charnley total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res, 2003, 413: 183-191.

14 Baldwin L, Flanagan BF, Hunt JA. Flow cytometric measurement of phagocytosis reveals a role for C3b in metal particle uptake by phagocytes. J Biomed Mater Res A, 2005, 73(1): 80-85.

15 DeHeer DH, Engels JA, DeVries AS, et al. In situ complement activation by polyethylene wear debris. J Biomed Mater Res, 2001; 54(1): 12-19.

16 Noordin S, Shortkroff S, Sledge CB, et al. Investigation of the activation of a human serum complement protein, C3, by orthopedic prosthetic particulates. Biomaterials, 2004, 25(23): 5347-5352.

17 Kadoya Y, Kobayashi A, Ohashi H. Wear and osteolysis in total joint replacement. Acta Orthop Scand, 1998, 278(suppl): 1-6.

(收稿日期: 2007-07-26 本文编辑: 王玉蔓)

《中国骨伤》编辑委员会名单

名誉主编: (按首字汉语拼音字母顺序为序)

陈可冀(中国科学院院士) 沈自尹(中国科学院院士) 王澍寰(中国工程院院士)
吴咸中(中国工程院院士) 钟世镇(中国工程院院士)

顾问: (按首字汉语拼音字母顺序为序)

陈渭良 丁继华 冯天有 顾云伍 胡兴山 蒋位庄 孔繁锦 黎君若 李同生
梁克玉 刘柏龄 孟和 施祀 时光达 石印玉 孙材江 袁浩 赵易
朱惠芳 朱云龙 诸方受

主编: 董福慧

副主编: (按首字汉语拼音字母顺序为序)

敖英芳 白人骁 杜宁 金鸿宾 李为农(常务) 吕厚山 孙树椿 王岩
王满宜 卫小春

编委委员: (按首字汉语拼音字母顺序为序)

敖英芳 白人骁 毕大卫 陈仲强 董健 董福慧 董清平 杜宁 樊粤光 葛尊信
郭万首 何伟 胡良平 胡兴山 金鸿宾 雷仲民 李德达 李盛华 李为农 李无阴
刘金文 刘兴炎 刘忠军 刘仲前 罗从风 马真胜 邱勇 阮狄克 沈霖 沈冯君
石关桐 孙常太 孙树椿 孙天胜 谭明生 谭远超 王岩 王爱民 王和鸣 王坤正
王满宜 王序全 王拥军 韦贵康 卫小春 肖鲁伟 徐荣明 杨小平 姚共和 姚树源
余庆阳 袁文 詹红生 张俐 张保中 张春才 张功林 张连仁 张英泽 赵平
赵建宁 赵文海 郑忠东 钟广玲 周卫 朱立国 朱振安 邹季
顾华(美国) John W .McDonald(美国)