

骨形态发生蛋白在全髋关节置换翻修术中的应用研究进展

熊炎, 吴立东

(浙江大学医学院附属第二医院骨科, 浙江 杭州 310009)

【摘要】 全髋关节置换翻修术中往往存在骨缺损及假体周围骨折等复杂情况, 修复骨缺损、维持假体的稳定是翻修手术成功的关键之一, 往往需要骨移植。目前临床使用的各种骨移植术都存在一定的缺陷。近年来, 许多学者进行了重组人骨形态发生蛋白在全髋关节置换翻修术中的应用研究, 包括假体周围骨形态发生蛋白的应用以修复骨缺损, 骨形态发生蛋白结合异体骨的使用, 改善异体骨骨折的愈合及重建等, 结果显示骨形态发生蛋白较其他骨移植术在全髋关节置换翻修术的使用具有一定的优势, 但还需要更进一步的研究。该文将对这些研究结果作一综述。

【关键词】 骨形态发生蛋白类; 关节成形术, 置换, 髋; 综述文献

Progress on the investigation of BMP application in revision total hip arthroplasty XIONG Yan, WU Li dong Department of Orthopaedics, the 2nd Affiliated Hospital of Medical College, Zhejiang University, Hangzhou 310009, Zhejiang, China

ABSTRACT Revision total hip arthroplasty is often complicated by femoral or acetabular loss of bone stock and periprosthetic fracture. Restoration of bone stock to either provide stability for revision components or to provide bone stock for future revision procedures is often a critical element in revision joint arthroplasty. In these cases, bone grafting is usually needed. The various commonly-used grafts have their limitations. Recent researches have centered on the use of osteoinductive materials such as recombinant human bone morphogenetic proteins (rhBMPs) in revision total hip arthroplasty. They are used to treat cavity or segmental defects or to augment the healing in incorporation of allografts. Although these studies showed that bone morphogenetic proteins had their great advantages as compared with other bone grafts, more researches are needed. This article will summarize the results of these studies.

Key words Bone morphogenetic proteins; Arthroplasty, replacement, hip; Review literature

随着全髋关节置换术 (total hip arthroplasty, THA) 的广泛开展, 需要翻修的病例也相应增多。骨缺损的重建, 维持新置假体的稳定是翻修手术成功的关键之一。骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 单独或和其他调节因子一起可诱导骨的生成, BMP-2和 BMP-7(又称为 OP-1) 在这方面的作用尤其突出, 分子克隆技术的应用使获得大量高纯度的重组人 BMP (recombinant human BMP, rhBMP) 成为可能, 为其进一步研究打下了基础^[1,2]。许多动物实验已经证明 rhBMP-2, rhBMP-7具有良好的成骨性能并加快骨折的愈合^[3,4]。近年来, 许多学者对它们在 THA 及翻修术中的应用作了大量研究, 以期修复骨缺损, 加强假体的固定, 改善自体或异体移植骨的生物学性能, 并取得了一定的结果。

1 BMP与植入体的固定及其周围缺损修复

在翻修手术中, 患者年龄往往偏大, 且由于多次手术造成的局部组织生物学活性减弱, 如果假体周围存在骨缺损很难靠自身修复。虽然自体或异体骨移植可以修复这些缺损, 但有研究显示, 其与宿主骨的融合缓慢, 假体表面骨长入情况也不容乐观^[5]。rhBMP的应用研究为改变这种局面带来了希望。

1.1 BMP与植入体 Sumner等^[6]设计了一种以钛为材料, 表面多孔的、HA/TCP (羟基磷灰石/磷酸三钙) 涂层的植入体, 并用冻干法将溶于缓冲液的 rhBMP-2均匀地覆盖于其表面, 厚度为 3 mm, rhBMP-2分 3 个浓度, 再将此植入物置入成年狗的肱骨近端。结果显示术后 4 周, 实验组植入体周围新生骨量明显多于空白对照组, 且与浓度呈正相关; 而且 rhBMP-2的应用促进了植入体表面的骨长入, 但这一效应却与其浓度呈负相关。他们认为出现这两种不同的效应是因为高浓度的 rhBMP-2起效时是先引起邻近宿主骨的重吸收, 再诱导新骨生成, 而低浓度时没有骨吸收这一过程。并认为如果

再延长实验时间,可能会发现高浓度组也会引起较多的骨长入,这还需要进一步的研究确定。Murakami等^[7]将狗的股骨近端内侧部分切除 2.5 cm 制造骨缺损模型,采用近端多孔表面的股骨柄假体,将结合不同浓度 rhBMP-2 的载体材料嵌入假体孔隙,低温冷冻后用于半髌置换。实验结果显示术后 12 周,组织学和影像学检测均显示骨缺损被不同程度的修复,1 例术后 6 个月的本组组织学显示新生骨已接近正常皮质骨,并且发现骨量与 rhBMP-2 的剂量关系明显。Bragdon 等^[8]将 rhBMP-2 用于臼杯周围骨缺损的修复也取得了较满意的效果。术后 12 周时,实验组比任一对照组有更多的新骨生成填充缺损区,且缺损对应区假体表面骨长入也明显增多,但与宿主骨紧密接触区这一效果并不明显,作者认为可能是由于这些区域相对于缺损区 rhBMP-2 的浓度较低,但笔者认为可能与 Sumner 等^[6]提出的 rhBMP-2 导致该区域更多的骨吸收也有一定的关系。Barrack 等^[9]则利用 rhOP-1 修复髌臼顶部深 5 mm,直径 8 mm 的缺损,但他们与 Bragdon 等^[8]不同的是未预涂假体表面,并用同种自体骨移植填充缺损,缺损不处理及未造缺损组作为对照。术后 6 周, rhOP-1 处理组在缺损区新生骨量及缺损对应区假体表面骨长入等指标均优于对照组。Lind 等^[10]的研究显示用 OP-1 处理植入体周围的间隙,不仅增加新骨生成,还促进了假体的稳定,可以抵抗更大的剪切力。上述结果说明, BMP 在翻修术生物型假体周围骨缺损处理中具有一定的可行性及优越性,但还需进一步的研究。

1.2 BMP 结合自体骨移植与植入体 当翻修术中骨缺损较大时,需要假体周围的植入物起到适当的结构性支撑作用,这时单单植入 BMP 及载体材料往往不够,在这种情况下,许多学者进行了 BMP 和自体骨移植结合应用于假体周围的研究。Lind 等^[11]的研究表明 OP-1 结合自体骨移植应用于钛合金植入体的周围与单用自体骨移植相比并没有增加植入体的力学稳定性及周围间隙的新生骨量,他们认为是压紧植骨影响周围组织成骨源性细胞与 OP-1 的接触,致 OP-1 不能发挥其生物学作用,并且与 OP-1 的剂量及实验观察时间等因素有关。Tagil 等^[12]的研究也发现 OP-1 在与自体骨合用时没有增加植入体周围新骨生成。但他们采用缓冲液作为 OP-1 的载体,直接滴加入自体骨颗粒,这可能对实验结果有一定的影响,而且他们所用的 OP-1 剂量较小。不过自体骨移植时存在一定的免疫反应,可能会影响 OP-1 的作用。Soballe 等^[13]建立了初次和翻修 THA 的动物模型,将液态的 OP-1 加于自体骨植入假体模型的周围。结果显示 OP-1 和自体骨移植同时应用于翻修术中可以增加假体的稳定及假体周围间隙中的骨量,初次 THA 中单用自体骨移植比翻修术中自体骨移植加用或不用 OP-1 所获得的假体表面骨量及力学稳定性都要突出。同时他们发现在相对健康的初次 THA 条件下,自体骨加用 OP-1 减弱了植入体的力学稳定性,他们认为这可能是由于 OP-1 的使用打破了骨吸收-生成的平衡,造成吸收速度大于生成速度^[13,14]。二磷酸盐类药物可以通过抑制破骨细胞的活性而抑制骨吸收,Jeppsson 等^[15]利用这一特性来抑制 OP-1 在上述实验中出现的骨吸收,然而结果表明虽然 rhOP-1 和二磷酸盐类药物联用可以保证移植骨区较高的骨密度,但同时

rhOP-1 诱导骨长入的活性却受到了影响,还需要进一步深入研究。

2 BMP 与异体骨的骨折与重塑

Lee 等^[16]将 rhBMP-2 用于处理自体骨骨折,置于骨折端之间的 rhBMP-2 术后 4 周即在骨折端周围诱导较多的骨痂,组织学显示新生网织状骨痂与自体骨骨折端紧密结合,自体骨有不同程度的吸收,但没有进一步做相关力学检测。Cullinane 等^[17]的实验主要研究了 rhOP-1 在自体骨和宿主骨界面愈合中的作用,结果与空白对照组相比, rhOP-1 引起的自体骨吸收及重塑较明显,在界面抗扭转力、患肢负重能力等方面无统计学差异,说明 rhOP-1 引起的骨吸收没有减弱其力学性能。在类似的动物模型中, Zabka 等^[18]及 Puhar 等^[19]比较了 rhBMP-2 与自体松质骨在促进自体骨与宿主骨愈合中的不同作用,结果显示从生物力学、组织学和影像学等方面 rhBMP-2 都存在一定的优越性,并且 rhBMP-2 的应用可以弥补自体骨移植所引起的供区不适、手术时间延长等缺点。Cook 等^[20]将 OP-1 及载体材料置于自体皮质骨板及宿主骨之间,结果 OP-1 明显增强并加快了两者的融合,但存在的不足是该实验模型没有建立翻修术中存在的骨缺损及较差的组织环境,还有待改进。

3 小结

BMP 在翻修术中的应用具有很多优势,在修复假体周围的骨缺损、加强假体的固定、改善用于骨缺损重建的同种自体骨的生物学性能等方面存在一定效果,但现在的实验模型大多没有模拟翻修术的组织状态,还有待改进。同时对于 BMP 以怎样的方式给药,剂量大小,哪种载体材料具有更大优势还存在较大的争议。至于如何减少 BMP 引起的骨吸收还没有找到合适的方法,当其与自体骨移植同时应用时如何更大地发挥生物学性能,以及两者以怎样的比例应用可以得到更好的效果等问题都还有待进一步的研究。

参考文献

- 1 Lieberman JR, Daluiskia, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications J Bone Joint Surg (Am), 2002, 84(6): 1032-1044
- 2 Ramashebi LN, Matsaba TN, Teare J et al. Tissue engineering TGF-beta superfamily members and delivery systems in bone regeneration. Expert Rev Mol Med 2002, 4(20): 1-11
- 3 Seeham H J, Boussein M, Kim H, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein 2 delivered in an injectable calcium phosphate paste accelerates osteotomy site healing in a nonhuman primate model J Bone Joint Surg (Am), 2004, 86(9): 1961-1972
- 4 den Boer FC, Braner JA, Blokhuis TJ et al. Effect of recombinant human osteogenic protein 1 on the healing of a freshly closed diaphyseal fracture. Bone 2002, 31(1): 158-164
- 5 van der Donk S, Buma P, Slooff TJ et al. Incorporation of morselized bone grafts: a study of 24 acetabular biopsy specimens. Clin Orthop, 2002, 396: 131-141.
- 6 Sumner DR, Tumer TM, Urban RM, et al. Locally delivered rhBMP-2 enhances bone ingrowth and gap healing in a canine model. J Orthop Res 2004, 22(1): 58-65
- 7 Murakami N, Saito N, Takahashi J et al. Repair of a proximal femoral bone defect in dogs using a porous surfaced prosthesis in combination

- with recombinant BMP-2 and a synthetic polymer carrier *Biomaterials* 2003, 24(13): 2153-2159
- 8 Bragdon CR, Doherty AM, Rubash HE, et al The efficacy of BMP- 2 to induce bone ingrowth in a total hip replacement model *Clin Orthop* 2003, 417: 50-61
- 9 Barrack RL, Cook SD, Patron LP, et al Induction of bone ingrowth from acetabular defects to a porous surface with OP-1. *Clin Orthop* 2003 417: 41-49.
- 10 Lind M, Overgaard S, Song Y, et al Osteogenic protein 1 device stimulates bone healing to hydroxyapatite-coated and titanium implants *J Arthroplasty* 2000 15(3): 339-346
- 11 Lind M, Overgaard S, Jensen TB, et al Effect of osteogenic protein 1/ collagen composite combined with impacted allograft around hydroxyapatite-coated titanium alloy implants is moderate *J Biomed Mater Res* 2001, 55(1): 89-95.
- 12 Tagil M, Jeppsson C, Wang J, et al No augmentation of morselized and impacted bone graft by OP-1 in a weight bearing model *Acta Orthop Scand*, 2003 74(6): 742-748
- 13 Soballe K, Jensen TB, Møuzin O, et al Differential effect of a bone morphogenetic protein-7 (OP-1) on primary and revision loaded, stable implants with a allograft *J Biomed Mater Res* 2004 71(4): 569-576
- 14 McGee MA, Findlay DM, Howie DW, et al The use of OP-1 in femoral impaction grafting in a sheep model *J Orthop Res* 2004, 22(5): 1008-1015
- 15 Jeppsson C, Astrand J, Tagil M, et al A combination of bisphosphonate and BMP additives in impacted bone allografts *Acta Orthop Scand*, 2003 74(4): 483-489
- 16 Lee FY, Storer S, Hazan EJ, et al Repair of bone allograft fracture using bone morphogenetic protein-2 *Clin Orthop* 2002, 397: 119-126
- 17 Cullinane DM, Lieman SA, Inoue N, et al The effect of recombinant human osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in pregaration on allografts in a canine intercalary bone defect *J Orthop Res* 2002 20(6): 1240-1245
- 18 Zabka AG, Pihlar GE, Edwards RB, et al Histomorphometric description of allograft bone remodeling and union in a canine segmental femoral defect model: a comparison of rhBMP-2, cancellous bone graft and absorbable collagen sponge *J Orthop Res* 2001, 19(2): 318-327.
- 19 Pihlar GE, Manley PA, Heiner JP, et al The effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on femoral reconstruction with an intercalary allograft in a dog model *J Orthop Res* 2001, 19(2): 308-317
- 20 Cook SD, Barrack RL, Santman M, et al The Otto Aufranc Award. Strut allograft healing to the femur with recombinant human osteogenic protein-1. *Clin Orthop*, 2000 381: 47-57.

(收稿日期: 2005-12-20 本文编辑: 王玉曼)

重组甲状旁腺激素与骨质疏松关系的研究新进展

Advanced progress on the relationship between parathyroid and osteoporosis

张凯, 王毅, 王学谦

ZHANG Kai WANG Yi WANG Xueqian

关键词 甲状旁腺激素类; 骨质疏松 **Key words** Parathyroid hormones; Osteoporosis

甲状旁腺激素 (parathyroid, PTH) 由甲状旁腺主细胞合成, 是调节钙磷代谢、维持机体钙平衡的主要激素之一。本文就甲状旁腺激素与骨质疏松症间的作用加以概述。

1 PTH的结构与功能

1.1 PTH的结构 PTH在体内的最初翻译产物是含 115个氨基酸的前甲状旁腺激素原, 分泌过程中其首先在粗面内质网的膜周质控中被信号肽酶切除 N端 25个氨基酸的信号肽部分成为甲状旁腺激素原, 然后在高尔基体中被切掉 6个氨基酸的前体部分称为 84肽成熟激素^[1]。PTH的结构研究主要集中在它的 N端。截断 N端会破坏其螺旋结构, 影响活性, 而截断或延长 C端对 PTH二级结构和活性影响不明显^[2]。

PTH在基因文库的编号为: C1190702, 基因全长 1 156bp 编码序列中有 2个内含子; 编码 PTH(1-84)的片段在 309~563bp处; 氨基端 PTH(1-34)片段在 309~410bp处。PTH的氨基端是活性端, 与靶组织受体结合后引起生物效应, 羧基端不具有生物活性^[3]。

1.2 PTH的构效关系 hPTH的 N-末端有 3个稳定的螺旋

组成, 而 C-末端最明显的结构特征是一条短的、不稳定的螺旋以及一系列松散的转角, 这一分子趋向于形成三级结构。具有生物活性的 PTH类似物的 2个螺旋片段之间存在着柔性位点, 因此, PTH类似物与 PTH1受体作用时会折叠成有生物活性的构象。

1.3 PTH的生理功能 PTH主要生理功能是维持血钙平衡, 而血钙浓度又是调解 PTH分泌的主要因素。PTH外周代谢主要在肾脏、骨及肝脏中进行, 并直接作用于骨和肾^[4]。

PTH对骨的作用是增强骨矿物的溶解速度, 因此增加了钙、磷从骨骼释放到血液中。从而使血液循环中钙磷水平提高。PTH对肾脏的作用是减少肾脏排泄钙, 增加钙的重吸收; 增加磷的排泄, 防止血液中磷浓度升高; 激活 1, 25-二羟基维生素 D3的合成, 间接提高肠对钙的吸收。PTH对肾脏的作用和其对骨的作用相互配合, 血钙浓度降低就会刺激 PTH分泌增加, 通过骨吸收的增加而使血钙、血磷同时提高, 此时血磷需要被排出体外, 否则它将抑制血钙浓度的提高。反之, 血钙浓度过高, 又会使 PTH分泌减少, 肾脏发挥保磷作用, 从而有助于血钙浓度的降低。也就是说, PTH对骨转换具有双向调节作用: 大剂量、持续给药有促进骨吸收的作用; 小剂量、