

人工关节假体植入后骨溶解的研究进展

Research progress of osteolysis after implant of the prosthesis

王骏骅 赵建宁

WAN G Junhua, ZH AO J ianning

=关键词> 骨质溶解; 假体植入; 人工关节 =Key Words> Osteolysis; Prosthesis implantation; Joint prosthesis

假体植入后松动是许多行关节置换术病人面临的严重问题,解决这一问题对于提高人工关节置换的疗效有重要意义。目前认为导致假体植入后松动的主要原因是关节活动使得假体表面之间长期摩擦,因此产生大量磨损微粒,微粒在骨-假体界面之间迁移,诱发局部环境中细胞分泌各种细胞因子导致假体周围的骨溶解。为此,本文主要研究磨损微粒的产生过程以及微粒的产生对关节假体使用寿命的重要影响,在此基础上探讨如何减少微粒的产生以及限制其在假体周围的迁移,以此来预防骨溶解发生。

1 骨溶解的生物学因素

假体材料产生的磨损微粒迁移至骨-假体界面。微粒在此激活巨噬细胞和成纤维细胞等释放细胞因子,导致骨溶解的发生^[1]。假体和骨之间的机械微动为微粒迁移至骨-假体界面提供了通道,微粒在两界面之间的移动是由于关节液的压力导致的液体流动造成的。在假体周围界膜中的细胞成分受微粒刺激表达大量的细胞因子,它们既是前炎症因子又是骨溶解因子。骨溶解根本上是由发生于界面中的生物学因素引起的,这些生物学因素引起骨溶解与微动,形成恶性循环,远处迁移的微粒逐渐增多,使得人工假体植入后最终松动。

磨损微粒在假体周围的聚集和逐渐增多产生炎症反应进而导致骨溶解。对炎症反应界膜的分析^[2]显示其中包含高浓度的 PGE- 2、TNF、IL- 1 和 IL- 6 等炎症介质。这些细胞因子在炎症反应的严重性和持续发展中起着多种复杂的作用。由于微粒在界膜中的持续存在导致慢性炎症的发生,界膜中有明显的纤维化和肉芽肿反应,并且有周围骨组织的破坏。炎症介质导致破骨细胞活性增高,同时抑制成骨细胞形成新骨的能力。巨噬细胞、单核细胞和基质细胞产生 IL- 6,通过增加和激活破骨细胞成熟以及再次作用于巨噬细胞本身刺激其产生更多的 IL- 6,进而导致骨溶解。巨噬细胞还产生 IL- 1B 和 PDGF- 2。IL- 1B 是破骨细胞活化因子,刺激破骨细胞的增殖和破骨活性。IL- 1 诱导成纤维细胞和滑膜细胞产生胶原酶和 PGE- 2,它们都具有刺激破骨细胞溶解骨的能力。IL- 1 也能抑制成骨细胞的功能。巨噬细胞产生的 TNF 也起到刺激骨吸收的作用。

骨溶解在骨水泥固定和非骨水泥固定的假体中都可以发生,但临床上显示在骨水泥病例中,骨水泥可以起到封闭的作用,通过阻挡微粒在假体-骨界面之间的迁移使得骨水泥固定假体周围骨溶解的发生率较非骨水泥病例低^[3]。

2 减少微粒产生的方法

临床上可用的减少微粒产生的方法主要包括选用合适大小的假体、良好的手术技巧、骨水泥固定假体和采用产生磨损微粒较少的生物材料。如果应用了不相匹配的假体柄植入后,髋关节在 1~ 4 倍体重之下,将产生 200 Lm 以上的微动。早期人工髋关节使用的是金属头-金属臼假体,后因摩擦扭矩高,易引发假体早期松动而停用,但现在人们发现聚乙烯臼的远期松动率同样较高。相比而言,金属头-金属臼假体的远期松动率却较低,更为重要的是在这类关节置换术的翻修手术中发现,假体界面无明显磨损,关节囊无炎症水肿,无巨噬细胞吞噬反应。因此,有人提出重新设计金属头-金属臼假体,并提出关节界面应呈板状接触设计^[4],使关节液易于进入,可显著减少磨损及磨损微粒的数量,从而能有效预防因生物学骨溶解引发的假体松动,新一代金属头-金属臼全髋假体将可能取代沿用长达 30 年之久的金属头-聚乙烯臼假体。同时在研究的还有陶瓷-聚合体、陶瓷-陶瓷的头臼配伍,但仍仅限于实验阶段,至今未找到一种能够替代聚乙烯的新材料,来减少严重的聚乙烯微粒的产生。就目前而言,在使用聚乙烯材料时,通过下列几个策略可以减少磨损微粒的产生^[5]:

3 限制微粒在骨-假体界面之间的迁移

减少磨损微粒迁移至特定位置,从而防止骨吸收和假体植入后松动是目前研究的一个重点。研究者相信使用表面多孔的假体可以诱导骨长入从而防止微粒迁移至假体-骨之间的界面。

普遍认为使用表面多孔的假体,可以促进周围骨的长入,在假体和骨之间形成骨桥。虽然形成的骨桥极为微小,但在使用光滑表面假体相比,却可以有效地使骨-假体成为一体,

减少假体植入后松动。骨桥可以在多孔表面假体周围形成牢固的假膜,封闭了富含磨损微粒的液体流入到假体末端的通道,避免其接触到骨组织以减少骨溶解。

Lind 等^[6]研究了 TGF- B_1 对于植入狗体内的假体周围的骨生长和固定的作用,他们的实验是在植入假体的表面吸附了重组人 TGF- B_1 。他们发现由于吸附的 TGF- B_1 对周围骨生长的刺激作用,周围骨生长明显改善,假体的机械固定明显增强。他们认为早期促使骨长入假体微孔使得假体与周围骨组织紧密结合,可明显减少微动的发生。这个实验同时也可说明无骨水泥固定的假体周围不可避免地存在间隙,间隙的存在使得磨损微粒的迁移成为可能,磨损微粒迁移至骨-假体界面之间,最终导致骨溶解和无菌性松动。而 TGF- B_1 的使用可以封闭这些间隙。实验还发现较低浓度的重组 TGF- B_1 才能起到最为有效的骨生长和假体固定。这说明在将来应用到临床时必须选择适当浓度的 TGF- B_1 。

4 药物在抑制骨溶解中的应用

Blaine 等^[7]试图通过调节与骨溶解相关的细胞因子的产生来阻断炎症反应。他们进行的体外实验目的是证实药物的使用是否能够抑制钛颗粒刺激活化的巨噬细胞合成各种前炎症因子。他们的实验目标是信号传导途径 cAMP 蛋白激酶 A。这是 IL-6 和 TNF- A 合成的途径。但实验发现大多数实验药物对 TNF- A 和 IL-6 两种因子的作用效果相反。他们发现如果某种药物能够抑制 IL-6 的产生,那么它就会刺激 TNF- A 的合成。实验中发现,仅氟喹诺酮和环丙沙星可以在特定剂量下同时抑制 TNF- A 和 IL-6 的合成。环丙沙星可能是通过某些不同于 cAMP 的机制来改变 IL-6 的合成。这些实验中细胞因子对药物反应的不同证明两种来源不同的因子在免疫炎症反应中可以起着相同的作用。消炎痛等抗炎药被认为可以阻止界膜组织产生 PGE-2,实验证明此类药物的拮抗作用是存在的,但是只能部分阻断骨吸收的活性。微粒诱导骨吸收的途径有多条,临床使用药物可能也需要联合应用方能起到较好的效果。对细胞因子作用机制的充分理解有助于预防磨损微粒导致骨溶解的药物的研究发展。

二磷酸盐能抑制巨噬细胞和破骨细胞的分化,提供了一种治疗和预防假体植入后骨溶解的可能方法。Shanbhag 等^[8]通过动物实验证实口服阿仑膦酸钠能有效地抑制磨损微粒诱导的假体周围骨吸收,因此产生了将阿仑膦酸钠掺入到骨水泥中或包被到假体表面使其仅在局部持续释放以此减少骨溶解的设想。体外细胞培养发现阿仑膦酸钠对成骨细胞间质的钙沉积具有双向作用,高浓度的阿仑膦酸钠不利于成骨,而低浓度的阿仑膦酸钠可以刺激成骨细胞分泌碱性磷酸酶和骨钙素,但此时会抑制中性粒细胞的运动和吞噬细菌能力,可能会导致感染的发生^[9]。将阿仑膦酸钠应用于临床防止人工关节置换术后的无菌性松动的具体方案有待进一步研究。

OPG 系统是成骨细胞和骨髓基质细胞调控破骨细胞分化、活化的重要分子机制。成骨细胞和骨髓基质细胞产生 OPG,与破骨细胞前体细胞、破骨细胞等表明的胞膜结合受体 RANK 竞争 OPGL,阻止 OPGL 与 RANK 的结合,从而阻断了骨吸收信号的传递。体外实验研究表明^[10],OPG 的主要

作用包括抑制破骨细胞形成的终末阶段、抑制破骨细胞活性和促进破骨细胞凋亡。体内应用 OPG 可显著抑制生理和病理情况下的骨吸收。Itonaga 等^[11]从松动假体周围假膜中分离得巨噬细胞,在体外培养时加入外源性 OPGL,这些细胞在没有成骨细胞参与下即可被诱导转变成多核破骨细胞样细胞,但外源性 OPG 则可以显著抑制这一诱导过程。现在认为假体周围界膜中的细胞在磨损微粒作用下产生的各种骨吸收因子可能最终是通过影响了 OPGL 和 OPG 的表达量,来实现增强破骨细胞的分化与活化。临床上使用 OPG 在治疗人工关节置换术后出现的骨溶解上有美好的前景。

5 修复磨损微粒带来的骨溶解

人工髋关节松动常同时有假体周围局灶性骨溶解,因此针对骨溶解灶行病灶清除加局部植骨术可能对减缓松动进程有效,如果方法可行,可免去病人进行人工髋关节翻修术带来的精神和经济问题。但目前通常认为人工髋关节出现松动伴有明显疼痛、进行性骨溶解时或有感染时应施行翻修手术,过度推迟手术时间只会加重假体周围骨结构的破坏,增加翻修手术难度。在翻修手术时修复骨缺损,普遍倾向于使用颗粒骨填充。颗粒骨植骨的优点是^[12]: \uparrow 颗粒骨表面积增大而有利于更多地释放出移植骨中的生长因子,从而发挥骨诱导作用; \circ 将移植的颗粒骨锤紧,使之相互挤压,可使宿主骨更容易向移植骨爬行替代; \gg 移植骨的顺应性或弹性在载荷作用下可产生形变刺激骨生长。

目前对修复磨损微粒导致的骨溶解的研究在组织工程方面也较为广泛。骨组织工程应用的策略^[13]可分为两种:一是载体材料与成骨因子在体外组装后植入体内,通过成骨因子诱导成骨性细胞分化,进而形成新骨;二是利用体外细胞培养技术获得足够数量的成骨性细胞,然后与载体材料在体外组装后植入骨质缺损部位。研究者试图人工造出新生骨组织,利用人自身的损伤修复机制,在局部应力作用下使得结构重建。提供适当的生物和结构环境使新生骨组织形成,当新生骨组织产生后,结构载体将逐渐降解,此后,骨结构重建的自然过程将起主导作用,在应力作用下逐渐修复局部骨结构。

可降解的聚合体是一种较好的修复微粒导致骨溶解的支架材料,它能够生物降解且可塑性较好。特殊的聚合体已被应用于临床,例如外科手术中使用的可降解缝线。聚合体为一种三维结构,成骨细胞可在其中生长并逐渐形成骨细胞外基质,一旦骨细胞外基质形成,聚合体便开始水解或由酶降解。这类聚合体中研究最多的是 PLLA、PGA 和 PLGA。以羟基磷灰石(hydroxylapatite, HDP)为代表的钙磷陶瓷也是应用较为广泛的组织工程支架材料,它具有良好的生物相容性和机械强度,同时又具有聚合物支架材料的可降解性^[14]。相信将来会有生物安全性、生物相容性更好的生物材料出现。

人工关节置换术后假体的磨损产生大量的微粒,诱发假体周围的生物学反应,导致假体周围骨溶解,最终导致假体无菌性松动,这已经成为人工关节手术后所急需解决的一个重要问题。对骨溶解的研究主要集中在如何防止、减少及修复由于磨损微粒导致的骨溶解,包括生物材料、假体的匹配、药物的预防和植骨的修复,使得由磨损微粒导致的骨溶解发生减少,并且对已经发生的骨溶解能够有修复作用。

参考文献

- Jacobs JJ, Roebuck KA, Archbeck M, et al. Osteolysis: Basic science. Clin Orthop, 2001, 393: 71277.
- Chen FS, Scher DM, Clancy RM, et al. In vitro and in vivo activation of polymorphonuclear leukocytes in response to particulate debris. J Biomed Mater Res, 1999, 48(6): 9042912.
- Kadoya Y, Kobayashi A, Ohashi H. Wear and osteolysis in total joint replacements. Acta Orthop Scand (Suppl), 1998, 278: 1216.
- Sieber HP, Rieker CB, Kottig P. Analysis of 118 second-generation metal retrieved hip implants. J Bone Joint Surg (Br), 1999, 81: 46250.
- 吕厚山. 人工关节的新进展. 中华骨科杂志, 2000, 20(4): 254.
- Lind M, Overgaard S, Nguyen T, et al. Transforming growth factor beta stimulates bone growth: Hydroxyapatite-coated implants study in dogs. Acta Orthop Scand, 1996, 67: 612616.
- Blaine TA, Pollice PF, Rosier RN, et al. Modulation of the production of cytokines in titanium-stimulated human peripheral blood monocytes by pharmacological agents. The role of cAMP-mediated signaling mechanisms. J Bone Joint Surg (Am), 1997, 79: 151921528.
- Shanbhag AS, Hasselman CT, Rutash HE. Inhibition of wear debris mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty model. Clin Orthop, 1997, 344: 33243.
- 刑智庆, 马忠泰, 李子荣, 等. 阿仑膦酸钠局部持续使用防治人工关节无菌性松动可行性的细胞学研究. 中华骨科杂志, 2001, 21(9): 33236.
- Simonet Ws, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell, 1997, 89: 302319.
- Itonaga I, Sabokbar A, Murray DW, et al. Effect of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand on osteoclast formation by arthroplasty membrane derived macrophages. Ann Rheum Dis, 2000, 59(1): 26-31.
- Magnus Tagil. The morselized and impacted bone graft: Animals experiments on proteins, impact and load. Acta Orthop Scand, 2000, 71(Suppl): 1235.
- Ripamonti U, Reddi AH. Tissue engineering, morphogenesis, and regeneration of the periodontal tissues by bone morphogenetic proteins. Crit Rev Oral Biol Med, 1997, 8(2): 152163.
- Hutmacher DW. Scaffold design and fabrication technologies for engineering tissues) state of the art future perspectives. J Biomater Sci Polym Ed, 2001, 12(1): 1072124.

(收稿: 2003- 01- 13 编辑: 王宏)

#短篇报道#

月骨前脱位外固定方法

冯旭东 张庆天

(义乌市中医院, 浙江 义乌 322000)

月骨前脱位是腕关节损伤常见病之一, 外固定方法有: 将腕关节石膏托固定于掌屈位 2~ 3 周; 将腕关节石膏托固定于功能位 3 周; 将腕关节石膏托固定于掌屈位 4 周, 1 周后将腕关节固定于中立位等各种方法。我院从 1991 年 10 月至 2001 年 10 月采用两种方法进行对照, 发现将腕关节固定于中立位, 轻度尺偏 5°~ 10°, 固定 2~ 3 周是比较理想的外固定方法。

1 临床资料

本组患者 25 例, 男 21 例, 女 4 例; 左侧 11 例, 右侧 14 例; 年龄 25~ 52 岁。全部为前脱位, 随访 21 例, 随访时间 6 个月~ 10 年, 平均 4 年 8 个月。

2 治疗方法

治疗方法采用手法复位, 钢针撬拨, 切开复位, 复位后中药活血化瘀, 拆石膏托后中药薰洗及在医生指导下功能锻炼。前 5 年 12 例采用腕关节掌屈位 2~ 3 周为 A 组, 后 5 年 9 例采用腕关节中立位, 尺偏 5°~ 10°位固定为 B 组。

3 治疗结果

评定标准采用中华医学会手外科学会腕关节功能评定试用标准。综合评分 13~ 16 分为优, 9~ 12 分为良, 5~ 8 分为可, 4 分以下为差。A 组优 3 例, 良 4 例, 可 4 例, 差 1 例, 优良

率 58.3%; B 组优 3 例, 良 3 例, 可 1 例, 差 0 例, 优良率 88.9%。两组比较的统计学处理采用四表格的确定概率法, $\chi^2 = 41.42$, $P < 0.05$, 差别有显著性意义。

4 讨论

月骨形状如一个锥状体, 其掌侧端为较宽的四方体, 背侧端尖窄。上面凸隆与桡骨下端关节面及桡骨远侧关节的关节盘相接, 下面凹陷有微嵴分为内、外两部, 分别与头状骨和钩骨相关节, 月骨四周为关节软骨面, 仅在桡月掌、背侧韧带及关节囊附着处有小血管进入月骨。在术中, 我们观察到腕关节在掌屈时, 月骨掌侧韧带皱缩, 掌侧韧带中的血管亦发生扭转、屈曲, 背侧韧带张开、分离, 血管断裂。同时, 腕关节在掌屈时, 月骨在桡骨下端关节面及头状骨上均有一定程度的旋转和受压, 因此, 掌屈位固定时, 月骨的血供较差, 而腕关节在中立位尺偏 5°~ 10°时, 腕关节的屈肌、伸肌, 月骨的掌、背侧韧带及关节囊均处于平衡、松弛的状态, 供应月骨的血管无扭转。同时, 月骨无旋转及受压, 月骨处于良好的供血状态。所以我们认为: 月骨前脱位复位以后固定于中立位, 尺偏 5°~ 10°是比较理想的外固定位置。

(收稿: 2002- 08- 13 编辑: 李为农)