

膝关节半月板损伤的修复：异种异体及组织工程半月板移植替代治疗*

王泽锦^{1,2}, 黄华扬¹, 李凭跃¹, 张涛¹

Meniscus injury repair by xenogenic or tissue-engineered meniscus replacement therapy

Wang Ze-jin^{1,2}, Huang Hua-yang¹, Li Ping-yue¹, Zhang Tao¹

Abstract

BACKGROUND: Meniscus injury is a common sports injury of knee joint. Severe meniscus injury is difficult for clinical treatment due to the blood supply features. Effective repair of meniscus injury can prevent osteoarthritis of knee joint.

OBJECTIVE: To review meniscus injury repair and transplantation replacement treatment of meniscus injury.

METHODS: A computer-based online search of CNKI (www.cnki.net) and Medline database (www.pubmed.com) was performed for related articles published between January 2000 and March 2009, with the keywords "meniscus, repair, transplanted replacement therapy" in Chinese and English. Unrelated and repetitive studies were excluded. A total of 29 articles were included.

RESULTS AND CONCLUSION: There are a number of treatment for meniscus injury, and indications and appropriate repair methods are very important. Xenogenic meniscus transplantation and tissue-engineered meniscus provide novel approach for meniscus injury repair, in particular the repair of avascular zone. However, the two methods require validation of immunology, epidemiology, anatomy, biomechanics, and clinical effect.

Wang ZJ, Huang HY, Li PY, Zhang T. Meniscus injury repair by xenogenic or tissue-engineered meniscus replacement therapy. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(18): 3369-3372.

[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景:半月板在膝关节运动性损伤中十分常见,因其血供特点,严重的半月板毁损性损伤治疗一直是临床的难题。如何有效修复半月板损伤防止后期膝关节骨性关节炎的发生,是很多学者一直努力解决的问题。

目的:就半月板损伤修复及严重半月板破裂损伤移植替代治疗情况进行综述。

方法:由第一作者检索中国知网(www.cnki.net)及 Medline 数据库(www.pubmed.com) 2000-01/2009-03 有关半月板损伤修复及严重半月板破裂损伤移植替代治疗的文章,中文检索词为“半月板,修复,移植替代治疗”,英文检索词为“meniscus, repair, ransplanted replacement therapy”。排除研究目的与课题无关的文章以及重复研究,最后纳入 29 篇文献作进一步分析。

结果与结论:目前半月板损伤治疗方法多种多样,严格掌握适应证,选择适当的半月板修复方法显得尤其重要。异种异体半月板移植及组织工程半月板修复为半月板缺损尤其是无血管区的修复开辟了新的途径,然而此两种方法尚需在免疫学、流行病学、解剖学、生物力学及临床效果等方面加以研究验证。

关键词:半月板;损伤;修复;组织工程;移植替代治疗;综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.18.034

王泽锦,黄华扬,李凭跃,张涛.膝关节半月板损伤的修复:异种异体及组织工程半月板移植替代治疗[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(18):3369-3372. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

膝关节是人体中最大、最复杂的关节,半月板损伤常引起股四头肌萎缩,关节疼痛、弹响、绞锁、活动受限等,严重的半月板破裂损伤导致关节不稳则是后期发生膝关节骨性关节炎的重要原因。如何有效修复半月板损伤防止后期膝关节骨性关节炎的发生,是很多学者一直努力解决的问题。

膝关节半月板损伤有多个因素,包括膝半屈、重力挤压、旋转及剪切力量等,挤压旋转是产生半月板破裂的最重要原因之一^[1],故半月板损伤在膝关节运动性损伤中十分常见。早期人们认为半月板是小腿肌肉非功能性余物,

全切除半月板并不影响膝关节的功能且近期疗效满意,近20年来半月板是完成膝关节复杂生物力学功能的重要组成部分已成为研究者的共识,伴随着这种共识出现的是各种各样的半月板修复方法及半月板移植替代治疗技术。本文就半月板损伤修复及严重半月板破裂损伤移植替代治疗情况进行综述。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者检索中国知网(www.cnki.net)及 Medline 数据库(www.pubmed.com) 2000-01/2009-03有关半月板损伤修复及严重半月板破裂损伤移植替代治疗的文章,中文检索词为“半月板,修复,

¹Department of Orthopedic Joint, Orthopedics Hospital of Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Area Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China; ²Department of Postgraduate, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510182, Guangdong Province, China

Wang Ze-jin★, Studying for master's degree, Department of Orthopedic Joint, Orthopedics Hospital of Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Area Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China; Department of Postgraduate, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510182, Guangdong Province, China samwang19@126.com

Correspondence to: Huang Hua-yang, Master, Chief physician, Master's supervisor, Department of Orthopedic Joint, Orthopedics Hospital of Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Area Command of Chinese PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China johnhzy@sina.com

Received:2009-10-17 Accepted:2009-11-27

¹解放军广州军区广州总医院骨科医院骨病关节科, 广东省广州市510010; ²广州医学院研究生处2007级研究生班, 广东省广州市510182

王泽锦★, 男, 1982年生, 广东省揭阳市人, 汉族, 广州医学院在读硕士, 主要从事骨关节科的基础与临床研究。samwang19@126.com

通讯作者: 黄华扬, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 广州军区总医院骨科医院骨病关节科主任, 广东省广州市510010 johnhzy@sina.com

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2010)18-03369-04

收稿日期: 2009-10-17
修回日期: 2009-11-27 (20090813006/G·A)

移植替代治疗”, 英文检索词为“meniscus, repair, ransplanted replacement therapy”。

1.2 入选标准

纳入标准: 与膝关节半月板损伤修复及移植替代治疗相关的文献。

排除标准: 研究目的与课题无关, 重复研究。

1.3 数据的提取 初检得到126篇文献, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与本文无关者65篇, 内容重复的研究32篇, 最后对符合标准的29篇文献作进一步分析。

1.4 文献评价指标 文献[1-5]探讨了半月板血供的应用解剖及半月板的生物力学特性, 文献[6-13]探讨了半月板损伤修复的方法及其临床应用前景, 文献[14-29]探讨了半月板移植替代治疗的方法及其临床应用前景。

2 结果

2.1 半月板血供的应用解剖及半月板生物力学特性 半月板血供来源于膝内外侧及膝中动脉等的小血管形成周围毛细血管丛及环状血管网进入半月板, 供养半月板的外侧缘, 膝内外侧动脉还发出细小分支进入半月板前后角, 并形成毛细血管网。半月板周围血管丛发出入板小动脉支配体部(半月板周边25%~30%区域), 体部大部分半月板表面无血管分布, 其表面平行分布一层具有血管内皮细胞性质的滑液层, 由滑液层提供营养^[2-4]。

半月板的楔形填充及本身的延展性增大胫股接触面积, 从而降低胫股关节的接触压力; 有研究证实前交叉韧带断裂后内侧半月板后角可起到楔子作用, 阻挡胫股平台前移, 说明半月板可约束膝关节前后向运动, 在前交叉韧带功能缺损时作用更突出^[5]; 另外半月板对膝关节内外翻、旋转、近端皮质骨表面张力、降低关节间摩擦力等方面有重要影响。

2.2 半月板损伤修复 随着关节镜技术的发展, 关节镜下手术操作的精细、微创等优点越来越突出, 使得关节镜下半月板缝合术成为目前最主要的半月板修复技术, 传统的开放修复已逐渐弃用。少年儿童半月板(盘状半月板损伤除外)损伤采用非手术治疗; 成人在红区及红-白区内的半月板撕裂可以自行修复或缝合修复; 在白区内撕裂的半月板由于血供不足, 愈合能力差, 故修复效果不佳, 可行半月板部分切除; 而愈合增强技术及组织工程半月板修复技术对白区半月板损伤修复更具有可行性。

关节镜下缝合修复技术:

内-外技术(inside-out): 此方法由Henning首先报道, 直视下将载有细针和缝线的套管内经关节镜前入口导入, 垂直缝合撕裂缘, 缝线穿过半月板外缘出关节腔, 在关节囊外收紧结扎。文献报道有极佳的愈合率, 但有损伤腓窝血管神经的风险^[6]。

外-内技术(outside-in): 缝线从关节外面穿过皮肤、关节囊和半月板撕裂移位部, 可行内外打结法, 也可用缝线自身的两端在关节囊表面打结, Warren等^[7]认为此技术修复半月板后角损伤较安全, 87%达到优良效果。

全-内技术(all-inside): 该技术需要关节镜辅助后内或后外入路和线钩装置, 缝线垂直穿过半月板撕裂处, 直接在关节内打结, 不必另作后方切口, 减少腓窝血管、神经的损伤。T-Fix技术、半月板箭等全-内技术的第4代装置, 文献报道其操作简便、安全可靠, 也有研究发现其力学强度低于缝合技术, 远期效果也没有得到证实^[8-9]。

愈合增强技术:

锉磨半月板: 研究表明锉磨半月板组织首先合成白细胞介素1, 白细胞介素1刺激各种生长因子、胰岛素及胶原、蛋白多糖的合成, 这些细胞因子聚集在半月板表面有利于刺激成纤维细胞合成胶原和基质沉积。另外血小板源性生长因子AB(PDGF-AB)、肝细胞生长因子(HGF)、骨形态发生蛋白2(BMP-2)能促进半月板细胞增殖及细胞迁移^[10]。

环钻术: 用环钻在损伤的半月板白区与红区之间建立血管隧道, 为白区提供血液供应。**带蒂滑膜瓣植入术:** 即把带血管的滑膜片植入半月板裂伤内, 满足愈合所需血供, 促进半月板修复。另外还有游离骨膜植入配合凝血块等, 均是以改善半月板血供为主要目的。

注入纤维蛋白凝块: 在缺乏血供的半月板破裂处注入外源性纤维蛋白凝块(取自患者静脉血), 可刺激修复细胞的有丝分裂, 并为修复过程提供支架, 最终被纤维软骨组织替代而愈合^[11]。

组织工程半月板修复技术: 组织工程学主要包括功能细胞选择、细胞支架材料、生物反应器。

半月板纤维软骨细胞、间充质干细胞是目前研究最多的半月板组织再生功能细胞。半月板纤维软骨细胞能从周围基质游离, 迁移进入纯化的纤维蛋白凝块, 在促有丝分裂因子如成纤维细胞生长因子和血小板源性生长因子等的

作用下可提高其扩增率并呈剂量依赖性; 间充质干细胞是一种多潜能祖细胞, 其广泛存在于骨髓、骨膜和软骨膜中, 繁殖能力强, 但干细胞需要先转化为纤维软骨细胞, 而这需要适宜的理化环境和细胞因子刺激下才能诱导产生。

选定功能细胞后, 必须找到一种可种植细胞的基质。理想的基质应具备良好的生物相容性和生物降解吸收性; 具有三维立体结构; 可塑性和一定的机械强度; 适合细胞黏附、增殖和分化的表面化学特性。目前认为由人工合成材料与天然材料复合形成的新材料, 可达到提高满足上述四大要求的目的。有研究聚乳酸(PLA)与聚羟基乙酸(PGA)共聚物、复合聚羟基乙酸-纤维软骨细胞-Pluronic复合物等在大体形态、组织学结构和压弹性模量方面均显示形成了最佳的修复组织^[12]。

生物反应器指以人工或自然方法促进组织合成的体外培养系统或动物体内系统。目前, 已经证实血小板源性生长因子、肝细胞生长因子、骨形态发生蛋白、生长调节素(IGF-1)和转化生长因子 β 具有刺激半月板细胞迁移和增殖的能力, 参与并调节软骨的生长过程。另外软骨细胞培养还受到应力、微重力等力学环境的影响。Carver等^[13]在软骨细胞再生过程中, 采用半持续灌注系统传送脉冲生理压力, 结果明显促进了软骨细胞外基质的合成, 并使细胞外基质的构建更趋合理。

半月板白区的修复效果一直欠理想, 组织工程半月板修复为半月板尤其是无血运区的半月板修复开辟了新的途径, 目前, 组织工程半月板的研究只局限于体外研究及半月板缺损修补和半月板撕裂修复的研究, 植入的组织工程半月板新生的胶原排列也很难达到人体半月板的水平, 体外构建半月板绝非易事, 其设计的复杂性、独特的生长环境、合适大小等挑战有待突破。然而通过不断努力, 不久的将来组织工程半月板修复应用于临床将成为可能, 并为损伤后修复半月板组织提供再生希望。

2.3 半月板移植替代治疗 严重的半月板破裂损伤导致关节不稳是后期发生膝关节骨性关节炎的重要原因。当前的观点强调撕裂的半月板应尽量予以修复或保留, 这点在年轻患者中尤其重要, 严重的半月板破裂损伤不得不全切时, 宜采用相应的替代物以维持膝关节的稳定性。研究者尝试用人工合成、自体、同种异体、异种材料等来替代全切除的半月板, 延缓膝骨性关节炎的发生。

人工合成材料移植: 目前国外对半月板部分切除导致的局限性半月板缺失最成功的修补方法是使用胶原半月板假体, 原理是在部分缺失的半月板处植入胶原半月板假体, 恢复半月板的完整性。但是人工半月板假体的柔软性、蠕变性及生理功能尚难以达到人体半月板的要求。

自体组织半月板移植: 迄今为止, 有多位学者分别利用半腱半膜肌、髌韧带、股四头肌腱、脂肪垫及滑膜组织等作为半月板自体移植替代物。羊自体髌腱替代全切的内侧半月板被证实可在一定程度上防止膝关节退变^[14-16]。自体组织作为移植替代物不会发生排斥及传播疾病, 然而这些材料与半月板的纤维软骨组织、形态、尺寸等相去甚远。故自体组织半月板移植还需在临床应用中进一步探索合适的移植体。

同种异体半月板移植: 同种异体半月板移植是较为成熟的一种方法。研究认为半月板属于致密结缔组织, 其主体细胞深埋于致密基质中, 与免疫效应细胞直接接触较少, 免疫原性较弱, 属免疫屏蔽器官。但有研究在半月板上的细胞表达HLA-I和HLA-II类抗原, 表现了强大的潜在免疫原性^[17-19]。故研究者们利用各种方法处理移植半月板, 从而降低其潜在免疫原性。

理论上新鲜半月板是较理想的移植体, 有研究植入犬新鲜半月板明显提高了膝关节的力学性能, 特别是在负重时, 而对移植半月板的灭活保存技术却影响了半月板的生物力学性能^[20-21]。然而新鲜半月板在获取、保存及免疫原性上均存在诸多问题, 很明显, 低温冷藏的移植体虽会破坏原有结构, 却更具有实用意义。

Wirth等^[22]对异体半月板移植长期随访观察发现低温冷藏半月板移植结果较干冻更接近于正常膝关节, 并认为低温冷冻保存的半月板移植的早期愈合、免疫反应和某些疾病的传播问题已经基本解决。国内朱加亮等^[23-24]采取深低温冷冻结合低温保存处理半月板建立国内首个同种异体半月板库, 并成功为临床提供了14个同种异体半月板, 效果令人满意。

同种异体半月板移植的成功与否和半月板移植体、受体的选择密切相关, 同时半月板移植体的固定方法也相当重要, 故必须严格控制手术指征。同种异体半月板移植在半月板缺失修复中有其显著优势, 但仍然有许多问题亟待解决, 如相关的免疫排斥反应、疾病传播、供体来源及匹配、移植后长远效果及伦理学问题等, 但其作为半月板严重损伤或缺失的一个重要的治疗方法必将得到更加深入的发展。

异种半月板移植: 由于同种半月板来源有限, 往往要在几个或几十个半月板中才能找到一个和受体匹配的移植体。如何选用一种供体充足、取材方便、无免疫原性又具有天然力学特性及生物活性的形态相近的“生物型人工半月板”来移植修复损伤的半月板是研究的方向和趋势, 是最为理想的方法, 随着生物学技术的发展, 为异种半月板移植的研究提供了可能。

国外有研究发现猪小肠黏膜并不能促进狗半月板组织再生, 而猪小肠黏膜下组织却可诱发受体自身组织长入, 并发现移植组织在软骨分化、胶原含量等与正常半月板类似^[25-26]。

国内学者通过对兔膝关节半月板异种异体(猪半月板作为供体)和同种异体半月板移植的比较研究,发现异种异体半月板移植后短期半月板和关节软骨情况良好,24周后移植部分被吸收,并开始出现关节软骨退变,同时异种异体半月板组的关节软骨开始有异常X型胶原表达^[27-29]。分析原因可能和异种半月板不能与受体关节的结构完全匹配、移植物的免疫排斥反应等有关。

现阶段,如何解决异种异体移植半月板的永久存活问题,发挥其对关节软骨的长久保护作用,值得进一步深入研究。随着异种异体半月板去抗原处理的进一步完善以及深入研究,可使移植体与受体胫股关节充分匹配及牢靠固定的方法——异种异体半月板移植应用于临床,为患者带来福音将不再是梦想。

3 讨论

综上所述,半月板损伤目前治疗方法多种多样,严格掌握适应证,适当选择半月板修复方法显得尤其重要。对于红区及红-白区内的半月板撕裂可自行修复或关节镜缝合修复;在白区内撕裂,可行半月板部分切除;对于毁损性半月板损伤必要时行半月板全切除后可行同种异体半月板移植。异种异体半月板移植及组织工程半月板修复为半月板缺损尤其是无血管区的修复开辟了新的途径,然而此两种方法尚需在免疫学、流行病学、解剖学、生物力学及临床效果等方面加以研究。

4 参考文献

[1] 黄海洋, 彭学良, 刘晋才. 人膝半月板三维生物力学性能测定的试验研究[J]. 中国运动医学杂志, 2000, 19(4): 371-372.

[2] Arnoczky SP, Warren RF. Microvasculature of the human meniscus. Sports Med. 1982;10:90-94.

[3] 黄华扬, 尹庆水. 关节镜下1310例半月板损伤治疗效果分析[J]. 骨与关节损伤杂志, 2002, 17(5): 357-358.

[4] Clancy WG JR, Graf BK. Arthroscopic meniscal repair. Orthopedics. 1983;6:1125.

[5] Lavy IM, Torzilli PA, Warren RF. The effect of medial meniscectomy on anterior-posterior motion of the knee. J Bone Joint Surg Am. 1982;64(6):833-888.

[6] Horibe S, Shino K, Nakata K, et al. Second-look arthroscopy after meniscal repair: Review of 132-menisci repaired by an arthroscopic inside-out technique. J Bone Joint Surg. 1995, 77B: 245-249.

[7] Warren RF. Arthroscopic meniscal repair. Arthroscopy. 1985;1:170.

[8] Coen MJ, Caborn DM, Urban W, et al. An anatomic evaluation of T-Fix suture device placement for arthroscopic all-inside meniscal repair. Arthroscopy. 1999;15:275-280.

[9] Song EK, Lee KB. Biomechanical test comparing the load to failure of the biodegradable meniscus arrow versus meniscal suture. Arthroscopy. 1999;15:726-732.

[10] Ochi M, Uchio Y, Okuda K, et al. Expression of cytokines after meniscal rasping to promote meniscal healing. Arthroscopy. 2001; 17:724-731.

[11] Bhargava MM, Attia ET, Murrell GA, et al. the effect of cytokines on the proliferation and migration of bovine meniscal cells. Am J Sports Med. 1999;27:636-643.

[12] Arnoczky SP, Warren RJ, Spivak M. Meniscal repair using an exogenous fibrin clot, an experimental study in dogs. J Bone Joint Surg(Am). 1988;70:1209-1217.

[13] 崔一民, 曹宜林, 商庆新, 等. 自体组织工程化纤维软骨修复半月板缺损的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2002,82(3):191-193.

[14] Carver SE, Heath CA. Semi-continuous perfusion system for delivering intermittent physiological pressure to regenerating Cartilage. Tissue Eng. 1999;5:1.

[15] Kohn D, Wirth CJ, Reiss G, et al. Medial meniscus replacement by a tendon autograft. Experiments in sheep. J Bone Joint Surg. 1992; 74B(6):910-917.

[16] 郑连杰, 杨梁, 王洪丽, 等. 同种异体肋软骨膜移植半月板再生的实验研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2002,9(7):667-670.

[17] Wada Y, Amiel M, Harwood F, et al. Architectural remodeling in deep frozen meniscal allografts after total meniscectomy. Arthroscopy. 1998; 14(3):250-257.

[18] Cao YL, Ibarra C, Vacanty CA. Tissue engineering Cartilage and bone in:Atala A and MooneyDeds,Synthetic Biodegradable polymer scaffolds.Birkhauser:Boston. 1997: 197.

[19] Khoury MA, Goldberg VM, Stevenson S. Demonstration of HLA and ABH antigens in fresh and frozen human menisci by immunohistochemistry. J Orthop Res. 1994;12(6):751-757.

[20] 赵文志, 陈维均, 云大真, 等. 同种异体新鲜半月板移植的实验研究[J]. 中国运动医学杂志, 2001,20(4):375-377.

[21] Fairbank TJ. Knee joint changes after meniscectomy. J Bone Joint Surg. 1948;30B:664-670.

[22] Wirth CJ, Perters G, milachowski KA, et al. Long-term results of meniscal allograft transplantation. Am J Sports Mad. 2002;30(2): 174-181.

[23] 朱加亮, 衷鸿宾, 侯树勋, 等. 异体半月板库的建立及临床初步应用[J]. 中国矫形外科杂志, 2007,15(19):1445-1447.

[24] 章亚东, 侯树勋, 衷鸿宾, 等. 膝关节镜下同种异体半月板移植术[J]. 中国矫形外科杂志, 2007,15(10):734-736.

[25] Welch JA, Montgomery RD, Lenz SD, et al. Evaluation of small-intestinal submucosa implants for repair of meniscal defects in dogs. Am J Vet Res. 2002;63(3):427-431.

[26] Cook JL, Tomlinson JL, Arnoczky SP, et al. Kinetic study of the replacement of porcine small intestinal submucosa grafts and the regeneration of meniscal-like tissue in large avascular meniscal defects in dogs. Tissue Eng. 2001;7(3):321-334.

[27] 余家阔, 谢兴, 于长隆, 等. 异种异体和同种异体半月板移植修复兔膝关节半月板缺失的预后研究[J]. 中国运动医学杂志, 2004, 23(6): 604-608.

[28] 谢兴, 余家阔, 张继英, 等. 异种异体和同种异体半月板移植术后兔半月板和关节软骨中 I、II、III、X 型胶原表达和免疫排斥研究[J]. 中国运动医学杂志, 2005,24(1):4-8.

[29] 谢兴, 张继英, 傅欣, 等. 异种异体半月板移植延缓关节软骨退行性变的研究[J]. 中国运动医学杂志,2006,25(3):290-293.

关于作者: 第一作者构思并设计本综述, 同时分析并解析相关数据, 第三、四作者起草资料, 第一、通讯作者对本文负责, 通讯作者审核。

利益冲突: 无利益冲突。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 半月板在膝关节运动性损伤中十分常见, 因其血供特点, 严重的半月板毁损性损伤治疗一直是临床的难题。如何有效修复半月板损伤防止后期膝关节骨性关节炎的发生, 是很多学者一直努力解决的问题。

本综述增加的新信息: 目前半月板损伤治疗方法多种多样, 严格掌握适应证, 选择适当的半月板修复方法显得尤其重要。

临床应用的意义: 异种异体半月板移植及组织工程半月板修复为半月板缺损尤其是无血管区的修复开辟了新的途径, 然而此两种方法尚需在免疫学、流行病学、解剖学、生物力学及临床效果等方面加以研究。