

不同材料重建前交叉韧带腱骨愈合的系统评价

周玉坤¹, 彭鸿灵²

Evaluation on different materials for anterior cruciate ligament reconstruction and tendon bone healing

Zhou Yu-kun¹, Peng Hong-ling²

Abstract

OBJECTIVE: To investigate the influencing factors for clinical efficacy of autologous and allogenic materials to reconstruct the anterior cruciate ligament and tendon bone healing.

METHODS: A computer search was performed on EMbase (1980-01/2010-01), MEDLINE (1966-01/2010-01), Chinese Biomedical Literature Database (1978-01/2010-01) and Chinese Academic Periodicals Full-text Database (CNKI). The animal experiments were involved, clinical comparative study was analyzed using Review Manager 4.2 software.

RESULTS: From 41 animal researches, 8 articles were selected. Results show that tendon bone healing achieved good results in all experimental groups, the reconstructed anterior cruciate ligament had better biological and mechanical properties. From 53 clinical literatures, 7 comparative studies were selected. Meta analysis results showed that, autologous tissue reconstruction was superior to allogenic tissue reconstruction, without significant difference ($P = 0.05$). The *RR* value and 95% *CI* of 7 articles were respectively -4.70 (-10.14, 0.74), -3.00 (-6.55, 0.55), -1.60 (-4.81, 1.61), -1.80 (-5.24, 1.64), -1.00 (-3.45, 1.45), 0.80 (-1.85, 3.45) and -0.70 (-2.73, 1.33). The combined *RR* values and 95% *CI* were -1.10 (-2.18, -0.01).

CONCLUSION: The tendon bone healing can be promoted by a variety of materials such as periosteum-coated, bone morphogenetic protein, osteoprotegerin, bone marrow mesenchymal stem cells, bone induced calcium phosphate, and calcium phosphate. Allograft anterior cruciate ligament reconstruction can achieve similar clinical effect to autologous tissue and deserve further application.

Zhou YK, Peng HL. Evaluation on different materials for anterior cruciate ligament reconstruction and tendon bone healing.

Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(25): 4737-4740.

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

摘要

目的: 探讨自体与同种异体材料重建前交叉韧带的临床疗效及腱骨愈合的影响因素。

方法: 电子检索 EMbase(1980-01/2010-01), MEDLINE(1966-01/2010-01), 中国生物医学文献数据库(CBM, 1978-01/2010-01)和中文学术期刊全文数据库(CNKI), 获取相关文献。对动物实验进行归纳分析, 对临床对比研究采用 Review Manager 4.2 软件进行分析。

结果: 从 41 篇动物研究中选出 8 篇文献, 结果显示各实验组腱骨愈合均取得有良好效果, 重建的前交叉韧带具有更好的生物学和力学特性。从 53 篇临床文献中选取 7 篇对比研究, 采用 Meta 分析结果显示, 自体组织重建组优于同种异体组织重建组, 但不具有显著性意义($P = 0.05$), 7 篇文献实验的 *RR* 值和 95% *CI* 分别为 -4.70(-10.14, 0.74), -3.00(-6.55, 0.55), -1.60(-4.81, 1.61), -1.80(-5.24, 1.64), -1.00(-3.45, 1.45), 0.80(-1.85, 3.45)和 -0.70(-2.73, 1.33), 合并后的 *RR* 值和 95% *CI* 为 -1.10(-2.18, -0.01)。

结论: 骨膜包被、骨形态蛋白、骨保护素、骨髓间充质干细胞、骨诱导性钙磷陶瓷、磷酸三钙等多种材料都可以促进腱骨愈合, 同种异体重建前交叉韧带可以达到与自体组织相似的临床效果, 值得推广。

关键词: 骨髓道; 腱骨愈合; 同种异体骨; 系统评价; 前交叉韧带

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.25.044

周玉坤, 彭鸿灵. 不同材料重建前交叉韧带腱骨愈合的系统评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(25):4737-4740.

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

0 引言

前交叉韧带(anterior cruciate ligament, ACL)是哺乳动物维持膝关节稳定防止胫骨前移的基本结构^[1], 移植重建修复前交叉韧带包括自体移植、同种异体移植和人工韧带重建3种形式。本文总结了不同移植材料重建前交叉韧带腱骨愈合的动物实验研究及临床对比研

究, 客观评价了不同材料在膝关节韧带重建中的应用价值及发展前景。

1 资料与方法

1.1 资料的纳入标准与排除标准

纳入标准: ①前交叉韧带重建后腱骨愈合界面的动物实验研究。②应用同种异体组织和自体组织重建交叉韧带的临床对比研究。③临床

¹Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550000, Guizhou Province, China;
²West China Medical School, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Zhou Yu-kun, Associate chief physician, Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550000, Guizhou Province, China
zhou.yukun@yahoo.com

Received: 2010-04-10
Accepted: 2010-05-04

¹ 贵阳医学院附属医院骨科, 贵州省贵阳市 550000;
² 四川大学华西临床医学院, 四川省成都市 610041

周玉坤, 1965年生, 副主任医师, 研究方向: 骨关节及创伤。
zhou.yukun@yahoo.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2010)25-04737-04

收稿日期: 2010-04-10
修回日期: 2010-05-04
(20100510004/YH+Y)

对比研究的病例数大于10, 以免样本量太小造成分析结果的局限性。④临床研究中必须有Lysholm 膝关节评分或者骨隧道扩大的相关检测指标。

排除标准: 综述类文献。

1.2 资料提取策略 电子检索 EMbase(1980-01/2010-01), MEDLINE(1966-01/2010-01), 中国生物医学文献数据库(CBM, 1978-01/2010-01)和中文学术期刊全文数据库(CNKI), 筛查相关文献的参考文献。中文检索词为“腱骨愈合, 同种异体骨, 自体骨, 交叉韧带, 重建”的组合, 英文检索词设定为“tendon-bone healing, ACL reconstruction, Bone tunnel, autograft, allograft”。

1.3 研究质量评估 采用 Cochrane Reviewer's Handbook 随机对照实验的质量评价标准, 由两位研究者对每一篇符合纳入标准的文献进行方法学质量评价。分析纳入研究各组间患者年龄、性别、病程、疾病严重程度等基线数据是否相似, 以判断是否存在选择性偏倚。

1.4 资料分析 采用kappa检验比较不同文献选择间的

一致性, 以kappa值大于0.4作为一致性的判定标准。同时采用RevMan4.2.8软件进行Meta分析。

2 结果

此次系统评价纳入文献的方法学质量相差较大, 部分文献存在选择性偏倚、实施偏倚和测量性偏倚的高度可能性。

随机对照研究未筛选出合适的临床实验, 可能造成语言偏倚。纳入动物实验亦相对较少, 也无法进行发表偏倚分析。今后有必要进行更多高质量、大样本的随机对照实验以进一步验证动物实验和临床实验疗效和安全性。

2.1 不同组织材料重建前交叉韧带髓骨愈合的动物实验

通读41篇初选动物研究文献, 对其中具有代表性的8篇文献的实验材料、实验方法、实验结果、实验结论加以整理分析(表1), 结果显示各种实验对骨腱愈合有良好效果, 能使重建韧带具有更好的生物学特征和力学特性。

表1 纳入动物研究文献及其实验分析

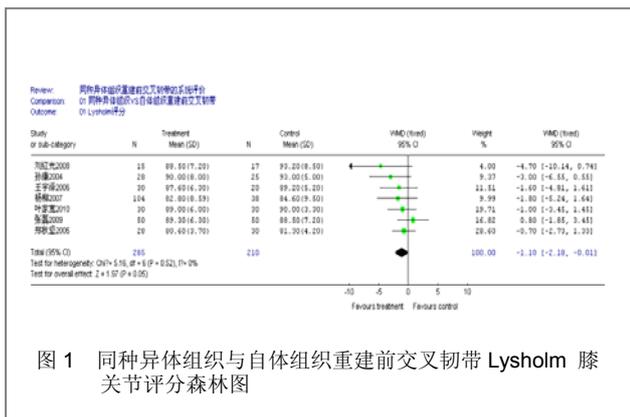
作者	实验材料	实验方法		实验结果	实验结论
		分组情况	检测指标		
周建生等 ^[2]	新西兰兔 60 只, 日本大耳兔 60 只, 二步冷冻保存骨和自体骨	自体ACL移植组二步冷冻保存同种异体ACL移植组, 正常对照组	移植后切取膝关节做生物力学测试	两移植组前交叉韧带最大拉伸强度和拉伸刚度与同期对照组相比显著下降, 两移植组间无显著差异	自体移植和二步冷冻保存同种异体骨前交叉韧带移植具有相同的生物力学性能和组织愈合过程
练克俭等 ^[3]	96 只新西兰兔, 兔异体脱蛋白骨松质(DPB), 骨形态发生蛋白(BMP)	DPB+BMP组, DPB组, BMP组, 空白对照组	骨隧道扩大率(移植后16周)	DPB+BMP组<DPB组<BM组<空白对照组, 差异有显著意义	DPB+BMP能减轻前交叉韧带重建的骨隧道扩大程度
董佩龙等 ^[4]	39 只 SD 大鼠, 骨髓间充质干细胞(BMSCs), 超顺磁氧化铁(SPID), Dil 标记	实验组: 骨隧道内髓骨结合面注入双标BMSCs和Pluronic F-127载体, 对照组: 仅注入载体	组织冰冻切片荧光显微镜示踪移植的BMSCs, 生物力学评估愈合效果	实验组2, 4, 8周髓骨界面出现Dil标记的阳性细胞, 生物力学最大拔出载荷: 移植后4, 8周实验组显著高于对照组	BMSCs 可以促进骨隧道内髓骨结合部位的早期愈合
Dynbil C ^[5]	15 只新西兰兔, 半腱肌腱, 骨保护素	实验组: 重建局部注入 100 μg 骨保护素, 对照组: 分别注入 5, 50 μg 或不注入骨保护素	组织学分析	实验组移植肌腱周围新骨形成及骨隧道周围骨矿化密度较对照组增加有统计学差异	骨保护素能改善移植物的生物学固定, 促进腱-骨愈合
Kyung HS ^[6]	20 只新西兰兔, 指长屈肌腱, 骨膜	骨膜包被屈肌腱重建交叉韧带组, 未包被重建组	肌腱的生物力学特性和组织学表现(移植后3, 6周)	骨膜包被组生物力学检查明显优于未包被组, 胶原纤维固定于骨组织	骨膜包被对腱骨愈合有明显的促进作用, 减少骨隧道的扩大
Huangfu X ^[7]	48 只小猎犬, 趾长屈肌, 磷酸三钙(TCP)	实验组: TCP 注入胫骨隧道, 对照组: 不作处理	组织学分析, 生物力学特性分析	组织学: 实验组 Sharpey 纤维、纤维软骨早于对照组, 生物力学: 实验组在 4 周后明显优于对照组	TCP 能够明显改善骨愈合的组织学和生物学特性, 减小骨隧道
沈灏 ^[8]	30 只新西兰兔, 半腱肌腱, 骨诱导性钙磷陶瓷(OICPC)	建立膝关节半腱肌腱重建前交叉韧带悬吊固定模型, 实验组: 隧道内植入 OICPC, 对照组: 假手术	骨隧道和肌腱移植术间的界面组织学变化	OICPC 组 4, 8 周新骨形成大于对照组, 有显著性差异, 8 周腱-骨间可见大量 Sharpey 纤维形成, 12 周出现直接连接, 对照组在 12 周才开始出现 Sharpey 纤维	OICPC 对肌腱在骨隧道内愈合有明显的促进作用
张力等 ^[9]	30 只新西兰兔, 半腱肌腱, 纤维蛋白胶载体 rhBMP-2	实验组在移植腱-骨隧道界面注射填充以纤维蛋白胶作为载体的rhBMP-2, 对照组仅填充纤维蛋白胶, 完全空白对照组不作任何填充	移植后第2, 4和8周进行大体及光镜观察	对照组界面部分区域可见 Sharpey 纤维, 形成间接止点, 实验组界面由直接止点构成	rhBMP-2 可以在术后早期诱导腱骨界面形成类似直接止点的特有结构, 直接止点缓冲应力的力学性能上要优于间接止点

2.2 同种异体组织重建前交叉韧带的Meta分析 共检索到临床研究文献53篇。通过阅读文题和摘要, 排除内容重复、综述类文献, 选取随机对照研究7篇^[10-16], 7篇文章全为中文, 研究地点均在中国。未使用中、英文以外的其他语种进行检索。各研究纳入人数共计495例。研究质量按照如下规则评定, RCTs 分为4个等级: A: Adequate(适当的), B: Unclear(不清楚的), C: Inadequate(不恰当的), D: Not used(未使用)。符合质量要求的文献见表2。

表2 纳入临床对比研究文献及研究质量评估

作者及出版年限	自体组织重建组(n)	同种异体组织重建组(n)	文章出处	研究质量
孙康 2004	25	28	中华外科杂志	A
杨柳 2007	38	104	中华外科杂志	A
郑秋坚 2006	30	28	中华创伤杂志	A
叶家宽 2010	30	30	中国运动医学杂志	B
刘红光 2008	17	15	中国骨伤	B
张磊 2009	50	50	中国骨伤	B
王宇泽 2006	20	30	山西医科大学学报	B

异质性检验结果显示 $P=0.52>0.1$; $I^2=0\%$, 无显著异质性, 故采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示, 自体组织重建组优于同种异体组织重建组, 但无显著性意义($P=0.05$), 7篇文献实验的RR值和95%CI分别为-4.70(-10.14, 0.74), -3.00(-6.55, 0.55), -1.60(-4.81, 1.61), -1.80(-5.24, 1.64), -1.00(-3.45, 1.45), 0.80(-1.85, 3.45), -0.70(-2.73, 1.33), 合并后的RR值和95%CI为-1.10(-2.18, -0.01), 见图1。



2.3 临床意义 从动物实验中可以看出为了增加髓骨愈合可以采取的措施非常之多, 本文选取了其中具有代表性的研究予以介绍, 为下一步临床研究提供理论依据。另外也对同种异体组织和自体组织重建前交叉韧带的临床研究膝关节评分进行了Meta分析, 结果显示两者在改善膝关节功能上并无显著差异, 但自体组织重建在整体趋势上高于同种异体组织重建。但是同种异体组织材料方便得到, 且不必造成取材部位的组

织损伤, 在临床效果相似的情况下, 同种异体组织重建前交叉韧带更佳。Peterson^[17]报道自体与同种异体各30例随访5年的临床效果, 结果两组之间未见显著性差异, 并认为可以优先选用同种异体组织作为重建前交叉韧带的原材料。

3 讨论

用于前交叉韧带重建的移植材料分为自体材料、同种异体材料和人工韧带3种。自体材料主要包括B-PT-B、腘绳肌腱、骨-股四头肌腱, 同种异体材料主要包括B-PT-B、跟腱以及腘绳肌腱, 人工韧带重建材料最常用的是Leed-Keio韧带。

临床上前交叉韧带重建时, 移植材料的选择尚存在争议, 自体组织移植的优点在于无免疫排斥反应、感染几率小, 即使移植未成功也不会出现病情恶化, 其缺点表现为取材有限, 供体部位易出现并发症^[18-19]。同种异体移植虽然取材相对容易, 但也面临着免疫排斥反应、愈合延迟、感染以及费用昂贵的问题。人工韧带的化学稳定性好, 价格相对合理, 但是人工材料承受牵拉能力有限, 反复的牵拉最终也会导致韧带功能失活。

本研究在综合分析文献的基础上, 从自体组织与异体组织的角度进行了归纳, 为临床上前交叉韧带的重建中移植物的选择提供一个可靠的依据。

骨隧道扩大是前交叉韧带重建术后的常见问题之一, 其原因是多方面的, 如骨道位置不良, 细胞因子介导的炎症反应, 降解物产生的排斥反应等。动物研究表明, 通过一系列措施可以增进骨腱愈合从而缩小骨髓道的扩大。如本文所总结的, 通过骨膜包被、骨形态蛋白、骨保护素、骨髓间充质干细胞、骨诱导性钙磷陶瓷、磷酸三钙等强化生物力学特性, 都能使得远期移植成功率大大升高。但这些文献对具体的作用机制均未进行深入探讨, 尚有很多问题亟待解决, 如骨膜包被的程度为多大, 如何在腱骨界面保存间充质干细胞等。

另外, 为了能够在检索文献时查全不漏, 作者采取了严格的文献纳入和排除标准。尽管如此, 仍然存在一系列缺陷。现归结如下: ①评分的主观差异性: 在进行临床对比研究时, 膝关节评分标准是一种主观评价, 不同评价者之间和评分的时间差异是造成评分差异的重要原因。②缺少骨隧道扩大的临床研究, 由于只有两篇文献对此进行报道^[20-21], 造成此方面的临床证据缺乏。③存在发表偏倚, 因为无法估计发表作者的情况, 只是针对已发表的文献进行分析, 因此发表偏倚必定存在^[22]。

综上所述, 采用同种异体重建前交叉韧带可以达到与自体组织相似的临床效果, 但要动物实验所取得的

成果应用于临床还需要大量的动物实验与临床研究予以证实。

4 参考文献

[1] CABAUD HE. Biomechanics of the Anterior Cruciate Ligament[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1983;172:26-31.

[2] 周建生, 张长春, 潘功平, 等. 冷冻保存同种异体骨-前交叉韧带(ACL)-骨移植实验研究[J]. 中华创伤骨科杂志. 2004;6(5):546-549.

[3] 练克俭, 宋光虎, 翟文亮, 等. 脱蛋白骨复合牛骨形态发生蛋白(BMP)对前交叉韧带重建术后骨隧道扩大的影响[J]. 中国微创外科杂志. 2008;8(8):739-741.

[4] 董佩龙, 吴小涛, 李永刚, 等. 骨髓间充质干细胞对肌腱移植在骨隧道内愈合效果及示踪的实验研究[J]. 中国矫形外科杂志. 2009;17(4):301-304.

[5] Dynybil C, Kawamura S, Kim HJ, et al. The effect of osteoprotegerin on tendon-bone healing after reconstruction of the anterior cruciate ligament: a histomorphological and radiographical study in the rabbit[J]. Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2006; 144(2):179-186.

[6] Kyung HS, Kim SY, Oh CW, et al. Tendon-to-bone tunnel healing in a rabbit model: the effect of periosteum augmentation at the tendon-to-bone interface[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2003;11(1):9-15.

[7] Huangfu X, Zhao J. Tendon-bone healing enhancement using injectable tricalcium phosphate in a dog anterior cruciate ligament reconstruction model. Arthroscopy. 2007;23(5):455-62.

[8] 沈灏, 曹红彬, 蒋焱. 采用骨诱导性钙磷生物材料促进肌腱在骨隧道内愈合的组织学研究[J]. 中华创伤骨科杂志. 2006;8(11):1053-1056.

[9] 张力, 靳安民, 李奇. rhBMP-2增强前交叉韧带重建术后腱骨界面愈合能力的实验研究[J]. 南方医科大学学报. 2008;28(10):1869-1873.

[10] 孙康, 汤继文, 徐强, 等. 自体与同种异体组织重建膝关节前交叉韧带的临床对比研究[J]. 中华外科杂志. 2004;42(16):989-992.

[11] 杨柳, 郭林, 代灿, 等. 自体与异体骨-髌腱-骨重建前交叉韧带临床疗效的比较[J]. 中华外科杂志. 2007;45(2):82-85.

[12] 郑秋坚, 陈民, 刘斌, 等. 关节镜下自体及同种异体髌韧带移植重建膝前交叉韧带的对比研究[J]. 中华创伤杂志. 2006;22(6):420-423.

[13] 叶家宽, 李宏云, 陈世益, 等. 同种异体胫前肌腱和自体腓绳肌腱重建前交叉韧带临床研究[J]. 中国运动医学杂志. 2010;29(1):26-29.

[14] 刘红光, 陈述祥, 赵崇达, 等. 膝关节镜下自体腓绳肌腱和同种异体肌腱移植重建前交叉韧带对比观察[J]. 中国骨伤. 2008;21(4):267-269.

[15] 张磊, 刘劲松, 孙晋, 等. 同种异体胫前肌腱与自体腓绳肌腱重建前交叉韧带的病例对照研究[J]. 中国骨伤. 2009;22(3):166-169.

[16] 王宇泽, 纪斌平. 自体与异体骨-髌腱-骨重建前交叉韧带早期临床疗效的对比观察[J]. 山西医科大学学报. 2006;37(7):749-752.

[17] Peterson RK, Shelton WR, Bomboy AL. Allograft versus autograft patellar tendon anterior cruciate ligament reconstruction: A 5-year follow-up. Arthroscopy. 2001;17(1):9-13.

[18] Webb JM, Corry IS, Clingeleffer AJ, et al. Endoscopic reconstruction for isolated anterior cruciate ligament rupture. J Bone Joint Surg. 1998;80:288-294.

[19] Viola R, Vianello R. Three cases of patella fracture in 1320 anterior cruciate ligament reconstruction with bone-patella tendon-bone autograft. Arthroscopy. 1999;15:93-97.

[20] 向芳友, 杨柳, 郭林, 等. 自体与同种异体骨-髌腱-骨重建前交叉韧带术后胫骨骨隧道演变过程的MRI对比研究[J]. 第三军医大学学报. 2005;27(8):782-785.

[21] 王宇泽, 纪斌平, 于红伟, 等. 自体与同种异体骨-髌腱-骨移植重建前交叉韧带早期MRI的对比观察[J]. 山西医科大学学报. 2006, 37(9):963-967.

[22] Bailar JC 3rd. The promise and problems of meta-analysis. N Engl J Med. 1997 Aug 21;337(8):559-61.

SCI 收录的生物材料类期刊介绍：本刊国际部

<p>英文刊名: JOURNAL OF BIOMATERIALS APPLICATIONS 中文刊名: 《生物材料应用》 ISSN: (print) 0885-3282; (online) 1530-8022 影响因子: 1.635(2800) 发表周期: 每年 8 期 每刊数据: 每期 5-6 篇文章, 约 100 页 创刊年份: 1986 年 出版单位: 塞奇出版公司, 英国伦敦 中文简介: 《生物材料应用》发表关于生物材料的发展制造及临床应用的研究原著。主要报道最新改良的生物材料和医疗器械发展最前沿的技术, 同时出版临床应用领域内生物材料基础医学与临床医学的相关研究。 收录数据库: Academic Search Premier Apollit (Applied Polymers Literature) Biomedical Reference Collection: Corporate Biotechnology & Bioengineering Abstracts Compendex CSA Biological Science Abstract Engineered Materials Abstracts Health Source Index Medicus & MEDLINE INIS Atomindex Material Science Citation Index Metal Abs./METADEX PASCAL database Polyme Library / Rapra Abstracts SciSearch</p>	<p>英文简介 The Journal of Biomaterials Applications is a fully peer reviewed international journal that publishes original research and review articles that emphasize the development, manufacture and clinical applications of biomaterials. Peer-reviewed articles by biomedical specialists from around the world cover: ·New developments in biomaterials R&D, properties and performance, evaluation and applications ·Applications in biomedical materials and devices - from sutures and wound dressings to biosensors and cardiovascular devices ·Current findings in biological compatibility/ incompatibility of biomaterials The Journal cuts across disciplines and focuses on medical research and topics that present the broadest view of practical applications of biomaterials in actual clinical use. The Journal of Biomaterial Applications is devoted to new and emerging biomaterials technologies, particularly focusing on the many applications which are under development at industrial biomedical and polymer research facilities, as well as the ongoing activities in academic, medical and applied clinical uses of devices. Email: jba@eastman.ucl.ac.uk</p>
--	--