

# 四肢恶性骨肿瘤骨切除后大段骨缺损的生物重建

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2941>

贺杰, 常祺

2095-4344.2941

投稿日期: 2020-01-02

送审日期: 2020-01-06

采用日期: 2020-04-14

在线日期: 2020-07-31

中图分类号:

R459.9; R318; R687

文章编号:

2095-4344(2021)03-00420-06

文献标识码: A

## 文章快速阅读:

### 文章特点一

△总结近年来恶性骨肿瘤骨切除后大段骨缺损的生物重建的研究方法及其相关成果, 阐述了各种生物重建方法的优缺点及选择条件, 为临床中面临四肢大段骨中恶性骨肿瘤采取保肢手术方式提供了很好的参考价值;

△提到了3D打印技术与Capanna法相结合的复合生物重建方法, 更具有创新性, 未来发展个性化医疗更具特色, 因此定制的手术技术更适应其时代发展所需。

### 生物重建方法

#### 瘤段骨原位灭活

氩氦刀原位灭活术

微波高温原位灭活保肢术

#### 关节缺损后生物重建

自体灭活骨关节移植

同种异体骨关节移植

保留自体骨关节的方法

#### 节段骨切除后生物重建

牵引性骨生长术

自体灭活骨移植

同种异体骨移植

#### 复合生物重建

## 文题释义:

**四肢恶性骨肿瘤:** 是发生在四肢骨骼或其附属组织的恶性肿瘤。

**生物重建方法:** 相对比以往对于四肢恶性骨肿瘤大多采取截肢的手术治疗方案, 生物重建方法主要以保肢为治疗的根本, 采取不同的生物重建方法为患者采取各种保肢手术方案。

## 摘要

**背景:** 随着医疗技术的发展, 恶性骨肿瘤的保肢手术逐步成为主要趋势, 因而各种生物重建方法得以在临床中引用。

**目的:** 对四肢恶性骨肿瘤骨切除后大段骨缺损的生物重建进行综述。

**方法:** 由第一作者应用计算机检索 PubMed、Web of science、万方数据库、中国知网中2000至2020年出版的文献, 英文检索词为“malignant bone tumor, bone defect, biological reconstruction, limb salvage”, 中文检索词为“恶性骨肿瘤, 保肢方法, 生物重建技术”。查阅近年国内外有关肢体恶性骨肿瘤术后大段骨缺损生物重建的文献并进行综述, 剔除与研究主题不符的文献, 总结各种生物重建手术方式的优缺点。

**结果与结论:** ①针对四肢恶性骨肿瘤骨切除后大段骨缺损, 瘤段骨原位灭活、关节缺损后生物重建和节段骨切除后生物重建方法各有利弊, 对适应证不同的患者应选择不同手术方法; ②提示生物重建可为四肢恶性骨肿瘤保肢治疗提供重要方法。

**关键词:** 骨; 关节; 骨肿瘤; 恶性; 骨缺损; 生物重建; 保肢; 综述

## Biological reconstruction of large bone defects after resection of malignant tumor of extremities

### He Jie, Chang Qi

989 Hospital of Joint Service Support Force of Chinese PLA, Military Training Medical Research Institute of the Whole Army, Luoyang 471031, Henan Province, China

He Jie, Physician, 989 Hospital of Joint Service Support Force of Chinese PLA, Military Training Medical Research Institute of the Whole Army, Luoyang 471031, Henan Province, China

**Corresponding author:** Chang Qi, MD, Master's supervisor, Associate chief physician, 989 Hospital of Joint Service Support Force of Chinese PLA, Military Training Medical Research Institute of the Whole Army, Luoyang 471031, Henan Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** With the development of medical technology, limb salvage surgery for malignant bone tumors has gradually become the main trend, so various biological reconstruction methods can be cited in the clinic.

**OBJECTIVE:** To review the biological reconstruction of large bone defects after resection of malignant tumor of extremities.

**METHODS:** The literature about the biological reconstruction of large bone defects after resection of malignant tumor of extremities was reviewed in PubMed, Web of Science, Wanfang, and CNKI from 2000 to 2020 by the first author using computer. The English key words were “malignant bone tumor, bone defect, biological reconstruction, limb salvage”, and the Chinese key words were “malignant bone tumor, limb salvage, biological reconstruction”. The documents

全军军事训练医学研究所, 中国人民解放军联勤保障部队第989医院, 河南省洛阳市 471031

**第一作者:** 贺杰, 男, 1995年生, 陕西省清涧县人, 汉族, 2018年空军军医大学毕业, 医师, 主要从事创伤骨科及骨肿瘤的综合治疗。

**通讯作者:** 常祺, 博士, 硕士生导师, 副主任医师, 全军军事训练医学研究所, 中国人民解放军联勤保障部队第989医院, 河南省洛阳市 471031

<https://orcid.org/0000-0001-8065-4132> (贺杰)

**基金资助:** 2014年度全军后勤科研计划项目(CJN14J005), 项目负责人: 常祺

**引用本文:** 贺杰, 常祺. 四肢恶性骨肿瘤骨切除后大段骨缺损的生物重建[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(3):420-425.



that did not match the central words were eliminated, and the advantages and disadvantages of various biological reconstruction surgery methods were summarized.

**RESULTS AND CONCLUSION:** (1) Analyzing the *in-situ* devitalized tumor-bearing bone, biological reconstruction after resection of juxta-articular osteosarcoma segmental bone tumor, each has its advantages and disadvantages. Surgeons should choose different operation methods based on its different indications. (2) Biological reconstruction provides vital methods for limb salvage of malignant tumor of extremities.

**Key words:** bone; joint; bone tumor; malignant; bone defect; biological reconstruction; limb salvage; review

**Funding:** the Army Logistics Scientific Research Project in 2014, No. CJN14J005 (to CQ)

**How to cite this article:** HE J, CHANG Q. Biological reconstruction of large bone defects after resection of malignant tumor of extremities. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2021;25(3):420-425.

## 0 引言 Introduction

随着骨肿瘤综合治疗的进步,恶性骨肿瘤的治疗已经进入一个比较成熟的阶段,其治疗目标是不但要提高患者的生存率,而且要保存良好的肢体功能。骨肿瘤治疗策略随之更新,包括新辅助化疗,早期消灭微小转移灶并能缩小原发肿瘤,可提高手术完整切除肿瘤及附带组织的成功率,加上重建肢体功能以及高剂量化疗等系统疗法的发展,因骨肿瘤需要截肢的患者明显减少,保肢手术逐步成为治疗骨肿瘤疾病的主要趋势<sup>[1-4]</sup>。其主要适应证是:四肢、骨盆和肩部 Enneking 分期 I A、I B、II A 和对化疗反应较好的 II B、主要神经血管未受累的恶性骨肿瘤。手术最基础的要求是行肿瘤大块切除,原则上可在肿瘤的各个方向上保留一层正常组织。治疗的关键在于选择适当的手术边界。肿瘤切除后大段骨缺损的生物重建有瘤段骨原位灭活、关节缺损后生物重建和节段骨切除后生物重建。瘤段骨原位治疗有氩氦刀原位灭活术与微波高温原位灭活保技术;关节缺损后生物重建有自体灭活骨关节移植、同种异体骨关节移植和保留自体骨关节的方法;节段骨切除后生物重建有牵引性骨生长、自体灭活骨移植、同种异体骨移植和复合生物重建<sup>[5]</sup>。文章就各种生物重建方法进行综述。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 由第一作者应用计算机检索 PubMed、Web of science、万方数据库、中国知网中 2000 至 2020 年出版的文献,英文检索词为“malignant bone tumor, bone defect, biological reconstruction, limb salvage”,中文检索词为“恶性骨肿瘤,保肢方法,生物重建技术”。

**1.2 入选标准** 论述四肢恶性骨肿瘤保肢手术方法的文章。

**1.3 排除标准** 重复性研究。

**1.4 质量评估** 通过上述计算机检索与手工检索,共检索到 522 篇参考文献。按入选标准进行人工筛选,排除与主题相关性差及重复、陈旧的文献,最终纳入 47 篇文献,见图 1。纳入综述的文献包括研究原著、综述、临床试验、述论等。

**1.5 数据的提取** 研究文献由第一作者与通讯作者共同阅读后,摘取相关信息分析。

## 2 结果 Results

**2.1 瘤段骨原位灭活** 主要采取以下 2 种方法,瘤段骨性原位灭活后,再次以内固定方式将骨段植入缺损部位。

**2.1.1 氩氦刀原位灭活术** 氩氦刀原位灭活术是冷冻外科治疗骨肿瘤的新型方法,是以氩气-氦气为媒介的冷冻外科手

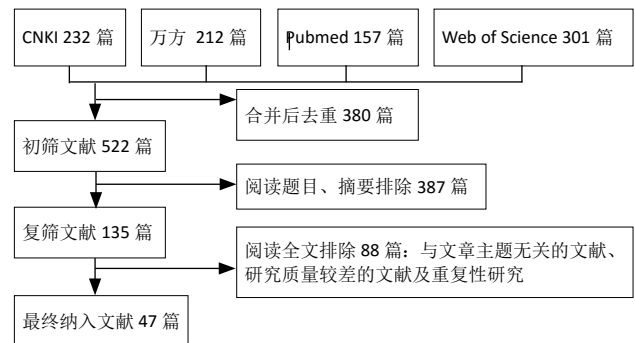


图 1 | 四肢恶性骨肿瘤骨切除后大段骨缺损生物重建的文献检索流程图

术设备为基础,对无法进行手术切除的晚期肿瘤进行原位治疗。作用机制为:①氩氦刀在肿瘤细胞内外迅速形成冰晶,引起其结构破坏,导致细胞死亡,并在靶区微小血管内形成冰晶及微血栓,对周围病灶有治疗作用<sup>[6]</sup>;②因热池效应,氩氦刀不会损伤大血管<sup>[7]</sup>;③具有抗肿瘤免疫作用,肿瘤细胞死后所分泌的免疫抑制因子减少,坏死的原位肿瘤细胞可成为肿瘤抗原,可增强免疫<sup>[8]</sup>。

**2.1.2 微波高温原位灭活保技术** 1992 年范靖宇等<sup>[9]</sup>开展了微波高温原位灭活法治疗骨肿瘤,经多年随访数据,该方法无论在肿瘤学结果或是功能学结果方面都有明显优点。

**具体方法<sup>[9]</sup>:**①首先将瘤段骨与周围正常组织分离,瘤体表面留一薄层正常组织,以保证肿瘤手术特有的安全界限,同时保留临近关节的完整连续性;②瘤段骨中均匀插入微波天线阵列,同时严密保护正常组织并注意严格的无瘤操作防止肿瘤血液污染正常组织;③将研制的频率为 2 450 MHz 的微波治疗机输入肿瘤组织使瘤段骨组织升温,其表面温度达 50 ℃,中心温度最高可达 108 ℃,至少持续 30 min,同时使用循环降温系统保证周围正常组织不受高温影响;④刮除微波灭活的肿瘤组织及周围坏死组织;⑤根据骨质的坚固程度分别采用自体骨、同种异体骨、同种异体骨基质复合骨水泥或吻合血管的自体骨移植加固灭活后的瘤段骨结构;⑥适当的软组织覆盖。

**瘤段骨原位灭活治疗的优点:**①氩氦刀有减轻肿瘤负荷、减少肿瘤产生的肿瘤免疫抑制因子,术后应激反应轻、机体免疫抑制小和坏死原位肿瘤抗原释放后可刺激机体免疫功能等外科手术治疗所不具备的优点;②微波原位灭活只做肿瘤的原位分离(包括重要的血管神经束和未被侵犯的肌肉),而不破坏骨关节内外结构,可最大限度保留邻近关节功能,无松动及高度退行性变等远期并发症。在范靖宇等<sup>[9]</sup>的研究中,经此方法治疗的 309 例患者,3 年以上存活率为

60.2%，多数患者肢体功能得以保留。

**瘤段骨原位灭活治疗的缺点：**①若肿瘤对骨破坏严重，瘤段骨原位治疗有明显手术指征限制；②原位灭活有可能残余存活的肿瘤组织，有复发风险；③受侵袭的瘤段骨生物力学强度不足，易发生骨折等并发症。

**2.2 关节缺损后生物重建** 恶性骨肿瘤侵袭关节所导致的关节缺损生物重建，通常采取以下3种方法：

**2.2.1 自体灭活骨关节移植** 对于自体侵蚀程度不高的骨关节可行自体灭活骨关节移植。将瘤段骨与周围组织按照肿瘤手术安全界限与周围软组织进行分离后，将肿瘤行刮除术，将肿瘤组织去除后，再用放射线、液氮等方法对其进行灭活后，植入原位。

**自体灭活骨关节移植的优点：**关节为自体关节，解剖位置对位及瘤段骨力线正确，可以为周围软组织提供正确的韧带与肌腱附丽点，术后愈合更牢固，日后更有利于患者的肢体功能康复。

**自体灭活骨关节移植的缺点：**①恶性骨肉瘤对关节侵蚀范围大，若破骨范围太大，失去骨关节必须存在的支撑点及附着面，再行瘤段骨灭活后，关节强度降低，此为该方法的明显的手术指征限制；②放射线灭活处理之后，自体骨关节生物力学及力学强度不够，远期易出现关节面的塌陷、韧带及肌腱附着点正常关系破坏，患侧关节将会失去功能<sup>[10]</sup>。

**2.2.2 同种异体骨关节移植** 1908年LEXER最早实施肿瘤切除后的异体骨关节移植术<sup>[11]</sup>。20世纪60年代，OTTOLENGHI、PARRISH、VOLKOV等报道了大块异体骨关节移植的临床结果，手术效果良好。同种异体骨关节移植的适应证基本与保肢手术所要求的Enneking分期一致，同种异体骨关节的来源主要是死亡供体，其次为活体供骨。经过深冻、冻干、脱钙、脱脂、灭菌等处理后，采取深低温冷冻法储存供骨。杨克强等<sup>[12]</sup>的试验证明，深低温冷冻法储存供体骨，皮质骨的生物力学特性受储存时间长短影响不显著。主要方法为：取骨库超低温冷存的同种同侧同名异体骨关节，快速复温后，截取与瘤段骨等长的一段移植到缺损部位。为使同种异体骨关节移植成功，需完全去除骨干的软组织，尤其是半关节置换，在靠近关节缺损部位的骨外膜留为袖状，关节囊适当留宽，便于植入时与相应结构吻合，使重建关节尽可能稳定。

**同种异体骨移植关节的优点：**①形状符合，可提供肌肉、韧带和关节囊附丽点<sup>[13]</sup>；②由于常使用冷冻储存，复温后可维持原有生物力学特性，产生骨诱导作用。有研究表明，异体骨复合自体干细胞、人重组骨形态发生蛋白2可促进移植骨与宿主之间的融合<sup>[14]</sup>，在骨端获得牢靠的生物愈合，因而软组织更易得到可靠的生物力学要求，与人工假体相比，其远期功能较好。

**同种异体骨移植关节的缺点：**①因关节面各附着点需良好匹配，而同种异体骨关节会存在匹配不佳情况，且需要医院配有数字化骨库或有大量异体骨来源方可匹配正确的关节面；②如果肌肉、韧带附丽点不好，远期可导致关节不稳，软组织及肌肉强度不佳，关节活动度及肢体功能锻炼明显受

限；③骨库一般储存为成人骨，儿童同种异体骨关节来源十分受限。④同种异体骨关节通过处理后，也会出现移植骨-宿主愈合不良、切口感染、骨不连等并发症。

**2.2.3 保留自体骨关节的方法** 近期LI等<sup>[15]</sup>率先进行了保留自体骨关节的方法，该方法结合以氩氦刀为基础的冷冻消融术与异体骨复合生物重建，报道中12例近关节骨肉瘤患者在术前均进行了新辅助化疗。具体方法为：借助氩氦刀设备，将2-4根探针按照肿瘤边界深入关节面1.5-3.0 cm不等，依靠高压循环氩气产生超低温-150℃，冷冻持续10 min，之后通过相同的管道缓慢循环氩气，产生35℃温度进行消融，整个冷冻消融共进行3个循环。冷冻消融后对瘤段骨进行完整切除，保留骺端1.1-1.5 cm，使用与之相配的同种异体骨与自体带血管蒂游离腓骨进行复合重建。

**该方法的优点：**①保留关节与所属关节韧带，有很好的功能支持。在LI等<sup>[15]</sup>的研究中，术后对关节进行功能评分，整体美国骨骼肌肉肿瘤协会功能评分为92.7%；②使用的带血管蒂游离腓骨瓣，既提供了成骨性组织结构，从而促进了同种异体骨与宿主骨之间的愈合，报道中的12例均实现了骨愈合，又可以对保留的骺端产生机械性支持，促进骺端血供重建，此外，该报道中没有因骨坏死所导致的骨折。

**该方法的缺点<sup>[15]</sup>：**①组织学证据不足以证明保留部分是否残余肿瘤组织；②若过度冷冻消融，会导致保留的骺端局部缺血坏死。因此，术后随访很重要，以确定适合患者的方法，尽可能保留更多具有功能的正常骨与关节。

**2.3 节段骨切除后生物重建** 对于四肢节段骨的恶性骨肿瘤，肿瘤切除后导致大段骨缺损，通常采用以下几种方法进行骨肿瘤切除后的生物重建。

**2.3.1 牵引性骨生长术** TSUCHIYA等<sup>[16]</sup>根据Ilizarov张力-应力原则，利用外固定架进行缓慢牵拉可增加局部组织的代谢活跃度，刺激延长区的细胞增殖和生物合成功能，进而在延长区域出现生长带、骨小梁，并促进延长区与周围的血液循环，使周围软组织、肌腱及皮肤等组织均呈现增长的变化，从而肢体一定程度上得到延长。牵引性骨生长的手术方法，在近关节处骨肿瘤切除后的节段骨重建中有广泛应用<sup>[17]</sup>。

各种因素影响下，牵引性骨生长术有不同方法，根据手术方法分为牵引性骨生长技术（包括骨搬移术和骨延长术）和加髓内钉的改良型方法；根据肿瘤所侵袭部位不同分为骨干重建、干骺端重建、骺部重建、关节下重建和关节固定术。术者应按需选择不同方法。

在TSUCHIYA等<sup>[16]</sup>的报道中，作者对19例患者行牵引性骨生长术，包括10例患者行骨搬移术，其中5例骨肉瘤，5例骨巨细胞瘤；3例行骨牵引术，其中2例骨肉瘤，1例Ewing's肉瘤；6例行加髓内钉改良方法，其中3例骨肉瘤，2例软骨肉瘤，1例未分化多形性肉瘤。平均切除长度为8.4 cm，骨搬移术组平均外固定器参数为39.5 d/cm(d/cm代表延长1 cm平均需要多少天)，骨牵引术组为34.1 d/cm，加髓内钉改良组为24.0 d/cm；术后12例患者功能评估为很好，5例为良好，2例为中等。

**牵引性骨生长的优点:** ①虽然牵引性骨生长治疗恶性骨肿瘤会发生不同类型并发症,患者可能经历手术较多,时间较长,但患者通过牵引性骨生长能获得生物愈合。TSUCHIYA等<sup>[16]</sup>研究显示,对符合牵引性骨生长手术标准的患者,这种方法可以有效提供持久的生物力学功能,并可有效治疗骨肿瘤及手术所导致的双腿长度不等的并发症,对发育中的儿童更有利。②无假体置换术后松动等机械性并发症,患者远期预后较好。当然,在治疗中需严格把握其适应症:对化疗敏感,且肿瘤切除后可留有足够长度牢固固定外固定架。

**牵引性骨生长的缺点:** ①因需要使用外固定架辅助牵引伸长缺损部位,牵引两端固定钢针,容易出现针道感染,影响愈合,因而在术后日常护理中应每天使用酒精擦拭针眼处,保证其干燥,无渗出液附着<sup>[18]</sup>; ②行骨搬移过程中,存在出现骨缺损两端轴性偏移风险,因此需确保外固定架的稳定性,其连杆应平行于长骨的解剖纵轴,螺钉需于长骨的纵轴垂直,且需平行关节面; ③牵引时间长,且在牵拉过程中引起局部软组织张力增大,造成患肢剧烈疼痛,患者较为痛苦; ④可能并发骨不愈合,导致骨生物力学强度不足,影响患肢功能。

**2.3.2 自体灭活骨移植** 瘤段骨切除后,由于骨库不健全、传染病和地方宗教信仰等问题存在,同种异体骨在一些亚洲国家很难获取<sup>[19]</sup>,因此结构尚好的自体骨被广泛再利用。在自体灭活骨移植中,首先行肿瘤与软组织整体切除,采用刮除术对瘤段骨进行处理。之后采取以下几种方法进行自体骨灭活处理。

**(1) 液氮法:** TSUCHIYA等<sup>[20]</sup>报道了使用液氮灭活自体骨再移植。瘤段骨置于 $-196^{\circ}\text{C}$ 液氮中冷冻20 min后,监测瘤段骨表面和髓腔温度达到 $-60^{\circ}\text{C}$ ,如未达到此温度,延长浸泡至30 min,置于室温复温15 min,再于蒸馏水中复温10 min后,将瘤段骨重新归位,采取髓内钉或钢板固定,必要时可以用骨水泥固定。国内外学者普遍认为液氮冻融的温度差对肿瘤细胞的杀伤力很强,研究显示,冷冻的杀伤深度可达 $3\text{ cm}^{[21]}$ 。冷冻消融后,瘤段骨彻底变成死骨,其复发率较低。液氮灭活,另一优势在于具有冷冻免疫效果,可以抑制肿瘤生长因子。YAMAMOTO等<sup>[22]</sup>将瘤段骨置于液氮中20 min后,取肿瘤组织,将其植入无胸腺小鼠体内,并没有肿瘤再生现象。

**(2) 无水酒精法:** 将截除瘤段骨贯通髓腔,预先制备拟固定方式的螺钉孔道,以99%酒精灭活30 min,将骨水泥加压注入灭活骨内,安装内固定,并与关节面固定<sup>[23]</sup>。内固定方式可选择髓内钉或钢板,必须在放置骨水泥之前预制螺钉孔道。无水酒精杀灭肿瘤的病理生理机制研究证实,酒精灭活后仅骨表面和髓腔内薄层组织变性坏死,蛋白凝固,瘤段骨的肿瘤细胞在这一隔绝状态下4 d内死亡,而新生血管的生成需要7 d以上的时间<sup>[24]</sup>。

**(3) 巴氏法:** 应用巴氏法灭活瘤段骨最早于1991年由INOKUCHI等<sup>[25]</sup>报道,具体操作是将灭活骨置于 $65^{\circ}\text{C}$ ,保持30 min。有学者指出可将温度提高,时间缩短,以保留更多骨内蛋白的活性。北京大学人民医院使用改良的巴氏法,即将瘤段骨置于 $65^{\circ}\text{C}$ 的10%-20%的高渗盐水中浸泡30 min,

与常规巴氏法相比,高渗盐水的渗透压使肿瘤杀伤率进一步提高,局部复发率随之降低。高渗盐水对骨内活性蛋白结构存在一定保护作用,更能促进骨愈合,骨强度恢复快<sup>[26-27]</sup>。

**(4) 高压蒸汽法:** 瘤段骨高压蒸汽 $130^{\circ}\text{C}$ 中处理8 min,样本在抗生素与生理盐水的混合液中浸泡5 min,再植入宿主内,并用钢板固定<sup>[28]</sup>。高压蒸汽灭活对骨活性蛋白的损伤很大,导致术后骨折、断端不愈合等并发症的发生率很高,现较少使用。高压蒸汽灭活骨再植后肿瘤的复发率为5%-20%,不愈合率为5%-30%,机械并发症发生率为5.3%-20.0%<sup>[29]</sup>。

**(5) 放射法:** 瘤段骨浸透在万古霉素液中处理后,用纱布包裹置于无菌袋,放入聚甲基丙烯酸酯的盒子后开始放射处理,对于放疗敏感的(例如尤文氏瘤)用70 Gy照射,对于放疗不敏感的(例如骨肉瘤、梭形细胞瘤等)则用90 Gy,持续30 min<sup>[30]</sup>。根据CASEY等<sup>[28]</sup>关于MSKCC(凯特琳癌症中心)109例成人尤文氏瘤的治疗显示,现代化放射设备治疗对于肿瘤患者中位生存期有所提高,并不局限于成人,对儿童同样有作用。

**自体灭活骨移植的优点:** ①自体瘤段骨灭活再植在免疫学及解剖结构上与宿主骨十分匹配,保留了肌腱和韧带及其正常的附着点,符合正常的解剖关系,较假体置换价格低廉,同时这种生物固定技术的远期并发症远低于现有的假体置换术。在没有大型异体骨骨库、假体又相对昂贵的时候,植入灭活骨是一种适合中国国情的重要重建方式<sup>[26]</sup>。②组织相容性好,保留了骨内活性蛋白及骨诱导因子,具有骨诱导和骨传导的作用,可促进灭活端骨折愈合,其愈合后缺损部位生物力学强度好,感染较少。

**自体灭活骨移植的缺点:** ①伤口愈合延迟和感染是灭活后再植最常见的早期并发症,主要由于其手术时间的加长,术中存在诸多不可控环节,如浸泡、照射及高压锅处理等; ②肿瘤复发: 由于处理时间并非适合所有患者、所有肿瘤,存在将部分肿瘤组织残留于肿瘤周围软组织、血管神经及瘤段骨中,导致复发; ③机械并发症和关节退变: 处理时间过长,会使相应软骨软化,导致临近关节出现关节松弛<sup>[31]</sup>; 并会破坏正常骨组织,损伤正常骨组织强度,导致出现其机械并发症(即内固定和灭活骨发生折断、松动等情况); ④愈合延迟和不愈合: 随着肿瘤杀伤强度增加,不愈合也将明显增加,因而适当把握灭活过程的时间及各项指标。⑤如上文所述,节段骨缺损中,自体灭活骨会出现瘤段骨原位治疗中的问题。

**2.3.3 同种异体骨移植** 自体骨灭活骨移植有其优势,但由于一些条件限制,需采取异体骨移植。处理异体骨,一般采用冷冻法。异体骨由骨库制备,置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 深低温冰箱保存。切除瘤段骨后,将术前选好的异体骨放入 $50-60^{\circ}\text{C}$ 温水中复温15-20 min,尽量刮除髓腔脂肪,用体积分数75%乙醇浸泡30 min脱脂后,用生理盐水反复冲洗,修剪多余软组织,保留用于重建肌肉、韧带的附丽点<sup>[32]</sup>。

灭活处理后,根据缺损部位长度、大小等截取移植骨,植入缺损部位。一般采用钢板和髓内钉固定,必要时用骨水泥辅助固定。

**同种异体骨移植的优点:** ①规范化数字化骨库建立下,通过一定选配方法,可挑选匹配良好的植骨材料<sup>[13]</sup>;②异体骨可提供存活组织的再生骨架、正常形态附着面,允许肌肉、肌腱及韧带等再连接,维持组织的结构完整;③对于儿童的保肢手术,因患儿生长需求,可行保留骨髓的保肢手术,采用大段同种异体骨移植修复肿瘤切除后的大块骨缺损,临床随访结果显示可使患儿获得较好的肢体功能。

**同种异体骨移植的缺点:** ①人类 HLA 染色体复合物决定组织相容性,相容性较差会出现严重排斥;②骨折是重要并发症,主要取决于肿瘤性质、肿瘤部位、手术操作、化疗影响因素和异体骨再血管化等因素;③异体骨与宿主骨愈合缓慢,出现一系列并发症,ORTIZ-CRUZ 等<sup>[33]</sup>的报道中,共 108 例患者用大段异体骨移植治疗,30% 患者出现骨不愈合;即使并发症在术后可控制,但患者需承受很长时间的功能障碍及各种并发症,将严重影响患者生活质量<sup>[34]</sup>;④感染,由于移植骨没有血管,感染很难根除,大部分患者需取出移植骨,大块的骨盆移植骨感染的发生率更高。因此在骨盆肿瘤的手术治疗中,可借鉴范靖宇等<sup>[35]</sup>等推广的“原位分离+高温灭活”的保肢技术方法。

**2.3.4 复合生物重建** 1988 年 CAPANNA 等<sup>[36]</sup>考虑到带血管蒂游离腓骨在骨不愈合与骨吸收所引起的大段骨缺损保肢手术中的良好作用,结合异体骨移植,首次用对侧带血管蒂游离腓骨与大段异体骨移植相结合的方法,进行复合生物重建。1996 年 WUISMAN 等<sup>[37]</sup>报道了同侧腓骨与异体骨的复合重建,此方法即可减少手术创面,也可缩短手术时间。随着技术与实验研究的发展,现可用不同方法灭活自体骨,再与自体带血管蒂游离腓骨复合重建,取得成效。带血管蒂的腓骨瓣的应用,术后感染率明显下降<sup>[38]</sup>。

**(1) 操作方法:** 术前使用辅助技术 (CT 或 MRI) 确定肿瘤界限,将肿瘤行广泛切除,使用的移植骨应与骨缺损部位匹配。清理移植骨髓腔,在后中侧切约 1 cm 宽的槽,便于带血管蒂游离腓骨可顺利插入。带血管蒂游离腓骨,应较缺损部位长 4.0-5.0 cm,以保证腓骨两端至少各有 2 cm 骨段插入吻合端。移植骨与缺损部位接合后,用接骨板进行固定,重建体的固定只需用单皮质固定灭活瘤段骨,勿将螺钉固定于腓骨,以防影响腓骨血循环。之后进行血管缝合<sup>[39]</sup>,受区血管蒂和腓骨瓣血管蒂之间如长度不足,可采用大隐静脉做桥接移植,见图 2, 3<sup>[39-40]</sup>。

**(2) 移植骨的处理:** 复合生物重建中,移植骨同样有两个来源,自体骨与异体骨。处理方法上文已阐述,不再赘述。

**(3) 复合生物重建的优点:** ①采取带血管蒂游离腓骨移植,进行血管吻合,可为缺损部位提供血供,从而减少血运相关的并发症。②构建皮质异体骨支架可机械支持带血管蒂游离腓骨,增加生物力学强度,从而降低骨折的风险<sup>[41]</sup>。③手术中出现的增生肥大,可逐渐吸收,并且骨吸收现象较少见。SUGIURA 等<sup>[42]</sup>的研究中,采用巴氏灭活骨与带血管蒂游离腓骨移植复合,通过临床数据分析可得:巴氏灭活骨结合带血管蒂游离腓骨,可减少移植骨不愈合(从 83% 减少到

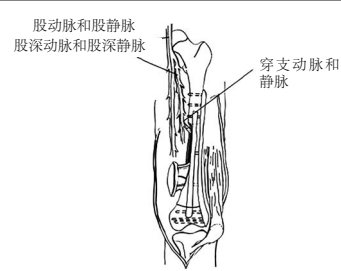


图 2 | 带血管蒂游离腓骨与大段异体骨移植相结合——解剖示意图



图 3 | 带血管蒂游离腓骨与大段异体骨移植相结合——术中图

19%) 和骨吸收情况(从 67% 减少到 0%)。④移植骨中纵向切开的槽,暴露移植骨内表面,利于骨爬行。通过对骨形成蛋白和组织学检测可知,具有骨传导和骨诱导作用,利于移植骨的血管再生与内部修复<sup>[43]</sup>,可促进灭活瘤段骨-宿主骨结合部的骨性愈合。⑤由于手术往往在皮下进行,所以皮肤并发症(创面破溃感染、切口不愈合等)常发生,尤其是胫骨前侧,采用游离皮瓣可减少相关问题。⑥用高压蒸汽灭活自体骨与带血管蒂游离腓骨的复合重建。UMER 等<sup>[19]</sup>的临床数据显示,40 例儿科患者经复合重建后,至少 18 个月时间里,31 例患者康复,没有任何并发症;38 例患者移植骨与自体骨牢固相接;3 例患者出现术后感染,但成功进行清创,并用皮瓣修复缺损处;2 例患者出现原位复发与骨不愈合;整体美国骨骼肌肉肿瘤协会功能评分为 22 分。⑦用放射灭活自体瘤段骨与带血管蒂游离腓骨复合。在 MOTTARD 等<sup>[30]</sup>的研究中,15 例患者整体生存率为 93%,保肢率为 93%,3 年后美国骨骼肌肉肿瘤协会功能评分为 27.4 分。以上临床病例及数据均提示了带血运的腓骨对灭活瘤段骨骨愈合有促进作用,是复合生物重建获得良好功能结果的基础。

当然,复合重建也有常见并发症,如感染、骨折、骨不愈合和骨吸收等,但与单独同种或异体骨移植相比,因采用带血管蒂的游离腓骨移植,其并发症的发生率有所降低。

### 3 展望 Prospects

综上所述,四肢骨肿瘤骨切除后大段骨缺损的生物重建已取得一系列成就,各种生物重建方法以及日新月异的新辅助化疗技术的应用为符合适应症的患者提供了保肢可能。近期开展的 3D 打印技术与 Capanna 法相结合的复合生物重建,利用 3D 打印技术制定个体化移植骨<sup>[44-45]</sup>,与带血管的腓骨瓣相结合,必然会更符合患者需求。

未来发展中,仍有许多问题需要去解决。自体灭活骨,在手术中剥除肿瘤组织的外科手术边界标准尚无定论,因为即使大段骨缺损的生物重建再完美,倘若肿瘤原位复发,则一切将前功尽弃;自体瘤段骨采取何种灭活方法,可在原位彻底灭活肿瘤组织,从而减少原位复发<sup>[45]</sup>;异体骨移植,如何获取匹配的异体骨、如何进行异体骨的再处理从而增强其生物力学功效和宿主骨的生物相容性,并需考虑移植后如何减少和防止感染、机械性并发症等诸多并发症<sup>[41]</sup>;复合重建,临床医生不仅需要考虑到骨源问题,即库存骨的有效性、安全性和生物相容性<sup>[43]</sup>,以减少术后并发症,还需考虑如何提高

移植腓骨瓣的存活率及避免移植部位发生感染,提高创面愈合率;结合3D打印技术与生物材料学的研究<sup>[45-47]</sup>,复合生物重建是否可有新进展,是否可有个体化治疗方案,从而进一步为患者解除病痛。

**致谢:**感谢全军军事训练医学研究所的各位老师们在撰写论文中给予的帮助,感谢中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院在收集资料、论文发表等方面给予的支持,感谢通讯作者常祺所长在论文立意、撰写及修改中给予的帮助。

**作者贡献:**常祺所长负责设计及审校,贺杰负责收集资料及成文等工作。

**经费支持:**该文章接受了“2014年度全军后勤科研计划项目(CJ14J005)”的基金资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:**文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程,不存在利益冲突。

**写作指南:**该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

**文章查重:**文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

**文章外审:**文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合本刊发稿宗旨。

**文章版权:**文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:**这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

#### 4 参考文献 References

[1] LI J, ZHANG F, YANG M, et al. Extracorporeally frozen tumour-bearing bone combined with free vascularised fibula for the intercalary reconstruction of femoral defect after resection of bony sarcoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016; 69(6): 856-863.

[2] MASTORAKOS DP, DISA JJ, ATHANASIAN E, et al. Soft-tissue flap coverage maximizes limb salvage after allograft bone extremity reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109: 1567-1573.

[3] WEBER KL. What's new in musculoskeletal oncology. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87: 1400-1410.

[4] SUGIURA H, NISHIDA Y, NAKASHIMA H, et al. Evaluation of long-term outcomes of pasteurized autografts in limb salvage surgeries for bone and soft tissue sarcomas. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132: 1685-1695.

[5] MAVROGENIS AF, COLL-MESA L, GONZALEZ-GAITAN M, et al. Criteria and outcome of limb salvage surgery. *J BUON*. 2011;16(4):617-626.

[6] GAGE A A, GUEST K, MONTES M, et al. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology*. 1985;22(2): 175-182.

[7] CHRISTOPHER C, NATHAN E, FRANZ R, et al. Cryosurgical changes in the porcine kidney histologic analysis with thermal history correlation. *Cryobiology*. 2002;45(2): 167-182.

[8] YANTORNO C, SOANES WA, GONDER MJ, et al. Studies in cryo-immunology. I. The production of antibodies to urogenital tissue in consequence of freezing treatment. *Immunology*. 1967;12(4): 395-410.

[9] 范靖宇, 马保安, 郭爱林, 等. 恶性或侵袭性骨肿瘤患者的微波高温治疗[J]. *中华外科杂志*, 1997,35(8):37-40.

[10] POFFYN B, SYS G, MULLIEZ A, et al. Extracorporeally irradiated autografts for the treatment of bone tumours: tips and tricks. *Int Orthop*. 2011; 35(6): 889-895.

[11] 杨庆铭. 同种异体骨关节移植在骨肿瘤保肢手术中的应用[J]. *中华骨科杂志*, 2000,20(S1):53-57.

[12] 杨克强, 王臻, 桑宏勋, 等. 深低温冷冻异体骨生物力学特性与储存时间的关系[J]. *医用生物力学*, 2000,15(3):183-186+179.

[13] 吴智钢, 付军, 郭征, 等. 数字化骨库的建立及在骨肿瘤切除异体骨关节个体化重建中的应用[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2012,6(3):424-431.

[14] YASUDA H, YANO K, WAKITANI S, et al. Repair of critical long bone defects using frozen bone allografts coated with an rhBMP-2 retaining paste. *J Orthop Sci*. 2012; 17(3):299-307.

[15] LI J, GUO Z, YANG Q, et al. Adjuvant argon-based cryoablation for joint-preserving tumor resection in patients with juxta-articular osteosarcoma around the knee. *Cryobiology*. 2015;7(2):236-243.

[16] TSUCHIYA H, TOMITA K, MINEMATSU K, et al. Limb salvage using distraction osteogenesis. A classification of the technique. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79 (3): 403-411.

[17] STOFFELEN D, LAMMENS J, FABRY G. Resection of a periosteal osteosarcoma and reconstruction using the Ilizarov technique of segmental transport. *J Hand Surg Br*. 1993;18 (2): 144-146.

[18] 王林, 吴学建, 王顺利, 等. Ilizarov 技术治疗原发性骨肿瘤保肢术后感染的疗效评价[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2016,30(12):1452-1456.

[19] UMER M, UMER HM, QADIR I, et al. Autoclaved tumor bone for skeletal reconstruction in paediatric patients: a low cost alternative in developing countries. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 698461.

[20] TSUCHIYA H, WAN SL, SAKAYAMA K, et al. Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87 (2): 218-225.

[21] 陶惠民, 杨迪生, 何荣新, 等. 冷冻外科治疗肢体恶性骨肿瘤[J]. *中国矫形外科杂志*, 2000,7(3):213-215.

[22] YAMAMOTO N, TSUCHIYA H, TOMITA K. Effects of liquid nitrogen treatment on the proliferation of osteosarcoma and the biomechanical properties of normal bone. *J Orthop Sci*. 2003; 8(3): 374-380.

[23] 许宋锋, 刘江, 聂鑫, 等. 酒精灭活瘤段骨在重建恶性骨肿瘤骨缺损中的应用[J]. *中国骨与关节杂志*, 2015,4(5):354-360.

[24] 丁易, 牛晓辉, 刘巍峰, 等. 酒精灭活再植术在骨肿瘤治疗中的应用[J]. *中华骨科杂志*, 2011, 31(6):652-657.

[25] INOKUCHI T, NINOMIYA H, HIRONAKA R, et al. Studies on heat treatment for immediate reimplantation of resected bone. *J Craniomaxillofac Surg*. 1991;19(1): 31-39.

[26] 杨毅, 郭卫, 杨荣利, 等. 恶性骨肿瘤保肢治疗中灭活再植技术的操作流程和常见问题[J]. *骨科*, 2018,9(3):247-252.

[27] 高兴, 顾庆陟, 陶开亮, 等. 巴氏法联合高渗盐水对骨与软组织恶性肿瘤体外灭活研究[J]. *实用骨科杂志*, 2017,23(10):899-903.

[28] CASEY DL, MEYERS PA, ALEKTIAR KM, et al. Ewing sarcoma in adults treated with modern radiotherapy techniques. *Radiother Oncol*. 2014;113 (2): 248-253.

[29] UMER M, UMER HM, QADIR I, et al. Autoclaved tumor bone for skeletal reconstruction in paediatric patients: a low cost alternative in developing countries. *Biomed Res Int*. 2013;2013: 698461.

[30] MOTTARD S, GRIMER RJ, ABUDU A, et al. Biological reconstruction after excision, irradiation and reimplantation of diaphyseal tibial tumours using an ipsilateral vascularised fibular graft. *J Bone Joint Surg Br*. 2012; 94 (9): 1282-1287.

[31] YU XC, LIU XP, ZHOU Y, et al. Inactivated bone replantation with preservation of the epiphysis for osteosarcoma in children. *Orthop J China*. 2007;15(11):811-813.

[32] 黄长明, 王臻, 童星杰, 等. 大段异体骨移植治疗骨肿瘤[J]. *中华骨科杂志*, 2000,20(7):21-24.

[33] ORTIZ-CRUZ E, GEBHARDT MC, JENNINGS LC, et al. The results of transplantation of intercalary allografts after resection of tumors. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am*. 1997; 79(6): 97-106.

[34] HORNICEK FJ, GEBHARDT MC, TOMFORD WW, et al. Factors affecting nonunion of the allograft-host junction. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; (382): 87-98.

[35] 范靖宇, 马保安, 周勇, 等. 骨盆肿瘤的手术治疗[J]. *中华骨科杂志*, 2002, 22(8):482-487.

[36] CAPANNA R, MANFRINI M, CERUSO M, et al. A new reconstruction for metadiaphyseal resection: a combined graft (allograft shell plus vascularized fibula) dpreliminary results. In: Brown KLB, editor. *Complications of limb salvage*. Montreal (Canada): 1991:319-321.

[37] WUSIMAN P, GRUENERT J, LANGER M. Ipsilateral, pedicled fibula transfer in the treatment of malignant tibia tumor. *Op Orthop Traumatol*. 1996; 8(2): 142-152.

[38] GRIMER RJ, CARTER SR, TILLMAN RM, et al. Endoprosthetic replacement of the proximal tibia. *J Bone Joint Surg Br*. 1999; 81(3): 488-494.

[39] LI J, WANG Z, GUO Z, et al. The use of allograft shell with intramedullary vascularized fibula graft for intercalary reconstruction after diaphyseal resection for lower extremity bony malignancy. *J Surg Oncol*. 2010;102(5): 368-374.

[40] OGURA K, MIYAMOTO S, SAKURABA M, et al. Intercalary reconstruction after wide resection of malignant bone tumors of the lower extremity using a composite graft with a devitalized autograft and a vascularized fibula. *Sarcoma*. 2015;2015: 861575.

[41] 刘华, 吕照辉, 赵枫等. Capanna 技术治疗儿童与青少年胫骨恶性肿瘤保肢术后骨缺损[J]. *中国矫形外科杂志*, 2019,27(1):32-36.

[42] SUGIURA H, NISHIDA Y, NAKASHIMA H, et al. Evaluation of long-term outcomes of pasteurized autografts in limb salvage surgeries for bone and soft tissue sarcomas. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012; 132(12): 1685-1695.

[43] VURAL R, AKESEN B, KARAKAYALI M, et al. The comparison of the negative effect of autoclaving and pasteurization on bone healing. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2010; 44(5): 322-327.

[44] 程维, 白长双, 郝立昌. 3D 打印假体技术治疗四肢骨关节肿瘤[J]. *中国矫形外科杂志*, 2017,25(9):844-847.

[45] 付军, 郭征, 范宏斌, 等. 应用 3D 打印假体重建下肢肿瘤性长节段骨缺损[J]. *中华骨科杂志*, 2017,37(7):433-440.

[46] 鲁亚杰, 龙作尧, 李明辉, 等. 下肢骨肉瘤切除后大段骨缺损患者的 3D 打印假体复合  $\beta$ -TCP 生物陶瓷重建[J]. *中国骨与关节杂志*, 2019,8(1):21-26.

[47] LIANG H, JI T, ZHANG Y, et al. Reconstruction with 3D-printed pelvic endoprostheses after resection of a pelvic tumor. *Bone Joint J*. 2017;99-B: 267-275.