

自体骨联合同种异体骨移植的研究进展

陈 雄(综述), 尹 东(审校)

基金项目: 广西重点研发计划项目(编号: 桂科 AB16380230)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学(陈 雄); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院骨科(尹 东)

作者简介: 陈 雄(1990-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 关节、创伤研究。E-mail: 1176173406@qq.com

通讯作者: 尹 东(1966-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 关节、创伤研究。E-mail: tangin2002@163.com

[摘要] 目前骨移植是治疗各种原因导致的骨质缺损的重要手段, 如何加速骨质愈合及减少并发症将是其临床应用急需解决的重要课题。该文对自体骨移植、异体骨的研究进展以及联合骨移植的实验研究和临床应用研究进展进行综述, 阐述了联合骨移植的优点及可行性。

[关键词] 自体骨; 同种异体骨; 骨缺损; 联合移植

[中图分类号] R 68 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)03-0307-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2018.03.31

Progress in the study of autogenous bone graft intermingled with bone allograft CHEN Xiong, YIN Dong.

Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] At present, bone transplantation is an important method for treatment of various causes of bone defects. How to accelerate bone healing and reduce complications remains a thorny problem, also an urgent and unresolved issue. The clinical application of autogenous bone graft and bone allograft, and the research progress of autogenous bone graft combined with allogeneic bone transplantation are reviewed in this paper, and the advantages and the feasibility of the combined bone graft are expounded.

[Key words] Autologous bone; Allogeneic bone; Bone defect; Combined transplantation

三百多年以来, 骨移植术在骨科临床中已经应用得很广泛。自体骨移植, 指的是从患者体内另一个部位获得新鲜骨组织并将其移植到骨缺损处的手术方法, 自体骨移植不引起排异反应。自体骨软骨移植可提供完整的透明软骨, 较好地恢复关节软骨的结构、生物力学和功能特性, 特别是自体髂骨是骨移植中优选^[1], 但自体骨取材有限。同种异体骨移植, 指获得同种非自体的骨组织并将其移植到骨缺损处的手术方法。单纯的自体骨与同种异体骨移植都存在其各自的优缺点, 若两者结合在一起运用于临床, 可克服其不足并实现其优势最大化。19 世纪初, Walther 将环形切除的颅骨回植, 是临床上第一例骨移植。自体骨移植后出现大部分骨组织溶解吸收, 仅骨膜、骨髓及移植骨表面的骨组织可存活。自体骨皮质在植入 6 d 后有血管侵入, 1~2 d 后才能完全恢复血供。自体骨松质植入 2 d 被血肿包围, 2 周后恢复血供^[2]。从而可知骨松质更易修复骨缺损。早在 1881 年 Macewen 就最先报道了他骨移植

方面的成功经验。1908 年 Lexer 进行同种异体关节移植, 这为近代同种异体骨移植在临床应用中的发展奠定了可靠的基础。随科技进步, 同种异体骨移植广泛应用于临床, 修复由创伤、感染、肿瘤引起的骨质缺损, 从而大大地保留患肢的完整和功能, 改善患者生活质量, 骨移植已成为仅次于输血最常用的移植术。本文将对近年来关于骨移植的基础及临床研究结果作一综述。

1 自体骨移植

自体骨是传统的也是目前最有效的骨移植材料, 具有生物相容性好, 成骨能力强, 骨诱导活性高等优点, 是目前临床最常用的治疗骨缺损的材料。从生物学的角度来讲, 理想的骨移植材料应同时提供骨传导基质、骨诱导因子及骨生成细胞等三大因素。自体骨移植由于符合所有特性, 所以在临床上应用较广泛, 自体骨目前仍是骨移植的“金标准”, 包括松质骨、皮质骨和骨髓移植。髂骨作为一个自体骨移植的常规供区, 其存在大量活性造血骨髓细

胞,对于骨质愈合有积极作用^[3,4]。在骨科关节大手术中自体骨移植也占重要位置^[5]。从细胞生物学角度,骨折愈合在骨折端需要一些骨细胞分泌诱导因子来刺激骨质、微血管的生长,自体骨中存在许多能诱导骨生长的因子^[6],有研究表明表皮生长因子 EGFL7 通过增强细胞粘附促进纤维母细胞、血管迁移,加强细胞骨架,减少细胞间聚合^[7]。除自体骨外的其他材料因为只具有骨引导活性,缺乏骨诱导活性而不能获得令人满意的治疗效果^[8,9]。当有的骨缺损较大时,进行自体取骨时必将增加额外的创伤及手术时间,且术后供骨区有可能出现一系列并发症,包括供骨区感染、失血、血肿、神经损伤、畸形、慢性持续性疼痛等^[10,11],发生率可达 20%^[12,13],且增加手术及住院时间,患者术后下地时间晚^[14,15]。随着供骨增加越大,出现此并发症的风险就越高。因此自体骨虽好,但受到自体骨量有限等多方面因素的影响,不得不考虑寻找其他的骨移植替代品或者与部分异体骨联合骨移植。

2 异体骨移植

随着时间推移,当自体骨移植不能满足人类骨缺损手术的需求时,同种异体骨移植技术逐渐发展和众多骨库的建立,同种异体骨的临床应用日益增多。但较之自体骨移植,异体骨移植在骨移植性能上具有更多的局限性,对于移植骨愈合的机制目前也尚存在一些争议。在大段骨缺损的修复方面,传统的异体骨移植同样面临着新骨替代缓慢,生物力学性状差的问题。郭军芳等^[16]指出异体骨移植治疗骨缺损具有确切的效果。但异体骨存在可能引起血源性疾病的传播及引起免疫反应干扰骨愈合等缺点;另外同种异体骨仅有骨传导作用而无骨诱导作用,移植术后骨折愈合可能相对较慢。同种异体骨移植可以在治疗过程中发挥一定的支架作用,对骨折复位予以支持,并具有一定的骨诱导活性功效^[17]。左键等^[18]在对同种异体骨移植用于骨缺损的修复的应用现状中阐述同种异体植骨的不足处:骨组织中的骨髓组织、成骨细胞、破骨细胞、血细胞以及神经纤维和结蒂组织的细胞基质都具有一定的抗原性,其中骨髓最强,骨细胞次之,骨基质最弱。异体冷冻骨移植后也能引起免疫反应,但以慢性排斥反应为主,他们还认为由于供受体间白细胞抗原的差异所引起的免疫反应是导致冷冻骨移植失败的主要原因。毕志伟等^[19]在对同种异体骨移植治疗骨缺损的研究中阐述,同种异体骨有骨组织来源充足、结构跟自体骨类似、排斥反应明显较异种骨弱,且不存

在自体骨移植引起的供区副损伤等优势,使同种异体骨成为临床上修复骨缺损的常用材料,但同种异体骨移植也存在疾病传播、骨折、不愈合、延迟愈合等不足。针对这些不足,在今后应用同种异体骨治疗骨缺损方面我们可以综合起来,更深入联合研究与探索,寻找更好的骨移植方法。

3 自体骨联合同种异体骨骨移植的研究概况

自体骨是骨移植的最佳材料,但其材料来源很有限,对于一些骨质缺损大的手术中,不能达到预期的效果。同种异体骨材料具有较丰富的来源,且因其具有天然结构、形状和强度,有一定的诱导活性,同种异体骨在取材方面弥补了自体骨的缺陷,但与此同时其存在免疫排斥反应的风险,进而可导致骨缺损处骨质被吸收、骨质推迟愈合、骨不连等不良反应。近年来,临床中也有联合应用自体骨与同种异体骨作为骨移植的材料的研究。

3.1 实验研究 骨移植中新骨的生成是一个复杂的过程,要求各种细胞的活化、迁移、分化成熟,合成细胞外基质和各种形态结构^[20]。早期的研究表明一些细胞因子,如骨形态发生蛋白(BMP-2)^[21]、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子(IGF-1)等有利于骨组织的生长^[22]。骨组织中存在一种成骨细胞,成骨细胞或其祖细胞可从临近的组织及血液循环中募集到将要发生骨生成的部位,随后细胞增殖分化为成熟的功能成骨细胞。因而成骨细胞或其祖细胞聚集到骨质缺损部位是新骨生成的前提条件^[23]。研究发现破骨细胞及成骨细胞均具有分泌 EGFL7 促进血管迁移、形成的作用,成骨细胞特异性地分泌 EGFL6,对局部血供生成有特异性作用^[7]。间充质干细胞(MSCs)具有干细胞的共性,及自我更新、多向分化和归巢的能力,具有多种类型的分化能力,包括成骨、软骨和脂肪细胞^[24]。张学军^[25]通过动物试验采用一般组织学观察,四环素荧光标记及 BMP 免疫组织化学染色等方法研究异体骨移植后愈合的一般组织学变化;观察哈佛系统参与异体骨成骨及重建的情况并观察异体骨移植后 BMP 的活性。其结论是:(1)异体骨移植后的愈合过程是在异体骨吸收与爬行替代中共同完成;(2)异体骨周围的成骨活动是以软组织浸润和形成骨吸收陷窝的方式进行的;(3)同种异体骨移植后异体骨内有一定的 BMP 活性;(4)异体骨移植后骨代谢活动在移植后四周即在哈佛系统内进行。尽管大量的同种异体骨移植会有早期的免疫排斥反应,但若将同种异体骨与自

体骨混合应用会减少排斥反应并能得到较牢固的融合效果。再者,自体骨中存在成活的骨细胞和诱导因子,能有效地促进骨质的生成,完成骨质的修复。

3.2 临床应用研究 股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)系骨科常见且难治性疾病。目前国内外专家对此诊疗主要方面存在共识^[26,27],加之近年来人们对自身生活质量要求提高,从而使得人工全髋关节置换在临床中年轻化,随之而来的是髋关节翻修增多^[28]。然而在关节翻修时为了克服骨质缺损,单纯应用自体骨进行填充骨质缺损部位仅局限于少量缺损处,单纯应用异体骨移植虽取材较广^[29],但是其免疫反应性大,价格昂贵,因此单一的植骨有其各自的优缺点。近几年来为了克服临床中出现的问题,应用自体骨联合同种异体骨修复骨质缺损取得了一定的成效^[30]。在脊柱的手术中也常出现大量骨折缺损的情况,如压缩性骨、脊柱间融合。目前临床运用于填充骨质缺损的自体骨、异体骨椎体间融合等均出现骨质缺损等问题,有研究者对比研究自体骨与异体骨运用于同一脊柱间,结果提示同种异体骨移植与自体骨移植疗效相似,但因研究样本量较少,随访时间不长,短期内无明显差异^[31]。有研究者对自体骨与同种异体骨混合骨移植作为脊柱结核手术后的植骨材料,结果显示此方法可行^[32]。周飞等^[33]在胸腰椎骨折的手术治疗中运用同种异体骨结合自体骨经伤椎椎弓根椎体内植骨,结果显示,混合骨移植对于恢复伤椎的高度与外形以及重建脊柱的生理结构有较好效果,是一种较为理想植骨方式。在临床中,一些肿瘤切除后、重大外伤、感染引起的骨质缺损也较为常见。张希彦^[34]对 46 例运用同种异体骨与自体骨混合移植的方式治疗良性骨肿瘤的患者进行临床观察研究,结果显示,同种异体骨与自体骨混合移植对于治疗良性骨肿瘤具有促进骨愈合、骨形成、使用便利、骨移植确实、并发症少等优点。谭桢等^[35]对良性四肢肿瘤的植骨病例分析中提出,自体骨结合同种异体骨混合移植是治疗四肢良性骨肿瘤的有效方法。李少平等^[36]对于混合骨移植治疗四肢良性肿瘤的疗效也得到肯定。因此联合骨移植对于骨肿瘤手术后的骨质缺损的疗效是比较明显的,值得在临床中进行推广应用。黄其龙等^[37]运用自体与同种异体骨 2:1 联合植入治疗胫骨远端骨缺损伴感染,结果提示,自体骨联合同种异体骨开放骨移植是治疗胫骨远端大段感染性骨缺损简单、有效的方法,其疗效确切,能明显缩短骨折愈合时间,减轻患者痛苦及经济负担。

4 展望

在近期骨移植的临床研究中,同种异体与自体骨联合骨移植应用已经逐渐开展。根据异体骨的愈合过程是周围血管、间质、组织不断长入形成新骨,并对异体骨分离、穿插,逐步包绕替代的过程,符合骨渗入原理,其成骨过程是从骨移植区周围向中央进行,最终完成个修复。骨渗入的快慢与移植骨的再血管化,新骨形成的速度密切相关^[38]。若两者联合应该会有很好的优势:(1)克服自体骨取材有限的缺点。(2)有效降低同种异体骨移植感染率及骨折延迟愈合、不愈及创伤性关节炎发生率。(3)自体骨组织中存在相关因子,促进局部血管迁移形成,进一步诱导成骨作用,更快促进骨愈合。(4)加快单纯运用同种异体骨移植时的骨愈合时间。(5)减少单纯运用同种异体骨的费用。(6)自体骨与同种异体骨联合打压,两者充分结合存在大量自体骨的骨发中心,能很好地诱导、促进骨的生成。所以理论上同种异体与自体骨联合植骨更能突出其优势,这对于骨移植进展有着深远的意义。

参考文献

- 1 Lareau CR, Deren ME, Fantry A, et al. Does autogenous bone graft work? A logistic regression analysis of data from 159 papers in the foot and ankle literature[J]. Foot Ankle Surg, 2015,21(3):150-159.
- 2 胡蕴玉,孙磊,刘建,等.建立同种异体骨库与骨制备的临床应用[J].中华外科杂志,1996,34(8):464-468.
- 3 陈祥云,霍丽丽,王艳彬.自体骨植骨应用于全髋关节置换术中髋臼缺损效果观察[J].中国临床研究,2016,29(12):1697-1699.
- 4 Chiodo CP, Hahne J, Wilson MG, et al. Histological differences in iliac and tibial bone graft[J]. Foot Ankle Int, 2010,31(5):418-422.
- 5 曹洪,邹海兵,钱炜,等.自体骨植骨修复初次膝关节置换中胫骨平台内侧包容性骨缺损[J].生物骨科材料与临床研究,2015,12(6):20-22.
- 6 Sasso RC, Williams JJ, Dimasi N, et al. Postoperative drains at the donor site Of iliac-crest bone graft[J]. J Bone Joint Surg, 1998, 80(5):631-635.
- 7 Yang RH, Qi SH, Ruan SB, et al. EGFL7-overexpressing epidermal stem cells promotes fibroblast proliferation and migration via mediating cell adhesion and strengthening cytoskeleton[J]. Mol Cell Biochem, 2016,423(1-2):1-8.
- 8 Cosso MG, de Brito RB Jr, Piattelli A, et al. Volumetric dimensional changes of autogenous bone and the mixture of hydroxyapatite and autogenous bone graft in humans maxillary sinus augmentation. A multislice tomographic study[J]. Clin Oral Implants Res, 2014,25(11):1251-1256.
- 9 刘辉.同种异体骨与自体骨混合移植治疗良性骨肿瘤疗效观察[J].肿瘤基础与临床,2012,25(3):229-230.

- 10 张 洋,陈建常.自体骨与异体骨腰椎椎间融合临床疗效的比较[J].中国骨与关节损伤杂志,2012,27(1):20-22.
- 11 丁树伟,徐学振,张寿强,等.自体骨或同种异体骨植骨结合交锁髓内钉固定治疗股骨干骨不连的疗效观察[J].中国骨与关节损伤杂志,2013,28(6):565-566.
- 12 Lad SP, Nathan JK, Boakye M. Trends in the use of bone morphogenetic protein as a substitute to autologous iliac crest bone grafting for spinal fusion procedures in the United States[J]. Spine, 2011, 36(4): E274-E281.
- 13 Skeppholm M, Olerud C. Pain from donor site after anterior cervical fusion with bone graft: a prospective randomized study with 12 months of follow-up[J]. Eur Spine J, 2013, 22(1): 142-147.
- 14 Landriel FA, Hem S, Goldschmidt E, et al. Polyetheretherketone interbody cages versus autogenous iliac crest bone grafts with anterior fixation for cervical disc disease[J]. J Spinal Disord Tech, 2013, 26(2): 61-67.
- 15 Faldini C, Miscione MT, Aciri F, et al. Single level cervical fusion by an anterior approach using autologous bone graft influences the adjacent levels degenerative changes: clinical and radiographic results at 10-year minimum follow-up[J]. Eur Spine J, 2012, 21(1): 90-93.
- 16 郭芳芳,黄海明,张 健,等.同种异体骨植骨在A型股骨干骨折内固定术中的应用[J].中国骨与关节损伤杂志,2015,30(6):639-640.
- 17 Ngoma AM, Ikeda K, Hashimoto Y, et al. Impaired regulatory T cell reconstitution in patients with acute graft-versus-host disease and cytomegalovirus infection after allogeneic bone marrow transplantation[J]. Int J Hematol, 2012, 95(1): 86-94.
- 18 左 健,康健敏,潘 乐.同种异种骨移植用于骨缺损修复的应用现状[J].中国组织工程研究,2012,16(18): 3395-3398.
- 19 毕志伟,黄 东,欧阳海洋.同种异体骨移植治疗骨缺损的应用研究进展[J].中国临床解剖学杂志,2014,32(5):623-625.
- 20 Wraight PJ, Scammell BE. Principles of fracture healing[J]. Surg, 2006, 24(6): 198-207.
- 21 Marupanthorn K, Tantrawatpan C, Kheolamai P, et al. Bone morphogenetic protein-2 enhances the osteogenic differentiation capacity of mesenchymal stromal cells derived from human bone marrow and umbilical cord[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(3): 654-662.
- 22 Wada Y, Kataoka H, Yokose S, et al. Changes in osteoblast phenotype during differentiation of enzymatically isolated rat calvaria cells[J]. Bone, 1998, 22(5): 479-485.
- 23 Nakasaki M, Yoshioka K, Miyamoto Y, et al. IGF-1 secreted by osteoblasts acts as a potent chemotactic factor for osteoblasts[J]. Bone, 2008, 43(5): 869-879.
- 24 Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells and the NO pathways[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(8): 2695-2696.
- 25 张学军.同种异体骨移植的临床及免疫学观察与移植后骨再生的动物实验研究[D].苏州大学,2004.
- 26 Powell C, Chang C, Gershwin ME. Current concepts on the pathogenesis and natural history of steroid-induced osteonecrosis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2011, 41(1): 102-113.
- 27 Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis[J]. Endocrine, 2012, 41(3): 102-113.
- 28 吴 波,李佩佳,孙 磊,等.人工髋关节翻修术45例临床分析[J].实用医药杂志,2013,30(12):1078-1079.
- 29 李 强,刘 敏,沈民仁,等.同种异体骨移植在髋关节翻修髋臼骨缺损重建中的应用研究[J].中医学报,2013,28(4): 501-502.
- 30 陈利春.自体髂骨混合同种异体骨打压植骨治疗股骨头坏死的短期疗效观察[J].长治医学院学报,2014,28(6): 433-435.
- 31 刘 智,韦 蒙,廖文奔.同种异体骨与自体骨后路腰椎 Cage 椎间融合术治疗腰椎退行性疾病[J].中国骨科临床与基础研究杂志,2015,7(5): 290-293.
- 32 陈勇忠,王剑火,张 朋,等.一期后路病灶清除混合植骨内固定术治疗胸腰椎结核[J].临床骨科杂志,2014,17(6):626-628.
- 33 周 飞,魏丽红.同种异体骨结合自体骨经伤椎椎弓根椎体内植骨治疗胸腰椎骨折的临床研究[J].中国骨与关节损伤杂志,2014,2(1):12-14.
- 34 张希彦.同种异体骨与自体骨混合移植治疗良性骨肿瘤46例临床观察[J].中国实用医药,2011,6(31): 106-107.
- 35 谭 楨,赵劲民,杨 志,等.自体骨结合同种异体骨治疗四肢良性骨肿瘤40例临床分析[J].广西医学,2013,35(9):1222-1223.
- 36 李少平,杨光勇,潘继春.同种异体、自体骨联合移植治疗四肢良性骨肿瘤手术后骨缺损效果[J].大家健康(下旬版),2015,4(2): 95.
- 37 黄其龙,柯勇平,郭卫中,等.自体骨联合异体骨开放植骨治疗胫骨远端感染性骨缺损的疗效观察[J].中国骨与关节损伤杂志,2014,29(10):1060-1061.
- 38 Sterenson S, Emery SE, Goldberg VM. Factors affecting bone graft incorporation[J]. Clin Orthop, 1996, (324): 66-74.

[收稿日期 2017-03-06][本文编辑 谭 毅 韦 颖]