

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2020.06.013

膝关节软骨损伤的手术治疗进展*

陈兴真 综述 段国庆[△] 审校

(济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 关节软骨是关节表面的一层透明软骨或纤维软骨。由于软骨缺乏神经、血管和淋巴以及祖细胞数量不足,医务人员曾一度认为关节软骨一旦发生损伤,就不可能获得修复。随着自然科学领域的发展,其不可再生的观念逐渐被打破。目前外科手术治疗已成为国内外治疗软骨损伤的主要方式,包括微骨折术、骨软骨移植术、自体软骨细胞移植术等技术。这些技术虽然都能一定程度恢复关节软骨损伤,但各自存在缺点及适用范围。未来随着组织工程的发展,软骨修复或将得到进一步发展。

关键词 膝关节;软骨损伤;手术治疗

中图分类号:R684.3;R687.4 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2020)12-432-05

Progress in surgical treatment of cartilage injury of knee joint

CHEN Xingzhen, DUAN Guoqing[△]

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: The cartilage of the knee joint is a layer of hyaline cartilage on the surface of the joint. Due to the lack of nerves, capillary, lymphocytes, as well as progenitor cells, medical staff once thought that once the articular cartilage was damaged, it would be impossible to repair. With the development of natural science, the standpoint of non-renewable is gradually broken. At present, surgical treatment has become the main way to treat cartilage injury at home and abroad, including microfracture surgery, osteochondral transplantation, autologous chondrocyte transplantation and so on. Although these techniques can restore articular cartilage injury to a certain extent, they also have their own advantages and disadvantages, and have their own scope of application. With the development of tissue engineering, cartilage repair may be further developed in the future.

Keywords: Knee joint; Cartilage injury; Surgical treatment

关节软骨满足了人们行走、跑跳等运动需求。关节软骨一旦受损,难以修复,随着病情进展发展为骨关节炎,最终致使膝关节置换。临床上常采用一些非手术方法控制病情进展,比如口服非甾体抗炎药;关节内注射玻璃酸钠、富血小板血浆;关节镜下冲洗清理术。尽管临床结果显示非手术治疗在早期止痛、营养软骨均有一定效果,但软骨的先天特点限制了保守治疗的效果。目前恢复受损的软

骨及延缓关节软骨损伤进展仍是临床面临的挑战。为了方便临床医师根据患者的实际情况,选择最优的手术方案,以便患者达到最好的预后,现就目前软骨损伤主要使用几种手术治疗方法进展做一综述。

1 微骨折术

微骨折术是用于治疗膝关节软骨缺损的最常用技术,它利用骨髓刺激产生纤维软骨修复^[1]。根据损伤位置,微骨折术选取不同的关节镜入口,应用刮除器或环刮器将病变周围不稳定的软骨切

* [基金项目] 济宁医学院青年教师科研扶持基金 (JY2017FS012)

△ [通信作者] 段国庆, E-mail: dqg0629@163.com

除直到获得稳定的软骨边缘。然后切除钙化层并暴露软骨下骨,以确保显露修复区域^[2]。在这一步骤中,必须注意不要过度切除破坏软骨,否则会导致骨的过度生长^[3]。最后使用窄钻进行钻孔,形成直径为 1~2mm、2~4mm 深和 3~4mm 间隔的孔,使骨髓元素迁移到病变表面^[2]。微骨折术的一般适应症包括有症状的不稳定或全层软骨缺损,这些缺损完全包含在健康软骨的边缘,患者须遵守术后康复限制:非手术肢体负重,手术肢体负重受限^[1]。与微骨折术相关的禁忌症包括非局限的病灶,炎症性关节炎,弥漫性关节退行性变、感染、肿瘤和骨性坏死^[4]。目前研究显示微骨折术具有良好的短期术后效果,但是由于纤维修复组织的机械质量差,不能恢复正常的透明软骨,微骨折术后的长期结果是可变的^[1]。较大的病变(>4cm²) 在微骨折术后的改善已报道,然而,这种改善并不像在较小的病变(<4cm²) 中所看到的那样得到维持^[4]。研究发现微骨折术是治疗运动相关膝关节软骨缺损的有效方法,且年龄越小,病变越小,关节活动度、症状改善程度越好^[5],在运动员中,损伤越小(<2cm²) 预测重返赛场的概率越大^[6]。

2 自体软骨细胞移植术(ACI)

ACI 是一种组织再生技术,一般的 ACI 程序包括患者自身的软骨细胞体外分离培养,并将其重新植入软骨缺损^[7]。ACI 技术包括骨膜覆盖 ACI (PACI)、胶原覆盖 ACI (CACI) 和基质诱导 ACI (MACI)^[7]。第三代 MACI 与前两代 ACI 技术不同,它不使用膜来容纳植入的细胞,而是将培养的细胞直接植入可生物降解的三维支架上,并植入到缺损中^[7],而且 MACI 暴露缺损的切口较小,在技术上比 PACI 和 CACI 简单,手术时间较短,这就减少了相关的麻醉和止血时间^[8]。近年来 ACI 已成为大面积软骨缺损(>2.5cm²)、全层软骨缺损的标准治疗方法^[9]。研究表明 ACI 具有产生透明质酸的潜力^[10]。一项以中国人群为研究对象的研究结果显示 ACI 术后 24 个月大量的透明样组织完全填充缺损,与邻近软骨几乎完全整合^[11]。一项回顾结果显示 82% 的患者在平均 11.4 年的随访中获得了良好的结局^[12]。另一项 20 年的随访更是提供了令人满意的软骨细胞存活率和显著的临床症状改善^[13]。还有结果显示 20 年后的最佳生存率

(100%) 为缺陷面积<4.5cm² 的患者,而最差的生存率(25%) 出现在有骨髓刺激术病史的患者中^[13],这一观察结果与之前的研究较为一致:病变>4.5cm² 及骨髓刺激术后 ACI 的失败率增加^[14],而且 ACI 疗效也受周围移植物肥大、钙化以及缝合软骨的退变影响^[15]。这种侵入性手术的恢复期长,需要多次手术,获得的软骨细胞数量有限,组织来源少。对于软骨最大损伤为国际软骨修复评分(ICRS) II-III 级,软骨修复评估(CRA) III-IV 级,膝关节不稳定,半月板次全损伤或排列不良不建议用此种方法^[16]。

3 骨软骨自体移植术(OAT)

OAT 是一种治疗膝关节 III、IV 度关节软骨损伤的手术方法,同时也可作为微骨折术失败的挽救治疗^[17]。OAT 供体通常来自同侧关节内的最小承重区,并移植到软骨损伤区。这种单阶段手术主要优点是快速的骨到软骨下骨移植修复,实现天然的 II 型透明软骨组织修复^[18]。该手术采用多个自体骨软骨移植块,将真正的透明关节软骨移植到缺损处,为关节表面的即刻修复提供了机会。Krych 等^[18]在 2 至 10 年的随访研究中发现与微骨折术相比,OAT 患者的活动水平可恢复到更高的水平(总体成功率为 70% 至 90%)。这与 Sherman 等^[17]在中长期随访中发现较为一致:OAT 的疗效优于微骨折术。该术式具有一次手术完成移植活的透明样组织基质和软骨下骨的优点。与微骨折术以 I 型胶原结构为主的纤维软骨修复不同,OAT 通过 II 型胶原的透明软骨,使软骨下骨达到自然骨愈合^[17]。在大型缺损不可能进行微骨折术软骨修复的情况下,OAT 可能适用于填充深度>8~10mm 或大型骨软骨缺损。但是该术式要求软骨缺损直径为 1~2cm,面积<4cm²^[17],由于直径<1cm 的缺损进展或症状很小,所以治疗是有争议的。对于直径>2cm 面积>4cm² 的缺损由于需要多个移植物,该技术会受供体及技术限制。

4 骨软骨同种异体移植术(OCA)

OCA 是将异体活软骨与支撑的软骨下骨一起移植到不完整的透明软骨基质中^[19],以适当的方式在生物学、结构和功能上修复大关节软骨缺损,这种新鲜的同种异体移植物通常要求在供体死亡

后 7d 内植入受体,用于治疗广泛的病理关节。同种异体移植的临床应用是由 Lexer 于 1908 年首次提出来的,主要适用于巨大的($>2.5\text{cm}^2$)、症状性的、全层的软骨缺损^[20]。存活的软骨细胞在保存和移植的同时能保持其代谢活性,并维持其周围的基质,从而提供完整的结构和功能单元来替代病变^[19],使移植具有“正常”关节软骨的功能。OCA 具有很多优点,包括治疗的缺损面积更大,供体部位的发病率更低和手术时间更短^[21],而且可以一次手术修复软骨缺损以及相关的骨缺失。在缺损较大和涉及软骨下骨的病变中,OCA 已被证明能长期保证骨软骨结构完整性,适当恢复关节面,并产生优良的功能输出。由于新鲜骨移植只能从器官供体和尸体供体获得,所以 OCA 也存在一些缺点,比如活体股骨头供体面积在某些情况下不足以满足损伤的需求,此外,供体移植保存时间是有限的,因此移植应在移植后 14~28d 内移植,以获得最大的软骨细胞活力^[22]。OCA 移植术是治疗软骨损伤的一种持久的方法,对于大多数接受治疗的患者,他们可以恢复高度活跃的生活方式^[23]。在最近的一次系统评估中,软骨修复后患者恢复运动的比率最高(89%),其次是 OCA、ACI 和微骨折术(分别为 88%、84% 和 75%)^[24]。Jamal 等^[25]曾报道过一例,患者经新鲜骨同种异体骨软骨移植术后 29 年,体内移植的软骨细胞依旧存活。Levy 等^[26]报道,移植存活率高达 82%,同样对移植的同种异体软骨的长期存活研究表明,在骨移植不稳定的情况下,移植骨的透明软骨依然可以存活 25 年以上^[27]。虽然如此,但 OCA 的现实问题仍然存在,包括成本问题、异体移植组织的不易获得性以及疾病的传播,此外还有康复期极长(可长达 1 年),以及该技术需要外科医生存在大量经验^[35]。另外社会因素也可能成为阻止患者恢复运动的因素^[20]。所以新鲜骨软骨同种异体移植术通常是建议在严重的、大面积骨缺损的情况下,作为唯一的手术选择,以避免或推迟全关节置换术。

5 组织工程

软骨组织工程试图通过将相关细胞、三维支架和外来信号以和谐的方式结合在一起,来重建受损的关节软骨^[28]。该领域目的是结合细胞、生物材料支架和生物活性因子来培养具有不同疗效的软

骨组织的生物替代品,达到缓解患者疼痛、避免软骨损伤进展以及长期恢复和维持关节功能的目的。然而,由于关节软骨和软骨下骨的不同愈合能力和形态,以及软骨细胞的低增殖和迁移能力,对治疗软骨缺陷仍然是一个挑战。关节软骨组织工程的成功主要依赖于种子细胞、三维支架基质、生物活性因子、合适的物理刺激以及基因传递等几个基本组成部分。其主要策略包括体外细胞扩增、细胞植入支架和诱导软骨形成,从而可靠地产生功能软骨进行关节软骨修复^[29]。就软骨组织工程而言,找到最佳细胞来源是组织工程成功的绝对条件。目前有两种相关的细胞:关节软骨细胞(AC)和间充质干细胞(MSCs),这两种细胞都有一定的效力^[30]。近年来,多功能 MSCs 作为一种可代替的自体软骨细胞在软骨组织工程中引起了广泛的兴趣。MSCs 具有很高的增殖能力,可从骨髓、脂肪组织、滑膜、周围组织、脐带静脉或胎盘等多种组织中分离出来^[30],被诱导分化为产生基质的软骨细胞,最终形成透明关节软骨。生物材料支架是由天然的或合成的生物材料制成的具有三维生物相容性和生物可降解的临时结构,从而为细胞提供结构支持,这些生物材料,可分为复合生物材料、蛋白质生物材料和多糖基生物材料。另外生物支架中需要一种人工基质,它能使细胞在随后的新组织生成过程中增殖和分化,此外,基质还应该可促进细胞的黏附、均匀分布并与周围原生软骨完美融合。最后,生物支架还应具有有效的力学性能,以承受机械应力。理想的生物活性因子应促进细胞成分的增殖、分化和成熟,此外,它们还应具有趋化活性,并保持细胞产生足够的细胞外基质。它包括生长因子、细胞因子、分化因子和其他调节软骨形成的调节分子^[39]。通过这些生物活性因子的调节达到诱导、加速和促进软骨组织的形成。除了这些因素外,因为软骨细胞不断受到生长和动态平衡的物理力量的影响,所以机械刺激也是软骨形成的另一个重要的信号因子。在软骨的正常发育和内平衡过程中,适当的机械环境起着重要的作用,而过多的负重则会导致软骨损伤。虽然在这一领域已经取得了很大的进展,但仍然存在一些需要解决的问题^[29]。其中,确定合适的细胞来源是这一领域最大的挑战,而且组织工程产生的软骨尚未完全模仿天然关节软骨的结构、性质和功能。近年来,随着

3D 打印技术在骨科中的应用^[31],利用组织工程技术,将适当的种子细胞与合适的生物材料相结合,在信号因子的刺激下,有望实现软骨的一步原位修复,这种方法已经在多种动物实验中进行开展,也取得了令人欣喜的结果^[32-34]。

6 展望

目前软骨损伤的治疗仍是国际难题,尽管各种手术和非手术都取得了一定的疗效,但是无论哪种方法都存在缺陷。而组织工程学运用虽然已经有很大的进步,但目前还停留在起始阶段,仍有许多难题亟待解决,如种子细胞的最佳来源、培养技术的改进以及各种新型支架材料的研制与开发。随着关节软骨损伤基因治疗的出现,给软骨治疗带来了新的发展方向,而且随着细胞学、材料学、基因工程的进步,多技术联合应用的外科修复技术,如机器人辅助 3D 打印技术结合组织工程,将从根本上促进软骨的再生与重建,成为未来的治疗软骨损伤的重要手段,但是目前研究纷杂,对于种子细胞、生物材料、生长刺激因子等的选用无统一观点,仍需科研人员不懈奋斗。我们坚信在不久的将来,关节软骨损伤能得到更有效的治疗。

参考文献:

[1] Case JM, Scopp JM. Treatment of articular cartilage defects of the knee with microfracture and enhanced microfracture techniques[J]. Sports Med Arthrosc Rev, 2016, 24(2):63-68. DOI: 10. 1097/JSA. 000000000000113.

[2] Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK. Microfracture: its history and experience of the developing surgeon[J]. Cartilage, 2010, 1 (2): 78-86. DOI: 10. 1177/1947603510365533.

[3] Frisbie DD, Morisset S, Ho CP, et al. Effects of calcified cartilage on healing of chondral defects treated with microfracture in horses[J]. Am J Sports Med, 2006, 34: 1824-1831. DOI: 10. 1177/0363546506289882.

[4] Mithoefer K, McAdams T. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis[J]. Am J Sports Med, 2009, 37(10): 2053-2063. DOI: 10. 1177/0363546508328414.

[5] Steadman JR, Briggs KK, Matheny LM, et al. Outcomes following microfracture of full-thickness articular carti-

lage lesions of the knee in adolescent patients[J]. J Knee Surg, 2015, 28 (2): 145-150. DOI: 10. 1055/s-0034-1373737.

[6] Mithoefer K, Gill TJ, Cole BJ, et al. Clinical outcome and return to competition after microfracture in the athlete's knee: an evidence-based systematic review[J]. Cartilage, 2010, 1 (2), 113-120. DOI: 10. 1177/1947603510366576.

[7] Ebert JR, Edwards PK. The evolution of progressive postoperative weight bearing after autologous chondrocyte implantation in the tibiofemoral joint[J]. J Sport Rehabil, 2014, 23 (3): 192-202. DOI: 10. 1123/jsr. 2013-0041.

[8] Amin AA, Bartlett W, Gooding CR, et al. The use of autologous chondrocyte implantation following and combined with anterior cruciate ligament reconstruction[J]. Int Orthop, 2006, 30(1): 48-53. DOI: 10. 1007/s00264-005-0025-3.

[9] Mistry H, Connock M, Pink J, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation[J]. Health Technol Assess, 2017, 21 (6): 1-294. DOI: 10. 3310/hta21060.

[10] Briggs TWR, Mahroof S, David LA, et al. Histological evaluation of chondral defects after autologous chondrocyte implantation of the knee[J]. J Bone Joint Surg Br, 2003, 85 (7): 1077-1083. DOI: 10. 1302/0301-620x. 85b7. 13672.

[11] Zhang, Z. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation for the treatment of chondral defects of the knees in Chinese patients[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8: 2439-2448. DOI: 10. 2147/DDDT. S71356.

[12] Pareek A, Reardon PJ, Maak TG, et al. Long-term outcomes after osteochondral autograft transfer: a systematic review at mean follow-up of 10. 2 years[J]. Arthroscopy, 2016, 32 (6): 1174-1184. DOI: 10. 1016/j. arthro. 2015. 11. 037.

[13] Ogura T. A 20-year follow-up after first-generation autologous chondrocyte implantation[J]. Am J Sports Med, 2017, 45 (12): 2751-2761. DOI: 10. 1177/0363546517716631.

[14] Pareek A, Carey JL, Reardon PJ, et al. Long-term outcomes after autologous chondrocyte implantation: a systematic review at mean follow-up of 11. 4 years[J]. Cartilage, 2016, 7 (4): 298-308. DOI: 10. 1177/1947603516630786.

[15] Martinčić D, Radosavljević D, Drobnič M. Ten-year clin-

- ical and radiographic outcomes after autologous chondrocyte implantation of femoral condyles [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2014, 22 (6): 1277-1283. DOI: 10. 1007/s00167-013-2778-3.
- [16] Siebold R. Second-look assessment after all-arthroscopic autologous chondrocyte implantation with spheroides at the knee joint [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, 24 (5): 1678-1685. DOI: 10. 1007/s00167-015-3822-2.
- [17] Sherman SL, Thyssen E, Nuelle CW. Osteochondral autologous transplantation [J]. *Clin Sports Med*, 2017, 36 (3): 489-500. DOI: 10. 1016/j. csm. 2017. 02. 006.
- [18] Krych AJ, Harnly HW, Rodeo SA, et al. Activity levels are higher after osteochondral autograft transfer mosaicplasty than after microfracture for articular cartilage defects of the knee; a retrospective comparative study [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94 (11): 971-978. DOI: 10. 2106/JBJS. K. 00815.
- [19] Bugbee WD, Pallante-Kichura AL, Gortz S, et al. Osteochondral allograft transplantation in cartilage repair: graft storage paradigm, translational models, and clinical applications [J]. *J Orthop Res*, 2016, 34 (1): 31-38. DOI: 10. 1002/jor. 22998.
- [20] McCarthy MA, Meyer MA, Weber AE, et al. Can competitive athletes return to high-level play after osteochondral allograft transplantation of the knee? [J]. *Arthroscopy*, 2017, 33 (9): 1712-1717. DOI: 10. 1016/j. arthro. 2017. 03. 020.
- [21] Frank RM, Lee S, Levy D, et al. Osteochondral allograft transplantation of the knee: analysis of failures at 5 years [J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45 (4): 864-874. DOI: 10. 1177/0363546516676072.
- [22] Dean CS, Chahla J, Serra Cruz R, et al. Fresh osteochondral allograft transplantation for treatment of articular cartilage defects of the knee [J]. *Arthrosc Tech*, 2016, 5 (1): e157-e161. DOI: 10. 1016/j. eats. 2015. 10. 015.
- [23] Nielsen, ES. Return to sport and recreational activity after osteochondral allograft transplantation in the knee [J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45 (7): 1608-1614. DOI: 10. 1177/0363546517694857.
- [24] Campbell AB, Pineda M, Harris JD, et al. Return to sport after articular cartilage repair in athletes' knees: a systematic review [J]. *Arthroscopy*, 2016, 32 (4): 651-668. DOI: 10. 1016/j. arthro. 2015. 08. 028.
- [25] Jamali AA, Hatcher SL, You Z. Donor cell survival in a fresh osteochondral allograft at twenty-nine years. A case report [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89 (1): 166-169.
- [26] Levy YD, Gortz S, Pulido PA, et al. Do fresh osteochondral allografts successfully treat femoral condyle lesions? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471: 231-237. DOI: 10. 1007/s11999-012-2556-4.
- [27] Gross AE, Kim W, Las Heras F, et al. Fresh osteochondral allografts for posttraumatic knee defects: long-term followup [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2008, 466 (8): 1863-1870. DOI: 10. 1007/s11999-008-0282-8.
- [28] Armiento AR, Stoddart MJ, Alini M, et al. Biomaterials for articular cartilage tissue engineering: learning from biology [J]. *Acta Biomater*, 2018, 65: 1-20. DOI: 10. 1016/j. actbio. 2017. 11. 021.
- [29] Choi JR, Yong KW, Choi JY. Effects of mechanical loading on human mesenchymal stem cells for cartilage tissue engineering [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (3): 1913-1928. DOI: 10. 1002/jcp. 26018.
- [30] Irawan V, Sung TC, Higuchi A, et al. Collagen scaffolds in cartilage tissue engineering and relevant approaches for future development [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2018, 15 (6): 673-697. DOI: 10. 1007/s13770-018-0135-9.
- [31] 苏鹏, 孟纯阳. 3D 打印技术在脊柱肿瘤诊疗中的应用 [J]. *济宁医学院学报*, 2019, 42 (6): 436-440. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2019. 06. 014.
- [32] Ma K, Zhao T, Yang L, et al. Application of robotic-assisted in situ 3D printing in cartilage regeneration with HAMA hydrogel: an in vivo study [J]. *J Adv Res*, 2020, 23: 123-132. DOI: 10. 1016/j. jare. 2020. 01. 010.
- [33] Qi C, Liu J, Jin Y, et al. Photo-crosslinkable, injectable sericin hydrogel as 3D biomimetic extracellular matrix for minimally invasive repairing cartilage [J]. *Biomaterials*, 2018, 163: 89-104. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2018. 02. 016.
- [34] Ruan SQ, Yan L, Deng J, et al. Preparation of a biphasic composite scaffold and its application in tissue engineering for femoral osteochondral defects in rabbits [J]. *Int Orthop*, 2017, 41 (9): 1899-1908. DOI: 10. 1007/s00264-017-3522-2.

(收稿日期 2020-07-09)

(本文编辑: 石俊强)