

同种异体骨材料的研究进展及临床应用

汤惠明

南京中医药大学江阴附属医院 (江苏无锡 214400)

〔摘要〕骨移植目前已广泛用于修复创伤、疾病、手术或先天性畸形引发的骨缺损。近年来,同种异体骨的技术逐渐成熟,具有来源稳定且能满足各种部位骨缺损的优势,临床应用广泛,但仍存在感染、无菌性骨不连接、骨折、过度吸收及免疫排斥等问题。现围绕同种异体骨材料的研究进展和临床应用进行综述。

〔关键词〕同种异体骨;骨修复;骨不愈合;植骨

〔中图分类号〕R6〔文献标识码〕A〔文章编号〕1002-2376(2023)20-0162-03

我国每年需要行超 50 万例骨移植手术,骨移植已成为仅次于血液移植的第二大移植手术。自体骨是骨缺损移植材料的金标准,其免疫排斥风险较低、生物相容性较好,具有强大的诱导骨生长和成骨特性,被广泛应用于治疗创伤后疾病(如骨折、延迟愈合、不愈合和畸形愈合)^[1]。但由于自体骨需从患者体中采集,存在一定风险,来源相对有限且不稳定,供体自体骨可能无法满足较大的骨缺损修复需求。即使是最理想的接受者,自体骨移植手术仍会产生较多并发症,因此在一定程度上限制了其应用。近年来,同种异体骨移植为骨缺损修复治疗提供了另一种选择。同种异体骨相对丰富、无供体部位发病率及即用性等特点,均使其成为自体骨的理想替代选择。因此,本研究对同种异体骨材料的研究进展和临床应用进行综述。

1 同种异体骨的种类

1.1 新鲜异体骨

由于新鲜异体骨移植不需要存活的细胞,为降低免疫反应,新鲜骨块将充分去除软组织、骨膜和骨髓,并在高压下反复清洗骨髓腔,然而此方法无法完全清除所有细胞或组织^[2]。移植后,受体的免疫排斥反应较强,可能增加各种疾病感染风险,因此,新鲜异体骨移植已不再广泛应用。

1.2 深冻骨

彻底去除新鲜的异体骨组织,并根据临床需求设计不同大小、形状和尺寸的移植材料。将骨膜、骨髓高压清洗干净,并浸泡在 8% 的二甲基亚砷或甘油平衡液中约 30 min,在逐渐降温(-80℃)条件下进行深冻处理^[3]。然而深冻处理会影响成骨细胞酶的活性,可能导致植骨愈合延迟。同时,灭菌不彻底也可能导致免疫排斥反应。

1.3 冷冻干燥骨

将制成的深冻骨进行脱水干燥处理,将其组织水分控制在 5% 以内,进行真空包装并灭菌。该材料可在常温下保存,使用前用 0.9% 氯化钠注射液预湿 30 min 即可。同时,可有效消除异体骨组织中大量无用的细胞,从而降低免疫排斥反应^[4],但脱水干燥会影响材料的骨强度。

1.4 脱钙骨基质

脱钙骨基质是一种新型同种异体骨材料,通过对骨组织进行脱钙、去脂等系列化学处理,可降低其免疫原性,并保留各种成骨因子(如成骨蛋白),进而诱导骨形成。处理后的脱钙骨基质是多孔的,易与细胞因子结合,增强骨传导性。脱钙骨基质的骨强度较低,不适用于重负载部位,但其在修复骨缺损和填充方面具有独特的临床优势。

2 同种异体骨在修复骨缺损中的应用

2.1 四肢骨缺损修复

随着时代的发展,突发事件外伤导致的四肢骨折骨缺损逐渐增多,同种异体骨植骨修复应用越来越广泛。研究表明,采用同种异体骨植骨的一期植骨临床疗效与自体骨的疗效相当,四肢粉碎性骨折的成骨活性及组织相容性疗效相近^[5]。同种异体骨治疗骨质疏松性肱骨近端骨折可实现骨折愈合,安全性较高,发生排异反应的概率较低^[6]。异体骨用于治疗骨质疏松性肱骨近端骨折,可有效支撑肱骨头,减少肱骨头高度的丢失并降低并发症,使患者术后早期可进行功能恢复训练。然而四部分骨折的临床效果不佳,并发症发生率高,可能因为同种异体骨生产处理过程中影响了骨强度,降低了力学强度,导致负重部位术后恢复效果较差。

2.2 脊椎骨缺损修复

随着人口老龄化的发展,意外伤害导致的脊椎退行性逐渐增多。脊柱融合术是治疗脊柱疾病的有效方法,将植骨材料植入单个椎体或多个椎体之

收稿日期:2023-04-20

间,患者术后逐渐融合椎体,以确保长期稳定。研究发现,从临床效果、患者术后满意度及术后植骨融合率看,同种异体骨都优于自体骨和人工骨。自体骨创伤大、来源少,人工骨存在二次手术返修的可能^[7]。同种异体骨移植弥补了自体骨移植骨组织有限和供体部位二次损伤的缺陷,但由于异体骨材料的成骨性和骨诱导性差,比自体骨移植更易发生骨愈合延迟或不愈合。研究表明,与富血小板血浆联合使用可缩短异体骨材料治疗的骨愈合时间,减少并发症,缩短手术时间,减少术中出血和术后炎症反应,术后效果与自体骨材料相当^[8-9]。

2.3 骨肿瘤术后骨缺损修复

良性骨肿瘤破坏了骨骼的正常结构,改变了骨骼脆性,减少了骨量和生物力学强度,正常活动和低外力作用下容易断裂,引发病理性骨折。同种异体骨移植被广泛应用于临床骨肿瘤的治疗,其来源丰富,避免了供体部位并发症和自体骨采集等程序。张翼等^[10]的研究表明,21 例四肢恶性骨肿瘤切除后,采用大段同种异体骨进行植骨,对骨缺损病例进行重建,术后随访显示均未发生移植异体骨或假体周围骨折,无关节脱位及假体松动。相关研究发现,若采用过长的人工假体部位,尤其是在股骨远端,在杠杆力作用下极易加剧假体一柄结合部与骨端磨损,难以维持整体机械稳定性,出现局部骨吸收,最终导致人工假体失效等并发症^[11-13]。有研究表明,在累计范围较广的骨肿瘤情况下,相较于单纯假体重建,联合具有一定长度的同种异体骨,再复合肿瘤型人工关节假体置换的方式进行重建,可显著降低重建区无菌性松动率,维持整体机械性稳定,促进骨愈合^[14-15]。但由于免疫排斥反应,长段同种异体骨完全进行宿主骨替代需要较长时间,因此以上研究出现 3 例骨吸收、骨愈合延迟等并发症,经过较长时间的调整与固定,术后 2 年基本实现临床愈合。虽然同种异体骨植骨存在骨折、感染、骨不愈合、免疫排斥等风险,但在治疗四肢体恶性骨肿瘤切除后的结构性骨缺损时,结合内固定或人工假体关节置换术使用同种异体骨进行肿瘤关节置换术和重建长骨干缺损是一种有效的重建方法,可确保宿主骨与异体骨之间的稳定接触,促进植骨骨愈合,最大限度发挥患肢功能。张伟等^[16]的研究显示,同种异体骨联合富血小板血浆可缩短手术时间,减少术后并发症,骨愈合效果与自体骨一致。但由于骨肿瘤导致大面积骨缺损,同种异体骨植骨易出现免疫排斥反应,导致术后切口渗出、植入骨的吸收及患者愈合不良。

2.4 其他骨缺损修复

随着技术手段的不断成熟,同种异体骨不仅用于单纯的骨科手术,也用于口腔种植、下颌骨节段缺损植骨等。Stopa 等^[17]采用同种异体骨治

疗炎症或创伤导致的上颌骨和下颌骨牙槽骨缺损,用皮质海绵状的骨块或海绵状的骨颗粒进行填充,不仅保障了手术安全性和有效性,还取得了良好、持久的临床效果。周瑛等^[18]的研究表明,富血小板联合同种异体骨骨粉进行骨缺损填充,可避免额外的侵入性手术切口,更易被临床接受,而自体髂骨移植具有良好的组织相容性和骨生长性。2 种方法均能增加老年患者骨量,生物力学特性良好,不影响种植体的稳定性,且不会引发种植体周围炎,可根据适应证和临床实际需要进行选择。

3 小结

同种异体骨具有相对丰富性、无供体部位发病率及即用性等特点,因此成为自体骨植骨的理想替代选择,而自体骨植骨需要在自体组织部位进行二次手术,可能导致供体部位损伤、疼痛、感染和瘢痕等并发症^[19]。同种异体骨克服了多种临床问题,被广泛应用于牙科、骨科和颅面外科领域,具有较好的发展前景^[20]。经过几十年的研究发展,其临床有效性和安全性已得到验证,避免了自体骨来源有限和破坏自身正常结构等问题^[21]。随着同种异体骨加工、消毒和储存方法的不断改进,特别是现代骨库的建立,异体骨的临床应用变得更容易、更安全。异体骨不仅具有一定的传导能力,还具有骨诱导能力,有利于植骨骨愈合。在异体骨的加工过程中,应尽可能去除抗原部分,减少免疫反应排斥。目前,低温冷冻和冻干法被认为是去除免疫原性和长期保存异体骨的较好方法^[22-24]。

此外,标准化骨库可为同种异体骨提供稳定来源。人体骨骼的生成包括 3 个过程:生长发育、自体修复和外来干扰重塑^[25]。生长发育只发生于生命早期,人体的自我修复力有限;而外来干扰重塑是一个持续发展的过程,采用同种异体骨进行植骨代替自体骨,可满足自身生理需求。免疫系统在调节骨重塑方面发挥着关键作用,能触发干细胞,分化为新骨形成所需的特殊细胞^[26]。同种异体骨移植的联合或局部免疫抑制可减少移植部位的免疫反应,不会诱发全身免疫反应,并有一定的成骨作用^[27-28]。手术过程中,对同种异体骨彻底灭菌、术中严格无菌操作、术后应用抗生素治疗,均可减少感染。随着骨库的建立和发展,异体骨移植已显示出独特优势,并广泛应用于临床实践,特别是用于修复严重创伤、骨肿瘤切除和脊柱病变导致的大面积骨缺损^[29-30]。但目前临床仍存在问题,如免疫排斥、感染、骨吸收和骨不愈合等。将同种异体骨与免疫抑制剂、自体干细胞和骨形态发生蛋白相结合,理论上可减少移植后的并发症,但细胞和分子水平层面的作用机制仍未知,需进行进一步调查和研究。

参考文献

- [1] 李永涛, 宋文慧, 刘昌文, 等. 硫酸钙/脱钙骨基质和同种异体骨在颈椎前路椎间盘切除减压融合中的疗效对比[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(34): 5478-5485.
- [2] Baldwin P, Li DJ, Auston DA, et al. Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery[J]. J Orthop Trauma, 2019, 33(4): 203-213.
- [3] 刘纪涛, 代文杰. 后路经单侧椎弓根植入自体骨联合同种异体骨对胸腰段椎体爆裂性骨折患者术后恢复的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(13): 91-92, 100.
- [4] 苏郁晖, 王博文, 陈瑞松, 等. 空心螺钉加内侧支撑钢板结合同种异体骨植骨治疗伴后内侧粉碎的不稳定性股骨颈骨折[J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(11): 1434-1439.
- [5] 田冲, 高博, 于鸿伟, 等. 骨修复材料治疗跟骨骨折的理论研究与技术应用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(22): 3586-3591.
- [6] 杨优昌. 同种异体骨与自体骨一期植骨治疗四肢粉碎骨折临床效果分析[J]. 名医, 2018(4): 63.
- [7] 曹烈虎, 翁蔚宗, 陈晓, 等. 同种异体骨移植在骨质疏松性肱骨近端骨折中的临床应用研究[J]. 中华肩肘外科电子杂志, 2018, 6(1): 11-18.
- [8] 杨昌盛, 卓文涛, 黎庆初, 等. 自体骨、同种异体骨和人工骨应用于颈前路椎间盘切除融合术的效果比较[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2022, 32(11): 986-994.
- [9] 赵敬凯, 张旭, 王建成. 同种异体骨移植联合 PRP 治疗 HeppleV 型距骨骨软骨损伤的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(24): 2627-2631.
- [10] 沈健坚, 刘姮莹, 丁煥文, 等. 锁定钢板复合个性化同种异体骨治疗胫骨近端骨巨细胞瘤术后骨缺损有限元分析[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2019, 11(2): 109-115.
- [11] 张翼, 张岩, 李甲振, 等. 同种异体骨移植重建四肢恶性骨肿瘤切除后骨缺损[J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(3): 225-229.
- [12] 陈理端, 赖欢乐, 刘东光, 等. 自体骨与同种异体骨植骨治疗人工全髋关节置换术中髌臼骨缺损的效果比较[J]. 广西医学, 2018, 40(7): 753-755, 774.
- [13] 邵安良, 穆钰峰, 陈丽媛, 等. 同种异体骨体外人外周血淋巴细胞活性与增殖效应评价[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(9): 1505-1510.
- [14] 陈杨帆, 屈一鸣, 栾富钧, 等. 同种异体骨与聚醚醚酮椎间融合器应用于颈椎病的荟萃分析[J]. 脊柱外科杂志, 2022, 20(6): 396-403.
- [15] 黄泽鑫, 许树柴, 刘岩, 等. 踝关节牵张术联合同种异体骨软骨移植治疗距骨骨软骨损伤一例[J]. 中国修复重建外科杂志, 2023, 37(2): 255-256.
- [16] 陈功财, 靳桂阳, 双峰, 等. 富血小板血浆联合同种异体骨植骨在老年 Pilon 骨折内固定术中的应用[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2022, 37(4): 418-421.
- [17] 张伟, 韦昌辉, 王军. 富血小板血浆联合同种异体骨植骨在良性骨肿瘤致病理骨折中的临床疗效[J]. 临床外科杂志, 2023, 31(1): 84-88.
- [18] Stopa Z, Siewert-Gutowska M, Abed K, 等. 同种异体骨移植重建上颌骨和下颌骨的安全性和临床疗效评价[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2018, 16(5): 424.
- [19] 周瑛, 闵重函, 张枢宏, 等. 富血小板血浆联合同种异体骨骨粉与自体髂骨移植治疗老年上颌骨缺损的效果比较[J]. 浙江医学, 2020, 42(11): 1172-1176.
- [20] 黄硕, 李永锋, 谭新颖, 等. 同种异体骨复合骨髓间充质干细胞用于髌突缺损修复的实验性研究[J]. 口腔医学研究, 2018, 34(5): 558-562.
- [21] 赵敬凯, 张旭, 王建成. 同种异体骨移植联合 PRP 治疗 Hepple V 型距骨骨软骨损伤的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(24): 2627-2631.
- [22] 王颖博, 刘鹏, 赵建华, 等. 椎体切除术联合同种异体骨环治疗骨质疏松性压缩骨折伴后凸畸形[J]. 创伤外科杂志, 2018, 20(11): 814817.
- [23] 邵德龙, 方忠, 孙允龙, 等. 同种异体骨 Cage 在经椎间孔腰椎椎间融合手术中的应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(7): 927-932.
- [24] 白宇, 徐立, 张旭然. 过表达 BMP-4 基因的 BMSCs 复合生物陶瓷骨在同种异体骨缺损模型中的研究[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(2): 185-188, 196.
- [25] 王志坤, 李再学, 张贤森, 等. 同种异体骨防止椎体成形术中骨水泥渗漏[J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29(20): 1878-1881.
- [26] 方青, 李洋, 武文杰, 等. 新型同种异体骨椎间融合器治疗颈椎病的临床应用[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(9): 877-884.
- [27] 吕阳, 许树柴, 刘洪亮, 等. 网状微钻孔同种异体骨软骨移植治疗膝大面积骨软骨缺损[J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(13): 1209-1211.
- [28] 王玉召, 曹鏊, 王铀, 等. 同种异体骨、Cage 与自体髂骨在椎间植骨融合术治疗颈椎间盘突出症中的应用比较[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(5): 69-74.
- [29] 秦佳霖, 冯德宏. 自体髂骨与同种异体骨支撑植骨联合锁定钢板内固定治疗 Neer 四部分肱骨近端骨折的比较[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(1): 94-96.
- [30] 葛新, 宋丽波. 切开复位同种异体骨移植结合跟骨接骨板内固定治疗跟骨关节内骨折的临床分析[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(3): 424-426.
- [31] 郑海峰, 姜小利, 刘健, 等. 同种异体骨植骨联合钢板内固定治疗 Sanders III 型跟骨骨折疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(10): 1350-1352.