

半月板损伤修复与重建研究进展

郑 冲 甄志雷 杨国夫

摘 要 半月板在膝关节中的作用至关重要。半月板损伤是常见的运动损伤之一,治疗方法的不恰当将会引起膝关节早期退变。关节镜下微创治疗已成为目前临床上治疗半月板损伤的主要方式,各种缝合技术的应用使尽可能多的保留有功能的半月板成为可能。组织工程修复、半月板移植重建为严重半月板损伤的治疗提供了新思路,但大部分尚处于实验室和动物试验研究阶段。在半月板损伤治疗的研究中,还面临许多困难与挑战。

关键词 半月板损伤 修复 组织工程 移植

中图分类号 R686

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.047

半月板损伤是膝关节运动损伤中的常见病和多发病,平均每年的发生率为 0.66‰,以青少年多见^[1]。半月板有许多重要生物学功能,主要表现为传递负荷,吸收震荡,稳定膝关节及润滑与营养。由于半月板在膝关节运动中的重要作用,其损伤后的早期治疗对膝关节软骨的保护和关节功能的恢复非常关键。随着医学技术的发展,半月板损伤治疗的研究也不断进步,如半月板组织工程方面的研究使半月板再生修复成为可能,异种半月板移植重建为严重半月板损伤的治疗开辟了新途径。

一、解剖学特点

半月板是位于股骨内、外侧髁与胫骨平台之间的纤维软骨结构。内侧半月板大,呈“C”形;外侧半月板较小,近似“O”形。半月板主要由 70% 的水和 30% 的有机物组成,有机物中胶原蛋白占 75%,主要由 I 型胶原纤维组成。胶原纤维主要走向是环形,有助于能量的吸收,同时使半月板具有很好的弹性和抗压性能^[2]。在临床中纤维结构也有助于判断损伤的半月板是否稳定及选择手术方式。根据半月板不同区域血供的多少,将半月板分为 3 个区:红区、红-白区和白区。红区、红-白区血管含量较多,缝合修复后预后较白区好。而半月板撕裂后能否愈合,还与其病理状态等因素有关。

二、损伤与诊断

创伤、关节退变等因素引起的半月板损伤较为常见。损伤类型主要有纵裂、径向裂、斜裂、水平裂、复合裂。一般根据病史、临床表现、查体及 MRI 检查可

做出诊断。多数患者有膝关节外伤史,临床症状主要表现为关节疼痛、弹响、交锁和打软腿、关节屈伸活动受限等。常用的体格检查方法是回旋挤压试验。临床上,由于半月板损伤缺乏特异性检查,并不是所有的半月板损伤都具有典型的症状和体征,因此临床报道差异较大。目前,关节镜下探查已成为诊断半月板损伤、评估其能否修复的金标准。镜下可判断半月板撕裂部分的大小,评价其稳定性、损伤区域(红区、红-白区、白区)及半月板边缘的完整性。医生可根据镜下探查的结果,选择合适的治疗方法。

三、治 疗

半月板损伤的手术治疗已由切开治疗发展为关节镜下微创治疗,由半月板全切除发展为半月板部分切除、半月板缝合修复等传统治疗方式。由于半月板切除后对膝关节生物力学的影响,尽可能多的保留半月板原有结构,减少半月板切除部分,已成为治疗半月板损伤的共识。目前,随着对半月板移植、半月板组织工程等技术研究的深入,半月板损伤的治疗正在步入新阶段。

1. 半月板缝合修复:关节镜下缝合修复是目前常用的半月板修复技术。主要包括内-外技术(inside-out)、外-内技术(outside-in)、全内技术(all-inside),每一种缝合技术都有其特点^[3]。从生物力学方面讲,inside-out 缝合是修复半月板损伤的金标准,因为它用途广并可以实现垂直缝合,但缺点是易损伤血管和神经。目前,all-inside 缝合在临床应用较多,它是新兴的修复技术,优点是操作简单、无需辅助切口、手术时间短。Rosso 等^[4]将全内缝合设备与内-外技术做了循环负荷试验,发现二者无明显差异。Pujol 等^[5]采用全内缝合并做了平均 10 年的

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院

通讯作者:杨国夫,主任医师,电子信箱:nemoygf@163.com

随访,预后效果好,并能有效延缓膝关节退变。Choi 等^[6]的研究中 inside-out 和 all-inside 缝合技术在治疗半月板红区损伤术后愈合率相当。Beamer 等^[7]采用改良的 all-inside 缝合技术修复半月板径向撕裂,效果好于 inside-out 缝合技术。在治疗半月板纵向撕裂时,Grant 等^[8]认为 inside-out 和 all-inside 缝合技术的失败率没有明显差异。而对于内、外侧半月板的缝合修复的失败率存在差异,在 Jarvela 等^[9]的报道中,all-inside 技术缝合外侧半月板比内侧半月板有更高的失败率。当前,许多新兴的缝合方法及固定装置应用于临床,但其效果需更深入研究,Buckland 等^[10]发现半月板缝合器的治疗效果较缝线差,且其远期临床效果还需进一步随访研究。

对存在争议的半月板白区撕裂和水平撕裂,有学者也开始尝试对其缝合修复。Gallacher 等^[11]尝试对白区内损伤的半月板进行缝合,并做了平均 49 个月的随访,89 例中只有 28 例做了二次手术,效果令人满意。对于半月板水平撕裂,Konan 等^[12]的报道中,312 例半月板损伤修复的成功率为 85.9%,其中 66 例为半月板水平裂。Kalliakmanis 等^[13]的报道中,99 例半月板损伤的患者采用 Fast-Fix 修复,成功率为 92.4%,其中半月板水平撕裂有 32 例。

有多种技术可以用来增强损伤的半月板愈合,如环钻术,纤维蛋白凝胶植入术,滑膜瓣植入术等。有研究发现,对伴随 ACL 损伤的半月板损伤修复效果好于单纯半月板损伤,因为通过新建立的骨道可以为修复的半月板提供更丰富的血液,有利于损伤的半月板修复。Girolamo 等^[14]发现修复的半月板周围的血液中含有丰富的血小板源性生长因子(PDGF),PDGF 在半月板愈合过程中起到了关键作用。目前,半月板缝合技术不断发展,新的缝合技术层出不穷,对半月板水平裂损伤和白区损伤的治疗是未来研究的重点。

2. 半月板组织工程修复:半月板组织工程修复是利用新兴生物学技术构建与正常半月板具有相似生物力学特性的替代物,维持膝关节功能,并延缓膝关节进一步退变。半月板组织工程修复可以促进损伤的半月板愈合,也可以使部分切除和全部切除的半月板再生。它主要包括半月板支架材料、半月板种子细胞和细胞因子三方面。

(1)半月板支架:半月板支架需具备的基本条件是具有生物相容性;形状与正常半月板相似;多空结构,有利于细胞的生长;初始的机械强度适于固定;高分子能渗透进入;初始力学强度可维持结构的完整

性^[15]。半月板支架的来源主要是人工合成材料,天然衍生物材料,脱细胞生物组织^[16]。人工合成材料容易处理,变异性小,生物和化学性能可调整,但缺乏信号通路,并能引起炎症。有研究表明,人工合成材料不能为细胞生长与基质合成提供适宜环境,且容易引起异物反应。为了消除这些影响,常在人工合成材料涂上天然细胞外基质成分,如透明质酸。另外,可以通过减少支架释放炎症降解产物来控制降解。目前,对于天然材料支架的研究越来越深入。胶原蛋白、小肠黏膜下层都被应用于研究半月板再生^[17]。胶原蛋白可用于刺激半月板长入,不存在储存和特殊处理的问题,因为胶原在进化中高保留且无抗原性。猪小肠黏膜下层在用于修复跟腱的动物模型中,可以促进再生反应,而不是形成瘢痕组织。它可以作为一个临时支架,在植入 8 周功能性组织重塑后降解。在犬半月板损伤修复中,它可以改善肢体功能,减少软骨损伤。在脱细胞生物组织方面,脱细胞的猪或人半月板作为支架使用研究较多^[18]。脱细胞的目的是去除所有组织的所有免疫成分,为细胞再生提供理想框架。但其可行性需进一步证实。目前,大部分半月板支架材料都处于实验室研究阶段,应用于临床还需要经过严格的动物试验和临床前期研究。

(2)种子细胞:纤维软骨细胞做为组织工程的细胞来源已被大量研究;软骨细胞也有其优点,在培养条件下可通过诱导产生半月板样细胞外基质;其他容易获得的细胞也被用于组织工程研究,如干细胞^[19]。Zellner 等^[20]研究了骨髓间充质干细胞在兔模型中的组织工程修复,12 周后获得了半月板样组织。滑膜组织来源干细胞已被用于注射系统的半月板修复,并获得了更接近于正常半月板的基因表达谱。尽管多种细胞用于种子细胞的研究,但目前尚未找到使半月板再生的最佳细胞来源。无论是单纯应用支架还是在支架中植入种子细胞,都是未来研究的重点。单纯应用支架是较理想的方案,因为它可以降低成本,缩短治疗时间,并能广泛应用于患者。另一方面,在获取种子细胞时,为了避免免疫排斥性,通常需要干预供区,以产生个性化植入。同时细胞培养不可避免地使成本增加,而且不能应用于多数患者。

(3)细胞因子:目前,在半月板组织工程修复中研究较多的细胞因子有 TGF- β 1、HGF、IGF-1、FGF-2、PDGF、BMPs 等,其中 TGF- β 1 的作用最为显著。Gunja 等^[21]认为 TGF- β 1 可以影响半月板细胞产生细胞外基质,并能增加胶原和氨基葡萄糖在半月

板支架上的沉积。研究发现 TGF- β 1 能够明显增强半月板白区损伤的修复。HGF、PDGF、BMP-2 在半月板细胞中可促成 DNA 的合成。同时,细胞因子的浓度也会对研究结果产生影响,其中 TGF- β 1 最有效浓度为 10ng/ml。研究表明,TGF- β 1、IGF-1、PDGFBB 以及 PDGF-AB 更适用于半月板组织工程修复。在最近的一项研究中,将 TGF- β 1 和硫酸软骨素酶-ABC 的分解酶结合可以增强接种关节软骨细胞半月板支架的生物学特性。总之,细胞因子在半月板组织工程修复中发挥了重要作用,但其作用机制需进一步研究。

3. 移植重建治疗:并非所有的半月板损伤都可以修复,对半月板损伤不能修复者可采用移植重建治疗。目前研究较多的是自体移植物、同种异体半月板、异种半月板、人工合成材料来替代完全切除的半月板。(1)自体移植物重建:自体移植物重建主要来源于自身组织,主要包括髌骨肌腱、股四头肌肌腱等,但由于移植物组织与正常半月板纤维软骨差别大,其临床效果存在差异。有学者用自体股四头肌肌腱对 34 例患者重建半月板,术后的随访中膝关节 X 线可见有明显的骨关节炎表现,其结果与半月板切除的患者相似。而 Hamada 等^[22]采用半月板股骨韧带修复半月板前角损伤,术后 2 年随访效果良好。(2)同种异体半月板重建:鉴于自体移植物重建面临的许多问题,同种异体半月板重建在临床应用较广。适用于半月板全切除术后、关节早期退变、年龄 < 50 岁的患者。移植物主要来源于捐献的尸体,包括新鲜的、冷冻的、冻干的和冷藏储存的。同种异体半月板移植的优点是不存在供区并发症,无需术中从供体取移植物,无大小限制。但缺点是存在免疫排斥反应。Elatar 等^[23]认为同种异体半月板重建是安全的、有效的,可以明显改善术后膝关节的功能,使患者恢复正常生活和工作。Kim 等^[24]随访了患者术后中期的临床和影像学表现,90% 的患者术后恢复良好。现阶段,尽管同种异体半月板重建较为成熟,但因缺乏质量较好的半月板供体受到限制。(3)异种半月板重建:异种半月板重建可以解决移植物来源问题,医学技术的发展,为异种半月板重建的研究提供了可能,但会涉及到伦理、人畜共患病和超急性排斥反应等问题。谢兴等对异种异体和同种异体半月板移植重建后效果进行了比较,发现两种移植物组均未发生致命的免疫排斥反应,但术后第 24 周,异种异体移植组关节软骨中开始有异常的 X 型胶原表达,原因可能与移植物排

斥反应或形状不相匹配有关。解决异种移植物的排斥反应,使其永久存活,成为异种半月板重建治疗的关键。目前,移植重建治疗半月板损伤面临许多困难与挑战,如术后的临床效果,移植物的细胞增殖、代谢,微环境、微循环的重建及免疫排斥反应等,这些困难的解决将会使半月板损伤移植重建治疗步入新阶段。

在过去几十年的时间里,半月板损伤的治疗取得了很大的发展。半月板缝合修复技术不断进步,为临床上尽可能多的保留损伤的半月板提供了技术手段。组织工程修复是目前研究的热点,但尚处于实验室研究阶段,应用于临床还需要更深入的研究。半月板重建为半月板完全切除患者的治疗提供可能,但其远期临床效果仍需更全面的随访研究。相信随着医疗技术的不断进步,半月板损伤修复与重建治疗会迎来广阔的前景。

参考文献

- 1 Mordecai SC, Al-Hadithy N, Ware HE, *et al.* Treatment of meniscal tears: An evidence based approach[J]. *World J Orthop*, 2014, 5(3):233-241
- 2 Mascarenhas R, Yanke AB, Frank RM, *et al.* Meniscal allograft transplantation: preoperative assessment, surgical considerations, and clinical outcomes[J]. *Knee Surg*, 2014, 27(6):443-458
- 3 Nishimura A, Fukuda A, Kato K, *et al.* Vascular safety during arthroscopic all-inside meniscus suture[J]. *Knee Surg Sports Traumatol A*, 2015, 23:975-980
- 4 Rosso C, Muller S, Buckland DM, *et al.* All-inside meniscal repair devices compared with their matched inside-out vertical mattress suture repair[J]. *Am J Sports Med*, 2014, 42:2226-2233
- 5 Pujol N, Tardy N, Boisrenoult P, *et al.* Long-term outcomes of all-inside meniscal repair[J]. *Knee Surg Sport Traumatol A*, 2015, 23(1):219-224
- 6 Choi NH, Kim TH, Victoroff BN. Comparison of arthroscopic medial meniscal suture repair techniques: inside-out versus all-inside repair[J]. *Am J Sports Med*, 2009, 37(11):2144-2150
- 7 Beamer BS, Masoudi A, Walley KC, *et al.* Analysis of a new all-inside versus inside-out technique for repairing radial meniscal tears[J]. *Arthroscopy*, 2015, 31:293-298
- 8 Grant JA, Wilde J, Miller BS, *et al.* Comparison of inside-out and all-inside techniques for the repair of isolated meniscal tears a systematic review[J]. *Am J Sports Med*, 2012, 40(2):459-468
- 9 Jarvela S, Sihvonen R, Sirkeoja H, *et al.* All-inside meniscal repair with bioabsorbable meniscal screws or with bioabsorbable meniscus arrows a prospective, randomized clinical study with 2-year results[J]. *Am J Sports Med*, 2010, 38(11):2211-2217
- 10 Buckland DM, Sadoghi P, Wimmer MD, *et al.* Meta-analysis on biomechanical properties of meniscus repairs: are devices better than sutures? [J]. *Knee Surg Sports Traumatol A*, 2015, 23(1):83-89

(转第 112 页)

冠心病组患者 SCr 和 TG 水平均低于非冠心病组,可能与营养不良有关,属于 MHD 患者的“逆流行病学”现象的表现之一,与患者的预后差相关^[13]。MHD 患者血 FT3 水平与 Hb 存在着相关性,目前认为,当甲状腺激素分泌减少时,可影响铁的吸收,使促红细胞生成素分泌减少以及低反应性,而导致贫血。

综上所述,MHD 患者尤其是合并冠心病患者血 FT3 水平明显降低,FT3 水平与年龄、Hb、ALB 和 hsCRP 之间存在相关性;低水平 FT3 可能通过炎症反应参与冠心病的发生、发展。因此,在 MHD 患者心血管并发症的防治中,甲状腺功能状态也不可忽视。

参考文献

- 1 Coceani M, Iervasi G, Pingitore A, *et al.* Thyroid hormone and coronary artery disease: from clinical correlations to prognostic implications [J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32(7): 380 - 385
- 2 Song SH, Kwak IS, Lee DW, *et al.* The prevalence of low triiodothyronine according to the stage of chronic kidney disease in subjects with a normal thyroid - stimulating hormone [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(5): 1534 - 1538
- 3 杜红秀,倪兆慧,施蓓莉,等.慢性肾脏疾病非透析患者血清游离 T3 水平与心血管并发症的关系[J]. *诊断学理论与实践*, 2007, 6(6): 519 - 523
- 4 Horáček J, Dusilová Sulková S, Kubisová M, *et al.* Thyroid hormone abnormalities in hemodialyzed patients: low triiodothyronine as well as

high reverse triiodothyronine are associated with increased mortality [J]. *Physiol Res*, 2012, 61(5): 495 - 501

- 5 贾凤玉,孟建中.慢性肾脏病(透析)患者的心血管疾病诊疗指南解读[J]. *中国血液净化*, 2011, 10(10): 570 - 575
- 6 刘茂林,徐刚,陈兆军,等.尿毒症血液透析患者血清瘦素、甲状腺激素与营养代谢的相关性研究[J]. *临床荟萃*, 2007, 22(20): 1468 - 1470
- 7 王彤,涂阳科,王喜超.终末期肾病患者非甲状腺疾病的甲状腺功能异常研究进展[J]. *山东医药*, 2009, 49(5): 112 - 113
- 8 薛增明,马长生.甲状腺激素降低与心血管疾病[J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32(10): 804 - 806
- 9 Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7): 501 - 509
- 10 巩建华,徐倩.维持血液透析患者心血管疾病与血清超敏 C 反应蛋白、白蛋白水平的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(24): 6119 - 6121
- 11 Yavuz D, Sezer S, Yavuz R, *et al.* Free triiodothyronine in hemodialysis patients link with malnutrition and inflammation [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2014, 8(3): 212 - 217
- 12 蔡宏,严玉澄,陆任华,等.维持性血液透析患者腹主动脉钙化发病情况与心血管病的关系[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2012, 38(8): 1062 - 1067
- 13 沈晓洁,吴灏,余日臻,等.血液透析患者营养状况与逆流行病学现象的探讨[J]. *第二军医大学学报*, 2015, 35(1): 13 - 18

(收稿日期:2015 - 08 - 29)

(修回日期:2015 - 09 - 12)

(接第 180 页)

- 11 Gallacher PD, Gilbert RE, Kanes G. White on white meniscal tears to fix or not to fix? [J]. *Knee*, 2010, 17(4): 270 - 273
- 12 Konan S, Haddad FS. Outcomes of meniscal preservation using all - inside meniscus repair devices [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(5): 1209 - 1213
- 13 Kalliakmanis A, Zourntos S, Bousgas D, *et al.* Comparison of arthroscopic meniscal repair results using 3 different meniscal repair devices in anterior cruciate ligament reconstruction patients [J]. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*, 2008, 24(7): 810 - 816
- 14 Girolamo LD, Galliera E, Volpi P, *et al.* Why menisci show higher healing rate when repaired during ACL reconstruction? Growth factors release can be the explanation [J]. *Knee Surg Sports Traumatol A*, 2015, 23(1): 90 - 96
- 15 Liu C, Toma IC, Mastrogiacomio M, *et al.* Meniscus reconstruction: today's achievements and premises for the future [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2013, 133(1): 95 - 109
- 16 Baek J, Chen X, Sovani S, *et al.* Meniscus tissue engineering using a novel combination of electrospun scaffolds and human meniscus cells embedded within an extracellular matrix hydrogel [J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(4): 572 - 583
- 17 Yamasaki T, Deie MR, Yasunaga Y, *et al.* Transplantation of meniscus regenerated by tissue engineering with a scaffold derived from a rat meniscus and mesenchymal stromal cells derived from rat bone marrow

[J]. *Artif Organs*, 2008, 32(7): 519 - 524

- 18 Sandmann GH, Eichhorn S, Vogt S, *et al.* Generation and characterization of a human acellular meniscus scaffold for tissue engineering [J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2009, 91(2): 567 - 574
- 19 Mandal BB, Park SH, Gil ES, *et al.* Multilayered silk scaffolds for meniscus tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2011, 32: 639 - 651
- 20 Zellner J, Mueller M, Berner A, *et al.* Role of mesenchymal stem cells in tissue engineering of meniscus [J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2010, 94(4): 1150 - 1161
- 21 Gunja NJ, Uthamanthil RK, Athanasiou KA. Effects of TGF - beta1 and hydrostatic pressure on meniscus cell - seeded scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(4): 565 - 573
- 22 Hamada M, Miyama T, Nagayama Y, *et al.* Repair of a torn medial meniscus with an anteromedial meniscofemoral ligament in an anterior cruciate ligament - injured knee [J]. *Knee Surg Sports Traumatol A*, 2011, 19(5): 826 - 828
- 23 Elattar M, Dhollander A, Verdonk R, *et al.* Twenty - six years of meniscal allograft transplantation: is it still experimental? A Meta - analysis of 44 trials [J]. *Knee Surg Sports Traumatol A*, 2011, 19(2): 147 - 157
- 24 Kim SB, Lee DH, Kim TH, *et al.* Midterm outcomes after meniscal allograft transplantation comparison of cases with extrusion versus without extrusion [J]. *Am J Sports Med*, 2010, 38(2): 247 - 254

(收稿日期:2015 - 10 - 14)

(修回日期:2015 - 10 - 19)