骨水泥型关节假体骨水泥-骨界面相关研究进展

张春林 赵世昌 朱忠胜 袁浩

摘要 骨水泥型关节假体无菌性松动是影响假体使用寿命的主要问题。假体松动翻修术中取出的金属假体柄研究提示,柄的松动主要发生在骨水泥与骨髓腔内壁界面而非骨水泥与假体柄界面。骨水泥-骨界面的力学强度主要取决于界面区域骨形态和骨水泥与骨之间的交锁程度,影像学、力学测试、有限元分析等研究显示骨水泥-骨界面的扭转力、剪切力、混合力及蠕变-疲劳应力条件下强度变化等微力学变化与假体松动相关。界面反复微动引起的摩损碎屑颗粒和离解产生的微小颗粒物质,引起一系列免疫反应及机体自身对这些颗粒的反应,促使假体周围发生骨溶解,加剧假体松动。该文就骨水泥-骨界面微力学变化特点及假体松动机制作一综述。

关键词 骨水泥型关节假体;骨-骨水泥界面;松动机制;微力学

DOI doi:10.3969/j.issn.1673-7083.2013.01.021

人工关节置换术假体固定分为骨水泥固定和生物学固定两大类,骨水泥固定具有术后早期固定牢靠等特点,故目前临床上仍大量应用,尤其是在骨肿瘤患者长段瘤段切除后重建术中。自 Charnley 报道将骨水泥应用于骨科人工关节手术以来,临床上使用骨水泥进行关节假体髓内固定已超过 40 年,主要是因为骨水泥可以通过机械交锁作用提供很好的假体稳定性[1]。骨水泥型关节假体无菌性松动是影响人工关节使用寿命的主要问题,临床上使用骨水泥对骨肿瘤型假体柄作骨髓髓腔内固定,目的是提高长节段假体柄的稳定性。为了延长假体柄使用寿命,国内外研究大多集中在假体柄表面结构处理上,以提高骨水泥与假体柄界面的牢固结合,并在临床上取得了一定疗效。然而,经人工关节翻修术中取出的假体柄临床研究[2]发现,假体柄松动主要发生在骨水泥与骨髓腔内壁界面,而非骨水泥与金属假体柄界面。因此,骨水泥-骨髓腔内壁界面牢固结合问题的研究,越来越受到重视。

1 骨水泥-骨界面微力学变化特点

大量关节假体无菌性松动发生在骨水泥-骨界面而非骨水泥-金属假体柄界面,因此骨水泥-骨界面的完整性对于骨水泥型假体的长期稳定性至关重要[2]。此界面的力学强度主要取决于界面区域的骨形态和骨与骨水泥之间的交锁程度[3]。骨水泥和骨小梁的交锁,包括交锁面积和深度两个方面[4]。增加骨水泥-骨界面之间骨小梁与骨水泥交锁,能改善界面强度,增强假体固定效果,减少假体松动[5]。

有研究[6]通过检测髓腔松质骨内多孔性的多少来研究骨水泥-骨界面剪切应力大小,结论是骨髓腔内松质骨空隙越大,其抗剪切力能力越大,不过这仅限于未扩髓前提下,即直接将关节假体植入髓腔进行试验的理想状态下。有大量文献[4-10]研究发生在骨水泥-骨界面的扭转力、剪切力和混合力及其强度在蠕变-疲劳应力条件下的变化情况。许多研究[5,11-14]显示,拉伸-压缩力、剪切疲劳和多轴向应力条件下均检测到骨水泥-骨界面局部变形和微动,骨水泥-骨界面受破坏可通过提高骨水泥-骨界面接触面积、接触深度及强化骨水泥抗疲劳强度得以实现最小化。然而,也有研究[15]经计算机仿真模拟模型与有限元分析发现,骨水泥与骨交锁过强、骨水泥-骨界面强度过大,也会导致骨水泥过快损坏。

Leung 等[16]采用声发射(AE)技术和 CT 扫描技术测定骨水泥-骨界面在四点弯曲作用下的微力学变化,发现由于骨水泥顺着骨的不规则几何形态形成沟槽、凹坑,关节假体破坏首先发生在骨水泥-骨界面,并与其在骨水泥中传导的压应力升高密切相关。Tozzi 等[17]采用原位机械测试、微 CT 构建有限元模型分析法研究压应力下牛骨水泥-骨界面微力学变化,发现骨水泥-骨界面扭转力顺应度比压应力顺应度要好($P=0.024$),在界面顺应性和接触面上有中等强度的反向关系。一些研究[7,18,19]发现,绝大部分变形发生在骨水泥-骨界面的接触界面;有限元分析方法在骨水泥-骨界面实验研究中有良好的应用价值,界面的力学特性可以优化。

王毅等[20-22]利用力学振动原理开展系列研究并研制出骨水泥振动器,经影像学、力学测试等方法检测显示,骨水泥振动器振动灌注的骨水泥能有效提高骨水泥-骨界面交锁强度,增加两者之间的结合力,提高关节假体固定效果。这对于减少人工关节远期无菌性松动有一定意义。

2 关节假体松动机制

假体松动是人工关节置换手术失败的原因之一。早期假体松动的主要原因在于应力遮挡引起骨质重新塑形导致的骨溶解,晚期假体松动的主要原因是假体微动和磨损颗粒引起的骨溶解。以髋关节置换为例,大部分载荷沿假体柄传向股骨远端。根据 Wolff 定律,股骨近端受力减小的部位将会发生骨吸收,骨吸收可引起或加剧假体松动。如果髋关节置换患者运动负荷过大或其他原因使股骨远端应力过大,则可能加大股骨远端微动,最终导致股骨远端骨溶解和假体松动[23]。反复微动引起的摩擦碎屑颗粒和离解产生的微小颗粒物质引起的生物学反应

作者单位:200233, 上海交通大学附属第六人民医院骨科

是启动因素[24]。这些微小颗粒引起一系列免疫反应及机体自身对这些微小颗粒的反应,促使假体周围骨溶解,加剧假体松动。

2.1 力学因素

假体界面微动、假体磨损、液压、应力遮挡以及假体尺寸、材料、特性和表面特征等均可引起骨溶解,进而导致假体无菌性松动[25]。临床上所指微动是发生在假体-骨界面或骨水泥-骨界面的活动,多与假体松动有直接关系。假体-骨界面微动大于 150 μm 时会抑制骨形成,导致纤维膜形成。对纤维膜形成的不稳定假体进行制动可以促进骨形成,使假体固定程度提高。假体与骨组织紧密接触,界面微动小,接触压力大,界面处骨形成较多;假体与骨组织接触不紧密,接触压力小,界面处骨形成亦少。骨水泥-骨界面微动是力学介导的生物学行为所造成[26],而骨水泥型假体松动的主要原因是骨水泥-骨界面交锁强度不够[20,27]。增加骨水泥-骨界面交锁强度的同时也能减少微动发生,从而减少骨水泥磨屑产生;骨水泥-骨界面形成一个稳定封闭的界面后,引起炎性反应、骨溶解和骨松动的磨损颗粒就不能进入骨水泥-骨界面,从而防止异物炎性反应及溶骨反应,减少松动发生[28]。为此,临床上试图通过不断改进骨水泥应用技术,如应用加压技术注射骨水泥,使用骨水泥振荡器促进骨水泥渗透,改变骨水泥配方(加入生物玻璃、纤维、羟基磷灰石和骨粒等),采用低黏度骨水泥,以及保留足够的骨小梁用于与骨水泥发生交锁等方法增加骨水泥-骨界面交锁强度,以延长关节假体使用年限,并取得一定的疗效[4,7,8,11,29,30]。

关节假体磨损主要发生于骨水泥-金属柄界面、骨水泥-骨界面及假体-骨界面。这 3 个界面的磨损均与微动有关。磨损不仅使假体本身受到损害,而且磨损产生的大量微粒碎屑(颗粒)引起一系列生物学反应会导致骨溶解,因而是力学因素和生物学因素交互作用的中心环节。微动与磨损的恶性循环促使彼此进一步加剧,产生的磨损颗粒诱发骨溶解,进一步加重假体松动[31]。临床回顾性分析表明,造成骨水泥型关节假体松动的主要原因是骨水泥-骨界面嵌合强度不够[21]。骨水泥-骨界面接合失败主要是骨水泥-骨界面微动增加使骨水泥-骨界面分离,导致骨水泥碎裂产生磨屑,并进入骨水泥-骨界面的缘故[32]。

关节假体与界面的微动可导致假体周围局部液压增高。研究表明,植入物与骨接触面中度液压可导致植入物周围骨细胞死亡和骨吸收。一些假体松动的髋关节中常有囊内压增高,可沿着界面从关节泵出碎片,甚至囊内压增高本身就能引起骨溶解和松动。因此,液压升高及其液流可能是引起疼痛和骨溶解的原因之一[31]。

应力集中则是导致关节假体植入后松动和骨水泥层断裂的根本原因[33]。因此,掌握骨水泥和股骨界面的应力分布和接触变形的具体数据,有益于提高置换的人工关节使用的可靠性,减少术后翻修率。姜海波等[34]研究发现,骨水泥固定的关节假体界面应力峰值比生物学固定的关节假体界面应力峰值大,分别为 322.65 MPa 和 330.9 MPa,更接近于正常股骨峰值应力,亦即骨水泥能够较好地减少应力遮挡对股骨造成的影响,使股骨在手术前后能够保持一个比较稳定的应力场,从而不发生大的改变;用聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)和羟基磷灰石复合树脂(CAP)两种骨水泥固定的假体股骨所受应力大于生物学固定的股骨所受应力;骨水泥对于减少应力遮挡有一定的作用。

2.2 生物学因素

人工关节无菌性松动的产生除了力学因素外,磨损颗粒引起的生物学因素也起着重要作用。磨损颗粒会导致假体-骨界面间形成异物反应性界膜,界膜中巨噬细胞、成纤维细胞等在磨损颗粒刺激下产生大量肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)、前列腺素(PG)等骨吸收刺激因子,引起骨溶解,导致假体与骨性结构力学性能下降,最终发生松动。其中常见的介导因子有 IL-1β、TNF-α、IL-6、PGE2 等[35-37],可趋化并激活机体内单核-巨噬细胞,使其大量增值并分泌多种与骨吸收有关的细胞因子,直接或经激活破骨细胞间接诱发骨溶解,最终使固定良好的关节假体发生松动。TNF-α 是引起假体周围骨溶解的主要因子,能促进已与细胞核因子-κB 受体活化因子配体(RANKL)作用过的前体细胞分化为破骨细胞,也能激活成熟的破骨细胞,抑制破骨细胞凋亡,增加成熟破骨细胞的成活率[38];还可通过增强巨噬细胞趋化蛋白(MCP)-1 的合成,增加内皮细胞-白细胞黏附分子(ELAM)-1 和细胞间黏附分子(ICAM)-1 的表达,维持巨噬细胞局部浓度而间接作用于破骨性骨溶解。IL-2 可促进破骨细胞性骨吸收,表现为吸收陷窝数增加、陷窝面积明显增大。IL-6 是由单核巨噬细胞等在 IL-1、肿瘤坏死因子 TNF-α 诱导下产生,在骨内主要来源于成骨细胞,可能在破骨细胞形成时对 IL-1β、TNF-α 合成和分泌有调控作用,从而促进破骨细胞分化和成熟。这些细胞因子的分泌,主要还是一种假体异物与松动的假体发生反复摩擦形成碎屑颗粒引起的自身免疫反应,解决之途径就是如何降低假体微动及松动,减少摩损颗粒释放,降低局部免疫反应。

研究表明,金属及骨水泥碎屑进入骨水泥-骨界面后可诱导 T 淋巴细胞增加,产生迟发性超敏反应[39],引起骨水泥-骨界面发生松动;还可引起局部骨降解、骨吸收,从而导致无菌性松动。

骨保护素(OPG)/RANKL/细胞核因子-κB 受体活化因子(RANK)系统是近年发现的破骨细胞分化过程中的一个重要信号转导通路,RANKL 的受体为破骨细胞膜上的 RANK,假性受体为 OPG。OPG/RANKL/RANK 系统是人工关节置换术后骨溶解的重要信号通路,主要机制为:①成骨细胞及骨髓基质细胞表达 RANKL,与破骨细胞前体细胞或破骨细胞表面的 RANK 结合后促进破骨细胞分化,从而引起骨溶解。②成骨细胞及骨髓基质细胞分泌表达 OPG,与 RANKL 竞争性结合后阻止 RANKL 与 RANK 结合,从而抑制骨溶解产生[40]。

综上所述,如何减少磨损碎屑颗粒的释放,降低局部

免疫反应，提高骨水泥假体柄-骨界面的抗拔出力和抗旋转力，最终达到降低假体微动及松动的目的，是骨科临床迫切需要解决并具有挑战性的难点之一。

参 考 文 献

1 Charnley J. Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur [J]. J Bone Joint Surg Br, 1960, 42(1):28-30.
2 Race A, Miller MA, Ayers DC, et al. Early cement damage around a femoral stem is concentrated at the cement/bone interface[J]. J Biomech, 2003, 36(4): 489-496.
3 Mann KA, Allen MJ, Ayers DC. Pre-yield and post-yield shear behavior of the cement-bone interface[J]. J Orthop Res, 1998, 16(3):370-378.
4 Waanders D, Janssen D, Mann KA, et al. The mechanical effects of different levels of cement penetration at the cement-bone interface. J Biomech, 2010, 43 (6):1167-1175.
5 Miller MA, Eberhardt AW, Cleary RJ, et al. Micromechanics of postmortem-retrieved cement-bone interfaces[J]. J Orthop Res, 2010, 28(2):170-177.
6 Amirfeyz R, Bannister G. The effect of bone porosity on the shear strength of the bone-cement interface[J]. Int Orthop, 2009, 33(3):843-846.
7 Waanders D, Janssen D, Miller MA, et al. Fatigue creep damage at the cement-bone interface: an experimental and a micro-mechanical finite element study[J]. J Biomech, 2009, 42(15):2513-2519.
8 Janssen D, Mann KA, Verdonschot N. Finite element simulation of cement-bone interface micromechanics: a comparison to experimental results[J]. J Orthop Res, 2009, 27(10):1312-1318.
9 Mann KA, Mocarski R, Damron LA, et al. Mixed-mode failure response of the cement-bone interface[J]. J Orthop Res, 2001, 19(6):1153-1161.
10 Wang JY, Tozzi G, Chen J, et al. Bone-cement interfacial behaviour under mixed mode loading conditions[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2010, 3(5): 392-398.
11 Janssen D, Mann KA, Verdonschot N. Micro-mechanical modeling of the cement-bone interface: the effect of friction, morphology and material properties on the micromechanical response[J]. J Biomech, 2008, 41(15):3158-3163.
12 Mann KA, Miller MA, Race A, et al. Shear fatigue micromechanics of the cement-bone interface: An in vitro study using digital image correlation techniques[J]. J Orthop Res, 2009, 27(3):340-346.
13 Mann KA, Miller MA, Cleary RJ, et al. Experimental micromechanics of the cement-bone interface[J]. J Orthop Res, 2008, 26(6):872-879.
14 Miller MA, Race A, Waanders D, et al. Multi-axial loading micromechanics of the cement-bone interface in postmortem retrievals and lab-prepared specimens [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2011, 4(3):366-374.
15 Perez MA, Garcia-Aznar JM, Doblare M. Does increased bone-cement interface strength have negative consequences for bulk cement integrity? A finite element study[J]. Ann Biomed Eng, 2009, 37(3):454-466.
16 Leung SY, New AM, Browne M. The use of complementary non-destructive evaluation methods to evaluate the integrity of the cement-bone interface[J]. Proc Inst Mech Eng H, 2009, 223(1):75-86.
17 Tozzi G, Zhang QH, Tong J. 3D real-time micromechanical compressive behaviour of bone-cement interface: experimental and finite element studies[J]. J Biomech, 2012, 45(2):356-363.
18 Waanders D, Janssen D, Berahmani S, et al. Interface micromechanics of transverse sections from retrieved cemented hip reconstructions: an experimental and finite element comparison[J]. J Mater Sci Mater Med. 2012, 23(8):2023-2035.
19 Zhang QH, Tozzi G, Tong J. Micro-mechanical damage of trabecular bone-cement interface under selected loading conditions: a finite element study[J]. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2012 , [Epub ahead of print].
20 Wang Y, Han P, Gu W, et al. Cement oscillation increases interlock strength at the cement-bone interface, with commentary[J]. Orthopedics, 2009, 32(5):325.
21 王毅，闫峰，宋殿臣，等. 骨水泥振动器的研制及其对骨水泥-骨界面影响的实验研究[J]. 中华外科杂志，2008，46(6)：431-433.
22 王毅，夏元升，韩鹏飞，等. 骨水泥振动器对提高骨水泥-骨界面结合强度的疲劳实验研究[J]. 中国矫形外科杂志，2008，16(16)：1259-1261.
23 Parratte S, Argenson JN, Flecher X, et al. Acetabular revision for aseptic loosening in total hip arthroplasty using cementless cup and impacted morselized allograft[J]. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot, 2007, 93(3):255-263.
24 Hoenders CS, Harmsen MC, van Luyn MJ. The local inflammatory environment and microorganisms in "aseptic" loosening of hip prostheses[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2008, 86(1):291-301.
25 于强. 人工髋关节置换术后假体无菌性松动的机械力学及生物学因素[J]. 中国临床康复，2006，10(21)：153-155.
26 Krause M, Breer S, Hahn M, et al. Cementation and interface analysis of early failure cases after hip-resurfacing arthroplasty[J]. Int Orthop, 2012, 36(7):1333-1340.
27 Albert C, Patil S, Frei H, et al. Cement penetration and primary stability of the femoral component after impaction allografting. A biomechanical study in the cadaveric femur[J]. J Bone Joint Surg Br, 2007, 89(7):962-970.
28 Kobayashi S, Takaoka K, Saito N, et al. Factors affecting aseptic failure of fixation after primary Charnley total hip arthroplasty. Multivariate survival analysis[J]. J Bone Joint Surg Am, 1997, 79(11):1618-1627.
29 Campbell P, Takamura K, Lundergan W, et al. Cement technique changes improved hip resurfacing longevity: implant retrieval findings[J]. Bull NYU Hosp Jt Dis, 2009, 67(2):146-153.
30 Bitsch RG, Jager S, Lurssen M, et al. The influence of cementing technique in hip resurfacing arthroplasty on the initial stability of the femoral component[J]. Int Orthop, 2011, 35(12):1759-1765.
31 Aspenberg P, van der Vis H. Migration, particles, and fluid pressure. A discussion of causes of prosthetic loosening[J]. Clin Onhop Relat Res, 1998, 352:75-80.
32 Schmalzried TP, Maloney WJ, Jasty M, et al. Autopsy studies of the bone-cement interface in well-fixed cemented total hip arthroplasties [J]. J Arthroplasty, 1993, 8(2):179-188.
33 张岚峰，葛世荣，刘洪涛. 人工股骨柄的力学研究现状[J]. 中国组织工程研究与临床康复，2011，15(30)：5623-5626.
34 姜海波，葛世荣. 骨水泥与置换髋关节的界面力学计算[J]. 机械工程材料，2008，32(1)：24-26.
35 Takagi M, Tamaki Y, Hasegawa H, et al. Toll-like receptors in the interface membrane around loosening total hip replacement implants[J]. J Biomed Mater Res A, 2007, 81(4):1017-1026.
36 Pajarinen J, Cenni E, Savarino L, et al. Profile of toll-like receptor-positive cells in septic and aseptic loosening of total hip arthroplasty implants[J]. J Biomed Mater Res A, 2010, 94(1):84-92.
37 Laquerriere P, Grandjean-Laquerriere A, Jallot E, et al. Importance of hydroxyapatite particles characteristics on cytokines production by human monocytes in vitro[J]. Biomaterials, 2003, 24(16):2739-2747.
38 Fuller K, Murphy C, Kirstein B, et al. TNFalpha potently activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL[J]. Endocrinology, 2002, 143(3):1108-1118.
39 卢宏章，朱天岳，柴卫兵. 人工关节无菌性松动界膜中的免疫反应[J]. 中华骨科杂志，2001，21(6)：371-374.
40 Ramage SC, Urban NH, Jiranek WA. Expression of RANKL in osteolytic membranes: association with fibroblastic cell markers[J]. J Bone Joint Surg Am, 2007, 89(4):841-848.

（收稿：2012-11-27；修回：2012-12-17）
（本文编辑：谷柯）

欢迎订阅 欢迎来稿 欢迎刊登广告