

# 人工髓核假体研究进展

万志萍 廖振华 陈昌盛 刘伟强

**摘要** 人工髓核置换术是一种微创治疗椎间盘退行性疾病的方法,是治疗椎间盘疾病以及重建椎间稳定的理想方法之一。合适的人工髓核假体是当前研究的热点和难点。该文归纳整理了人工髓核假体研究领域的文献,对人工髓核假体材料的特征、生物力学、生物相容性等方面的研究进展进行综述。

**关键词** 人工髓核置换;椎间盘退行性疾病;人工髓核假体;生物力学;生物相容性

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-7083.2017.05.003

椎间盘退行性疾病为常见病和多发病,主要治疗方式包括物理治疗和手术治疗。手术治疗的主要术式分为脊柱融合术和非融合术,脊柱非融合术可避免融合术引起的手术邻近节段继发性退变,并尽可能保留手术节段基本生理功能,因此得到越来越广泛的应用。脊柱非融合术主要包括人工椎间盘置换术和人工髓核置换术<sup>[1]</sup>,其中人工髓核置换术具有尽可能维持纤维环完整性、有效维持椎间盘高度、恢复脊柱基本运动功能、减少邻近节段发生退变的可能性等优势,更适用于椎间盘退变早中期的患者。目前人工髓核置换术处于发展期,一些学者在人工髓核假体方面开展了一系列相关研究,本文回顾了该领域的相关文献,对其研究进展进行综述。

## 1 人工髓核假体设计目的和原则

髓核是椎间盘的核心,四周由纤维环包围,夹在上、下软骨终板之间,呈凝胶状,主要由水(质量的70%~85%)、蛋白多糖(干质量的30%~50%)、胶原蛋白(干质量的20%)及其他小分子质量蛋白构成<sup>[2]</sup>。髓核的主要功能是吸收和传递外载荷,其含水量随椎间压力变化而变化<sup>[3]</sup>。人工髓核置换术的目的是置换无功能髓核,同时维持正常椎间盘高度,以恢复椎间盘的生理负荷和椎间运动能力,从而恢复髓核的生理功能。

作为植入人体的医疗器械,人工髓核假体的设

计必须严格遵循以下原则:①所用材料具有良好的生物相容性,无毒性,耐磨防腐,具有射线不透性以便于术中定位;②植入人体后有足够的机械强度以恢复椎间盘高度,能吸收传递轴向载荷,并进行多方向、多角度的屈伸运动<sup>[4]</sup>;③具有与正常髓核相同或相似的生理功能,即椎间盘承受载荷时,水从假体排出,椎间盘释放载荷时,假体从周围组织吸水;④形状结构与正常髓核相同。

## 2 人工髓核假体类型

人工髓核假体可分为两大类:预制型假体和可注射型假体。

### 2.1 预制型人工髓核假体

预制型人工髓核假体是目前研究最多、临床应用效果最好的假体类型<sup>[5]</sup>(下页表1)。它采用粘弹性材料制成,多呈楔形或矩形,植入人体前通过脱水来缩小体积,植入后吸水膨胀恢复假体形状。预制型人工髓核假体具有较好的生物力学特性,能够很好地维持椎间盘高度。

### 2.2 可注射型人工髓核假体

将2种或2种以上可塑性单体材料注入已切除髓核的椎间盘空腔内,注入物聚合后形成弹性体,该种假体即为可注射型人工髓核假体,其具有与正常髓核相似的生理特性<sup>[5]</sup>,并能最大程度地与髓核空间匹配,减小假体移位的危险性。下页表2为目前主要的可注射型人工髓核假体。

### 2.3 两种人工髓核假体优缺点

两种人工髓核假体各有优缺点。目前这两类假体多处于研究评测阶段,应用于临床较少。

预制型髓核假体优点是:①拥有良好的生物力学性能和机械强度,能有效恢复椎间盘高度并承受轴向载荷,可进行多方向屈伸运动;②生物相容性好,植入

基金项目:深圳市重大基础项目(JCYJ20151030160526024)、深圳市技术服务平台(SMJKPT20140417010001)

作者单位:518055, 清华大学深圳研究生院生物医学工程系(万志萍);100084 北京, 清华大学生物医学工程系(万志萍、刘伟强);518057, 深圳清华大学研究院生物医用材料及植入器械重点实验室(廖振华、陈昌盛、刘伟强)

通信作者:刘伟强 E-mail: weiqiliu@hotmail.com

人体后不会产生毒性反应;③假体材料耐磨防腐,射线不透性良好,术中定位准确;④在体外成形,不必考虑其聚合时间和聚合过程中放热问题。它的缺点主要表现为:①形状大小确定,难与髓核空间很好匹配,

造成局部应力集中,易导致假体移位或下沉,加速邻近节段退变<sup>[4]</sup>;②植入前需在纤维环上做较大切口,使纤维环完整性受到破坏;③多数假体缺乏正常髓核液体泵功能,不能与周围组织进行水分交换。

表 1 主要预制型人工髓核假体

名称	组成材料	特点	研究现状
PDN 假体	内核为聚丙烯腈-聚丙烯酰胺共聚物水凝胶,外层是聚乙烯纤维	易置入体内,吸水后膨胀可恢复假体形状和椎间高度,聚乙烯纤维外层可避免内核过度膨胀引起的终板骨折,无毒性反应,机械持久性好	已在临床应用,并取得一些效果,近年来手术成功率明显提高
Newcleus 假体 <sup>[5]</sup>	聚碳酸氨基甲酸酯弹性体	可在椎间盘内重新卷曲,呈层状螺旋排列,能承受一定压力,生物相容性好	已在动物模型上进行生物相容性测试,通过 5 000 多万个循环测试,无明显磨损
Aquarelle 假体 <sup>[6]</sup>	半脱水聚乙烯醇凝胶	含水量高,可根据椎间压力调整含水量,具有良好的生物相容性和生物力学性能 <sup>[7]</sup>	已在椎间盘切除的狒狒上进行生物相容性和生物力学性能测试
NeuDisc 假体 <sup>[4]</sup>	两种聚丙烯酰胺形成的聚合物	创伤小,可吸收自身质量 90% 的水分以恢复椎间高度、承受轴向载荷,无毒性反应	已在新西兰白兔椎旁肌进行生物相容性测试,但无生物力学测试结果
IPD 假体 <sup>[8]</sup>	镍钛形状记忆合金	具有足够的支撑强度、合适的形变量,能改变椎间盘负荷分布	已在动物模型上进行模量椎间盘假体置换

表 2 主要可注射型人工髓核假体

名称	组成材料	特点	研究现状
DASCOR 假体	亚甲基-二苯基二异氰酸酯和聚氨酯	塑形性好,与髓核摘除后空隙契合度高,聚合过程热量释放小,具有良好的柔韧性和机械强度 <sup>[9]</sup>	欧洲已进行临床试验
BioDisc 假体 <sup>[10]</sup>	牛血清蛋白溶液和戊二醛溶液	2 min 成型,达到最大强度,多聚合过程无明显放热反应	临床实验阶段
NuCore 假体 <sup>[4]</sup>	丝纤蛋白和弹性蛋白组成的重组蛋白共聚物	蛋白质含量、含水量、酸碱度、弹性模量与正常髓核相似,聚合过程温度升高不明显,手术时间短,无毒性反应,生物相容性好	早期临床研究结果理想,现对其进行一系列临床评估 <sup>[11]</sup>
IDN 假体 <sup>[4]</sup>	丝-弹性蛋白复合多聚体	聚合只需几分钟,无明显放热反应,可恢复椎间盘高度,可减少终板磨损,假体突出概率小	尚无临床试验研究报道
SINUXANR 假体 <sup>[10]</sup>	多聚甲基硅氧烷	无细胞毒性反应,稳定聚合后无移位倾向	已进行临床试验,并对其进行术后评估

可注射型髓核假体的优点是:①可完全填充髓核摘除后空腔,最大程度地与纤维环、上下软骨终板相匹配,应力分配均匀,可减少终板损伤可能性以及避免假体移位或下沉等问题;②尽可能地保留了纤维环完整性,微创,患者术后康复快;③具有与正常髓核相同或相似的生理功能,可根据椎间压力自动调节含水量,可吸收载荷冲击振荡;④可在假体中加入促髓核再生物质或蛋白酶抑制物以延缓降解<sup>[4]</sup>。它的缺点在于:①单体在体内聚合时间难以控制,聚合过程放热易损伤周围组织和神经;②单体注入过程中可能会从破裂的纤维环缝隙中泄漏;③某些单体共聚形成的聚合物或聚合过程中添加的交联剂可能引起人体毒性反应;④多数聚合物的刚度和强度不够,其恢复椎间高度能力有限。

3 人工髓核假体生物力学分析

生物力学性能是评价人工髓核假体的重要指标之一,近年来该方面研究不断增加。

1996 年,有研究首次证实水凝胶髓核假体具有与正常髓核相似的液态静力学特性,即假体可随椎间压力变化自动调节含水量<sup>[12]</sup>。Norton 等对 PDN 假体施加 200~800 N 载荷,进行 5 000 万次循环撞击疲劳实验,证实 PDN 假体具有良好的机械性能,随后将 PDN 假体植入人尸体标本进行生物力学实验,发现其能吸收负载,有效恢复椎间盘高度,维持脊柱稳定性。Detiger 等<sup>[13]</sup>将一种新型人工髓核假体植入山羊椎间盘内进行生物力学性能测试,发现其能恢复部分椎间盘承载能力。Smolders 等<sup>[14]</sup>选取健康雌性犬进行试验,实施腰椎髓核摘除术后,将

新型人工髓核假体植入其中,测量假体在屈伸运动、横向弯曲、轴向旋转运动时的角位移,任何一个方向角位移显著降低说明该节段不稳定;将人工髓核假体植入组与正常髓核组、髓核摘除组的角位移变化对比分析,发现假体植入组角位移下降明显小于髓核摘除组,与正常髓核组则无明显差异,说明人工髓核假体可恢复髓核摘除椎间盘的性能。Reitmaier等<sup>[15]</sup>对30只羊进行体内和体外实验,体外实验时模拟正常生理环境和载荷条件,向髓核摘除的羊腰椎标本中植入水凝胶人工髓核假体,并进行轴向压缩测试,结果表明该假体可模拟正常髓核的生物力学性能,但是恢复椎间高度能力有限。

国内对人工髓核假体的研究起步较晚,但发展很快。王文军等<sup>[16]</sup>选取新鲜成人颈椎尸体标本,将其分为正常颈椎节段组、髓核摘除组、人工髓核假体植入组和椎间融合组,测试各组在前屈、后伸、左右侧弯和旋转运动时角位移的变化,即运动范围(ROM)、中性区(NZ)和弹性区(EZ)3个参数,结果发现髓核摘除组与正常颈椎节段组ROM变化存在显著性差异( $P < 0.01$ ),这可能是由于髓核摘除后各方面运动稳定性下降所致,而人工髓核假体植入组各运动方向的ROM下降较髓核摘除组明显减小,与正常颈椎组无明显差异,说明人工髓核假体置换术可恢复脊柱节段稳定性;影像学资料显示,髓核摘除组椎间高度明显下降,在承受轴向载荷时椎间隙明显变窄,且颈椎生理曲线出现反折现象,而人工髓核假体植入组的椎间高度与正常颈椎组无明显差异,颈椎正常生理曲线得以保持,说明人工髓核假体植入能较好地恢复椎间盘高度和生物力学稳定性。张嘉利等<sup>[17]</sup>利用聚乙烯醇水凝胶制备了新型可盘旋型人工髓核假体,并植入新鲜成人腰椎标本的L<sub>4~5</sub>节段中,使用电子万能材料试验机对其进行单轴向压缩测试实验和蠕变测试实验,发现该假体的生物力学性能与正常髓核非常接近,其承受低应力时可恢复脊柱柔韧性,承受高应力时可有效维持椎间高度,为脊柱稳定性提供保障。

## 4 人工髓核假体存在问题及假体新材料探索

### 4.1 存在问题及解决方法探索

人工髓核假体为椎间盘退行性疾病的治疗带来了更多选择,它不仅可重建椎间高度,恢复脊柱运动稳定性,还能最大程度地保留椎间盘的完整性。临床研究<sup>[18]</sup>表明,人工髓核假体的短期疗效比较好。但人工髓核假体还存在一些亟待解决的问题:①多数预制型人工髓核假体弹性模量过高,植入椎间盘

可能造成软骨终板损伤及假体下沉;②植入的假体可能移位或被挤出<sup>[5]</sup>;③椎间高度难以长期维持;④术后假体植入节段的脊柱活动度减少,各方向运动受限;⑤假体可能与体内物质相互作用,发生毒性反应;⑥耐磨防腐性能不够好,使用寿命不长。

人工髓核假体置换术的主要并发症为纤维环受损易导致假体移位突出、软骨终板磨损造成假体下沉等。病例统计分析显示,人工髓核假体置换术后,由于假体移位突出而再手术的患者约占10%<sup>[19]</sup>。为减少这些并发症,学者们进行了进一步的探索,包括研制假体新材料、设计假体新结构、改进手术方法等。Branth等对接受人工髓核假体置换的患者进行为期1年的随访,发现采用后侧入路的14例患者50%出现假体移位,而采用前外侧入路的9例患者则未出现假体移位,表明改变手术入路可在一定程度上减少假体移位发生率。此外,改变假体摆放位置、对纤维环切口缝合修复也可减少假体突出发生率。

### 4.2 更合适的人工髓核假体材料

为了解决人工髓核置换术带来的问题,学者们对更合适的人工髓核假体材料进行了探索。水凝胶是制备人工髓核假体的理想材料,它是一种三维水化聚合物,可以模拟正常髓核的机械特性和生理特性,提供最直接的负载支持,并促进水合作用<sup>[6]</sup>。近年来,关于水凝胶材料的研究很多。

髓核具有提供椎间盘吸收载荷冲击和振荡的能力,透明质酸是髓核细胞外基质的重要组成部分<sup>[20]</sup>。Zhou等<sup>[21]</sup>将二硫化物交联的透明质酸水凝胶注入猪腰椎间盘切除模型进行生物力学性能测试,证实水凝胶可重建椎间盘抗冲击能力,其具有与正常髓核相同或相似的弹性和生物力学性能。Borges等<sup>[22]</sup>用三甲基丙烯酸酯、乙烯基吡咯烷酮和纳米纤化纤维素制成复合水凝胶,该水凝胶具备均匀的受力结构,可以很好地吸收和传递载荷,并具有与正常髓核相似的多孔渗水膨胀及压缩特性,能够很好地模拟正常髓核液态静力学特性。还有学者<sup>[23]</sup>根据生理髓核组织特性研制出二甲基丙烯酸纳米纤维素光聚合水凝胶,并将其植入到切除髓核的牛椎间盘模型中,结合影像学资料观察椎间高度变化,结果显示该种水凝胶能够恢复椎间高度,在承受50万次载荷循环后仍能维持椎间高度。目前以水凝胶为材料制备的人工髓核假体仍有待进行全面验证。

## 5 结语

由于生理髓核结构和功能的复杂性,目前还没

有研制出完全代替生理髓核的假体,大多数人工髓核假体仍处于研究和早期临床试验阶段,已经应用于临床的髓核假体也缺乏长期随访观察,但无可否认它们在治疗椎间盘源性疾病方面卓有成效。髓核假体尚未得以广泛应用于临床的原因之一是假体植入可能会产生不同的并发症。因此,如何减少和防止假体移位或下沉是未来髓核假体研究的重要方向之一。受伦理、实验方法的限制,目前人工髓核假体的生物相容性测试、生物力学性能测试主要在动物和尸体上进行,存在一定的局限性,因此需要找到合适的仿生脊柱模型。人工髓核置换术作为常规手术的补充和改进,是一种极具潜力的治疗手段。虽然目前尚处于试验阶段,但在不久的将来,随着最新科学技术如基因工程、组织工程的高速发展,将会具有更好的应用前景。

### 参考文献

- [1] Baliga S, Treon K, Craig NJ. Low back pain: current surgical approaches[J]. *Asian Spine J*, 2015, 9(4):645-657.
- [2] Shapiro IM, Risbud MV. The intervertebral disc[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2016:14-27.
- [3] Li Z, Lang G, Chen X, et al. Polyurethane scaffold with in situ swelling capacity for nucleus pulposus replacement[J]. *Biomaterials*, 2016, 84:196-209.
- [4] 李海侠,邹德威,陆明. 人工髓核假体的研究进展及其发展方向[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(13):2429-2433.
- [5] 高玲娣,姜彤,黄菊英. 人工髓核假体材料的研究进展[J]. *中国医疗设备*, 2013, 28(11):67-69.
- [6] Binetti VR, Fussell GW, Lowman AM. Evaluation of two chemical crosslinking methods of poly (vinyl alcohol) hydrogels for injectable nucleus pulposus replacement[J]. *J Appl Polym Sci*, 2014, 131(19):1-8.
- [7] Shi Y, Xiong D, Liu Y, et al. Swelling, mechanical and friction properties of PVA/PVP hydrogels after swelling in osmotic pressure solution[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 65(1):172-180.
- [8] La Barbera L, Villa T. ISO 12189 standard for the preclinical evaluation of posterior spinal stabilization devices—I: assembly procedure and validation[J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2016, 230(2):122-133.
- [9] Showalter BL, Elliott DM, Chen W, et al. Evaluation of an in situ gelable and injectable hydrogel treatment to preserve human disc mechanical function undergoing physiologic cyclic loading followed by hydrated recovery[J]. *J Biomech Eng*, 2015, 137(8):081008.
- [10] Lewis G. Nucleus pulposus replacement and regeneration/repair technologies: present status and future prospects[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2012, 100(6):1702-1720.
- [11] Moriguchi Y, Alimi M, Khair T, et al. Biological treatment approaches for degenerative disk disease: a literature review of in vivo animal and clinical data[J]. *Global Spine J*, 2016, 6(5):497-518.
- [12] Bao QB, Higham PA. Hydrogel Intervertebral Disc Nucleus; US. 5976186 [P/OL]. 1999-11-02 [2017-03-01]. <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser? Sect1= PTO1&Sect2= HITOFF&d= PALL&p= 1&u= % 2Fnethtml% 2FPTO% 2Fsrchnum. htm&r= 1&f= G&l= 50&s1= 5976186. PN. &OS= PN/5976186&RS= PN/5976186>.
- [13] Detiger S, de Bakker JY, Emanuel KS, et al. Translational challenges for the development of a novel nucleus pulposus substitute: experimental results from biomechanical and in vivo studies[J]. *J Biomater Appl*, 2016, 30(7):983-994.
- [14] Smolders LA, Bergknut N, Kingma I, et al. Biomechanical evaluation of a novel nucleus pulposus prosthesis in canine cadaveric spines[J]. *Vet J*, 2012, 192(2):199-205.
- [15] Reitmaier S, Wolfram U, Ignatius A, et al. Hydrogels for nucleus replacement—facing the biomechanical challenge[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2012, 14:67-77.
- [16] 王文军,周江南,梁秋发,等. 颈椎椎间盘人工髓核置换术的生物力学评价[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2002, 20(5):383-385.
- [17] 张嘉利,马远征,朱微,等. 新型可盘旋型人工髓核假体的弹性与黏弹性能测试[J]. *中国骨与关节外科*, 2013, 6(2):177-181.
- [18] Mercuri JJ, Patnaik S, Dion G, et al. Regenerative potential of decellularized porcine nucleus pulposus hydrogel scaffolds: stem cell differentiation, matrix remodeling, and biocompatibility studies[J]. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19(7/8):952-966.
- [19] Klara PM, Ray CD. Artificial nucleus replacement: clinical experience[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2002, 27(12):1374-1377.
- [20] Reitmaier S, Kreja L, Gruchenberg K, et al. In vivo biofunctional evaluation of hydrogels for disc regeneration[J]. *Eur Spine J*, 2014, 23(1):19-26.
- [21] Zhou Z, Gao M, Wei F, et al. Shock absorbing function study on denucleated intervertebral disc with or without hydrogel injection through static and dynamic biomechanical tests in vitro[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:461724.
- [22] Borges AC, Eyholzer C, Duc F, et al. Nanofibrillated cellulose composite hydrogel for the replacement of the nucleus pulposus[J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(9):3412-3421.
- [23] Schmocker A, Khoushabi A, Frauchiger DA, et al. A photopolymerized composite hydrogel and surgical implanting tool for a nucleus pulposus replacement[J]. *Biomaterials*, 2016, 88:110-119.

(收稿:2017-03-03;修回:2017-07-20)

(本文编辑:杨晓娟)