

磨损颗粒引发假体周围骨溶解的机制及药物治疗进展

张波 郭艾

摘要：目的 对磨损颗粒引发假体周围骨溶解的机制及药物治疗进展进行了综述介绍。方法 对国外近期相关文献进行综述。结果及结论 人工关节置换是治疗晚期骨关节炎及老年股骨颈骨折的有效方法，能达到解除关节疼痛、重建活动功能及提高生活质量的目的。人工关节无菌性松动是影响人工关节使用寿命和远期疗效的最重要的并发症。磨损颗粒诱发假体周围组织细胞产生一系列生物学反应是导致假体周围骨溶解及假体无菌性松动的重要因素。磨损颗粒刺激假体周围的巨噬细胞、成骨细胞、成纤维细胞等产生多种细胞因子，形成破骨细胞性骨吸收，同时影响成骨细胞的分化及功能，抑制骨形成。药物在预防和治疗磨损颗粒引起的人工关节松动方面能起到积极的作用。

关键词：磨损颗粒；人工关节；无菌性松动；药物治疗

Advancement of the mechanisms of osteolysis surrounding the prosthesis induced by wear particles and drug treatment ZHANG Bo , GUO Ai . *Orthopedics of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences ,Beijing 100050 , China*

Abstract : Prosthetic replacement is the effective way to treat osteoarthritis of advanced stage and fracture of femoral bone neck in elders ,which can get rid of arthral pain and rebuild the function of activity to boost life quality . Aseptic loosening is the most common complication of affecting the service life and prospective efficacy of artificial joints . Wear particles induced-biological reaction in histiocyte surrounding the prosthesis is an important factor of osteolysis and aseptic loosening after prosthetic replacement . Wear particles stimulate macrophage , osteoblast and fibroblast to generate several cytokines ,which lead to bone resorption by osteoblasts and influence differentiation and function of osteoblast to restrain bone formation . Many drugs can have a positive effect on prosthetic aseptic loosening by wear particles .

Key words : Wear particles ; Prosthesis ; Aseptic loosening ; Drug treatment

人工关节置换是治疗晚期骨关节炎及老年股骨颈骨折的有效方法，能达到解除关节疼痛、重建活动功能及提高生活质量的目的。人工关节无菌性松动是影响人工关节使用寿命和远期疗效的最重要的并发症。磨损颗粒诱发假体周围组织细胞产生一系列生物学反应是导致假体周围骨溶解及假体无菌性松动的重要因素^[1]。磨损颗粒刺激假体周围的巨噬细胞、成骨细胞、成纤维细胞等产生多种细胞因子，形成破骨细胞性骨吸收，同时影响成骨细胞的分化及功能，抑制骨形成。药物在预防和治疗磨损颗粒引起的人工关节松动方面能起到积极的作用。

1 磨损颗粒的产生、种类、性质与假体周围骨溶解

磨损颗粒主要由金属和高分子聚乙烯颗粒（UHMPE）关节面之间的磨损产生，也可由人工关节各部件结合间以及金属与骨水泥或骨界面之间的摩擦产生。关节摩擦和微动，必然会产生微粒，而微粒的产生又会在假体周围产生异物反应，激活细胞因子，加剧微动和关节摩擦，二者相互促进，最终导致假体松动。人工关节无菌性松动的发生与磨损颗粒的组成、数量、大小及颗粒理化性质有着密切关系。Stefan Landgraeber 等^[2]在体外研究实验中表明，全髋关节置换术后产生的磨损颗粒，能引发细胞界膜 p53 和 BAK 的过度表达，导致假体周围细胞损伤及死亡，并且证明聚乙烯颗粒比金属颗粒具有更强的

引起假体周围细胞损伤及破坏并最终导致骨溶解、假体无菌性松动的作用。Kobayashi 等^[3]对聚乙烯颗粒与骨溶解关系的研究发现,骨溶解与颗粒数量高度相关,只有当每克界膜组织中颗粒数量超过 1×10^{10} 时才会发生骨溶解。戴尅戎等^[4]对假体周围骨溶解组织中磨损颗粒的提取与分析研究表明:磨损颗粒的大小变化较大,直径在 $10 \mu\text{m}$ 以下的磨损颗粒可被吞噬细胞吞噬,产生溶骨性介质;而直径大于 $10 \mu\text{m}$ 的颗粒则不能被吞噬细胞吞噬,只能被多核异物巨噬细胞包裹,但是在两种情况下巨噬细胞均可被不同程度地激活,引起生物学反应而释放细胞因子,只是后者产生的炎性介质明显少于前者。EfrakY-K 等^[5]将直径为 $0.5 \mu\text{m}$ 和 $1.5 \mu\text{m}$ 的氧化铝陶瓷磨损颗粒分别和人类单核细胞共培养,结果 $0.5 \mu\text{m}$ 直径颗粒组的炎症因子含量均高于 $1.5 \mu\text{m}$ 直径颗粒组,提示磨损颗粒的大小是影响细胞因子产生的因素之一。

2 磨损颗粒引起假体周围骨溶解的机制

2.1 磨损颗粒对巨噬细胞及炎症介质的影响

巨噬细胞是产生各种细胞因子的最早且最主要的细胞部分,磨损颗粒可诱导巨噬细胞等产生多种炎症介质,诱导破骨细胞形成,并刺激巨噬细胞和破骨细胞引起邻近骨质吸收、骨重建紊乱。巨噬细胞激活首先释放 TNF- α , 然后刺激成骨细胞释放巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IL-6、前列腺素(PG) E_2 、骨保护素配体(OPGL)等其他因子,这些因子的趋化及促分化作用进一步引起巨噬细胞、破骨细胞、成纤维细胞的增殖和分化,合成并分泌更多的细胞因子及各种蛋白酶^[6]。IL-1、IL-6、TNF- α 、PGE $_2$ 被认为是引起细胞因子级联反应、刺激多种细胞增殖、诱导破骨细胞形成、刺激巨噬细胞和破骨细胞吸收邻近骨质并引起邻近骨质吸收、骨重建紊乱的最为重要的因子。

2.2 磨损颗粒对成骨细胞的影响

磨损颗粒可抑制假体周围成骨细胞的功能,使其增殖能力减弱,引起邻近骨形成减少。成骨细胞在假体周围炎症介质作用下分泌一些可溶性因子,与巨噬细胞释放的炎症介质共同调节着假体周围骨质溶解及假体松动的形成过程。将磨损颗粒与成骨样细胞共培养^[7]发现 UHMWPE 颗粒可抑制成骨细胞的增殖和分化,减少骨基质的合成,并且可以明显减少与成骨相关的碱性磷酸酶、骨钙素、骨连接素的表达。由于成骨细胞具有很强的锚定依赖性,成骨

细胞直接暴露于磨损颗粒时,其黏附到骨基质上的能力下降,合成基质的转录与翻译能力也随之下降,新骨的形成因而受抑制。

2.3 磨损颗粒对 RANKL/RANK/OPG 系统的影响

OPG/RANKL/RANK 系统是近年来发现的在破骨细胞分化过程中的一个重要信号传导通路。成骨细胞及骨髓基质细胞在生理状态下表达一定量的核因子- κB 受体活化因子配体(RANKL),与破骨细胞前体细胞或破骨细胞表面上的核因子- κB 受体活化因子(RANK)结合后,促进破骨细胞的分化和激活,并抑制破骨细胞的凋亡。成骨细胞及骨髓基质细胞同时又分泌表达骨保护素(OPG),与 RANKL 竞争性结合,阻止 RANKL 与 RANK 之间的结合,防止骨的过度吸收。因此 RANKL/OPG 比例的平衡是维持局部骨代谢平衡的关键。在松动关节假体周围的界膜内 RANKL/RANK 的含量明显高于骨性关节炎(OA)滑膜内的含量,而 OPG 的含量差异无显著性,表明在松动假体周围组织内,RANKL/RANK/OPG 系统的表达呈失衡状态^[8],导致局部骨代谢不平衡和骨溶解。

OPG/RANKL/RANK 系统是假体周围界膜细胞以及界膜周围细胞产生的许多骨溶解刺激因子作用的直接靶目标。有学者认为,假体周围界膜中的细胞在磨损颗粒作用下产生的各种骨溶解因子,最终通过影响 OPG/RANKL/RANK 系统 OPG/RANKL 的表达量,来实现增强破骨细胞的分化与活化,最终导致假体周围骨溶解。Sherbrooke 等^[9]研究发现多发骨髓瘤中发生的过度骨吸收是由破骨细胞刺激因子产生,这些因子通过共同的终末通路-OPG/RANKL/RANK 系统发挥作用。骨髓瘤患者骨髓基质细胞 RANKL 的表达量增加,同时伴随着 OPG 的表达下降,RANKL/OPG 比率的失衡在骨髓瘤的骨吸收中起到决定性的作用。但是,Sabokbar 等^[10]研究认为:M-CSF, TNF- α 的存在足够诱发关节置换术后巨噬细胞向破骨细胞的分化,TNF- α 与 IL-1 α 协同地刺激骨的腔隙性吸收。这个过程与 RANK/RANKL 信号通路是相互独立的。骨溶解刺激因子与 OPG/RANKL/RANK 系统的关系尚不完全清楚,有待进一步研究。

3 药物预防和治疗磨损颗粒引起的假体周围骨溶解或骨破坏的进展

3.1 抑制炎症介质

骨保护素(OPG)与 OPGL 结合后可阻断 OPGL

与 RANK 的结合,使之不能激活前体细胞分化为成熟的破骨细胞,从而抑制骨溶解。von-Knoch 等^[11]在鼠颅骨溶解实验模型中,发现外源性 OPG 能显著抑制破骨细胞,能有效预防 UHMWPE 诱导的骨溶解,有力的证明 OPG/RANKL/RANK 系统在磨损颗粒诱导的骨溶解机制中的重要意义。外源性 OPG 可能为人工关节置换术后磨损颗粒介导的假体周围骨溶解提供了有效的治疗方式。Yang 等^[12]的实验也证实逆转录病毒介导的人白介素(h-IL)-1 受体拮抗剂基因转染后,可明显降低鼠 IL-1 β 、M-CSF 及 RANK 的水平,可有效预防超高分子聚乙烯颗粒诱导的骨溶解。Kazuhiro 等^[13]研究证明:RANK 和 TNF 受体(TNFR)的配基激活促进破骨细胞的分化,模拟 TNF 受体上关键的配基接触点的环肽(WP 9 QY)能抑制 TNF- α 诱导的与 RANKL 结合的活性,防止 RANKL 诱导骨吸收和破骨细胞增殖。

3.2 抑制破骨细胞性骨吸收

阿仑膦酸钠属于含氮双膦酸盐,作为一种骨吸收抑制剂,不仅可进入破骨细胞直接抑制破骨细胞内的信号传导,干扰其骨吸收作用,而且可通过调节成骨细胞分泌各种细胞因子间接地抑制破骨细胞的骨吸收功能,从而在预防磨损颗粒诱导的假体周围骨溶解中发挥作用。

Shanbhag AS^[14]以狗为实验模型,作人工股骨头置换术,加入了磨屑并给予阿仑膦酸钠治疗,其对照实验研究表明,磨损颗粒促进植入假体周围的溶骨反应,而阿仑膦酸钠能够明显抑制磨损颗粒引起的骨溶解及骨破坏。Astrand 等^[15]对双膦酸盐减少微动所致的骨溶解的大鼠模型中证明低、中剂量的二膦酸盐不能抑制不稳定表面的骨吸收,只有高剂量的阿仑膦酸盐才能增加骨-金属接触端的骨量。所以,双膦酸盐需较高剂量才具抑制骨溶解的效果。Pan 等^[16]研究结果显示,佐来磷酸不仅可增加 OPG 的基因表达,且可减少 OPGL 的基因表达,同样使 OPGL/OPG 比率明显下降。

3.3 p53、细胞程序性死亡与假体周围骨溶解

p53 基因是一个备受关注和深入研究的肿瘤抑制基因,是重要的细胞周期与细胞凋亡的调控基因之一,通过诱导细胞发生 G₁ 期阻滞、修复损伤 DNA 和诱导细胞凋亡来抑制肿瘤细胞增殖。Petit 等^[17]在鼠巨噬细胞与颗粒共培养的研究表明:UHMWPE 颗粒诱导 TNF- α 释放的作用明显强于 Al₂O₃ 的作用,以 PARP (poly(ADP-ribose)polymerase) caspase-3 和 DNA fragmentation 等反映细胞程序性死亡的指

标,发现 Al₂O₃ 诱导巨噬细胞程序性死亡的作用强于 UHMWPE,这个现象可能解释了 Al₂O₃ 诱导巨噬细胞 TNF- α 的低释放,也解释了陶瓷-陶瓷假体、金属-聚乙烯假体引起的不同的骨溶解模式。Wang 等^[18]在活体外实验研究表明:cpTi (commercially pure titanium) 颗粒、ZrO₂ (zirconium oxide) 颗粒与 hMSCs 共培养,通过诱导细胞程序性死亡,产生细胞毒性,导致肿瘤抑制蛋白 p53、p73 表达水平的增加,这个作用的大小取决于颗粒的成分、剂量和培养时间。另外,暴露于 cpTi 的条件培养基能够间接地对 hMSCs 产生细胞毒性,诱导细胞程序性死亡。这些结果表明关节矫形外科产生的磨损颗粒能通过直接和间接地诱导细胞程序性死亡,导致 hMSCs 的活性降低。因此可以推测在活体内,植入物周围的磨损颗粒往往会减少活性前体骨细胞的数量,可能会导致假体周围骨质量的降低和内植入物的松动。细胞程序性死亡可能是巨噬细胞活性降低的主要内在机制和期望的治疗终末点,也为治疗和预防假体周围骨溶解提供新的思路和可能。

【参 考 文 献】

- [1] Sabokbar A, Kudo O, Athanasou NA. Two distinct cellular mechanism of osteoclast formation and bone resorption in periprosthetic osteolysis. J Orthop 2003, 21: 73-80.
- [2] Stefan L, Martin T, Christian W, et al. Over-expression of p53/BAK in aseptic loosening after total hip replacement. Biomaterial 2006, 27: 3010-3020.
- [3] Kobayashi A, Freeman MA, Bonfield W, et al. Allen Number of Polyethylene particles and osteolysis in total joint replacements. J Bone Joint Surg, 1997, 79: 844-848.
- [4] Yan MN, Dai KR, Jia QW, et al. The abstraction and analysis of wear particles in osteolysis tissue surrounding the prosthesis. Journal of Clinical Orthopaedics, 2005, 41(1): 70-73. (In Chinese)
- [5] Efrat YK, Peter K, Monhamed NR, et al. Comparison of the response of primary human blood monocytes and the U937 human monocytic cell line to two different sizes of alumina ceramic particles. J Orthop, 2004, 22: 832.
- [6] Li TF, XU JW, Santavirta S, et al. Expression of vitronectin and its integrin loosening of total hip replacement. J Rheumatol, 2000, 27: 727-734.
- [7] Zreiqat H, Crotti TN, Howlett CR, et al. Prosthetic particles modify the expression of bone-related protein by human osteoblastic cells *in vitro*. Biomaterials 2003, 24: 337-346.
- [8] Crotti TN, Smith MD, Findlay DM, et al. Factors regulating osteoclast formation in human tissues adjacent to peri-implant bone loss: expression of receptor activator NF κ B, RANK ligand and osteoprotegerin. Biomaterials, 2004, 25: 565-573.
- [9] Sherbrooke PQ, Le KB. The High Rate of Bone Resorption in

- Multiple Myeloma is due to RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B) and RANK Ligand Expression. Leukemia & Lymphoma , 2004 ,6 :1111-1118.
- [10] Sabokbar A , Kudo O , Athanasou NA. Two distinct cellular mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in periprosthetic osteolysis. J Orthop , 2003 ,1 :73-80.
- [11] Von-Knoch F , Heckelei A , Wedemeyer C , et al. Suppression of polyethylene particle-induced osteolysis by exogenous osteoprotegerin (OPG). J Biomed Mater , 2005 ,2 :288-294.
- [12] Yang SY , Wu B , Mayton L , et al. Protective effects of IL-1Ra or vIL-10 gene transfer on a murine model of wear debris-induced osteolysis. Gene Ther 2004 ,11 :483-491.
- [13] Kazuhiro A , Hiroaki S , Cecile I , et al. A TNF receptor loop peptide mimic blocks RANK ligand-induced signaling , bone resorption , and bone loss. J Clin In 2006 ,116 :1525-1534.
- [14] Shanbhag AS , Hasselman CT , Rubash HE , et al. Inhibition of wear debris mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty model. Clin Orthop , 1997 ,344 :33-39.
- [15] Astrand J , Aspenberg P. Reduction of instability-induced bone resorption using bisphosphonates : high doses are needed in rats. Acta-Orthop-Scand , 2002 ,73 :24-30.
- [16] Pan B , Farrugia AN , To LB , et al. The nitrogen-containing bisphosphonate , zoledronic acid , influences RANKL expression in human osteoblast-like cells by activating TNF- α converting enzyme (TACE). J Bone Miner Res 2004 ,19 :147-154.
- [17] Petit A , Catelas I , Antoniou J , et al. Differential apoptotic response of J774 macrophages to alumina and ultra-high-molecular-weight polyethylene particles. J Orthop 2002 ,1 :9-15.
- [18] Wang ML , Tuli R , Manner PA , et al. Direct and indirect induction of apoptosis in human mesenchymal stem cells in response to titanium particles. J Orthop 2003 ,4 :697-707.

(收稿日期 : 2006-12-27)