

综述

生物型 cage 在脊柱融合中应用的研究进展

郭洪刚, 马信龙

(天津医科大学总医院骨科 300052 天津市)

中图分类号: R318.08, R687.3

文献标识码: A

文章编号: 1004-406X(2008)-05-0392-03

由创伤、发育畸形、退行性疾病及骨肿瘤等引发的脊柱疾患需通过脊柱融合术来解决, 仅在美国每年实施脊柱融合术就超过 20 万例。脊柱融合的实质并非再造原始解剖结构, 而是干扰病变解剖结构, 产生理想的力学排列^[1]。随着对脊柱融合的细胞与分子生物学方面的了解, 组织工程学为主的治疗策略为提高脊柱融合率带来了新的挑战与希望。现将生物型 cage 及其在脊柱融合应用中的研究进展综述如下。

1 生物型 cage 的概念

椎间自体骨移植被视为脊柱融合的金标准。然而, 常伴随供骨区并发症的高发生率。自 Bagby^[2]研发腰椎椎间 cage 作为脊柱融合的替代物以来, 应用 cage 的脊柱融合已证实其临床有效性。椎间 cage 克服了自体移植骨的缺陷。目前, 临床应用的有金属与多聚碳纤维两类 cage。前者为常见类型, 多由钛合金制成, 可设计成圆柱状、垂直环状、新月状等多种形状。尽管短期疗效显著, 但远期存在应力遮挡、内置物下沉、移位、脱出, 影像伪影(CT 或 MRI 扫描)等弊端, 常由于金属的弹性模量超出椎体骨质的弹性模量所致^[3]。碳纤维类 cage 具有透射线性、接近于骨质的弹性模量、防止应力遮挡等特性^[4,5]。最近, 有学者通过汽相沉积法在碳纤维材料表面用钽涂层, 影像学与生物力学评估显示其具有良好的抗压强度、抗疲劳特性^[6]。但远期易产生磨损颗粒及 cage 崩解, 干扰融合效应^[7]。这两类 cage 无法被人体吸收, 远期可能不利于人体健康。

为避免这些缺陷, 就诞生了生物型 cage。其概念最早由 Janssen^[8]提出, 它具有金属型 cage 不具备的优势: 第一, 由于没有伪影, 能获得理想的影像学评估; 第二, 可在生物环境中降解, 降解产物能参与正常细胞或生化代谢过程; 第三, 独特的生物力学特性能提高融合率, 从某种程度上减少了内置物移位、局部下沉、脱出等风险。

2 生物型 cage 的分类

2.1 异体骨 cage

异体骨椎间 cage 常采自于尸体骨, 现已作为矫形外

科及神经外科最常用的 cage 之一, 制备技术已使其能大规模生产成为医用商品(例如美国再生技术公司的 Biocleanse 产品)。它分为不同的形状与外观, 具备不同的生物学特性。Janssen^[8]发现采制股骨环状的异体骨椎间 cage 内置物功能等同于金属椎间 cage。但其本身缺乏成骨细胞, 无法在所需时间内提供细胞生长的理想环境, 因此, 其应用受到了限制。

2.2 脱钙骨基质(DBM)cage

DBM 仅含部分骨形态发生蛋白(BMP), BMP 在骨再生中发挥着重要作用, DBM 通常具备诱导成骨活性, 但缺乏有效的生物力学支撑特性, 常被移植到非负重部位。

2.3 聚合物 cage

聚合物 cage 的生物学行为是稳定融合部位, 获得骨再生的前提下完成吸收, 这类 cage 能模仿金属 cage 的生物力学特性。Van Dijk 等^[9]证实了聚 L 乳酸 cage 具备金属类 cage 的相似效应。然而, Krijnen 等^[10]发现移植于 L3/4 椎间的聚左旋消旋乳酸融合器(PLDLLA cage)在 3~6 个月出现崩解、变形及低融合率。cage 崩解与高负荷情况下使聚合物 cage 的降解加速有关, 其降解速度取决于局部力学负载程度外, 还与其他因素有关, 例如内在结构、加工技术、孔隙比率, 分子量, cage 的形状或移植部位等。聚合物 cage 必须是无毒、生物相容性良好的材料, 应有控制良好的降解速率, 这点对于其作为生物型 cage 尤其有利, 因为延缓降解过程会延长 cage 的力学强度, 并能维持骨-融合器的稳定界面。

2.4 陶瓷 cage

陶瓷类 cage 为羟基磷灰石(HA)、磷酸钙(Calcium Phosphate, CP)或两者与聚合物混合而成的聚乳酸羟基磷灰石 cage, 聚合物磷酸钙 cage^[11]。主要优点为无毒性、易于消毒及塑形。但力学特性欠佳, 常与其他坚硬内固定物联合应用。这类材料的降解特性常存在差异, Xie 等^[12]发现 β -磷酸三钙(β -TCP)在椎间的降解情况优于 HA, 这说明 β -TCP 可能更容易被新骨替代。

3 生物型 cage 的生物学特征及其设计

骨内生长与骨整合需要组织调控良好的多孔状结构及力学传导信号, 所以, 理想的生物型 cage 应具备以下特征: ①提供细胞生长的良好界面, 易于细胞锚着、迁移扩增; ②具备多孔性, 为生长因子提供释放载体; ③接近宿主

第一作者简介: 男(1969-), 主治医师, 医学博士, 研究方向: 脊柱外科与组织工程学

电话: (022)60363937 E-mail: honggangguo2000@yahoo.com.cn

骨的生物力学特性、承载适当生物力学负荷,例如,人小梁骨的弹性模量为 50MPa,其抗压强度为 5MPa,这样能限制因内置物应力遮挡所致的骨量丢失;④降解速度及程度与骨再生完成相匹配。

如何优化设计生物降解性椎间 cage 已成为近年来研究的热点^[13]。从生物学观点,应运用组织工程学技术的理念来研制椎体间 cage,也可采用计算机辅助技术、三维有限元分析等新兴技术来裁制其形状与尺寸。有限元分析(element finite)有助于 cage 设计及分析融合过程中 cage 的生物力学变化^[14]。如何在减少应力遮挡与生物活性因子载释的多孔性之间获得平衡显得特别重要,使 cage 获得理想的力学特性,同时保留供生长因子控释的内在显微孔道。Lin 等^[15]尝试采用集成全局设计与优化显微拓扑结构研制新型椎间融合 cage,与常规带螺纹刻度的 cage 比较早期稳定性及远期应力遮挡对新骨生长的影响,显示其具有较低的应力分布,可减少局部下沉与应力遮挡。

4 生物型 cage 用于脊柱融合的实验研究

生物型 cage 的实验研究涉及生物力学、组织形态学、生物相容性及临床前瞻性等方面研究。Lippman 等^[16]报道了脊柱融合中不同比例成分可吸收性复合 cage 的效应,证实 85:15 聚左旋消旋乳酸/聚乙醇酸 (PLDLLA/PGA)椎间 cage 因吸收过快在颈椎前路两节段融合中失效,而 70:30 PLLDLA/PGA 椎间 cage 能发挥金标准的作用。复合椎间 cage 成分比例的不同具有不同的生物学效应,所以,有可能改变匹配材料的理想比例来构建最佳形状的椎间 cage。

生物力学研究在脊柱融合研究中起着重要作用,特别是评估不同椎间 cage 的疗效。Shikinami 等^[17]报道了采用羟基磷灰石原颗粒/聚左旋乳酸(α -HA/PLLA)制成的可吸收性椎间 cage,测试开放盒状、圆柱状、垂直环状三种 cage,并与金属类及碳纤维或聚合物 cage 相比较。结果显示三种 cage 的抗压强度超越了金属类及碳纤维 cage。

为了进一步评估生物可吸收性新型椎间 cage 的力学特性,Pflugmacher 等^[18]报道了使用羊模型进行颈椎可吸收性 cage(命名为 resorbon)的生物力学研究。结果表明,与其他组相比,在颈椎屈伸位 resorbon 椎间 cage 的移动显著减少、硬度明显增加。他认为 resorbon 椎间 cage 的体外生物力学特征等同或优于金属 cage,能替代目前金属椎间 cage。

Kaniziora 等^[20]报道了胰岛素样生长因子-I (IGF-I)和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)涂层的 PLLA cage 具有很高的骨矿化密度、骨矿化含量及骨痂数量,尽管在 12 周内未达到骨性融合,他指出 PLLA cage 能作为生长因子释放的有效载体。然而,这种释放体系尚存在某种缺陷,生长因子涂层的 cage 与局部血供接触时,易丧失生长因子的原始浓度。此外,该体系缺乏种子细胞,意味着无法与

其靶细胞有效结合。所以,正确评估生物活性物质释放体系应着重于选择合理的载体、与靶细胞(或种子细胞)结合能力、诱导成骨环境等方面。

5 生物型 cage 用于脊柱融合的临床研究

Jeffrey 等^[21]采用聚内消旋乳酸 cage 和自体髂骨经椎间孔行腰椎间融合术,X 线评估椎间骨小梁形成情况。31 例患者平均随访 19.4 个月,坚强融合达 96.8%,平均随访 1 年时 SF-36 疼痛评分由 27.7 分改善到 50.0 分,功能评分自 38.3 分改善到 52.3 分,81%的患者疗效优良。

Lanaman 等^[22]报道 20 例退变性颈椎间盘疾病患者行单节段或多节段颈椎前路融合术,移植含 rhBMP-2 的聚左旋消旋乳酸(PLDLLA)椎间 cage,随访 6 个月。3 个月时,X 线与 CT 检查示所有患者均达到椎间融合;6 个月时,仍保持融合状态;患者的 SF-36 疼痛评分、精神状态及功能评分均有不同程度的改善。

Cho 等^[23]将 100 例颈椎病患者分为 2 组,分别采用含双相磷酸钙的 PEEK cage(A 组)与含自体髂骨的 PEEK cage(B 组)进行前路融合。术后第 5 个月,A 组融合率低于 B 组,但第 6 个月,两组融合率均为 100%。Cho 认为 A 组缩短了手术及住院时间,减少了术中出血,消除了供骨区并发症等危险,含双相磷酸钙的 PEEK cage 为颈椎融合的良好替代物。

目前,生物型 cage 的临床应用主要集中在聚乳酸合成物、异体骨及生物陶瓷类 cage,其他聚合物 cage 的研究报道甚少;融合应用部位多为腰椎,其次为颈椎。有关感染、内置物松动与下沉、融合失败等并发症尚未见报道。

6 生物型 cage 应用的研究展望

生物型 cage 的应用为深入研究脊柱融合带来了契机,其涉及生物材料学、脊柱解剖学、生物力学、计算机有限元分析等诸多领域。

cage 的功能在于恢复或维持椎间高度及提供椎间的即刻稳定以促进椎间融合,应优化设计与构筑新型 cage 的结构特性与功能特征,包括连接良好的内在显微孔性结构、附载生长因子及承受应力的皮质骨样外在结构。计算机辅助设计、数字化三维 CT,显微 CT 分析(Micro-CT)等新兴技术能通过对宿主解剖部位图像重建及数据分析,量体裁衣研制出符合个体化生理需求的新型生物 cage。

有学者证实运载富含血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)及生物陶瓷的碳纤维 cage 能提高融合程度^[24]。随着干细胞移植、基因治疗及脊柱内窥镜微创术式的应用,生物型 cage 能否与它们有机结合,以促进脊柱融合,将是今后需要探索与努力的方向。

7 参考文献

1. Khan SN, Lane JM. Spinal fusion surgery: animal models for tissue-engineered bone constructs [J]. Biomaterials, 2004, 25 (7):

- 1475-1485.
2. Bagby GW. Arthrodesis by the distraction compression method using a stainless steel implant [J]. Orthopedics, 1988, 11 (4): 931-934.
 3. Kandziora F, Pflugmacher R, Scholz M, et al. Bioabsorbable interbody cages in a sheep cervical spine fusion model[J]. Spine, 2004, 29(9):1845-1855.
 4. Tancredi A, Agrillo A, Delfini R, et al. Use of carbon fiber cages for treatment of cervical myeloradiculopathies [J]. Surg Neurol, 2004, 62(1):221-226.
 5. Slivka M, Spenciner D, Seim H, et al. High rate of fusion in sheep cervical spines following anterior interbody surgery with absorbable and nonabsorbable implant devices[J]. Spine, 2006, 31(24):2772-2777.
 6. Li H, Zou X, Woo C, et al. Experimental lumbar spine fusion with novel tantalum-coated carbon fiber implant [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2006, 81B(1):194-200.
 7. Togawa D, Bauer TW, Lieberman IH, et al. Lumbar intervertebral body fusion cages; histological evaluation of clinically failed cages retrieved from humans [J]. J Bone Joint Surg Am, 2004, 86(1):70-79.
 8. Janssen ME, Lam C, Beckham R. Outcomes of allogenic cages in anterior and posterior lumbar interbody fusion [J]. Eur Spine J, 2001, 10(Suppl 2):158-168.
 9. Van Dijk M, Smit TH, Arnoe MF, et al. The use of poly-L-lactic acid in lumbar interbody cages; design and biomechanical evaluation in vitro[J]. Eur Spine J, 2003, 12(1):34-40.
 10. Krijnen M, Mullender M, Smit T, et al. Radiographic, histologic, and chemical evaluation of bioresorbable 70/30 poly-L-lactide-Co-D, L-lactide interbody fusion cages in a goat model[J]. Spine, 2006, 31(14):1559-1567.
 11. Hojo Y, Kotani Y, Ito M, et al. A biomechanical and histological evaluation of a bioresorbable lumbar interbody cage fusion[J]. Biomaterials, 2005, 26(10):2643-2651.
 12. Xie Y, Chopin D, Hardouin P, et al. Clinical, radiological and histological study of the failure of cervical interbody fusions with bone substitutes[J]. Eur Spine J, 2006, 15(8):1196-1203.
 13. Zhong ZC, Wei SH, Wang JP, et al. Finite element analysis of the lumbar spine with a new cage using a topology optimization method[J]. Med Eng Phys, 2006, 28(1):90-98.
 14. Fantigrossi A, Galbusera F, Raimondi MT, et al. Biomechanical analysis of cages for lumbar interbody fusion [J]. Med Eng Phys, 2007, 29(1):101-109.
 15. Lin CY, Hsiao CC, Chen PQ, et al. Interbody fusion cage design using integrated global layout and local microstructure topology optimization [J]. Spine, 2004, 29(16):1747-1754.
 16. Lippman CR, Hajjr M, Abshire B, et al. Cervical spine fusion with bioabsorbable cages[J]. Neurosurg Focus, 2004, 16(1):1-9.
 17. Shikunami Y, Okuno M. Mechanical evaluation of novel spinal interbody fusion cages made of bioactive, resorbable composites[J]. Biomaterials, 2003, 24(10):3161-3170.
 18. Pflugmacher R, Schleicher P, Gumnior S, et al. Biomechanical comparison of bioabsorbable cervical spine interbody cages [J]. Spine, 2004, 29(5):1717-1722.
 19. Lu WW, Zhao F, Luk KD, et al. Controllable porosity hydroxyapatite ceramics as spine cage; fabrication and properties evaluation[J]. J Mater Sci Mater Med, 2003, 14(12):1039-1046.
 20. Kandziora F, Schmidmaier G, Schollmeier G, et al. IGF-I and TGF-beta1 application by a poly-(D, L-lactide)-coated cage promotes intervertebral bone matrix formation in the sheep cervical spine [J]. Spine, 2002, 27(8):1710-1723.
 21. Jeffrey C. Instrumented transforaminal lumbar interbody fusion with bioresorbable polymer cages and iliac crest autograft[J]. The Spine J, 2004, 4(1):3-19.
 22. Lanaman TH, Hopkins TJ. Early findings in a pilot study of anterior cervical interbody fusion in which recombinant human bone morphogenetic protein-2 was used with poly(L-lactide-co-D, L-lactide) bioabsorbable implants[J]. Neurosurg Focus, 2004, 16(3):6.
 23. Cho DY, Lee WY, Sheu PC, et al. Cage containing biphasic calcium phosphate ceramic (Triosite) for the treatment of cervical spondylosis[J]. Surg Neurol, 2005, 63(6):497-503.
 24. Li H, Zou X, Xue Q, et al. Anterior lumbar interbody fusion with carbon fiber cage loaded with bioceramics and platelet-rich plasma: an experimental study on pigs[J]. Eur Spine J, 2004, 13(4):354-358.

(收稿日期:2007-03-05 修回日期:2007-06-18)

(本文编辑 彭向峰)

热烈欢迎广大同道参加 2008 年 6 月 12 日~15 日在重庆市召开的

“第三届全国微创脊柱外科学术会议

暨 2008(重庆)国际微创脊柱外科前沿论坛”

详情请看: www.micro-spine.com.cn