

文章编号: 1004-0374(2009)02-0198-03

## 生物医学工程与肌腱、韧带的修复和再生

WOO Savio L-Y

(美国匹兹堡大学 Swanson 工程学院生物工程系)

**摘要:** 肌腱韧带的损伤修复是临床医学实践中的热点和难点, 其近几年的进展很大一部分应归功于生物医学工程与临床实践结合。本文主要介绍了当前生物医学工程领域对于韧带肌腱损伤研究的几大热点问题, 并介绍了作者在膝关节前交叉韧带损伤的生物工程修复研究方面所取得的初步成果, 后者对于临床实践具有重要意义。

**关键词:** 生物医学工程; 肌腱韧带损伤; 前交叉韧带; 腱病

**中图分类号:** R318; R686 **文献标识码:** A

## Biomedical engineering and its important role to the healing, repair, and regeneration of ligaments and tendons

WOO Savio L-Y

(Department of Bioengineering, Swanson School of Engineering University of Pittsburgh, USA)

**Abstract:** Repair of ligament and tendon injury is the highlight in clinical practice. Advancement in this field in recent years substantially attributes to the integration of biomedical engineering and clinical practice. In this lecture, the author introduced some focuses of ligament and tendon repair in biomedical engineering research at present, as well as some latest progress in bioengineering repair of anterior cruciate ligament (ACL), which is of great clinical significance.

**Key words:** biomedical engineering; ligament and tendon injury; anterior cruciate ligament (ACL); tendinopathy

经过了近三十年的研究, 生物医学工程对于肌腱、韧带的临床治疗做出了巨大的贡献。比如, 在相当长的一段时期内, 特别是对于进行全关节置换的外科医生, 他们往往认为肌腱和韧带是妨碍操作的结构, 对此生物医学工程的研究人员不得不反复强调: 这些肌腱和韧带不仅有特定的功能, 而且是具有活性, 维持关节稳定和功能的重要结构: 因为关节是用来活动的, 即使损伤了, 也应该进行有限活动来锻炼, 从而可以使未损伤的结构维持稳态而允许损伤的结构进行修复。另外研究人员也提出, 肌腱和韧带并非同类, 它们具有不同的结构和特点, 只作用于特定的动作或者关节。以同在膝关节内的前交叉韧带(anterior cruciate ligament, ACL)和内侧副韧带(medial collateral ligament, MCL)为例, 它们具有不同的特征和不同的工作方式: 一个是关节

内; 一个是关节外。而膝关节韧带和肩关节韧带也是不同的, 两者的工作方式也截然不同。每样组织都是为特定功能设计和服务的, 因而不能被看作是同一类东西。它们引导关节活动, 并且随时防止骨骼的过度移动。还有一个鲜明的例子就是研究人员已经证实膝关节内侧副韧带损伤, 即使是完全撕裂, 仍可以自行愈合, 在此之前, 外科医生往往需要打开膝关节, 缝合损伤的韧带, 并且以长腿石膏制动6周。而现在这些都不需要了, 因为这个韧带以及其他一部分韧带都可以自行恢复。由于这些研究以及临床的后续试验证实这些是正确的, 所以这些情况的处理规程就要从外科干预转为功能锻

收稿日期: 2008-12-15

通讯作者: ddecenzo@pitt.edu

炼。这只是很多例子中的一个。这些实例都无一例外表明生物医学工程基础研究对于外科临床实践的影响力。

三十年来,生物医学工程也在不断进步,这其中有一部分应归因于民众对于运动的参与水平的提高。不论是在中国还是世界范围,体育运动地开展越来越普及,与之相伴的就是运动损伤的增加。以一组简单的数字为例:仅仅在美国,每年有7.5万例单纯ACL损伤,4.5万例单纯MCL损伤,以及5万例两者合并损伤,这个数字相当巨大。而对于肩关节而言,60岁以上人群中存在超过1/4的人存在旋转轴的部分撕裂,而完全损伤的数量事实上可能更大,因为大多数患者由于可以忍受而并不会报告这类损伤,而根据不同来源的资料,仅仅盂肱关节脱位的患者数量就可达3.4万—10万人。这还仅仅是两个关节韧带肌腱损伤的数据,而人全身超过200块的骨头都是由肌腱韧带相连。

在国际韧带与肌腱研讨会中提到了目前研究的三个前沿问题:ACL损伤与重建、功能性韧带肌腱组织工程修复和腱病。当ACL断裂时,其自我修复的能力十分有限,因而往往临床医生会用组织移植进行重建,通常是自体髌腱或者腓绳肌腱移植,现在也有人采用同种异体移植,重建完成后患者可以回到日常运动中。如果参加一个骨科学或运动医学会议,你会发现每个人报告的疗效都堪称完美:95%甚至更高。但如果真的如此,为什么过去十年中发表的关于ACL的文献超过5000篇?如果仔细回顾这些文献,可以发现一些不是很响亮的声音:25%的患者疗效并不理想,因而重建的整体疗效并非如此完美。ACL被公认是一根非常复杂的韧带,怎么可以通过一根韧带简单的将其取代呢?所以Woo设计了机器人通用多向力矩感应测试系统(robotic/UFS testing system)以检测关节在多个层面的自由活动情况。机器人可以很精细准确地控制位置,但它需要一个“大脑”来控制,这个“大脑”就是力矩感受器。这样,一个力量控制,一个位置控制,两者的合作非常成功,例如用于人类尸体标本的关节活动范围检测,可以记录下关节各个时间的活动和位置。这比临床医生所进行的活动范围检查要更为准确和全面。这些检查完成后,机器人可以反复完整重复关节在各个时间和方向的活动,其准确性可达0.2 mm和0.2°。这种从A点到B点的移动路线是准确的和可重复的,这一点之所

以重要是因为可以用它来比较ACL损伤前后关节各个方向的载荷。解剖上可以把ACL分为两束:前内侧束和后外侧束。两者的受力有交替,开始时后外侧束受载荷较前内侧束略大,在屈膝过程中两者出现交替。即使这样简单的一个功能,两者都扮演不同的角色。

关于ACL的重建,大多数ACL采用腓绳肌腱或者髌腱进行重建,两者的重建效果并无差异,均存在前方稳定性好而旋转稳定性差的问题,其原因就在于ACL解剖和功能重建是非常困难的。对此有大量的研究,集中于假体的选择、隧道的位置、假体的张力、假体的固定方式等等,目的均是使其更接近于生理状态的ACL。

关于功能性组织工程的研究,目前大量的研究集中于生物学假体的开发和制备。Woo主要采用小肠黏膜下层(SIS),其原因是这是一个双侧结构假体,它的一侧结构致密有利于抗感染,而另一侧则含有丰富的生长因子。这类假体不属于结构性假体,更多地应属于生物学假体,实际应用中还可以选择其他部位的胞外基质假体,如来自膀胱、肝脏和淋巴的胞外基质假体等。在试验中只需要取一薄层假体,放置于撕裂的MCL上,并在特定的时间点评估疗效。在术后12周和26周,对照组的MCL可自行修复,但截面积较大,而SIS组也获得修复,并且截面积较对照组减少26%,之所以越小越好,是因为越小意味着其力学属性越好。也就是说自行修复的MCL力学属性较差,而SIS的使用改善了其修复质量,在分子水平上可以看到纤维有更好的排列,Type V/I胶原比减少25%(V型胶原的增多意味着纤维的减小)以及小富亮氨酸蛋白多糖基因表达的下调,这些最终使胶原纤维直径增加22%。

以上所述主要是一些新的假体材料,自体髌腱移植修复曾经是ACL重建的金标准,但这往往会对供区造成影响,主要包括关节纤维化、脂肪垫、力学性能减退,甚至髌腱断裂等。基于这种考虑,有研究尝试使用ECM-SIS来减少这些并发症的发生和促进髌腱更好修复,并且发现提高了愈合MCL和PT的生物机械、组织学及生物化学性能。

如前所述,损伤的ACL并不引发明显的修复反应。最近Murray报道,通过注射富血小板血浆水凝胶可以促成一定的生长,但问题是这种增生有时生长得过大,充满修复组织,但并非韧带组织。虽然效果不好,但这促进了将ECM凝胶与ECM假体

适用于 ACL 修复的尝试。这种凝胶可以促进细胞迁移, 并含有丰富的生长因子, 尤其是 TGF- $\beta$  可加速基质形成。更重要的是这种 ECM 假体可以作为一种类似滑膜样的屏障以隔离有害的关节液。这类 ECM 可以从基因敲除的猪身上获得, 并且具有较低的免疫原性, 可以用于人体。上述可以归为这样一个假设: ECM 凝胶快速启动修复反应, 缓释的生长因子维持这一修复反应, ECM 假体限制过度增生并屏蔽外界干扰, 三者结合, 协同作用以实现更好的修复效果。这一研究目前正处于初步阶段, 在山羊体内的试验中, 12 周后可观察到 ACL 连续性恢复, 肥大不明显, 纤维结构和成纤维细胞排列良好, 且修复组织的强度与 ACL 重建相仿, 而试验的最终目标就是取得与 ACL 重建一样的疗效。为了进一步改进假体材料, 可以通过循环牵张以获得更好的纤维排列、表面种植干细胞、结合 PLGA 微球囊包裹的生长因子从而获得更好的控释效果等。最近的研究又开发出可吸收的生物金属假体, 这是一种多孔镁, 可以用作力学支撑以增加修复初期强度。

不管是哪种组织的修复, 都需要合理的功能评估手段。近年出现的检查手段包括: 三维 X 线透视检查和双平面透视系统。其中后者可以用于捕捉骨的移动、重建其三维结构以及测算胫腓骨运动

学, 准确性相当高。

腱病是一类巨大的医学难题, 它与肌腱的过度使用有关, 占到所有运动损伤的 30% - 50%, 以及所有职业病的近一半。一年前在为国际奥委会出版的一本书中提到的一些进展主要包括: 超声引导下硬化剂注射、离心训练、震波、中医以及新的外科技术等。而实际预期往往耗时甚多, 进展缓慢, 对患者和医生都很困难且令人失望, 还要避免再损伤。新的数据表明制动并非治疗选择且往往加重症状, 因而仍然是骨科和运动医学领域最有挑战性最为困难的问题之一。

生物医学工程对肌腱、韧带的修复研究有无数机遇, 当然也面临挑战, DNA 测序技术的进步已经使其成本大大下降, 商业化的个体基因测序也为个性化给药提供了可能, 但是也应该看到仅仅是一个昆虫的 1.6757 万个基因中, 与减轻肥胖有关的基因有 305 个, 而与加重肥胖有关的有超过 200 个, 这就是说任何生物学事件或疾病都可能由多个基因调控并可能有旁路存在, 因而仍有大量的工作有待完成, 这其中尤其需要从临床医生到工程师, 从生物学家到免疫学家, 从放射学家到统计学家等等领域的通力合作。

© 2014 ÖûÀí