

---

---

## CHAPTER 9

---

---

### 植体对身体的影响 生物兼容性

---

#### 9.1 局部影响

- 9.1.1 定义
- 9.1.2 愈合过程
- 9.1.3 急性与慢性发炎
- 9.1.4 吞噬作用 (小粒子疾病)

#### 9.2 全身影响

- 9.2.1 分子与粒子之移动
  - 淋巴系统
- 9.2.2 免疫反应
- 9.2.3 致癌作用

## 9.1.1 定义

### 愈合

受伤组织重建的过程

#### 初级愈合 (亦指基本及直接愈合)

以不涉及肉芽组织的方式重建受伤组织的连续性。例如手术刀切开软组织的伤口愈合，或骨折碎片之间非常狭小的缝隙 (大约两个细胞大小，20微米)的愈合方式。

#### 次级愈合:

在愈合过程中以肉芽组织填补受伤组织中的空隙。

#### 发炎 (根据Dorland's字典定义及疾病的病理基础)

由于血管组织受伤或破坏而引发的一种局部反应，它能破坏、稀释、或分离致伤因子和受伤组织。它在急性期的特征是有典型的症状：红肿热痛以及丧失功能。它是由某些致伤因素引起的：生物因素(细菌)、物理因素(热及机械性伤害)、化学因素(有毒性的小分子及免疫性大分子)。发炎是为了围堵受伤的范围并促进复原。发炎反应若未解除将对人体有害。

### 修复

愈合的最终结果产生疤痕

### 再生

愈合的最终结果产生新生的组织，而此组织相似于原生组织。

### 凝块

由血小板和血球以纤维蛋白为基质形成的半固体物质。

### 凝结

凝块形成之过程

### 血肿

因血管破裂导致血液凝块聚集在组织或器官。

## 血栓

血小板和纤维蛋白聚集在血管内，并网罗某些细胞成分，通常会造成血管阻塞。

## 出血

流血

## 凝血

停止流血

## 9.1 局部影响：愈合过程

---

### 9.1.2 愈合过程

#### 致伤因素

生物因素

- 微生物感染

化学因素

物理因素

- 热
- 电
- 机械

外伤

手术

植体移动

#### 愈合的特性

## 最终结果

与原组织相似	再生
疤痕	修复

## 伤口大小

无或些微组织破坏	伤口消褪
小伤口(如切割伤)	初级愈合(基本或直接愈合)
大伤口	次级愈合(以肉芽组织愈合)

## 血管特性

与血管有关	发炎的发生早于修复或再生
与血管无关	没有发炎
	没有愈合 (角膜、半月板、关节软骨)
	再生 (表皮)、或修复

## 时间特性

早期 (例如由于手术)	急性发炎
晚期 (例如植体的存在而引起的持续发炎)	慢性发炎

## 主要细胞类型

急性	多形核嗜中性白血球, 白血球, 巨噬细胞, 内皮细胞、纤维母细胞
慢性	巨噬细胞、纤维母细胞

## 修复与再生之比较

### 9.1.3 急性发炎与慢性发炎之比较

#### 9.1.3.1 急性发炎

在血管组织受伤后立即发生的反应, 包括细胞吞噬, 可溶性媒介物, 及血管变化, 持续时间不常(几分钟到几天), 典型的临床症状为红肿热痛。在许多案例中, 组织的功能会变差。

#### 9.1.3.2 慢性发炎

细胞总类与活性因持续伤害或永久植体而受到影响, 可能会持续数月或数年。

##### 9.1.3.2.1 滑液

慢性发炎组织围绕着植入物, 它通常具有与滑液相同的细胞组成(巨噬细胞和纤维母细胞)和排列(细胞排列成单层或多层), 滑液存在于关节中, 并且被包覆形成一个充满液体的囊袋。

##### 9.1.3.2.2 肉芽肿

类上皮细胞(由巨噬细胞改变外观以相似于上皮细胞而形成)和多核巨细胞形成的局部

堆积。肉芽肿亦可指被纤维组织包围的淋巴细胞之聚集。

### 9.1.3.3 Scar and Contraction

## 9.1.4 吞噬作用(小粒仔疾病)

### 9.1.4.1 初级吞噬细胞(图9.3)

多形核嗜中性白血球 (PMN)

巨噬细胞 (图 9.4 和 9.5)

多核异物巨细胞(图 9.3 和 9.5)

\*其它细胞, 如纤维母细胞, 在特殊情形下也会行吞噬作用

### 9.1.4.2 吞噬作用的步骤

a) 接触

b) 附着

- 细胞膜接受器附着

c) 形成吞噬体

- 细胞膜折迭以卷入粒子

- 粒子被包在由细胞膜为起的腔室中

d) 形成吞噬解体

- 吞噬体与溶解体(内含酵素和其它分解物质的膜囊袋)相互融合

### 9.1.4.3 吞噬过程中由聚是细胞释放出的分解及发炎调节因子

分解因素

- 溶解体酵素

- 氧衍生的自由基

调节因子

碳十二酸衍生物

- 前列腺素

- 白三烯素

细胞激素

. 肿瘤坏死因子

. 介白质

### 9.1.4.4 巨噬细胞释放物质之机制

细胞死亡

逆流

穿孔/细胞形成伤口

内噬作用的相反作用

#### 9.1.4.5 单核球的化学驱化刺激

化学驱化胜肽(细菌)

白三烯素 B4

淋巴激素(由淋巴球分泌的细胞激素)

生长因子(例如血小板衍生之生长因子, 变形生长因子)

胶原蛋白和纤维粘连蛋白(片段)

补体分子的片段 (I<sub>3</sub>, C5a)

#### 9.1.4.6 巨噬细胞之性质

组织受伤

氧代谢物

蛋白质酵素

碳二十酸衍生物

细胞激素

纤维化

细胞激素

-介白质-1, 肿瘤坏死因子

-纤维母细胞生长因子, 血小板衍生之生长因子

-变形生长因子

-血管生成因子

#### 9.1.4.7 因活化的巨噬细胞而增加活性的作用

杀菌作用

杀肿瘤作用

化学驱化作用

内噬作用

分泌生物活化物质

#### 9.1.4.8 吞噬细胞活化的寿命

多形核嗜中性白血球: 数天

巨噬细胞: 单核球在周边血液中循环 24-72 小时;

巨噬细胞在组织中存活数月至数年

多核异物巨细胞: 在组织中存活数月以上

### 9.2.1 分子(可溶性)和粒子(不可溶性)的移动; 淋巴系统

由人工关节所释放出的破损粒子而造成局部及区域性淋巴病变，已成为关节整形术愈来愈可能发生的并发症。由于人工关节机械性破损而产生的粒子会经由淋巴离开人工关节，而在局部及区域性淋巴结中被巨噬细胞吞噬。含有粒子的细胞聚集在一起造成淋巴结肿大，并在组织学上形成窦性组织球增生的特征。由于出现大量的(1)由淋巴窦的内衬细胞衍生而来的组织细胞，或是(2)由循环中的单核球衍生而来的巨噬细胞，使得淋巴窦变大变明显。由聚是细胞或组织细胞融合而成的多核巨细胞，也会在扩大的淋巴窦中被发现。

在动物和人体研究中发现，聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯和金属粒子会堆积在负责引流人工关节的淋巴结，有些报告也发现手术病人有淋巴病变。人工关节由于沾黏、磨擦、和疲乏(分层)而产生的粒子碎片，会使破损发生于下列之处：(1)金属与聚乙烯之间的关节交界面。(2)可调节式人工关节的调节零件间之交界面。(3)关节零件与骨水泥的交界面。(4)人工关节与骨头的交界面，聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯和金属力子都会刺激人工关节周围的骨质吸收。这种骨质流失所造成的不良后果使得破损粒子在人工关节与骨头交界面引发的问题获得重视，至于在身体远处产生的病理反应则较不受重视。

组织对破损粒子的反应是一种由数两多寡不等的巨噬细胞和异物巨细胞参与的异物反应。滑液巨噬细胞敏捷地吞噬释放于关节腔的粒子。当粒子碎片的量超过滑液巨噬细胞的吞噬容量时，多余的粒子会(1)进入一处最终仍会被吞噬细胞吞噬的人工关节周围组织，如此一来，会释放出刺激骨头吸收的物质。(2)进入淋巴系统。有证据显示，内涵粒子的巨噬细胞也能进入淋巴系统，在淋巴结内的巨噬细胞会吞噬在淋巴系统内游走的粒子。持续地流入破损的粒子碎片使得巨噬细胞聚集在淋巴窦，几年过后，含有粒子的巨噬细胞多到使淋巴窦及淋巴结扩大，这种组织球或巨噬细胞聚积在淋巴窦的现象，在病理上称之为窦性组织球增生。若将聚乙烯粒子在淋巴结以及在人工关节周围组织所引起的组织病理反应做个比较：在这两处，含有聚乙烯的巨噬细胞都有丰富的、颗粒状的嗜酸性细胞，以及小的中心核，在个别细胞内的聚乙烯粒子都小于3微米，而在异物巨细胞周围的聚乙烯粒子则较大。

### **由植体产生之粒子的全身性移动**

在文献中有许多关于植体释放的粒子移动到淋巴结及许多器官的报告。隆乳植体会散布硅胶弹性体的颗粒以及液态硅水滴已获得证实。(详见Travis等人的评论)这些粒子被发现经由(1)软组织(2)淋巴系统(3)血管系统一动改变位置，从乳房植体(隆乳用的硅胶)产生的硅粒子被发现经由软组织移动远至鼠蹊部。在隆乳病人的腋下淋巴结也常发现的硅淋巴病变，也有报告指出在软组织注射硅胶导致硅由血液散步到内脏。骨科文献底出，在接受由硅弹性体作成的人工关节置换术的病人中常见到硅淋巴病变。

有愈来愈多的报告证实了例子会从人工关节散布出来而进入淋巴系统。显然这种现象比以前想还要更多(见表一)，有几个动物实验证实了聚乙烯粒子会经由淋巴系统散步到区域性淋巴结，Bos等人最近提供了从人体解剖得到的证据，证实聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯和金属粒子早在植入人工

髌关节的一年半后，就会从人工关节散布到鼠蹊部。肠骨动脉旁以及主动脉旁淋巴结，因为破损的聚乙烯粒子而引起的窦状组织球增生在再次的关节手术，以及前列腺癌、乳癌的分期手术中，成为淋巴结切片的意外发现，由植体引起的淋巴病变并不仅见于人工髌关节及膝关节置换术，O'connell最近报告了1例由人工肩关节的聚乙烯破损粒子而引起的腋下淋巴结组织球病变。

### 粒子由关节及骨头移动出来的动力学

粒子由关节及骨头移动出来的动力学已成为许多研究的主题。Noble等人将标记着放射线同位素的粒子打入兔子的膝关节，并研究这些粒子的释放。这些粒子包括人类血浆白蛋白、碳化中心体、黄金胶状物，及氢氧化铁，大小由30奈米到十几微米不等。大约有1%被注入的氢氧化铁(不起化学变化的)粒子直径小于一微米，在注入后24小时由关节移动出来，粒子由关节腔移动出来的动力学(释放率)与粒子的大小有关，粒子大小的不同(小于0.1到15.0厘米)会造成释放率的快慢不同(24小时释放出2.2%到0.1%)

有其它的研究用狗做实验，研究与细胞大小相似具有放射线活性的中心体，由股骨远程散布到淋巴系统静脉系统，以及局部组织的情形。在这个实验中，直径15微米的中心体被注入股骨髓质管。粒子在注入后15秒内直接进入静脉系统，并有效地被肺过滤。如此可避免散布到动脉系统内。四天后已经不再发现有粒子由股骨移动进入淋巴系统。然而，在另一个动物实验中，将类似的中心体注入股骨远程的软组织内，却发现在同样的时间时，九只动物中有两只在肠骨淋巴结中发现中心体。后来的一项研究指出，即使大到100微米的粒子被注入股骨远程的管腔中，也会在15分钟内移动到肺部。这些结果显示，在某些情形下，因破损而产生的粒子会直接进入静脉系统，这些粒子大部份会被过滤到肺部，已避免血液散布。集合这些研究结果可知，有医定数量的粒子会在产生后数小时内散布到身体各处。

### 临床关连

因破损粒子堆积在淋巴窦的巨噬细胞而引起的淋巴病变，可能会使疾病的正确诊断受到干扰，尤其是怀疑有癌症的病人。Shinto等人最近报告一各19岁病人的案例，他在三年前接受骨肉瘤切除术后装了右侧人工膝关节，他最近感到右侧腹股沟痛，并摸到一各3 x 3 公分大小的肿块，因为怀疑是骨肉瘤转移复发而做了淋巴结切片。结果组织学检查发现是由于人工膝关节释放出的金属粒子造成的窦性组织球增生症，并没有癌症的迹象。

由人工关节释放出来的粒子的最终命运仍属未知。一份最近的报告指出，从骨科植体释出的金属粒子会经由淋巴系统散布到全身。聚乙烯粒子聚堆在淋巴结和其它器官所造成的临床后遗症虽然还不清楚，但事实上，研究人员仍致力于研究宿主对聚乙烯粒子的长期反应。

表一  
粒子移动的报告

年份	作者	人工关节(数量)	粒子种类	位置
----	----	----------	------	----

### 动物研究

1973	Walker <sup>24</sup>	全人工髋关节置换**(数量不知)**	聚乙烯	淋巴结, 肺泡壁
1974	Mendes <sup>13</sup>	全人工髋关节置换(3)	聚乙烯	淋巴结

### 人体尸体解剖研究

1990	Bos <sup>3</sup>	全人工髋关节置换(32)	聚乙烯, 金属	区域性及主动脉旁淋巴结
			聚甲基丙烯酸甲酯	

### 人体手术研究

1974	Heilmann <sup>8</sup>	全人工髋关节置换(2)	聚酯	鼠蹊 淋巴结
1989	Gray <sup>6</sup>	全人工髋关节置换(2)	聚乙烯, 金属	鼠蹊及主动脉旁淋巴结
1992	Langkamer <sup>12</sup>	全人工髋关节置换(2)	金属	主动脉旁淋巴结及脾脏
1993	Bauer <sup>2</sup>	全人工膝关节置换(1)	聚乙烯, 碳纤维	主动脉旁淋巴结
1993	Shinto <sup>20</sup>	全人工膝关节置换(1)	金属	淋巴结
1993	O'Connell <sup>15</sup>	全人工肩关节置换(1)	聚乙烯	腋下淋巴结

\* THR, 全人工髋关节置换; TKR, 全人工膝关节置换; TSR, 全人工肩关节置换

\*\* n, 动物的数量, 不分总类

## References

1. Amstutz, H.C.; Campbell, P.; Kossovsky, N. and Clarke, I.C.: 破坏碎片引发骨质融解的机制及临床特征。临床骨科杂志。1992年, 第276卷, 第7-18页
2. Bauer, T.W.; Saltarelli, M.; McMahon, J.T. and Wilde, A.H.: 人工膝关节破损碎片的区域性散

- 布; 个案报告。骨关节外科期刊。1993年, 75-A卷, 第106-111页
3. **Bos, I.; Johannisson, R.; Lohrs, U.; Lindner, B. and Seydel, U.:** 植入关节内植体后, 区域性淋巴结与假性包囊的比较性研究。实用性病理研究杂志。1990年, 第186卷, 第707-716页
  4. **Bullough, P.G.; Bansal, M.; Betts, F. and Salvati, E.A.:** 失败的钛合金人工关节周围的金属所引起的组织学反应及复原情形。骨关节外科期刊。1990年, 第72-B卷, 第302页
  5. **Capozzi, A.; DuBou, R. and Pennisi, V.R.:** 破裂的隆乳用硅胶之远处移动。整形重建外科杂志。1978年, 第62卷, 第302页
  6. **Gray, M.H.; Talbert, M.L.; Talbert, W.M.; Bansal, M. and Hsu, A.:** 负责引流大型人工关节的淋巴结之改变。美国外科病理学期刊。1989年, 第13卷, 第1050-1056页
  7. **Harmsen, A.G.; Muggenburg, B.A.; Snipes, M.B. and Bice, D.E.:** 粒子从肺部移到淋巴结的过程中, 巨噬细胞所扮演的角色。科学杂志。1985年, 第230卷, 第1277-1280页
  8. **Heilmann, K.; Diezel, P.B.; Rossner, J.A. and Brinkmann, K.A.:** 人工关节周围组织的形态学研究。Virchows文献A 并理解剖组织学期刊。1974年, 第306卷, 第93-106页
  9. **Herman, J.H.; Sowder, W.G.; Anderson, D.; Appel, A.M. and Hopson, C.N.:** 由聚甲基丙烯酸酯引起骨质吸收因子的释放。骨关节外科期刊。1989年, 第71-A卷, 第1530-1541页
  10. **Howie, D.W.; V.-Roberts, B.; Oakeshott, R. and Manthey, B.:** 在老鼠实验模式中, 当存在有聚乙烯破损粒子时, 发生于骨水泥与骨头交界面的骨质吸收。骨关节外科期刊。1988年, 第70-A卷, 第257-263页
  11. **Janssen, H.F.; Robertson, W.W. and Berlin, S.:** 股骨的静脉引流可允许100厘米大小的粒子通过。骨科研究期刊。1988年, 第6卷, 第671-675页
  12. **Langkamer, V.G.; Case, C.P.; Heap, P.; Taylor, A.; Collins, C.; Pearse, M. and Solomon, L.:** 人工髋关节置换后破损碎片的全身性散布: 引起关注的原因。骨关节外科期刊。1992年, 第74-B卷, 第831-839页
  13. **Mendes, D.G.; Walker, P.S.; Figarola, F. and Bullough, P.G.:** 在狗身上的全表面髋关节置换。临床骨科杂志。1974年, 第100卷, 第256-264页
  14. **Noble, J.; Jones, A.G.; Davies, M.A.; Sledge, C.B.; Kramer, R.I. and Livni, E.:** 使用加马摄影机研究滑液关节释放具有放射线活性的粒子。骨关节外科期刊。1983年, 第65-A卷, 第381-389页
  15. **O'Connell, J.X. and Rosenberg, A.E.:** 与大型人工关节有关的组织球增生淋巴病变。美国临床病理学期刊。1993年, 第99卷, 第314-316页
  16. **Peters, P.C.; Engh, G.A.; Dwyer, K.A. and Vinh, T.N.:** 未使用骨水泥之全膝关节置换术后的骨质溶解。骨关节外科期刊。1992年, 第74-A卷, 第864-876页
  17. **Robertson, W.W.; Janssen, H.F. and Walker, R.N.:** 聚放射线活性的中心体从肢体的骨头及软组织之被动移动。骨科研究期刊。1985年, 第3卷, 第405-411页
  18. **Santavirta, S.; Hoikka, V.; Eskola, A.; Konttinen, Y.T.; Paavilainen, T. and Tallroth, K.:** 未使用骨水泥之全髋关节置换术后的严重肉芽组织病变。骨关节外科期刊。1990年, 第72-B卷, 第980-984页
  19. **Schmalzried, T.P.; Jasty, M. and Harris, W.H.:** 人工髋关节周围的骨质流失: 聚乙烯破损碎片和有效关节腔的观念。骨关节外科期刊。1992年, 第74-A卷, 第849-863页
  20. **Shinto, Y.; Uchida, A.; Yoshikawa, H.; Araki, N.; Kato, T. and Ono, K.:** 由人工关节释放之金属

造成的鼠蹊部淋巴病变。骨关节外科期刊。1993年，第75-B卷，

21. **Spector, M.; Shortkroff, S.; Thornhill, T.S. and Sledge, C.B.:** 对于人工关节与骨头交界面之进一步了解：影响形成与退化的因素。美国骨科外科文献于1991年在伊利诺伊州Park Ridge出版的”教育课程”。第101-113页
22. **Travis, W.D.; Balough, K. and Abraham, J.L.:** 硅肉芽肿：三个案例报告并回顾文献。人类病理学杂志。1985年，第16卷，第19-27页
23. **Truong, L.D.; Cartwright, J.; Goodman, M.D. and Woznicki, D.:** 与隆乳手术有关的硅淋巴病变。美国外科病理学期刊。1988年，第12卷，第484-491页
24. **Walker, P.S. and Bullough, P.G.:** 人工关节磨擦及破损的影响。北美临床骨科杂志。1973年，第4卷，第275页
25. **Willert, H.-G. and Semlitsch, M.:** 关节囊对于人工关节破损产物的反应。生物医学材料研究期刊。1977年，第11卷，第157-164页
26. **Witt, J.D. and Swann, M.:** 失败的钛合金全人工髋关节置换术后的金属破损及组织反应。骨关节外科期刊。1991年，第73-B卷，第559-563页