
第九章

植體對身體的影響 生物相容性

9.1 局部影響

- 9.1.1 定義
- 9.1.2 癒合過程
- 9.1.3 急性與慢性發炎
- 9.1.4 吞噬作用 (小粒子疾病)

9.2 全身影響

- 9.2.1 分子與粒子之移動
 - 淋巴系統
- 9.2.2 免疫反應
- 9.2.3 致癌作用

9.1 局部影響

9.1.1 定義

癒合

受傷組織重建的過程

初級癒合 (亦指基本及直接癒合)

以不涉及肉芽組織的方式重建受傷組織的連續性。例如手術刀切開軟組織的傷口癒合，或骨折碎片之間非常狹小的縫隙 (大約兩個細胞大小，20微米)的癒合方式。

次級癒合：

在癒合過程中以肉芽組織填補受傷組織中的空隙。

發炎 (根據Dorland's字典定義及疾病的病理基礎)

由於血管組織受傷或破壞而引發的一種局部反應，它能破壞、稀釋、或分離致傷因子和受傷組織。它在急性期的特徵是有典型的症狀：紅腫熱痛以及喪失功能。它是由某些致傷因素引起的：生物因素(細菌)、物理因素(熱及機械性傷害)、化學因素(有毒性的小分子及免疫性大分子)。發炎是爲了圍堵受傷的範圍並促進復原。發炎反應若未解除將對人體有害。

修復

癒合的最終結果產生疤痕

再生

癒合的最終結果產生新生的組織，而此組織相似於原生組織。

凝塊

由血小板和血球以纖維蛋白爲基質形成的半固體物質。

凝結

凝塊形成之過程

血腫

因血管破裂導致血液凝塊聚集在組織或器官。

血栓

血小板和纖維蛋白聚集在血管內，並網羅某些細胞成分，通常會造成血管阻塞。

出血

流血

凝血

停止流血

9.1 局部影響：癒合過程

9.1.2 癒合過程

致傷因素

生物因素

- 微生物感染

化學因素

物理因素

- 熱
- 電
- 機械

外傷

手術

植體移動

癒合的特性

最終結果

與原組織相似	再生
疤痕	修復

傷口大小

無或些微組織破壞	傷口消褪
小傷口(如切割傷)	初級癒合(基本或直接癒合)
大傷口	次級癒合(以肉芽組織癒合)

血管特性

與血管有關	發炎的發生早於修復或再生
與血管無關	沒有發炎
	沒有癒合 (角膜、半月板、關節軟骨)
	再生 (表皮)、或修復

時間特性

早期 (例如由於手術)	急性發炎
晚期 (例如植體的存在而引起的持續發炎)	慢性發炎

主要細胞類型

急性	多形核嗜中性白血球，白血球，巨噬細胞，內皮細胞、纖維母細胞
慢性	巨噬細胞、纖維母細胞

修復與再生之比較

9.1.3 急性發炎與慢性發炎之比較

9.1.3.1 急性發炎

在血管組織受傷後立即發生的反應，包括細胞變性，可溶性媒介物，及血管變化，持續時間不常(幾分鐘到幾天)，典型的臨床症狀為紅腫熱痛。在許多案例中，組織的功能會變差。

9.1.3.2 慢性發炎

細胞總類與活性因持續傷害或永久植體而受到影響，可能會持續數月或數年。

9.1.3.2.1 滑液

慢性發炎組織圍繞著植入物，它通常具有與滑液相同的細胞組成(巨噬細胞和纖維母細胞)和排列(細胞排列成單層或多層)，滑液存在於關節中，並且被包覆形成一個充滿液體的囊袋。

9.1.3.2.2 肉芽腫

類上皮細胞(由巨噬細胞改變外觀以相似於上皮細胞而形成)和多核巨細胞形成的局部堆積。肉芽腫亦可指被纖維組織包圍的淋巴細胞之聚集。

9.1.3.3 Scar and Contraction

9.1.4 吞噬作用(小粒仔疾病)

9.1.4.1 初級吞噬細胞(圖9.3)

多形核嗜中性白血球 (PMN)

巨噬細胞 (圖 9.4 和 9.5)

多核異物巨細胞(圖 9.3 和 9.5)

*其他細胞，如纖維母細胞，在特殊情形下也會行吞噬作用

9.1.4.2 吞噬作用的步驟

a) 接觸

b) 附著

- 細胞膜接受器附著

c) 形成吞噬體

- 細胞膜折疊以捲入粒子

- 粒子被包在由細胞膜為起的腔室中

d) 形成吞噬解體

- 吞噬體與溶解體(內含酵素和其他分解物質的膜囊袋)相互融合

9.1.4.3 吞噬過程中由聚是細胞釋放出的分解及發炎調節因子

分解因素

- 溶解體酵素

- 氧衍生的自由基

調節因子

碳十二酸衍生物

- 前列腺素

- 白三烯素

細胞激素

· 腫瘤壞死因子

· 介白質

9.1.4.4 巨噬細胞釋放物質之機置

細胞死亡

逆流

穿孔/細胞形成傷口
內噬作用的相反作用

9.1.4.5 單核球的化學驅化刺激

化學驅化胜肽(細菌)
白三烯素 B4
淋巴激素(由淋巴球分泌的細胞激素)
生長因子(例如血小板衍生之生長因子，變形生長因子)
膠原蛋白和纖維粘連蛋白(片段)
補體分子的片段 (I/I, C5a)

9.1.4.6 巨噬細胞之性質

組織受傷	纖維化
氧代謝物	細胞激素
蛋白質酵素	-介白質-1，腫瘤壞死因子
碳二十酸衍生物	-纖維母細胞生長因子，血小板衍生之生長因子
細胞激素	-變形生長因子
	-血管生成因子

9.1.4.7 因活化的巨噬細胞而增加活性的作用

殺菌作用
殺腫瘤作用
化學驅化作用
內噬作用
分泌生物活化物質

9.1.4.8 吞噬細胞活化的壽命

多形核嗜中性白血球：數天
巨噬細胞：單核球在周邊血液中循環 24-72 小時；
巨噬細胞在組織中存活數月至數年
多核異物巨細胞：在組織中存活數月以上

9.2.1 分子(可溶性)和粒子(不可溶性)的移動；淋巴系統

由人工關節所釋放出的破損粒子而造成局部及區域性淋巴病變，已成為關節整形術愈來愈可能發生的併發症。由於人工關節機械性破損而產生的粒子會經由淋巴離開人工關節，而在局部及區域性淋巴結中被巨噬細胞吞噬。含有粒子的細胞聚集在一起造成淋巴結腫大，並在組織學上形成竇性組織球增生的特徵。由於出現大量的(1)由淋巴竇的內襯細胞衍生而來的組織細胞，或是(2)由循環中的單核球衍生而來的巨噬細胞，使得淋巴竇變大變明顯。由聚是細胞或組織細胞融合而成的多核巨細胞，也會在擴大的淋巴竇中被發現。

在動物和人體研究中發現，聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯和金屬粒子會堆積在負責引流人工關節的淋巴結，有些報告也發現手術病人有淋巴病變。人工關節由於沾黏、磨擦、和疲乏(分層)而產生的粒子碎片，會使破損發生於下列之處：(1)金屬與聚乙烯之間的關節交界面。(2)可調節式人工關節的調節零件間之交界面。(3)關節零件與骨水泥的交界面。(4)人工關節與骨頭的交界面，聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯和金屬力子都會刺激人工關節周圍的骨質吸收。這種骨質流失所造成的不良後果使得破損粒子在人工關節與骨頭交界面引發的問題獲得重視，至於在身體遠處產生的病理反應則較不受重視。

組織對破損粒子的反應是一種由數兩多寡不等的巨噬細胞和異物巨細胞參與的異物反應。滑液巨噬細胞敏捷地吞噬釋放於關節腔的粒子。當粒子碎片的量超過滑液巨噬細胞的吞噬容量時，多餘的粒子會(1)進入一處最終仍會被吞噬細胞吞噬的人工關節周圍組織，如此一來，會釋放出刺激骨頭吸收的物質。(2)進入淋巴系統。有證據顯示，內涵粒子的巨噬細胞也能進入淋巴系統，在淋巴結內的巨噬細胞會吞噬在淋巴系統內遊走的粒子。持續地流入破損的粒子碎片使得巨噬細胞聚集在淋巴竇，幾年過後，含有粒子的巨噬細胞多到使淋巴竇及淋巴結擴大，這種組織球或巨噬細胞聚積在淋巴竇的現象，在病理上稱之為竇性組織球增生。若將聚乙烯粒子在淋巴結以及在人工關節周圍組織所引起的組織病理反應做個比較：在這兩處，含有聚乙烯的巨噬細胞都有豐富的、顆粒狀的嗜酸性細胞，以及小的中心核，在個別細胞內的聚乙烯粒子都小於3微米，而在異物巨細胞周圍的聚乙烯粒子則較大。

由植體產生之粒子的全身性移動

在文獻中有許多關於植體釋放的粒子移動到淋巴結及許多器官的報告。隆乳植體會散佈矽膠彈性體的顆粒以及液態矽水滴已獲得證實。(詳見Travis等人的評論)這些粒子被發現經由(1)軟組織(2)淋巴系統(3)血管系統一動改變位置，從乳房植體(隆乳用的矽膠)產生的矽粒子被發現經由軟組織移動遠至鼠蹊部。在隆乳病人的腋下淋巴結也常發現的矽淋巴病變，也有報告指出在軟組織注射矽膠導致矽由血液散步到內臟。骨科文獻底出，在接受由矽彈性體作成的人工關節置換術的病人中常見到矽淋巴病變。

有愈來愈多的報告證實了例子會從人工關節散佈出來而進入淋巴系統。顯然這種現象比以前想還要更多(見表一)，有幾個動物實驗證實了聚乙烯粒子會經由淋巴系統散步到區域性淋巴結，Bos

等人最近提供了從人體解剖得到的證據，證實聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯和金屬粒子早在植入人工髖關節的一年半後，就會從人工關節散佈到鼠蹊部。腸骨動脈旁以及主動脈旁淋巴結，因為破損的聚乙烯粒子而引起的竇狀組織球增生在再次的關節手術，以及前列腺癌、乳癌的分期手術中，成為淋巴結切片的意外發現，由植體引起的淋巴病變並不僅見於人工髖關節及膝關節置換術，O'connell最近報告了一例由人工肩關節的聚乙烯破損粒子而引起的腋下淋巴結組織球病變。

粒子由關節及骨頭移動出來的動力學

粒子由關節及骨頭移動出來的動力學已成為許多研究的主題。Noble等人將標記著放射線同位素的粒子打入兔子的膝關節，並研究這些粒子的釋放。這些粒子包括人類血漿白蛋白、碳化中心體、黃金膠狀物，及氫氧化鐵，大小由30奈米到十幾微米不等。大約有1%被注入的氫氧化鐵(不起化學變化的)粒子直徑小於一微米，在注入後24小時由關節移動出來，粒子由關節腔移動出來的動力學(釋放率)與粒子的大小有關，粒子大小的不同(小於0.1到15.0厘米)會造成釋放率的快慢不同(24小時釋放出2.2%到0.1%)

有其他的研究用狗做實驗，研究與細胞大小相似具有放射線活性的中心體，由股骨遠端散佈到淋巴系統靜脈系統，以及局部組織的情形。在這個實驗中，直徑15微米的中心體被注入股骨髓質管。粒子在注入後15秒內直接進入靜脈系統，並有效地被肺過濾。如此可避免散佈到動脈系統內。四天後已經不再發現有粒子由股骨移動進入淋巴系統。然而，在另一個動物實驗中，將類似的中心體注入股骨遠端的軟組織內，卻發現在同樣的時間時，九隻動物中有兩隻在腸骨淋巴結中發現中心體。後來的一項研究指出，即使大到100微米的粒子被注日股骨遠端的管腔中，也會在15分鐘內移動到肺部。這些結果顯示，在某些情形下，因破損而產生的粒子會直接進入靜脈系統，這些粒子大部份會被過濾到肺部，已避免血液散佈。集合這些研究結果可知，有醫定數量的粒子會在產生後數小時內散佈到身體各處。

臨床關連

因破損粒子堆積在淋巴竇的巨噬細胞而引起的淋巴病變，可能會使疾病的正確診斷受到干擾，尤其是懷疑有癌症的病人。Shinto等人最近報告一各19歲病人的案例，他在三年前接受骨肉瘤切除術後裝了右側人工膝關節，他最近感到右側腹股溝痛，並摸到一各3 x 3 公分大小的腫塊，因為懷疑是骨肉瘤轉移復發而做了淋巴結切片。結果組織學檢查發現是由於人工膝關節釋放出的金屬粒子造成的竇性組織球增生症，並沒有癌症的跡象。

由人工關節釋放出來的粒子的最終命運仍屬未知。一份最近的報告指出，從骨科植體釋出的金屬粒子會經由淋巴系統散佈到全身。聚乙烯粒子聚堆在淋巴結和其他器官所造成的臨床後遺症雖然還不清楚，但事實上，研究人員仍致力於研究宿主對聚乙烯粒子的長期反應。

表一
粒子移動的報告

年份	作者	人工關節(數量)	粒子種類	位置
----	----	----------	------	----

動物研究

1973	Walker ²⁴	全人工髖關節置換**(數量不知)**	聚乙烯	淋巴結，肺泡壁
1974	Mendes ¹³	全人工髖關節置換(3)	聚乙烯	淋巴結

人體詩體解剖研究

1990	Bos ³	全人工髖關節置換(32)	聚乙烯，金屬	區域性及主動脈旁淋巴結
------	------------------	--------------	--------	-------------

聚甲基丙烯酸甲酯

人體手術研究

1974	Heilmann ⁸	全人工髖關節置換(2)	聚酯	鼠蹊 淋巴節
1989	Gray ⁶	全人工髖關節置換(2)	聚乙烯，金屬	鼠蹊及主動脈旁淋巴結
1992	Langkamer ¹²	全人工髖關節置換(2)	金屬	主動脈旁淋巴節及脾臟
1993	Bauer ²	全人工膝關節置換(1)	聚乙烯，碳纖維	主動脈旁淋巴結
1993	Shinto ²⁰	全人工膝關節置換(1)	金屬	淋巴結
1993	O'Connell ¹⁵	全人工肩關節置換(1)	聚乙烯	腋下淋巴結

* THR, 全人工髖關節置換; TKR, 全人工膝關節置換; TSR, 全人工肩關節置換

** n, 動物的數量，不分總類

References

1. Amstutz, H.C.; Campbell, P.; Kossovsky, N. and Clarke, I.C.: 破壞碎片引發骨質融解的機制及臨床特徵。臨床骨科雜誌。1992年，第276卷，第7-18業

2. **Bauer, T.W.; Saltarelli, M.; McMahon, J.T. and Wilde, A.H.:** 人工膝關節破損碎片的區域性散佈；個案報告。骨關節外科期刊。1993年，75-A卷，第106-111頁
3. **Bos, I.; Johannisson, R.; Lohrs, U.; Lindner, B. and Seydel, U.:** 植入關節內植體後，區域性淋巴結與假性包囊的比較性研究。實用性病理研究雜誌。1990年，第186卷，第707-716頁
4. **Bullough, P.G.; Bansal, M.; Betts, F. and Salvati, E.A.:** 失敗的鈦合金人工關節周圍的金屬所引起的組織學反應及復原情形。骨關節外科期刊。1990年，第72-B卷，第302頁
5. **Capozzi, A.; DuBou, R. and Pennisi, V.R.:** 破裂的隆乳用矽膠之遠處移動。整形重建外科雜誌。1978年，第62卷，第302頁
6. **Gray, M.H.; Talbert, M.L.; Talbert, W.M.; Bansal, M. and Hsu, A.:** 負責引流大型人工關節的淋巴結之改變。美國外科病理學期刊。1989年，第13卷，第1050-1056頁
7. **Harmsen, A.G.; Muggenburg, B.A.; Snipes, M.B. and Bice, D.E.:** 粒子從肺部移到淋巴結的過程中，巨噬細胞所扮演的角色。科學雜誌。1985年，第230卷，第1277-1280頁
8. **Heilmann, K.; Diezel, P.B.; Rossner, J.A. and Brinkmann, K.A.:** 人工關節周圍組織的形態學研究。Virchows文獻A 並理解剖組織學期刊。1974年，第306卷，第93-106頁
9. **Herman, J.H.; Sowder, W.G.; Anderson, D.; Appel, A.M. and Hopson, C.N.:** 由聚甲基丙烯酸甲酯引起骨質吸收因子的釋放。骨關節外科期刊。1989年，第71-A卷，第1530-1541頁
10. **Howie, D.W.; V.-Roberts, B.; Oakeshott, R. and Manthey, B.:** 在老鼠實驗模式中，當存在有聚乙烯破損粒子時，發生於骨水泥與骨頭交界面的骨質吸收。骨關節外科期刊。1988年，第70-A卷，第257-263頁
11. **Janssen, H.F.; Robertson, W.W. and Berlin, S.:** 股骨的靜脈引流可允許100厘米大小的粒子通過。骨科研究期刊。1988年，第6卷，第671-675頁
12. **Langkamer, V.G.; Case, C.P.; Heap, P.; Taylor, A.; Collins, C.; Pearse, M. and Solomon, L.:** 人工髖關節置換後破損碎片的全身性散佈：引起關注的原因。骨關節外科期刊。1992年，第74-B卷，第831-839頁
13. **Mendes, D.G.; Walker, P.S.; Figarola, F. and Bullough, P.G.:** 在狗身上的全表面髖關節置換。臨床骨科雜誌。1974年，第100卷，第256-264頁
14. **Noble, J.; Jones, A.G.; Davies, M.A.; Sledge, C.B.; Kramer, R.I. and Livni, E.:** 使用加馬攝影機研究滑液關節釋放具有放射線活性的粒子。骨關節外科期刊。1983年，第65-A卷，第381-389頁
15. **O'Connell, J.X. and Rosenberg, A.E.:** 與大型人工關節有關的組織球增生淋巴病變。美國臨床病理學期刊。1993年，第99卷，第314-316頁
16. **Peters, P.C.; Engh, G.A.; Dwyer, K.A. and Vinh, T.N.:** 未使用骨水泥之全膝關節置換術後的骨質溶解。骨關節外科期刊。1992年，第74-A卷，第864-876頁
17. **Robertson, W.W.; Janssen, H.F. and Walker, R.N.:** 聚放射線活性的中心體從肢體的骨頭及軟組織之被動移動。骨科研究期刊。1985年，第3卷，第405-411頁
18. **Santavirta, S.; Hoikka, V.; Eskola, A.; Kontinen, Y.T.; Paavilainen, T. and Tallroth, K.:** 未使用骨水泥之全髖關節置換術後的嚴重肉芽組織病變。骨關節外科期刊。1990年，第72-B卷，第980-984頁
19. **Schmalzried, T.P.; Jasty, M. and Harris, W.H.:** 人工髖關節周圍的骨質流失：聚乙烯破損碎片和有效關節腔的觀念。骨關節外科期刊。1992年，第74-A卷，第849-863頁

20. **Shinto, Y.; Uchida, A.; Yoshikawa, H.; Araki, N.; Kato, T. and Ono, K.:** 由人工關節釋放之金屬造成的鼠蹊部淋巴病變。骨關節外科期刊。1993年，第75-B卷，
21. **Spector, M.; Shortkroff, S.; Thornhill, T.S. and Sledge, C.B.:** 對於人工關節與骨頭交界面之進一步了解：影響形成與退化的因素。美國骨科外科文獻於1991年在伊利諾州Park Ridge出版的”教育課程”。第101-113頁
22. **Travis, W.D.; Balough, K. and Abraham, J.L.:** 矽肉芽腫：三個案例報告並回顧文獻。人類病理學雜誌。1985年，第16卷，第19-27頁
23. **Truong, L.D.; Cartwright, J.; Goodman, M.D. and Woznicki, D.:** 與隆乳手術有關的矽淋巴病變。美國外科病理學期刊。1988年，第12卷，第484-491頁
24. **Walker, P.S. and Bullough, P.G.:** 人工關節磨擦及破損的影響。北美臨床骨科雜誌。1973年，第4卷，第275頁
25. **Willert, H.-G. and Semlitsch, M.:** 關節囊對於人工關節破損產物的反應。生物醫學材料研究期刊。1977年，第11卷，第157-164頁
26. **Witt, J.D. and Swann, M.:** 失敗的鈦合金全人工髖關節置換術後的金屬破損及組織反應。骨關節外科期刊。1991年，第73-B卷，第559-563頁