

## 認識臨床上常見的骨骼移植

骨科部住院醫師 陳冠融

骨缺損(bone defect)是骨科在臨床上時常面臨的問題。例如骨腫瘤切除後、骨髓炎(osteomyelitis)清創後、人工關節移除/翻修、不癒合的骨折(nonunion)、或是嚴重的開放性骨折(open fracture)都會合併相當程度的骨缺損。在處置這些病症的手術中，常常需要使用骨骼移植(bone graft, 或簡稱植骨)來重建骨本、刺激骨癒合。因見實習醫學生們和骨骼移植大多不熟悉,在此特別整理臺北榮總最常使用的材料做法,和大家分享。

臨床上植骨的材料總歸分成三大種類：自體骨移植(autograft)、異體骨移植(allograft)以及合成骨替代物(synthetic bone graft substitute material)。雖然帶血供的自體骨移植(vascularized autograft)可以最好地與植骨處癒合(incorporation)。但是供骨處的破壞和罹病性(morbidity)高，對使用帶來一定的限制。於是許多時候我們使用的植骨來自各醫院存放異體骨的骨骼銀行(bone bank)、以及各廠牌五花八門異體骨或合成骨的商用產品。要在臨床上正確使用，必須要了解這些材料的特性。

植骨材料的生物性質也分成三大類：Osteogenesis、Osteoinduction、Osteoconduction<sup>1</sup>。Osteogenesis 指的是含有活體細胞，可以在受捐處分化形成新的骨骼組織。Osteoinduction 是含活性刺激物質(例如最常被討論的 bone morphogenetic protein, BMP)，可以吸引受捐處細胞前往生成新的骨骼組織。Osteoconduction 則是

作為一個橋接框架(scaffold)的角色，刺激骨骼生長附著至其表面。

植骨處癒合(incorporation)指的是植骨材料和 host bone 產生交互作用，促使新骨生成橋接 graft 和 host，達到足夠力學強度的一系列過程。整個過程包含幾個階段：(1)Hematoma 堆積並釋放 cytokine 和生長因子 (2)發炎、在植骨週邊產生纖維血管組織及間質細胞(mesenchymal cells)的移行分化 (3) Host bone 原有的哈維氏系統(Haversian system)血管生長進入植骨 (4)蝕骨細胞(osteoclast)吸收植骨表面 (5)植骨表面藉膜內骨化(intramembranous bone formation)或軟骨內骨化(endochondral ossification)生成新骨。上述過程中，我們發現幾個重要的因素會影響癒合：例如受捐處組織的品質[尤其局部血液供應、結締組織及血管內皮前驅細胞(endothelial progenitor cell，兼具分泌骨生長因子以及分化為骨細胞的功能)存在量等等]會決定其對 Osteoinduction、Osteoconduction 的反應；先前感染處、先前受放射線治療處、大段骨缺損、大量疤痕組織、血供不良、或是內分泌失調、糖尿病、攝取尼古丁的患者，都是癒合不良的危險因子<sup>2,3</sup>。此外，植骨處的力學環境也相當重要。植骨材料與骨骼間固定不良時，肉芽和纖維組織只會長在植骨與骨骼間，無法引發癒合。

### 自體骨移植(autograft)

自體骨移植(autograft)可以取自自體的骨髓、或是較不影響功能的部位[例如 anterior superior iliac spine、posterior superior iliac spine、fibular shaft、或是術野中鄰近的幹骺區(metaphysis)]<sup>4</sup>。如果移植時同時接合 graft 帶來的血管，autograft 可以同時表現 Osteogenesis(因帶有活細胞)、Osteoinduction(骨基質中的各種蛋白質)、Osteoconduction(帶來的骨基質)三大特性。有研究指出若血管接合功

能良好、且接縫固定牢靠，90%移植來的骨細胞(osteocyte)可以存活下來<sup>5</sup>。植骨處癒合(incorporation)可以很快的發生，而後續再塑(remodeling)的過程則取決於後續的受力承重。

然而因為接合血管手術曠日廢時，臨床上並不常使用，大多自體骨移植使用的是不帶血供的鬆質骨碎片(cancellous bone chips)。研究發現，即使受捐處本身血液循環健康無感染跡象，植入的骨細胞仍有大多數無法存活。能活下來的是對缺血最有抗性的 primitive mesenchymal cells。一般相信這些細胞可能就是自體骨比起異體骨移植可以更快達成癒合的主要原因。動物實驗發現小鼠植入自體骨後，type I 和 III 基因的表現在一週內就達到高峰；異體骨植入後則需要兩週<sup>6</sup>。

不帶血供的自體皮質骨(non-vascularized cortical autograft)比起鬆質骨，可以提供一定程度的力學支撐。然而由於其結構緻密、表面積小，血液幾乎無法滲透，於是內含細胞幾乎全數無法存活。此外，受捐者的血管要再長入的速度也慢。所以這類自體植骨被認為 Osteogenesis 能力不足。跟異體骨移植相比，優點只在抗原反應性較少而已；若考慮對取骨部位造成的破壞，其實沒太大優勢。

### 異體骨移植(allograft)

異體骨的來源為器官捐贈以及人工關節置換時修除下的骨片、股骨頭等。就定義上來說，醫學上的器官或組織移植(transplant, graft)指的通常是含有活體細胞，且目標是植入受捐者體內後要能存活的情況。而植入物(implant)才是指非活體的(non-viable)植入物質。就這個定義來說，Bone allograft 似乎應該稱為一種 allo-implant。

異體骨移植在臨床上的使用已經有數十年歷史，也已經被廣泛研究理解。一般來說，異體骨移植的癒合過程跟不帶血供的自體骨移植差不多，只是較緩慢、且因為異體骨有抗原性的關係，所以會伴隨程度不一的發炎反應。許多動物實驗發現，有組織配對的異體骨移植在癒合過程會比較順利<sup>7,8</sup>、而冷凍也能減低 immunogenicity<sup>9</sup>。雖然有這些動物實驗的結果，無組織配對的異體骨抗原性在人體的意義仍不明確<sup>10,11</sup>。因為臨床上多使用冷凍處理的異體骨，所以很少特別做配對。只是一旦產生發炎反應時，常常很難鑑別究竟是感染還是慢性排斥的結果。

Enneking 和 Mindell 的研究發現，大多數異體皮質骨(cortical bone)跟 host bone 都是從皮質表層骨膜、或是髓腔內，以膜內骨化(intramembranous bone formation)的方式在異體皮質骨表面沉積 1-2mm 新的骨組織。兩斷端之間多達五年之後大多仍存在明顯可辨的間隙，很少能 remodel、或生長到相聯繫<sup>12</sup>。而異體鬆質骨(cancellous bone)和 host bone 的癒合就快得多，過程類似人體骨壞死的修復再吸收；組織學可以看到壞死、無細胞的骨核心，被數釐米的 host bone 修復取代層圍繞。由這些觀察可知，異體骨的主要特質為 Osteoconduction 及些微的 Osteoinduction。

去礦物質化骨基質 (Demineralized bone matrix, DBM)是一類高度特殊處理後的異體骨，保留其中的膠原蛋白和其他蛋白質(例如骨生長因子 Bone Morphogenetic Proteins, BMP)、並相當程度地去除了免疫原性。1965 年 Urist 首先由動物實驗發現骨骼去礦物後植入生體軟組織內可以誘發骨組織生成<sup>13</sup>。由於異體植骨的 Osteoinduction 能力不佳，一般認為 DBM 精煉的方式能加以有效提升，獲得和自體骨移植相近的效果<sup>14,15</sup>。目前市面上不同型態質地的 DBM 商業產品多達 25 種以上，估計美國每年使用量就高達 50 萬 ml<sup>16</sup>。

## 合成骨替代物(synthetic bone graft substitute material)

合成骨替代物的材質包括硫酸鈣、磷酸鈣、磷酸三鈣、氫氧機磷灰石 (Hydroxyapatite, HA)和生物玻璃 (bioglass)等等。這些物質被製成粉狀、顆粒狀、膏狀等各式各樣型態和質地。雖然這些物質僅能表現 Osteoconduction 的功能，但其保存容易、用量不受限制、又沒有異體骨傳染疾病的風險。在臨床上應用範圍很廣，可以單獨使用，或混入自體骨、異體骨，搭配擴充成大量的 composite graft。

總結三大類植骨物質的特性：自體骨移植優勢為組織相容、無免疫原性、兼具 Osteogenesis、Osteoinduction、Osteoconduction 三大特性植骨處癒合較快，而缺點在於供應量有限、增加手術時間與失血量、以及供骨處的 morbidity(感染、疼痛、神經損傷等)。異體骨移植優勢為供應量較大、具有 Osteoinduction、Osteoconduction 特性，缺點則是癒合較慢、可能有免疫原性、且可能傳染疾病。合成骨替代物的優點包括供應量大、無疾病傳染風險，缺點則是僅有 Osteoconduction 的功能。

骨缺損是骨科最具挑戰性的難題之一。具備骨骼移植的相關知識，更能在骨科的見實習中看懂老師們的考量與思維。希望本篇專文可以讓大家有收穫，在臨床工作中體會到更多樂趣。

## 参考文献

1. Muschler GF, Lane JM: Orthopedic Surgery. In Habal MB, Reddi AH (eds). Bone Grafts and Bone Substitutes. Philadelphia, WB Saunders Co 375407, 1992.
2. Lee JJ, Patel R, Biermann JS, Dougherty PJ. The musculoskeletal effects of cigarette smoking. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 May 1;95(9):850-9.
3. Brinker MRI, O'Connor DP, Monla YT, Earthman TP. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions. *J Orthop Trauma.* 2007 Sep;21(8):557-70.
4. Myeroff C, Archdeacon M. Autogenous bone graft: donor sites and techniques. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 Dec 7;93(23):2227-36. doi: 10.2106/JBJS.J.01513.
5. Doi K, Tominaga S, Shibata T: Bone grafts with microvascular anastomoses of vascular pedicles. *J Bone Joint Surg* 59A:809-815. 1977
6. Virolainen P, Perala M, Vuorio E, Aro HT: Expression of matrix genes during incorporation of cancellous bone allografts and autografts. *Clin Orthop* 317:263-272, 1995
7. Horowitz MC, Friedlaender GE: Immunologic aspects of bone transplantation: A rationale for future studies. *Orthop Clin North Am* 18:227-233. 1987.
8. Stevenson S, Emery SE, Goldberg VM: Factors affecting bone graft incorporation. *Clin Orthop* 323:66-74, 1996.
9. Stevenson S, Shaffer JW, Goldberg VM: The humoral response to vascular and nonvascular allografts of bone. *Clin Orthop* 323:89-95, 1996.

10. Muscolo DL, Caletti E, Schajowicz F, Araujo ES, Makino A: Tissue-typing in human massive allografts of frozen bone. *J Bone Joint Surg* 69A:583-595, 1987
11. Stevenson, S; Horowitz, M. The response to bone allografts. *J Bone Joint Surg Am.* 1992 Jul;74(6):939-50.
12. Enneking WF, Mindell ER: Observations on massive retrieved human allografts. *J Bone Joint Surg* 73A:I 123-1142, 1991.
13. Urist MR: Bone: Formation by autoinduction. *Science* 160:2393-894, 1965
14. Drosos GI, Touzopoulos P, Ververidis A, Tilkeridis K, Kazakos KI. Use of demineralized bone matrix in the extremities. *World J Orthop.* 2015 Mar 18; 6(2): 269 - 277.
15. Hierholzer Cl, Sama D, Toro JB, Peterson M, Helfet DL. Plate fixation of ununited humeral shaft fractures: effect of type of bone graft on healing. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Jul;88(7):1442-7.
16. Sandhu HS, Grewal HS, Parvataneni H. Bone grafting for spinal fusion. *Orthop Clin North Am.* 1999 Oct;30(4):685-98.