

# 骨科植入物超敏反应的研究进展

彭钦,邵先舫

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 常德市第一中医医院, 湖南 常德 415000)

**摘要** 近年来骨科植入物的临床应用逐渐增多,骨科植入物超敏反应的发生率也随之增高。骨科植入物超敏反应的危害较大,严重时可导致手术失败。本文对骨科植入物超敏反应的发生机制、诊断、治疗及预防进行了综述。

**关键词** 假体和植入物;超敏反应;综述

随着医疗技术的发展,骨科植入物的临床应用逐渐增多。由于自体组织移植创伤相对较大、操作相对复杂,且移植物来源有限,临床常用外源性物质作为植入物。骨科植入物大致分为可吸收和不可吸收 2 种,前者主要包括聚羟基乙酸、聚乳酸、聚对二氧环己酮、壳聚糖、 $\beta$ -磷酸三钙及羟基磷灰石,后者主要包括不锈钢、钛、钛合金、镍钛形状记忆合金及聚甲基丙烯酸甲酯<sup>[1-3]</sup>。近年来,新型骨科植入物在机械性能等方面较以往明显改进,但是仍然存在生物相容性问题。金属过敏临床较为常见,其中较为多见的过敏元素包括镍、钴、铬、钛、钒、钽<sup>[4-6]</sup>。与单纯皮肤超敏反应相比,骨科植入物超敏反应的发生率较低;但由于骨科植入物超敏反应的发生具有隐蔽性和迟发性的特点,其危害更大,严重时可导致手术失败<sup>[7]</sup>。目前,骨科植入物的用量在逐渐增加,安全、有效的植入物尚在研发过程中。本文对骨科植入物超敏反应的研究进展进行了综述,以期今后的相关研究提供参考。

## 1 骨科植入物超敏反应的发生机制

多数骨科植入物超敏反应属于 IV 型超敏反应,又称迟发型超敏反应,是 T 细胞介导的免疫应答,与抗体无关<sup>[8-9]</sup>。IV 型超敏反应通常在接触变应原 12 h 后发生,约 72 h 达到高峰<sup>[10]</sup>。骨科植入物超敏反应的发生机制较为复杂,骨科植入物受到腐蚀、磨损或溶解后,可释放出金属或非金属颗粒,这些颗粒可与蛋白相结合形成复合物,表达于抗原提呈细胞表面,提呈给 T 细胞识别,并使之活化和分化为效应 T 细胞;效应 T 细胞识别抗原后活化,释放多种细胞因子(包括白细胞介素-1 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  等)<sup>[11-12]</sup>,其中促炎症细胞因子可抑制成骨细胞的活

性、促进破骨细胞的增殖和分化,导致植入物周围骨质溶解加速,出现骨量减少,最终引起植入物松动<sup>[13]</sup>。部分骨科植入物超敏反应属于 I 型超敏反应,有文献报道镍金属复合物引起 I 型超敏反应<sup>[14]</sup>。I 型超敏反应多在接触变应原后几分钟内发生,主要由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导;变应原进入机体后,诱导特异性 B 细胞产生 IgE 类抗体应答, IgE 受体交联引发细胞活化,释放介导 I 型超敏反应的生物活性物质(组胺和肌肽原酶),引起局部或全身性的炎症反应,严重时可导致过敏性休克<sup>[15]</sup>。

## 2 骨科植入物超敏反应的诊断

骨科植入物超敏反应的诊断目前尚无统一标准,因其临床表现与术后感染、植入物松动等类似,临床多结合过敏史调查、临床表现、影像学检查及实验室检查进行综合诊断<sup>[10]</sup>。

**2.1 过敏史调查** 了解患者的过敏史,有利于术前选择合适的植入物、术后出现超敏反应症状时早期采取针对性的处理措施。Furrer 等<sup>[16]</sup>研究发现,术前调查患者的金属过敏史有利于降低术后植入物超敏反应的风险。由于过敏史不具备特异性,临床仅用于辅助诊断。

**2.2 临床表现** 骨科植入物超敏反应的临床表现复杂多样,覆盖植入物的皮肤可出现局限性湿疹等皮肤炎症或肿胀、疼痛,植入物周围可出现炎性假瘤,植入的关节假体可出现活动异常<sup>[7,17-19]</sup>。骨科植入物过敏与术后切口感染均有局部皮肤瘙痒、红肿等临床表现,但前者多局限于植入物上方、后者多局限于切口周围,临床应注意鉴别<sup>[20-21]</sup>。

**2.3 影像学检查** 骨科植入物超敏反应的影像学表现无特异性,因此其影像学检查仅用于辅助诊断。骨科植入物超敏反应的影像学检查方法较多,X 线检查

可以了解植入物损坏或移位情况;CT 检查可以了解植入物周围骨质溶解情况;MRI 检查可以了解植入物周围软组织情况<sup>[22]</sup>,可用于鉴别肌腱炎、滑囊炎等引起的局部疼痛<sup>[23]</sup>;超声检查多应用于髋关节假体,其敏感性和特异性与 MRI 检查相当<sup>[24]</sup>,但具有价格低、易于被患者接受等优点<sup>[25]</sup>。

**2.4 实验室检查** 血清炎性标志物检测、斑贴试验及淋巴细胞转化试验是检查过敏性疾病的常用方法,其中斑贴试验及淋巴细胞转化试验在骨科植入物超敏反应诊断中的应用尚存在争议。

**2.4.1 血清炎性标志物检测** 血清炎性标志物检测是骨科植入物超敏反应的常用实验室检查方法,当植入物超敏反应发生时,血清炎性标志物水平可轻度升高<sup>[7]</sup>。Bolognesi 等<sup>[7]</sup>研究发现,血清金属离子水平升高与金属对金属髋关节置换术后早期假体损坏有关,认为金属对金属髋关节置换术后出现相关临床症状或影像学改变的患者应进行血清金属离子水平测定。Chalmers 等<sup>[23]</sup>认为,应定期对接受金属对金属髋关节置换的患者进行血清金属离子水平测定,评估植入物超敏反应的风险,便于早期干预。

**2.4.2 斑贴试验** 斑贴试验是将小量接触性变应原直接接触皮肤一段时间后,观察是否在局部诱发一个轻度的接触性皮炎,从而判断患者是否对所测试的变应原接触过敏,临床主要用于诊断Ⅳ型超敏反应<sup>[26]</sup>。斑贴试验操作简单、价格相对较低,临床应用较为广泛,但其在骨科植入物超敏反应诊断中的应用尚存在争议,原因如下:①骨科植入物多位于深层组织,与浅层皮肤组织的抗原呈递机制不同<sup>[4,10]</sup>;②骨科植入物在体内释放的物质形式可能与贴片试剂中的物质形式有差别<sup>[27]</sup>;③斑贴试验的结果受检测环境及试剂浓度等因素影响,其阳性率存在差异<sup>[26]</sup>。

**2.4.3 淋巴细胞转化试验** 淋巴细胞转化试验是抽取外周血,分离出淋巴细胞,再与含有变应原的物质共同培养,然后通过淋巴细胞刺激指数评估该物质的致敏性<sup>[8,28-29]</sup>。淋巴细胞转化试验较斑贴试验更加敏感,但是存在操作要求较高、价格相对昂贵等缺点<sup>[2,8]</sup>。Yang 等<sup>[30]</sup>认为,对于怀疑骨科植入物过敏的患者,若斑贴试验结果为阴性,可采用淋巴细胞转化试验进行验证。

**2.4.4 其他试验** 白细胞移动抑制试验等细胞免疫检测也可用于诊断骨科植入物过敏,但是其不属于常

规检测方法<sup>[31]</sup>。

### 3 骨科植入物超敏反应的治疗

骨科植入物超敏反应的治疗,目前尚无统一标准,病情较轻时采用非手术方法治疗、病情严重时采用手术方法治疗。

#### 3.1 非手术治疗

**3.1.1 西药** 骨科植入物轻度超敏反应,病变多局限于植入物附近,局部皮肤轻度疼痛、肿胀,或有红斑、丘疹等表现;植入物未松动、移位,其周围骨质未溶解;可局部外用抗过敏药物,如色甘酸钠等。Singh 等<sup>[32]</sup>报道,对于全身过敏性皮肤炎症患者,可口服泼尼松等糖皮质激素类药物。

**3.1.2 中药** 有关中药治疗骨科植入物超敏反应的报道相对较少。韩龙等<sup>[33]</sup>报道胫骨开放骨折外固定术后不锈钢螺钉过敏 1 例,局部皮肤出现湿疹样改变,采用中药内服加外敷治疗后,症状缓解。

**3.2 手术治疗** 骨科植入物超敏反应非手术治疗效果不佳时,可手术移除植入物或更换其他材质的植入物<sup>[34]</sup>。Razzante 等<sup>[5]</sup>报道第一跖骨关节融合术后钛合金植入物过敏 1 例,手术移除植入物后过敏症状消失。Bergschmidt 等<sup>[35]</sup>报道全膝关节置换术后金属植入物过敏 1 例,行翻修手术,将金属假体更换为陶瓷假体,最终过敏症状消失。若患者对关节运动功能要求不高,仅切除植入物周围增生的组织即可,无需更换关节假体,术后可继续进行抗过敏治疗,有利于减少医疗费用。

### 4 骨科植入物超敏反应的预防

**4.1 术前评估过敏风险** 术前是否评估植入物的过敏风险,目前临床尚未对此达成共识。Granchi 等<sup>[36]</sup>通过荟萃分析发现,关节置换术前的斑贴试验结果与术后植入物超敏反应的发生率无关;由此认为,术前无需评估植入物的过敏风险。Bravo 等<sup>[37]</sup>研究发现,全膝关节置换术前的斑贴试验结果与二次手术的概率无关。Schalock 等<sup>[38]</sup>认为,术前采用斑贴试验评估患者的植入物过敏风险,有利于选择合适的植入材料。

**4.2 了解植入材料的安全性** 金属材质的植入物过敏临床较为常见,非金属材质的植入物过敏临床相对少见。聚甲基丙烯酸甲酯是常见的非金属致敏原,Wittmann 等<sup>[39]</sup>研究发现,聚甲基丙烯酸甲酯与庆大霉素混合物可引起膝关节置换术后超敏反应。

Qiu 等<sup>[40]</sup>研究发现,聚醚醚酮植入物也可引起术后超敏反应。Böstman 等<sup>[41]</sup>研究发现,聚乳酸和聚羟基乙酸植入物均可引起术后超敏反应,且后者的超敏反应发生率高于前者。

## 5 小 结

骨科植入物超敏反应虽然不如一般皮肤超敏反应多见,但其危害更大,严重时可导致手术失败,需要二次手术治疗,容易增加患者的负担。目前骨科植入物超敏反应的诊断及治疗尚无统一标准,且安全、有效的骨科植入物尚处于研发阶段。因此,临床应以预防工作为主,术前评估植入物超敏反应的风险,选择合适材质的植入物,降低术后超敏反应的风险。

## 参考文献

- [1] 林潇,葛隼,吴水林,等. 兼具成骨和抗感染性能的医用金属材料研究进展[J]. 金属学报, 2017, 53(10): 1284 - 1302.
- [2] JAWHAR A, STETZELBERGER V, KOLLOWA K, et al. Tourniquet application does not affect the periprosthetic bone cement penetration in total knee arthroplasty[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2019, 27(7): 2071 - 2081.
- [3] 沈永帅,刘欣春. 可降解材料在骨科临床中的应用[J]. 中国材料进展, 2017, 36(3): 231 - 235.
- [4] DELIMAR D, BOHAČEK I, PAŠTAR Z, et al. Orthopedic and cutaneous reactions to nickel after total hip replacement[J]. Acta Dermatovenereol Croat, 2018, 26(1): 39 - 43.
- [5] RAZZANTE M C, EHREDT D J, CLOUGHERTY C O, et al. Type IV cell - mediated hypersensitivity reaction caused by titanium implant following double calcaneal osteotomy and first metatarsal - cuneiform arthrodesis: a case report and review of the literature[J]. J Foot Ankle Surg, 2019, 58(5): 974 - 979.
- [6] ENGELHART S, SEGAL R J. Allergic reaction to vanadium causes a diffuse eczematous eruption and titanium alloy orthopedic implant failure[J]. Cutis, 2017, 99(4): 245 - 249.
- [7] BOLOGNESI M P, LEDFORD C K. Metal - on - metal total hip arthroplasty: patient evaluation and treatment[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2015, 23(12): 724 - 731.
- [8] SCHALOCK P C, CRAWFORD G, NEDOROST S, et al. Patch testing for evaluation of hypersensitivity to implanted metal devices: a perspective from the American contact dermatitis society[J]. Dermatitis, 2016, 27(5): 241 - 247.
- [9] KILDUFF C L S, CASSWELL E J, IMONIKHE R, et al. Type IV hypersensitivity to gold weight upper - eyelid implant: case report and review of the literature[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2017, 26(107): 1 - 5.
- [10] CHRISTENSEN T J, SAMANT S A, SHIN A Y. Making sense of metal allergy and hypersensitivity to metallic implants in relation to hand surgery[J]. J Hand Surg Am, 2017, 42(9): 737 - 746.
- [11] BARUFFI F Y, VENKATESH K P, NELSON K N, et al. Systemic contact dermatitis: a review[J]. Dermatol Clin, 2020, 38(3): 379 - 388.
- [12] KOUNIS N G, KONIARI I. Hypersensitivity to metallic implants: pathophysiologic and diagnostic considerations[J]. Acta Biomed, 2018, 89(3): 428 - 429.
- [13] MONTEIRO C, SANTOS C, BASTOS V, et al. Cr(VI) - induced genotoxicity and cell cycle arrest in human osteoblast cell line MG - 63[J]. J Appl Toxicol, 2019, 39(7): 1057 - 1065.
- [14] BÜYÜKÖZTÜRK S, GELINCIK A, ÜNAL D, et al. Oral nickel exposure may induce Type I hypersensitivity reaction in nickel - sensitized subjects[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 26(1): 92 - 96.
- [15] KINBARA M, BANDO K, SHIRAIISHI D, et al. Mast cell histamine - mediated transient inflammation following exposure to nickel promotes nickel allergy in mice[J]. Exp Dermatol, 2016, 25(6): 466 - 471.
- [16] FURRER S, SCHERER HOFMEIER K, GRIZE L, et al. Metal hypersensitivity in patients with orthopaedic implant complications - A retrospective clinical study[J]. Contact Dermatitis, 2018, 79(2): 91 - 98.
- [17] KOVOCHICH M, FINLEY B L, NOVICK R, et al. Understanding outcomes and toxicological aspects of second generation metal - on - metal hip implants: a state - of - the - art review[J]. Crit Rev Toxicol, 2018, 48(10): 853 - 901.
- [18] THOMAS P, VON DER HELM C, SCHOPF C, et al. Patients with intolerance reactions to total knee replacement: combined assessment of allergy diagnostics, periprosthetic histology, and peri - implant cytokine expression pattern[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 910156.
- [19] GUPTA R, PHAN D, SCHWARZKOPF R. Total knee arthroplasty failure induced by metal hypersensitivity[J]. Am J Case Rep, 2015, 16: 542 - 547.
- [20] RICCIARDI L, FURCI F, ISOLA S, et al. Systemic nickel allergy syndrome: tips and tricks on how to be suspected and treated[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(4): 1289 - 1292.

- [25] 郑扬康, 詹杰, 侯蕾, 等. “筋骨理论”对肌腱病的临床诊治指导探讨[J]. 中国运动医学杂志, 2019, 38(5): 434 – 436.
- [26] 张向东, 廉杰, 赵启, 等. 平乐正骨“筋滞骨错”理论的有形观与无形观[J]. 中医学报, 2019, 34(2): 307 – 309.
- [27] 马文龙, 程春生, 赵熙熹, 等. 手术结合中药泡洗治疗小

儿先天性屈指肌腱狭窄性腱鞘炎 28 例[J]. 中医药导报, 2011, 17(2): 55 – 56.

- [28] 马文龙, 程春生, 赵熙熹, 等. 手术结合中药泡洗治疗Ⅱ、Ⅲ期屈指肌腱狭窄性腱鞘炎 38 例[J]. 中医药导报, 2010, 16(12): 66 – 67.

(收稿日期: 2020 – 01 – 04 本文编辑: 郭毅曼)

(上接第 29 页)

- [21] 袁承杰, 朱根锐, 王之枫, 等. 骨科内植物术后感染早期诊断的研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(3): 237 – 240.
- [22] KASPAREK M F, TÖPKER M, LAZAR M, et al. Dual – energy CT and ceramic or titanium prostheses material reduce CT artifacts and provide superior image quality of total knee arthroplasty [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2019, 27(5): 1552 – 1561.
- [23] CHALMERS B P, PERRY K I, TAUNTON M J, et al. Diagnosis of adverse local tissue reactions following metal – on – metal hip arthroplasty [J]. Curr Rev Musculoskelet Med, 2016, 9(1): 67 – 74.
- [24] TAGLIAFICO A, BIGNOTTI B, ROSSI F, et al. Ultrasound of the hip joint, soft tissues, and nerves [J]. Semin Musculoskelet Radiol, 2017, 21(5): 582 – 588.
- [25] COOPER H J. Diagnosis and treatment of adverse local tissue reactions at the head – neck junction [J]. J Arthroplasty, 2016, 31(7): 1381 – 1384.
- [26] 李欣泽, 李全生, 姜启君, 等. 诊断性斑贴试验 ESCD 指南(2015) [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2016, 30(4): 426 – 429.
- [27] DE GRAAF N P J, BONTKES H J, ROFFEL S, et al. Non – heat inactivated autologous serum increases accuracy of in vitro CFSE lymphocyte proliferation test (LPT) for nickel [J]. Clin Exp Allergy, 2020, 50(6): 722 – 732.
- [28] SUMMER B, STÄNDER S, KAPP F, et al. Role of the lymphocyte transformation test in the evaluation of metal sensitization [J]. Hautarzt, 2016, 67(5): 380 – 384.
- [29] INNES M B, ATWATER A R. Orthopedic implant hypersensitivity reactions: concepts and controversies [J]. Dermatol Clin, 2020, 38(3): 361 – 369.
- [30] YANG S, DIPANE M, LU C H, et al. Lymphocyte transformation testing (LTT) in cases of pain following total knee arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Am, 2019, 101(3): 257 – 264.
- [31] VADALÀ M, LAURINO C, PALMIERI B. The memory lymphocyte immunostimulation assay in immune system disor-

ders: is useful or useless? [J]. J Lab Physicians, 2017, 9(4): 223 – 226.

- [32] SINGH P, SILVERBERG J. Real – World outpatient prescription patterns for atopic dermatitis in the United States [J]. Dermatitis, 2019, 30(5): 294 – 299.
- [33] 韩龙, 丁一, 刘喜花, 等. 中药治疗胫骨开放骨折外固定后对不锈钢螺钉植入物过敏 1 例 [J]. 世界科学技术 – 中医药现代化, 2016, 18(4): 607 – 610.
- [34] BAO W, HE Y, FAN Y, et al. Metal allergy in total – joint arthroplasty: case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(38): e12475.
- [35] BERGSCHMIDT P, BADER R, MITTELMEIER W. Metal hypersensitivity in total knee arthroplasty: revision surgery using a ceramic femoral component – a case report [J]. Knee, 2012, 19(2): 144 – 147.
- [36] GRANCHI D, CENNI E, GIUNTI A, et al. Metal hypersensitivity testing in patients undergoing joint replacement: a systematic review [J]. J Bone Joint Surg Br, 2012, 94(8): 1126 – 1134.
- [37] BRAVO D, WAGNER E R, LARSON D R, et al. No increased risk of knee arthroplasty failure in patients with positive skin patch testing for metal hypersensitivity: a matched cohort study [J]. J Arthroplasty, 2016, 31(8): 1717 – 1721.
- [38] SCHALOCK P C, THYSSEN J P. Metal hypersensitivity reactions to implants: opinions and practices of patch testing dermatologists [J]. Dermatitis, 2013, 24(6): 313 – 320.
- [39] WITTMANN D, SUMMER B, THOMAS B, et al. Gentamicin allergy as an unexpected ‘hidden’ cause of complications in knee arthroplasty [J]. Contact Dermatitis, 2018, 78(4): 293 – 294.
- [40] QIU S, YOU W, WANG H, et al. Allergic epidural effusion following polyetheretherketone cranioplasty [J]. J Craniofac Surg, 2019, 30(3): e241 – e243.
- [41] BÖSTMAN O M, PIHLAJAMÄKI H K. Adverse tissue reactions to bioabsorbable fixation devices [J]. Clin Orthop Relat Res, 2000(371): 216 – 227.

(收稿日期: 2020 – 05 – 15 本文编辑: 郭毅曼)