

Agili-C[®]治疗膝关节骨软骨损伤的研究进展

李浩楠 左建林 徐琪博 张栋捷 李玮峰 宗辰旭 肖建林

【摘要】 骨软骨缺损(OCD)是骨科的常见疾病之一,由于其复杂的解剖结构和损伤后难以恢复的特点对患者的生活质量造成了严重的影响。现有的治疗方法(如关节镜手术、微骨折术、骨软骨自体移植、骨软骨异体移植和再生治疗)虽有效果但均具有一定的局限性。为了解决这种棘手的临床问题,实现损伤部位骨软骨单元层次上的完全再生,一种双相多孔、生物相容性和可生物降解的新型文石基支架—Agili-C[®]逐步进入大家视野。本文从OCD的解剖学特点出发,探讨了Agili-C[®]的微结构及修复OCD的机制,回顾了临床前和临床研究,介绍其适应证和手术技术,以期Agili-C[®]治疗膝关节OCD的研究进展提供更多的理论依据和实践指导。此外,本文正视以往临床试验中的问题和不足之处,持续评估其治疗效果的长期性。

【关键词】 Agili-C[®]; 骨软骨单元; 软骨下骨; 关节软骨; 骨软骨缺损

Research progress on agili-C[®] for the treatment of knee osteochondral defects Li Haonan, Zuo Jianlin, Xu Qibo, Zhang Dongjie, Li Weifeng, Zong Chenxu, Xiao Jianlin. Department of Orthopedics, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China
Corresponding author: Xiao Jianlin, Email: xiaojianlin10@jlu.edu.cn

【Abstract】 Osteochondral defect (OCD) represent a prevalent orthopedic condition that significantly impacts patients' quality of life due to the complex anatomical structure and poor intrinsic healing capacity of the affected tissue. While current treatment modalities (including arthroscopic surgery, microfracture, osteochondral autograft/allograft transplantation, and regenerative therapies) demonstrate varying efficacy, all present inherent limitations. To address this challenging clinical problem and achieve complete regeneration of the osteochondral unit, a novel biphasic, porous, biocompatible and biodegradable aragonite-based scaffold—Agili-C[®]—has emerged as a promising solution. This review examines the anatomical characteristics of OCD and elucidates the microstructure of Agili-C[®] along with its mechanism for OCD repair. We evaluate preclinical and clinical studies, detail its indications and surgical techniques, aiming to provide both theoretical foundation and practical guidance for Agili-C[®] application in knee OCD management. Furthermore, this article critically addresses limitations identified in previous clinical trials and emphasizes the need for ongoing assessment of long-term therapeutic outcomes.

【Key words】 Agili-C[®]; Osteochondral unit; Subchondral bone; Articular cartilage; Osteochondral defect

骨软骨缺损(osteochondral defect, OCD),即关节软骨和软骨下骨的损伤,通常由创伤、肿瘤、感染或关节退行性病变等多种原因引起^[1],表现为关节积液、疼痛和活动受限的临床症状,严重时甚至可引发骨性关节炎(osteoarthritis, OA)^[2-3],大大降低了患者的生活质量。据报道,软骨损伤患病率约占全球人口总数的10%~12%并在不断增加,且由于关节软骨“无血管、无神经、无淋巴”的独特结构以及与下层骨骼之间的复杂关系^[4-5],一旦损伤则病情迁延不愈,难以被修复到正

常的功能状态。

鉴于该疾病带给患者的负担,多年来已开发出多种技术来治疗OCD。对于缺损面积较小的软骨损伤,微骨折术是种很好的选择,但以这种方法再生的软骨为纤维软骨,生物力学性能较弱,不能满足人体长期运动的需要^[6]。对于较大面积且更复杂的OCD则常采用骨软骨自体移植(osteochondral autograft transfers, OATs)和骨软骨异体移植(osteochondral allografts, OCAs)来修复^[7]。二者的原理是利用健康的骨

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2025.05.008

基金项目:吉林省科技发展计划项目(No.20230203089SF);国家自然科学基金项目(No.82472620);吉林省发改委项目(No.2023C039-3);吉林省卫生科研人才专项项目(No.2023SCZ69)

作者单位:130033 长春,吉林大学中日联谊医院关节科

通信作者:肖建林,Email: xiaojianlin10@jlu.edu.cn

软骨组织或人工仿生材料来对缺损部位进行修补,能够较好地修复包括软骨下骨在内的整个骨软骨单元^[8]。但是OATs需要进行两个部位的手术,会增加取材部位手术并发症的风险;OCAs高额的手术费用、免疫排斥反应的风险及移植生物活性低的缺点同样限制了其发展^[7]。随着再生治疗的发展,将自体软骨细胞与生物降解基质结合植入软骨损伤区域的基质诱导自体软骨细胞移植术(matrix-induced autologous chondrocyte implantation, MACI)表现出了良好的临床疗效^[9],有研究表明,MACI术后10~20年在移植部位可以再生出几乎同样力学强度和稳定功能的透明样软骨,并且新生的软骨能很好地与邻近软骨和软骨下骨整合为一体,但是由于无法解决软骨下骨缺损的问题且成本较高,MACI的普及也遭到了限制^[10]。因此,我们需要一种更为全面的方法来治疗OCD。

近年来,随着组织生物工程的出现,一种来源于纯化无机珊瑚外骨骼的新型文石基(无机碳酸钙)支架—Agili-C[®](CartiHeal, Smith & Nephew)逐步走入大家的视野^[11]。Agili-C[®]支架具有双相多孔、生物相容性和可生物降解的特点,其独特的骨诱导、骨传导的能力使得Agili-C[®]在OCD的修复中颇具成效^[12]。本文将从OCD的解剖学特点出发,对Agili-C[®]修复OCD的机制、临床研究、适应证和手术技术进行综述,从而探讨Agili-C[®]治疗膝关节OCD的研究进展,以期为膝关节骨软骨损伤修复提供更多的理论依据和实践指导。

一、OCD的解剖学特点

OCD主要由两部分构成,分别是关节软骨损伤和软骨下骨损伤,即骨软骨单元的损伤^[13]。国际软骨修复协会(international cartilage repair society, ICRS)根据关节软骨缺损的深度和软骨下骨受累的情况,将OCD分为0~4期^[13],具体分期详见表1。由于1~2期损伤的症状不明显,临床上难以被发现,因此大多数治疗是针对3~4期患者的。充分了解OCD的解剖学特点有助于临床医师更好地区分骨软骨损伤的程度,并根据不同类型的OCD制定更合理、更有针对性的个体化治疗方案;同时有助于了解骨软骨损伤的机制,并基于此探索最佳的修复方法。

(一)关节软骨和软骨下骨

软骨分为三种主要类型:透明软骨、弹性软骨和纤维软骨,其中透明软骨是人体中最常见的也是最重要的,又称关节软骨^[14]。健康的关节软骨是一种覆盖于骨骼关节面呈半透明状的特殊类型结缔组织,主要由富含蛋白多糖的细胞外基质、II型胶原蛋白和高度特化的软骨细胞组成^[4]。作为关节的关键结构组分,其固有的弹性与形变特性在缓解关节运

动引发的震动及冲击方面扮演着核心角色^[15]。但是关节软骨易发生损伤,并且由于无血管、无神经、无淋巴的特性,加之其低细胞密度和有限的细胞迁移能力,生长因子和营养物质的运输几乎只通过滑液和滑膜血管渗透,显著制约了软骨的固有修复能力,导致其一旦缺损几乎无法愈合^[16]。

软骨下骨位于骨与软骨交界处,由上层的皮质终板和下方松质骨的骨小梁结构组成,其主要成分包括由I型胶原蛋白构成的骨细胞外基质和骨细胞、成骨细胞、破骨细胞^[7]。纤维间基质多为蛋白多糖和骨钙素,无机成分中又以羟基磷灰石钙占比最大^[17],此构成增强了软骨下骨作为软骨深层胶原纤维锚定点的效能,使其力学强度明显高于关节软骨。除此之外,软骨下骨具有高度的血管化和大量的神经末梢,能够为自身和邻近的关节软骨提供营养^[18]。然而部分病灶因缺损面积过大而超越其自我修复范畴,常需实施相应治疗,并且软骨下骨的及时修复对于促进关节软骨的再生亦至关重要。

(二)关节软骨和软骨下骨的关系

在健康的关节中,关节软骨负责缓冲压力和减少摩擦,软骨下骨起到分散关节力的作用^[19],前者受损将导致关节磨损及疼痛症状,进而影响软骨下骨,后者损伤则会引起关节力学分布变化,加速关节软骨退化进程^[20]。并且软骨与骨之间的生化串扰概念也表明软骨下骨能够为邻近的关节软骨提供营养^[21-22]。这些都体现了二者之间的相互作用和密不可分的关系,所以想要有效地修复OCD就必须治疗整个骨软骨单元的损伤。

二、Agili-C[®]的微结构及修复OCD的作用机制

Agili-C[®]是一种基于文石的双相、多孔支架,其独特的相互连接的三维结构模拟了人类骨软骨组织的解剖学特征,使其在修复OCD方面具有显著优势^[11]。除此之外,Agili-C[®]还具有双相结构的特点,这种设计是其修复OCD的核心优势:不仅能支持软骨层再生,还能同步促进软骨下骨的修复,从而在整个骨软骨单元的层面上实现结构-功能的双重恢复,这种修复机制克服了传统支架仅能修复软骨或软骨下骨的局限性,为OCD治疗提供了更全面的解决方案^[23]。

(一)Agili-C[®]的材料与结构特性

Agili-C[®]是一种创新的骨软骨修复支架,其主要成分为文石,即一种特殊的无机碳酸钙。这种材料来源于经过严格纯化的天然珊瑚外骨骼,通过先进的加工工艺去除有机成分后,形成了一种高度多孔、无细胞、生物相容性优异且可生物降解的现成支架材料^[11]。文石独特的晶体结构赋予了Agili-C[®]优异的骨诱导和骨传导能力,使其能够有效促进骨组织的再生。同时,该材料的力学性能与人体软骨下骨高度匹配,其弹性模量接近天然骨组织,从而在植入后能够有效承载力学负荷,避免应力集中导致的支架变形或周围组织损伤^[12],这种力学适配性对于骨软骨缺损的长期修复至关重要。

此外,该支架具有双相结构的特点,由上层的软骨相和下层的骨相两部分组成,分别针对关节软骨和软骨下骨的再生需求进行优化设计,从而在结构和功能上实现仿生修复。Agili-C[®]支架的软骨相,即面向关节环境的软骨部分,是由无机碳酸钙和透明质酸共同组成,经过精密机械加工形成规则

表1 国际软骨修复协会软骨损伤分期

分期	临床表现
0期	正常软骨
1期	几乎正常的软骨(有压痕或裂纹的浅层损伤)
2期	部分软骨损伤(缺损小于软骨全层的50%)
3期	严重软骨损伤(缺损大于软骨全层的50%)
4期	全层软骨及软骨下骨损伤

排列的微钻孔通道(2 mm深),这种设计可促进骨髓和滑膜间充质干细胞与软骨细胞的黏附、分化和增殖,从而促进关节软骨的形成^[23]。研究表明^[7],这种设计可显著增强软骨细胞的增殖能力,并促进Ⅱ型胶原和蛋白聚糖的分泌,从而加速透明软骨样组织的形成,恢复关节面的生物力学功能。Agili-C[®]支架的骨相部分则深入软骨下骨,单纯由无机碳酸钙组成,具有大孔径(100~200 mm)和高度互联的三维孔隙网络的特点。这种结构类似松质骨,提供了一种崭新的三维空间设计,将该支架最佳的机械性能与高互联大孔结合在一起,有效的促进了血管组织的生长。研究表明,随着时间的推移骨相的碳酸钙成分在破骨细胞和成骨细胞的作用下被降解和重组,并通过直接骨传导被宿主骨组织取代形成新的软骨下骨。体现了Agili-C[®]的骨诱导和骨传导特性、生物相容性及可生物降解性^[23]。

Agili-C[®]支架的双相一体化设计使其能够同时满足软骨再生和软骨下骨重建的需求。软骨相的微孔结构优化了软骨形成,而骨相的大孔结构则促进了软骨下骨的整合,两者在力学和生物学上形成互补,从而在整个骨软骨单元层面实现高效修复。这种仿生结构不仅提高了植入物的长期稳定性,还减少了传统支架可能导致的骨和软骨界面不匹配的问题,为OCD的临床治疗提供了更优的解决方案。

(二)Agili-C[®]修复OCD的机制

1. Agili-C[®]促进关节软骨再生: Agili-C[®]植入物的软骨相促进关节软骨的再生具有双重作用机制,结合了两个同时发生的过程:(1)骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)黏附并分化为软骨细胞;(2)软骨细胞从周围的天然软骨迁移并随着细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的沉积而增殖^[23]。

多数组织再生,尤其是软骨再生,骨髓来源的干细胞是其主要的贡献者。Agili-C[®]能够招募和稳定BM-MSCs,且对BM-MSCs具有诱导作用,通过文石晶体形式的碳酸钙促进其直接粘附、增殖以及分化成所需的软骨和成骨表型^[24,25]。

不仅如此,Agili-C[®]支架还能够募集宿主软骨细胞并促进其成软骨潜能。软骨细胞在Agili-C[®]存在的情况下能够从周围的原生软骨中迁移并向植入物爬行,通过移动到支架的3D互连多孔结构中来刺激软骨向内生长及增殖,同时保持它们的活力、表型和ECM的沉积,最终细胞通过在整个缺陷体积内形成具有新的ECM的活组织来桥接整个缺陷间隙,从而实现关节软骨的再生。这个过程在关于Agili-C[®]的离体模型研究中得到了证明^[23],并且这项研究还表明了关节软骨浅层内含有祖细胞,这些祖细胞在Agili-C[®]的刺激下能够产生新的软骨基质来填补软骨缺损。这些发现打破了传统观念认为软骨缺乏再生能力的认知,证明了除了骨髓来源的干细胞之外,天然软骨中的软骨细胞在软骨再生过程中的重要作用。此外,动物实验进一步证实,在山羊模型中^[26]使用Agili-C[®]修复的缺损区域形成了典型的透明软骨组织,其组织学特征表现为丰富的蛋白聚糖和Ⅱ型胶原,同时Ⅰ型胶原含量维持在较低水平,这与天然透明软骨的组成特征高度一致。

通过这两种机制Agili-C[®]在不需要外源细胞的情况下逐渐被降解并促进新生软骨的再生,并且这种降解行为与新组织形成完美同步,即Agili-C[®]支架材料会随着新生软骨基质的沉积而逐步降解,这种动态平衡确保了修复过程中力学支持的连续性。此外,最终形成的再生软骨不仅具有与天然软骨相似的组织学特征,在宏观形态上也呈现出光滑的表面,并与周围健康组织实现了无缝整合,达到了真正意义上的功能性修复^[11]。

2. Agili-C[®]促进软骨下骨再生: Agili-C[®]不仅能诱导BM-MSCs向软骨表层迁移,参与关节软骨的再生过程^[12],其骨相部分还在促进软骨下骨再生方面展现出独特的生物学特性。其作用机制主要体现在以下几个方面:首先,Agili-C[®]的骨相部分具有特殊的结构设计,其大孔径(100~200 mm)和高度互联的三维孔隙网络的特点为骨组织再生提供了理想的微环境。这种结构不仅有利于骨髓内驻留干细胞的迁移和定植,还能促进血管的长入,为骨再生提供必要的营养支持和氧气供应^[11]。研究表明植入后2~4周即可观察到明显的血管网络形成,这为后续的骨组织再生奠定了基础^[26]。其次,Agili-C[®]的骨相部分通过其独特的骨传导特性促进新骨形成。支架表面的文石晶体结构能够直接引导宿主骨细胞的附着和增殖,形成“爬行替代”的骨再生模式。高分辨率显微CT分析显示,新生的骨小梁能够沿着支架的孔隙结构有序生长,并形成完整的骨小梁网络部分^[27],这一过程与天然骨的愈合过程高度相似,确保了再生骨组织的结构完整性和力学性能。最后,在细胞水平上Agili-C[®]通过多重机制促进软骨下骨再生:(1)募集BM-MSCs并向成骨细胞方向分化;(2)激活成骨细胞活性,促进骨基质分泌;(3)调节破骨细胞活性,维持骨重塑平衡。特别值得注意的是,Agili-C[®]在促进软骨下骨再生的同时还能有效修复软骨下骨板这一关键结构,且新生的软骨下骨板的厚度和密度与正常组织相当,并与上方软骨组织形成了良好的整合界面^[26]。这种完整的骨软骨界面的重建对于恢复关节的正常力学传导和长期功能维持至关重要。

如此,Agili-C[®]便同时促进了关节软骨和软骨下骨的再生,实现了整个骨软骨单元的层面上OCD的修复。

三、临床研究进展

Agili-C[®]对OCD的修复不仅具有上述理论上的研究,更有众多临床前和临床证据的支持^[11]。早期的离体模型就表明在Agili-C[®]的刺激下新生软组织显示出典型的透明软骨特征并与邻近软骨结合良好^[23]。这在之后的山羊模型中得到了验证^[26],并且还显示出了良好的软骨下骨修复。随后对同一动物模型进行的为期12个月的跟踪研究中通过对成像(即超声成像、X光、微计算机断层扫描、核磁共振成像)、组织学和免疫组化的评估再次证明了新生软骨的透明软骨样特征^[28]。这些成功的临床前研究结果推动了这项技术转化为临床试验的进程^[11]。

(一)近期临床试验进展

2021年, Van Genechten等^[29]发表了一项单中心病例系列研究,重点关注临床反应、安全性结果以及术后3年的核磁

共振成像结果。该研究的13名膝关节表面病变(ICRS 3~4级)的受试者均成功接受了一种或两种文石基支架的治疗,结果显示无论是术后短期还是长期,患者的症状和功能(KOOS评分、IKDC评分、Tegner评分和Lysholm评分)都得到了明显的改善,而且在手术过程中和36个月的随访期间均未报告严重不良事件。术后核磁共振成像结果经常显示典型的坑愈合模式,新形成的软骨下骨在周围生长,随后支架发生生物降解,并在植入物上方形成软骨层。同年,Kon等^[30]公布了一项为期两年的多中心前瞻性研究结果,该研究从8个医疗中心招募了86名平均年龄为(37.4±10.0)岁的患者,这些患者都患有轻度至中度OA(Kellgren-Lawrence 2~3级)的关节表面病变(joint surface lesions, JSLs),并且平均缺损面积为(3.0±1.7)cm²,所有患者均在手术前接受了评估,并接受了长达24个月的随访。研究的主要发现是这些患者在植入Agili-C[®]后的随访中KOOS评分和IKDC主观评分持续提高并且核磁共振成像显示再生软骨填充的缺损面积明显增加,且缺损填充的改善早在植入后6个月就很明显,在之后12个月和18个月的随访中持续存在,并在24个月后就达到顶峰。由此证明Agili-C[®]能显著改善轻度和中度膝关节OA相关的JSLs患者的临床症状。2023年,Altschuler等^[6]发表了迄今为止关于Agili-C[®]最大规模的一项多中心随机临床试验,比较了Agili-C[®]文石基支架与外科标准疗法(关节镜清创/微骨折术)治疗膝关节软骨和骨软骨病变的疗效,清楚地证明了文石基支架优于目前的手术治疗标准。该实验根据ICRS分级系统将251名年龄在21~75岁之间的JSLs(ICRS 3a级及以上)患者按2:1的比例随机分配接受Agili-C[®]或清创/微骨折术治疗,为了进行正确的随机分组,病灶缺损且Kellgren-Lawrence评分为0或1分的患者与接受微骨折治疗的同类患者进行了随机分组,而轻度至中度的OA患者,即Kellgren-Lawrence评分2或3分,则与接受关节镜清创治疗的患者进行了随机分组。在每次随访评估(6至24个月)中,支架组在所有终点上均表现出明显的优势,具体而言,在为期两年的随访中就平均KOOS评分改善程度而言,植入组的改善幅度是对照组的两倍。在24个月的随访中,植入组的应答率(定义为整体KOOS评分至少改善30分)为77.8%对33.6%,成像结果也是如此。此外,使用Agili-C[®]支架治疗的患者中,88.5%的患者病灶缺陷填充率大于75%,而使用标准手术治疗的同类患者中,这一比例仅为30.9%;Agili-C[®]组的失败率也较低仅为7.2%,而对照组则为21.4%。种种结果证明即使是大面积或多发性病变的膝关节OA患者,也可以通过使用Agili-C[®]文石基支架治疗,并且效果要优于目前的手术治疗标准。无独有偶,Conte等^[31]对Agili-C[®]的最新临床证据分析也表明Agili-C[®]组在4年的随访中表现明显优于外科标准疗法组,KOOS评分和IKDC评分明显更好,应答率和MRI上的缺损填充率更高,治疗失败率更低。最后,Caro等^[32]最近发表了一项小型队列研究,描述了对12名患者进行至少5年随访的中期结果。患者接受了一个或两个塞子的植入手术,以治疗髁状突或蹄状突的单个病变,病变程度超过了ICRS分级表中的Ⅲ级。在平均6.5年(5~8年不等)的随

访中表明:除了1例接受了翻修手术以外其余所有11名患者的KOOS评分均有显著改善,临床结果在24个月到最终随访期间保持稳定。

(二)、临床试验结果的分析

上述近五年发表的5篇关于Agili-C[®]安全性和有效性的临床研究都证实了Agili-C[®]在膝关节软骨和骨软骨损伤患者的短期和中期随访中显著改善临床症状的功效以及其再生骨软骨单元的能力,在最近的随机对照临床试验^[31]中又证明了Agili-C[®]优于清创和微骨折等标准护理手术技术。此外,研究还发现无论病变位置、骨关节炎状态还是病变大小如何,Agili-C[®]植入术都能在一段时间内带来统计学意义上的临床和放射学改善,并且随着技术的发展明确了其适用范围和改进了手术技术。

但是尽管近五年的临床试验取得了良好的结果,我们不得不承认所分析的研究中存在一些局限:在5项临床研究中,有4项^[29,32]没有包括对照组,且目前的证据仅限于短期和中期随访,最长的评估以de Caro等^[32]的研究为代表,随访时间为5年,而更长期的疗效尚不确定。因此我们仍需更多的对照试验和更长的随访时间来评估Agili-C[®]治疗OCD的长期临床效果^[11]。

四、适应证和手术技术

近年来,随着多种软骨和骨软骨支架被批准用于临床以及缺乏相应的标准和指南,骨科医生有时会难以确定正确的适应证^[33]。此外,由于受到骨软骨损伤类型的差异性和并发症之间的相互作用的影响,Agili-C[®]的手术技术和术后的康复训练等相关问题仍在与时俱进^[11]。

(一) Agili-C[®]目前的临床适应证

国际软骨再生与关节保护协会的专家小组于2021年发表了一份关于使用支架治疗膝关节软骨和骨软骨缺损的共识声明,报告了不同临床情况下的最佳适应证^[33]。他们采用了兰德/加州大学洛杉矶分校的方法,即在科学文献有限或存在争议的情况下,通过达成专家共识来制定指南和临床标准的方法。这种特定方法旨在系统地采纳专家意见,同时尽量减少社会压力或专家小组等级制度的影响,使指南制定过程更加透明和严谨。因此,Agili-C[®]支架现已获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗单个或多个(最多3个)治疗总面积为1~7 cm²的ICRS 3级或4级膝关节表面病变,即使是非重度膝关节OA(Kellgren-Lawrence 0~3级)^[11]。

(二) 手术技术及康复训练

传统的Agili-C[®]支架是一种圆柱形植入物,但由于其受压后稳定性欠佳从而增加了翻修手术的风险。Elizaveta等^[34]在2016年进行的早期人体试验表明锥形植入物(2°角度)避免了在插入过程中对植入物可能造成的损坏,同时还能保持更好的压合效果,在术后的负重和体力活动中具有更好的稳定性。该试验帮助完善了市场上最终Agili-C[®]植入物的设计和结构,因此目前临床上Agili-C[®]植入物被设计成锥形,角度为2°,并在清除残留的颗粒、碎屑和有机残留物之后用25 kGy伽马射线进行灭菌^[11]。相较于传统圆柱形植入物的

手术方法,锥形植入物手术过程显得简单而迅速^[34]。术前通过核磁共振成像定位软骨病变处,评估其是否需要手术;若手术则切开并暴露病变部位,钻孔后插入种植体直至低于软骨表面2 mm。如果有多个病灶,需在种植体之间保留3 mm的骨桥以保证可以植入多个种植体。

术后康复一般采用阶段负重方法,4周内患肢脚趾触地负重,同时结合电刺激、持续被动运动、主动辅助运动和股四头肌等长强化训练,然后再拄拐进行2周的部分负重,3个月后恢复正常行走^[12]。

五、小结与展望

Agili-C[®]具有生物相容性和可生物降解的特点以及独特的骨诱导和骨传导能力,其双相多孔的构成能够实现关节软骨和软骨下骨的同步修复,对应了OCD因复杂的解剖学关系而难以治疗的情况。并于2022年被FDA批准用于膝关节软骨和软骨下骨的治疗。Agili-C[®]修复OCD不仅仅是理论上的研究,更有众多临床前和临床证据的支持。无论是最初的体外研究报告及随后的山羊模型,还是近期的关于Agili-C[®]安全性和有效性的临床报告都证实了其再生骨软骨单元的能力。但值得注意的是,关于Agili-C[®]的临床试验证据缺乏对照组且限于短期和中期随访,因此我们需要更多的对照试验和更长的随访时间来评估Agili-C[®]治疗OCD的长期临床效果。

此外,有关Agili-C[®]支架的研究多数集中于对膝关节较小缺损的治疗,对于较大缺损或其他关节如踝关节、腕关节等部位的研究较少,因此未来的研究应致力于拓宽Agili-C[®]的临床适应症,探索Agili-C[®]治疗多部位,大缺损的创新性疗法。而且随着组织生物工程的不断发展,Agili-C[®]联合透明质酸或其他生物活性因子或许能为OCD的修复提供更为宽阔的舞台。

参 考 文 献

- Howell M, Liao Q, Gee CW. Surgical management of osteochondral defects of the knee: an educational review [J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2021, 14(1): 60-66.
- Tommy S de Windt, Lucienne A Vonk, Mats Brittberg, et al. Treatment and Prevention of (Early) Osteoarthritis Using Articular Cartilage Repair- Fact or Fiction? A Systematic Review [J]. *Cartilage*, 2013, 4(3 Suppl): 5-12.
- 杨星, 周明旺, 王晓萍, 等. 干细胞修复软骨损伤治疗膝骨关节炎的机制与临床研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(10): 1466-1471.
- Olson SA, TD Brown, KA Athanasiou, et al. Applied biomechanics in articular injuries: perspectives in the basic investigation of articular injuries and clinical application [J]. *Instr Course Lect*, 2011, 60: 583-94.
- 中国膝关节软骨损伤修复重建指南制订工作组, 中国医师协会运动医学医师分会, 代岭辉, 等. 膝关节软骨损伤修复重建指南(2021) [J]. *中国运动医学杂志*, 2022, 41(4): 249-259.
- Altschuler, N, Zaslav KR, et al. Aragonite-Based scaffold versus microfracture and debridement for the treatment of knee chondral and osteochondral lesions: results of a multicenter randomized controlled trial [J]. *Am J Sports Med*, 2023, 51(4): 957-967.
- 和文宝, 杨云峰. 骨软骨缺损治疗的现状及研究进展 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2023, 16(12): 1145-1152.
- Ren, F, Chen X, et al. Autologous osteochondral transplantation for large osteochondral lesions of the talus is a viable option in an athletic population: letter to the editor [J]. *Am J Sports Med*, 2020, 48(11): Np47.
- 侯建雷, 刘鹏卫, 姜川, 等. 自体软骨细胞移植技术治疗关节软骨退变 [J]. *科技导报*, 2024, 42(22): 15-22.
- Manjunath, K A, Fried JW, et al. Matrix-Induced autologous chondrocyte implantation versus autologous chondrocyte implantation of the knee a retrospective comparison [J]. *Bull Hosp Jt Dis*, 2024, 82(2): 118-123.
- Kon, E, Conte P, et al. Report on evolving indications, techniques, and outcome of novel and innovative surgical procedure-Agili C[®] [J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2025, 18(4): 124-132.
- Ghisa C, Zaslav KR. Novel treatment options for knee cartilage defects in 2023 [J]. *Sports Med Arthrosc Rev*, 2024, 32(2): 113-118.
- Bohndorf, K. Osteochondritis. Dissecans: a review and new MRI classification [J]. *Eur Radiol*, 1998, 8(1): 103-112.
- Carballo, B C, Nakagawa Y, et al. Basic science of articular cartilage [J]. *Clin Sports Med*, 2017, 36(3): 413-425.
- Chen, S, Fu P, et al. Meniscus, articular cartilage and nucleus pulposus: a comparative review of cartilage-like tissues in anatomy, development and function [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 370(1): 53-70.
- Moradi M, Parvizpour F, Arabpour Z, et al. Articular cartilage injury; current status and future direction [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2024, 19(5): 653-661.
- Goldring, R S. Alterations in periarticular bone and cross talk between subchondral bone and articular cartilage in osteoarthritis [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012, 4(4): 249-258.
- Kazemi M, Williams JL. Properties of Cartilage-Subchondral bone junctions: a narrative review with specific focus on the growth plate [J]. *Cartilage*, 2021, 13(2_suppl): 16S-33S.
- Yuan, L X, Meng HY, et al. Bone-cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: potential pathways and future therapeutic strategies [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(8): 1077-1089.
- Lepage, M SI, Robson N, et al. Beyond cartilage repair: the role of the osteochondral unit in joint health and disease [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2019, 25(2): 114-125.
- Blumenkrantz, G, Lindsey CT, et al. A pilot, two-year longitudinal study of the interrelationship between trabecular bone and articular cartilage in the osteoarthritic knee [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(12): 997-1005.
- Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(7): 390-398.
- Chubinskaya, S, Matteo BD, et al. Agili-C implant promotes the regenerative capacity of articular cartilage defects in an ex vivo model [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2019, 27(6): 1953-1964.
- Ko, K I, Lee SJ, et al. In situ tissue regeneration through host stem cell recruitment [J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45(11): e57.
- Sofu, H, Camurcu Y, et al. Clinical and radiographic outcomes of chitosan-glycerol phosphate/blood implant are similar with hyaluronic acid-based cell-free scaffold in the treatment of focal osteochondral lesions of the knee joint [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2019, 27(3): 773-781.

- 26 Kon, E, Filardo G, et al. Osteochondral regeneration using a novel aragonite-hyaluronate bi-phasic scaffold in a goat model [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2014, 22(6): 1452-1464.
- 27 Csaba Matta, Csilla Szűcs-Somogyi, Elizaveta Kon, et al. Osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells is enhanced by an aragonite scaffold [J]. *Differentiation*, 2019, 107: 24-34.
- 28 Elizaveta Kon, Giuseppe Filardo, Jonathan Shani, et al. Osteochondral regeneration with a novel aragonite-hyaluronate biphasic scaffold: up to 12-month follow-up study in a goat model [J]. *J Orthop Surg Res*, 2015, 10: 81.
- 29 Van Genechten W, Vuylsteke K, Struijk C, et al. Joint surface lesions in the knee treated with an acellular Aragonite-Based scaffold: a 3-Year Follow-Up case series [J]. *Cartilage*, 2021, 13(1_suppl): 1217S-1227S.
- 30 Kon, E, Matteo BD, et al. Aragonite-Based scaffold for the treatment of joint surface lesions in mild to moderate osteoarthritic knees: results of a 2-Year multicenter prospective study [J]. *Am J Sports Med*, 2021, 49(3): 588-598.
- 31 Conte, P, Anzillotti G, et al. Differential analysis of the impact of lesions' location on clinical and radiological outcomes after the implantation of a novel aragonite-based scaffold to treat knee cartilage defects [J]. *Int Orthop*, 2024, 48(12): 3117-3126.
- 32 Caro D, F, Vuylsteke K, et al. Acellular Aragonite-Based scaffold for the treatment of joint surface lesions of the knee: a minimum 5-Year Follow-Up study [J]. *Cartilage*, 2024, 15(4): 399-406.
- 33 Giuseppe Filardo, Luca Andriolo, Peter Angele, et al. Scaffolds for Knee Chondral and Osteochondral Defects: Indications for Different Clinical Scenarios. A Consensus Statement [J]. *Cartilage*, 2021, 13(1_suppl): 1036s-1046s.
- 34 Elizaveta Kon, Dror Robinson, Peter Verdonk, et al. A novel aragonite-based scaffold for osteochondral regeneration: early experience on human implants and technical developments [J]. *Injury*, 2016, 47 Suppl 6: S27-s32.
- (收稿日期: 2025-04-29)
(本文编辑: 吕红芝)

李浩楠, 左建林, 徐琪博, 等. Agili-C®治疗膝关节骨软骨损伤的研究进展 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2025, 11(5): 315-320.



中华医学会