

COREBONE



CoreTlage™ 

关节软骨完全再生
的一步式解决方案

白皮书

亮点：CoreTlage™是一种可持续培养的珊瑚支架，采用垂直微通道设计，可同时支持软骨下骨和软骨再生。在临床前绵羊研究中，CoreTlage™植入物具有高度的生物相容，并且能够无缝整合：未观察到慢性炎症或异物反应。经过治疗的缺损部位充满了大量的新骨（显微 CT 显示骨小梁桥接植入物和宿主），并被一层连续的、富含蛋白多糖的类似透明软骨的软骨层覆盖。修复结果仅通过一次手术实现，没有添加细胞或生长因子，提供了一种可扩展的一步解决方案。这些数据突显了 CoreTlage 在大型骨软骨修复市场的临床潜力和竞争优势。

临床需求：膝关节骨软骨缺损

骨软骨损伤是骨科中一种常见但具有挑战性的疾病，涉及软骨的全层损伤，可能延伸到下层骨骼。由于关节软骨无血管且细胞含量少，因此自身修复缺损的能力有限，通常会导致用较弱的纤维软骨进行修复。如果不进行治疗，即使是轻微的损伤也可能扩大为更严重的损伤，并可能发展为广泛的关节退化和骨关节炎。目前的治疗方法（微骨折术、软骨成形术、自体/异体移植、ACI 等）通常需要分阶段进行，需要细胞采集/扩增，或修复后的组织机械性能较差。目前迫切需要一种单阶段植入物，能够可靠地恢复骨软骨单元的原始结构和功能。

CoreTlage™通过采用一种经过验证的骨传导生物材料（珊瑚）并结合新颖的设计，实现一步再生骨和软骨，从而满足这一需求。

CoreTlage™支架及其优势

CoreTlage™是一种由培育的珊瑚状方解石铣削而成的圆柱体。它有不同的尺寸，直径范围为 6-15mm，长度为 10mm。优点包括：

- **可持续培育的珊瑚**

与从珊瑚礁采集的珊瑚不同，CoreTlage™在完全受控的条件下生长，确保一致的质量和供应的稳定。这种环保的来源不仅避免了天然珊瑚礁的枯竭，而且保证了产品的高质量和均匀性。

- **骨传导基质**

天然珊瑚具有类似于松质骨的小梁结构，为新骨的生长提供支架。

- **垂直微通道**

专有的穿孔沿着圆柱体的轴线延伸，以促进骨骼和软骨区域之间的流体/营养物质运输和细胞迁移。这种设计加速了软骨下骨和上覆软骨的同时修复（图 1）。

- **一步式手术**

CoreTlage™专为压配植入而设计：外科医生钻入一个缺损部位，并将立即将支架植入，使其与软骨下骨齐平。无需二次手术或外源性细胞/生长因子（图 2）。

这些特点使 CoreTlage™成为一种现成的器械，可在单次关节镜/开放手术中用于修复骨软骨单元。

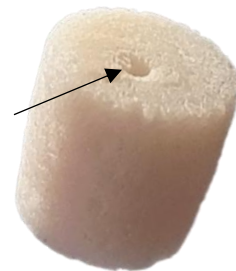


图 1 带有贯穿垂直通道（箭头）的珊瑚塞，用于细胞迁移

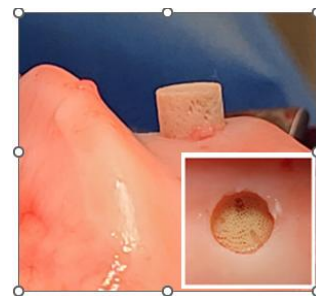


图 2 支架与软骨下骨齐平

临床前研究概述

在绵羊模型上进行了研究，以评估 CoreTlage™ 植入物修复大尺寸骨软骨缺损的安全性和有效性。在每只绵羊的膝关节中，通过手术在负重的内侧股骨髁上钻出圆柱形缺损（6 毫米×8 毫米）。每个缺损都通过单阶段手术立即用 CoreTlage™ 植入物进行压配植入，使其与周围软骨齐平。

该研究共包括八只动物：

- 两只动物术后随访 4.5 个月，以进行初步评估。
- 六只动物术后随访 6 个月，

根据大型动物软骨研究的标准方案进行术后护理和监测，包括无限制负重、镇痛和每日福利观察。在指定的时间节点，动物被人道地安乐死，膝盖被取出进行大体、显微 CT 和组织学分析。

结果包括临床监测、大体/宏观评分（如 ICRS 标准）、移植关节的高分辨率微型计算机断层扫描（微型 CT）和修复部位的综合组织学（苏木精-伊红染色、马松三色染色和番红 O/快绿染色）。组织学切片由委员会认证的病理学家对组织反应（0=正常至 4=严重）和软骨形态进行半定量评分。

安全性和生物相容性结果

良好的生物相容性。在整个研究过程中，动物的恢复情况正常，未出现不良反应。在取出植入物时，未见关节刺激迹象。最重要的是，在任何接受 CoreTlage™ 治疗的关节中，均未观察到慢性炎症或异物反应。组织病理学一致显示“非常干净”的组织区域：植入物周围的骨和软骨均无炎症浸润或坏死。

无植入物包裹化或毒性。观察到天然骨直接生长在珊瑚基材料上，并进入其中。在任何植入物周围均未见厚纤维包裹化或巨细胞。在所有样本中，均未发现残留的珊瑚碎片。这些发现表明，珊瑚基质在关节环境中具有良好的耐受性。

宏观和影像学结果

总体形态。在术后分析中，所有 CoreTlage™ 治疗的缺损均愈合良好。修复部位平坦或略微凸起，与周围软骨融为一体。根据盲法总评分，所有在 6 个月时评估的植入物在质地、颜色和缺损填充方面均达到 I-II 级（接近正常）（图 3）。从平视角度看，覆盖在植入物上的软骨看起来连续且光滑。正如研究报告所述，治疗后的缺损被描述为“轮廓平滑、填充良好、与相邻软骨齐平”，我们认为这是令人鼓舞的初步结果。

显微 CT 分析。在植入后 4.5 个月进行高分辨率显微 CT 扫描（图 4）。珊瑚支架完全被新生骨包裹，恢复了解剖学上正常的软骨下骨结构。在横截面图像中，植入物（浅灰色）散布着新形成的深灰色骨小梁，呈现出均匀的外观。最重要的是，未观察到透亮区或植入物移位，这突显了卓越的骨整合能力。



图 3 植入后 18 周修复的骨软骨缺损的大体外观。黄色圆圈突出显示了缺损区域，该区域完全被类似软骨的修复组织填充，光滑且与周围的天然软骨齐平。

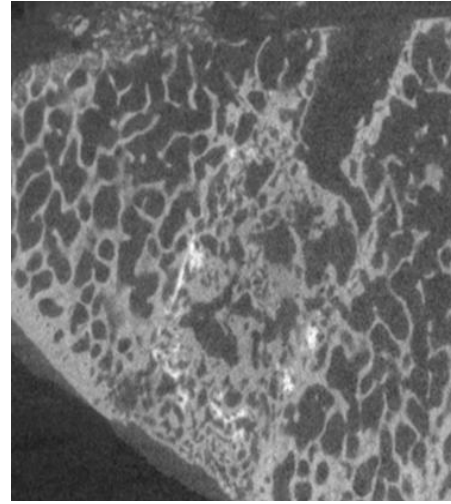


图 4 经 CoreTlage™ 植入物治疗的取出股骨髁的显微 CT 横截面图像（图像中心）。珊瑚支架（浅灰色）与周围的宿主骨完全整合。在植入的支架内和周围可见新的骨小梁形成，恢复了缺损下方的软骨下骨结构。

骨再生功效

强健的新软骨下骨。在动物被安乐死时进行的显微 CT 显示，所有缺损均被新的骨小梁密集填充，与植入物无缝整合。在横截面图像中，珊瑚（高 X 射线衰减）与宿主骨无法区分，连续的骨小梁跨越了之前的缺损边界。植入物和宿主之间未观察到任何间隙。到 6 个月时，修复的软骨下区域基本上被重塑为外观正常的骨骼。

组织学分析显示，新的骨组织几乎完全填充了关节表面下的整个缺损区域。马松三色染色显示，厚的矿化骨小梁（红色）与珊瑚基质交错，如图 5 所示。正如评估病理学家所指出的：“植入区域充满了新的骨小梁，这些骨小梁宽大且矿化明显”。

解剖修复。在所有样本中，软骨下骨板和骨小梁结构被重建至接近正常的解剖形态。骨桥通常在缺损处增厚。组织学观察到新软骨下的骨小梁网络增厚。从大体上看，关节表面得到了坚实的骨性基础的支撑：所有 CoreTlage™ 修复的缺损均被描述为“填充良好”，并与天然的软骨下骨板齐平。由此可得 CoreTlage™ 被证明具极高的骨引导性，可引导新骨形成以重建软骨下骨量。

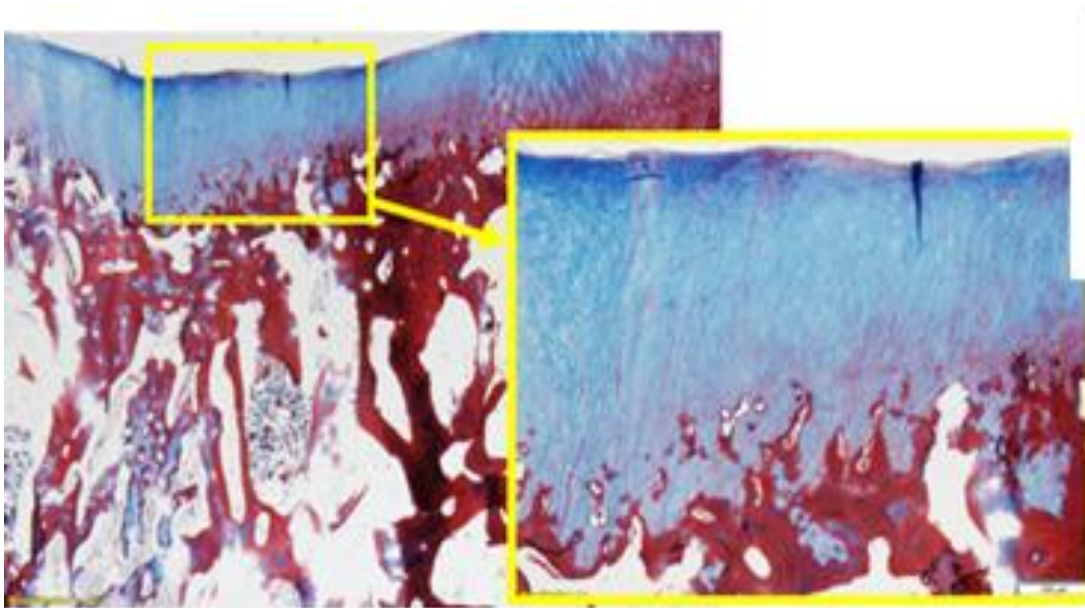


图 5 经 CoreTlagentm 治疗的缺损在术后约 4.5 个月的组织学切片（马松三色染色）。缺损区域被再生组织填充：新骨（红色染色的骨小梁，底部）出现在珊瑚支架内，一层新生的软骨基质（蓝色染色）正在新骨表面延伸（见插图）。这表明骨软骨正在逐渐愈合，软骨从下层骨中形成。

软骨再生效果

类似透明软骨的形成。一个标志性的发现是缺损表面软骨的再生。到 6 个月时，组织学始终显示 CoreTlagentm 上覆盖着连续的软骨层。番红 O/快绿染色显示，新基质中富含蛋白多糖，如亮红色染色所示，表明存在与健康天然软骨相似的糖胺聚糖（图 6）。表面软骨层光滑且完整，软骨细胞在深层区域呈柱状排列，与天然组织相似。在表现最佳的植入物中，新软骨与下层骨之间的生长板（界面）清晰，模仿了正常的骨软骨连接。同样令人鼓舞的是，软骨形成位于缺损区域，与周围宿主组织无缝融合，且未见骨赘或异位软骨形成。

基质质量。总体而言，修复软骨倾向于呈现透明软骨特性。免疫染色显示主要为 II 型胶原蛋白，蛋白多糖染色的半定量评分较高。然而，病理学家也指出，新软骨并不总是完全透明的。在某些情况下，基质比天然软骨更具纤维性。总体而言，CoreTlagentm 支持类似透明软骨组织的形成，其结构和功能优于未经治疗的愈合，且在任何样本中均未观察到相邻软骨的不良退化。

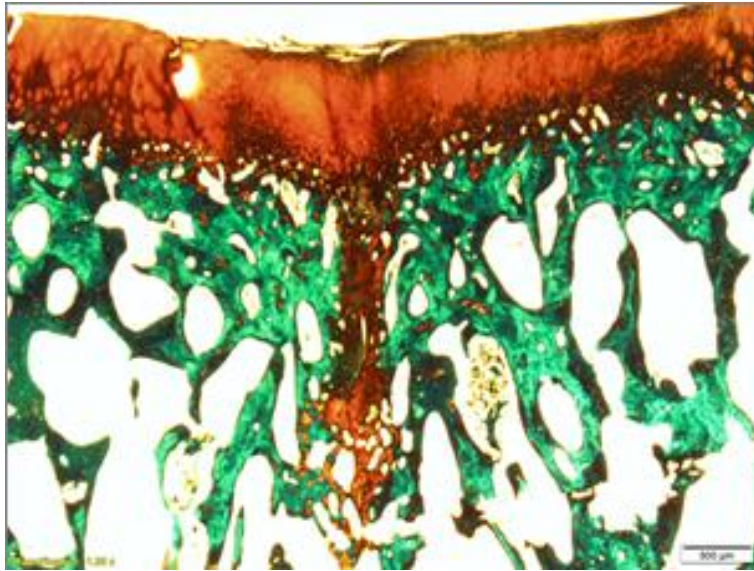


图 6 植入后 6 个月经番红 O/快绿染色的修复缺损切片。缺损上方再生了一层类似透明软骨的组织（顶部的红色染色），显示出富含蛋白多糖的基质和光滑的关节表面。在其下方，快绿染色突出了再生的软骨下骨（绿色），证明了骨-软骨界面的重建。植入部位未见明显的间隙或炎症组织。

结论和要点总结

临床前数据表明，CoreTlage™是一种安全有效的一步式骨软骨修复方案，具有以下优势：

- **完全骨软骨修复：**在所有动物中，CoreTlage™植入物引导了全层愈合。新骨完全填充了缺损，并在 4.5-6 个月内支撑了一层连续的透明软骨样软骨（富含蛋白多糖）。
- **高修复质量：**组织学证实，再生软骨表面光滑，强健的基质染色以及清晰的软骨-骨交界。盲评分显示极小的病理变化（平均得分 1.5 分，共 4 分）。
- **安全性极佳：**未观察到炎症或异物反应。植入材料完全重塑为天然骨，周围组织保持健康。
- **方法清晰：**使用的临床前模型在绵羊膝关节中制造了具有临床相关性的缺损，采用标准手术技术和经过验证的结果指标（总评分、显微 CT、组织学）。这增强了研究结果的可迁移性。
- **商业影响：**这些令人鼓舞的结果（n=6）——在不添加细胞或生长因子的情况下实现——表明 CoreTlage™可以满足市场对有效一步式骨软骨修复的迫切需求。其可持续的制造工艺和单次手术使用可能比复杂的生物制剂具有监管和竞争优势。

总而言之，CoreTlage™植入物支持强健的骨再生，并在中小型缺损上形成高质量的软骨，且不会引起任何不良组织反应。与传统的修复方法相比，CoreTlage™结合可持续材料与先进设计，以更简单的形式实现至少与移植和细胞疗法相当的效果。在这些研究中，CoreTlage™植入物始终展示出骨软骨再生的有效性和安全性。再生组织与天然骨软骨解剖结构非常相似，完全填充了缺损并恢复了关节表面的完整性。这些发现支持 CoreTlage™进一步向人体首次研究（First in Man Study）迈进。

COREBONE

WP 1025

白皮书

www.corebone-cn.com | GZY@GUZHIYUAN.onmicrosoft.com