

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.03.019

髓芯减压联合自体浓缩骨髓有核细胞移植治疗早期股骨头坏死

李磊, 杨宇, 蔡立雄, 杨海韵[△]

(广州中医药大学附属佛山中医院骨伤科 528000)

摘要:目的 观察髓芯减压联合自体浓缩骨髓有核细胞移植治疗早期股骨头坏死(ONFH)的临床疗效。方法 回顾性分析该院收治的早期 ONFH 患者 56 例(82 髋),将患者分为观察组(30 例,44 髋)和对照组(26 例,38 髋),观察组采用骨髓间充质干细胞移植联合髓芯减压治疗,对照组采用单纯髓芯减压治疗。通过比较两组患者术前和术后 3、6、18 个月髋关节 Harris 髋关节评分及术后 18 个月影像学变化、坏死面积百分比改变程度等,了解两种治疗方法的临床疗效。结果 观察组 Harris 髋关节评分升高至(88.24±5.53)分,优良率达 84.09%;对照组升高至(75.84±4.20)分,优良率为 71.05%;MRI 坏死面积:观察组逐渐减少到(13.86±4.27)%,对照组降至(19.53±5.29)%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。术后两组 Harris 髋关节评分和影像学变化均较术前有所改善($P<0.05$)。结论 髓芯减压联合自体浓缩骨髓有核细胞移植治疗早期 ONFH 的临床疗效明显优于单纯髓芯减压。

关键词:股骨头坏死;骨髓移植;髓芯减压;自体浓缩骨髓有核细胞移植;早期

中图分类号:R274.19

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)03-0343-02

Core decompression combined with autologous concentrated bone marrow cell transplantation for treatment of early osteonecrosis of femoral head

Li Lei, Yang Yu, Cai Lixiong, Yang Haiyun[△]

(Department of Orthopedics and Traumatology, Foshan Hospital Affiliated to GuangZhou University of Chinese Medicine, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical outcome of core decompression combined with autologous concentrated bone marrow cell transplantation for treatment of early osteonecrosis of femoral head. **Methods** Forty six patients (82 hips) included in this retrospective analysis were divided into observation group (30 cases, 44 hips) and the control group (26 cases, 38 hips). The observation group were treated by autologous BMMSCs transplantation joint core decompression treatment while control group treated only with core decompression. The therapeutic effect of 2 methods of treatment were summarized by comparing the 2 groups after 3, 6, 18 months postoperative with Harris hip score and the imaging changes and necrosis area percentage change degree at 18 months postoperatively. **Results** The Harris scores of the observation group after operation increased significantly [(88.24±5.53) score], the excellent and good rate was 84.09%; the Harris scores of the control group after operation increased significantly [(75.84±4.20) %], the excellent and good rate was 71.05%; MRI necrosis area of the observation group after operation reduced gradually [(13.86±4.27) %] and the MRI necrosis area of the control group after operation reduced gradually [(19.53±5.29) %]. There was significant difference between them ($P<0.05$). Harris scores and the imaging changes and necrosis area percentage change degree of both group had been improved after the operation ($P<0.05$). **Conclusion** The core decompression combined with autologous concentrated bone marrow cell transplantation for treatment of early osteonecrosis clinical efficacy might be better than core decompression.

Key words: osteonecrosis of femoral head; bone marrow transplantation; core decompression; bone marrow mesenchymal stem cell transplantation; early

股骨头坏死(osteonecrosis of femoral head, ONFH)是由股骨头血供中断或受损,引起骨细胞和骨髓成分死亡及影响随后的修复,继而导致股骨头结构改变、股骨头塌陷、关节功能障碍的一种疾病^[1]。若经过有效治疗,骨细胞和脂肪细胞可能发生变性,继而坏死,约 80% 患者可在 4 年内发生股骨头塌陷,关节功能损毁,致患者不得不接受人工髓关节置换术^[2]。骨髓间充质干细胞移植是近年来研究治疗 ONFH 的热点,认为骨髓间充质干细胞移植联合髓芯减压具有改善坏死区的血运及促进骨修复的作用^[3],但缺乏系统报道以及远期疗效分析。本院近年来采用髓芯减压联合骨髓间充质干细胞移植治疗早期 ONFH,疗效较为满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组患者为 2006 年 1 月至 2008 年 1 月本院收治的早期 ONFH 患者 56 例(82 髋),年龄 38~56 岁,平均年龄 47.3 岁,其中男 32 例(52 髋),女 24 例(30 髋)。所选患者国际骨循环学会(ARCO)分期为 I 或 II 期,其中 I 期 32 髋,II 期 50 髋。询问患者日常生活情况,发现长期过量饮酒者 26 例(38 髋),大量使用激素者 24 例(36 髋),创伤患者 4 例(6 髋),原因不明者 2 例(2 髋)。所有患者术前都进行 Harris 髋关节评分、X 射线检查坏死面积、磁共振成像(MRI)检测坏死面积百分比等项目。将患者分为观察组(30 例,44 髋)和对照组(26 例,38 髋)。观察组含有 I 期 16 髋,II 期 28 髋;对照组 I 期 16

髓, II 期 22 髓。两组患者在性别、年龄、ARCO 分期以及术前 Harris 髋关节评分、坏死面积百分比等方面均具有可比性。所有患者术前均未接受过任何手术治疗, 排除患有重大器官疾病者。所有患者均经医院伦理委员会讨论通过, 且每位患者均在操作执行前签署知情同意书。

1.2 方法 观察组患者采用骨髓间充质干细胞移植联合髓芯减压进行治疗, 对照组采用单纯髓芯减压治疗, 术后进行 18 个月随访。

1.2.1 髓芯减压 两组患者均在无菌条件下, 用直径约 3.2 mm 的钻头在 X 射线引导下, 从股骨外侧大转子处定点下 2 cm, 经皮穿入骨皮质, 沿股骨颈头中心向坏死区推进直达股骨头软骨下面 3~4 mm, 勿穿透关节软骨面。然后将钻头退回骨皮质下改变方向再向病变部位钻 2 孔, 钻孔口用骨蜡封闭。对照组到此手术结束, 治疗组继续行浓缩骨髓间充质干细胞移植。

1.2.2 骨髓间充质干细胞的分离、移植 骨髓采集针自髂后上棘处, 用内含 2 mL 肝素钠的注射器抽取骨髓血 300 mL, 过滤分离间充质干细胞, 计算核细胞悬液数达到 1×10^9 个/mL, 在 C 臂 X 光机引导下将浓缩的细胞悬液注入减压处, 钻孔口用骨蜡封闭, 自体骨髓间充质干细胞吸附在明胶海绵上。

1.3 评定标准 对两组患者术前以及术后 3、6、18 个月进行 Harris 髋关节评分, Harris 髋关节评分标准: 满分 100 分, ≥ 90 分为优, $80 \sim < 90$ 分为较好, $70 \sim < 80$ 分为良, < 70 分为差。X 线片评价: 检查得到患髋正、蛙式位像, 对手术前后病灶大小进行评估。MRI 坏死面积评价: 检查测量出最大冠状面坏死角度和股骨头所对应的圆心角度, 计算出手术前后 MRI 图像上的坏死面积比。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件包进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Harris 髋关节评分 两组患者术前 Harris 髋关节评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 术后 3 个月观察组 Harris 髋关节评分略高于对照组, 术后 6 个月观察组患者 Harris 髋关节评分明显高于对照组 ($P < 0.05$), 术后 18 个月观察组 Harris 髋关节评分提高到 (88.24 ± 5.53) 分, 对照组升高至 (75.84 ± 4.20) 分, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。术后两组 Harris 髋关节评分均比术前高 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者髋关节 Harris 髋关节评分比较(分)

组别	<i>n</i>	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 18 个月
观察组	30	55.43 \pm 7.30	70.32 \pm 5.08 ^a	83.49 \pm 5.64 ^{bc}	88.24 \pm 5.53 ^{bd}
对照组	26	55.62 \pm 7.08	68.95 \pm 6.25 ^a	73.03 \pm 4.68 ^b	75.84 \pm 4.20 ^b

^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与术前比较; ^c: $P < 0.05$, ^d: $P < 0.01$, 与同时期对照组比较。

2.2 术后临床疗效比较 观察组 44 髓中 37 髓术后疗效优良, 4 髓病情缓解, 2 髓于术后第 2 年发生复发, 1 髓于术后 18 个月发展为 ARCO III 期, 并进行人工关节置换, 术后优良率为 84.09%; 对照组 38 髓中 27 髓术后疗效较好, 4 髓病情减轻, 4 髓术后 18 个月复发, 2 髓术后发展为 ARCO III 期, 1 髓为 ARCO IV 期, 优良率为 71.05%。两组患者优良率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 X 射线、MRI 结果比较 两组患者于术后 18 个月进行 X 射线、MRI 检查。X 线片显示观察组患者有 28 例(40 髓)患髓

坏死面积逐渐减少, 密度均匀; 对照组有 18 例(30 髓)坏死面积逐渐缩小。观察组 MRI 测得坏死面积百分比由术前 $(34.26 \pm 7.05)\%$ 逐渐减少到 $(13.86 \pm 4.27)\%$; 对照组坏死面积百分比由术前 $(34.52 \pm 6.80)\%$ 降至 $(19.53 \pm 5.29)\%$ 。两组患者的坏死面积减少比和百分比有明显差异 ($P < 0.05$), 术后两组坏死面积均比术前减少 ($P < 0.05$)。

3 讨论

ONFH 为一种致残率较高的疾病, 目前仍未能较为准确揭示其发病机制。髂外侧动脉供应股骨头 2/3~4/5 区域的血液循环, 是股骨头最主要的供血来源, 旋股内侧动脉损伤是导致 ONFH 的主要原因^[4]。Xie 等^[5]学者认为骨是由骨皮质包裹形成的一个相对密闭的环境, 多种因素可导致密闭环境的压力增高, 骨内压力的增高压迫骨内血管, 增加了外周阻力, 引起骨组织的供血不足。通过髓芯减压术, 可降低骨髓水肿, 促进静脉血液的回流, 改善股骨头的血液循环^[6]。

通过髓芯减压, 可以打通硬化带, 促进新生骨的爬行替代, 有效地延缓骨坏死的自然过程。Lavernia 等^[7]报道, 经髓芯减压术后, Ficat I 期优良率可达 94%, Ficat II 期达 82%, 经过长期随访, Ficat I 期不需再次手术, 17% 的 Ficat II 期需要再次手术, 临床效果满意。国内研究表明髓芯减压术作为一种微创疗法, 具有易操作、损伤小的特点, 远期疗效不佳也不会增加关节置换难度, 5~10 年有效率约 60%~65%^[8]。本研究对照组 38 髓中 27 髓术后疗效较好, 4 髓病情减轻, 4 髓术后 18 个月复发, 2 髓术后发展为 ARCO III 期, 1 髓为 ARCO IV 期, 优良率为 71.05%。

陈炳鹏等^[9]通过髓芯减压结合自体骨髓间充质干细胞移植治疗激素性 ONFH 的实验研究, 发现减压结合自体移植骨髓间充质干细胞移植组较单纯髓芯减压组疗效更明显, 对移植侧修复的同时, 对未移植侧也有一定治疗作用。Wang 等^[10]采用髓芯减压联合浓缩自体骨髓移植术治疗 ARCO 分期为 I~III A 的 ONFH 患者 45 例(59 髓), 经对患者自体棘的骨髓浓缩并提取高浓度单核细胞进行移植, 经平均 27.6 个月随访显示, Harris 髋关节评分自术前 71 分提高至术后 83 分, 仅 11.9% 患者最终需行全髋关节置换术, 与本研究结果基本一致。

结果显示, 自体骨髓间充质干细胞移植联合髓芯减压治疗早期 ONFH 优于采用单纯髓芯减压治疗, 术后近期疗效较明显, 能较好改善疼痛。本研究为临床治疗 ONFH 提供了较新的方向, 但是治疗是一个很复杂的过程, 仍有许多理论和实际问题需要解决。由于本组观察病例样本数较少且随访时间较短, 远期随访困难, 大宗病例及远期疗效尚待进一步研究和完善。

参考文献:

- [1] 尹思, 张长青. 股骨头坏死与基因遗传多态性[J]. 国际骨科学杂志, 2010, 31(3): 178-180, 189.
- [2] 吴学建, 尹万乐, 李月内, 等. 乙醇对人骨髓间充质干细胞成脂转录因子 γ 和骨钙素 mRNA 表达的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2006, 41(6): 1098-1100.
- [3] Zhu B, Sun TS, Zhou J, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for early avascular necrosis of the femoral head in 44 cases[J]. J Clin Reha Tiss Engine Res, 2010, 14(45): 8516-8520.
- [4] Steffen RT, Athanasou NA, Gill HS, et al. Avascular necrosis associated with fracture of the femoral neck after hip resurfacing: histological assessment of (下转第 348 页)

- 机制的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2004, 37(4): 251-253.
- [2] Carrizo EE, Fernández VV, Connell LL, et al. Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration: a 14 week, double-blind, parallel group, placebo-controlled study[J]. *Schizophr Res*, 2009, 113(1): 19-26.
- [3] Jadad AA, Moore RR, Carroll DD, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [4] Afshar H, Roohafza H, Mousavi G, et al. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *J Psychopharmacol*, 2009, 23(2): 157-162.
- [5] Narula PK, Rehan HS, Unni K, et al. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Schizophr Res*, 2010, 118(1/3): 218-223.
- [6] Nickel MK, Nickel C, Muehlbacher M, et al. Influence of topiramate on olanzapine-related adiposity in women: a random, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2005, 25(3): 211-217.
- [7] Wozniak JJ, Mick EE, Waxmonsky JJ, et al. Comparison of open-label, 8-week trials of olanzapine monotherapy and topiramate augmentation of olanzapine for the treatment of pediatric bipolar disorder[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2009, 19(5): 539-545.
- [8] Kim JJ, Yim SS, Nam JJ. A 12-week, randomized, open-label, parallel-group trial of topiramate in limiting weight gain during olanzapine treatment in patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2006, 82(1): 115-117.
- [9] Egger C, Muehlbacher M, Schatz M, et al. Influence of topiramate on olanzapine-related weight gain in women: an 18-month follow-up observation[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27(5): 475-478.
- [10] 叶百维, 谭柏坚, 徐娟, 等. 托吡酯防治奥氮平所致体质量增加及糖脂代谢紊乱研究[J]. 中国现代医生, 2010, 48(20): 8-9.
- [11] 杨艳, 杨德兰. 托吡酯防治奥氮平所致体质量增加的分析[J]. 浙江临床医学, 2011, 13(11): 1263-1265.
- [12] 陈志兴, 夏美丽, 夏玮君, 等. 托吡酯对奥氮平所致体质量增加的影响[J]. 现代实用医学, 2012, 24(9): 979-980.
- [13] 刘增龙, 周会爽, 崔利军, 等. 托吡酯对氯氮平所致体质量增加干预的研究[J]. 河北医药, 2010, 32(21): 2984-2985.
- [14] 姜俊. 托吡酯治疗奥氮平所致体质量增加的对照研究[J]. 药物与临床, 2013, 51(6): 78-80.
- [15] 程灶火, 凌卫明, 周晓琴, 等. 精神分裂症患者代谢综合征的患病率及影响因素研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(11): 1012-1015.
- [16] 杨艳, 杨德兰. 非典型抗精神病药物所致的体重增加及应对策略[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(8): 888-890, 893.
- [17] Muscatello M, Bruno A, Pandolfo G, et al. Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Psychopharmacology*, 2011, 25(5): 667-674.
- [18] Littrell KH, Petty RG, Hiligoss NM, et al. Weight loss with topiramate[J]. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(9): 1141-1142.
- [19] Husum H, Van Kammen D, Termeer E, et al. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(7): 1292-1299.
- [20] 喻东山, 高振忠. 精神科合理用药手册[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2005: 355.
- [21] York DA, Singer L, Thomas S, et al. Effect of topiramate on body weight and body composition of Osborne-Mendel rats fed a high-fat diet: alterations in hormones, neuropeptide, and uncoupling-protein mRNAs[J]. *Nutrition*, 2000, 16(10): 967-975.

(收稿日期: 2014-09-23 修回日期: 2014-12-10)

(上接第 344 页)

- femoral bone from retrieval specimens[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2010, 6(9): 787-793.
- [5] Xie XH, Wang XL, He YX, et al. Promoted repair of steroid associated osteonecrosis by implantation of cryopreserved bone marrow mononuclear cells in a rabbit model[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(5): 1562-1571.
- [6] Aimaiti A, Wufuer M, Wang YH, et al. Can bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) administration prevent steroid-induced femoral head osteonecrosis in the early stage[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(2): 282-285.
- [7] Lavernia CJ, Sierra RJ. Core decompression in atraumatic osteonecrosis of the hip[J]. *J Arthroplasty*, 2010, 15(5): 171-178.
- [8] 裴福兴. 加强基础与临床研究努力提高我国股骨头坏死总体诊治水平[J]. 中华骨科杂志, 2010, 30(1): 3-5.
- [9] 陈炳鹏, 常非, 王金成, 等. 髓芯减压联合自体骨髓基质干细胞移植治疗兔激素性股骨头坏死实验研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2010, 25(1): 33-36.
- [10] Wang BL, Sun W, Shi ZC, et al. Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head with the implantation of core decompression and concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2010, 130(7): 859-865.

(收稿日期: 2014-09-05 修回日期: 2014-11-10)