

塞来昔布预防全髋关节置换后的异位骨化★

赵伟光¹, 刘利¹, 李晓蕾², 刘振武¹

Celecoxib prevents against heterotopic ossification after total hip arthroplasty

Zhao Wei-guang¹, Liu Li¹, Li Xiao-lei², Liu Zhen-wu¹

¹Department of Orthopaedics,
²Department of Neurology, Handan Central Hospital, Handan 056001, Hebei Province, China

Zhao Wei-guang★, Master, Physician, Department of Orthopaedics, Handan Central Hospital, Handan 056001, Hebei Province, China
zhaoweiguang361@163.com

Correspondence to: Liu Zhen-wu, Associate chief physician, Department of Orthopaedics, Handan Central Hospital, Handan 056001, Hebei Province, China

Received: 2011-09-15
Accepted: 2011-11-02

邯郸市中心医院,
¹骨科, ²神经内
科, 河北省邯郸市
056001

赵伟光★, 男,
1984年生, 河北
省邢台市人, 汉
族, 硕士, 医师,
主要从事脊柱、关
节损伤及生物力
学方向的研究。
zhaoweiguang
361@163.com

通讯作者: 刘振
武, 副主任医师,
邯郸市第一医院
骨科, 河北省邯郸
市 056001

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225
(2011)52-09760-04

收稿日期: 2011-09-15
修回日期: 2011-11-02
(20110915017/M·L)

Abstract

BACKGROUND: Currently, indomethacin is commonly used in preventing heterotopic ossification after total hip arthroplasty. However, it has serious adverse gastrointestinal reactions. While celecoxib used as COX-2 specific inhibitor has less gastrointestinal side effects in theory, but its effect on prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty is still unclear.

OBJECTIVE: To explore the effect of celecoxib on preventing heterotopic ossification of total hip arthroplasty patients and provide the basis for clinical medication of patients with gastrointestinal symptoms.

METHODS: Fifty patients received total hip arthroplasty from December 2010 to May 2011 were recruited into this study. The mean age was (65.40±3.24) years old, and 19 left hips and 32 right hips were involved. The patients were divided into celecoxib group and indomethacin group randomly, and were treated with celecoxib of 200 mg/d and indomethacin of 75 mg/d for 6 weeks respectively.

RESULTS AND CONCLUSION: The incidence of heterotopic ossification was 12.0% in the celecoxib group and 16.0% in the indomethacin group, and there was no significant difference between them ($P > 0.05$). Harris hip function scores showed the excellent and good rate was 88.0% in the celecoxib group and 76.0% in the indomethacin group, and the difference had no significance ($P > 0.05$). The incidences of gastrointestinal side effects in the celecoxib group and indomethacin group were 16.0% and 36.0% respectively, and the difference was significant ($P=0.039$). Chi-square test showed the data about adverse reaction between the two was distinctly different ($P=0.039$). It is indicated that the celecoxib can be used in preventing heterotopic ossification of total hip arthroplasty patients with less gastrointestinal side effects.

Zhao WG, Liu L, Li XL, Liu ZW. Celecoxib prevents against heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(52):9760-9763. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 目前吲哚美辛已作为预防全髋关节置换后异位骨化的常用药物, 但是该药物常伴有严重不良胃肠道反应, 而塞来昔布作为 COX-2 特异性抑制剂理论上胃肠道不良反应发生较少, 但其预防全髋关节置换后异位骨化的作用目前尚缺乏研究。

目的: 观察 COX-2 特异性抑制剂塞来昔布预防全髋关节置换后异位骨化的效果, 为伴有胃肠道症状患者的临床用药提供依据。

方法: 选取 2010-12/2011-05 行全髋关节置换患者 50 例, 年龄 55~72(65.40±3.24)岁, 左髋 19 例, 右髋 31 例。随机分为塞来昔布组 25 例和吲哚美辛组 25 例, 分别给予塞来昔布 200 mg/d 或吲哚美辛 75 mg/d, 连续服用 6 周。

结果与结论: 塞来昔布组异位骨化发生率为 12.0%, 吲哚美辛组异位骨化发生率为 16.0%, 两组比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。Harris 髋关节功能评分优良率塞来昔布组与吲哚美辛组分别为 88.0%, 76.0%, 两组比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。胃肠道不良反应发生率塞来昔布组和吲哚美辛组分别为 16.0%, 36.0%, 两组比较差异有显著性意义($P=0.039$)。结果可见塞来昔布预防全髋关节置换后异位骨化是可行的, 并且胃肠道不良反应发生率较低。

关键词: 塞来昔布; 骨化, 异位性; 吲哚美辛; 关节成形术, 置换, 髋; 预防

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.52.016

赵伟光, 刘利, 李晓蕾, 刘振武. 塞来昔布预防全髋关节置换后的异位骨化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(52):9760-9763. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

异位骨化(heterotopic ossification, HO)是指肌肉或结缔组织等非钙化组织发生新骨形成及关节周围软组织中出现成熟板层状骨的现象, 属于病理性成骨。发生于关节周围严重的异位骨化可以限制关节活动, 甚至造成关节僵直, 丧失关节活动功能。异位骨化的发生涉及外部损伤、遗传、细胞因子等多种因素, 但确切机制至今尚不明确。有关报道其发生率为 9%~90%^[1]。1972年, Hamblen 首次提出全髋

关节置换(total hip arthroplasty, THA)后异位骨化的概念, 文献报道其发生率为 2%~90%^[2]。1973年, Brooker 等^[3]根据受累部位 X 射线片提出了异位骨化可以分为 5 种亚型, 其中严重异位骨化发生率为 1%~27%^[4]。目前公认的可以有效预防全髋关节置换后异位骨化发生的措施包括放疗、药物等, 其中非类固醇类药物简便易行且患者易于接受, 临床上最常用的非类固醇类药物为吲哚美辛, 但其胃肠道不良反应发生率较高, 约 20% 的患者会因此而必须停药^[5]。塞来昔布属于 COX-2 特异性抑制剂, 理论上可以有效减少胃肠道刺激, 有关其预防全髋关节

置换后异位骨化发生的报道较少。本文对COX-2特异性抑制剂塞来昔布预防全髋关节置换后异位骨化的效果进行了报道,为临床上伴有胃肠道疾病及有胃肠道反应的高危全髋关节置换后患者的用药提供理论支持。

1 对象和方法

设计: 对比观察试验。

时间及地点: 资料收集于 2010-12/2011-05 邯郸市中心医院骨科。

对象:

纳入标准: ①符合人工全髋关节置换手术适应证的病例。②所有入选者均签订知情同意书。

排除标准: 既往有胃肠道出血、溃疡病史及服用过非类固醇类药物出现不良反应的患者。

共入选行全髋关节置换患者 50 例,男 37 例,女 13 例,年龄 55~72 岁,平均年龄(65.40±3.24)岁,左髋 19 例,右髋 31 例。置换前患髋诊断:股骨颈骨折 23 例,骨性关节炎 12 例,股骨头缺血性坏死 15 例。

材料: 北京蒙太因公司双动股骨头 SA 型规格 43#~51#,材质:钴铬钼合金加进口超高分子量聚乙烯;LB 型髋臼规格 48#~56#,材质:钛合金加进口超高分子量聚乙烯。

药物: 塞来昔布(商品名:西乐葆),硬胶囊:200 mg,辉瑞制药有限公司,国药准字 J20080059。吲哚美辛片,25 mg/片,上海九福药业有限公司,国药准字 H 31021016。

方法: 将 50 例全髋关节置换后患者随机分入塞来昔布组和吲哚美辛组,每组 25 例,分别给予塞来昔布 200 mg/d 或吲哚美辛 75 mg/d,连续服用 6 周。用药期间密切观察患者胃肠道不良反应:胃部不适、腹痛、烧灼感、返酸、纳差、便秘、恶心等症状,并记录发生率,及时予以必要处理。6 周后行髋关节 X 射线检查并进行 Brooker 分型及 Harris 髋关节功能评分^[6]。具体 Brooker 分型^[4]:0 级为无骨化;I 级为髋关节周围软组织内有孤立性骨岛;II 级为骨盆或股骨近端形成骨化,骨化与股骨近端或骨盆的间隙大于 1 cm;III 级为骨盆或股骨近端形成骨化,骨化与股骨近端或骨盆的间隙小于 1 cm;IV 级为髋关节周围形成骨桥,出现骨性强直。

主要观察指标: 用药 6 周后髋关节 X 射线所示骨化情况及用药 6 周内胃肠道不良反应发生情况。

统计学分析: 利用 SPSS 17.0 对数据进行统计学处理。用 χ^2 检验(chi-square test)对两组患者 Brooker 分型及 Harris 髋关节功能评分、胃肠道不良反应率进行统计学分析。显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

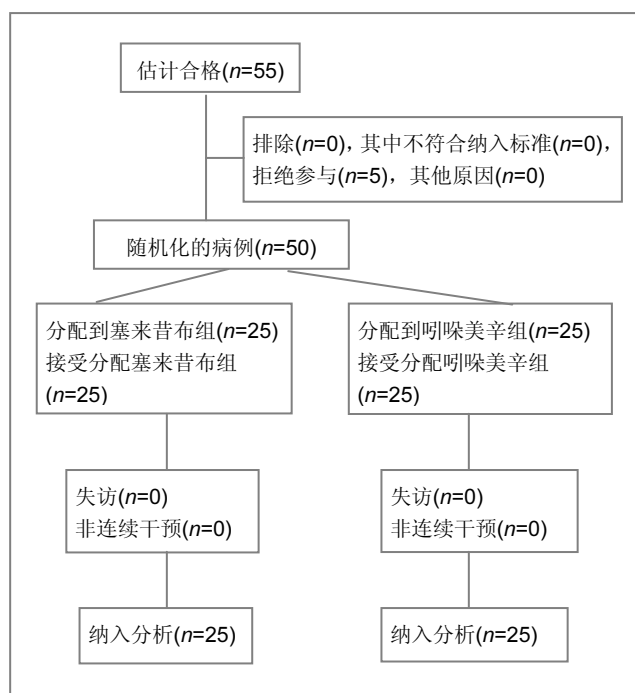
2.1 参与者数量分析 按意向性处理分析,所有入选患者资料均进入最后结果分析。

2.2 两组基线资料比较 见表1。两组在性别、年龄、术前诊断方面比较差异无显著性意义,具有可比性。

表 1 两组基线资料比较
Table 1 Comparison of basic data between the two groups

Item	Celecoxib group (n=25)	Indometacin group (n=25)
Gender	Male 18, Female 7	Male 19, Female 6
Age (x±s, yr)	64.30±3.27	66.50±3.21
Diagnosis	12 of femoral neck fracture, 7 of osteoarthritis, and 6 of avascular necrosis of femoral head	11 of femoral neck fracture, 5 of osteoarthritis, and 9 of avascular necrosis of femoral head

2.3 随机试验中主题进展的流程图



2.4 两组Brooker分型比较 两组Brooker分型皆为 I 级、II 级。塞来昔布组Brooker分型 I 级、II 级分别有2 例、1 例,异位骨化发生率为12.0%;吲哚美辛组 I 级、II 级分别有2 例、2 例,异位骨化发生率为16.0%,两组比较差异无显著性意义($P > 0.05$),两组间皆未出现 Brooker III 级、IV 级患者并且 I 级、II 级占的比例非常接近,可排除由于分级比例不同而导致的差异。

2.5 两组Harris髋关节功能评分比较 塞来昔布组和吲哚美辛组 Harris 髋关节功能评分优良率分别为 88.0%, 76.0%, 两组比较差异无显著性意义($P > 0.05$),见表2。

表 2 两组 Harris 髋关节功能评分比较
Table 2 Comparison of Harris hip function scores between the two groups (n=25)

Group	Excellent	Better	Good	Poor	Excellent and good rate (%)
Celecoxib	9	13	2	1	88
Indometacin	7	12	4	2	76

P=0.732

2.6 两组胃肠道不良反应率比较 塞来昔布组和吲哚美辛组各有4例、9例患者出现不良反应, 不良反应率分别为 16.0%、36.0%, 两组比较差异有显著性意义 ($P=0.039$), 见表3。

表 3 两组胃肠道不良反应发生情况比较
Table 3 Comparison of gastrointestinal side effects between the two groups (n=25)

Item	Celecoxib group	Indometacin group
No adverse reaction	21	16
Few adverse reactions without treatment	4	2
Adverse reactions that need to be treated	0	3
Serious adverse reactions that must be discontinued	0	4

P=0.039

3 讨论

异位骨化是全髋关节置换后常见的并发症, 目前报道的发生率为2%~90%^[2], 差异较大, 原因可能与手术方式、患者性别选择、伴随的疾病、对影像学的理解及置换前后预防措施的不同有关。发病机制大多是由于外部损伤诱发损伤部位释放促进骨形成的细胞因子, 其中主要是骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP), 通过BMP-Smads途径促进具有成骨潜能的未分化间充质细胞分化成骨细胞。对于髋关节周围的异位骨化, Rumi等^[7]提出产生异位骨化的细胞来源于髋关节周围的外展肌群和股骨骨髓腔。Gordon等^[8]研究发现带有FRZB 200色氨酸等位基因可能是全髋关节置换后一种阳性的骨表型标记, 说明异位骨化的同时抑制骨溶解。Galus等^[9]发现接受他汀类药物的大鼠比对照组更容易发生异位骨化, 这就说明伴有高脂血症的患者如果长期服用他汀类药物, 全髋关节置换后可能更容易发生髋关节周围异位骨化。而临床上行全髋关节置换的以老年人居多, 伴有高脂血症的不在少数。所以临床上应该注意有异位骨化高危因素患者的预防。李为等^[10]报告的318例行全髋关节置换的患者异位骨化发病率为24.5%, 其中有27例发生严重异位骨化, 并认为男性、骨性关节炎、强直性脊柱炎是异位骨化发生的高危因素, 吴立东等^[4]的一项涉及249例初次行全髋关节置换患者(292髋)的研究补充了既往患髋手术史也是置换后异位骨化发生

的一个危险因素。所有这些异位骨化高危因素的明确有助于提醒医生在置换前后应该采取有效的预防措施。

目前, 异位骨化的预防措施主要包括放射治疗和非类固醇类药物。临床上常用吲哚美辛, 强调置换后一两天即开始给药, 延迟则不能阻止异位骨化的形成。关于吲哚美辛的预防效果, 朱仕文等^[6]的研究表明其可以有效预防严重异位骨化的发生, 用药组48例患者8例发生异位骨化, 异位骨化发生率为16.7%, 对照组40例中有14例发生异位骨化, 其中4例为严重异位骨化, 发生率为35.0%。但是吲哚美辛所致胃肠道不良发应发生率较高, 约20.0%的患者因此必须停药。临床上行全髋关节置换的大多为60岁以上老年人, 多伴有诸多基础疾病, 其中不乏既往有胃肠道溃疡病史者, 再加上本手术对机体创伤较大, 有引起应激性溃疡的倾向性, 所以对于此类患者的预防用药应该谨慎选择。塞来昔布属于特异性COX-2抑制剂, 可以特异性的抑制由各种损伤性因素诱导产生的COX-2, 从而有效抑制炎症反应、阻止异位骨化发生, 而对维持正常胃黏膜功能的COX-1却无抑制, 因此理论上可有效降低胃肠道不良反应的发生。本文对50例患者全髋关节置换后分别服用塞来昔布和吲哚美辛进行观察研究, 也证实了塞来昔布在有效预防异位骨化的同时也降低了胃肠道不良反应的发生率, 两者分别为16.0%、36.0%, 差异有显著性意义($P=0.039$)。置换后两组间Harris髋关节功能评分显示差异无显著性意义, 这可能因为两组中发生骨化的皆为Brooker分型I级、II级, Seegenschmiedt等^[11]和Pohl等^[12]认为Brooker I、II级不影响全髋关节置换后Harris评分和髋关节功能。Neal^[13]研究文献后发现置换后患髋活动度会随异位骨化分级增高而降低, 但可能是由于关节活动度在此评分系统中占的分值较少, 所以Harris评分不能很好的评价髋关节的活动度, 因为不同Brooker分级间Harris评分相差不明显。

最后作者认为对于有异位骨化高危因素的全髋关节置换后患者, 置换后给予特异性COX-2抑制剂塞来昔布能够有效预防异位骨化并且降低胃肠道不良反应的发生, 为临床上全髋关节置换后预防异位骨化的用药提供理论参考。今后的研究还应扩展到塞来昔布与吲哚美辛加抑酸药、放射治疗等之间的对比观察, 确定出最优方案。另外还应在细胞分子基因水平上研究异位骨化的发病机制, 为临床相关药物的开发提供理论支持。

4 参考文献

- [1] van Kuijk AA, Geurts AC, van Kuppevelt HJ. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. Spinal Cord. 2002; 40(7): 313-326.
- [2] Xiao P, Wang QL, Wang JR. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2008;12(9):1659-1661.

肖鹏, 王庆雷, 王建儒. 全髋关节置换术后异位骨化与吲哚美辛的预防效应: 同期非随机随访对照[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(9): 1659-1661.

- [3] Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, et al. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. J Bone Joint Surg Am. 1973;55(8):1629-1632.
- [4] Wu LD, Wu FF, Ye KS, et al. Zhonghua Guke Zazhi. 2007;27(12):910-914.
吴立东, 吴峰峰, 叶凯山, 等. 初次全髋关节置换术后异位骨化[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(12):910-914.
- [5] Zhu SW, Wang MY, Wu XB, et al. Zhonghua Chuangshang Guke Zazhi. 2006;8(7):613-616.
朱仕文, 王满宜, 吴新宝, 等. 咽喉美辛预防髋臼骨折术后异位骨化的临床研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2006, 8(7):613-616.
- [6] Cao PH, Yu JH, Zhang FJ, et al. Zhonghua Guke Zazhi. 2009;29(7):644-647.
曹沛宏, 于建华, 张福江, 等. 全髋关节置换治疗强直性脊柱炎致髋关节强直的疗效及康复锻炼的意义[J]. 中华骨科杂志, 2009, 29(7):644-647.
- [7] Rumi MN, Deol GS, Singapuri KP, et al. The origin of osteoprogenitor cells responsible for heterotopic ossification following hip surgery: an animal model in the rabbit. J Orthop Res. 2005;23(1):34-40.
- [8] Gordon A, Southam L, Loughlin J, et al. Variation in the secreted frizzled-related protein-3 gene and risk of osteolysis and heterotopic ossification after total hip arthroplasty. J Orthop Res. 2007;25(12):1665-1670.
- [9] Galus R, Włodarski P, Włodarski K. Influence of fluvastatin on bone formation induced by demineralized bone matrix in mice. Pharmacol Rep. 2006;58(3):443-447.
- [10] Li W, Yin JH. Zhonghua Guke Zazhi. 1995; 15(3):152-154.
李为, 殷建华. 人工全髋关节置换术后异位骨化[J]. 中华骨科杂志, 1995, 15(3):152-154.
- [11] Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Micke O, et al. Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hip joint—a multicenter study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51(3):756-765.
- [12] Pohl F, Seufert J, Tauscher A, et al. The influence of heterotopic ossification on functional status of hip joint following total hip arthroplasty. Strahlenther Onkol. 2005;181(8):529-533.
- [13] Neal B. Effects of heterotopic bone formation on outcome after hip arthroplasty. ANZ J Surg. 2003;73(6):422-426.

来自本文课题的更多信息一

作者贡献: 实验设计为赵伟光, 实验实施为赵伟光、李晓蕾, 实验评估为刘振武, 资料收集为刘利。赵伟光成文, 刘振武审校, 刘振武对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 所有入选者均已签署知情同意书, 研究方案获伦理委员会批准。

本文创新性: 检索 1990/2011 万方数据库、维普数据库, 关键词: “异位骨化、塞来昔布、全髋关节置换术”; 检索 1990/2011 PubMed, SpringerLink, Ovid 数据库; 关键词为: “heterotopic ossification、Celecoxib、Total Hip Arthroplasty”, 共检索到文献 0 篇。说明目前国内外尚缺乏此方面相关报道, 本文首次对塞来昔布预防全髋关节置换后异位骨化的效果进行了研究。



本期专题: 骨科植入物的有限元分析②(本刊中文部)

5 基于逆向工程/正向设计的三维重建金属对金属全髋表面置换假体

刘登均(重庆市涪陵中心医院骨科, 重庆市 408000)

推理理由: 随着数字医学在临床应用中的不断推广, 当前骨科医师可以在虚拟现实平台上实现全髋关节表面置换的模拟截骨、仿真手术。在进行假体装配中, 需要与实体绝对匹配的 3D 模型, 实验引用逆向工程/正向设计技术构件全髋表面置换假体 3D 模型, 为全髋表面置换虚拟手术中假体放置及后续个性化假体的设计提供技术支持。

文章采用基于逆向工程/正向设计重建全髋表面置换假体, 避免了繁琐的图像处理工作(通常涉及图像分割、配准等), 简化重建程序, 缩短操作时间, 提高图像质量, 为后续个性化假体的设计及改良提供了一条便捷的途径。由于假体扫描前被涂上一层薄漆, 所以重建后的图像与原始假体有一定失真, 以致髋臼假体边缘轮廓不能精确重建。如何提高扫描精度, 减少附加噪声, 提高模型匹配度以及将重建后的假体用于虚拟仿真手术中的安放, 这将是后续的研究计划。

6 髋关节表面置换三维可视化设计

徐凯(解放军广州军区广州总医院骨科医院创伤骨科, 广东省广州市)

推荐理由: 髋关节表面置换是髋关节成形术发展史上的一个重要里程碑, 相比于全髋关节置换, 由于表面置换手术过程中采用了接近于原始股骨头大小的大直径假体, 保留了较多的骨质, 故更多地保留了关节正常的生物力学和应力转移性能, 增强了关节的稳定性, 降低了脱位的发生率; 而且股骨头腔未受侵犯, 为二次翻修手术提供了便利。手术成功的关键是假体的选择与匹配程度, 而精确匹配的半髋表面置换由于最大限度地保留了健康的股骨颈, 所以股骨假体置入位置与方向便成为手术成功的关键。但即便对经验丰富的手术医生, 仅凭 X 射线片和普通 CT 二维片所见有时很难对病变情况有立体直观的了解, 进行术前计划时难以清晰分辨髋关节病变结构, 术前数据测量易出现误差, 且无法直观地与助手沟通。实验通过三维重建建立髋关节表面置换的可视化数字模型。

7 基于真实 CT 数据骨科虚拟手术计划在髋臼骨折手术中的运用

汪光晖(芜湖市第二人民医院骨科, 安徽省芜湖市 241000)

推荐理由: 虽然髋臼功能解剖国内外已获得了很好的研究, 并且 3D CT 也已提高了影像学上的诊断能力, 但是全面理解骨折线和骨折碎片依然困难; 虽然手术切口正确的选择对髋臼手术特别重要, 但是如何选择恰当的手术切口有时仍然困难; 一些小的、关键骨块的复位往往非常必需, 其常在术中复位或髋臼关节面力学功能上起到关键作用, 但是在外科手术中, 在处理大的骨块时, 由于受到切口的限制, 这些小的骨块往往处于不可见的区域, 并未得到足够的重视; 手术中完整并精确控制复位的骨块也是一个问题; 复位后, 固定问题随之而来, 钢板必需在三个平面上精确塑形, 以适用于不同个体的骨盆的形态; 此外关键部位的螺钉的位置要求也极其严格, 螺钉贯穿破坏关节面的情况必需避免。

髋臼髋臼手术, 严格的术前计划非常关键。骨科虚拟手术计划有助于提高外科医生的手术精确性。在骨盆肿瘤、个体化假体设计及上颌面外科已有报道, 但在髋臼骨折中仍鲜有报道。实验运用 Mimics 软件工具进行髋臼骨折虚拟手术。目的在于在计算机上进行虚拟操作手术的每一个“真实”的步骤, 以达到优化手术的目的。