

骨髓血移植结合髓芯减压治疗早期股骨头坏死：非随机对照*

覃学流, 辛晓东, 王大伟, 陈跃平, 林宗汉, 韩杰, 覃杰

Bone marrow transplantation and core decompression for treatment of early necrosis of the femoral head: A non-randomized controlled study

Qin Xue-liu, Xin Xiao-dong, Wang Da-wei, Chen Yue-ping, Lin Zong-han, Han Jie, Qin Jie

Department of Orthopaedics, Affiliated Ruikang Hospital of Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Qin Xue-liu, Chief physician, Department of Orthopaedics, Affiliated Ruikang Hospital of Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
qinxueliu2008@163.com

Correspondence to: Xin Xiao-dong, Master, Department of Orthopaedics, Affiliated Ruikang Hospital of Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
xinxin0403@hotmail.com

Supported by: Program Subject of Health Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z2007134*

Received: 2011-06-14
Accepted: 2011-08-26

Abstract

BACKGROUND: Bone marrow transplantation for the treatment of femoral head necrosis becomes a hot research topic in recent years, while the role of core decompression in the treatment is in dispute. The combined therapeutic effect of core decompression and bone marrow transplantation in treatment of femoral head necrosis is unclear.

OBJECTIVE: To explore the combined therapeutic effect of core decompression and bone marrow transplantation in treatment of early necrosis of the femoral head.

METHODS: Patients with early non-traumatic necrotic femoral head were included. Twenty of them with 25 hips treated by core decompression and concentrated bone marrow transplantation were taken as treatment group. Twenty patients with 23 hips in the control group underwent simple core decompression.

RESULTS AND CONCLUSION: Following 6-36 months follow-up, the total efficiency rate of the treatment group was 84% and that was 65% in the control group according to the hip function criteria of Japanese Orthopaedic Association and the Radiology Stage System of bone necrosis of Pennsylvania State University. Core decompression combined with bone marrow transplantation have better curative effects in treatment of early femoral head necrosis based on their small damage and good curative effects, however, their long-term effect is still unclear.

Qin XL, Xin XD, Wang DW, Chen YP, Lin ZH, Han J, Qin J. Bone marrow transplantation and core decompression for treatment of early necrosis of the femoral head: A non-randomized controlled study. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2012;16(4): 748-751. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 骨髓间充质干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死成为近年研究的热门课题, 而单纯髓芯减压治疗存在争议, 那么当髓芯减压复合自体骨髓血移植联合治疗效果如何呢?

目的: 探讨髓芯减压复合骨髓移植对治疗早期股骨头坏死的临床疗效。

方法: 纳入采用髓芯减压复合浓集骨髓血移植治疗早期非创伤性股骨头坏死患者 20 例 25 髋设为治疗组, 采用单纯髓芯减压 20 例 23 髋设为对照组。

结果与结论: 随访 6~36 个月, 根据蒋协远 JOA 髋关节功能判定标准及宾夕法尼亚州立大学骨坏死的放射学分期系统判定, 治疗组总显效率达 84%, 对照组总显效率 65%。髓芯减压复合骨髓移植治疗股骨头坏死, 损伤小、疗效好, 对早期股骨头坏死的患者能获得较好的临床疗效, 远期疗效有待进一步探讨。

关键词: 自体骨髓移植; 骨髓; 骨髓间充质干细胞; 股骨头坏死; 髓芯减压; 总显效率

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.04.041

覃学流, 辛晓东, 王大伟, 陈跃平, 林宗汉, 韩杰, 覃杰. 骨髓血移植结合髓芯减压治疗早期股骨头坏死: 非随机对照[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(4):748-751. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

股骨头坏死是骨科常见病, 病因不很明了、致残率高。在其早期, 如能及早发现、早治疗, 可以缓解患者的症状, 延迟或避免股骨头塌陷的发生, 从而推迟或避免人工全髋关节的置换^[1-2]。髓芯减压治疗早期股骨头坏死的疗效虽有争议, 但多数学者持肯定态度。近年研究发现股骨头缺血性坏死者骨髓中造血干细胞和骨髓间充质干细胞数目下降, 活力降低。人们也认为髓芯减压术后, 骨修复不完全, 导致股骨头塌陷的原因与股骨头内骨髓间充质干细胞数目减少有关^[3-5]。骨髓干细胞具有多分化潜能, 可在体内微循环环

境影响、应力作用及血液供应条件诱导下, 向成骨细胞分化, 是构建组织工程骨的重要细胞^[6], 因此骨髓间充质干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死成为近年研究的热门课题。

2006-01/2009-12广西中医学院附属瑞康医院骨科采用髓芯减压复合浓集骨髓血移植治疗早期非创伤性股骨头坏死患者20例25髋、采用单纯髓芯减压20例23髋, 随访6~36个月, 从临床症状的改变、影像学分期进展方面进行分析, 疗效满意。

1 对象和方法

设计: 回顾性病例分析, 非随机对照观察。

时间和地点: 于2007-09/2009-06在广西中医学院附属瑞康医院骨科四肢病区完成。

对象: 纳入早期非创伤性股骨头缺血性坏死患者40例, 分为治疗组20例25髋采用髓芯减压加浓集骨髓血移植治疗, 对照组20例23髋采用单纯髓芯减压治疗。所有病例均经临床、X射线平片、CT或MRI确诊为股骨头缺血性坏死。

缺血性股骨头坏死的诊断标准^[7]: 按照《中华外科杂志》1993年召开的股骨头缺血性坏死专题讨论会制定的股骨头坏死诊断标准执行。

纳入标准: ①符合股骨头缺血性坏死诊断标准, 无髋部外伤史。②之前未接受过手术治疗者。③年龄18~50岁的成年人。④经告知后自愿接受观察治疗并签写手术同意书者。

排除标准: ①患者不同意治疗观察或已接受其他治疗方法者。②合并有心肝肾等器质性病变、怀孕或哺乳期妇女以及其他骨科破坏性疾病。③患者在参加治疗过程中自行服用其他药物者。

方法:

髓芯减压: 两组患者均在无菌条件下, 用直径3 mm钻头在X射线透视引导下, 从股骨外侧转子下, 经皮穿入骨皮质, 沿股骨颈向坏死区推进直达股骨头软骨下, 一般不穿透关节软骨面。然后将钻头退回骨皮质下改变方向再向病变部位钻2孔。对照组到此手术结束, 治疗组继续行浓集骨髓血移植。

浓集骨髓血移植: 治疗组病例髓芯减压后, 从髂前上棘穿刺, 抽取骨髓血100 mL, 肝素液抗凝, 分装入试管, 置离心机分离2次, 去除上清液, 收集浓缩骨髓血约20 mL备用。纵行切开扩大皮肤切口约3 cm, 显露股骨转子下孔道外口, 用注射器配长粗针头将浓集骨髓血加压注入减压的3个孔道内, 每个孔道约可注入浓集骨髓血3 mL, 外口用骨蜡封闭后缝合切口, 术毕。

治疗后处理: 两组患者术后均行患肢皮肤牵引制动2周, 6周后扶双拐下床部分负重锻炼活动。12周后, 可完全负重, 但在12个月内避免作跑、跳等髋关节受撞击、负重的活动。

主要观察指标: 分别对关节疼痛、功能及影像学进展进行观察。

统计学分析: 由第二作者采用SPSS12.0分析软件对数据进行统计分析, 计量资料数据均采用以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间进行方差分析, 用t检验

比较组间数据差异的显著性。

2 结果

2.1 参与者数量分析 纳入患者共随访6~36个月, 40例患者中治疗组20例25髋, 对照组20例23髋均进入结果分析, 随访过程中无脱落。

2.2 两组基线资料比较 两组病例诊断明确, 例数、年龄、性别、致病因素、病程、病变分期比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表1。

Item	Treatment group	Control group
n	20	20
Gender (Male/Female)	13/7	12/8
Age ($\bar{x} \pm s, yr$)	41.0 \pm 12.3	39.0 \pm 9.3
Hip involved (Unilateral/Bilateral)	25 (15/5)	23 (17/3)
Ficat staging ^[8]		
I	4 hips	5 hips
II a	12 hips	11 hips
II b	9 hips	7 hips

2.3 疼痛测定 按JOA疼痛评分^[9], 满分40分。与治疗前疼痛均数积分比较, 治疗后治疗组增加14.24分, 对照组增加13.50分; 两组病例治疗后髋关节疼痛均获得明显减轻, 但是组间比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表2。

Group	n	Score before treatment	Score after treatment	The difference
Treatment	25	20.78 \pm 3.29	35.02 \pm 5.74 ^a	14.24
Control	23	20.34 \pm 2.92	33.80 \pm 5.64 ^a	13.50

^a $P < 0.05, vs. before treatment$

2.4 关节功能改善程度 按JOA评分^[2], 满分100分: ①疼痛(40分)。②活动度(20分)。③步行能力(20分)。④日常生活动作(20分)。与较治疗前关节功能评分比较, 治疗后治疗组提高30.15分, 对照组提高26.90分; 两组差异有显著性意义($P < 0.05$), 见表3。

广西中医学院附属瑞康医院骨科, 广西壮族自治区南宁市 530011

覃学流, 男, 1954年生, 广西南宁市武鸣县人, 壮族, 1979年广西中医学院毕业, 主任医师, 主要从事关节创伤与疾病的临床研究工作。
qinxueliu2008@163.com

通讯作者: 辛晓东, 硕士, 广西中医学院附属瑞康医院骨科, 广西壮族自治区南宁市 530011
xinxin0403@hotmail.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2012)04-00748-04

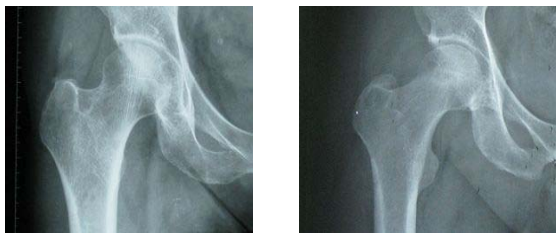
收稿日期: 2011-06-14
修回日期: 2011-08-26
(20100814005/D · L)

表3 两组治疗前后 JOA 髋关节功能评分比较
Table 3 Comparison of Japanese Orthopaedic Association (JOA) hip scores of patients in both groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Score before treatment	Score after treatment	The difference
Treatment	25	54.37±8.17	84.52±13.61 ^{ab}	30.15
Control	23	52.83±7.75	79.73±13.56 ^a	26.90

^aP < 0.05, vs. before treatment; ^bP < 0.05, vs. control group after treatment

2.5 影像学分期进展 观察比较治疗组病例之一治疗前及随访时的X射线改善程度, 见图1。



a: Before transplantation b: After transplantation

Figure 1 X-ray plain films of a 40-year-old patient with avascular necrosis of the femoral head before and after core decompression in the right hip and bone marrow transplantation

图1 男性40岁股骨头缺血性坏死患者右髋髓芯减压加浓集骨髓血移植治疗前后X射线平片

根据改良宾夕法尼亚州立大学骨坏死的放射学分期系统判定^[2], 6期共15种亚期按总分15分评定, 治疗后(11.91±1.86)分, 治疗前提高0.78分。组间比较差异有显著性意义, 见表4。

表4 两组治疗后 X 射线变化比较
Table 4 X-ray of patients in both groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Score before treatment	Score after treatment	The difference
Treatment	25	54.37±8.17	84.52±13.61 ^{ab}	30.15
Control	23	52.83±7.75	79.73±13.56 ^a	26.90

^aP < 0.05, vs. before treatment; ^bP < 0.05, vs. control group after treatment

2.6 两组治疗后临床疗效比较 根据JOA髋关节功能判定标准各项症状体征评分累计结果积分90~100分为优; 80~89分为良; 70~79分尚可; 小于70分为差。治疗组优16髋, 良5髋, 尚可2髋, 差2髋, 优良率21/25(84%); 对照组优8髋, 良7髋, 尚可6髋, 差2髋, 优良率15/23(65%)。两组优良率比较, 治疗组优于对照组, 但差异无显著性意义, 有待进一步探讨两组远期疗效。

2.7 不良反应 本组40例共48髋股骨头坏死患者治疗过程中, 均未发生血管、神经损伤等并发症, 无盆腔脏

器误伤, 孔道和髂骨采血部位无感染及其他不良反应。

3 讨论

3.1 股骨头缺血性坏死相关知识 股骨头缺血性坏死病因不很明了, 一般认为创伤、激素、乙醇和特发因素是主要病因。其病理存在脂肪栓塞、骨细胞脂肪变性坏死、骨内压及静脉淤滞、骨质疏松、微血管损伤、血管内凝血及激素的细胞毒性等学说。其病理转归中, 血液供应中断而导致骨坏死是其最终引起临床改变的决定因素^[10-11]。股骨头缺血性坏死未经有效治疗80%的患者在1~4年内将出现股骨头塌陷, 导致骨性关节炎, 最终需行髋关节置换术。早期改善股骨头血供和髋关节的功能, 延缓疾病的发展成为本病治疗的关键^[12]。治疗上需要解决问题有: ①清除死骨及肉芽组织, 排除新骨再生的屏障。②增加股骨头内血运及诱导成骨因素, 促进新骨再生及新生血管长入。③增加股骨头内骨质的支撑力, 防止或治疗股骨头塌陷。④减低股骨头内压及髋关节内压, 促进静脉回流^[13]。

3.2 骨髓血移植可提高髓芯减压术的疗效 Gangji等^[14]采用髓芯减压复合自体骨髓移植治疗早期股骨头坏死10例, 24个月后随访仅有1例进展为III期, 而对照组8例中有5例骨坏死进展为III期, 生存分析显示两组间股骨头塌陷时间有显著差异。Hernigou等^[15]分析髓芯减压及骨髓移植116例(189髋), 获得5~11年随访。在塌陷前期(I和II期)进行治疗的145髋, 只有9髋需要再次手术行髋关节置换。在塌陷后期(III和IV期)行治疗的55髋, 有25髋需要再次手术行全髋关节置换。以上两项研究提示骨髓移植对早期骨坏死的治疗是有效的。筛选具有自我更新能力的骨髓间充质干细胞需要在体外分离和多次传代培养, 过程繁杂, 手术时间较长, 样本有污染的顾虑, 临床难以推广。本着探索简单易行、微创、安全有效治疗的目的, 作者科室从2007年开始实施髓芯减压复合浓集骨髓血移植治疗早期股骨头坏死临床研究, 经6~36个月随访, 术后JOA疼痛评分平均提高14.24分。治疗后JOA髋关节综合评分测定平均提高30.15分。提示治疗后患者疼痛程度得到明显缓解, 髋关节功能得到显著改善。影像学分期进展明显慢于对照组, 提示浓集骨髓血移植确实具有延迟股骨头塌陷的作用, 近期疗效尚满意。笔者认为, 此法既可以降低股骨头内压、改善血循环、中止股骨头坏死进程, 又能保证骨髓干细胞早期在减压区维持较高浓度、形成新骨以填充坏死区及减压孔道的空间, 从而促进骨坏死区的修复, 因此对早期股骨头缺血性坏死病例有疗效^[16-17]。

3.3 手术操作的体会 ①用小口径钻头进行髓芯减压: 进钻点选择股骨转子外侧下缘的中点, 首先以2 mm克氏针作导针钻入至病变中心软骨下, 再用5 mm环钻

在导针引导下钻通外侧骨皮质, 经股骨颈到达股骨头硬骨质后, 退出环钻和导针, 改用3 mm钻头继续向病变中心钻至关节软骨下; 然后继续用3 mm钻头在同一皮质骨孔道内调整角度, 向股骨头坏死区另外钻2个孔, 到达股骨头关节软骨面下3 mm为止, 一般不穿透关节面^[18]。但是遇到因关节积液、关节内压增高而致疼痛较甚者, 可以将其中1孔穿通股骨头关节面, 让关节积液通过孔道溢出体外, 减低关节内压, 疼痛症状缓解更快速更彻底。

②两个减压孔之间在股骨头软骨下的距离, 无论在正位片上还是在蛙式位片上的间距不小于10 mm, 以保持病变股骨头的支撑力量, 防止塌陷。③借助硬膜外穿刺针或其它长针头将浓集骨髓血分别注入股骨头减压的个孔道内, 拔出针头同时迅速以骨腊填充封闭外孔, 防止注入的骨髓血流出^[19]。

总之, 髓芯减压复合浓集骨髓血移植治疗早期股骨头坏死具有以下优点^[20-21]: ①该手术方法简便、快捷、创伤小, 对股骨头原有血供破坏小, 术后患者可早期进行功能锻炼, 利于患肢的功能恢复。②采用小口径钻头减压既能有效地降低股骨头骨内压, 有利于股骨头血运的重建, 又能保证病变股骨头骨质不受多大影响, 保持其支撑力量, 有效防止进一步塌陷。③复合自体骨髓细胞能刺激骨细胞的再生, 有利于新骨形成。④该手术痛苦少、费用低、患者易接受, 近期临床疗效好, 具有良好的社会效益和显著的经济效益。由于本组观察病例样本数较少而且观察时间较短, 大宗病例及远期疗效尚待进一步探讨。

4 参考文献

- [1] Yasunaga Y, Terayama H, Yamasaki T, et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow mononuclear cells. *Clin Calcium*. 2007;17(6): 910-915.
- [2] Gangji V, Hauzeur JP. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. *Surgical technique*. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87 Suppl 1(Pt 1):106-112.
- [3] Hernigou P, Beaujean F, Lambotte JC. Decrease of mesenchymal stem cell pool in the upper femoral extremity of patients with osteonecrosis related to corticosteroid therapy. *J Bone Joint Surg*. 1999;81(B):349-355.
- [4] Bennett M. Hyperbaric oxygen therapy improved both pain scores and range of motion in patients with early idiopathic femoral head necrosis (Ficat stage II). *Diving Hyperb Med*. 2011;41(2):105.
- [5] Balla B, Pintér C, Kósa JP, et al. Gene expression changes in femoral head necrosis of human bone tissue. *Dis Markers*. 2011; 31(1):25-32.
- [6] Cheng ZA, Zhou DH, Song SY, et al. *Zhongguo Linchuang Kangfu*. 2004;8(35):7973-7975.
程志安, 周敦华, 宋绍云, 等. 脐血与骨髓间充质干细胞的成骨细胞定向诱导及其成骨活性比较[J]. *中国临床康复*. 2004, 8(35):7973-7975.
- [7] *中华外科杂志编辑部整理*. 股骨头缺血性坏死专题讲座会纪要[J]. *中华外科杂志*. 1994;32(9):549.
- [8] Ficat RP, Arlet J. Ischemia and necrosis of bone. *Baltimore: Williams and Wilkins*. 1980:36-42.
- [9] Jiang XY, Wang WD. *Beijing: The Publishing House of People's Health*. 2005:152-161.
蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005:152-161.
- [10] Simank HG, Manggold J, Sebald W, et al. Bone morphogenetic protein-2 and growth and differentiation factor-5 enhance the healing of necrotic bone in a sheep model. *Growth Factors*. 2001;19(4):247-257.
- [11] Drescher W, Beckmann R, Kasch R, et al. Nitrate patch prevents steroid-related bone necrosis. *J Orthop Res*. 2011;29(10): 1517-1520.
- [12] 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? *Med Hypotheses*. 2011; 77(2):282-285.
- [13] Wang TS, Liu YC, Guo L, et al. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu*. 2008;12(3):505-508.
王天胜, 刘永灿, 郭利, 等. 干细胞移植在中晚期股骨头坏死治疗过程中的应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*. 2008, 12(3):505-508.
- [14] Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. A pilot study. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A(6):1153-1160.
- [15] Hernigou P, Pognard A, Zilber S, et al. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian J Orthop*. 2009;43(1):40-45.
- [16] Davidson D, Ghag A, Beauchamp RD, et al. Inter-observer and intra-observer agreement in the radiographic diagnosis of avascular necrosis of the femoral head following slipped capital femoral epiphysis. *J Child Orthop*. 2010;4(4):327-330.
- [17] Bartonček J, Vávra J, Bartoška R, et al. Operative treatment of avascular necrosis of the femoral head after proximal femur fractures in adolescents. *Int Orthop*. 2011 Jul 28.
- [18] Plichta P, Pawelec K. Avascular necrosis of the femoral head in a patient with severe aplastic anaemia. *Med Wieku Rozwoj*. 2011; 15(1):101-105.
- [19] Mont MA, Jones LC, Einhorn TA, et al. Osteonecrosis of the femoral head. Potential treatment with growth and differentiation factors. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;(355 Suppl):S314-35.
- [20] Gangji V, De Maertelaer V, Hauzeur JP. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone*. 2011 Jul 29.
- [21] 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. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130(7):859-865.

来自本文课题的更多信息--

基金资助: 广西卫生厅计划课题(Z2007134)。

作者贡献: 第一作者进行实验设计, 全部作者进行实施, 第二作者进行实验评估, 资料收集为第一、二作者, 第一作者成文、审校并对文章负责。

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: 参与实验的患病个体及其家属自愿参加, 在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”; 治疗方案获医院伦理委员会批准。

本文创新性: 髓芯减压复合浓集骨髓血移植治疗早期股骨头坏死方法简便、快捷、创伤小, 对股骨头原有血供破坏小, 术后患者可早期进行功能锻炼, 利于患肢的功能恢复。采用小口径钻头减压既能有效地降低股骨头骨内压, 有利于股骨头血运的重建, 又能保证病变股骨头骨质不受多大影响, 保持其支撑力量, 有效防止进一步塌陷。复合自体骨髓细胞能刺激骨细胞的再生, 有利于新骨形成, 且患者易接受, 近期临床疗效好, 具有良好的社会效益和显著的经济效益。