

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.23.026

[http://www.crter.org]

郑越, 杨祥雷, 王辉, 李会杰. 自体髂骨植骨联合干细胞移植治疗早期股骨头坏死[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(23):4363-4370.

自体髂骨植骨联合干细胞移植治疗早期股骨头坏死★

郑越, 杨祥雷, 王辉, 李会杰

河北医科大学第三医院骨病科, 河北省骨科研究所, 河北省石家庄市 050051

文章亮点:

- 1 对各种原因导致股骨头缺血性坏的治疗方法各异, 均不尽完善, 如何采取更优化的方案是骨科医生共同探索的目标。
- 2 头颈开窗植骨治疗股骨头坏死在国内有较多报道, 已日趋成熟; 干细胞治疗股骨头坏死是此病治疗的新方法。联合两种方案是文章的创新之处。
- 3 作者认为, 头颈开窗减压病灶清除植骨联合外周血造血干细胞移植治疗早中期股骨头缺血坏死较单纯植骨修复快, 远期效果也有一定优势, 是一种可能有效阻止股骨头塌陷, 延缓全髋关节置换时间的治疗方法。

关键词:

干细胞; 干细胞临床实践; 干细胞移植; 造血干细胞; 外周血; 股骨头坏死; 缺血性; 早期; 髌骨; 自体; 髋关节; Harris 评分

摘要

背景: 目前对股骨头缺血性坏死的治疗方法有多种, 提倡早期治疗是临床研究的热点之一。

目的: 观察头颈开窗减压自体髌骨联合外周血造血干细胞移植治疗早期股骨头缺血性坏死的效果。

方法: 自 2009 年 2 月至 2012 年 3 月采用头颈开窗减压自体髌骨联合外周血造血干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死患者 21 例(36 髌), 单髌 6 例, 双髌 15 例; 年龄 22-50 岁, 平均 33.6 岁; 病史 8 个月-3 年, 平均 1.4 年; 按 ARCO 分期标准, I 期 7 髌, II 期 29 髌。根据治疗前后症状、髋关节功能 Harris 评分、X 射线及 CT 结果进行评价, 分析其治疗效果。

结果与结论: 股骨头缺血性坏死患者 21 例(36 髌)全部获得随访, 随访时间 12-48 个月。其中 29 髌疼痛消失, 活动自如, X 射线、CT 显示股骨头密度、骨小梁结构、髋关节间隙比治疗前明显改善, 疗效为优; 6 髌病情缓解, 疗效为良; 1 髌病情加重, 疗效为差, 治疗总优良率为 97%(35/36)。患者髋关节 Harris 评分由治疗前平均(60.9±5.6)分增至治疗后平均(90.5±5.1)分, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。提示头颈开窗减压病灶清除自体髌骨联合外周血造血干细胞移植是治疗早期股骨头缺血性坏死的一种有效方法, 若要取得完美的治疗效果有待于进一步临床观察。

郑越★, 男, 1986 年生, 河北省石家庄市人, 汉族, 河北医科大学在读硕士, 主要从事股骨头坏死诊治研究。

jasonwilliams321@163.com

通讯作者: 李会杰, 博士, 主任医师, 副教授, 河北医科大学第三医院骨病科, 河北省骨科研究所, 河北省石家庄市 050051

Huijeli02@gmail.com

中图分类号: R318

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344 (2013)23-04363-08

收稿日期: 2013-01-06

修回日期: 2013-01-20

(2012102003/G-Y)

Autologous iliac crest grafting combined with stem cells transplantation in the treatment of early osteonecrosis of the femoral head

Zheng Yue, Yang Xiang-lei, Wang Hui, Li Hui-jie

Department of Orthopedics, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Abstract

BACKGROUND: There are several existing treatments for osteonecrosis of the femoral head, and early treatment is widely suggested.

OBJECTIVE: To study the curative effect of autologous iliac bone transplantation through decompression and fenestration over the femoral head and neck combined with implantation of peripheral blood

Zheng Yue★, Studying for master's degree, Department of Orthopedics, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Corresponding author: Li Hui-jie, M.D., Chief physician, Associate professor, Department of Orthopedics, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China
Huijie02@gmail.com

Received: 2013-01-06

Accepted: 2013-01-20

hemopoietic stem cells in the treatment of femoral head osteonecrosis at early period.

METHODS: A total of 21 patients with osteonecrosis of the femoral heads (36 hips) were treated with autologous iliac bone transplantation through decompression and fenestration over the femoral head and neck combined with implantation of peripheral blood hemopoietic stem cells from February 2009 to March 2012. Their age ranged 22-50 years (mean 33.6 years). Unilateral head necrosis occurred in six hips, and bilateral head necrosis occurred in 30 hips. The average medical history was 1.4 years ranging from 8 months to 3 years. According to the standard of ARCO staging, seven hips were in the stage I, and 29 hips in the stage II. The curative effect was analyzed according to clinical symptoms, Harris scores of hip joint function, X-ray film and CT before and after operation.

RESULTS AND CONCLUSION: All the involved 21 patients (36 hips) were followed up for 12-48 months postoperatively. Among them, 29 hips obtained excellent results, showing the pain disappearance and free activities. The femoral head density, trabecular structure and hip joint gap were significantly improved after treatment compared with before treatment. Six hips got relief of clinical symptoms, and one hip had no improvement with exacerbation. The rate of excellent and good effects was 97.2% (35/36). The Harris score increased averagely from preoperative (60.9 ± 5.6) points to postoperative (90.5 ± 5.1) points, with significant differences ($P < 0.05$). Experimental findings indicate that, bone transplantation through fenestration over the femoral head and neck combined with implantation of peripheral blood hemopoietic stem cells is a promising therapy for the early osteonecrosis of the femoral head, and further studies are required to achieve perfect effects.

Key Words: stem cells; stem cell clinical practice; stem cell transplantation; hemopoietic stem cells; peripheral blood; osteonecrosis of the femoral head; ischemic; early; iliac bone; autologous; hip joint; Harris score

Zheng Y, Yang XL, Wang H, Li HJ. Autologous iliac crest grafting combined with stem cells transplantation in the treatment of early osteonecrosis of the femoral head. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(23):4363-4370.

0 引言

股骨头坏死又称股骨头缺血性坏死,是骨科领域常见的难治性疾病,是股骨头血供中断或受损,引起骨细胞及外周血成分死亡及随后的修复,继而导致股骨头结构改变,股骨头塌陷,关节功能障碍的疾病。晚期会导致股骨头塌陷而行人工股骨头置换,患者常因经济问题及使用年限的限制而难以接受,早期治疗是目前临床研究的热点之一。头颈开窗病灶清除植骨是治疗股骨头缺血性坏死ARCO I、II期的主要方法,能够延缓或阻止病变加重,避免过早行全髋置换。干细胞由骨髓大量生成,其中少量的干细胞被释放到血液中,这就是外周血造血干细胞。外周血造血干细胞具有分化和组织修复能力,可以分化为骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞,可能对坏死的股骨头具有修复作用。自2009年2月至2012年3月,河北医科大学第三医院骨科采用头颈开窗减压植骨结合外周血造血干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死患者21例36髋,取得了较好疗效。

1 对象和方法

设计: 回顾性病例分析。

时间及地点: 于2009年2月至2012年3月在河北医科大学第三医院骨科、血液科完成。

对象: 21例股骨头缺血性坏死患者(36髋),男18例,女3例;单髋6例,双髋15例;年龄22-50岁,平均33.6岁;病史8个月-3年,平均1.4年。其中激素性6例11髋,酒精性10例20髋,创伤性4例4髋,特发性1例1髋。

按ARCO分期标准^[1], I期7髋, II期股骨头斑片状密度不均、硬化与囊肿形成, X射线片与CT没有塌陷表现, 髋臼无变化者29髋。临床上均表现为患侧髋部疼痛、跛行、功能活动受限。

诊断标准: 符合股骨头缺血性坏死的诊断标准^[2]。

纳入标准: ①经X射线和CT或MRI检查确诊证实为股骨头缺血性坏死。②治疗前影像学检查根据ARCO分期均为 I - II 期者。③治疗前均有股骨头缺血性坏死疼痛症状者, 疼痛部位包括髋关节、股骨头大转子、腹股沟区域、膝关节。④对治疗方案知情同意者。

排除标准: 关节面塌陷和ARCO III 期患者; 有特殊疾病而禁忌手术的患者。

头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死患者21例36髋的一般资料:

病例	性别	年龄(岁)	治疗前 ARCO 分期	治疗方案
1	男	32	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
2	男	34	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
3	男	32	I	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
4	男	44	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
5	男	35	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
6	男	37	I	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
7	男	36	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
8	男	41	I	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
9	男	29	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
10	男	33	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
11	男	27	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
12	男	24	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
13	男	40	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
14	男	50	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
15	男	50	I	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
16	男	32	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
17	男	27	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
18	女	30	I	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
19	男	22	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
20	男	26	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植
21	女	23	II	头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植

方法:

自体外周血造血干细胞提取: 由河北医科大学第三医院血液科完成, 于外周血造血干细胞单采前5 d, 皮下注射重组粒细胞集落刺激因子 $2.5-5.0 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 1次/d, 单采前计数外血中白细胞总数及分类, 若白细胞总数未达到 $20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 则延长动员时间, 并适当增加动员剂的剂量, 直至白细胞总数达 $20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。血细胞分离机全血流速 $50-55 \text{ mL}/\text{min}$, 平均处理周围血 $5\ 000 \text{ mL}$, 分离单个核细胞浓度达 $(1-3) \times 10^{11} \text{ L}^{-1}$, 制成单个核细胞悬液备用。

治疗方法: 患者仰卧位, 将臀部垫高, 麻醉成功后术区常规消毒铺无菌单, 切取髂骨骨块剪碎至 $0.5 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm}$ 小骨块浸泡于浓缩干细胞悬液中搅匀, 静置30 min使干细胞均匀贴附于骨块, 患侧髋自髂前上棘向下外切口, 长约8 cm, 逐层切开从, 下方的缝匠肌与阔筋膜张肌之间分离并向两侧牵开, 将缝匠肌与其深处的股直肌一并拉向内侧, 即可暴露髋关节前方关节囊, 十字切开, 切除髋关节滑膜组织, 显露股骨头颈交界处, 于股骨头颈交界处开窗约 $1.5 \text{ cm} \times 1.5 \text{ cm}$ 大小, 用球形磨钻从骨窗口伸入头内, 将坏死和硬化骨质完全磨除, 并用刮匙彻底清除, 直至出现有渗血的松质骨, 将其髂骨块置入镶嵌于股骨头空窗内加压打实, 将开窗骨片回置于骨窗口处。

治疗后处理: 治疗前、治疗后24 h内预防性给予抗生素静点。给予抗凝预防血栓。患者移植后第2天开始床上无负重锻炼髋关节活动, 移植后3个月内禁止患肢负重, 3个月内在双拐扶行下部分负重下地活动, 1年内不去拐。服用促进股骨头缺血性坏死愈合药物——河北医科大学第三医院特色药物复活胶囊, 5粒/次, 3次/d, 服药半年至1年。

主要观察指标: 随访时根据髋关节Harris评分标准对随访的21例股骨头缺血性坏死患者(36髋)从疼痛程度、关节功能、活动范围等方面进行评定并予以评分^[3]。疼痛44分; 功能47分; 畸形4分; 活动范围总分5分, 指数值由活动度数与相应的指数相乘而得, 活动范围的总分为指数值的和乘0.05。90-100分为优, 80-89分为良, 70-79分为可, <70分为差^[4]。

统计学分析: 由作者采用SPSS 13.0统计软件进行数据处理, 对患者治疗前、后的Harris评分进行自身配对t 检验。 α 值定为0.05, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 按意向性处理分析, 纳入股骨头

缺血性坏死患者21例36髋，全部进入结果分析，无脱落病例。

2.2 随访结果 股骨头缺血性坏死患者21例(36髋)均获得随访，随访时间12-48个月，根据髋关节Harris评分标准对患者从疼痛程度、关节功能、活动范围等方面进行评定并予以评分。

头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死患者21例36髋随访结果：

病例	随访时间 (月)	治疗后 Harris 评分	随访结果 (疗效)	不良事件
1	41	93.4	优	无
2	24	90.2	优	无
3	13	91.5	优	无
4	18	79.6	良	无
5	32	96.8	优	无
6	30	90.2	优	无
7	26	95.3	优	无
8	12	80.3	良	无
9	25	91.7	优	无
10	26	90.6	优	无
11	23	90.6	优	无
12	17	90.5	优	无
13	28	82.6	良	无
14	30	49.2	差	股骨头缺血性坏死加重至IV期,关节间隙狭窄,行髋关节置换
15	15	83.6	良	无
16	12	90.7	优	无
17	25	90.4	优	无
18	20	90.3	优	无
19	19	90.1	优	无
20	17	91.0	优	无
21	20	92.9	优	无

注：29 髋疗效为优；6 髋疗效为良；1 髋病情加重，疗效为差，疗效优良率为 97.2%。

治疗前后评分结果见表1。

表 1 股骨头缺血性坏死患者头颈开窗自体髂骨植骨联合外周血造血干细胞移植治疗前后髋关节 Harris 评分比较

Table 1 Comparison of Harris scores of hip joints before and after transplantation ($\bar{x} \pm s$)

时间	髋数	疼痛	关节功能	活动范围	总分
治疗前	36	41.3±4.3	19.0±2.8	2.1±0.3	60.9±5.6 ^a
治疗后	36	60.2±3.6	34.2±2.4	4.5±0.7	90.5±5.1 ^a

注：治疗前后髋关节 Harris 评分总分比较，差异有显著性意义， $t=3.05$ ， $P < 0.05$ 。

其中29髋疼痛消失，活动自如，X射线、CT显示股骨头密度、骨小梁结构、髋关节间隙比治疗前明显改善，疗效为优；6髋病情缓解，疗效为良；1髋病情加重，疗效为差。疗效优良率为97% (35/36)。

2.3 典型病例 男性患者，32岁，双侧股骨头缺血性坏死，采取双侧股骨头缺血性坏死开窗减压自体髂骨联合外周血造血干细胞移植，随访48个月，患者无疼痛，活动正常，正常生活可以自理，随访结果疗效优。

患者治疗前X射线示，双侧骨密度不均匀，囊状低密度区，边缘硬化，间隙无明显变窄，关节囊无明显肿胀，见图1A。

治疗后48个月X射线示：双侧股骨头形态可，骨密度不均匀增高股骨头散在囊性变，见图1B。



A: 治疗前



B: 治疗后 48 个月

注：治疗前双侧骨密度不均匀，囊状低密度区，边缘硬化，间隙无明显变窄，关节囊无明显肿胀；治疗后 48 个月双侧股骨头形态可，骨密度不均匀增高 股骨头散在囊性变。

图 1 双侧股骨头缺血性坏死患者开窗减压自体髂骨联合外周血造血干细胞移植治疗前后髋关节 X 射线对照

Figure 1 Comparison of hip X-ray films before and after transplantation

治疗前CT示，双侧股骨头骨密度不均，线样高密度影，右股骨头内囊状低密度，边缘清晰关节面不光滑，

间隙可, 见图2A。

治疗后48个月CT示: 双侧股骨头形态可, 骨密度不均匀增高, 局部植入骨及低密度区, 双髋关节面光滑, 无狭窄, 见图2B。



A: 治疗前



B: 治疗后 48 个月

注: 治疗前双侧股骨头骨密度不均, 线样高密度影, 右股骨头内囊状低密度, 边缘清晰关节面不光滑, 间隙可; 治疗后 48 个月双侧股骨头形态可, 骨密度不均匀增高, 局部植入骨及低密度区, 双髋关节面光滑, 无狭窄。

图2 双侧股骨头缺血性坏死患者开窗减压自体髂骨联合外周造血干细胞移植治疗前后髋关节CT对照

Figure 2 Comparison of hip CT films before and after transplantation

2.4 不良事件 1例患者1髋治疗后随访30个月, 股骨头缺血性坏死加重至IV期, 关节间隙狭窄, 行髋关节置换治疗。

3 讨论

股骨头缺血性坏死致病机制是由于各种外在因素导致股骨头的血液循环障碍, 先作用于较大血管的动脉灌流不足或静脉回流不畅, 最终导致微循环淤滞, 骨内压力增高, 进而导致骨质硬化坏死和囊性变。而股骨头缺血性坏死发病机制目前存在骨内高压及静脉淤滞学说、脂肪栓塞学说、微血管损伤学说及激素细胞毒性学

说, 而无论哪种学说, 都能发现干细胞的活性都被明显抑制, 其数量也显著减少。因此认为股骨头缺血性坏死是一种与干细胞密切相关的疾病^[5-6]。

股骨头缺血性坏死往往进行性加重, 最终股骨头塌陷严重影响关节功能而致残, 使多数患者必须行人工关节置换。由于人工髋关节寿命有使用年限, 许多中青年患者晚年不得不接受2次或以上的关节置换, 不仅耗费了大量金钱同时加重身心负担。因此, 应尽可能延缓或避免人工关节置换, 保留自体股骨头手术显得尤为重要, 移植骨术是最常见的保留股骨头手术之一, 通过彻底清除坏死骨组织, 降低骨内压, 重建和改善缺血坏死股骨头的血供, 加强对股骨头软骨下骨的支撑, 促进股骨头内缺血坏死区的骨修复重建从而预防股骨头塌陷。

Rosenwasser等^[7]提出灯泡状减压概念, 由股骨头颈处开窗植骨替代原坏死组织, 其12年临床成功率为81%。Mont等^[8]报道其4年成功率为86%, 所有患者术后Harris评分显著提高。Wang等^[9]用灯泡手术置换坏死组织和骨, 总成功率达到68%, 包括II B 93.33%, II C, IIIA 59.62%, 57.98%的患者没有影像学进展。II B期76.67%, II CIIIA为50.96%。其结果表明临床成功率和影像成功率并不完全一致。尽管一部分患者影像学有些进展如股骨头塌陷或塌陷加重, 但其髋关节评分还是显著提高。这是和其他学者研究结果一致的^[10]。李鹏等^[11]报道采用头颈交界部开窗植骨术治疗股骨头缺血性坏死患者共37例, 随访5-38个月, 只有III期中5例患者出现病情加重, 优良率达到94.7%, 术前与随访时通过Harris评分比较差异有显著性意义($P < 0.01$), 对早中期股骨头缺血性坏死治疗取得了良好疗效。Eisenschenk等^[12]通过对80例II, III期股骨头患者82髋进行开窗减压髂骨移植平均随访5年, 发现86.6%的患者髋关节Harris评分大于80分, 预后较好, 56.1%的患者影像学无进展。Zhao等^[13]通过随访195髋2-11年, 其患者均受到股骨头开窗带血管蒂骨移植手术, 发现只有23髋最终病情恶化, 实施了人工髋关节置换, 其余患肢Harris评分从术前的53分到88分。

研究表明年轻患者略有股骨头塌陷或者无股骨头塌陷的患者非常适合骨移植, 作者认为相对于其他保留股骨头手术治疗其有如下几点优势: ①股骨头内的骨髓道能显著降低骨内压, 并且通过引流降低了血肿发生率。②松质骨弹性模量与股骨头负重区骨小梁相近, 具

有成骨潜能的效应细胞和活性结构, 可以诱导生骨。髂骨作为松质骨又非负重骨作供骨显得尤为匹配。③头颈开窗减压植骨对ARCO I, II期的治疗有统计学意义, 能够提高髋关节的功能评分, 延缓或阻止病变的发展, 避免过早行全髋置换。

目前干细胞已成为修复骨缺损与坏死的热点。间充质干细胞是一种来源于中胚层的间质细胞, 是实质是具有多向分化能力及贴壁效应的类似成纤维细胞集落群体。在特定外界环境催化下, 可分化为成骨细胞、成软骨细胞、成骨骼肌细胞。

研究发现体内多种组织及器官如骨髓、骨膜、骨骼肌、活体外周血、脂肪组织、血管周皮细胞等都含有间充质干细胞, 其中外周血间充质干细胞是存在于外周循环血液中的一种具有自我更新、分裂增殖和分化功能的细胞, 其取材最为方便、来源广泛, 移植方法便利、异体排斥反应小、不需人类白细胞抗原配型等得天独厚的优点, 正常成人外周血间充质干细胞占外周血液单个核细胞的千分之一左右, 经适当动员处理可提高至1%。具有贴壁功能和多向分化潜能, 在特定条件诱导下, 可分化为成骨细胞、成软骨细胞、成骨骼肌细胞, 故而成为干细胞提取的最佳来源之一^[14-17]。

另外, 外周血干细胞可以潜在地引导组织修复, 因为其能够分泌许多血管生成相关的细胞因子, 及多种成骨活性因子, 如转移生长因子、胰岛素样生长因子、骨形态发生蛋白等。能够刺激细胞分化增殖, 坏死区内的血管生成, 合成骨细胞基质和调节骨细胞有丝分裂, 在骨形成、骨折后愈合和骨结构重建中起到了重要作用, 从而加快了股骨头坏死的恢复^[18-20]。

季卫锋等^[21]通过股骨头缺血性坏死动物造模, 采用动脉灌注间充质干细胞的方法治疗股骨头缺血性坏死, 结果发现与对照组比较, 干细胞组更容易诱导骨的再生过程, 并且显效快, 所用时间明显缩短; 认为干细胞在向成骨细胞转化的过程中合成分泌的成骨诱导因子起到了至关重要的作用。孙伟等^[22]在成骨分化的研究中发现间充质干细胞成骨作用较强, 能促进成骨细胞再生, 重建骨小梁结构, 有利于股骨头缺血性坏死骨缺损的修复与重建, 对治疗股骨头缺血性坏死有较好的临床研究和应用前景。赵淑贤等^[23]应用外周血造血干细胞和组织工程修复犬牙周骨缺损, 证明外周血造血干细胞可以分

化和增殖为成骨细胞。

利用外周血造血干细胞治疗股骨头缺血性坏死逐渐发展成为一种趋势, 干细胞是目前治疗股骨头缺血性坏死应用最广泛的种子细胞之一^[24-26], 在骨组织修复及骨形成过程中有重要作用^[27-28]。

谷涌泉等^[29]比较自体骨髓干细胞和外周血干细胞移植治疗下肢缺血的临床疗效, 认为两种干细胞疗效相当。徐军等^[30]应用髓芯减压加自体外周血干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死Ficat分期 I, II期38例48髋, 平均随访20个月, 术后Harris评分差异有显著性意义, 影像学示股骨头轮廓清晰, 囊性变消失, 骨密度均匀, 关节间隙正常。优良率达94.7%。杨晓凤等^[31]对股骨头缺血性坏死患者122例211髋实施外周血造血干细胞或骨髓间充质干细胞移植, 平均随访10个月患者疼痛得到缓解, 功能得到提高, 在动脉造影下观察可见供血动脉变粗增多, 骨质得到改善可看出干细胞对骨与软组织损伤修复方面显示出巨大的发挥作用。Zhao等^[32]将100个早期股骨头缺血性坏死患者作为实验对象, 通过实验发现, 自体外周干细胞治疗股骨头缺血性坏死组53髋中只有2髋继续进展, 相对于对照组髓芯减压能够显著提高Harris评分, 有效地降低股骨头低密度坏死区, 自体骨髓间充质干细胞植入安全有效, 植入后后干细胞大量增殖从而延迟了股骨头塌陷, 同时延长了本该行人工髋关节置换的时间。付新生等^[33]通过对18髋早期股骨头缺血性坏死进行髂骨瓣联合自体干细胞移植治疗并随访2年, 17髋无进展, 坏死骨被新生骨替代, 研究表明其是一种安全有效的方法。

作者将患者自体外周血中的多能干细胞进行分离, 在髂骨植入前使干细胞充分贴附, 直接植入股骨头缺血性坏死部位, 可以诱导局部成骨作用, 使新骨不断生成。通过临床观察疗效满意, 而且外周血造血干细胞采集相对方便, 只需外周静脉穿刺, 不损失其他细胞成分, 患者容易接受。Li等^[34]研究证明外周血造血干细胞全身或局部注入同种异体患者后其免疫排斥反应发生率极低, 能够被机体很好耐受, 也是其临床应用的一大优势。干细胞移植不仅能加快组织器官的修复与愈合, 同时更需要提出的是其能使组织器官的修复得到解剖结构与生理功能的重建与复原^[35-38]。

然而干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死仍存在问题: ①随着年龄增大, 骨髓中基质干细胞的数量和

功能可能出现相对不足。另外随年龄增长,骨本身的修复能力也必然存在下降。②干细胞的提取属有创操作,给患者带去了一定痛苦。③如何将自体外周血造血干细胞有效分布到股骨头缺血性坏死部位及有效浓度也有个体差异,仍有待于进一步研究。

总之,头颈开窗减压病灶清除植骨联合外周血造血干细胞移植对早中期股骨头缺血坏死疗效肯定,且较单纯植骨修复快,远期效果也有一定优势,是一种可能有效阻止股骨头塌陷,延缓全髋关节置换时间的治疗方法,若要取得完美的治疗效果有待于进一步临床观察。

作者贡献: 通讯作者负责实验设计及评估,通讯作者、第一、二、三作者进行试验实施,第一作者进行资料收集及成文,通讯作者审校,第一作者及通讯作者对文章负责。

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。

伦理要求:

知情同意: 患者对治疗方案均知情同意,且得到医院伦理委员会批准。

医院资质: 河北医科大学第三临床医院具有进行干细胞移植的资质。

作者声明: 文章为原创作品,数据准确,内容不涉及泄密,无一稿两投,无抄袭,无内容剽窃,无作者署名争议,无与他人课题以及专利技术的争执,内容真实,文责自负。

4 参考文献

- [1] Li ZY. Zhonghua Waike Zazhi. 1996; 34(3):186.
李子荣.股骨头坏死ARCO分期[J].中华外科杂志,1996, 34(3):186.
- [2] Zhonghua Yixuehui Guke Fenhui Xianwei Xiufuxuezu, Zhongguo Xiufu Chongjian Waike Zhuanye Weiyuanhui Guquesun ji Guhuaisixuezu. Zhongguo Guyuguanjie Waike. 2012;5(2):185-192.
中华医学会骨科分会显微修复学组,中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组.成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012年版)[J].中国骨与关节外科,2012,5(2):185-192.
- [3] Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: Treatment by mold arthroplasty. An end result study using a new method of result evaluation. J Bone Joint Surg(Am). 1969;51:737-755.
- [4] Hang BL, Yu NS. Xiandai Linchuang Yixue Shengwu Gongchengxue Zazhi. 2004;10(1):44-46.
黄必留,余楠生.人工全髋关节置换术后Harris 评分[J].现代临床医学生物医学杂志,2004,10(1):44-46.
- [5] Yang ZQ, Yu GR. Hubei Yiyao Xueyuan Xuebao. 2011; 30(4): 434.
杨祖清,余国荣.骨髓间充质干细胞移植治疗股骨头坏死的研究进展[J].湖北医药学院学报, 2011,30(4):434.
- [6] Tong PJ, Jin HT, He BJ et al. Zhonghua Guke Zazhi. 2010; 30(6):600.
童培建,金红婷,何帮剑,等.干细胞介入治疗股骨头缺血性坏死的实验研究[J].中华骨科杂志,2010, 30(6):600.
- [7] Rosenwasser MP, Garino JP, Kiernan HA, et al. Long term follow up of thorough debridement and cancellous cone grafting of the femoral head for avascular necrosis. Clin Orthop Relat Res. 1994;(306):17-27.
- [8] Mont MA, Etienne G, Ragland PS. Outcome of non-vascularized bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2003;417:84-92.
- [9] Wang BL, Sun W, Shi ZC, et al. Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head using bone impaction grafting through a femoral neck window. Int Orthop. 2010; 34(5):635-639.
- [10] Baksi DP, Pal AK, Baksi DD. Long-term results of decompression and muscle-pedicle bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop. 2009; 33(1): 41-47.
- [11] Li P, Jin QH, Lu ZD, et al. Ningxia Yixue Zazhi. 2011;33(12): 1195-1196.
李鹏,金群华,陆志东,等.打压植骨治疗早中期股骨头无菌性坏死37例临床分析[J].宁夏医学杂志, 2011, 33(12):1195-1196.
- [12] Eisenschenk A, Lautenbach M, Schwetlick G, et al. Treatment of femoral head necrosis with vascularized iliac crest transplants. Clin Orthop Relat Res. 2001;(386):100-105.
- [13] Zhao D, Wang B, Guo L, et al. Will a vascularized greater trochanter graft preserve the necrotic femoral head? Clin Orthop Relat Res. 2010;468(5):1316-1324.
- [14] Körbling M, Katz RL, Khanna A, et al. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. N Engl J Med. 2002;346(10):738-746.
- [15] Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature. 2002;418(6893):41-49.
- [16] Noël D, Djouad F, Jorgense C. Regenerative medicine through mesenchymal stem cells for bone and cartilage repair. Curr Opin Investig Drugs. 2002;3(7):1000-1004.
- [17] Yang XF, Wu YX, Wang HM, et al. Autologous peripheral blood stem cells transplantation in treatment of 62 cases of lower extremity ischemic disorder. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2005;44(2):95-98.
- [18] Jacobs SA, Roobrouck VD, Verfaillie CM, et al. Immunological characteristics of human mesenchymal stem cells and multipotent adult progenitor cells. Immunol Cell Biol. 2013;91(1): 32-39.
- [19] Tang PX. Zhongguo Shiyao Xueyexue Zazhi. 2003;11(1):1-6.
唐佩弦.我国造血干细胞基础研究的新进展兼论干细胞可塑性[J].中国实验血液学杂志,2003,11(1):1-6.
- [20] Jiang XH, Li ZT. Xiandai Yiyao Weisheng. 2004;20(4):248-249.
姜晓华,李忠轶.CD34-造血干细胞的研究进展[J].现代医药卫生, 2004,20(4):248-249.
- [21] Ji WF, Tong PJ, Zheng WB, et al. Zhongguo Zhongxiyi Jihe Zazhi. 2004;24(11): 999-1002.
季卫锋,童培建,郑文标,等.骨髓多能干细胞动脉灌注治疗股骨头坏死的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2004,24(11): 999-1002.
- [22] Sun W, Li ZR, Shi ZC et al. Zhongguo Kangfu Lilun yu Shijian Zazhi. 2005;11(1):4-7.
孙伟,李子荣,史振才,等.骨髓间充质干细胞对股骨头坏死缺损模型修复的组织学观察[J].中国康复理论与实践杂志, 2005,11(1):4-7.

- [23] Zhao SM, Wang M, Zhang JG, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2008;12(8): 1573-1576
赵淑贤,王敏,张建国,等.外周血干细胞与组织工程骨复合移植过程中转化生长因子 β 在修复犬牙周骨缺损的表达[J].中国组织工程研究与临床康复, 2008,12(8):1573-1576.
- [24] Lee HS, Huang GT, Chiang H, et al. Multipotential mesenchymal stem cells from femoral bone marrow near the site of osteonecrosis. Stem Cells. 2003;21(2):190-199.
- [25] Carlo-Stella C, Gianni MA. Biology and clinical applications of marrow mesenchymal stem cells. Pathol Biol(Paris). 2005; 53(3):162-164.
- [26] Kassem M. Mesenchymal stem cells: biological characteristics and potential clinical applications. Cloning Stem Cells. 2004; 6(4):369-374.
- [27] Gangji V, Hauzeur JP, Mates 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(6):1153-1160.
- [28] Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Clin Orthop Relat Res. 2002;(405):14-23.
- [29] Gu YQ, Zhang J, Qi LX, et al. Zhongguo Chongjian Xiufu Waikexue. 2007;21(7):675-678.
谷涌泉,张建,齐立行,等.自体骨髓干细胞和外周血干细胞移植治疗下肢缺血的对比研究[J].中国重建修复外科杂志, 2007,21(7): 675-678.
- [30] Xu J, Tian J, Xu CR, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2008;12(3):515-517.
徐军,田军,许超蕊,等.应用髋关节镜髓芯减压并自体外周血干细胞移植治疗早期股骨头缺血性坏死38例[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(3):515-517.
- [31] Yang XF, Wang HM, Xu YF, et al. Zhonghua Waikexue. 2007;45(20):1428-1431.
杨晓凤,王红梅,许忆峰,等.干细胞移植改善股骨头坏死缺血状态122例临床观察[J].中华外科杂志, 2007,45(20):1428-1431.
- [32] Zhao D, Cui D, Wang B, et al. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. Bone. 2012;50(1):325-330.
- [33] Fu XS, Jiang PF. Zhongguo Guyuguanjie Waikexue. 2012;5(2): 169-172.
付新生,蒋攀峰. 髂骨瓣联合自体骨髓间充质干细胞移植治疗早期股骨头坏死[J].中国骨与关节外科, 2012,5(2):169-172.
- [34] Li ZH, Liao W, Cui XL, et al. Intravenous transplantation of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells and its directional migration to the necrotic femoral head. Int J Med Sci. 2011;8(1):74-83.
- [35] Liu ZJ, Xu H. Zhongguo Linchuang Kangfu. 2003;7(4):2072-2073.
刘志君,徐辉.干细胞的研究及应用前景[J].中国临床康复, 2003, 7(4):2072-2073.
- [36] Han ZC. Jichu Yixue yu Linchuang. 2003;23(S1):3-4.
韩忠朝. 干细胞技术与组织器官修复再造[J].基础医学与临床, 2003,23(S1):3-4.
- [37] Zhang Q, Zhang W. Hebei Yiyao. 2007;35(3):257-258.
张勤,张文.干细胞研究进展及其应用前景[J].河北医药,2007, 35(3):257-258.
- [38] Shi WH, Wang LZ, Song JD. Guowai Yixue: Yichuanxue Fence. 2002;25(2):94-96.
时伟红,王禄增,宋今丹.干细胞的研究和临床应用[J].国外医学: 遗传学分册,2002,25(2):94-96.