

髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植治疗股骨头坏死：安全性和有效性的Meta分析

王 谦^{1,2}, 黄国鑫¹, 陈 磊¹, 李德胜², 艾金伟^{1,2,3}, 裴 斌^{1,2,3} (湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院, ¹循证医学中心, ²整形外科, ³整形外科、骨科研究室, 湖北省襄阳市 441000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0507 ORCID: 0000-0002-5113-9008(王谦)

文章快速阅读:

Meta 分析髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞治疗股骨头缺血性坏死		
分析数据: 比较髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞与单纯髓芯减压治疗股骨头坏死的临床随机对照试验文章的结果。	两种疗法治疗后数据分析: (1)髋关节疼痛评分; (2)髋关节功能评分; (3)病情进展率; (4)全髋关节置换率; (5)并发症发生率。	Meta 分析发现: (1)与髓芯减压比较,髓芯减压联合自体骨髓干细胞能降低患者髋关节疼痛、改善髋关节 Harris 评分、减少股骨头坏死影像学进展率,但不能降低髋关节置换率; (2)干细胞治疗过程中,无明显并发症发生。 (3)对于股骨头坏死早期,在条件允许情况下,可考虑运用髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植治疗。

王谦, 男, 1971 年生, 湖南省益阳市人, 汉族, 2006 年中南大学湘雅医学院整形外科专业毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事循证医学、干细胞治疗、骨关节炎研究。

并列第一作者: 黄国鑫, 男, 1993 年生, 湖北省襄阳市人, 汉族, 本科在读, 主要从事循证医学研究。

通讯作者: 裴斌, 硕士, 硕士生导师, 主任医师, 教授, 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院, 循证医学中心, 整形外科, 整形外科、骨科研究室, 湖北省襄阳市 441000

中图分类号:R394.2
文献标识码:B
稿件接受: 2018-01-26

Wang Qian, Master, Attending physician, Evidence-Based Medicine Center, Xiangyang No.1 People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, Hubei Province, China

Huang Guo-xin, Evidence-Based Medicine Center, Xiangyang No.1 People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, Hubei Province, China

Wang Qian and Huang Guo-xin contributed equally to this work.

Corresponding author: Pei Bin, Master, Master's supervisor, Chief physician, Professor, Evidence-Based Medicine Center, Xiangyang No.1 People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, Hubei Province, China

文题释义:

股骨头髓芯减压术: 是用于治疗股骨头坏死的常用、有效的微创治疗方式, 是指在股骨干上端大转子部位向股骨头钻孔。它可以有效减轻股骨头髓腔水肿, 刺激血管形成, 增强新生骨形成, 在一定程度上延缓了骨坏死的进展, 并能有效减轻患者疼痛症状, 改善髋关节功能, 提高患者生存质量。

髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植: 研究显示股骨头缺血性坏死患者股骨近端骨髓间充质干细胞含量降低, 向骨细胞分化能力下降。股骨头缺血坏死骨修复能力下降可能与骨髓间充质干细胞含量及活性减小有关, 在髓芯减压的同时局部补充自体骨髓间充质干细胞成为解决股骨头修复问题的新思路。

摘要

背景: 股骨头坏死是一种多因素疾病, 寻求一种安全有效的治疗方法对减轻患者痛苦及社会经济负担具有重大意义。骨髓间充质干细胞已运用于股骨头坏死的临床实践, 但其有效性存在争议。

目的: 运用 Meta 分析的方法评价髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植与单纯髓芯减压比较治疗股骨头坏死的安全性和有效性。

方法: 计算机检索 PubMed、The Cochrane Library (2017 年第 5 期)、Embase、CNKI、CBM、VIP 及 Wan-Fang 数据库中有关髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞与单纯髓芯减压比较治疗股骨头坏死的临床随机对照试验, 检索时限为各数据库建库至 2017 年 6 月 20 日。提取文献资料并行文献质量评价后, 运用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。

结果与结论: ①8 个临床随机对照试验符合纳入标准, 合计股骨头坏死患者 323 例 395 髋, 其中髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞组 193 髋, 髓芯减压组 202 髋, 最短随访时间为 12 个月, 最长为 60 个月, 总体为中等质量研究; ②Meta 分析发现, 与单纯髓芯减压比较, 髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植能减轻患者髋关节疼痛[目测类比分 MD=-0.39, 95%CI (-0.76, -0.01)]、增强患者髋关节功能[Harris 评分: 12 个月: MD=7.16, 95%CI (3.88, 10.44); 24 个月: MD=11.16, 95%CI (8.32, 14.00)]、降低病情进展率[OR=0.23, 95%CI (0.09, 0.55)], 并有降低患者最终全髋关节置换率趋势, 但两组差异无显著性意义[RR=0.44, 95%CI (0.19, 1.03)]。在干细胞治疗过程中, 未见明显并发症发生; ③上述结果表明, 在髓芯减压基础上进行自体骨髓间充质干细胞移植治疗股骨头坏死是一种安全、有效的方法。

关键词:

骨髓间充质干细胞移植; 髓芯减压; 股骨头坏死; 干细胞; 随机对照试验; Meta 分析

主题词:

骨髓; 间质干细胞移植; 股骨头坏死; 减压术, 外科; Meta 分析; 组织工程

基金资助:

湖北省卫生计生西医美类 2015-2016 年度一般项目(WJ2015MB187); 湖北医药学院教研重点项目(2015025); 襄阳市科技计划项目(2010GG3A21)

Core decompression combined with autologous bone marrow mesenchymal stem cells for femoral head necrosis: a meta-analysis of safety and efficacy

Wang Qian^{1,2}, Huang Guo-xin¹, Chen Lei¹, Li De-sheng², Ai Jin-wei^{1,2,3}, Pei Bin^{1,2,3} (¹Evidence-Based Medicine Center, ²Department of Plastic Surgery, ³Research Office of Plastic Surgery and Orthopedics, Xiangyang No.1 People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, Hubei Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Femoral head necrosis is a multifactorial disease, and has the youth oriented tendency. It often results in femoral head collapse and leads to total hip arthroplasty. Thus, finding a secure and effective treatment is of clinical benefits to relieve patients' suffering and to reduce social economic burden. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) transplantation has been used in the clinical practice of femoral head necrosis. However, the conclusion remains controversial.

OBJECTIVE: To access the safety and efficacy of the core decompression combined with autologous BMSCs transplantation in patients with femoral head necrosis by using meta-analysis approach.

METHODS: Randomized clinical controlled trials (RCTs) which compared the therapeutic effects between core decompression combined with autologous BMSCs and core decompression were systematically retrieved from inception to June 20, 2017 in PubMed, The Cochrane Library (Issue 5, 2017), Embase, CNKI, CBM, VIP and WanFang databases. After extraction of the information and evaluation of the study quality, a meta-analysis was performed by RevMan software.

RESULTS AND CONCLUSION: Eight RCTs with 323 patients (395 hips), 193 hips in BMSCs group and 202 in conventional therapeutic group, were ultimately included. The revisit time was 12–60 months. The overall quality of the trials was considered moderate-high. The results of meta-analysis show that compared with core decompression alone, autologous BMSCs transplantation combined with core decompression could alleviate the pain [Visual Analogue Scale: mean difference (MD)=-0.39, 95% confidence interval (CI) (-0.76, -0.01)], enhance the joint function [Harris score: 12 months MD=7.16, 95% CI (3.88, 10.44) and 24 months MD=11.16, 95% CI (8.32, 14.00)], decrease the rate of disease progression in radiography [odds ratio=0.23, 95% CI (0.09, 0.55)]. Although there was no statistical significance between two groups, BMSCs transplantation had trend to reduce the rate of total hip arthroplasty [risk ratio=0.44, 95% CI (0.19, 1.03)]. No obvious complications were found in the course of BMSCs therapy. Given the above, autologous BMSCs transplantation combined with core decompression is a secure and effective therapeutic method for femoral head necrosis.

Subject headings: Bone Marrow; Mesenchymal Stem Cell Transplantation; Femur Head Necrosis; Decompression, Surgical; Meta-Analysis; Tissue Engineering

Funding: the General Program of Western Medicine of the Health and Family Planning Committee of Hubei Province in 2015–2016, No. WJ2015MB187; the Key Research and Teaching Program of Hubei University of Medicine, No. 2015025; the Scientific Research Plan of Xiangyang City, No. 2010GG3A21

0 引言 Introduction

股骨头坏死又称股骨头缺血性坏死,是骨科常见疾病,近年来其发病率呈逐渐上升的趋势,且趋于年轻化,当前患病年龄多处于30–50岁^[1]。股骨头坏死致病因素大体上可分为创伤性和非创伤性,前者主要包括股骨颈骨折、髋关节脱位等,后者主要包括长期大剂量运用糖皮质激素、酗酒、器官移植、减压病、链状细胞贫血、自身免疫性疾病等。其中,长期大剂量运用糖皮质激素是股骨头坏死的主要致病因素,约占50%以上^[2]。股骨头坏死的具体病理生理机制现在尚不完全清楚,对于非创伤性股骨头坏死而言,其病理生理机制主要有血管内凝血及激素细胞毒性学说、脂肪栓塞学说、骨细胞脂肪变性学说、骨内压及静脉淤滞学说、微血管损伤学说等^[3]。无论是哪种致病因素,最终均导致股骨头血液供应受到破坏,缺血区骨细胞及软骨细胞变性坏死,股骨头内出现微骨折,由于缺血状态持续存在,组织修复能力下降,最终出现股骨头塌陷及髋关节骨性关节炎,并导致关节疼痛及功能障碍^[4]。

当前的治疗方法主要有物理疗法、药物治疗、髓芯减压、带血管骨移植、髋关节置换等^[5-6]。其中,髋关节置换主要运用于股骨头塌陷、继发髋关节炎患者,而髓芯减压术是治疗早期股骨头缺血性坏死的最常用方法,且取得了较好的治疗效果^[7]。有研究表明,股骨头缺血性坏死患者骨组织修复能力下降与骨髓腔中干细胞含量下降有关^[8-9],人们尝试在髓芯减压治疗的同时进行骨髓间充质干细胞移植,但骨髓间充质干细胞移植是否能增加髓芯减压的疗效,现有研究存在较大争议。因此,文章纳入所有关于自体骨髓间充质干细胞移植联合髓芯减压与单一髓芯减压比较治疗股骨头缺血性坏死的临床随机对照试验,系统评价自体

骨髓间充质干细胞联合髓芯减压治疗股骨头缺血性坏死的安全性和有效性,以期得出更可靠的结论。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验。

1.1.2 研究对象 经临床症状、体征及影像学检查确诊的股骨头缺血性坏死患者。

1.1.3 干预措施 试验组采用髓芯减压治疗联合自体骨髓间充质干细胞移植,对照组采用髓芯减压治疗。

1.1.4 结局指标 ①髋关节疼痛(目测类比分);②髋关节功能(Harris评分);③国际骨循环研究学会(Association Research Circulation Osseous, ARCO)或Ficat股骨头坏死分期进展率;④全髋关节置换率;⑤并发症发生率。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献;②会议论文、信件;③数据资料错误,联系作者无果的研究;④随访时间 < 12个月的研究;⑤非中、英文文献。

1.2 检索策略 系统地检索PubMed、The Cochrane Library (2017年第5期)、Embase、中国知网(CNKI)、维普期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(CBM)、万方数据库(Wan-Fang Data),同时手工检索相关综述、纳入文献的参考文献,检索时限为各数据库建库至2017年6月20日。采用主题词联合自由词的方式,中文检索词主要包括:股骨头坏死、股骨头无菌性坏死、股骨头缺血坏死、干细胞等,英文检索词主要包括:“femoral head necrosis”、“aseptic necrosis of femur head”、“avascular necrosis of femur head”、ANFH、ONFH、“stem cell*”、“stromal cell*”等。以PubMed为例完整检索策略为:

((("Femur Head Necrosis"[Mesh]) OR (((("femoral head necrosis") OR "aseptic necrosis of femur head") OR "avascular necrosis of femur head") OR ANFH) OR ONFH))) AND ((("Stem Cells"[Mesh]) OR ((("Stem Cell*") OR "stromal cell*")))).

1.3 文献筛选、资料提取 2名研究者(黄国鑫、艾金伟)独立进行文献筛选,并运用预先设计的数据提取表格进行资料提取。资料提取内容主要包括:第一作者、研究发表年份、样本量、平均年龄、疾病分期、干细胞剂量、随访时间、相关结局指标数据等。资料提取结束后进行交叉核对,若存在争议,通过双方讨论方式解决,必要时邀请第3位研究者(裴斌)进行裁决。

1.4 纳入研究偏倚风险评估 采用Cochrane系统评价员手册5.1.0版随机对照试验偏倚风险评估工具对纳入研究进行偏倚风险评估^[10]。主要包括7个方面:随机序列的产生、分配隐藏、受试者或操作者盲法、结果评价者盲法、结果数据完整性、选择性报告、其他。逐条按“低风险”、“不清楚”、“高风险”进行回答。纳入研究偏倚风险评估由2名研究者(黄国鑫、艾金伟)独立完成,若存在争议,通过双方讨论方式解决,必要时邀请第3位研究者(裴斌)进行裁决。

1.5 统计学分析 运用RevMan5.3软件进行统计分析,首先根据 χ^2 检验分析各研究结果间异质性,检验水准设定为 $\alpha=0.1$,并结合 I^2 定量判断异质性大小。当 $I^2 < 50\%$,且 $P > 0.1$ 时,说明研究间异质性较小,采用固定效应模型进行统计分析,否则在排除临床异质性情况下,采用随机模型。计量资料运用均数差(mean difference, MD)作为效应指标,计数资料运用风险比(risk ratio, RR),并计算各自95%可信区间(confidence interval, CI),MD 95%CI不包含0,RR 95%CI不包含1视为疗效差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 文献检索结果 初检出文献2 355篇,排除重复文献后剩余894篇,经逐层筛选,最终纳入8个临床随机对照试验^[11-18]。其中,英文文献3篇^[11-13],中文文献5篇^[14-18]。文献筛选流程图见图1。

2.2 纳入研究基本特征 8个临床随机对照试验共包含股骨头缺血坏死患者323例395髋,股骨头坏死ARCO分期为I-III期,其中髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞组193髋,髓芯减压组202髋。骨髓间充质干细胞均于髓芯减压同时注入股骨头缺血坏死区,给予细胞数量级最低为 10^6 ,最多为 10^9 ,3个研究仅描述抽取骨髓的毫升数^[16-18],未描述具体骨髓间充质干细胞数目。随访时间最短为12个月^[15-16, 18],最长为60个月^[13]。纳入研究基本特征见表1。按Cochrane系统评价员手册5.1.0版随机对照试验偏倚风险评估工具,纳入研究总体为中等质量研究,纳入研究方法学质量评价见图2。

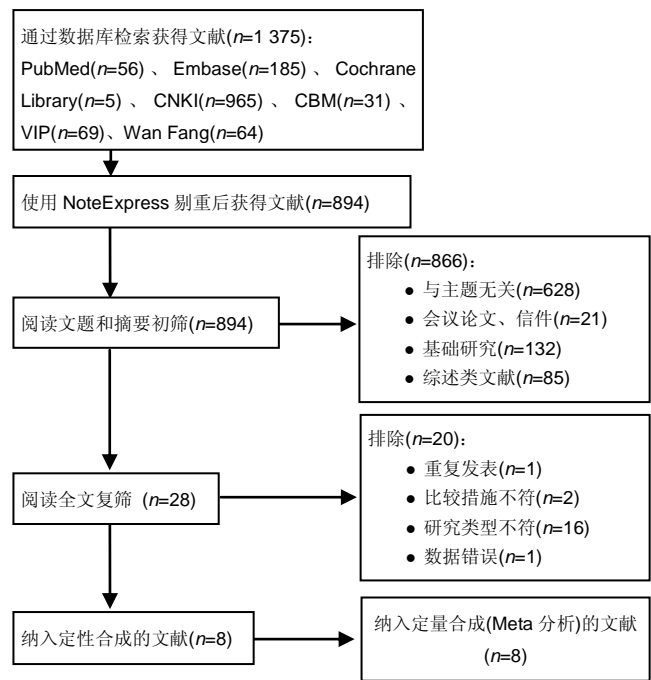


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of the selection process for eligible studies

2.3 Meta分析结果

2.3.1 髋关节疼痛 3个研究运用目测类比评分评价了髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植与单一髓芯减压对股骨头缺血性坏死髋关节疼痛的影响^[11, 15-16]。Meta分析结果显示髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植更能减轻患者髋关节疼痛,且差异有显著性意义 $[I^2=0\%, MD=-0.39, 95\%CI (-0.76, -0.01), P=0.04]$,见图3。因纳入研究数量较少,未按随访时间进行亚组分析。

2.3.2 髋关节功能评分 7个研究运用Harris髋关节评分比较了两组治疗后髋关节功能差异^[11-12, 14-18]。其中,7个研究报道了随访12个月时Harris髋关节评分^[11-12, 14-18],4个研究报道了随访24个月时Harris髋关节评分^[11-12, 14, 17]。Meta分析结果显示:两组治疗后Harris髋关节评分差异有显著性意义[随访12个月: $I^2=64\%, MD=7.16, 95\%CI (3.88, 10.44), P < 0.01$;随访24个月: $I^2=28\%, MD=11.16, 95\%CI (8.32, 14.00), P < 0.01$],见图4;随访12个月时各研究间异质性较大,分析1个研究对异质性影响较明显^[18],给予排除进行敏感性分析,结果性质未发生明显变化 $[I^2=0\%, MD=6.00, 95\%CI (4.05, 7.96), P < 0.01]$ 。说明自体骨髓间充质干细胞移植能促进髋关节功能恢复。

2.3.3 病情进展率 4个研究运用影像学检查根据ARCO/Ficat分期评价两组患者股骨头坏死病情进展率^[13-14, 17-18]。Meta分析结果显示,在髓芯减压的基础上联合自体骨髓间充质干细胞移植能降低患者股骨头坏死影像学病情进展率 $[I^2=0\%, OR=0.23, 95\%CI (0.09, 0.55), P < 0.01]$,见图5。

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic characteristics of the included studies

纳入研究	n(男/女)	疾病分期	组别	髋数	年龄(岁)	干预措施细节	随访(月)
Pepke, 2016 ^[11]	24	ARCO: I-II期	髓芯减压联合自体 BMSC 组	11	44.3±3.4	髓芯减压+BMSC(1.89±0.31)×10 ⁸ 个	24
			对照组	14	44.5±3.3	髓芯减压	
Sen, 2012 ^[12]	40(27/13)	ARCO: I-II期	髓芯减压联合自体 BMSC 组	26	匹配	髓芯减压+BMSC 5×10 ⁸ 个	24
			对照组	25	匹配	髓芯减压	
Zhao, 2012 ^[13]	93(46/47)	ARCO: I-II期	髓芯减压联合自体 BMSC 组	53	32.7±10.5	髓芯减压+BMSC 2×10 ⁶ 个	60
			对照组	44	33.8±7.7	髓芯减压	
李霏霏, 2016 ^[14]	66(38/28)	ARCO: I-III期	髓芯减压联合自体 BMSC 组	33	69.2±2.9	髓芯减压+BMSC(4-12)×10 ⁹ 个	24
			对照组	33	68.8±3.2	髓芯减压	
郭小伟, 2008 ^[15]	20(11/9)	Ficat: III期	髓芯减压联合自体 BMSC 组	12	42(28-61)	髓芯减压+BMSC(5-15)×10 ⁹ 个	12
			对照组	12	42(28-61)	髓芯减压	
何帮剑, 2016 ^[16]	45(23/22)	ARCO: II期	髓芯减压联合自体 BMSC 组	28	36.9±9.5	髓芯减压+100 mL 骨髓液所获 BMSC	12
			对照组	27	35.6±7.4	髓芯减压+钽棒植入	
赵日光, 2016 ^[17]	36(20/16)	Ficat: I-II期	髓芯减压联合自体 BMSC 组	18	30.5(20-42)	髓芯减压+BMSC	24
			对照组	18	30.5(20-42)	髓芯减压+植骨	
付强, 2013 ^[18]	45(31/14)	ARCO: I-III期	髓芯减压联合自体 BMSC 组	32	33.7±4.7	髓芯减压+10-20 mL 骨髓液所获 BMSC	12
			对照组	29	36.1±5.7	髓芯减压	

表注: ARCO: 国际骨循环研究学会股骨头缺血性坏死分期; Ficat: Ficat 股骨头缺血性坏死分期; BMSC: 骨髓间充质干细胞。

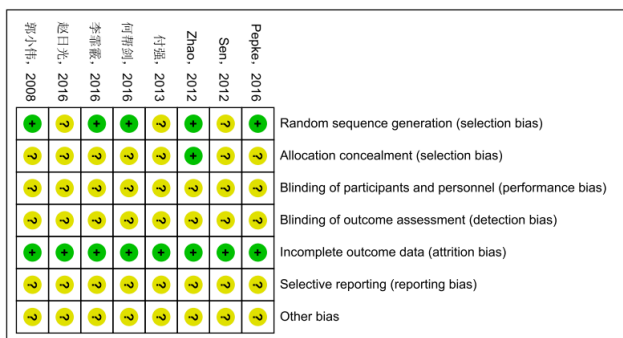


图 2 纳入研究方法学质量评价

Figure 2 Quality assessment of the included studies

2.3.4 全髋关节置换率 3个研究报道了随访过程中全髋关节置换人数^[11, 13, 16]。Meta分析结果显示髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植与单一髓芯减压比较治疗股骨头缺血性坏死有降低全髋置换率趋势, 但两者差异无显著性意义 $[I^2=36\%, RR=0.44, 95\%CI(0.19, 1.03), P=0.06]$, 见图6。说明自体骨髓间充质干细胞移植不能降低股骨头缺血性坏死全髋置换率。

2.3.5 并发症率 4个研究报道了治疗过程中并发症发生情况^[11-13, 15], 均显示自体骨髓间充质干细胞移植过程中及随访期间无明显并发症发生, 说明对股骨头缺血性坏死患者在髓芯减压基础上运用自体骨髓间充质干细胞移植是安全的。

3 讨论 Discussion

股骨头缺血性坏死是骨科常见疾病, 无论是创伤性还是非创伤性股骨头缺血性坏死, 其最根本的病理生理变化为股骨头血液供应中断或减少, 股骨头缺血区骨细胞及软骨细

胞变性坏死, 使股骨头表面不完整, 出现股骨头塌陷及髋关节骨性关节炎, 并最终导致关节疼痛及功能障碍等临床症状^[3-4]。由于股骨头缺血性坏死早期(ARCO或Ficat I-II期)无特异性症状, X射线或CT检查通常为阴性, 当患者出现明显疼痛症状或X射线、CT出现阳性征象, 如新月征、囊性变、骨刺形成、关节面不平整、关节间隙狭窄等, 股骨头坏死已处于中晚期(ARCO或Ficat III-IV期), 给临床治疗带来较大的难度^[19]。有研究发现, 股骨头坏死患者若未进行及时治疗, 80%以上患者在4年内将会发生股骨头塌陷, 需行人工关节置换^[20]。因此, 早期发现并进行积极治疗, 对阻止病情进展、促进组织修复、减轻患者症状、改善关节功能显得尤为重要^[3]。

大量研究表明, 股骨头缺血性坏死患者股骨头内静脉瘀滞、骨内压增高以及动脉供血不足^[21]。髓芯减压技术最初作为临床获得股骨组织标本, 确诊股骨头坏死的组织学方法^[22-23], 后来研究发现髓芯减压也可运用于股骨头缺血性坏死的治疗^[24]。Steinberg等^[25]对328例406髓股骨头坏死行髓芯减压治疗, 经过长期随访发现, 对于股骨头坏死面积百分比 < 15%的患者治疗有效率为76%, 坏死面积百分比 15%-30%患者有效率为52%, 坏死面积百分比 > 30%患者有效率为58%, 并进一步发现对于坏死面积 < 30%的Ficat I-II期患者疗效较好, 而对于坏死面积较大的Ficat III-IV期患者疗效不佳。该结论后续被多个临床试验证实, 髓芯减压也逐渐成为早期股骨头坏死经典治疗方法^[7, 21]。髓芯减压治疗股骨头缺血性坏死的机制主要为降低骨内压、清除坏死液化组织、刺激针道周围血管形成、改善坏死区微循环, 从而阻止病情进展并减轻患者疼痛症状。但这种方法促进组织再生作用有限, 不能彻底解决股骨头的修复问题^[26]。

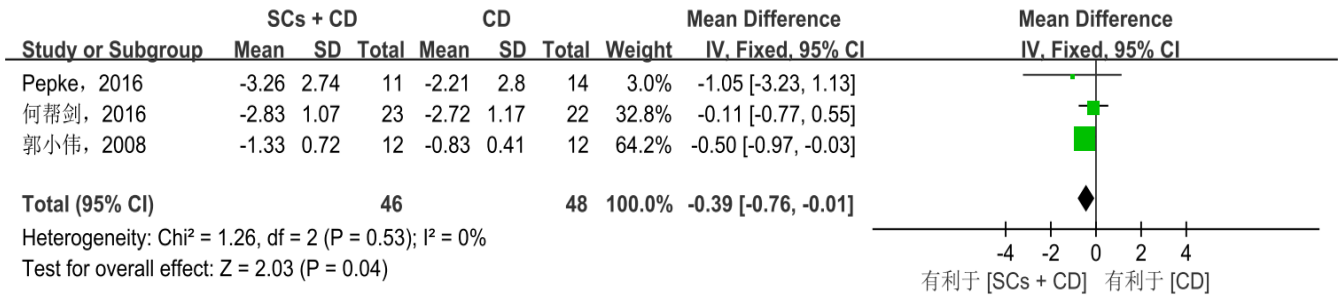


图3 髋关节目测类比评分森林图

Figure 3 Forest plot of the visual analogue scale score of patient's hip joint pain

图注: 髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植更能减轻患者髋关节疼痛, 且差异有显著性意义 [$I^2=0\%$, $MD=-0.39$, 95%CI (-0.76, -0.01), $P=0.04$].

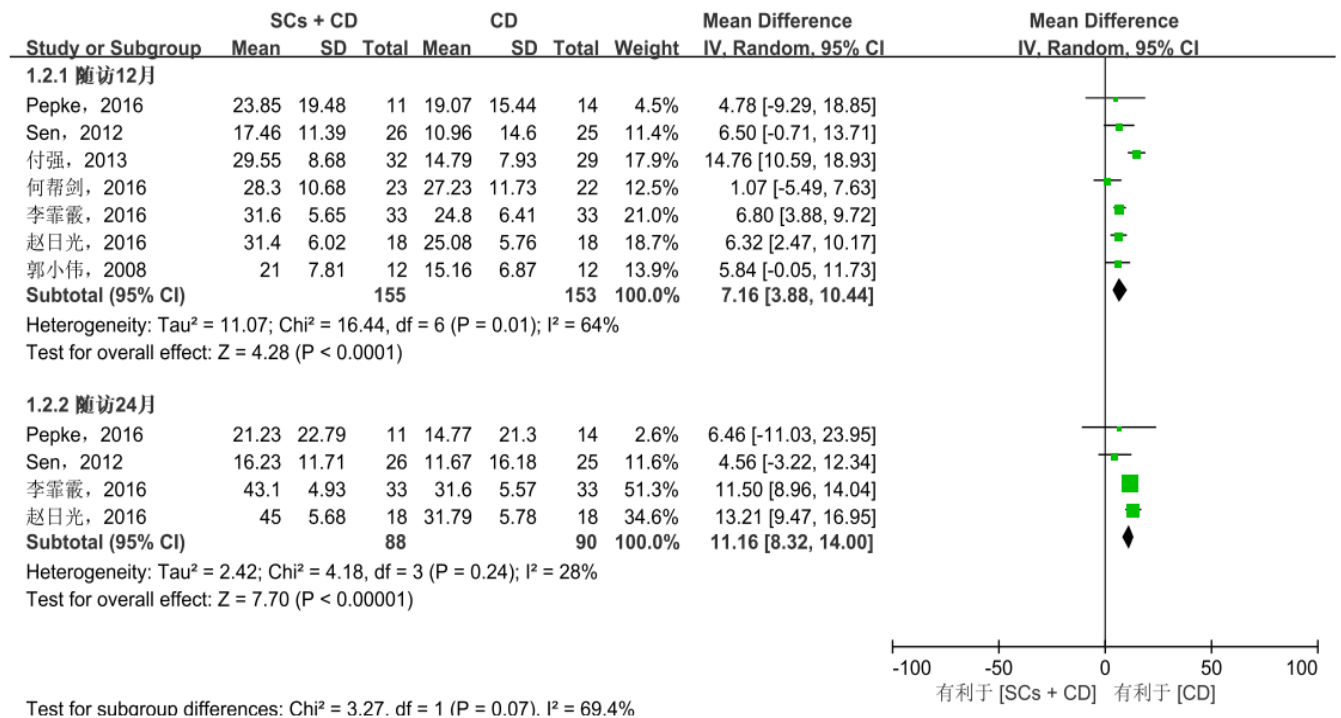


图4 膝关节功能(Haris 评分)森林图

Figure 4 Forest plot of the Harris hip score of patient's hip joint function

图注: 两组治疗后 Harris 髋关节评分差异有显著性意义 [随访 12 个月: $I^2=64\%$, $MD=7.16$, 95%CI (3.88, 10.44), $P<0.01$; 随访 24 个月: $I^2=28\%$, $MD=11.16$, 95%CI (8.32, 14.00), $P<0.01$], 说明自体骨髓间充质干细胞移植能促进髋关节功能恢复。

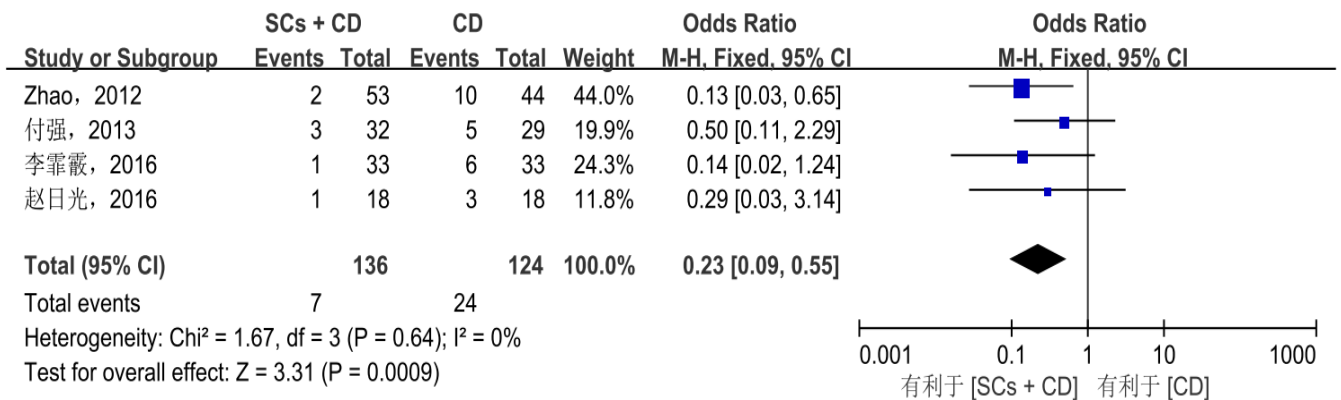


图5 股骨头坏死病情进展率森林图

Figure 5 Forest plot of disease progression shown by radiography

图注: 在髓芯减压的基础上联合自体骨髓间充质干细胞移植能降低患者股骨头坏死影像学病情进展率 [$I^2=0\%$, $OR=0.23$, 95%CI (0.09, 0.55), $P<0.01$].

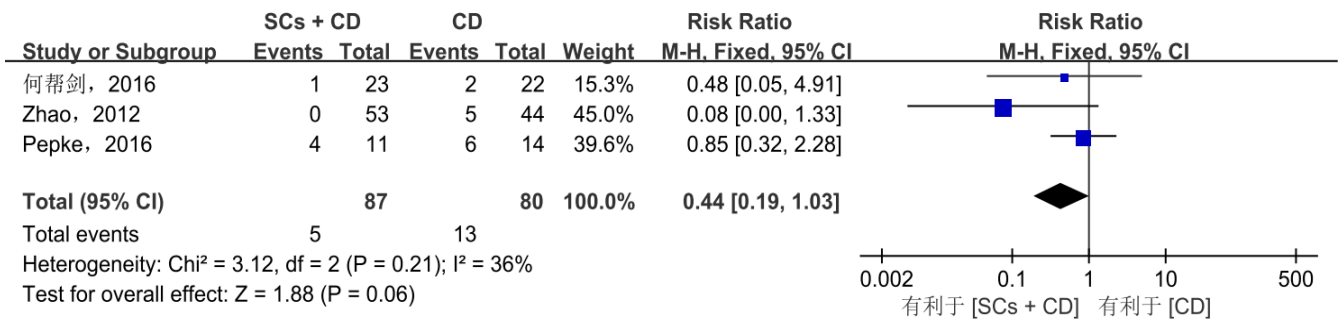


图6 全髋关节置换率森林图

Figure 6 Forest plot of the rate of total hip arthroplasty

图注: 髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植与单一髓芯减压比较治疗股骨头缺血性坏死有降低全髋置换率趋势, 但两者差异无显著性意义 [$I^2=36\%$, $RR=0.44$, $95\%CI(0.19, 1.03)$, $P=0.06$], 说明自体骨髓间充质干细胞移植不能降低股骨头缺血性坏死全髋置换率。

有研究显示股骨头缺血性坏死患者股骨近端骨髓间充质干细胞含量降低^[24], 并且向骨细胞分化能力下降^[25]。股骨头缺血坏死骨修复能力下降可能与骨髓间充质干细胞含量及活性减小有关, 在髓芯减压的同时局部补充自体骨髓间充质干细胞成为解决股骨头修复问题的新思路。Kinnaird等^[27]运用人骨髓间充质干细胞治疗大鼠下肢缺血发现骨髓间充质干细胞可增强血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子2、白细胞介素6等与血管生成有关细胞因子的基因表达, 并可促进侧支循环及肢体功能恢复。Lebouvier等^[28]通过骨腔骨注射骨髓间充质干细胞治疗猪股骨头坏死, 发现骨髓间充质干细胞能明显改善股骨头MRI影像学及坏死区域组织病理学改变。这些研究为骨髓间充质干细胞治疗股骨头缺血性坏死的临床运用提供了理论和实践基础, 但限于样本量、病情分期、随访时间等差异, 相关临床研究结论存在较大争议。

作者进行Meta分析研究发现, 与单一髓芯减压相比, 髓芯减压同时进行自体骨髓间充质干细胞移植, 可明显减轻患者疼痛(目测类比分: $MD=-0.39$, $P=0.04$)、增加患者髋关节功能(Harris髋关节评分: 随访12个月: $MD=7.16$, $P<0.01$; 随访24个月: $MD=11.16$, $P<0.01$)、降低患者股骨头坏死ARCO或Ficat分期进展率($OR=0.23$, $P<0.01$), 并且在自体骨髓间充质干细胞移植及随访过程中, 未见严重并发症报道, 因此可以认为自体骨髓间充质干细胞治疗股骨头缺血性坏死是安全、有效的。然而在降低全髋关节置换率方面, 虽然髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植与单一髓芯减压比较有降低全髋关节置换率趋势, 但差异无显著性意义($RR=0.44$, $P=0.06$)。仅3个研究报道该结局指标^[11, 13, 16], 髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植组全髋关节置换率为5.75%(5/87), 单一髓芯减压组为16.25%(13/80), 但研究数量较少, 样本量不足, 可能缺乏统计学效能。然而, 从全髋关节置换率数值上看, 髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植组是单一髓芯减压组的1/3, 因此仍具有较高临床运用和推广价值。

对于股骨头缺血性坏死的分期方法当前尚无统一的标准, 研究主要运用ARCO和Ficat分期方法, ARCO分期是

在Ficat分期基础上考虑到了股骨头缺血坏死面积, 是当前运用最为广泛的分期方法^[29]。对于不同股骨头坏死分期和/或坏死面积, 髓芯减压及自体骨髓间充质干细胞移植的疗效可能存在差异, 纳入的研究中, 5个研究纳入I-II期患者^[11-13, 16-17], 2个研究纳入I-III期患者^[14, 18], 但均未分别报道各分期的疗效, 故文章未能按照不同疾病分期进行亚组分析。股骨头缺血性坏死病因复杂, 自体骨髓间充质干细胞移植后所处微环境不同, 其产生治疗效果可能不同, 但大多数研究纳入的患者致病因素不同, 且未分别报道不同病因股骨头坏死的疗效, 故文章亦未能根据病因进行亚组分析。未来有必要开展髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植对不同疾病分期/股骨头坏死面积、不同病因疗效差异的研究。再者, 纳入研究中的骨髓间充质干细胞运用剂量差异较大, 这也是文章部分结局指标存在明显异质性的可能原因, 当前最佳细胞量仍不清楚, 未来研究有必要深入探讨最佳给细胞剂量及浓度。此外, 纳入研究随访时间长短不一, 部分研究仅为12个月^[15-16, 18], 这对某些结局指标的评价(如疾病分期进展率、全髋关节置换率)影响较大, 因此长期随访的研究也有必要进一步开展。以上均为髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死的研究方向, 以此才能更全面、准确地反映出髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植对股骨头缺血性坏死的疗效。

综上所述, 现有证据显示髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死, 能降低患者髋关节疼痛、增加髋关节功能、延缓病情进展, 在治疗过程中无明显并发症发生, 但髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植不能降低患者最终全髋关节置换率。受现有研究缺陷限制, 上述研究结论需开展设计合理的高质量临床随机对照试验予以证实。

作者贡献: 文章设计为第一作者和通讯作者, 资料收集及数据分析为全体作者, 第一作者成文, 通讯作者审核。

经费支持: 该文章接受了“湖北省卫生计生西医类 2015-2016 年度一般项目(WJ2015MB187)、湖北医药学院教研重点项目(2015025)、襄阳市科技计划项目(2010GG3A21)”的资助。所有作者

声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Ando W, Yamamoto K, Koyama T, et al. Radiologic and Clinical Features of Misdiagnosed Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Orthopedics*. 2017;40(1):e117-e123.
- [2] Kubo T, Ueshima K, Saito M, et al. Clinical and basic research on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Japan. *J Orthop Sci*. 2016;21(4):407-413.
- [3] Tripathy SK, Goyal T, Sen RK. Management of femoral head osteonecrosis: Current concepts. *Indian J Orthop*. 2015;49(1):28-45.
- [4] Silva LL, Castelar M, Matos MA. Quality of Life in Pediatric Patients with Avascular Necrosis of the Femoral Head. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2016;18(5):445-449.
- [5] Roth A, Beckmann J, Bohndorf K, et al. S3-Guideline non-traumatic adult femoral head necrosis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2016;136(2):165-174.
- [6] Joint Surgery Group of the Orthopaedic Branch of the Chinese Medical Association. Guideline for Diagnostic and Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head. *Orthop Surg*. 2015;7(3):200-207.
- [7] Hong YC, Zhong HM, Lin T, et al. Comparison of core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of femoral head at early stage: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):5207-5216.
- [8] Suh KT, Kim SW, Roh HL, et al. Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(431):220-225.
- [9] Hernigou P, Beaujean F. Abnormalities in the bone marrow of the iliac crest in patients who have osteonecrosis secondary to corticosteroid therapy or alcohol abuse. *J Bone Joint Surg Am*. 1997;79(7):1047-1053.
- [10] Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med*. 2015; 8(1):2-10.
- [11] Pepke W, Kasten P, Beckmann NA, et al. Core Decompression and Autologous Bone Marrow Concentrate for Treatment of Femoral Head Osteonecrosis: A Randomized Prospective Study. *Orthop Rev (Pavia)*. 2016; 8(1):6162.
- [12] Sen RK, Tripathy SK, Aggarwal S, et al. Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study. *J Arthroplasty*. 2012;27(5):679-686.
- [13] 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.
- [14] 李霏霏, 吴齐英, 李新志, 等. 髓芯减压术联合自体骨髓干细胞移植治疗老年缺血性股骨头坏死的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2016,36(22):5671-5672.
- [15] 郭小伟, 吴卫新, 洪云飞, 等. 髓芯减压并自体骨髓干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死[J]. *医药论坛杂志*, 2008,29(5):19-21.
- [16] 何帮剑, 厉驹, 吕一, 等. 髓芯减压联合干细胞移植与钽棒植入术治疗 II 期非创伤性股骨头坏死的临床研究[J]. *中国骨伤*, 2016,29(12):1119-1124.
- [17] 赵日光, 刘宏滨, 韩冰, 等. 髓芯减压联合自体骨髓干细胞移植治疗早期股骨头缺血性坏死的疗效观察[J]. *人民军医*, 2016, 59(4):372-373.
- [18] 付强, 闫世杰, 王江泳, 等. 髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞治疗 45 例股骨头无菌性坏死的临床疗效分析[J]. *现代生物医学进展*, 2013,13(25):4925-4928.
- [19] Hu LB, Huang ZG, Wei HY, et al. Osteonecrosis of the femoral head: using CT, MRI and gross specimen to characterize the location, shape and size of the lesion. *Br J Radiol*. 2015;88(1046):20140508.
- [20] Kubo Y, Yamamoto T, Motomura G, et al. Patient-reported outcomes of femoral osteotomy and total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: a prospective case series study. *Springerplus*. 2016;5(1):1880.
- [21] Sadile F, Bernasconi A, Russo S, et al. Core decompression versus other joint preserving treatments for osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Br Med Bull*. 2016;118(1):33-49.
- [22] Gillespy T 3rd, Genant HK, Helms CA. Magnetic resonance imaging of osteonecrosis. *Radiol Clin North Am*. 1986;24(2):193-208.
- [23] Ganczarczyk ML, Lee P, Fornasier VL. Early diagnosis of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus with magnetic resonance imaging. Failure of core decompression. *J Rheumatol*. 1986;13(4):814-817.
- [24] Hungerford DS. Core decompression of the femoral head for osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;70(3):474-475.
- [25] Steinberg ME, Larcom PG, Strafford B, et al. Core decompression with bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;(386):71-78.
- [26] Arbeloa-Gutierrez L, Dean CS, Chahla J, et al. Core Decompression Augmented With Autologous Bone Marrow Aspiration Concentrate for Early Avascular Necrosis of the Femoral Head. *Arthrosc Tech*. 2016;5(3):e615-620.
- [27] Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res*. 2004;94(5):678-685.
- [28] Lebouvier A, Poignard A, Cavet M, et al. Development of a simple procedure for the treatment of femoral head osteonecrosis with intra-osseous injection of bone marrow mesenchymal stromal cells: study of their biodistribution in the early time points after injection. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6:68.
- [29] 李子荣. 股骨头坏死的 ARCO 分期[J]. *中华外科杂志*, 1996, 34(3):186-187.