

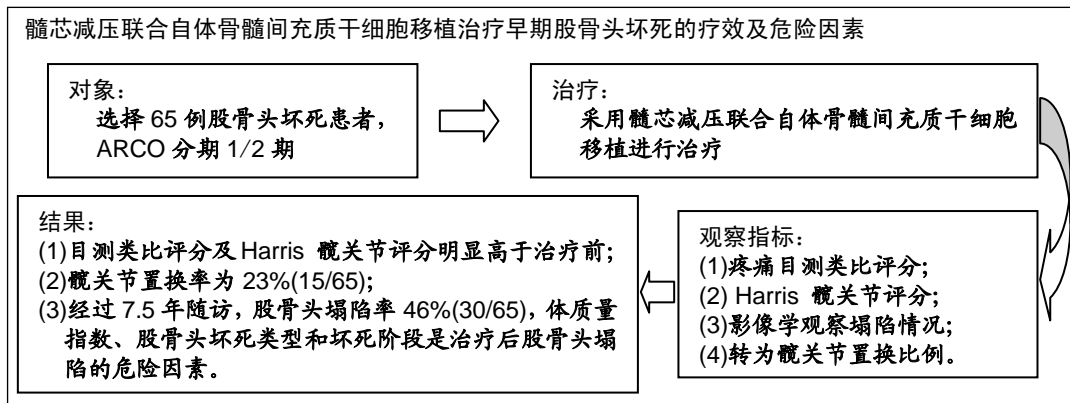
髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植治疗股骨头坏死

刘江锋(河北医科大学附属邢台人民医院, 河北省邢台市 054000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1813

ORCID: 0000-0002-5840-7001(刘江锋)

文章快速阅读:



刘江锋, 男, 1979 年生, 河北省邢台市人, 汉族, 2005 年河北医科大学研究生学院毕业, 硕士, 副主任医师, 主要从事关节骨科研究。

文献标识码: B
稿件接受: 2019-05-15



文题释义:

髓芯减压: 是治疗早期股骨头坏死的一种保髋方法, 使用不同直径的克氏针向股骨头中心及坏死区钻孔减压, 可以降低股骨头内的骨内压, 减轻患者疼痛, 同时有利于改善坏死区的血运, 促进骨质向坏死区生长, 促进局部的骨修复。

骨髓间充质干细胞移植修复股骨头坏死的意义: Hernigou 等指出股骨头坏死患者在股骨头、股骨颈处存在大量骨细胞的凋亡, 以及成骨细胞数量和活力的降低。来自骨髓或周围血液的干细胞可以提供骨祖细胞和成骨细胞, 被移植到股骨头内能够分化为成骨细胞和血管内皮细胞, 具有骨修复的潜力。

摘要

背景: 治疗早期股骨头坏死的保髋方法有多种, 最佳的保髋方法仍在努力探索中, 髓芯减压联合干细胞移植是治疗早期股骨头坏死的一种保髋方法, 其有效性及影响因素临床报道差异较大。

目的: 评估髓芯减压联合骨髓间充质干细胞移植治疗股骨头坏死的中远期效果。

方法: 此项回顾性研究获得河北医科大学附属邢台市人民医院伦理委员会同意, 批准号: 2018-JS037。经查阅病历系统, 2008 至 2012 年有 95 例患者被诊断为股骨头坏死, 纳入符合标准的 65 例股骨头坏死患者接受了髓芯减压和骨髓干细胞移植, 男 53 例, 女 12 例, 平均年龄 43.1(20-61)岁, 共 65 髋, ARCO 分期 1 期 29 髋, 2 期 36 髋; ARCO 分型 A 型 15 髋, B 型 33 髋, C 型 17 髋。平均随访时间为 7.5(6.5-10.1)年, 评估治疗后股骨头塌陷率和髋关节置换率, 用 logistic 多因素回归分析治疗后股骨头塌陷的危险因素。

结果与结论: 在随访的 65 例髋中, 塌陷 30 例, 塌陷率 46%(30/65), 在 1 期和 2 期的塌陷率分别为 34.5%(10/29), 55.6%(20/36), 在 A、B、C 型中的塌陷率分别为 26.7%(4/15), 42.4%(14/33), 70.1%(12/17)。在 65 例髋中, 髋关节置换率为 23%(15/65)。体质量指数、治疗前 ARCO 分期和 ARCO 分型与治疗后塌陷率明显相关, 差异有显著性意义($P < 0.05$), 是股骨头塌陷的危险因素。

关键词:

骨髓间充质干细胞; 股骨头坏死; 髓芯减压; 股骨头塌陷; 髋关节置换; 体质量指数; ARCO 分期; ARCO 分型; 危险因素

中图分类号: R459.9; R687.4; R318

基金资助:

河北省科技计划项目基金资助(18277780), 项目负责人: 刘江锋

Core decompression combined with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for treating osteonecrosis of the femoral head

Liu Jiangfeng (Department of Orthopedics, Xingtai People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Xingtai 054000, Hebei Province, China)

Abstract

BACKGROUND: A variety of hip-preserving treatments for early osteonecrosis of the femoral head have been emerged. However, the favorite hip-preserving method is still under investigation. Core decompression combined with stem cell transplantation is a hip-preserving treatment for early osteonecrosis of the femoral head. However, its effectiveness and influencing factors are quite diverse reported in existing clinical studies.

Liu Jiangfeng, Master, Associate chief physician, Department of Orthopedics, Xingtai People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Xingtai 054000, Hebei Province, China

OBJECTIVE: To evaluate the mid-long-term effects of core decompression combined with stem cell transplantation in the treatment of osteonecrosis of the femoral head.

METHODS: This was a retrospective study with the approval by the Ethics Committee of Xingtai People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University, China (approval No. 2018-JS037). From 2008 to 2012, 65 of 95 patients with osteonecrosis of the femoral head were treated with core decompression with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation. There were 53 males and 12 females, with the mean age of 43.1(20-61) years. There were 65 hips, including 29 defined as ARCO stage I and 36 as ARCO stage II, as well as 15 as ARCO type A, 33 as ARCO type B, and 17 as ARCO type C. The mean follow-up period was 7.5 (6.5-10.1) years. Post-treatment collapse rate and hip replacement rate were assessed, and risk factors for post-treatment collapse were analyzed through a multivariate logistic regression analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: The overall collapse rate of the femoral head was 46% (30/65). For stage I and stage II collapses, the collapse rates of the femoral head were 34.5% (10/29) and 55.6% (20/36), respectively. For ARCO type A, B and C, the collapse rates of the femoral head were 26.7%(4/15), 42.4%(14/33), and 70.1%(12/17), respectively. The hip replacement rate of the 65 hips was 23% (15/65). In the multivariate logistic regression analysis, postoperative rate of femoral head collapse was significantly correlated with body mass index, preoperative ARCO stage and type ($P < 0.05$), which are defined as the risk factors for femoral head collapse.

Key words: bone marrow mesenchymal stem cells; femoral head necrosis; core decompression; femoral head collapse; hip replacement; body mass index; ARCO staging; ARCO typing; risk factors

Funding: the Science and Technology Foundation of Hebei Province, No. 18277780 (to LJF)

0 引言 Introduction

股骨头坏死是由多种原因引起的以股骨头缺血为特征的疾病, 病变区出现骨细胞坏死、脂肪变性、生物力学下降, 导致股骨头塌陷, 最终出现髋关节骨关节炎, 该病多发生于30-50岁的青壮年。尽管髋关节置换手术可以根治此病, 但是置换后存在假体寿命问题。因此, 努力在塌陷前采取措施防止股骨头进一步发展, 是保髋的基本治疗原则。尽管股骨头坏死有多种治疗方法, 包括髓芯减压、旋转截骨、带或不带血管的骨移植等, 但是各方法报道的效果差异很大, 所以现在仍在努力探索最佳的保髋方法。

Hernigou等^[1-2]指出股骨头坏死患者在股骨头、股骨颈处存在大量骨细胞的凋亡, 以及成骨细胞数量和活力的降低。来自骨髓或周围血液的干细胞可以提供骨祖细胞和成骨细胞, 被移植到股骨头内能够分化为成骨细胞和血管内皮细胞, 具有骨修复的潜力。于是, 自体干细胞移植联合髓芯减压被应用于临床, 但是临床效果差异很大, 且多为短期的报道, 中远期报道较少^[3-7]。Hernigou等^[5-7]较早使用髓芯减压联合骨髓间充质干细胞治疗早期股骨头坏死, 术后随访有70%的患者未发生进展, 认为骨髓间充质干细胞移植技术在延缓疾病进展方面有积极作用。目前, 研究者认为提高移植干细胞浓度的方法可以增加术后新骨的生成^[8]。

作者所在医疗中心采用较大直径的钻孔(直径4.5 mm)对早期股骨头坏死进行髓芯减压, 联合使用高浓缩骨髓间充质干细胞移植, 并对术后随访7年的患者进行了回顾性研究, 旨在报道其中远期效果, 分析术后股骨头塌陷的影响因素。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 回顾性病例分析。

1.2 时间及地点 于2017年10月至2018年5月在河北医科大学附属邢台人民医院关节骨科病房及康复中心完成。

1.3 对象 此项回顾性研究获得河北医科大学附属邢台人民医院伦理委员会同意, 批准号: 2018-JS037。经查阅病例系统, 2008至2012年有95例患者被诊断为股骨头坏死。

纳入标准: ①有完整病历记录和影像资料的股骨头坏死患者; ②年龄大于18岁; ③采用ARCO分期进行诊断和分类, 均为1/2期; ④患者进行了髓芯减压+骨髓间充质干细胞移植手术(该项技术资质已获审批)。

排除标准: ①年龄小于18岁; ②股骨头坏死ARCO分期为3/4期, 包括对侧髋。

共有65例患者满足这些条件, 将被纳入的患者进行回顾性分析。入选的65例患者中, 男53例, 女12例; 平均年龄43.1岁; 共65髋, 根据ARCO的诊断标准, 又依据髋关节MRI冠状位T1加权像的坏死面积, 分为A、B、C三类, 依据髋关节正位及蛙式位的X射线片图像, 分为1, 2, 3, 4期, 随访的患者中, 1期29髋, 2期36髋, A型15髋, B型33髋, C型17髋。依据病史记录, 患者术前Harris评分平均55.6分, 目测类比评分平均5.1分, 28例(60.9%)患者需要辅助负重才能行走, 平均随访时间为7.5(6.5-10.1)年。

1.4 方法

1.4.1 自体骨髓干细胞获取 所有同意进行骨髓间充质干细胞移植患者术前需行血常规检查, 确保白细胞在正常范围以内, 并且凝血功能是正常的, 术前5 d每日皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (北京双鹭药业股份有限公司), 当中性粒细胞数增加到5 000/mm³以上时, 于手术当日由血液科医生采用含有2 mL肝素钠的骨髓穿刺针于双侧髂嵴采集骨髓液70 mL, 使用Ficoll液进行密度梯度离心, 离心机(KUBOTA 9800, Kubota, Japan)600 \times g离心30 min, 离心后从中间层采集骨髓单核细胞(BMC), 再次使用离心机300 \times g离心10 min, 洗涤细胞2次, 经体外培养, 最后获取浓缩骨髓间充质干细胞液20 mL, 用血球计数板计数, 离心得到的浓缩细胞数为 $(2.8\pm 1.2)\times 10^{10}$ L⁻¹, 以备输注到病变部位, 患者随后被护送到手术室进行手术。

1.4.2 髓芯减压及干细胞植入 手术在全身麻醉下进行, 麻醉成功后, 患者平卧于手术床上, 以患侧髋关节为中心, 向下至踝关节, 向上至半骨盆消毒, 除患髋外的肢体和躯干覆盖无菌单, 患侧小腿及足用无菌单包裹, 这样利于术中摆蛙式位。取大腿上端外侧切口, 长约3 cm, 依次切至

自体骨髓干细胞的培养及鉴定

细胞来源: 人骨髓组织

培养方法: 采用常规的细胞培养传代技术, 选用 4-24 h 贴壁的有核细胞, 种植密度 $(4-8) \times 10^7 L^{-1}$, 培养扩增 2-10 代

细胞鉴定: 在标准培养条件下具有塑料黏附性; 表达 CD105, CD73 和 CD90, 不表达 CD45, CD34, CD14/CD11b, CD79/CD19, HLA-DR; 能在体外分化为成软骨细胞、脂肪细胞和成骨细胞

伦理学批准: 该实验经过河北医科大学附属医院邢台人民医院伦理学委员会批准

股外侧肌, 自中间钝性分离股外侧肌, 暴露大转子外侧, 手术在C型臂下进行, 首先使用直径3.0 mm克氏针定位, 克氏针自大转子外侧进入经过股骨头坏死部位的中央, 至软骨下5 mm, C型臂正位和蛙式位确定克氏针的位置。然后使用直径4.5 mm的套管钻至克氏针的顶端, 退出其内的克氏针后, 使用克氏针自坏死区域前、后、上多个方向进行减压, 用盐水沿着减压孔道将股骨头内骨碎屑冲洗出, 最后将准备好的干细胞使用高压枪打入, 可吸收止血纱布堵塞孔道末端, 防止渗漏, 然后逐层关闭切口。

1.4.3 术后管理 所有患者术后1周内行股四头肌锻炼, 皮下注射低分子肝素5 000 U, 1次/d, 防止静脉血栓, 3个月内在床上行患肢肌肉力量锻炼, 3-6个月后可以情况部分负重活动, 6个月后不负重进行日常活动, 1年后参加体育运动。

1.4.4 术后评估 所有患者平均随访时间为7.5(6.5-10.1)年。在最近随访中, 由2名医师进行复查, 包括详细的病史问诊、体格检查, 重点是患髋的疼痛情况和活动度, 包括疼痛目测类比分、Harris髋关节评分、有无跛行及使用支撑物。临床失败: Harris髋关节评分小于75分或者疼痛加重进行了截骨或者髋关节置换手术。同时进行影像学评价, 由1名有经验的影像学医师进行, 包括正位及蛙式位X射线片, 观察股骨头外形以及有无塌陷, 有无关节炎。髋关节MRI观察坏死区的面积及部位变化。最后根据ARCO评定方法进行评级, 确定目前的水平。放射学失败: 出现塌陷或者塌陷加重, 或者出现骨关节炎表现。

1.4.5 分组 所有患者依据末次随访时股骨头有无塌陷, 分为股骨头塌陷组和股骨头非塌陷组, 观察两组在性别、年龄、侧别、体质量指数、分期、分型以及坏死原因方面的区别。髋关节置换和坦棒植入患者手术前均已发生股骨头塌陷, 归为塌陷组。以股骨头塌陷为事件分析点, 性别、年龄、侧别、体质量指数、分期、分型以及坏死原因为影响因素, 做logistic回归分析, 观察这些因素对塌陷的影响。

1.5 主要观察指标 ①根据目测类比分法、Harris髋关节评分法对患者髋部疼痛及功能进行评分; ②根据髋关节正位及蛙式位X射线片影像观察股骨头外形有无塌陷; ③根据髋关节MRI观察坏死区面积。

1.6 统计学分析 采用SPSS 19.0软件(美国SPSS公司)进行数据分析, 连续性变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布的进

行t检验, 不符合正态分布的进行秩和检验, 计数资料进行卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 满足条件的65例患者(65髋)均完成首次就诊, 并接受股骨头髓芯减压联合骨髓间充质干细胞移植手术, 术后平均7.5(6.5-10.1)年随访, 全部进入结果分析, 无脱落。

2.2 患者入组流程图 见图1。

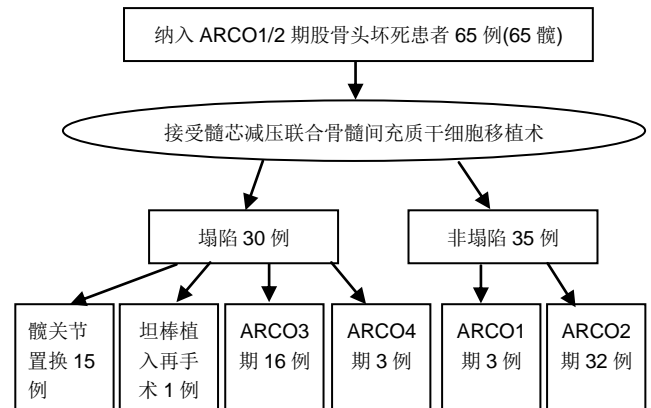


图1 受试者流程图

Figure 1 Flow chart of the trial

2.3 随访塌陷及髋关节置换手术情况 在随访的65例髋中, 塌陷30例, 占46%, 非塌陷35例, 占54%, 平均发生塌陷时间2.5年(0.8-9.1年), 在1期和2期的塌陷率分别为34.5%(10/29), 55.6%(20/36), 在A、B、C型中的塌陷率分别为26.7%(4/15), 42.4%(14/33), 70.1%(12/17)。在塌陷的髋中, 发展到3a、3b、3c和4期的例数分别为4例, 7例, 5例, 3例, 占比分别为13.3%(4/30), 23.3%(7/30), 16.7%(5/30), 10%(3/30)。髋关节置换手术15例, 再次使用坦棒植入手术1例, 占比分别为50%(15/30), 3.3%(1/30)。在65例髋中, 髋关节置换率为23%(15/65), 非置换率即髋关节保存率为77%(50/65), 平均置换时间为3.3年(0.9-8.8年)。非塌陷的髋中, 处于1, 2a, 2b, 2c期的髋分别为3例, 8例, 14例, 10例, 占比分别为8%(3/35), 23%(8/35), 40%(14/35), 29%(10/35)。

2.4 术后目测类比分、Harris髋关节评分及MRI片坏死区变化 在非置换的50例患者中, 目测类比评分为 (2.3 ± 0.5) 分, Harris髋关节评分平均为 (79.5 ± 11.9) 分, 大于75分的35例, 临床成功率70%(35/50), 18%(9/50)患者需要辅助负重行走, 目测类比评分、Harris髋关节评分与术前 $[(5.1 \pm 0.5)$ 分, (55.6 ± 5.2) 分]比较, 差异有显著性意义。非塌陷的患者行髋关节MRI检查, MRI片上坏死面积最大层面上计算坏死面积大小平均 (24.3 ± 3.5) mm², 较术前 (31.0 ± 5.3) mm²明显减小, 差异有显著性意义。

2.5 不良事件及副反应 术后有2例患者出现伤口渗液, 经过积极换药及局部理疗, 伤口渗液消失, 逐渐愈合。无

术后关节疼痛及关节内积液等不良事件发生。随访到有1例患者患有肾炎。

2.6 Logistic多因素回归分析塌陷组和非塌陷组各因素情况 在塌陷组和非塌陷组中, 体质量指数、ARCO分期和类型之间有明显区别, 性别、年龄、侧别、随访时间、致病原因之间无明显区别, 见表1。体质量指数、术前ARCO分期和ARCO分型与术后塌陷明显相关, OR值分别是2.32(95%CI: 1.11-3.34)、3.12(95%CI: 1.98-5.01)和4.29(95%CI: 1.34-8.05), 见表2。

表1 塌陷组和非塌陷组患者各因素比较情况

Table 1 Comparison of patient conditions between collapse group and non-collapse group

项目	塌陷组	非塌陷组	t/χ^2 值	P值
例数(n%)	30/46.0	35/54.0		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	44.9 \pm 10.4	41.6 \pm 12.7	1.09	0.280 1
性别(n%)			0.878 4	0.348 6
男	23/76.7	30/85.7		
女	7/23.3	5/14.3		
体质量指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	24.5 \pm 2.1	21.3 \pm 2.5	2.78	0.014 8
侧别(n%)			0.094 9	0.758 1
右侧	14/46.7	15/42.9		
左侧	16/53.3	20/57.1		
随访时间($\bar{x}\pm s$, 年)	7.6 \pm 1.2	7.2 \pm 0.8	0.94	0.361 5
ARCO分期(n%)			4.816 3	0.028 2
1期	9/33.3	20/40.0		
2期	21/66.7	15/60.0		
ARCO分型(n%)			6.560 8	0.037 6
a期	4/13.3	11/28.6		
b期	14/46.7	19/51.4		
c期	12/40.0	5/20.0		
病因(n%)			1.080 3	0.781 8
特发性	16/53.3	22/62.9		
酒精性	8/26.7	7/20.0		
激素性	4/13.3	5/14.3		
创伤性	2/6.7	1/2.8		

表2 影响术后塌陷的预测因素(多因素 logistic 分析)

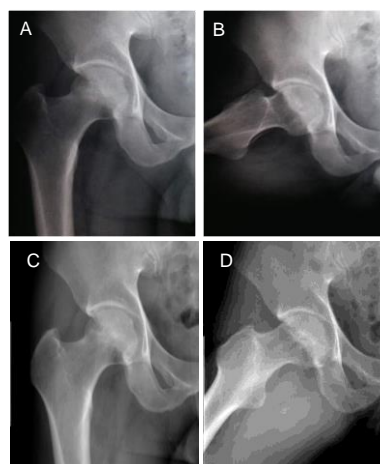
Table 2 Multiple logistic regression analysis of predictive factors associated with postoperative femoral head collapse

指标	作者的研究	Hyodo等 ^[22] (2017)	Yohei等 ^[16] (2018)
因变量	塌陷	THA	THA
年龄	P=0.18	P<0.05	P=1.12
性别	P=2.25	P=1.09	P<0.01
体质量指数	P<0.01	P<0.001	P<0.01
侧别	P<0.65	P=0.45	P=0.31
阶段	P<0.05	P=0.07	P<0.05
随访时间	P=1.16	-	P=4.25
病因	P=6.68	-	-
类型	P<0.01	P<0.001	P<0.01

表注: THA表示全髋关节置换术, -表示未做为分析因素。

2.7 典型病例 患者男性, 40岁, 右髋部疼痛2个月入院。诊断为右股骨头坏死(ARCO分期IIb期), 术前正位和蛙式位X射线片可见股骨头内高密度影, 见图2A, B, 经髓芯减压联合干细胞移植治疗后7年, 复查X射线片股骨头坏死无进

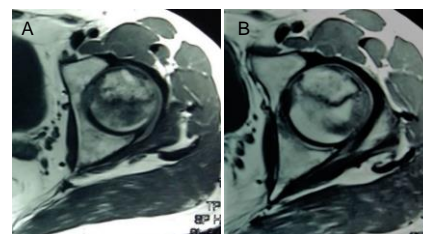
展, 无塌陷, 见图2C, D, MRI图像显示坏死区缩小, 见图3。



图注: 图中A和B示典型病例术前正位和蛙式位X射线片, 股骨头内不规则高密度影; C和D示典型病例术后7年正位和蛙式位X射线片, 股骨头外形规整, 无塌陷, 仍有高密度影。

图2 治疗前后正位和蛙式位X射线片

Figure 2 Anteroposterior and frog-position radiological results before and after treatment



图注: 图中A显示典型病例术前坏死股骨头MRI图像; B显示治疗后坏死面积缩小。

图3 治疗前后MRI片

Figure 3 MRI results before and after treatment

3 讨论 Discussion

股骨头坏死是广泛发生于青壮年的一种毁损性关节疾患, 在三四年的时间内, 有超过70%的患者出现股骨头塌陷和骨关节炎, 而必须进行髋关节置换治疗。尽管股骨头坏死的原因与发病机制仍然不十分清楚, 但是乙醇、糖皮质激素以及创伤已经是明确的致病因素, 其发病机制包括血液循环障碍、骨内压增高等。目前认为骨坏死的病理机制与红骨髓过早转变为脂肪骨髓, 导致受累骨中祖细胞总数减少有关^[1]。股骨头坏死保守治疗的有效率很低, Nam等^[9]和Koo等^[10]报道在不采取治疗措施的情况下, 股骨头塌陷率分别是52%和79%, 均高于作者的结果。

在塌陷前采取各种手术介入治疗可提高保髋的成功率, 延缓或阻止股骨头的塌陷, 这些手术包括股骨头髓芯减压、病灶清理移植骨及坦棒支撑、截骨术等, 手术都取得了一定程度的成功, 但是成功率的报道差异很大, 也没有一种手术能完全阻止股骨头的塌陷。髓芯减压可以降低股骨头内压力, 重新恢复血供, 减轻患者的疼痛, 这个方法已经被应用超过了40年, 临床上成功率在36%-90%^[4-6]。

Hernigou等^[1-2]研究指出, 股骨头坏死患者存在股骨头及股骨近端成骨细胞及成骨因子数量和活力的下降, 这为自体骨髓间充质干细胞移植治疗股骨头坏死提供了依据, 骨髓间充质干细胞具有多向分化潜能, 植入到股骨头坏死区, 可以转化为骨祖细胞, 骨髓间充质干细胞分泌血管生成细胞因

子,通过成血管-成骨偶联机制促进新骨生成,修复骨坏死。Hernigou等^[5-7]率先使用骨髓间充质干细胞和髓芯减压术治疗股骨头坏死,在临床上都取得了明显效果。

采用股骨头髓芯减压联合骨髓干细胞移植治疗股骨头坏死,首先髓芯减压可以降低骨内压,建立正常骨和坏死骨的通道,有利于建立血液循环,并可使正常骨的骨细胞移向坏死区,为了增强效果,向坏死区进行多个方向的减压,最后向减压通道内注入骨髓干细胞,促进坏死骨的修复。结果发现,在术后7年塌陷率为46%,髋关节置换的转换率为23%,而Learmonth等^[11]和Gangji等^[6]报道的单纯髓芯减压的效果,塌陷率分别为83%和73%,均高于作者的结果,证明了这种联合治疗方法的优越性。

然而,这种方法的效果临床报道差异很大。Hernigou等^[5]于2009年对1,2期的股骨头坏死534个髓进行髓芯减压联合干细胞移植,进行13年的随访,发现塌陷率为30%,髋关节置换率为18%。Gangji等^[6]使用该方法治疗13例股骨头坏死,随访5年,塌陷率为23%,髋关节置换率为18%。Wang等^[12]报道的27.6个月的随访效果,临床成功率为79.7%,髋关节置换率为11.9%,23.7%表现为塌陷或者进一步塌陷。Rastogi等^[13]进行了2年的随访,认为该方法使髋关节功能明显增强,在MRI影像上有坏死面积的下降,髋关节置换率是10%。Ma等^[14]将Ficat1-3期的患者进行随机对照试验,进行2年随访,Lequesne指数和WOMAC指数明显提高,对照组有33.3%发展到下一阶段,而治疗组只有8%,认为该方法对于预防股骨头进一步塌陷是成功的。Papakostidis等^[15]通过Meta分析来研究干细胞移植联合髓芯减压比单独减压手术能够提高临床和影像学方面的效果,他们的结果表明联合干细胞移植比单独髓芯减压更具优势,能够明显延缓股骨头的塌陷。作者此次报道的髓芯减压联合干细胞移植术后股骨头塌陷率是46%,髋关节置换转换率是23%,均高于上述的报道结果。分析原因,可能是由于各个研究选择患者的差异,以及病因、手术技术和随访时间的差异,得出的结果会差异会很大,因此,很难判断那种手术效果更好,从而难以选择更满意的方法。该临床研究随访目测类比分平均为2.3分,Harris髋关节评分平均为79.5分,大于75分35例,临床成功率为70%(35/50),与Wang等^[12]的结果相近,这证实了该方法的临床效果。Tomaru等^[16]对皮质激素引起股骨头坏死患者使用该方法治疗92个髓,并进行平均5.5年的中期随访,发现髋关节置换转换率是29%,他们的髋关节置换转换率较高,可能由于他们选择的是系统性红斑狼疮患者,术后仍需服用激素药物有关。Daltro等^[17]指出镰状细胞病的股骨头坏死患者进行干细胞移植,也具有明显减轻疼痛症状和延缓病情的效果。然而,Lim等^[18]对干细胞移植患者进行5年的随访,通过Kaplan-Meier生存曲线分析,与对照组比较在成功率上得出了无差别意义的结论,考虑这也是因为患者选择、手术方法以及随访时间不同的原因。国内研究表明

髓芯减压植骨联合骨髓间充质干细胞移植对改善股骨头缺血性坏死局部血供,促进坏死骨质吸收和骨质修复起到积极的作用^[19-21]。

为了确定影响股骨头术后塌陷的因素,作者进行logistic多因素分析,结果发现体质量指数、术前ARCO分期和ARCO分型是术后塌陷危险因素,OR值分别是2.32,3.12和4.29,可以作为术后转归的预测因子,体质量指数大、治疗前ARCO分期和ARCO分型较重的患者发生塌陷的概率明显增大。Hyodo等^[22-23]也认为体质量指数和术前ARCO分型与术后塌陷和转换为全髋关节置换密切相关。Hauzeur等^[24]将3期的股骨头坏死患者经干细胞治疗并进行随机对照研究,经过2年随访,临床、放射学以及全髋关节置换方面的评估与对照组比较,均无明显差别。这也说明了术前ARCO分期和愈后的关系,因此作者建议不选择3期的患者进行该手术。Kang等^[25]发现大面积的股骨头坏死和位于外侧部分的中等程度坏死术后效果较差,这和作者的研究结果相符。Tabatabaee等^[26]认为术后WOMAC、目测类比分和影像学评价与干细胞数量相关。

干细胞可以来自自体骨髓、外周血液,还可以来自脐血,Chen等^[27]经过股骨头动脉内注入脐血来源干细胞治疗早期股骨头坏死,经过3年随访,在MRI影像学上明显改善。有些学者使用干细胞的其他联合方法进行治疗,如联合骨形态发生蛋白、凝胶、自体骨、异体骨或者坦棒等,甚至使用基因转染干细胞移植,这些方法均可以促进骨修复,延缓塌陷。目前认为骨细胞、支撑和血运是影响治疗效果的3个必要的条件^[28-31]。

此外,该研究所有患者术后没有感染的发生,证明了此方法的安全性。一些研究表明,骨髓间充质干细胞在股骨头坏死过程中的存活率显著降低,骨髓疾病是系统性的,而不是局部的。因此,理想的方法是进行前瞻性随机对照研究和多个时间点的随访。基于当前的研究,认为有必要额外增加股骨头的机械支撑力度,此次没有选择3期患者进行该手术,因为塌陷说明骨的机械支撑能力不足,需要使用结构骨或者坦棒支撑,这和上述Hauzeur等^[24]的研究结果相符。只有掌握正确的治疗原则,根据不同的坏死阶段采取相对应的治疗方法,才能取得最好的效果。

通过对髓芯减压合并骨髓干细胞移植治疗股骨头坏死的结果研究,发现术后股骨头的塌陷率较低,临床成功率高。但是,该研究缺少单纯髓芯减压手术作为对照,或者与其他同类手术效果比较,同时样本量较少,还需进一步观察治疗效果。此次结果中,体质量指数、术前ARCO分期和ARCO分型与术后塌陷密切相关,可以作为术后转归的预测因子。该手术创伤小、花费小、安全有效,易于操作,并可以和其他的植入材料联合应用,具有广阔的前景。

致谢: 感谢邢台市人民医院关节骨科、血液科、康复中心以及河北医科大学统计学研究室工作人员提供的帮助。

作者贡献: 试验设计为刘江锋,试验实施为张占修,试验评估为王素霞。

资料收集为刘江锋, 刘江锋成文, 张占修审核, 刘江锋对文章负责。

经费支持: 该文章接受了“河北省科技计划项目基金(18277780)”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: 文章的作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题: 该研究的实施符合河北医科大学附属邢台人民医院的相关伦理要求, 批准号: 2018-JS037。

知情同意问题: 参加试验的患者个体及其家属为自愿参加, 对试验过程完全知情同意, 在充分了解治疗方案的前提下, 签署了试验性临床医疗知情同意书, 以及手术同意书。实施手术的医生和科室具备股骨头髓芯减压联合骨髓干细胞移植的手术经验和资质, 所有手术由同一组医生操作。研究单位具有干细胞应用及研究资质。

写作指南: 该研究遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明: 文章统计学方法已经河北医科大学生物统计学专家审核。

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4.0”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] Hernigou P, Beaujean F, Lambotte JC. Decrease in the mesenchymal stem-cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81(2):349-355.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Hernigou P, Poignard A, Zilber S, et al. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian J Orthop.* 2009;43(1):40-45.
- [6] 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;49(5):1005-1009.
- [7] Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(405):14-23.
- [8] Rastogi S, Sankineani SR, Nag HL, et al. Intralesional autologous mesenchymal stem cells in management of osteonecrosis of femur: a preliminary study. *Musculoskelet Surg.* 2013;97(3):223-228.
- [9] Nam KW, Kim YL, Yoo JJ, et al. Fate of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90(3): 477-484.
- [10] Koo KH, Kim R, Ko GH, et al. Preventing collapse in early osteonecrosis of the femoral head. A randomised clinical trial of core decompression. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77(6):870-874.
- [11] Learmonth ID, Maloon S, Dall G. Core decompression for early atraumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 1990;72(3):387-390.
- [12] 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.
- [13] Rastogi S, Sankineani SR, Nag HL, et al. Intralesional autologous mesenchymal stem cells in management of osteonecrosis of femur: a preliminary study. *Musculoskelet Surg.* 2013;97(3):223-228.
- [14] Ma Y, Wang T, Liao J, et al. Efficacy of autologous bone marrow buffy coat grafting combined with core decompression in patients with avascular necrosis of femoral head: a prospective, double-blinded, randomized, controlled study. *Stem Cell Res Ther.* 2014;5(5):115.
- [15] Papakostidis C, Tosounidis TH, Jones E, et al. The role of "cell therapy" in osteonecrosis of the femoral head. A systematic review of the literature and meta-analysis of 7 studies. *Acta Orthop.* 2016;87(1):72-78.
- [16] Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, et al. Mid-term results of concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for corticosteroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. *Int Orthop.* 2018;42(7):1623-1630.
- [17] Daltro GC, Fortuna V, de Souza ES, et al. Efficacy of autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: a five-year follow-up study. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:110.
- [18] Lim YW, Kim YS, Lee JW, et al. Stem cell implantation for osteonecrosis of the femoral head. *Exp Mol Med.* 2013;45:e61.
- [19] 王谦, 黄国鑫, 陈磊, 等. 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 and 有效性的 Meta 分析[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(17): 2733-2739.
- [20] 李霁霏, 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): 5671-567.
- [21] 张洋, 王楠, 杨立枫, 等. 骨髓间充质干细胞移植联合髓芯减压植骨修复股骨头坏死[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(6): 883-890.
- [22] Hyodo K, Yoshioka T, Sugaya H, et al. Predicting Risk Factors of Total Hip Arthroplasty Conversion after Concentrated Autologous Bone Marrow Aspirate Transplantation for the Treatment of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head: A Retrospective Review of 213 Hips at a Mean Follow-up of 5 Years. *J Hip Surg* 2017; 1(1): 7-13.
- [23] Nam KW, Kim YL, Yoo JJ, et al. Fate of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(3): 477-484.
- [24] Hauzeur JP, De Maertelaer V, Baudoux E, et al. Inefficacy of autologous bone marrow concentrate in stage three osteonecrosis: a randomized controlled double-blind trial. *Int Orthop.* 2018;42(7):1429-1435.
- [25] Kang JS, Moon KH, Kim BS, et al. Clinical results of auto-iliac cancellous bone grafts combined with implantation of autologous bone marrow cells for osteonecrosis of the femoral head: a minimum 5-year follow-up. *Yonsei Med J.* 2013;54(2):510-515.
- [26] Tabatabaee RM, Saberi S, Parvizi J, et al. Combining Concentrated Autologous Bone Marrow Stem Cells Injection With Core Decompression Improves Outcome for Patients with Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head: A Comparative Study. *J Arthroplasty.* 2015;30(9 Suppl): 11-15.
- [27] Chen C, Qu Z, Yin X, et al. Efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head: A three-year follow-up study. *Mol Med Rep.* 2016;14(5):4209-4215.
- [28] Calori GM, Mazza E, Colombo M, et al. Treatment of AVN using the induction chamber technique and a biological-based approach: indications and clinical results. *Injury.* 2014;45(2):369-373.
- [29] Liu Y, Liu S, Su X. Core decompression and implantation of bone marrow mononuclear cells with porous hydroxylapatite composite filler for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;133(1):125-133.
- [30] Kuroda Y, Asada R, So K, et al. A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop.* 2016;40(8):1747-1754.
- [31] Liu X, Li Q, Niu X, et al. Exosomes Secreted from Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Mesenchymal Stem Cells Prevent Osteonecrosis of the Femoral Head by Promoting Angiogenesis. *Int J Biol Sci.* 2017;13(2):232-244.