

• 论 著 •

钻孔减压及干细胞移植治疗股骨头坏死的长期疗效分析

郝一凡¹, 姜 鑫^{2△}

(1. 潍坊医学院外科学教研室, 山东 潍坊 261053; 2. 潍坊市人民医院关节外科, 山东 潍坊 261000)

[摘要] 目的 探讨股骨头钻孔减压及干细胞移植治疗股骨头坏死的长期疗效。方法 回顾性研究 2008 年 1 月至 2012 年 1 月潍坊市人民医院关节外科收治的早期股骨头坏死患者 28 例(40 髋), 均单/双侧髋关节接钻孔减压及骨髓间充质干细胞(BMMSCs)移植手术。评估患者手术前后关节生存率、Harris 髋关节评分, 并通过双髋关节 X 线片及 CT 进行影像学评估。结果 在随访的 40 髋中, 25 髋手术成功, 15 髋手术失败。术后 5 年和 8~10 年的髋关节生存率分别为 75.0% 和 62.5%。手术成功组与失败组的年龄、性别、体重指数(BMI)、术前 Harris 髋关节评分及致病原因比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。末次随访手术成功组 Harris 髋关节评分 $[(86.24 \pm 4.82)$ 分]高于术前 $[(76.60 \pm 3.18)$ 分], 差异有统计学意义($t = 8.991, P < 0.001$)。结论 钻孔减压联合 BMMSCs 移植治疗早期股骨头坏死可显著改善髋关节功能。患者的年龄、性别、BMI、术前 Harris 髋关节评分及致病原因对髋关节生存率无明显影响。

[关键词] 髓芯减压; 骨髓间充质干细胞; 股骨头坏死; 长期疗效

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2021.09.012 中图法分类号: R684.3

文章编号: 1009-5519(2021)09-1480-03

文献标识码: A

Analysis of the long-term effect of drilling decompression and stem cell transplantation in treatment of femoral head necrosis

HAO Yifan¹, JIANG Xin^{2△}

(1. Teaching and Research Office of Surgery, Wei Fang Medical College, Weifang, Shandong 261053, China;

2. Department of Joint Surgery, Wei Fang People's Hospital, Wei Fang, Shandong 261000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the long-term effect of drilling decompression and stem cell transplantation in the treatment of femoral head necrosis. **Methods** A retrospective study of 28 cases (40 hips) patients with early femoral head necrosis admitted to the Department of Joint Surgery of Weifang People's Hospital from January 2008 to January 2012, all received drilling decompression and bone marrow mesenchymal stem cells transplantation(BMMSCs) for unilateral or bilateral hip joints. The joint survival rate and Harris hip score of patients before and after surgery were evaluated, and the imaging evaluation was carried out through X-ray and CT of both hip joints. **Results** Of the 40 hips followed up, 25 hips were operated successfully and 15 hips failed. The hip survival rates at 5 years and 8-10 years after surgery were 75.0% and 62.5%, respectively. There were no statistically significant differences in age, gender, body mass index (BMI), preoperative Harris hip score and cause of disease between the successful group and the failed group ($P > 0.05$). The Harris hip score $[(86.24 \pm 4.82)$ points] of the joint surgery group at the last follow-up was higher than the preoperative $[(76.60 \pm 3.18)$ points], the difference was statistically significant ($t = 8.991, P < 0.001$). **Conclusion** Drilling decompression combined with BMMSCs transplantation in treatment of early femoral head necrosis can significantly improve hip joint function. The patient's age, gender, BMI, preoperative Harris hip score, and cause of disease had no significant effect on hip survival.

[Key words] Core decompression; Bone marrow mesenchymal stem cells; Femoral head necrosis; Long-term efficacy

股骨头缺血性坏死(ANFH)是一种渐进性的疾病发展过程,其发作原因尚未明确,目前多认为是由某些因素引起的股骨头血液循环障碍,造成股骨头内部各类细胞损伤,继而导致股骨头微结构变化和髋关节功能受限。ANFH 的诱因除创伤外,还包括激素应用、酗酒、血液系统及自身免疫疾病等。患者若不及时接受治疗,部分病例最终因疾病不断恶化出现股骨头塌陷和全髋关节病变,故 ANFH 的早期诊断和干预对保留患者自身关节极其重要,并可能因此推迟或免于接受人工全髋关节置换手术(THA)。

骨髓间充质干细胞(BMMSCs)作为具有多向分

化能力的细胞,可以在特定环境中分化为不同的细胞类型,现多将其用于软骨缺损修复等相关领域。随着对 ANFH 的发病机制及危险因素研究不断深化,证据表明 ANFH 患者 BMMSCs 质量和数量下降,增殖能力及分化成骨活性减低^[1]。已有相关文献报道,钻孔减压联合 BMMSCs 移植能有效改善髋关节功能,降低全髋关节置换率,并且分期相对较早的患者预后更佳^[2]。本研究对潍坊市人民医院接受钻孔减压结合 BMMSCs 移植术的非创伤性 ANFH 患者进行长期随访,以观察该联合治疗方法对早期 ANFH 患者的髋关节功能及术后关节生存率的影响。

作者简介:郝一凡(1995—),在读硕士研究生,主要从事骨关节与运动医学研究。△ 通信作者,E-mail:Wfjiangx001@sina.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2008 年 1 月 1 日至 2012 年 1 月 1 日在潍坊市人民医院接受治疗的单/双侧 ANFH 患者 28 例(40 髌)纳入本研究。其中男 20 例(31 髌),女 8 例(9 髌),年龄为 23~43 岁,平均(34.8±5.7)岁,体重为 52~90 kg,平均(72.2±10.95)kg,体重指数(BMI)为 18.12~34.56 kg/m²,平均(25.43±4.50)kg/m²;激素性 3 例(6 髌)、酒精性 6 例(10 髌),特发性 19 例(24 髌);术前常规行体格检查、实验室检查,通过双髌关节 X 线、CT 和(或)磁共振成像(MRI)进行诊断,按照国际骨微循环研究协会(ARCO)的标准^[2]对骨坏死进行分期:ARCO I 期 29 髌,II 期 11 髌。纳入标准:(1)单/双侧非创伤性 ANFH;(2)根据 ARCO 分期进行疾病分类,纳入患者为 I、II 期;(3)所有患者知情同意,并同意实施钻孔减压+BMMSCs 移植手术治疗,具备手术治疗指征,无麻醉禁忌;(4)术后获得 8~10 年随访。排除标准:(1)股骨头坏死 ARCO 分期为 III、IV 期患者(包括对侧髌);(2)有活动性感染及血液系统疾病患者;(3)妊娠或哺乳期妇女。所有患者均签署制备干细胞及手术同意书,本研究获医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 干细胞制备 所有患者入院后进行淋巴细胞亚群测定,符合指征患者术前 2 周行髌前上棘骨髓穿刺术,取 20 mL 骨髓血送中心实验室行干细胞培养,手术当天取回。

1.2.2 手术过程 硬膜外麻醉成功后,患者取仰卧位,患侧臀部垫高,双下肢牵引床牵引,常规消毒、铺单。通过 C 型臂 X 光机透视定位后,术者于患者右股骨大粗隆下切纵形长约 5 cm 切口,显露股骨上段外侧。透视下由股骨外侧向股骨头方向钻入克氏针 1 枚,钻入深度至股骨头软骨下。前后及侧位透视见克氏针位置良好。克氏针钻孔时,用 9 mm 钻头钻孔,用刮匙行股骨头硬化骨刮除,取右侧髌骨松质骨块行股骨头植骨,股骨头内多点打入外周血动员的骨髓干细胞,用明胶海绵及骨蜡堵住骨洞,盐水冲洗刀口,清点器械无误,缝合刀口。所有患者术后 1 周内行股四头肌等长收缩及踝泵锻炼,12 周内行患肢肌肉力量锻炼,半年内可以根据情况部分负重活动,半年后进行日常活动。所有患者的末次随访时间为(8.56±0.60)年。

1.2.3 观察指标 (1)Harris 髌关节功能评分:根据患者关节疼痛、功能和活动度等方面评估髌关节功能;(2)髌关节生存率:以需要接受 THA 或其他外科手术干预,或终末随访时 Harris 髌关节评分低于 70 分作为终点事件^[3],计算髌关节术后生存率;(3)影响髌关节生存率的相关因素分析。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 20.0 统计软件对数据

进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后一般情况 所有患者 28 例(40 髌)手术完成顺利,术中无转子下骨折和穿透软骨层等情况发生。切口愈合良好,无术后感染和其他并发症发生。

2.2 髌关节生存率 40 髌中 15 髌手术失败,其中术后 5 年时 10 髌手术失败,髌关节生存率为 75.0%(30/40);8~10 年随访时累记 15 髌手术失败,生存率为 62.5%(25/40)。失败组中 8 髌接受了 THA,置换时间为(3.63±1.49)年;7 髌行保守治疗。

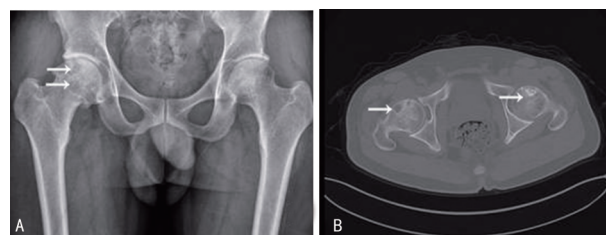
2.3 Harris 髌关节功能评估 25 髌手术成功,成功组患者末次随访 Harris 髌关节评分为(86.24±4.82)分,高于术前的(76.60±3.18)分,差异有统计学意义($t = 8.991, P < 0.001$)。

2.4 手术成功与失败患者一般资料比较 28 例患者根据末次随访分为手术成功组与手术失败组,两组年龄、性别、致病原因、术前 BMI、术前 Harris 髌关节评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	成功组(n=25)	失败组(n=15)	t/χ ²	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	35.20±5.43	34.40±6.03	0.432	0.688
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	24.90±3.90	26.92±4.84	-1.449	0.156
术前 Harris 髌关节评分($\bar{x} \pm s$,分)	76.60±3.18	76.50±3.50	0.062	0.951
性别[n(%)]			0.086	0.769
男	19(76.0)	12(80.0)		
女	6(24.0)	3(20.0)		
致病原因[n(%)]			0.462	0.794
特发性	14(56.0)	10(66.7)		
激素性	4(16.0)	2(13.3)		
酒精性	7(28.0)	3(20.0)		

2.5 典型病例 患者男,36 岁,其髓芯减压联合 BMMSCs 移植术后 10 年随访影像学评估见图 1。



A 双髌关节 X 线片;B. 髌关节 CT 平扫。

图 1 典型病例髓芯减压联合 BMMSCs 移植术后 10 年随访影像学评估

3 讨论

髓芯减压技术是治疗早期 ANFH 的手术方式之

一,该手术使用克氏针对股骨头皮质开窗减压,其产生的通道为相邻骨腔提供缓冲空间,增加骨间隙、降低股骨头内部压力,手术操作简单、创伤小,即使治疗失败也不影响其他手术方式的实施^[4-5]。但有研究认为,髓芯减压技术可以在股骨头坏死疾病发展过程中起到延缓作用,因股骨头内部的血液循环并未完全重建,骨骼结构生物强度的继续降低可能会使股骨头发生塌陷^[6]。在髓芯减压后进行松质骨的植骨,为减压区域提供机械支撑,有利于植入的 BMMSCs 附着,创造了促进细胞分化成骨的微环境。故本研究纳入患者均进行自体髂骨松质骨植骨,并用骨蜡封闭孔道防止干细胞液溢出。另外, MONT 等^[7]通过研究发现,采用小直径、多孔道减压的减压方式较大直径减压疗效更好,与其相比使用较大直径减压更易出现关节面软骨损伤等手术副损伤,对股骨头颈处的机械应力也存在一定的影响。

已有相关研究表明,与单纯髓芯减压患者相比,联合 BMMSCs 植入术后患者髋关节功能改善更明显,关节疼痛显著减轻、骨坏死面积相应减少,股骨头塌陷时间推迟^[8]。有团队通过 Brdu 标记干细胞的方法证实,经灌注的 BMMSCs 参与了股骨头坏死区修复,并发现 BMMSCs 通过促进血管内皮生长因子刺激血管再生^[9]。

WYLES 等^[10]的研究发现,间充质干细胞可表达转录生长因子、骨形态发生蛋白、骨钙素,促进坏死区成骨细胞的形成,抑制破骨细胞活性,促进骨重建。植入坏死区的干细胞可利用旁分泌效应募集外周活性细胞因子,促进血管生成和成骨。其自身具有高增殖和分化能力,形成新的毛细血管和成骨细胞,有助于坏死区的重建。MARKER 等^[11]对髓芯减压联合干细胞治疗股骨头坏死的研究报道进行回顾总结,该手术的临床及影像平均成功率达到 60% 以上。张庆宇等^[3]在一项平均随访 25 年(250 例髋)的研究证实,髓芯减压联合干细胞治疗组(125 髋)塌陷率为 28%,单纯髓芯减压组(125 髋)塌陷率为 72%。LEE 等^[12]经研究证实自发性和酒精性股骨头坏死患者 BMMSCs 活性减弱,表明 BMMSCs 的分化潜能因患者致病机制不同而存在一定差异。另外,年龄因素也应进行考虑,随着年龄的增长,骨髓中 BMMSCs 的细胞密度及功能会相应降低,骨本身的自我修复重建能力相应减弱。关于 BMMSCs 移植到体内后能否发生基因突变并诱发肿瘤的问题目前仍在探索当中,还需更多基础实验与长期随访进一步研究。

术者应根据股骨头坏死患者的具体状况进行个体化的选择,如患者一般情况、股骨头坏死面积及位置等进行判断。针对不同的患者情况及疾病不同的发展阶段制定正确的治疗策略,才能使患者获得最佳

疗效。对未出现股骨头塌陷或软骨下骨骨折的 AN-FH 患者,可根据其分型[如宾夕法尼亚大学分期、日本骨坏死研究会(JIC)分型、中国中日友好医院(CJFH)分型],进行干预措施的选择,延缓关节置换的时间。CJFH 分型是在 JIC 分型上进一步完善提出的。灯泡技术因其手术操作难度小、能对股骨头坏死区充分减压而被广泛应用,其手术成功率较高,对发生股骨头塌陷的患者也是一种良好的选择^[13]。CJFH-L2 型股骨头坏死特点是外侧柱基本处于坏死区,通过截骨或植骨部分重建股骨头外侧柱难度较大。有研究小组尝试外科脱位股骨颈基底部旋转截骨术治疗 10 例(13 髋)L2 型股骨头坏死患者,平均随访时间 11.8 个月后,平均 Harris 髋关节评分为 84.3 分^[14]。当疾病进展到 L3 型时,保髋治疗难度极大,钻孔减压联合干细胞移植或灯泡技术等疗效欠佳,一般选择人工 THA。

除回顾性实验设计及样本量较少外,本研究的局限性主要表现在没有对其他可能影响手术的危险因素如坏死面积、位置等进行单因素分析。另外,本研究主要关注末次随访而没有对术后 3~5 年的功能评估结果进行分析,可能使结果产生一定的偏倚。

综上所述,钻孔减压联合 BMMSCs 移植治疗早期股骨头坏死,可显著改善患者髋关节功能,术后髋关节长期生存率较高,为外科医生针对年轻、起病初期且有保股骨头意愿的患者提供了一种良好的手术方式,对于手术失败的原因有待进一步展开研究进行探讨。

参考文献

[1] HERNIGOU P, DUBORY A, HOMMA Y, et al. Cell therapy versus simultaneous contralateral decompression in symptomatic corticosteroid osteonecrosis: a thirty year follow-up prospective randomized study of one hundred and twenty five adult patients[J]. Int Orthop, 2018, 42(7): 1639-1649.

[2] TABATABAEE R M, 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]. J Arthroplasty, 2015, 30(9 Suppl): 11-15.

[3] 张庆宇, 高福强, 程立明. 髓芯减压自体骨髓单个核细胞移植联合打压植骨治疗双侧股骨头坏死[J]. 中华骨科杂志, 2019, 39(23): 1432-1439.

[4] BENIGNUS C, LÜRING C, BECKMANN J. Core decompression ("conventional method") in atraumatic osteonecrosis of the hip[J]. Oper Orthop Traumatol, 2020, 32(2): 89-95.

[5] 任政. 髓芯减压术对治疗早期股骨头缺血性坏死的回顾性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.

[6] 马伟, 高韧, 孙涛. 髓芯减压并自体干细胞移植治疗股骨头坏死的疗效观察[J]. 河北医药, 2009, 31(22): 3118-3119. (下转第 1486 页)

体重增加,利培酮发生精神分裂症患者体重增加的风险较齐拉西酮更高,发生脂代谢紊乱的风险高于齐拉西酮和阿立哌唑,与 GÓMEZ-REVUELTA 等^[13]的研究结果一致。因此,全面考虑多种因素,制定个体化治疗方案,针对药物治疗患者应早期采取干预措施,改善生活方式和规范饮食,早日积极参加康复锻炼,对预防代谢异常极为重要。

本研究提示,齐拉西酮、利培酮和阿立哌唑可有效改善精神分裂症患者的精神症状,3种药物疗效相当,但利培酮对患者精神症状起效时间较早,齐拉西酮和阿立哌唑起效时间无明显差异。利培酮可能导致精神分裂症患者 TC 和 LDL-C 水平升高和体重增加,齐拉西酮对 LDL-C 和体重影响较小。本研究的不足:(1)未考虑精神分裂症患者临床特征与代谢异常可能存在的密切关系,如阳性症状严重程度与瘦素水平、阴性症状减少对身体的关注和焦虑抑郁情绪引起的垂体轴分泌异常^[14];(2)纳入本研究的患者受教育年限平均水平偏低和病程较长,可能会导致研究结果与真实情况存在偏倚;(3)本研究每组样本量过小,研究结果不够深入,且未按性别和体重分层研究。今后将针对上述不足进一步完善后续研究。

参考文献

[1] 赵靖平,施慎逊. 中国精神分裂症防治指南[M]. 2版. 北京:中华医学电子音像出版社,2015:1-139.
 [2] MUCHERU D, HANLON M C, CAMPBELL L E, et al. Cardiovascular disease lifestyle risk factors in people with psychosis: a cross-sectional study[J]. BMC Public Health, 2018, 18(1):742.
 [3] KILICASLAN E E, KARAKILIC M, EROL A. The relationship between 10 years risk of cardiovascular disease and schizophrenia symptoms: preliminary results[J]. Psychiatry Investig, 2019, 16(12):933-939.

[4] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组. 精神分裂症患者代谢综合征管理的中国专家共识[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(1):3-10.
 [5] ABOSI O, LOPES S, SCHMITZ S, et al. Cardiometabolic effects of psychotropic medications[J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2018, 36(1).
 [6] 朱桂东,宋清海,徐伟杰,等. 齐拉西酮联合奥氮平对老年难治性精神分裂症患者症状及血清瘦素和脑源性神经营养因子水平的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, 27(3):219-222.
 [7] 高景娜,崔利军,崔伟,等. 奥氮平、利培酮及喹硫平对老年精神分裂症患者糖脂代谢及性激素水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(24):6046-6048.
 [8] 王厚亮,赵靖平,韩洪赢,等. 五种常用二代抗精神病药物对首发精神分裂症患者泌乳素的近期影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(7):389-394.
 [9] 赵晶媛,黄光彪,顾小静,等. 4种第二代抗精神病药物治疗精神分裂症急性期的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(20):2790-2794.
 [10] 刘克锋,田鑫,薛文华,等. 奥氮平对儿童精神分裂症患者糖脂代谢、肝功能及泌乳素的影响[J]. 重庆医学, 2017(9):1193-1195.
 [11] GRAJALES D, FERREIRA V, VALVERDE Á M. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: beyond weight gain[J]. Cells, 2019, 8(11):1336.
 [12] NICOL GE, YINGLING MD, FLAVIN KS, et al. Metabolic effects of antipsychotics on adiposity and insulin sensitivity in youths: a randomized clinical trial[J]. JAMA Psychiatry, 2018, 75(8):788-796.
 [13] GÓMEZ-REVUELTA M, PELAYO-TERÁN JM, JUNCAL-RUIZ M, et al. Antipsychotic treatment effectiveness in first episode of psychosis: PAFIP 3-year follow-up randomized clinical trials comparing haloperidol, olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2020, 23(4):217-229.
 [14] 尚翠华,谭云龙,王志仁,等. 代谢综合征与精神分裂症患者临床特征的关系[J]. 中国心理卫生杂志, 2018, 32(12):986-987.

(收稿日期:2020-05-02 修回日期:2021-03-16)

(上接第 1482 页)

[7] MONT M A, RAGLAND P S, ETIENNE G. Core decompression of the femoral head for osteonecrosis using percutaneous multiple small-diameter drilling[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004(429):131-138.
 [8] ANDRIOLO L, MERLI G, TOBAR C, et al. Regenerative therapies increase survivorship of avascular necrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis[J]. Int Orthop, 2018, 42(7):1689-1704.
 [9] JIN H, XIA B, YU N, et al. The effects of autologous bone marrow mesenchymal stem cell arterial perfusion on vascular repair and angiogenesis in osteonecrosis of the femoral head in dogs[J]. Int Orthop, 2012, 36(12):2589-2596.
 [10] WYLES C C, HOUDEK M T, CRESPO-DIAZ R J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells are phenotypically superior for regeneration in the setting of osteonecrosis of the femoral head

[J]. Clin Orthop Relat Res, 2015, 473(10):3080-3090.
 [11] MARKER D R, SEYLER T M, ULRICH S D, et al. Do modern techniques improve core decompression outcomes for hip osteonecrosis? [J]. Clin Orthop Relat Res, 2008, 466(5):1093-1103.
 [12] LEE J S, LEE J S, ROH H L, et al. Alterations in the differentiation ability of mesenchymal stem cells in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: comparative analysis according to the risk factor[J]. J Orthop Res, 2006, 24(4):604-609.
 [13] 左伟,孙伟,高福强,等. 经头颈部开窗打压植骨治疗股骨头已部分塌陷股骨头坏死疗效分析[J]. 中国修复重建外科杂志, 2016, 30(4):397-401.
 [14] 夏天卫,魏伟,张超,等. 基于中日友好医院分型的股骨头坏死阶梯化保髋治疗经验总结[J]. 中国修复重建外科杂志, 2020, 34(1):10-15.

(收稿日期:2020-06-16 修回日期:2021-02-20)