

干细胞移植治疗股骨头坏死的研究进展

张维新¹, 童培建²

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310006;

2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要 股骨头坏死的发病目前呈现出年轻化的趋势, 包括干细胞移植在内的各种保髋疗法成为了研究的热点。骨髓间充质干细胞和脂肪干细胞在股骨头坏死的治疗中应用最为广泛, 常用的治疗方式包括经血管灌注、经皮置管灌注及髓芯减压灌注。干细胞移植主要是通过其旁分泌作用、增殖能力、分化能力, 促进坏死区骨组织再生、血管再生, 从而缓解髋关节症状、延缓股骨头坏死进程。对于干细胞移植治疗股骨头坏死作用机制、细胞种类、细胞浓度及疗程的研究, 将有助于进一步提高该疗法的疗效和安全性。

关键词 股骨头坏死; 干细胞移植; 骨髓间充质干细胞; 脂肪干细胞; 综述

股骨头坏死是一种多因素导致的髋关节慢性进展性疾病, 发病率高, 破坏性大。目前, 该病的发病机制不清, 尚无统一治疗方案。多数学者认为该病的发生与长期酗酒、大量使用激素等有关^[1]。股骨头坏死的发病年龄主要集中在 30 ~ 60 岁, 并且有年轻化的趋势^[2]。保髋疗法对于这一群体显得至关重要, 常见的方法包括药物治疗、髓芯减压、骨棒植入、组织工程、干细胞灌注等^[3-7]。基于干细胞疗法的股骨头坏死区血管再生、骨再生重建等是近年来研究的热点^[8]。尽管这一新疗法的作用机制尚未被充分阐明, 但越来越多成功案例的报道让我们看到了股骨头坏死治疗的新希望。本文就干细胞移植治疗股骨头坏死的研究现状总结报告如下。

1 用于股骨头坏死治疗的干细胞类型

干细胞是一种具有高度自我复制、分化潜能的细胞群体。根据其分化潜能的特点, 可以分为全能干细胞、多能干细胞及专能干细胞 3 类^[9]。而用于股骨头坏死治疗的常见干细胞类型为多能干细胞, 包括骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cell, BMSC)、外周血干细胞 (peripheral blood stem cell, PBSC)、脂肪干细胞 (adipose derived stem cell, ADSC) 及脐血干细胞 (cord blood stem cell, CBSC) 等。其中, 以 BMSC 和 ADSC 的应用最为广泛^[10-11]。BMSC 仅存在于骨髓中, 是一种常用的间充质干细胞。它能在一定条件下分化成软骨细胞、成骨细胞、成纤维细胞等, 同时还能

分泌出多种活性因子, 是骨修复病理生理过程中的重要干细胞^[12]。ADSC 具有获取途径简便、可获取量大、损伤小等优点, 深受研究者青睐。Wyles 等^[10]针对 ADSC 和 BMSC 进行了对比分析, 发现 ADSC 在细胞增殖方面的作用是 BMSC 的 4 倍, 骨分化效应是 BMSC 的 2.25 倍。

2 干细胞移植治疗股骨头坏死的方式

用于股骨头坏死的干细胞移植方式主要包括以下 3 种: ①经血管灌注法。这是一种常见的移植方法, 通过介入技术, 将干细胞悬液经旋股内动脉或旋股外动脉灌注, 利用血液循环使干细胞作用于股骨头坏死区。该方法可使干细胞随着股骨头血供完整分布于病灶处, 辅助血管修复与骨修复。但该方法操作相对困难, 需要相应的设备和一定的介入技术, 否则可能出现干细胞灌注偏差^[8, 13-14]。②经皮置管灌注法。陈兴灿等^[15]通过经皮穿刺方式, 在透视下完成股骨头坏死病灶区定位后, 将留置导管经穿刺导针置入股骨头内, 并利用微泵注射法将药物注入股骨头内。该方法可将干细胞直接灌注到病变部位, 利用局部血液循环作用于坏死区, 无需经过分支血管。临床应用时可根据实际情况选择单次或多次灌注。该方法的缺点是留置导管有发生感染的风险。③髓芯减压灌注法。该方法操作相对简便, 是近年来常用的方法之一。利用髓芯减压术形成的通道, 将干细胞悬液缓慢灌注入股骨头内, 保留了髓芯减压术的优势, 也发挥了干细胞疗法的作用^[16-18]。但对于髓芯减压术的作用目前仍存在争议, 有人认为髓芯减压术可能会

导致骨坏死区塌陷加速^[19],故该方法的应用需结合患者骨坏死区的具体情况。

3 干细胞移植治疗股骨头坏死的疗效

干细胞移植治疗股骨头坏死的作用主要体现在促进坏死区骨组织再生、血管再生、缓解髋关节症状及延缓股骨头坏死进程等方面。Lau 等^[20-25]的研究发现,与不进行或进行髓芯减压治疗相比, BM-SC、ADSC、PBSC 等干细胞移植治疗在骨组织再生方面有着明显优势,而经两种方法治疗后坏死区血管数量、直径的差异均无统计学意义。PiuZZi 等^[26]的研究发现,在经过干细胞移植治疗的 380 例股骨头坏死患者中,93 例(24%)出现影像学上的病情进展、62 例(16%)最终选择全髋关节置换治疗;未采用干细胞移植治疗的 245 例患者中,98 例(40%)出现影像学上的病情进展、52 例(21%)最终接受全髋关节置换治疗。Chen 等^[27]针对 ARCO 分期 II 期至 III a 期患者的研究发现,经血管灌注 CBSC 治疗后第 12 个月及 24 个月时,股骨头坏死范围明显减小。本团队也曾多次运用 BMSC 及 PBSC 进行了动物实验和临床试验,结果表明 BMSC 和 PBSC 均能使狗或人的股骨头坏死区血管延长、增粗,同时有效改善髋关节活动功能,减轻髋关节疼痛^[8,13-14,28]。

从以上研究不难发现,提高坏死区骨组织再生能力、缓解髋关节症状、延缓病情进展已是干细胞移植治疗股骨头坏死的公认疗效,而对于该疗法在血管再生方面的疗效则存在一些争议。我们认为这可能与干细胞移植方式的不同有关。与 Lau 等^[20-25]采用非介入方法移植干细胞不同,本团队始终采用经旋股内动脉灌注法移植干细胞。

4 干细胞移植治疗股骨头坏死的作用机制

随着研究的不断深入,人们对于干细胞移植治疗股骨头坏死机制的认识也日益加深。早在 20 世纪 80 年代,人们就已经认识到股骨头坏死区血管,包括毛细血管是干细胞传输的通道,血管堵塞会影响干细胞传输,进而导致骨重建失衡^[29]。随后, Gangji 等^[30-31]发现,骨坏死区干细胞的数量及活性明显下降,并提出通过移植的方式将具有成血管和成骨潜能的干细胞直接作用于骨坏死区域的治疗思路。随后大量的实验研究逐渐证实了这一说法。本团队通过 Brdu 标记干细胞的方法证实,经血管灌注的 BMSC 确实参与了股骨头坏死区的修复,并发现 BMSC 促进血管再生

的作用是通过促进血管内皮生长因子表达实现的^[13,28]。Wyles 等^[10]的研究发现,间充质干细胞具备表达转生长因子 β 、骨形态发生蛋白、骨钙素蛋白的功能,可以促进坏死区成骨细胞形成、抑制破骨细胞活性,促进骨重建过程。这些研究均表明,干细胞进入坏死区后,一方面利用其旁分泌作用,招募周围更多的干细胞及细胞因子进入坏死区,促进成血管、成骨;另一方面,利用其自身具备的高度增殖能力、分化能力,生成新生毛细血管及成骨细胞,帮助坏死区重建。

5 小 结

目前用于股骨头坏死治疗的干细胞主要是 BM-SC、PBSC、ADSC、CBSC 等多能干细胞,其中以 BMSC 和 ADSC 应用最为广泛,而后的效果更为理想。常用的治疗方式包括经血管灌注、经皮置管灌注及髓芯减压灌注。干细胞移植治疗股骨头坏死的作用主要体现在促进坏死区骨组织再生、血管再生、缓解髋关节症状及延缓股骨头坏死进程等方面。临床中应根据患者的情况,选择合适的干细胞和移植方式。从目前的研究来看,干细胞移植治疗股骨头坏死的作用主要是通过其旁分泌作用、增殖能力、分化能力促进成血管、成骨或直接生成新生毛细血管及成骨细胞实现的。对于干细胞移植治疗股骨头坏死作用机制、细胞种类、细胞浓度及疗程的研究,将有助于进一步提高该疗法的疗效和安全性。

6 参考文献

- [1] COLOMB - LIPPA D. Avascular necrosis of the femoral head[J]. JAAPA, 2014, 27(7): 40-41.
- [2] 鲁超, 马富富, 张兵, 等. 非创伤性股骨头坏死的中医证候特点研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2189-2193.
- [3] ARBAB D, KÖNIG D P. Atraumatic femoral head necrosis in adults[J]. Dtsch Arztebl Int, 2016, 113(3): 31-38.
- [4] 朱蜀云, 杨康, 成向东, 等. 中医疗法治疗中晚期非创伤性股骨头坏死的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(4): 357-360.
- [5] VILLA J C, HUSAIN S, VAN D J, et al. Treatment of pre-collapse stages of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review of randomized control trials [J]. HSS J, 2016, 12(3): 261-271.
- [6] PAPAKOSTIDIS C, TOSOUNIDIS T H, 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 [J]. *Acta Orthop*, 2016, 87(1) : 72 - 78.
- [7] SULTAN A A, KHLOPAS A, SURACE P, et al. The use of non - vascularized bone grafts to treat osteonecrosis of the femoral head: indications, techniques, and outcomes [J]. *Int Orthop*, 2019, 43(6) : 1315 - 1320.
- [8] MAO Q, JIN H, LIAO F, et al. The efficacy of targeted intraarterial delivery of concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a five year follow - up study [J]. *Bone*, 2013, 57(2) : 509 - 516.
- [9] 李颖, 董武. 干细胞治疗女性压力性尿失禁研究进展 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27(5) : 398 - 400.
- [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] 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 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(5) : 115.
- [12] BECKMANN J, ROTH A, NIETHARD C, et al. Bone marrow edema and atraumatic necrosis of the femoral head: therapy [J]. *Orthopade*, 2015, 44(9) : 662 - 671.
- [13] 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.
- [14] MAO Q, WANG W, XU T, et al. Combination treatment of biomechanical support and targeted intra - arterial infusion of peripheral blood stem cells mobilized by granulocyte - colony stimulating factor for the osteonecrosis of the femoral head: a randomized controlled clinical trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(4) : 647 - 656.
- [15] 陈兴灿, 刘森, 何东, 等. 经皮置管术介入治疗成人股骨头坏死 [J]. *功能与分子医学影像学 (电子版)*, 2013, 2(4) : 269 - 274.
- [16] ARBELOA - GUTIERREZ L, DEAN C S, CHAHLA J, et al. Core decompression augmented with autologous bone marrow aspiration concentrate for early avascular necrosis of the femoral head [J]. *Arthrosc Tech*, 2016, 5(3) : e615 - e620.
- [17] PEPKE W, KASTEN P, BECKMANN N, et al. Core decompression and autologous bone marrow concentrate for treatment of femoral head osteonecrosis: a randomized prospective study [J]. *Orthop Rev (Pavia)*, 2016, 8(1) : 6162.
- [18] XU S, ZHANG L, JIN H, et al. Autologous stem cells combined core decompression for treatment of avascular necrosis of the femoral head: a systematic Meta - Analysis [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2017 [2019 - 03 - 01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5559921>.
- [19] ZHAO D W, YU X B. Core decompression treatment of early-stage osteonecrosis of femoral head resulted from venous stasis or artery blood supply insufficiency [J]. *J Surg Res*, 2015, 194(2) : 614 - 621.
- [20] LAU R L, PERRUCCIO A V, EVANS H M, et al. Stem cell therapy for the treatment of early stage avascular necrosis of the femoral head: a systematic review [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 15: 156.
- [21] YOSHIOKA T, MISHIMA H, AKAOGI H, et al. Concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation treatment for corticosteroid - induced osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus [J]. *Int Orthop*, 2011, 35(6) : 823 - 829.
- [22] GANGJI V, DE MAERTELAER V, HAUZEUR J P. 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 [J]. *Bone*, 2011, 49(5) : 1005 - 1009.
- [23] 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 [J]. *Bone*, 2012, 50(1) : 325 - 330.
- [24] HANG D, WANG Q, GUO C, et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with VEGF165 transgenic bone marrow mesenchymal stem cells in mongrel dogs [J]. *Cells Tissues Organs*, 2012, 195(6) : 495 - 506.
- [25] SONG H J. Peripheral blood stem cell transplantation for ischemic femoral head necrosis [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(5) : 1862 - 1864.
- [26] PIUZZI N S, CHAHLA J, SCHROCK J B, et al. Evidence for the use of Cell - Based therapy for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review of the literature [J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32(5) : 1698 - 1708.
- [27] CHEN C, QU Z G, YIN X G, et al. Efficacy of umbilical cord - derived mesenchymal stem cell - based therapy for osteonecrosis of the femoral head: A three - year follow - up study [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5) : 4209 - 4215.