

骨髓间质干细胞移植治疗膝骨性关节炎的对比研究

徐友高, 胡居正, 王 勇, 李百川, 朱成明, 韦小谋

基金项目: 广西壮族自治区应用基础研究基金项目(桂科基 0342054)

作者单位: 545005 广西, 柳州市工人医院关节外科

作者简介: 徐友高(1967-), 男, 在读硕士, 副主任医师, 研究方向: 关节外科骨关节疾病, 骨病肿瘤。E-mail: xuyg@163.com

[摘要] 目的 对比非甾体类药物(NSAIDs)、透明质酸钠(HA)、骨髓间质干细胞(BMSCs)三种方法治疗膝骨关节炎各个时期的疗效。方法 对60例关节镜下确诊为膝骨关节炎的病人随机分3组, 分别用:(1)术后用NSAIDs治疗2~4周;(2)术后注射HA 1~2疗程;(3)术后取髂脊骨髓进行分离培养出BMSCs再进行回植到膝关节中等3种方法治疗。分别在术后3个月、1年、3年的时间进行随访, 并用WOMAC指数评分法对膝关节功能进行评价, 两两对比组间的治疗效果。结果 3个月随访显示3组在治疗结果方面差异无统计学意义($P>0.05$); 1年随访显示HA组和BMSCs组与NSAIDs组相比治疗结果差异有统计学显著意义($P<0.05$); 3年随访显示3组间治疗效果都有统计学显著差异。结论 3种方法对骨关节炎的早期疗效都较好, 但BMSCs的长期效果要优于其他2种方法。

[关键词] 骨关节炎; 骨髓间质干细胞; 对比研究

[中图分类号] R 684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)12-1250-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.12.08

Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for treatment of knee osteoarthritis: A comparative study XU You-gao, HU Ju-zheng, WANG Yong, et al. Joint Surgery Liuzhou Workers Hospital, Guangxi 545005, China

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy of non-steroidal drugs (NSAIDs), hyaluronic acid (HA), bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) for knee osteoarthritis of various periods. **Methods** Sixty patients with knee osteoarthritis confirmed by arthroscopic operation were randomly divided into 3 groups: (1) NSAIDs group was treated with NSAIDs for 2~4 weeks after operation; (2) HA group was treated by injection of HA 1~2 courses after operation; (3) BMSCs group was treated by intra-articular replantation of BMSCs obtained by means of isolation and culture of iliac crest bone marrow. The knee joint function were evaluated by WOMAC index scores, 3 months, 1 year, 3 years after surgery. Pairwise comparison between the three groups were performed. **Results** 3 months follow-up showed the treatment results of three groups was not statistically difference; 1 year follow-up showed in comparison of HA group and the BMSCs group with the NSAIDs the treatment results were statistically difference; 3-year follow-up showed three groups were statistically difference between the treatment effect. **Conclusion** The early efficacy of three kinds of methods for osteoarthritis are good, but the long-term effects of BMSCs group is superior to the other 2 methods.

[Key words] Osteoarthritis; Bone marrow mesenchymal stem cells; Comparative study

骨性关节炎是最常见的关节疾病, 且随年龄增大, 患病率迅速上升; >65岁人群中约50%以上人群有骨性关节炎的X线改变的证据, 但只有25%会有症状。75岁以上人群中约80%会出现症状。在50岁以上男性中, 骨性关节炎是仅次于缺血性心脏

病而导致工作能力丧失的第二位原因, 可使劳动力丧失达53%。2004~2006年我们对3组患者分别用:(1)非甾体类药物(NSAIDs)、(2)透明质酸钠(HA)、(3)骨髓间质干细胞(BMSCs)等方法进行治疗, 并随访到2009年, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从膝关节镜手术后确诊为骨关节炎的病人中抽取 60 例,其中男 36 例,女 24 例,最大年龄 74 岁,最小年龄 44 岁,平均年龄 56.8 岁。术前 WOMAC 指数评分:轻微 8 例,中度 34 例,重度 14 例,极其严重 4 例。按评分情况随机分为 3 组,每组 20 例。

1.2 治疗方法 全部患者都进行了关节镜手术,术中均存在不同程度的软骨缺损,进行了清理术,对软骨缺损处进行了微骨折或软骨下骨钻孔处理。单纯使用非甾体类药物组术后口服 NSAIDs(如塞来昔布、双氯芬酸钠等),服用时间 4 周左右,服药时限主要以病人感觉症状明显好转为度。透明质酸钠组术后注射透明质酸钠(HA)(正大福瑞达公司,2 ml/支)1~2 个疗程,即每周注射 1 支,5 周为一疗程。骨髓间质干细胞组于术后取患者髂脊处的骨髓组织,分离出间质干细胞进行增值培养,在干细胞增值到 4 代时,用玻璃酸钠做载体回植注射到患者膝关节中。

1.3 WOMAC 评价标准 0 = 没有,1 = 轻微,2 = 中度,3 = 重度,4 = 极其严重。

1.4 统计学方法 疗效组间比较采用成组设计等级资料的多样本比较秩和检验 SNK 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学显著意义。

2 结果

三组患者平均回访 3 年,最长的回访 5 年。分别对关节镜术后 3 个月、1 年、3 年时间患者膝关节功能进行评价,采用 WOMAC 指数评分法。3 个月时 3 组间两两比较差异无统计学意义($P = 0.318 > 0.05$),见表 1。1 年时 BMSCs 组与 HA 组比较,差异无统计学差别($P = 0.607 > 0.05$);BMSCs 组、HA 组与 NSAIDs 组比较,差异均有统计学显著意义($P < 0.05$),见表 2。3 年时 BMSCs 组与 HA 组比较,差异无统计学意义($P = 0.426 > 0.05$);BMSCs 组、HA 组与 NSAIDs 组比较,差异均有统计学显著意义(P 均 < 0.05),见表 3。

表 1 3 个月时 WOMAC 膝关节功能评价[n(%)]

组 别	例数	没有	轻微	中度	重度	极其严重
NSAIDs	20	13(65.0)	4(20.0)	1(5.0)	0(0.0)	2(10.0)
HA	20	15(75.0)	3(15.0)	1(5.0)	0(0.0)	1(5.0)
BMSCs	20	17(85.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.0)

注:三组两两比较, $P = 0.318 > 0.05$

表 2 1 年时 WOMAC 膝关节功能评价[n(%)]

组 别	例数	没有	轻微	中度	重度	极其严重
NSAIDs	20	8(40.0)	5(25.0)	3(15.0)	1(5.0)	2(10.0)
HA	20	14(70.0)	3(15.0)	2(10.0)	0(0.0)	1(5.0)
BMSCs	20	16(80.0)	1(5.0)	2(10.0)	0(0.0)	1(5.0)

注:BMSCs 组与 HA 组比较, $P = 0.607 > 0.05$;BMSCs 组、HA 组与 NSAIDs 组比较, P 均 < 0.05

表 3 3 年时 WOMAC 膝关节功能评价[n(%)]

组 别	例数	没有	轻微	中度	重度	极其严重
NSAIDs	20	4(20.0)	6(30.0)	5(25.0)	3(15.0)	2(10.0)
HA	20	12(60.0)	4(20.0)	2(10.0)	1(5.0)	1(5.0)
BMSCs	20	15(75.0)	2(10.0)	1(5.0)	1(5.0)	1(5.0)

注:BMSCs 组与 HA 组比较, $P = 0.426 > 0.05$;BMSCs 组、HA 组与 NSAIDs 组比较, P 均 < 0.05

3 讨论

3.1 骨关节炎的治疗最常用的方法是服用非甾体类药物(NSAIDs),NSAIDs 可抑制环氧化酶和前列腺素的合成而对抗炎症反应,缓解关节水肿和疼痛。目前临床上使用能高选择性地抑制环氧化酶-2(COX-2)的 NSAIDs 已经非常普遍,其能针对性地抑制病变组织中异常增高的 COX-2,而且不仅不会明显抑制 COX-1,而且还能大幅度降低 NSAIDs 产生的毒副反应^[1]。从功能评分来看,药物的近期效果较好,但长期的疗效欠佳。透明质酸钠(HA)的高分子量以及其在关节内的高浓度使其形成具有高粘弹性的关节液,在关节慢速运动时起润滑作用,而在快速运动时则起到吸收震荡的作用^[2],其渗入软骨表面、滑液中的结缔组织基质、关节囊和关节内韧带,在细胞之间和胶原纤维之间提供粘弹性能。正是基于这种粘弹补充作用,使患病关节的关节内环境得到改善,对病变条件下的软骨有保护作用,对已造成退行性改变的软骨有减轻和改善其病变的补救作用^[3]。本组病人观察结果表明,透明质酸钠对骨关节炎的中长期效果还是可以肯定的。

3.2 骨关节炎的发病机理中,大多数人认为骨关节炎最初的病理变化为软骨的基质内缺乏蛋白糖原和胶原,接着浅层的软骨细胞数量减少,在应力作用下很容易发生折断而造成软骨的缺损,未穿透软骨下骨的损伤会逐渐发展为关节面退行性变。穿透软骨下骨的损伤先由肉芽组织填充,然后由纤维母细胞分化成为软骨细胞形成新的修复性软骨。雷学锋等^[4]用软骨下骨钻孔试验法能够修复软骨缺损,而

且1年后的修复效果良好。陈又年等^[5]用微骨折法治疗骨关节炎随访2年优良率为84.5%。Hegewald等在马的关节腔内将骨髓间质干细胞诱导分化成软骨细胞^[6];庄超等在兔膝关节里用骨髓间质干细胞分化成功软骨组织^[7]。这些研究表明关节的内环境有利于形成软骨分化,关键在于干细胞的来源。BMSCs作为关节软骨组织的种子细胞来源相对充足,获取方法简单易行^[8]。我们从髂脊抽取骨髓组织进行分离提取间质干细胞,然后在体外培养,增值到3~5代时回输到膝关节,不但解决了BMSCs数量少的问题,而且达到了在关节腔内转化成软骨细胞修复缺损的目的。

3.3 从本组研究来看,BMSCs增值培养后移植治疗骨关节炎是一个有效的方法,能够达到修复软骨的作用。而非甾体类药物和透明质酸治疗只能是控制症状,不能从根本上解决问题。但对于软骨缺损面积过大的患者似乎用干细胞移植也没有明显效果,最后只能依赖关节置换来解决。

参考文献

1 Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, et al. Reduced incidence of gas-

trointestinal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(4): 1019-1027.

- 2 Grecomoro C, La Sala F, Francavilla G. Rheologic changes in the synovial fluid of patients with gonarthrosis induced by intraarticular infiltration of hyaluronic acid [J]. Int J Tissue React, 2001, 40(2): 158-169.
- 3 Fu LL, Maffulli N, Chan KM. Intra-articular hyaluronic acid following knee immobilisation for 6 weeks in rabbits [J]. Clin Rheumatol, 2001, 20(2): 98-103.
- 4 雷学锋,葛志强,张磊,等.软骨下骨钻孔术对兔软骨缺损修复的远期效果观察[J]. 济宁医学院学报, 2004, 27(2): 1-4.
- 5 陈又年,刘莉.关节镜下微骨折重建膝关节软骨缺损[J]. 中国伤残医学, 2008, 16(6): 40-41.
- 6 Hegewald AA, Ringe J, Bartel J, et al. Hyaluronic acid and autologous synovial fluid induce chondrogenic differentiation of equine mesenchymal stem cells; a preliminary study [J]. Tissue Cell, 2004, 36(6): 431-438.
- 7 庄超,王黎明,徐燕,等.骨髓间充质干细胞治疗早期骨性关节炎的实验研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008, 28(12): 1578-1583.
- 8 张世浩,朱立新.关节软骨组织工程种子细胞的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(12): 1505-1507.

[收稿日期 2009-08-25][本文编辑 谭毅 刘京虹]

论 著

非体外循环冠状动脉搭桥术围术期并发症分析

温昭科, 林辉, 李香伟, 莫安胜, 龙小毛, 周一凡

基金项目: 广西卫生厅重点基金课题(桂卫重 200606)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院胸心血管外科

作者简介: 温昭科(1963-), 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 大血管疾病的外科治疗。E-mail: jilihcw1@sina.com

通讯作者: 林辉(1957-), 医学博士, 主任医师, 博士生导师

【摘要】 目的 总结分析非体外循环冠状动脉搭桥术(OPCABG)围术期的并发症。方法 2001-06~2009-05 间 121 例患者在非体外循环下行冠状动脉搭桥术, 其中 A 组(63 例)采用先吻合桥血管近端“序贯式”冠状动脉搭桥方法, B 组(58 例)采用先吻合远端靶血管端的方法。结果 两组方法围术期出现各类并发症共 49 例次, 其中 A 组术后并发症少于 B 组, 全组痊愈出院 118 例, 死亡 3 例, 死因分别为围术期心肌梗 1 例, 急性肾衰 1 例, 胸骨-纵隔严重感染 1 例。结论 非体外循环冠状动脉搭桥术可发生术后心律失常等相关并发症, 加强围术期的处理, 可降低并发症的发生率和病死率。

【关键词】 非体外循环; 冠状动脉搭桥; 围术期处理

【中图分类号】 R 654.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2009)12-1252-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.12.09