

大块异体骨联合自体骨髓移植修复股骨上段肿瘤切除后缺损*

李波^{1,2}, 陈静³, 阙祥勇¹, 陈文瑶¹, 李新志¹

Massive bone allograft combined with autologous bone marrow transplantation for proximal femoral defects resulting from tumor resection

Li Bo^{1,2}, Chen Jing³, Que Xiang-yong¹, Chen Wen-yao¹, Li Xin-zhi¹

Abstract

BACKGROUND: Bone defects due to bone tumor resection are difficult problems in clinic, and how to repair bone defects is a hotspot in the orthopedics.

OBJECTIVE: To discuss the clinical application and effect of massive bone allograft combined with autologous bone marrow transplantation for the defects after proximal femoral tumor resection.

METHODS: From July 2000 to June 2005, a total of 12 patients with massive bone defects after proximal femoral tumor resections received irradiated frozen massive bone allograft combined with autologous bone marrow transplantation. The surgery used "eggshell" technology similar to the spinal cord, femoral head was empty, the round ligament and cortical bone of the femoral head was kept, as well as one third blood supply of the femoral head. Massive bone allograft combined with autologous bone marrow transplantation and internal fixation was performed.

RESULTS AND CONCLUSION: Patients were followed-up regularly for 6-11 years after operation. The X-ray film showed that vascularization and bone trabeculae crossing the host bone could be seen in 12 cases. In addition, the mean MSTS93 score of 12 patients was 26.33, and the excellent rate of limb function was 83.3%. Massive bone allograft combined with autologous bone marrow transplantation is an effective method for proximal femoral defects resulting from tumor resection and can integrate with the surrounding host bone.

Li B, Chen J, Que XY, Chen WY, Li XZ. Massive bone allograft combined with autologous bone marrow transplantation for proximal femoral defects resulting from tumor resection. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(5): 831-834. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 由于骨肿瘤切除造成的骨组织缺损是临床面临的难题之一, 而如何修复缺损是骨科领域的热点问题。

目的: 探讨采用大块异体骨联合自体骨髓移植治疗股骨上段肿瘤的临床应用及疗效。

方法: 于2000-07/2005-06采用辐照冻存的大块异体骨联合自体骨髓移植治疗股骨上段良性肿瘤切除后遗留大块骨缺损12例, 手术采用类似脊柱的“蛋壳”技术, 掏空股骨头, 保留股骨头圆韧带及头的皮质骨, 尽量保留股骨头的1/3的供血, 应用大块异体骨联合自体骨髓移植加内固定治疗。

结果与结论: 患者术后随访6-11年。术后所有12例患者的大块异体骨联合自体骨髓在X射线中均显示整合血管化良好, 骨小梁通过自体骨。MSTS93总体平均评分为26.33分, 患者肢体功能总的优良率为83.3%。提示大块异体骨联合自体骨髓移植是修复股骨上段肿瘤切除后骨大块缺损的有效方法, 并能充分整合成周围的自体骨。

关键词: 骨肿瘤; 同种异体; 骨移植; 骨缺损; 骨髓移植

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.05.017

李波, 陈静, 阙祥勇, 陈文瑶, 李新志. 大块异体骨联合自体骨髓移植修复股骨上段肿瘤切除后缺损[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(5): 831-834. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

股骨上段骨肿瘤瘤段切除范围广泛, 切除后遗留大段骨缺损, 常使肢体功能丧失。自体骨移植修复骨缺损虽然可以取得较满意疗效, 但是存在来源有限、术后取骨处疼痛等缺点^[1]。同种异体骨移植具有很多优点, 被国内外广泛应用。

如何提高同种异体骨移植临床效果是目前骨缺损治疗中的一个研究热点, 研究表明, 骨整合血管化的动力, 来源于自体骨骨细胞和破骨细胞等的细胞特性^[2-3]。对异体骨植入后转归的组织学活检研究表明, 异体骨血管化过程中, 破骨细胞借由重建血管网将异体骨组织逐渐排

除、吸收, 新生骨小梁依微血管走向在异体内和新生血管周围形成^[2]。这些异体骨、新生骨和纤维蛋白的混合体迅速转变成新的具骨皮质和松质骨结构的骨组织^[4]。

骨髓中含有定向成骨前体细胞和可诱导的成骨前体细胞, 将自体骨髓与同种异体骨复合后移植, 移植骨可获得早期成骨能力^[5]。三峡大学仁和医院于2000-07/2005-06采用大块异体骨联合自体骨髓移植治疗股骨上段肿瘤切除后遗留大块骨缺损12例, 疗效满意, 现报告如下。

1 对象和方法

设计: 回顾性病例分析。

¹Department of Orthopedics, Renhe Hospital of Three Gorges University, Yichang 443001, Hubei Province, China; ²Department of Orthopedics, Changhang Hospital of Yichang, Yichang 443003, Hubei Province, China; ³Department of Morphology, Medical College of Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China

Li Bo★, Master, Attending physician, Department of Orthopedics, Renhe Hospital of Three Gorges University, Yichang 443001, Hubei Province, China; Department of Orthopedics, Changhang Hospital of Yichang, Yichang 443003, Hubei Province, China libo1019@126.com

Correspondence to: Li Xin-zhi, Doctor, Associate professor, Associate chief physician, Master's supervisor, Department of Orthopedics, Renhe Hospital of Three Gorges University, Yichang 443001, Hubei Province, China lixpj@163.com

Received: 2011-11-17
Accepted: 2011-12-08

¹ 三峡大学仁和医院骨科, 湖北省宜昌市 443001; ² 宜昌长航医院骨外科, 湖北省宜昌市 443003; ³ 三峡大学医学院形态学部, 湖北省宜昌市 443002

李波★, 男, 1977年生, 硕士, 主治医师, 主要从事骨肿瘤和脊柱方面的研究。
libo1019@126.com

通讯作者: 李新志, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 三峡大学仁和医院骨科, 湖北省宜昌市 443001
lixpj@163.com

中图分类号: R617
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2012)05-00831-04

收稿日期: 2011-11-17
修回日期: 2011-12-08
(20111117017/YJ·C)

时间及地点: 于2000-07/2005-06在三峡大学仁和医院骨科完成。

对象: 纳入三峡大学仁和医院骨科2000-07/2005-06收治的股骨上段肿瘤切除患者。

诊断标准: X射线证实股骨骨缺损。

纳入标准: ①符合诊断标准。②肿瘤不能行包膜内切除。③肿瘤波及股骨颈, 需行切除股骨颈。④无内科及免疫系统重大疾病。⑤生存期在1年以上。⑥对治疗方案知情同意。

排除标准: ①肿瘤较局限, 需行包膜内切除。②恶性肿瘤且伴有转移, 生存期小于6个月。③有内科、外科重大疾病, 传染病等病史。

最终选择随访资料完整, 随访时间超过1年的12例, 其中男6例, 女6例; 年龄16~55岁, 平均31岁。其中骨巨细胞瘤5例, 动脉瘤样骨囊肿3例, 骨的纤维结构不良2例、嗜酸性肉芽肿2例。术后均经病理证实。

骨材料: 收集2000-07/2005-06在三峡大学仁和医院应用山西医用组织库(山西奥瑞生物材料有限公司)经伽马射线辐照和深冻后提供的同种异体股骨。

方法:

大块异体骨及自体骨髓准备: 所有骨块均经艾滋病病毒、梅毒、细菌学检查阴性, 伽马射线辐照和深冻保存。术前依据X射线片显示股骨骨缺损广泛和严重程度, 备好比受累长度长5.0~6.0 cm同种异体骨股骨段。

自体骨髓的采集: 供区可选择髂前或髂后上棘, 消毒铺巾后用14号骨髓穿刺针穿刺, 采用20 mL注射器抽取少量肝素钠液(齐鲁制药有限公司生产, 规格0.4 mL/支), 然后全部推出, 利用残留在注射器管壁的微量肝素以防抽取骨髓时发生凝血, 快速不间断抽吸骨髓液, 边抽吸边转动。

抽取红骨髓10~30 mL不等, 将红骨髓注入备好的异体骨或与其充分混合, 一般按1 g异体骨结合1 mL骨髓液的比例进行混合。异体骨用生理盐水反复浸泡、解冻、冲洗, 尽可能减少脂肪组织, 避免术后排异反应。

大块异体骨联合自体骨髓移植: 采用髋关节前侧切口2例, 前外侧切口7例, 后外侧切口3例, 依次切开。

根据术前CT, MRI评估股骨上段肿瘤对肌肉及关节囊有无侵犯, 本实验有2例患者切除侵犯的部分股外侧肌及前外侧的关节囊, 显露病

变的股骨上段, 切除瘤体。

以Enneking等分期为标准, 良性及瘤样病变包膜内切除, 低度恶性骨肿瘤及骨巨细胞瘤行边缘切除, 对股骨头没有侵犯的采取类似脊柱的“蛋壳”技术, 掏空股骨头, 保留股骨头园韧带及头的皮质骨, 尽量保留股骨头的1/3的血供。

配置的同种异体骨两端以术中骨缺损情况修整, 修整下来的小骨块与取之患者自体髂骨的红骨髓充分混合, 植入大块异体骨两端, 用钢板或髓内针、空心加压螺钉固定, 常规放置引流。

患者在手术开始30 min和术后一两天静脉滴注抗生素预防感染。术后患肢处于外展位, 足处于中立位, 术后4~6周借助助行器部分负重行走。

肢体功能评估: 利用国际骨与软组织肿瘤协会(Musculoskeletal Tumor Society, MSTs)功能重建评分系统(MSTS93)对患者术后随访时肢体功能进行评定^[7]。

MSTS93评分系统主要包括疼痛、总体功能、接受度、支具情况, 行走功能和步态6个方面, 满分为30分。24~30分为优, 18~23分为良, 12~17分为中, <12 分为差。

术后X射线观察: 于术后1周、3个月、6个月进行随访, 1年后每年随访1次。进行X射线观察。X射线影像学观察植骨部位和骨床的整合血管化情况、骨吸收和松动等。

骨整合血管化依据文献^[8]标准判断, 植入大块异体骨骨密度下降, 有边缘骨小梁结构通过自体骨床和界面时, 认为植骨整合血管化成功。

主要观察指标: 术后患者功能恢复情况。

2 结果

2.1 参与者数量分析 按意向性处理分析, 12例患者均获得随访, 全部进入结果分析, 无脱落。

2.2 综合资料评估 见表1。

2.3 随访结果 所有病例均未使用免疫抑制剂, 本组12例随访时间6~11年。植入的大块异体骨与自体骨表面间经6个月至2年逐渐整合、血管化, 骨块的骨密度渐降至自体骨相同程度, 植骨层与自体骨床间隙模糊和有骨小梁通过、移植骨与周围骨床骨密度趋向一致等骨整合骨血管化表现, 见图1。

表 1 参与者的综合资料评估
Table 1 General information of the patients

Case	Age (yr)	Gender	Diagnosis	Follow-up time (yr)	Enneking staging	Bone defect length (cm)	MSTS93 score (before /after operation)
1	25	Female	Giant cell tumor of bone	9.0	I AG1T2	4.8	19/30
2	55	Female	Aneurysal bone cyst	6.5	II AG1T1	5.3	4/12
3	33	Male	Giant cell tumor of bone	7.0	II BG1T1	4.6	16/30
4	27	Male	Aneurysal bone cyst	7.5	I AG1T2	6.3	20/29
5	19	Female	Eosinophilic granuloma	8.0	II BG1T2	7.2	17/29
6	16	Male	Giant cell tumor of bone	7.0	II AG1T1	4.3	18/29
7	31	Female	Eosinophilic granuloma	9.5	II BG1T1	5.1	12/29
8	29	Male	Fibrous dysplasia	10.0	II AG1T1	3.9	9/17
9	41	Female	Giant cell tumor of bone	6.0	II BG1T1	3.7	13/29
10	23	Male	Aneurysal bone cyst	11.0	I AG1T2	4.1	17/23
11	33	Male	Fibrous dysplasia	8.5	II AG1T1	3.5	21/30
12	40	Female	Giant cell tumor of bone	9.0	II AG1T1	5.7	18/29



a: Before operation

b: 1 yr after operation



c: 6 yr after operation, the internal fixation was removed

Figure 1 Aneurysmal bone cyst of the left proximal femur
图 1 左股骨上段动脉瘤样骨囊肿

2.4 功能评定 参照骨肿瘤保肢术后肢体功能评价标准MSTS93进行评分, 总体平均评分为26.33分(12~30分), 优9例, 良1例, 中1例, 差1例, 患者肢体功能总

的优良率为83.3%。

2.5 不良反应 11例切口一期愈合, 有1例术后第8天起切口如针孔状溢液, 14 d后自愈, 无感染病例, 无排斥反应。末次随访时12例病例都骨性愈合。

3 讨论

股骨上段肿瘤切除后遗留大块骨缺损常用的3种重建的方法是: 异体骨移植、肿瘤型假体重建和人工关节——异体骨复合重建。异体骨复合重建是用同种异体骨填补骨缺损, 提供韧带附着点, 提供关节的标准假体用骨水泥固定至异体骨中。其缺点是: ①感染、骨不连。②易发生大转子骨折(发生率63%^[9]); 而肿瘤型假体重建具有手术时间短、关节活动即可恢复, 术中及术后早期并发症少, 但也存在不足, 无法提供大转子重建外展肌, 脱位率及无菌性松动发生率高^[10]。同种异体骨移植具有很多优点, 其骨来源不受限制, 可依需要大量应用; 提供正常骨的强度且形状匹配; 有可应用的关节面及软骨; 与自体骨可达到永久生物愈合终身可应用; 有利于软组织及韧带附着重建, 因此被国内外广泛应用。

许多实验和临床研究都已证实自体红骨髓具有肯定的成骨和促进骨折愈合作用。单纯红骨髓移植具有操作安全、简便、费用低、创伤小等优点, 临床用于治疗骨折延迟愈合及不愈合获得较好的临床效果, 但是骨髓具有一定的流动性, 单独植入后易扩散, 同种异体骨作为骨髓的载体, 具有组织相容性好、结构与宿主骨相近、适于血管进入和细胞附着、可吸收替代融合。印卫锋等^[11]回顾了108例骨良性肿瘤进行同种异体骨复合浓缩的红骨髓治疗, 认为同种异体骨复合红骨髓来源相对丰富, 抗原性减弱, 能明显促进骨愈合和骨缺损的愈合; 赵家驹等^[12]对56例骨不连、骨缺损患者进行异体松质骨复合自体红骨髓移植治疗中认为应用钢板或外固定架进行骨折固定可以进行髓腔内外同时植骨, 更有利于骨折愈合。爬行替代学说和骨诱导学说从各自的角度说明自体骨髓能够促进异体骨的愈合, 为同种异体骨联合自体红骨髓移植提供了一定的理论依据^[13]。

本组实验采用大块同种异体骨联合自体的自体红骨髓移植, 采取类似脊柱的“蛋壳”技术, 掏空股骨头, 保留股骨头圆韧带及头的皮质骨, 尽量保留股骨头的1/3的血供, 异体骨制成“L”型, 两端插入, 周围植入混合自体骨髓的小骨块。植入的大块异体骨经6个月至2年与自体骨表面逐渐整合、血管化, 骨块的骨密度渐降至自体骨相同程度, 植骨层与自体骨床间隙模糊和有骨小梁通过、移植骨与周围骨床骨密度趋向一致等骨整合骨血管化表现, 12例病例末次随访时未发生股骨头坏死的病例, 表明采取类似脊柱的“蛋壳”技术, 保留股骨头的血供的重要性。术后通过评估, 患者肢体功能总的

优良率为83.3%。与文献报道股骨上段肿瘤保技术后MSTS93评分一致^[14-15]。

同种异体骨联合自体骨髓移植的出现在充实了同种异体骨移植手术选择的同时,也改善了手术后的临床效果。但本组病例数较小,还需进一步大样本、多中心的验证及循证医学的证实。

4 参考文献

[1] Lan X, Yang ZM, Ge BF, et al. Culture of osteoblasts on bio-derived bones. Chin J Traumatol. 2005;8(2):86-90.

[2] Buckley SC, Stockley I, Hamer AJ, et al. Irradiated allograft bone for acetabular revision surgery. Results at a mean of five years. J Bone Joint Surg Br. 2005;87(3):310-313.

[3] Hassaballa M, Mehendale S, Poniatowski S, et al. Subsidence of the stem after impaction bone grafting for revision hip replacement using irradiated bone. J Bone Joint Surg Br. 2009;91(1):37-43.

[4] Boldt JG, Dilawari P, Agarwal S, et al. Revision total hip arthroplasty using impaction bone grafting with cemented nonpolished stems and charnley cups. J Arthroplasty. 2001; 16(8): 943-952.

[5] Pei GX, Lu HB. Beijing: Scientific and Technical Documentation Press. 2007. 裴国献,陆海波.同种异体骨移植[M].北京:科学技术文献出版社. 2007.

[6] Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop Relat Res. 1980;(153):106-120.

[7] Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. Clin Orthop Relat Res. 1993;(286):241-246.

[8] Ullmark G. Bigger size and defatting of bone chips will increase cup stability. Arch Orthop Trauma Surg. 2000;120(7-8):445-447.

[9] Donati D, Giacomini S, Gozzi E, et al. Proximal femur reconstruction by an allograft prosthesis composite. Clin Orthop Relat Res. 2002;(394):192-200.

[10] Ahlmann ER, Menendez LR, Kermani C, et al. Survivorship and clinical outcome of modular endoprosthetic reconstruction for neoplastic disease of the lower limb. J Bone Joint Surg Br. 2006; 88(6):790-795.

[11] Yin WF, Chen S, Li F, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(16):3149-3152. 印卫锋,陈苏,李峰,等.同种异体骨材料复合自体浓缩红骨髓移植治疗良性骨肿瘤和瘤样病变[J].中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(16):3149-3152.

[12] Zhao JJ, Li QZ, Cui JY, et al. Shiyong Guke Zazhi. 2005;11(2): 321-322. 赵家驹,李奇志,崔军阳,等.异体松质骨复合自体红骨髓移植材料的制备及临床应用[J].实用骨科杂志, 2005,11(2):321-322.

[13] Liu JQ, Liu B, Duan DC. Chuangshang Waike Zazhi. 2008;10(2): 186-188. 刘建强,刘波,段德臣.同种异体骨复合自体红骨髓移植研究进展[J].创伤外科杂志, 2008,10(2):186-188.

[14] Farid Y, Lin PP, Lewis VO, et al. Endoprosthetic and allograft-prosthetic composite reconstruction of the proximal femur for bone neoplasms. Clin Orthop Relat Res. 2006;442: 223-229.

[15] Menendez LR, Ahlmann ER, Kermani C, et al. Endoprosthetic reconstruction for neoplasms of the proximal femur. Clin Orthop Relat Res. 2006;450:46-51.

来自本文课题的更多信息--

作者贡献: 实验设计为第一、五作者,资料收集为第一、二、三、四、作者,临床效果评估由第一、三、四作者完成,第一作者成文,第五作者审校,第一作者对文章负责。

伦理批准: 患者及家属均签署知情同意书,实验经过三峡大学仁和医院伦理道德委员会批准。

本文创新性: 骨移植和骨髓移植都已经是比较成熟的技术,到目前为止,国内人工骨联合自体骨髓移植治疗股骨上段骨肿瘤骨缺损方面的临床研究尚未见报道。文章采取类似椎体的“蛋壳”技术,保留股骨头血供,同时随访时间较长,完善对骨缺损的科学治疗,具有一定的创新性。

本期专题: 肾移植与免疫②

5 亲属活体供肾移植后低剂量钙调蛋白酶抑制剂的应

徐东亮(南京医科大学第一附属医院泌尿外科肾移植中心,江苏省南京市 210029)

推荐理由: 文章探讨亲属活体供肾移植后低剂量钙调蛋白酶抑制剂的安全性和有效性。随访12个月,钙调蛋白酶抑制剂常规剂量组及低剂量组移植肾功能及急性排斥反应发生率差异均无显著性意义($P > 0.05$);低剂量组肝功能损害、钙调蛋白酶抑制剂肾毒性发生率显著低于常规剂量组($P < 0.05$)。说明亲属活体供肾移植后采用低剂量钙调蛋白酶抑制剂的免疫抑制方案安全、有效。

6 雷公藤多甙对大鼠肾移植慢性排斥移植肾组织病理学的影响

余鹏程(南方医科大学珠江医院器官移植中心,

广东省广州市 510282)

推荐理由: 文章结果显示,雷公藤多甙可减轻大鼠肾移植慢性排斥模型移植肾组织病理学损害,同时可下调转化生长因子 $\beta 1$ 的表达,为临床使用雷公藤多甙防治肾移植慢性排斥进一步提供了实验依据,具有一定的创新性和临床指导意义。

7 内皮微粒在肾移植急性排斥反应中的诊断作用

杨静(武警医学院免疫学教研室,天津市 300162)

推荐理由: 文章主要探讨肾移植急性排斥反应时循环内皮微粒的数量和表型的变化及与急性排斥反应之间的关系。结果表明,发生急性免疫排斥的大鼠血浆中内皮微粒数量和携带肾脏组织中细胞间黏附分子1的内皮微粒数量

明显升高,且和免疫排斥程度呈正相关。对无创性肾移植排斥反应的诊断监测具有一定的理论和实际意义。

8 移植肾穿刺病理组织中抗体介导的排斥反应

韩永(解放军第三〇九医院全军器官移植中心研究室,北京市 100091)

推荐理由: 文章着眼于移植肾活检对抗体介导排斥反应的研究,介绍了该中心在诊断和处理抗体介导排斥反应中的经验,结果证实,移植肾穿刺病理活检安全可靠,对患者及移植肾无不良影响,对于肾移植后移植肾功能不全的辅助诊断和治疗具有重要的指导意义。

详见: www.crter.org/html/2012_02_18/2_64027_2012_02_18_194150.html