

骨髓间充质干细胞治疗股骨头坏死的研究进展

黄思城(综述), 李宏宇(审校)

基金项目: 广西自然科学基金项目(编号:2014GXNSFAA118186)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院骨科

作者简介: 黄思城(1991-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 关节外科、创伤骨科疾病的诊治。E-mail: 394964941@qq.com

通讯作者: 李宏宇(1966-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 关节外科、创伤骨科疾病的诊治。E-mail: lihongyu36@sohu.com

[摘要] 股骨头坏死(osteonecrosis of femoral head, ONFH)是一种渐进性破坏髋关节功能的疾病, 早期股骨头坏死如得到有效治疗, 将减轻患者的痛苦, 提高患者的生活质量。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)在合适的微环境下对股骨头坏死局部有促进成骨和成血管作用, 缓解或防止股骨头坏死的进一步恶化。近年来, BMSCs在股骨头坏死治疗中已经取得了令人满意的疗效, 该文就当前骨科临床中使用BMSCs治疗股骨头坏死的各种方式进行综述, 以期为临床治疗股骨头坏死提供指导。

[关键词] 骨髓间充质干细胞; 股骨头坏死; 髋关节功能; 成骨作用; 成血管作用

[中图分类号] R 68 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)11-1110-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.11.29

Research progress in treatment of osteonecrosis of femoral head with bone marrow mesenchymal stem cells

HUANG Si-cheng, LI Hong-yu. Department of Orthopaedics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Osteonecrosis of femoral head(ONFH) is a progressive damage function of the hip disease. Early-stage treatment of ONFH will alleviate the patients' pain and improve their quality of life. Bone marrow mesenchymal stem cells(BMSCs) can promote osteogenesis and angiogenesis of blood vessels of local ONFH in a suitable microenvironment, relieve or prevent ONFH further deterioration. In recent years, BMSCs has achieved a satisfactory curative effect on the treatment of the femoral head necrosis. The research progress in the treatment of ONFH with BMSCs is reviewed in this paper to provide the guidance of BMSCs for clinical treatments.

[Key words] Bone marrow mesenchymal stem cells; Osteonecrosis of femoral head; Hip joint function; Osteogenesis; Angiogenesis

股骨头坏死是骨科常见疾病,是由众多原因造成的股骨头微循环损伤或血液中止^[1],进而引起骨细胞及骨髓成分死亡,然后进展为骨小梁、骨髓生理学作用失效及股骨头软骨下板丧失力学性能,最后表现为髋关节功能丧失。当前国内外临床治疗股骨头坏死有许多保髋手术方法,主要有髓芯减压、股骨头置换、带血管的腓骨移植及血管束植入等,但是这些治疗技术都存在无法避免的弊端,如股骨头置换术会破坏股骨头周围肌肉的血供;带血管束植入术后出现感染等并发症比较多。股骨头坏死除了晚期使用关节置换术以外,目前尚无满意的治疗方法,但

对于早期尚未达到手术指征的股骨头坏死或拒绝行股骨头置换术的患者来说,我们需要新的技术来治疗。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)具有非常好的自我增殖和多向分化潜能^[2],成为当前股骨头坏死保守治疗研究中的热门课题。

1 股骨头坏死的病因及机制

股骨头坏死的病因主要有创伤、应用激素和酗酒等,创伤性股骨头坏死是由于股骨头血管遭到直接破坏所致,而非创伤性股骨头坏死的发病机制十分复杂,存在多种论述,但病因最终都是造成血液循

环受损,成骨细胞、骨髓组织病理性死亡,BMSCs 的数量减少、生物学功能下降,从而 BMSCs 的分化能力也随之减弱。在病因作用下骨小梁的钙物质代谢功能丧失,并且被破骨细胞大量吸收,骨小梁易在受力时发生骨折。此时 BMSCs 分裂增生,残存的正常成骨细胞和来源于 BMSCs 分化的成骨细胞合成细胞外基质,重塑已经丧失功能的骨小梁。最终破骨细胞的活动与 BMSCs 向成骨细胞分化能力决定了骨的吸收速率与新生骨的有效重建速率,进而控制着股骨头坏死的病理发展过程^[3]。在股骨头坏死中使用 BMSCs 治疗,可提高向成骨细胞分化的能力,促进了骨和血管的生长。

2 骨髓间充质干细胞的生物学特性

BMSCs 具备多向分化和增殖的潜能,并且还具有可自身取材从而保证有充足的来源,体外培养和分离方法简单的特点,实验证明 BMSCs 具有很好的向成骨分化的能力,临床上充分利用这些特点可以给股骨头坏死的治疗带来很好的契机。BMSCs 的生物学特性:(1)复制、增殖性,BMSCs 是传代细胞。(2)多向分化性,BMSCs 具有强大的可塑性,若有合适的体内或体外环境,BMSCs 可分化为肌细胞、肝细胞及基质细胞^[4]。(3)表面抗原非专一性,目前 BMSCs 特异性表面标志国内外文献尚未有报道,所以还没有一个满意的作为鉴定的表面标志物。已有研究表明^[5],BMSCs 通常表达的细胞表面抗原有 CD90、CD106、CD120a,但是不会表达 CD14、CD34、CD45 等表面抗原,因此经常会使用 BMSCs 可以表达或不会表达某些细胞表面抗原的特性来筛选出 BMSCs。(4)可移植性,BMSCs 具有长期自我更新和多向分化的潜能,BMSCs 移植的过程就是通过自身采集 BMSCs,然后经过培养、纯化,再植入体内。有研究表明,BMSCs 移植可以治疗系统性红斑狼疮等疾病^[6]。(5)贴壁性,在体外培养收集细胞时,造血干细胞不易贴壁,这样就可以把贴壁培养的 BMSCs 分离出来^[7]。

3 骨髓间充质干细胞在治疗股骨头坏死中的临床应用

3.1 髓芯减压术联合骨髓间充质干细胞移植

髓芯减压联合 BMSCs 移植术治疗股骨头坏死是一种并发症少、安全程度高且疗效较显著的方法,因此,最近几年骨科研究人员常将其作为研究重点。对于这种治疗方法,首先它可以改变骨内高压-组织水肿-骨内高压的恶性循环状态,从而使股骨头得到减压,促进血液循环,进而修复硬化带^[8]。其次,BMSCs

的提供增加了局部的祖细胞,后者分化的成骨细胞可以促进股骨头成骨作用,加速新生骨的重建与爬行替代。Gangji 等^[9]对 I、II 期 19 例 24 髋股骨头坏死患者分别行单纯髓芯减压和髓芯减压加 BMSCs 移植,术后发现单纯髓芯减压组疗效明显比骨髓移植组差,说明 BMSCs 对治疗早期股骨头坏死有一定的效果。Hernigou 等^[10]应用髓芯减压联合自体骨髓移植治疗股骨头坏死 116 例 189 髋,术后平均随访 7 年,在塌陷前期(I~II 期)进行治疗的 145 髋,无需第 2 次手术行关节置换的高达 136 髋,而在塌陷后期(III~IV 期)治疗的 44 髋中,无需第 2 次手术行关节置换的仅有 19 髋,相比之下,前者仅 9 髋需要第 2 次手术行髋关节置换,较后者 25 髋需要再次手术行髋关节置换的数量少很多,因此认为髓芯减压联合自体骨髓移植这种方法能够较好地改善早期股骨头坏死患者的关节功能。刘建忠等^[11]回顾性分析髓芯减压联合自体 BMSCs 移植治疗早期股骨头坏死的疗效,然后与单纯骨髓减压组作比较,术后随访时间平均为 14 个月,结果表明临床 Harris 评分前者明显优于后者,并且认为前者是治疗 ARCO I~II 期股骨头坏死效果显著、安全性高的方法。在骨科临床中,这种治疗方法在治疗塌陷前期(I~II 期)股骨头坏死上取得了良好的治疗效果,但这种方法同样存在不足之处:(1)对于一个塌陷后期(III~IV 期)患者来讲,此治疗方法治疗效果不太令人满意,有待进一步研究和探讨。(2)在减压区骨皮质外可能会因渗血而引起血肿,后者会影响伤口的愈合,延长治疗时间。

3.2 骨髓间充质干细胞的介入治疗

介入治疗就是通过某种方法使 BMSCs 沉积于股骨头滋养动脉,发挥其合成骨胶原及骨蛋白纤维,将钙吸收到纤维的空隙中进行沉积结晶,形成成型的骨组织的作用,同时发挥其较强的成血管作用,改善股骨头血液供应的一种方式。而这种方法经常是将 BMSCs 联合溶栓剂、扩血管药物及骨生长药物直接作用于旋股内侧动脉、旋股外侧动脉及髂内动脉内,充分发挥其修复作用。Zhao 等^[12]研究发现,BMSCs 治疗组与骨髓减压组相比,前者显著提高了髋关节 Harris 评分,同时股骨头坏死区显著减少。史跃等^[13]对在数字减影血管造影引导下,研究组 32 例采用动脉溶栓后自体 BMSCs 动脉灌注联合局部穿刺注射介入治疗股骨头缺血性坏死,而对照组 34 例股骨头缺血坏死患者,单纯采用动脉溶栓介入治疗进行比较,结果发现治疗后研究组患者的髋关节活动改善程度明显

较对照组患者好,并认为前者治疗股骨头缺血性坏死可以达到修复股骨头坏死组织、减轻患者疼痛的疗效。BMSCs 的介入治疗是创伤小且效果显著的方法,为治疗股骨头坏死提供了新的良好途径。

3.3 基因转染骨髓间充质干细胞移植 近几年来,研究人员尝试将转染了目标基因的 BMSCs 与各种不一样载体材料结合在一起后植入股骨头坏死区来治疗股骨头坏死,为治疗股骨头坏死开辟了新的思路。石正松等^[14]认为,基因转染 BMSCs 移植可以促进坏死股骨头修复,改善股骨头软骨和骨小梁的力学性能。崔大平等^[15]认为 VEGH-165 联合骨形态发生蛋白 2 基因转染促进 BMSCs 成骨作用,增加了骨细胞的数量,提高了股骨头坏死的修复能力。基因转染 BMSCs 移植亦存在困扰临床骨科医师的难题,那就是其在体内是否会发生基因突变或导致肿瘤,或者畸胎瘤,虽然至今文献未见报道,但也必须建立可靠的技术方法和评价体系。

3.4 骨髓间充质干细胞的组织工程技术治疗股骨头坏死 组织工程学是采用生命科学和工程学原理与方法,去研究哺乳动物的正常和病态组织,以发现其深层的结构-功能关系,从而达到修复甚至重建组织器官结构的目的,保持或提高组织器官功能的一门学科^[16]。组织工程必须含有三个基本要素,可概括为种子细胞、信号因子及支架材料^[17,18]。种子细胞是可以来源于机体组织和人工培养的细胞的,这些细胞对于构成新的组织来说是必不可少的成份^[19],理想的种子细胞必须具有以下几个特性:(1)容易取材;(2)有较强的自我更新、增殖能力;(3)在治疗中,保持有向成骨分化的能力;(4)无免疫原性。信号因子是可以介导细胞内生物化学变化及效应方向,进而调节靶细胞生命活性的物质。支架材料是能植入生物体内,提供股骨头良好力学稳定性,并且为细胞黏附、增值提供基质的一种材料。多孔磷酸三钙是一种令人满意的支架材料,实验表明,这种材料具有很好的组织相容性和生物降解性,它类似自体骨框架,可以供成骨细胞贴附、生长、增殖,而它的 Ca 与人体骨组织相似,且 $\text{Ca/P} < 1.6$,可以在生物体内逐步降解,并且陶瓷烧结形成的多孔结构有利于长入材料深部的血管彼此相通,保证深部组织的营养^[20],为新骨的正常生长提供良好的条件。BMSCs 的组织工程技术不会出现坏死修复新生成的组织由于太薄弱而易被破坏的问题,从而减少了整个股骨头修复时间,有利于患者提早进行髋关节功能锻炼,减少住院时间及治疗费用。但是这项技术还处于研

究开发阶段,尚有许多问题需要解决,如怎样减少支架材料植入人体后发生损伤组织的反应,支架材料费用较贵,普通患者难以接受等,仍需继续研究。

4 结语

虽然目前研究人员对股骨头坏死和 BMSCs 的研究还不够深入,但是随着我们对股骨头坏死病因与机制的研究,加上临床上对股骨头坏死治疗数量的增加,相信 BMSCs 将会成为治疗股骨头坏死的有效治疗方法。与此同时,分子生物学和细胞生物学的快速发展将会加速 BMSCs 治疗股骨头坏死的进程,增加 BMSCs 治疗股骨头坏死的应用范围。在骨科临床中,BMSCs 治疗股骨头坏死取得了一定的疗效,但依然存在许多问题与不足,需进一步研究。如:(1)不同来源的 BMSCs 分化潜能是否一样,经过多代培养后增值、分化的潜力是否还一样。(2)在临床治疗股骨头坏死中如何选择自体与异体 BMSCs。(3)在股骨头坏死过程中,BMSCs 的活性和生存能力都有所降低^[21]。(4)BMSCs 在体外培养时易被污染。

参考文献

- 1 Motomura G, Ymamoto T, Yamaguchi R, et al. Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head[J]. J Bone Joint Surg Br, 2011, 93(2): 184 - 187.
- 2 Ratajczak MZ, Jadczyk T, Pedziwiatr D, et al. New advances in stem cell research: practical implications for regenerative medicine[J]. Pol Arch Med Wewn, 2014, 124(7-8): 417 - 426.
- 3 Wang C, Wang X, Xu XL, et al. Bone microstructure and regional distribution of osteoblast and osteoclast activity in the osteonecrotic femoral head[J]. Plos One, 2014, 9(5): e96361.
- 4 Abudusaimi A, Aihemaitijiang Y, Wang YH, et al. Adipose-derived stem cells enhance bone regeneration in vascular necrosis of the femoral head in the rabbit[J]. J Int Med Res, 2011, 39(5): 1852 - 1860.
- 5 Wagner W, Wein F, Seekinger A, et al. Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood[J]. Exp Hematol, 2005, 33(11): 1402 - 1416.
- 6 王治国, 刘学明, 佟胜全, 等. 骨髓间充质干细胞移植治疗系统性红斑狼疮[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(10): 1461 - 1467.
- 7 Bianco P, Robey PG, Saggio I, et al. "Mesenchymal" stem cells in human bone marrow (skeletal stem cells): a critical discussion of their nature, identity and significance in incurable skeletal disease[J]. Hum Gene Ther, 2010, 21(9): 1057 - 1066.
- 8 Gupta AK, Frank RM, Harris JD, et al. Arthroscopic-assisted cored decompression for osteonecrosis of the femoral head[J]. Arthrosc Tech, 2014, 3(1): e7 - e11.
- 9 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

[J]. Bone, 2011,49(5):1005-1009.

10 Hernigou P,Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting[J]. Clin Orthop Relat Res,2002,(405):14-23.

11 刘建忠,刘世清. 髓芯减压联合骨髓间充质干细胞与单纯髓芯减压术治疗非创伤性早期股骨头坏死的比较研究[J]. 中华高血压杂志,2015,23(1):172-173.

12 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.

13 史跃,尹问洲,陈启忠,等. 自体骨髓间充质干细胞动脉灌注联合局部注射治疗股骨头坏死[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(6):1065-1069.

14 石正松,李强,宁寅宽,等. hBMP-2 基因转染兔骨髓间充质干细胞体内移植后 hBMP-2 的活性检测[J]. 中华骨质疏松杂志,2015,21(11):1333-1337.

15 崔大平,赵德伟. 血管内皮细胞生长因子/骨形态发生蛋白 2 联合修饰骨髓间充质干细胞修复股骨头坏死[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(1):37-40.

16 Ghanaati S,Booms P,Orlowska A,et al. Advanced platelet rich Fibrin(A-PRF)-a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells[J]. J Oral Implantol,2014,40(6):679-689.

17 Gentill C,Torre M,Cancedda R. Tissue engineering approaches in skeletal pediatric disorders[J]. Eur J Pediatr Surg,2014,24(3):263-269.

18 Huri PY,Ozilgen BA,Hutton DL,et al. Scaffold pore size modulates in vitro osteogenesis of human adipose-derived stem/stromal cells [J]. Biomed Mater,2014,9(4):045003.

19 Krut M,De Bruijn J,Rouwema J,et al. Analysis of the dynamics of bone formation, effect of cell seeding density, and potential of allogeneic cells in cell-based bone tissue engineering in goats[J]. Tissue Eng Part A, 2008, 14(6):1081-1088.

20 García-García E, Hua J, Blunn GW. Osseointegration of acellular and cellularized osteoconductive scaffolds: Is tissue engineering using mesenchymal stem cells necessary for implant fixation? [J]. J Biomed Mater Res A,2015,103(3):1067-1076.

21 Wang T,Wang W,Yin ZS. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with thorough debridement, bone grafting and bone-marrow mononuclear cells implantation[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2014,24(2):197-202.

[收稿日期 2016-12-08][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

环氧合酶-2 的表达在放疗抵抗中的作用及其机制研究进展

刘珊, 赵丽(综述), 沈红梅(审校)

基金项目: 云南省卫生科技计划项目(编号:2014NS036,2017NS182); 云南省教育厅科学研究基金项目(编号:2016ZDX061)

作者单位: 650118 昆明, 云南省中西医结合临床肿瘤研究中心(昆明医科大学第三附属医院中西医结合科)
作者简介: 刘珊(1988-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 肿瘤放化疗抵抗机制的研究。E-mail: liushan0185@qq.com
通讯作者: 沈红梅(1968-), 女, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 肿瘤放化疗抵抗机制的研究。E-mail: lilyydfz@126.com

[摘要] 放射治疗是肿瘤综合治疗的重要手段,在其应用日趋广泛的同时,放疗抵抗问题也日趋凸显,放疗敏感性不高成为影响肿瘤患者放疗疗效的关键问题。环氧合酶-2 已被证实参与肿瘤的发生发展,近期研究证实其表达能导致放疗抵抗。该文将对环氧合酶-2 的表达在放疗抵抗的产生中的作用及其机制进行综述。

[关键词] 环氧合酶-2; 放射治疗; 抵抗; 肿瘤

[中图分类号] R 45 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)11-1113-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.11.30

The effects and mechanisms of the expression of cyclooxygenase-2 in the production of radiation resistance
LIU Shan, ZHAO Li, SHEN Hong-mei. Yunnan Provincial Integrated Chinese and Western Medicine Tumor Research Center(Department of Integrated Chinese and Western Medicine, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University), Kunming 650118, China