

· 经验交流 ·

# 骨形态发生蛋白复合物联合自体红骨髓移植治疗四肢良性骨肿瘤与瘤样病变

曾玮, 李刚, 刘智, 高春洪

(平湖市中医院骨伤科, 浙江 平湖 314200)

**关键词** 骨形态发生蛋白类; 骨髓移植; 骨肿瘤; 四肢

**DOI:** 10.3969/j.issn.1003-0034.2010.10.022

**Bone morphogenetic protein compounds combined with autologous red bone marrow graft for treatment of benign bone tumors and tumor-like lesions in limbs** ZEGN Wei, LI Gang, LIU Zhi, Gao Chun-hong. Department of Orthopaedics and Traumatology, the TCM Hospital of Pinghu, Pinghu 314200, Zhejiang, China

**KEYWORDS** Bone morphogenetic proteins; Bone marrow transplantation; Bone neoplasms; Extremities

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2010, 23(10): 788-789 www.zggszz.com

四肢良性骨肿瘤与瘤样病变的主要治疗方法是将肿瘤病灶清除后,用植骨材料填充骨缺损,并根据骨缺损的情况适当辅助内固定或外固定。如何选择植骨材料修复病理性骨缺损仍是手术治疗的难点,自 2000 年 3 月至 2008 年 6 月,采用骨形态发生蛋白复合物联合自体红骨髓移植治疗四肢良性骨肿瘤与瘤样病变骨缺损 32 例,报告如下。

## 1 临床资料

32 例经病理诊断为良性骨肿瘤与瘤样病变患者,其中男 19 例,女 13 例;年龄 13~52 岁,平均 27.3 岁。孤立性骨囊肿 10 例,骨纤维异样增殖症 9 例,骨样骨瘤 3 例,非骨化性纤维瘤 3 例,内生软骨瘤 2 例,骨嗜酸细胞性肉芽肿 2 例,骨巨细胞瘤 2 例,动脉瘤样骨囊肿 1 例。肿瘤发生部位:胫骨 13 例,股骨 10 例,肱骨 5 例,桡骨 3 例,尺骨 1 例。发生不全性病理性骨折 2 例,其中股骨远端 1 例,肱骨近端 1 例。囊腔范围:1.3 cm×2.0 cm×2.6 cm~9.7 cm×3.6 cm×4.1 cm。

## 2 治疗方法

**2.1 骨形态发生蛋白复合物** 金骨威:从猪骨中提取纯化的骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)与明胶基质载体的复合物,每克含 BMP 50 mg,由上海骁博科技发展有限公司提供[国食药监械(准)字 2003 第 3460108 号]。

**2.2 自体红骨髓的采集** 术中在严格无菌操作下,局部麻醉后用 16 号骨穿针,10 ml 注射器从患者两侧的髂前上棘或髂后上棘抽取红骨髓。具体采用分层穿刺法:骨穿刺针穿入骨皮质有突破感后,将骨穿针在同一平面每旋转 30°抽吸 1 次,每次抽取 2 ml,再钻深 2 cm,不同方向抽吸,每个位置共抽大约 8 ml。一般一侧髂棘穿孔 2~4 个,每孔相距 2 cm 以上。根据预计植骨量的多少每位患者抽取 20~60 ml。

**2.3 手术方法** 上肢采用臂丛麻醉,下肢采用腰麻联合硬膜外麻醉,根据肿瘤部位选择手术体位和切口,常规骨科手术入路,暴露肿瘤骨体,应用电锯或骨刀开窗(根据肿瘤大小沿骨长轴纵行开窗,弧长小于周径的 1/4)。开窗骨质弃用,彻底切

刮病灶区内肿瘤组织及硬化组织,直至正常组织界面。用电刀反复烧灼骨缺损腔壁,再用 95%乙醇浸泡腔壁 3 min,以灭活残留肿瘤组织,降低复发率。生理盐水反复冲洗后,准备植骨。根据骨缺损大小选择 6~18 g 粒状金骨威,浸入骨髓液,充分吸透凝固后密实填充于瘤腔内,填满压实后能缝合骨膜者予以缝合,不能缝合者将周围软组织覆盖,为防止成骨活性物质流失均不放置负压引流管。所有清除的病灶组织送病理检查,根据肿瘤大小及长骨稳定情况决定是否辅助钢板内固定,其中 2 例病理性骨折行钢板内固定术。

**2.4 术后处理** 术后常规应用广谱抗生素治疗 4~6 d,预防切口感染。上肢石膏托固定 4 周,下肢石膏托固定 6 周,固定期间加强肌肉收缩及邻近关节功能锻炼,石膏拆除后逐渐进行固定关节功能锻炼,必要时应用持续被动活动器(CPM)辅助关节屈伸功能锻炼。

## 3 结果

**3.1 疗效评价** 通过术后 1 周复查血常规、肝肾功能及观察切口局部反应,以评价术后免疫排斥反应、感染等并发症的发生。术后每月复查 X 线片,以观察骨质生长情况。骨性愈合判定标准<sup>[1]</sup>:局部无压痛、纵向叩痛及异常活动度;X 线片示骨缺损内骨痂融合成片并基本充满,骨髓腔部分再通;骨界限模糊或接近消失,去除外固定后可承受生理负重。

**3.2 结果** 32 例均获随访,时间 12~18 个月,平均 15.7 个月。术后 1 周复查血常规、肝肾功能均正常。切口均 I 期愈合,术后 2 例切口部出现淡黄色分泌物,局部皮温升高,细菌培养均为阴性,经口服小剂量激素与非甾体消炎镇痛药后症状消失;其余切口部无明显红肿及渗出,未发现切口周缘皮疹搔痒等过敏和免疫排斥反应。骨髓穿刺区均无慢性疼痛及血肿形成。随访中未发现后期骨质感染、病理性骨折及肿瘤复发。所有病例在 6~13 个月达到骨性愈合标准,平均 8.6 个月;移植骨与宿主骨界限消失多在 10 个月以后。典型病例见图 1。

## 4 讨论

**4.1 植骨材料的选择** 四肢良性骨肿瘤与瘤样病变肿瘤病灶清除术后所遗留的骨缺损必须应用植骨材料进行填充,否

通讯作者:曾玮 E-mail:lg13027230092@sina.com



图 1 女, 48 岁, 因“左膝关节酸痛不适半年”入院, 入院 X 线片及 CT 示: 左胫骨上端见高密度影, 未见骨皮质破坏 1a, 1b. 入院时 X 线片 1c. 入院时 CT 片 1d, 1e. 行“病灶清除加骨形态发生蛋白复合物联合自体红骨髓移植术”术后 X 线片示: 左胫骨上端病灶清除, 植骨术后改变, 植骨区密度均匀增高, 术后病理提示为“左胫骨上端骨纤维异样增殖症” 1f, 1g. 术后 1 年 X 线片示: 左胫骨上端未见明显异常, 移植骨与宿主骨界限消失

则将会引起病理骨折或影响骨质的愈合。植骨材料主要有自体骨、同种异体骨、异种骨和无机盐类材料等。

新鲜自体骨成骨效果最好, 目前仍是植骨的“金标准”<sup>[2]</sup>, 自体骨移植从骨愈合情况及免疫排斥反应方面来说都是最好的选择, 但存在供区骨量有限、慢性疼痛及髌膝部变形等并发症。新鲜的同种异体骨可传播疾病且引起强烈的免疫排斥反应, 现在一般被弃用。经过冷冻或干冻处理可降低异体骨的抗原性, 具有较好的组织生物学性能, 是目前自体骨的最佳替代物, 但同时也破坏其成骨能力, 愈合则主要靠骨传导作用和骨诱导作用, 表现为爬行替代。异种骨来源广泛, 取之方便, 可以避免自体骨移植供骨区的并发症, 缩短手术时间, 同时无同种异体骨移植携带病原体的潜在可能, 并且能与抗生素复合, 在不影响成骨的情况下, 减少了感染机会。异种骨移植主要障碍是免疫排斥反应, 经过物理化学处理, 使其抗原性降至最低, 同时也使其成骨诱导能力降至最低, 所以, 异种骨移植主要起传导作用, 骨缺损区可获得暂时的填充和支持作用。无机盐类材料具有来源丰富、使用方便、安全有效、无免疫排斥反应等优点, 并具有较好的生物力学性能起到支架作用, 但其只具有骨传导性, 而无骨诱导作用。

**4.2 骨形态发生蛋白复合物** BMP 是广泛存在于骨基质中的一种低分子糖蛋白多肽, 可以作用于间充质细胞或骨髓基质细胞转化为软骨和骨细胞, 具有诱导骨形成的生物学特征。已证实 BMP 具有高度同源性和低抗原性, 是一种高效的、扩散力很强的骨诱导物质。异种骨在消除抗原性的同时也削弱了其诱导成骨的能力, 因此有学者<sup>[3]</sup>提出了将异种骨与成骨活性物质相复合, 制成复合异种骨的方法, 来解决异种骨的抗原性和诱导活性之间的矛盾。骨形态发生蛋白复合物则具有骨传导与骨诱导双重作用, 骨诱导物质诱导靶细胞分化为骨细胞, 骨传导物为骨生长提供支架。

**4.3 自体红骨髓移植** 红骨髓中含的骨髓间充质干细胞, 具

有多种分化潜能, 经 BMP 诱导可增殖分化为功能活跃的成骨细胞, 另外, 骨髓基质中还含有多能干细胞, 可以在体内无诱导下骨化, 称为骨髓性干细胞, 它是骨髓基质中诱导成骨活性最强的干细胞, 尤其是在骨缺损的修复与重建过程中, 使骨髓促进骨生成的作用明显增强, 是骨愈合过程中骨化的重要细胞<sup>[4]</sup>。实验及临床均已证实自体红骨髓移植至骨缺损部位后有明显的成骨作用<sup>[5-6]</sup>, 但红骨髓塑形差, 无法完成大范围骨缺损修复的传导作用, 因而需要适当的支架作为载体。

本研究表明骨形态发生蛋白复合物联合自体红骨髓移植在修复骨缺损方面具有良好的效果, 此创新性临床运用的理论论据为前者疏松的网状结构为红骨髓细胞提供有效的载体, 且其富含的 BMP 可诱导红骨髓内的干细胞成骨。因此, BMP 复合有效的支撑载体, 加之自体红骨髓移植的成骨作用, 进一步加速骨缺损的愈合。

参考文献

- [1] 胡蕴玉. 现代骨科基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 103-104.
- [2] Laurencin C, Khan Y, El-Amin SF. Bone graft substitutes[J]. Expert Rev Med Devices, 2006, 3(1): 49-57.
- [3] 胡蕴玉, 陆裕朴, 刘玮, 等. 重组异体骨的实验研究和临床应用[J]. 中华外科杂志, 1993, 31(12): 709-713.
- [4] Owen ME. Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. In: Peel WA. Bone and Mineral Research[M]. Amsterdam: Elsevier, 1984: 1-25.
- [5] Shama S, Garg NK, Veliath AJ, et al. Percutaneous bone - marrow grafting of osteotomies and bony defects in rabbits[J]. Acta Orthop Scand, 1992, 63: 166.
- [6] 唐昭惠, 诸黎星, 徐士炳, 等. 自体红骨髓注射治疗骨不连术后局灶性骨缺损[J]. 中国骨伤, 2009, 22(7): 549-550.

(收稿日期: 2010-04-19 本文编辑: 连智华)