

The Application Evaluation of Enriched Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Combined with Artificial Bone for Spine Fusion

Yu Liao*, Yile Zeng*, Ming Yang, Xinrong Xie, Lijia Cheng#

Medical School, Chengdu University, Chengdu Sichuan
Email: #chenglijia@cdu.edu.cn

Received: Jul. 16th, 2017; accepted: Aug. 7th, 2017; published: Aug. 15th, 2017

Abstract

Through the integration of the existing high level paper, to evaluate the therapeutic effect of enriched bone marrow stem cell technology and biocomposites in spinal fusion, and to provide ideas and references for further study. The articles about enriched bone marrow stem cell technology and biocomposites in spinal fusion in the three databases of Pubmed, ScienceDerict, and CNKI have been retrieved, and the articles with the highest relevance have been selected to evaluate. Conclusion: The combination of bone marrow stem cell technology and biocomposites in spinal fusion is beneficial to osteosynthesis, and it is feasible and safe. It will provide some guidance for future research.

Keywords

Bone Marrow Stem Cells, Spinal Fusion, Calcium Phosphate, Hydroxyapatite

自体富集骨髓干细胞复合人工骨材料在脊柱融合中的应用评价

廖羽*, 曾怡乐*, 杨明, 谢欣蓉, 程丽佳#

成都大学医学院, 四川 成都
Email: #chenglijia@cdu.edu.cn

收稿日期: 2017年7月16日; 录用日期: 2017年8月7日; 发布日期: 2017年8月15日

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 廖羽, 曾怡乐, 杨明, 谢欣蓉, 程丽佳. 自体富集骨髓干细胞复合人工骨材料在脊柱融合中的应用评价[J]. 材料科学, 2017, 7(5): 536-541. DOI: 10.12677/ms.2017.75071

摘要

对现有高水平的论文进行整合, 评价富集骨髓干细胞技术结合生物复合材料在脊柱融合中的疗效, 为进一步的研究提供思路和参考。依次检索Pubmed、ScienceDerict、CNKI三个数据库中关于富集骨髓干细胞技术结合生物复合材料脊柱融合的文章, 选择相关度最高的文章进行评价。结论得出富集骨髓干细胞技术结合生物复合材料在脊柱融合中有利于成骨, 并且具有较好的可行性和安全性, 将为未来的研究提供一定意义上的指导。

关键词

骨髓干细胞, 脊柱融合术, 磷酸钙, 羟基磷灰石

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

因退变性脊柱疾病、脊柱不稳定、严重创伤、大块骨肿瘤切除、脊柱融合手术等出现的骨缺损在临床上十分常见, 该类缺损的发生不同程度地影响患者缺损部位的形态与功能, 对患者正常生活和社交造成极大的不便, 并产生较大的疾病负担。严重的骨缺损都需要进行大块的骨移植来修复缺损和促进愈合。脊柱融合术是一种常见的脊柱外科治疗方法, 在术中需要对患者进行植骨处理, 以维持脊柱的稳定性[1]。在过去的植骨中, 采用的多是自体骨, 但自体骨存在供骨有限, 术后供区疼痛等诸多缺点, 人工骨应运而生。然而, 单纯的人工骨进行脊柱融合效果不佳, 研制具有良好生物学活性并适合生物学强度的植骨替代材料是临床的热点, 大量骨科医生考虑加上自体富集的骨髓细胞[2]。

自体富集骨髓干细胞技术: 骨髓中干细胞含量较低, 利用密度梯度离心原理可快速富集, 且快速富集骨髓干细胞技术无须体外培养, 安全、快速, 可以使单位面积内骨髓干细胞浓度提高 8~10 倍, 大大提高骨髓成骨的有效成分, 有利于复合材料的成骨[3]。并且富集骨髓干细胞结合术中快速复合技术, 能制备出具有一定生物活性的骨修复材料, 可作为腰椎后外侧融合术中自体骨的植骨替代品。

本文旨在分析目前自体富集骨髓干细胞技术结合生物复合材料在脊柱融合中的疗效, 为进一步的研究提供思路和参考。

2. 资料和方法

2.1. 资料来源

依次检索 Pubmed (1990-2017)、Science Derict (1990-2017)、CNKI (1999-20017)三个数据库, 关键词为(脊柱融合, spinal fusion) and (骨髓细胞, bone marrow) and (人工骨, artificial bone or 磷酸钙, tricalcium phosphate)。所有文献经摘要阅读后下载全文。

2.2. 入选标准

为了获得所需要研究文献, 我们通过以下原则进行筛选: 1) 使用第一手原始资料进行研究的文献,

剔除所有综述与其他类文献；2) 研究集中在研究富集骨髓干细胞结合新型人工骨复合材料在脊柱融合上临床评价、并发症、影像学评价方面；3) 对同领域文献选择近期发表且相关度高的文献。

3. 文献分析

3.1. 基本情况

初检得到文献 457。阅读标题和摘要，排除与研究目的不符和重复性文章后，最终选择符合标准的文献 14 篇。可见近几年来有关富集骨髓干细胞技术结合新型生物复合材料脊柱融合的疗效越来越受到研究者的重视，在 14 篇中选出相关度最高的 10 篇进行概括，研究情况见表 1。

3.2. 临床学评价

通过设置对照实验，分别予以患者自体髂骨移植和自体骨髓富集的间质干细胞复合人工骨材料移植。治疗后进行 X 射线片或 CT 检查结果，利用 Lenke 字母分级法对患者进行脊柱融合分级评估，测量伤椎 Cobb 角；利用腰背疼痛疗效评分表(Low-BackOutcome Scale, LBOS)对患者的腰背疼痛情况进行评估等方法检测自体富集骨髓干细胞复合人工骨材料在脊柱融合中的临床疗效。术后随访观察，得出更科学的结论。研究情况见表 2。

3.3. 影像学评价

术后随访 6~12 个月后，患者采用 X 线平片观察，手术后前 2 周材料仍处于原位，但是随着时间

Table 1. The overall situation of the study

表 1. 纳入研究的总体情况

研究者	病例数	干预措施		结局指标	随访
		治疗组	对照组		
闫伟等[1]	64	自体骨髓间充质干细胞复合羟基磷灰石磷酸三钙	制备自体髂骨条	LBOS 评分、LBOS 评分优良率、脊柱融合 Lenke 分级、Cobb 角	12 个月
王永明等[2]	50	自体骨髓间充质干细胞复合双相磷酸钙陶瓷	自体髂骨	X 线、CT、脊柱融合 Lenke 分级、LBOS、Cobb 角	6 个月
王健等[3]	48	骨髓细胞 + HA/TCP	自体髂骨	X 线、CT、脊柱融合 Lenke 分级、LBOS、Cobb 角	12 个月
张蒲[4]	56	骨髓细胞 + β -TCP + 自体减压碎骨	自体髂骨 + 自体减压碎骨	X 线、CT、Oswestr 功能评分	(26.3 \pm 7.5)个月
陈海峰等[5]	25	骨髓细胞 + HA/TCP	无	X 线、CT、脊柱融合 Lenke 分级	6-12 个月
张蒲等[6]	29	骨髓细胞 + β -TCP + 自体骨	无	X 线、CT	6-14 个月
YaokaiGan [7]	41	MSC + β -TCP	无	X 线、CT	36.5 个月
Nancy E.Epstein [8]	60	骨髓 + β -TCP/autograft	无	X 线、CT、Odom's Criteria、SF-36	2 年
MartinThaler [9]	34	PLIF-cage with β -TCP + 骨髓	无	X 线、CT、ODI、VAS	1 年
W.Blake Rodgers [10]	50	骨髓细胞 + HA/TCP	无	CT、ODI、SF-36	12 个月

Table 2. The clinical evaluation of enriched bone marrow mesenchymal stem cells combined with artificial bone for spine fusion
表 2. 自体富集骨髓干细胞复合人工骨材料在脊柱融合中的临床学评价

研究者	主要并发症			对照	研究评价
	慢性疼痛	血肿	感染		
闫伟等[1]	-	-	-	有	观察组与对照组的实验数据进行统计学对比得出结论进行分析, 其结论科学具有较强说服力, 术后随访无任何不良反应。骨髓干细胞是一种安全可快速富集的技术, 但需要掌握一定的适应症, 有效为临床应用组织工程技术治疗骨缺损提供了一定的参考。
王永明等[2]	-	-	-	无	MSCs 复合材料快速生长成形, 具有良好的生物相容性、成骨效果显著。所有病例均无感染供区疼痛等并发症, 临床疗效显著。
王健等[3]	一周后消失	-	-	有	安全、可靠、简便、成骨效果显著, 且所有病例均无感染和内固定松动断裂等并发症。术后随访观察, 得出的结果比较科学, 但未涉及并发症的发生率和恢复情况。
张蒲[4]	三个月后仍有	轻微	-	有	有效提高骨髓 MSCs 浓度且安全、快速。重点探索术后疗效, 病例较多具有普遍性。
陈海峰等[5]	-	-	-	无	可在术后一期, 用于椎体后路融合, 材料成骨效果好, 安全性高, 并发症少。论证了材料适应范围广、副作用少, 但未设置对照组, 缺乏科学性。
张蒲等[6]	-	-	-	无	快速、安全, 有利于成骨。有较长的随访时间, 但对并发症描述较模糊。
YaokaiGan [7]	轻微	轻微	-	无	具有良好的生物相容性、可行性、安全性。重点在术后电镜下观察, 直观明显, 但未涉及并发症发生率、愈合周期等情况。
Nancy E.Epstein [8]	?	?	?	无	其成功率和自动移植 TCP 成功率相似。重点是病患后期情况分析, 并未涉及并发症、感染等具体情况。
MartinThaler [9]	轻微	-	-	无	术后取得了良好的临床效果。重点在术后观察, 并做了长期随访。
W.Blake Rodgers [10]	轻微	轻微	-	无	与其他治疗相比安全有效, 研究范围较广。但后期发生疼痛、血肿的可能性较大。

注: “?”表示文献未说明; “-”表示没有此症状。

的推移, 材料的边缘才变得光滑, 复合材料中间出现了点状低密度区。大部分人体内复合材料随着时间的推移, 慢慢的材料密度变低, 体积缩小, 逐渐在体内被降解, 最终可以形成新生的骨组织, 在脊柱融合区域可以看到明显的矿化骨块的形成。在影像学检查中, 明确了新型人工骨复合材料有良好的生物相容性和体内降解性等优点, 通过富集干细胞结合术中快速复合技术, 制备出具有一定生物活性的骨修复材料, 可以作为脊柱融合中的植骨替代品。为了更加明确自体富集骨髓干细胞复合人工骨材料在脊柱融合中的疗效, 将通过收集文章的治愈的病例, 计算其阳性率。见表 3。

4. 讨论

4.1. 富集骨髓干细胞技术

快速富集骨髓干细胞技术无须体外培养, 可以实现对干细胞的快速提炼和浓缩, 达到微创且快速进行人工骨构建以及骨移植[11], 并且富集骨髓干细胞结合术中快速复合技术, 制备出了具有一定生物活性的骨修复材料, 可作为腰椎后外侧融合术中自体骨的植骨替代品。整个过程时间跨度恰好完成椎体后路内固定手术, 故可以直接应用于临床。方法可行, 但是, 临床对患者应用细胞富集技术的时候需要掌握一定的适应证, 年轻人多适用, 老年人不推荐。对于合并有恶性肿瘤和各种血液系统以及未妥善控制的感染性病灶等患者, 也不合适使用该技术[1]。尽可能选择那些具有良好细胞相容性和空间结构以及可降解等特点的支架材料, 以更好的为种子细胞附着和生长、繁殖等提供有利的条件[12] [13] [14]。

Table 3. The imaging evaluation of enriched bone marrow mesenchymal stem cells combined with artificial bone for spine fusion
表 3. 自体富集骨髓干细胞复合人工骨材料在脊柱融合中的应用研究的影像学评价

研究者	病例数	阳性病例	阳性率
闫伟等[1]	32	32	100%
王永明等[2]	25	25	100%
王健等[3]	48	36	75%
张蒲[4]	56	53	94.6%
陈海峰等[5]	25	21	84%
张蒲等[6]	29	28	96.6%
YaokaiGan [7]	41	37	90.2%
Nancy E.Epstein [8]	60	51	85%
MartinThaler [9]	34	26	76.4%
W.Blake Rodgers [10]	50	44	88%

4.2. 富集骨髓干细胞复合人工骨材料

4.2.1. 富集骨髓干细胞复合 HA-TCP 材料

HA-TCP 是一种应用十分广泛的可降解支架材料，化学成分和晶体结构与人工骨骼中的无机盐十分相似，并具有高度的生物相容性和一定的传导成骨能力。HA-TCP 能与骨形成很强的化学结合，在体液的作用下发生部分降解，游离出钙和磷，并被人体组织吸收、利用，生长出新的组织，从而产生骨传导作用；将其作为支架与经富集得到的骨髓间质干细胞进行复合，可以获得理想的组织工程人工骨[2]。以上说明了 HA-TCP 作为载体的优点。对比王健[3]研究，陈海峰等[5]更加证明了 HA-TCP 对骨髓间质干细胞的增殖无抑制，不影响其成骨作用，可作为细胞的载体支架应用，是一种简便有效的植骨替代材料。

4.2.2. 富集骨髓干细胞快速复合多孔 β -TCP

研究得出该材料是具有较好降解性的多孔生物陶瓷材料，具有良好的生物相容性和适当机械强度，可在体内降解吸收。多孔 β -TCP 有利于骨髓基质干细胞的长入、增殖。利用自体富集骨髓干细胞技术复合多孔 β -TCP，可以将骨传导作用与自身成骨作用相结合进行脊柱融合，有利于成骨，促进骨修复和再生，并且具有较好的可行性和安全性。多孔 β -TCP 具有较好的孔隙率和交通孔径，有利于骨细胞的生长和血管的长入。通过负压、孵育 2 h，骨髓间充质干细胞可进入多孔材料内部，粘附在材料内壁，可以防止细胞流失，为细胞的生长分化提供了良好的环境[7]。

4.3. 总结

综上，自体富集骨髓干细胞技术复合人工骨材料应用于脊柱融合获得了与自体髂骨移植同等乃至更好的效果，避免了从患者自身取骨，减少了供骨区受损，且不受供骨形状、来源及数量的限制，有效提高患者的生活质量，为临床应用组织工程技术治疗骨缺损提供一定的参考。

虽然自体富集骨髓干细胞技术复合人工骨材料在脊柱融合术中具有成骨效果显著有效、及时、微创和广泛性等临床使用价值，但是富集骨髓干细胞技术有一定的适应症，且受到骨髓细胞要多等条件的限制，因此在对增加该技术的普适性方面还需进一步的研究。

基金项目

本文由国家自然科学基金(51402027)，四川省大学生创新创业训练计划项目(201711079010, 201711079044,

201711079066, 201711079076)和成都大学大学生创新创业训练计划项目(CDU-CX-2017312, CDU-CX-2017313, CDU-CX-2017314, CDU-CX-017315, CDU-CX-017316, CDU-CX-2017319, CDU-CX-2017327)资助。

参考文献 (References)

- [1] 闫伟, 杨莉, 凌梅, 等. 自体骨髓富集间质干细胞与羟基磷灰石磷酸三钙材料复合在脊柱融合中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(8): 1075-1080.
- [2] 王永明, 王峰, 邵婷, 等. MSCs 复合双相磷酸钙陶瓷促进腰椎骨折患者脊柱融合[J]. 现代生物医学进展, 2015, 33(15): 6484-6582.
- [3] 王健, 邱勇, 夏春林, 等. 富集自体骨髓间质干细胞复合羟基磷灰石/磷酸三钙植骨材料在脊柱融合中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007(11): 5536-5539.
- [4] 张蒲, 干耀恺, 唐坚, 等. 干细胞技术结合新型可降解材料进行腰椎融合的临床研究[J]. 中外骨科杂志, 2008 46(7), 493-496.
- [5] 陈海峰, 王健. 富集骨髓干细胞复合人工骨在椎体后路融合中的临床应用[J]. 临床骨科杂志, 2009, 12(3): 259-261.
- [6] 张蒲, 干耀恺, 唐坚, 等. 富集骨髓干细胞结合 β 磷酸三钙在脊柱融合的临床应用[J]. 临床骨科杂志, 2006, 9(1): 1-3.
- [7] Gan, Y., Dai, K., Zhang, P., *et al.* (2008) The Clinical Use of Enriched Bone Marrow Stem Cells Combined with Porous Beta-Tricalcium Phosphate in Posterior Spinal Fusion. *Biomaterials*, **29**, 3973-3982.
- [8] Nancy, E. and Epstein, M.D. (2008) An Analysis of Non-Instrumented Posterolateral Lumbar Fusions Performed in Predominantly Geriatric Patients Using Lamina Autograft and Beta Tricalcium Phosphate. *The Spine Journal*, **29**, 3973-3982.
- [9] Thaler, M., Lechner, R., Gstottner, M., *et al.* (2013) The Use of Beta-Tricalcium Phosphate and Bone Marrow Aspirates as a Bone Graft Substitute in Posterior Lumbar Interbody Fusion. *European Spine Journal*, **22**, 1173-1182. <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2541-3>
- [10] Rodgers, W.B., Gerber, E.J., *et al.* (2012) Clinical and Radiographic Outcomes of Extreme Lateral Approach to Interbody Fusion with β -Tricalcium Phosphate and Hydroxyapatite Composite for Lumbar Degenerative Conditions. *The International Journal of Spine Surgery*, **6**, 24-28.
- [11] Gottfried, O.N. and Dailey, A.T. (2008) Mesenchymal Stem Cell and Gene Therapies for Spinal Fusion. *Neurosurgery*, **63**, 380-391. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000324990.04818.13>
- [12] 干耀恺, 戴尅戎, 张蒲, 等. 应用富集骨髓干细胞技术治疗骨缺损[J]. 中华骨科杂志, 2006, 26(11): 721-727.
- [13] 许卫兵, 贾连顺, 卢建熙, 等. 兔骨髓基质干细胞体外培养复合 β -磷酸三钙进行胸椎后侧融合实验研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2005, 13(22): 1736-1738.
- [14] Zhang, Y.Q., He, L.M., Xing, B., *et al.* (2012) Neurotrophin-3 Gene-Modified Schwann Cells Promote TrkC Genemodified Mesenchymal Stem Cells to Differentiate into Neuron-Like Cells in Poly(lactic-acid-co-glycolic Acid) Multiple-Channel Conduit. *Cells Tissues Organs*, **195**, 313-322. <https://doi.org/10.1159/000327724>

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：ms@hanspub.org