

· 个案报告 ·

膜诱导结合自体干细胞移植治疗儿童股骨骨缺损 1 例[△]

甘文奕¹, 谢肇², 余国荣¹, 陈均源¹, 张还添¹, 王圣淳¹, 查振刚^{1*}

(1. 暨南大学附属第一医院, 广东广州 510630; 2. 陆军军医大学西南医院, 重庆 400038)

关键词: 感染, 间充质干细胞, 膜诱导技术

中图分类号: R318 文献标志码: C 文章编号: 1005-8478 (2022) 06-0574-03

股骨干骨折是常见的骨折类型, 其中由于高能量损伤导致的股骨开放性粉碎性骨折往往由于并发广泛的软组织损伤、骨膜剥脱、骨暴露、骨丢失及创口污染严重而导致临床治疗难度大、周期长、效果差^[1]。骨移植和骨搬运是解决长骨干大范围骨缺损的常用手段^[4, 6], 但应用于儿童开放骨折骨缺损时治疗方案的选择需要考虑到治疗周期长短、骨骼生长发育和骨量等综合因素。本科收治 1 例“创伤性股骨干开放粉碎性骨折并发慢性骨髓炎”的小儿患者。运用膜诱导技术结合自体骨髓间充质干细胞移植治疗该复杂病例, 取得了理想的效果, 现报告如下。

1 病例资料

患儿, 男, 10 岁, 以“右股骨干骨折术后局部反复红肿 4 个月余”入院。患儿 6 个月前不慎从 12 m 高处坠落致右股骨中段开放性粉碎性骨折, 伤后 10 h 辗转至当地医院急诊行局部清创后右下肢牵引、全身消炎和抗感染治疗。术后持续发热至第 7 d, 右股骨局部肿胀消退, 发热稍缓解后行“右股骨干骨折外固定架+螺钉内固定术”, 术后恢复良好。4 个月前右大腿伤口局部出现红肿、隆起, 伴疼痛, 伤口无渗液、窦道, 无发热、畏寒, 患儿再次于当地医院就诊, 行局部穿刺化验, 细菌培养结果示“法式柠檬酸杆菌”阳性, 根据药敏结果选用敏感抗生素。患儿一般情况平稳, 但由于初次清创距离受伤时间较长, 多次局部清创及全身抗生素治疗效果反复, 右股骨干中段皮温间断升高, 遂至本院就诊。CT 显示患儿外固定架无移位, 螺钉较术后复查 X 线片有轻度移位,

局部已发生骨吸收。炎症指标轻度增高 (ESR: 37 mm/h, CRP: 1.15 ml/L)。根据患儿病史、体格检查及辅助检查结果, 初步诊断为“创伤性股骨干开放粉碎性骨折并发慢性骨髓炎”。

入院后排除手术禁忌后为患儿行“右股骨慢性骨髓炎病灶清除+清创+抗生素骨水泥占位器置入+钢板内固定术”。术中暴露股骨中段, 见大量坏死组织伴数块死骨形成, 螺钉游离, 骨缺损体积约 10 cm×2 cm×2 cm。抽取脓液并取部分坏死组织送细菌培养及药敏。取出所有死骨及螺钉, 清理坏死组织及脓液。术中见股骨内侧仍有骨皮质相连, 约为股骨干周径 1/4。刮匙刮除骨皮质内侧增生肉芽组织。取直型锁定钢板外加螺钉内固定后, 将混有万古霉素的骨水泥 (比例为 1:20) 均匀涂抹于股骨骨缺损处及钢板表面, 完整覆盖钢板及螺钉钉尾。术中病理示“中性粒细胞和单核样细胞增多”, 符合慢性骨髓炎病理特征。术后前 2 d 用“克林霉素磷酸酯 0.4 g BID”经验性抗感染治疗。术后第 3 d 术中送培养结果报有“法式柠檬酸杆菌”及“铜绿假单胞菌”阳性, 根据药敏结果及药剂科会诊意见后改用“美罗培南 0.4 g TID”。待炎症指标下降, 切口无红肿、渗液时予以办理出院, 期间嘱患儿加强膝关节踝泵锻炼及股四头肌力量锻炼, 禁止右下肢负重。

患儿于术后 2 个月返院, 评估无手术禁忌后为其行二期“右侧股骨骨髓炎骨水泥清除、同种异体骨植骨、双侧髂骨骨髓穿刺抽取术”。术中敲除骨水泥, 取 16 号骨髓穿刺针于双侧髂前上棘穿刺, 抽取骨髓共 48 ml。用咬骨钳将同种异体骨块修整为碎块, 并放入骨生长负压富集器 (型号: FWS-WJ-002A)

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.06.21

△基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81672224)

作者简介: 甘文奕, 博士研究生, 研究方向: 关节运动损伤和修复, (电话) 13076855735, (电子信箱) 494414224@qq.com

* 通信作者: 查振刚, (电话) 13392692188, (电子信箱) zhgzg@vip.163.com

中，分次将骨髓注入富集器内将其富集于同种异体碎块之中，最后将富集有骨髓间充质干细胞的同种异体碎块一一放入骨缺损处。

患儿术后1个月门诊复查X线片时骨缺损植骨处可见细纹理状骨生长，患儿可自行负重下地行走，为防止过度负重行走影响骨生长及增加跌倒风险，嘱托患儿监护人术后3个月内拄拐半负重行走。患儿术后4个月门诊随访可弃拐行走，无特殊不适；复查X线片缺损植骨处可见骨生长，骨缺损边界模糊。

2 讨论

本例为高能量损伤导致开放性粉碎性骨折，伴有广泛软组织损伤、骨膜剥脱、骨暴露、骨丢失及创口严重污染，为开放性骨折的Gustilo IIIB型^[2]。开放性骨折往往是在抗感染的前提下进行清创和修复。若在治疗过程中发生活动性感染可能会导致骨缺损处发生进一步骨溶解，造成断端骨不连、下肢短缩、急慢性骨髓炎、远期局部畸形愈合甚至截肢的风险^[3, 4]。

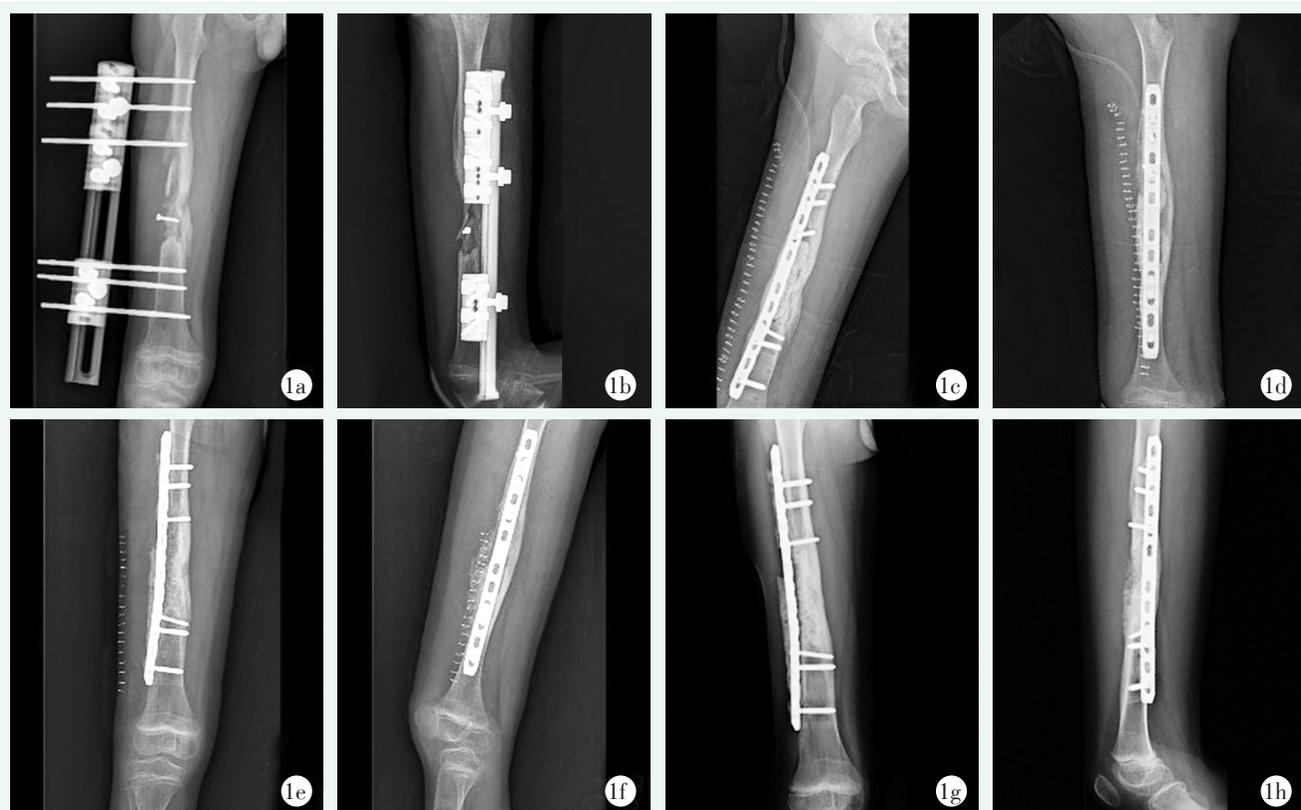


图1 本例患儿，男，10岁，创伤性股骨干开放粉碎性骨折并发慢性骨髓炎 1a, 1b: 外院行外固定架固定6个月后的正位和侧位X线片示外固定架无移位，螺钉处怀疑出现骨吸收 1c, 1d: 本院一期行“抗生素骨水泥占位术”后正位和侧位X线片示内固定位置良好，骨水泥填充于骨缺损处 1e, 1f: 本院二期行骨水泥清除，自体骨髓间充质干细胞富集同种异体骨植骨术后正位和侧位X线片示骨缺损处填充移植骨，无骨水泥残留 1g, 1h: 二期术后4个月时的正位和侧位X线片示缺损植骨处可见骨生长，骨缺损边界模糊

感染性骨不连的治疗除了面对控制感染和修复重建两大难题外，还需要避免过长的治疗周期或不恰当的治疗手段影响患儿肢体远期功能。一般治疗骨缺损的方式有两种，骨移植和骨搬运。前者包括自体骨移植、同种异体骨移植、异种骨移植等；后者则是以Ilizarov技术为代表的骨搬运^[5]。本例患儿在外院行外架固定抗感染治疗效果不佳后来本院，根据患儿病史、影像学检查及实验室检查结果，符合Cierny-Mader分型系统中IV型慢性骨髓炎的诊断^[6]。若一期行清创后骨移植修复缺损，难以保证在活动性感染

下取得良好的治疗效果。

Masquelet于2000年报告了在改良Belfast技术的基础上膜诱导技术治疗骨不连的临床效果，并将治疗技术命名为Masquelet技术，即一期通过彻底清创、抗生素骨水泥填充骨缺损控制感染，并诱导形成一层具有生物活性的膜；二期取出骨水泥，膜内植骨重建骨缺损^[7, 8]。一期诱导形成的功能性生物膜在骨水泥占位器置入6周时，膜厚度和新生血管密度基本达到峰值，8周后可观察到生物膜已出现一定程度的降解，因此二期手术最佳时机为一期手术后的6~8

周内^[9, 10]。但由于在二期膜内植骨时对自体骨源需求量大,认为儿童及老人作为自体骨源的缺乏者是该技术应用的相对禁忌人群^[11]。

骨髓间充质干细胞(BMSCs)具有高度多向分化功能,其高度分化潜能迁移至骨缺损部位被称为“干细胞归巢”,归巢后定向分化为成骨细胞,修复局部骨缺损^[12, 13]。

本例患儿在外院行股骨外固定架固定及抗感染治疗效果不佳,伤口局部反复红肿,术后6个月正侧位X线片观察到骨缺损处螺钉移位,判断局部骨生长不良并发不同程度的骨溶解。考虑到要彻底清创、清理死骨,控制感染为修复骨缺损提供良好的客观条件,因此决定采用Masquelet技术。患儿10岁,骨缺损体积过大,无论是取髂骨还是带血管腓骨,均无法确保在取骨处不发生局部远期并发症的前提下取得足够的有效移植骨量。为克服二期植骨量不足的问题,该病例通过髂骨抽取骨髓,并通过骨生长负压富集器将BMSCs富集于同种异体骨颗粒中。一期抗生素骨水泥占位控制感染,二期通过富集自体BMSCs的同种异体骨块代替自体骨修补骨缺损并行钢板内固定治疗,实现了在没有取自体骨的情况下完成开放性骨折的Gustilo IIIB型并发IV型慢性骨髓炎的治疗,可早期下地,避免治疗周期过长引起的下肢肌肉萎缩及活动功能下降。

Masquelet技术具有操作简单、并发症少、感染率低、术后愈合快、负重时间早等优点。目前该技术已熟练运用于成人四肢由于创伤或者骨肿瘤等造成的巨大骨缺损,并收获良好的临床效果。本例通过富集自体BMSCs的同种异体骨块以应对儿童作为该技术二期手术的相对禁忌人群这一缺陷,早期随访疗效满意。通过更长时间随访及更多病例的应用经验,有望为该技术在儿童骨髓炎中的应用提供更有说服力的证据。

参考文献

[1] 田京,李奇,童斌辉.股骨远端开放性骨折术后感染11例分析

[J].中国矫形外科杂志,1999,6(7):519.

- [2] Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures [J]. *J Trauma*, 1984, 24 (8): 742-746.
- [3] Messner J, Harwood P, Johnson L, et al. Lower limb paediatric trauma with bone and soft tissue loss: Ortho-plastic management and outcome in a major trauma centre [J]. *Injury*, 2020, 51 (7): 1576-1583.
- [4] Wang KK, Rademacher ES, Miller PE, et al. Management of Gustilo-anderson type II and III A open long bone fractures in children: which wounds require a second washout [J]. *J Pediatr Orthop*, 2020, 40 (6): 288-293.
- [5] Zhai J, Weng X, Zhang B, et al. Management of knee flexion contracture in haemophilia with the Ilizarov technique [J]. *Knee*, 2019, 26 (1): 201-206.
- [6] Testa G, Vescio A, Aloj DC, et al. Treatment of infected tibial non-unions with Ilizarov technique: a case series [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (5): 1-10.
- [7] Masquelet AC, Fitoussi F, Begue T, et al. Reconstruction of the long bones by the induced membrane and spongy autograft [J]. *Ann Chir Plast Esthet*, 2000, 45 (3): 346-353.
- [8] Wu H, Shen J, Yu X, et al. Two stage management of Cierny-Mader type IV chronic osteomyelitis of the long bones [J]. *Injury*, 2017, 48 (2): 511-518.
- [9] Henrich D, Seebach C, Nau C, et al. Establishment and characterization of the Masquelet induced membrane technique in a rat femur critical-sized defect model [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2016, 10 (10): E382-E396.
- [10] Liu H, Hu G, Shang P, et al. Histological characteristics of induced membranes in subcutaneous, intramuscular sites and bone defect [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2013, 99 (8): 959-964.
- [11] Klein C, Monet M, Barbier V, et al. The Masquelet technique: current concepts, animal models, and perspectives [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2020, 14 (9): 1349-1359.
- [12] Ye X, Zhang C. Effects of Hyperlipidemia and cardiovascular diseases on proliferation, differentiation and homing of mesenchymal stem cells [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2017, 12 (5): 377-387.
- [13] Zhao Y, Zhang H. Update on the mechanisms of homing of adipose tissue-derived stem cells [J]. *Cytotherapy*, 2016, 18 (7): 816-827.

(收稿:2020-11-26 修回:2021-01-06)

(本文编辑:闫承杰)