

简短报告

开放存取

自体微碎片化脂肪组织用于治疗弥漫性变性膝关节骨关节炎：3 年随访中的更新



A. Russo^{1,2*}, D. Screpes¹, SL Di Donato¹, S. Bonetti¹, G. Piovan¹ 和 C. Zorzi¹

摘要

背景：在进行手术之前，先采用保守疗法治疗膝关节退行性病变。但是，它们可能仅提供短期利益。已经报道了单独使用或与手术结合使用间充质干细胞（MSC）的令人鼓舞的初步结果。在众多来源中，由于脂肪组织的基质血管部分细胞具有抗炎和再生特性，脂肪组织引起了极大的兴趣。我们先前曾报道自体微碎片化脂肪组织作为佐剂用于 1 年时弥漫性软骨变性病变的手术治疗的安全性和可行性。在这里，我们介绍了在 3 年随访中评估的同一组患者的结果。微碎片化的脂肪组织是使用最小操作技术在封闭系统中获得的。通过记录任何不良事件的类型和发生率来评估手术的安全性。术前以及术后 12 个月和 36 个月采用 KOOS，IKDC 主观，Tegner Lysholm 膝关节和 VAS 疼痛量表确定临床结局。

调查结果：无不良事件，收获地点的脂肪营养不良病例或关节水平的非典型炎症反应的报道。在先前治疗的 30 例患者中，有 1 例丢失，在观察期间有 7 例接受了额外的治疗。平均而言，在 3 年期间未进行其他治疗的 22 例患者显示，在 1 年时观察到的结果得以保持。此外，在 Tegner Lysholm 膝关节，VAS，IKDC 主观和总 KOOS 的 1 年随访中，分别有 41%，55%，55% 和 64% 的患者得到改善。

结论：我们的研究结果表明，自体微碎脂肪组织注射是治疗中期弥漫性变性膝关节软骨病的一种创新且安全的方法。该过程简单，负担得起，微创且符合法规要求。

背景

软骨疾病的治疗因其内在的潜在治疗潜力而具有挑战性。生物力学和生物变化可能导致组织稳态的丧失，导致关节表面加速退化，最终导致终末期骨关节炎（OA）。

用于治疗膝关节退行性疾病的保守疗法，例如非药物疗法

在诉诸外科手术之前，先进行干预，全身药物治疗和关节内治疗；但是，它们可能仅提供短期利益。已经报道了单独使用或与手术结合使用间充质干细胞（MSC）的令人鼓舞的初步结果。在 MSC 的众多来源中，脂肪组织在软骨再生的背景下引起了极大的兴趣（Pak 等。2016；鲁兹和里希特 2014），由于其广泛的可用性，易于收获以及所谓的基质血管级分中的间充质细胞元素丰富（De Girolamo 等人。2016；卡普兰 2008；卡普兰和科雷亚 2011；卡普兰和丹尼斯 2006）。此外，来自脂肪组织的 MSC 的特征在于

*通讯：AcGangRooSuSo.Yao.It

¹Sacro Cuore 骨科-意大利内格拉的 Don Calabria 医院

²意大利贝加莫市 Via Mazzini 11, Viaitas Castelli 医院骨科



具抗炎和再生特性,使其成为用于再生医学目的的极佳工具 (De Girolamo 等。2016;卡普兰 2008;卡普兰和科雷亚 2011;卡普兰和丹尼斯 2006)。然而,制备自体 MSC 进行注射需要通过良好的生产实践设施进行离体培养,这使得该过程既费力又昂贵 (Ährlund-Richter 等。2009;Arcidiacono 等。2012;Sensebé 等。2010)。在最近几年中,已经开发了越来越多的脂肪组织衍生的细胞分离系统,从而使操作最少。我们先前曾报道自体微碎片化脂肪组织作为佐剂用于 1 年随访的弥漫性变性软骨病变的手术治疗的安全性和可行性 (Russo et al。2017)。在这里,我们介绍了在 3 年随访中评估的同一组患者的结果。

方法

原始研究已获得意大利维罗纳和罗维戈伦理委员会的批准 (协议编号 10,227,2016 年 3 月 1 日)。该研究机构已延期了研究方案的扩展,以便在 3 年内评估结果 (协议编号 14,505,2018 年 3 月 14 日),并从所有患者获得了知情同意书。

研究设计和人群,手术技术,术后康复方案,安全性和临床评估已在前面进行了描述 (Russo 等人。2017)。简而言之,对 30 例患有不同严重程度弥漫性变性软骨病变的患者进行了自体微碎脂肪治疗 2014 年 1 月 1 日至 31 至 12 月之间的纸巾 2014 年。在这 30 例患者中,有 24 例 (80%) 还接受了相关的手术 (ACL / LCL 重建,胫骨截骨术,半月板切除术),而只有 6 例 (20%) 接受了关节镜检查。对于 3 年的随访,所有患者均由同一临床医生重新联系并进行了临床评估。

发现

在用自体微碎脂肪组织治疗的 30 例患者中,有 8 例还进行了半月板手术,5 例行钢板切除术,3 例截骨术,2 例韧带手术,2 例微骨折和其他 4 例外科手术。其余六个人仅接受关节镜检查。尽管相关外科手术程序的异质性,所有患者均存在严重程度不同的软骨损伤 (Russo et al。2017)。

在 3 年的随访中,有 1 例患者丢失,并且有 7 例 (23%) 在观察期间接受了额外的治疗,因此

被认为是失败。详细地说,在 18 到 30 个月之间,一名患者注射了 3 次玻尿酸,其他 6 例多次注射了富含血小板的血浆。表中报告了该亚人群的背景数据 1。

所有 29 例患者在 3 年内均未见不良事件,收获部位的脂肪营养不良病例或关节水平的非典型炎症反应。

平均而言,在 3 年中没有其他治疗的 22 例患者 (表 2) 表明在 1 年时观察到的结果得以保持 (T36 与 T12, $p > 0.05$)。此外,在 Tegner Lysholm 膝关节, VAS, IKDC 主观和总 KOOS 的 1 年随访中,分别有 41%, 55%, 55%和 64%的患者得到改善。

与术前值相比,超过 50%的患者在所有考虑的评分中至少改善了 20 分,令人惊讶的是,55%的患者在 VAS 疼痛量表中改善了至少 30 分。结果总结在图 5 中报告。1。

讨论区

这项研究的主要发现是,自体微碎片化脂肪组织作为佐剂治疗弥漫性变性软骨损伤的有益效果在中期得以维持。此外,在 3 年内未观察到并发症,表明该手术的安全性。与术前相比,没有患者 (包括接受其他治疗的 7 名患者) 恶化。

尽管相关外科手术程序的异质性,所有患者均存在严重程度不同的软骨损伤,这可能是功能和疼痛受损的原因。

表 1 故障的背景数据 (n = 7)

年龄	
意思	36.3
标准偏差	7.3
类型软骨病	
FC	4 (57%)
P	2 (29%)
功率因数	6 (86%)
三室	2 (29%)
联合手术	
是	5 (71%)
没有	2 (29%)

FC 股骨 dy, TP 胫骨平台, PF of 股

表 2 人口背景数据 (n = 22)

年龄	
意思	44.7
标准偏差	11.4
性别	
M	14 (64%)
F	8 (36%)
体重指数	
意思	25.9
标准	3.3
运动	
专业人士	1(4%)
业余爱好者	9(41%)
偶然	5(23%)
不活跃	7(32%)
严重软骨病 (ICRS 分类)	
II	7 (32%)
III	6 (27%)
IV	9 (41%)
类型软骨病	
FC	17 (77%)
p	14 (64%)
功率因数	14 (64%)
三室	9 (41%)
联合手术	
是	18 (82%)
没有	4 (18%)

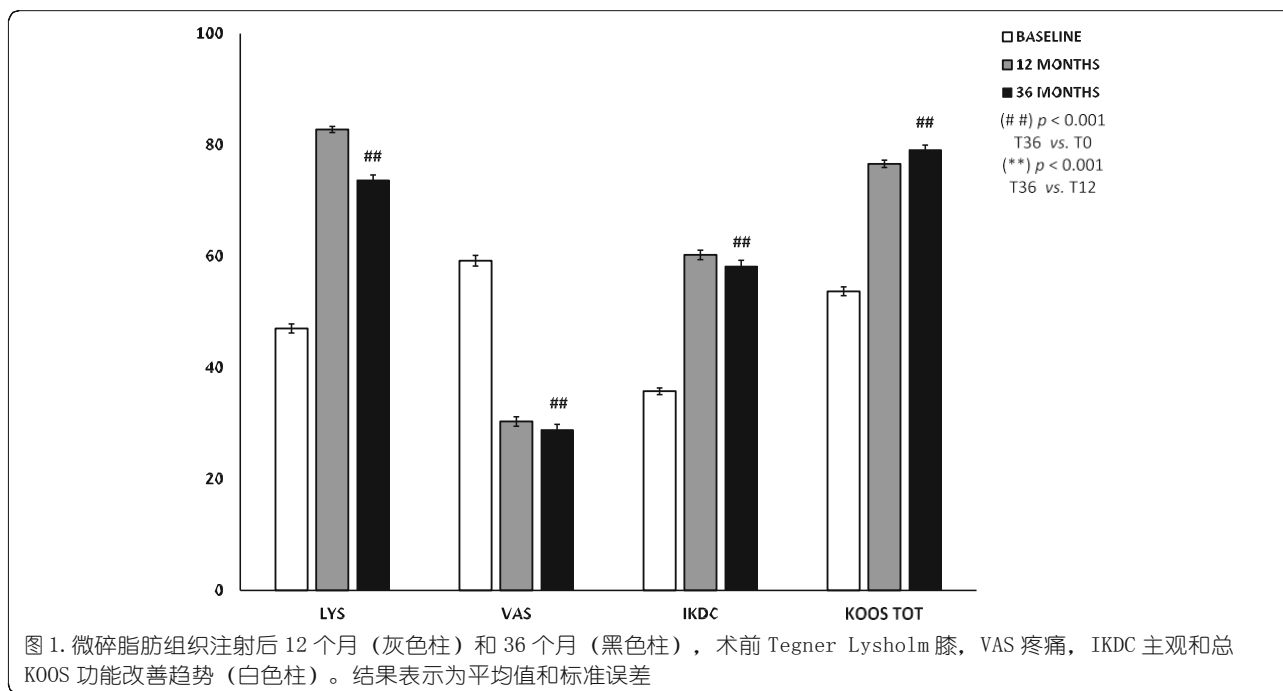
FC 股骨 dy, TP 胫骨平台, PF of 股

如文献报道, 由于其他原因接受膝关节手术的患者, 关节表面损伤, 特别是扩散时 (三腔室 OA), 与结果恶化呈正相关 (Bona-sia 等。2014;Rötterud 等。2012;Saithna 等。2014;Su 等。2018;Verdonk 等。2016)。公开的数据显示, 对于初始膝 OA 而言, 关节镜和软骨清创术的中长期临床结果有所下降 (Su 等。2018)。一些作者评估了经 5 年随访的关节镜或保守治疗对诊断为膝关节炎 (Kellgren-Lawrence 2 至 4 级) 的患者的有效性, 认为关节镜对减少或延迟关节置换没有益处, 并且可以缓解症状仅持续 2 年 (Su 等。2018)。对于韧带重建也有同样的报道, 其中软骨损害患者的短期和中期至长期获益较差。在一项对 ACL 损伤的全厚度软骨患者队列的研究中

病变 (ICRS III-IV 级), 作者表明, 在 2-5 年的随访中, 与无软骨病变的患者相比, ACL 损伤的全厚度软骨病变的患者在 ACL 重建后报告的结局更差且改善较小, 尽管无统计学意义 ACL 重建时两组之间存在差异。这意味着观察到的两组之间的差异一定是在随访期间发生的 (Rötterud 等。2012)。此外, 在中长期范围内, 弥漫性退行性膝关节软骨病患者的截骨手术结局恶化 (Bonasia 等。2014;Saithna 等。2014)。一项研究报告了一系列开放性股骨远端远端内翻截骨术治疗外翻外侧膝 OA 的结果, 该研究表明, 除其他因素外, 由于与感染和症状持续有关, 非人工整形相关手术的再次手术很常见 (Saithna 等。2014)。关于半月板切除术, 在最近发表的一篇论文中得出的结论是, 包括半月板切除术, 半月板缝合线和半月板置换在内的半月板治疗在无软骨损害的患者长期研究中已被证明具有有益的作用, 支持了半月板切除术增加患上半月板切除术风险的假说。软骨变性 (Verdonk 等。2016)。

根据上述公开的证据, 我们应该预期中期会出现结果恶化。值得注意的是, 相对于 1 年的随访评估, 结果保持不变, 所有评估参数均无显著差异。此外, 与一年前已经观察到的情况一致, 与只有一个隔室有病变的患者相比, 一个以上隔室中有病变的患者有更高且统计学上显著的改善 ($p < 0.01$)。这一发现支持了我们的假设, 即使用微碎脂肪组织作为弥散性退行性膝关节病理作为外科手术的辅助手段。的确, 在最后一次随访中维持稳定的结果可以推测微碎脂肪组织在进一步的软骨变性中起保护作用。

在 3 年期间接受其他生物疗法的 7 名患者年轻 (平均年龄 36.3 ± 7.3 对 44.7 ± 11.4), 运动活跃, 每 7 例中就有 6 例患有 pa 股软骨。一年后他们的病情并没有恶化, 但是由于他们的功能需求高, 并且存在 the 股软骨病, 这可能是一个额外的生物学治疗方法, 即使少数患者不允许, 这也是预后不良的因素。对于任何统计相关性。



结论

我们的研究表明，自体微碎脂肪组织注射是治疗中期弥漫性变性膝关节软骨病的一种创新且安全的方法。该过程简单，负担得起，微创且符合法规要求。尽管建议与单独的相关手术进行比较，但根据我们的临床经验和文献数据，我们当然建议使用微碎片化的脂肪组织作为存在软骨变性的手术方法的辅助剂。

缩略语

ASC: 脂肪来源的干细胞; FC: 股骨 dy; IKDC: 国际膝关节文献委员会; KOOS: 膝关节损伤和骨关节炎预后评分; MSC: 间充质干细胞; PF: Pat 股; TP: 胫骨平台; VAS: 视觉模拟量表

致谢

作者感谢 Laura de Girolamo 编辑本文的帮助。

资金

没有收到资金。

数据和资料的可用性

在此研究过程中生成或分析的所有数据均包含在此发表的文章中。

作者的贡献

AR 进行了外科手术，脂肪组织处理，数据收集并撰写了稿稿；DS 和 GP 支持 OR 中的程序并修订了稿件草稿；SLDD 和 SB 召回患者，收集并分析数据；CZ 修改了手稿并批准了最终文本。所有作者都阅读并批准了最终手稿。

道德规范的批准和同意参加

原始研究已获得意大利维罗纳和罗维戈伦理委员会的批准（协议编号 10, 227, 2016 年 3 月 1 日）。该研究机构已延期了研究方案的扩展，以评估 3 年后的结果（协议编号 14, 505, 2018 年 3 月 14 日）。本研究中提及的所有程序均根据道德标准和 1975 年的《赫尔辛基宣言》（于 2000 年修订）进行。

同意发表

获得所有患者的书面知情同意书，以发表本文。

利益争夺

作者宣称他们没有竞争利益。

发行人注意

对于已发布地图和机构隶属关系中的管辖权主张，Springer Nature 保持中立。

收到: 2018 年 9 月 28 日接受: 2018 年 12 月 4 日

Published online: 19 December 2018

参考文献

Åhrlund-Richter L, De Luca M, Marshak DR, Munsie M, Veiga A, Rao M (2009) 分离和生产适用于人类疗法的细胞: 未来的挑战。细胞干细胞 4 (1): 20-26

Arcidiacono JA, Blair JW, Benton KA (2012) 美国食品和药物管理局针对细胞疗法产品监管的国际合作。干细胞治疗 3 (5): 1

Bonasia DE, Dettoni F, Sito G, Blonna D, Marmotti A, Bruzzone M, Castoldi F, Rossi R (2014) 内侧开口楔形高位胫骨截骨术用于内翻内翻/膝内关节炎: 预后因素。美国运动医学杂志 42 (3): 690-698

Caplan AI (2008) 所有 MSC 都是周细胞吗? 细胞干细胞 3 (3): 229-230

Caplan AI, Correa D (2011) MSC: 伤害药房。细胞干细胞 9 (1): 11-15

Caplan AI, Dennis JE (2006) 间充质干细胞作为营养介质。J 细胞生物化学 98 (5): 1076-1084

De Girolamo L, Kon E, Filardo G, Marmotti A, Soler F, Peretti G, Vannini F, Madry H, Chubinskaya S (2016) 治疗早期 OA 的再生方法。膝盖外科运动创伤性关节炎 24 (6): 1826-1835

- Pak J, Lee JH, Kartolo WA, Lee SH (2016) 人体脂肪组织干细胞的软骨再生: 临床意义的现状。生物医学研究杂志 2016: 4702674
- Røtterud JH, MA Risberg, Engebretsen L, Årøen A (2012) 在 2-5 年的随访中, 局灶性全层软骨病变患者从 ACL 重建中受益较少。膝盖外科运动创伤性关节炎 20 (8) : 1533-1539
- Ruetze M, Richter W (2014) 用于骨关节修复的脂肪基质细胞: 营养功能与干细胞活性。专家 Rev Mol Med 16: e9
- Russo A, Condello V, Madonna V, Guerriero M, Zorzi C (2017) 自体微碎片化的脂肪组织, 用于治疗弥漫性变性膝关节骨关节炎。J EXP 畸形 4 (1) : 33
- Saithna A, Kundra R, Getgood A, Spalding T (2014 年), 针对外翻膝关节外侧室骨关节炎开放楔形远端股骨内翻截骨术。膝盖 21 (1) : 172-175
- Sensebél, Bourin P, Tarte K (2010) 良好的生产规范生产间充质干/基质细胞。嗡嗡声基因疗法 22 (1) : 19-26
- Su X, Li C, Liao W, Liu J, Zhang H, Li J, Li Z (2018) 关节镜和保守治疗膝骨关节炎的比较: 一项为期 5 年的回顾性比较研究。关节镜检查 34 (3) : 652-659
- Verdonk R, Madry H, Shabshin N, Dirisamer F, Peretti GM, Pujol N, Spalding T, Verdonk P, Seil R, Condello V (2016) 半月板组织在早期骨关节炎的关节保护中的作用。膝外科运动创伤性关节炎 24 (6) : 1763-1774

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- ▶ Convenient online submission
- ▶ Rigorous peer review
- ▶ Open access: articles freely available online
- ▶ High visibility within the field
- ▶ Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ▶ [springeropen.com](https://www.springeropen.com)
