

·综述 General review·

经导管动脉栓塞术治疗非肿瘤性骨关节疾病研究进展

侯忠衡, 倪才方

【摘要】 经导管动脉栓塞术(TAE)是介入放射学最重要的技术之一,近年来开始应用于非肿瘤性骨关节疾病如反复性关节积血、慢性肌肉骨骼疼痛等治疗,并取得良好的临床效果。本文综述 TAE 治疗反复性关节积血和慢性肌肉骨骼疼痛研究进展,涉及相关治疗机制、操作要点、适应证和禁忌证、安全性和有效性,为临床实践提供帮助。

【关键词】 经导管动脉栓塞术; 非肿瘤性骨关节疾病; 介入放射学

中图分类号:R684 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-04-0408-05

Research progress in transcatheter arterial embolization for the treatment of non-neoplastic osteoarticular diseases HOU Zhongheng, NI Caifang. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215006, China

Corresponding author: NI Caifang, E-mail: cjr.nicaifang@vip.163.com

【Abstract】 Transcatheter arterial embolization(TAE) is one of the most important therapeutic techniques in the field of interventional radiology. For recent years, it has been applied to the treatment of non-neoplastic osteoarticular diseases, such as recurrent hemarthrosis and chronic musculoskeletal pain, and excellent clinical results have been achieved in clinical practice. This paper aims to make a comprehensive review about the latest research progress in TAE treatment for recurrent hemarthrosis and chronic musculoskeletal diseases, focusing on its treatment mechanism, key points of operation, indications and contraindications, safety and effectiveness, so as to provide useful guidance and reference for clinical practice (J Intervent Radiol, 2022, 31: 408-412)

【Key words】 transcatheter arterial embolization; non-neoplastic osteoarticular disease; interventional radiology

经导管动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)是经导管向靶血管内注入栓塞物质,使之阻塞并达到预期治疗目的的技术。TAE 具有创伤小、准确性高、操作可控性强、见效快且并发症少等优点,临床上广泛应用于治疗血管性病变、富血供性肿瘤、器官功能亢进等,是介入放射学重要的基本技术之一^[1]。近年来国外学者将TAE 应用于非肿瘤性骨关节疾病,如反复性关节积血(recurrent hemarthrosis)、慢性肌肉骨骼疼痛(chronic musculoskeletal pain)等的治疗,并获得良好的临床效果。本文就近年来有关 TAE 治疗非肿瘤性骨关节疾病临床研究进展进行总结与分析。

1 反复性关节积血和慢性肌肉骨骼疼痛

反复性关节积血主要指发生于关节置换术后一种并不常见的并发症,通常发生于术后数周、数月、数年甚至数十年^[2]。据报道,其发病率为 0.3%~1.6%^[3]。其反复发作可导致关节疼痛、关节僵硬、功能障碍,极少数患者可出现深部关节脓毒症^[4]。病因仍未明,可能主要是人工关节撞击肥厚性滑膜血管所致,另外与血管结构直接损伤、血管假性动脉瘤、动静脉瘘、血液系统疾病有关,极少数是由血管肉瘤和反射性交感神经营养不良引起^[5]。反复性关节积血传统治疗主要有休息、关节穿刺抽吸、关节镜下或开放性滑膜切除术等,但是这些传统治疗成

功率低或复发率高^[6]。

慢性肌肉骨骼疼痛是指肌肉、骨骼、关节、肌腱或软组织等部位超过 3 个月的疼痛。全球约有 35.7% 人口患有慢性肌肉骨骼疼痛,占慢性疼痛就诊率第 2 位。常见病因主要有骨性关节炎(osteoarthritis,OA)、粘连性囊膜炎、足底筋膜炎、髌骨肌腱炎、跟腱炎、肱骨外上髁炎、肱骨内上髁炎、肩袖肌腱病变等^[7]。长期慢性疼痛会引起患者生活质量下降、睡眠障碍、抑郁、行动能力下降等,严重时可导致功能残疾,对社会和家庭造成严重负担^[8]。慢性肌肉骨骼疼痛传统治疗方法主要有物理治疗、药物治疗、体外冲击波疗法、关节腔内注射药物及外科手术等^[9-10],但是部分患者治疗效果不佳。

2 TAE 治疗机制

对于反复性关节积血,TAE 主要是通过减少增生肥厚滑膜组织血供、栓塞异常血管等,降低反复出血可能性。对于慢性肌肉骨骼疼痛,TAE 通过阻塞新生的异常血管减少炎症细胞、促炎细胞因子、营养物质和氧气到达病变部位抑制炎症进程,以降低周围神经元对疼痛敏感性;也可减少促神经生长因子释放,在抑制血管生成的同时抑制神经生长,从而减轻疼痛。

慢性炎症刺激血管生成及伴随的感觉神经生长,被认为是引起慢性肌肉骨骼疼痛的主要机制。在 OA 中,滑膜血管生成增加与慢性滑膜炎密切相关,其主要特征之一是巨噬细胞浸润增加,主要通过产生促血管生成因子如血管内皮细胞生长因子(VEGF),刺激滑膜血管生成^[11]。炎症能够刺激血管生成,反之血管生成又能促进炎症进展,而且滑膜血管生成可破坏关节软骨细胞功能及其稳态,导致关节缺氧^[12]。缺氧环境又促进 VEGF 分泌,刺激血管生成使血管通透性增加,促进血管生成及血管内物质外渗,加重滑膜组织炎症和血管翳形成,使临床症状加重^[13]。

但是,血管生成本身并不产生疼痛,正常关节软骨无血管和神经分布^[14]。在关节软骨血管化进程中,血管生成常伴有新的神经感受器形成,各种因素对关节软骨内新生神经造成刺激,产生疼痛^[15]。血管生成与神经生长是通过共同途径完成的,这些途径主要涉及血管生长因子,如 VEGF、 β -神经生长因子、P 物质和降钙素基因相关肽-I 等释放^[16]。随着感觉神经沿着新生血管生长,最终穿过非钙化关节软骨内部区域,导致关节结构损伤和疼痛,而且

炎症在增加周围神经元反应性的同时增加疼痛敏感性,从而加重患者疼痛感^[17]。炎症、血管生成、神经生长和关节结构破坏相互作用在慢性肌肉骨骼疼痛中的发生机制见图 1。

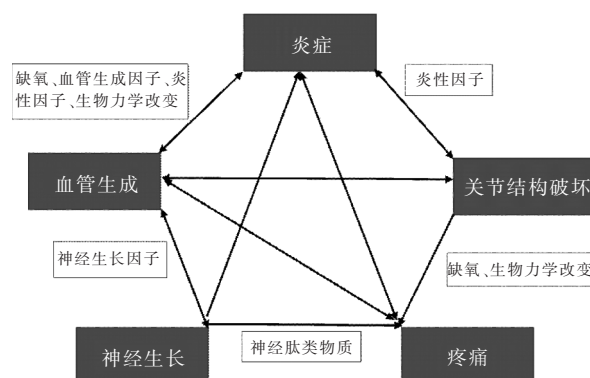


图 1 炎症、血管生成、神经生长和关节结构破坏相互作用机制

3 适应证和禁忌证

适应证:①传统治疗耐受的反复性关节积血;②慢性肌肉骨骼疼痛至少超过 3 个月且对传统治疗方式耐受;③中度至重度疼痛,视觉模拟评分(VAS)>50 mm;④无严重关节畸形;⑤心肾功能良好。禁忌证:①积血或疼痛部位感染、溃疡、组织坏死;②类风湿关节炎或血清反应性关节炎所致慢性疼痛;③近期曾接受关节手术或关节内注射疗法;④对碳青霉烯类抗生素(如亚胺培南)过敏的慢性疼痛;⑤严重的肝肾功能减退和心血管疾病;⑥无法纠正的凝血功能严重减退;⑦妊娠或哺乳期;⑧膝 OA 且体重>200 kg;⑨严重对比剂过敏。

4 操作要点

以治疗膝关节反复性积血和 OA 疼痛为例,TAE 主要操作要点如下:局部麻醉下,采用 Seldinger 法穿刺病变同侧或对侧股动脉,插入 5 F 导管鞘,向腘动脉或膝动脉远端引入 4 F 血管造影导管;透视下注射适量对比剂,明确膝关节正常血管解剖结构及异常分支血管,观察关节周围有无对比剂外溢或浓聚;2.5 F 微导管超选择至引起对比剂外溢或浓聚的异常分支血管,经微导管注入栓塞物质,栓塞终点是异常血管血流停滞,复查对比剂外溢或浓聚现象消失;撤出导管导丝及导管鞘,穿刺部位压迫止血。

对于栓塞材料,治疗反复关节积血可选择 3 mm×2 cm、3 mm×3 cm 或 5 mm×3 cm 弹簧圈、粒径

100~700 μm 常规微球、45~500 μm 聚乙烯醇或 50~200 μm 明胶海绵颗粒。慢性肌肉骨骼疼痛的栓塞剂主要有亚胺培南(IPM)/西司他汀钠(CS)、70 μm 或 100 μm 常规微球、明胶海绵颗粒。栓塞材料大小可根据异常血管及病灶进行选择。

IPM/CS 是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的广谱抗生素。1999 年,日本报道在动物实验中应用 IPM/CS 作为化学栓塞剂,发现其颗粒与碘对比剂混合物显示为小尺寸 10~70 μm 颗粒,并表现出短暂的栓塞效果^[18]。Woodhams 等^[19]报道 0.5 g IPM/CS 溶于 5 mL 对比剂的平均尺寸为 130 μm ,将这种混悬液栓塞猪肠系膜上动脉引起肠系膜上动脉坏死程度远低于明胶海绵混悬液。许多学者以 IPM/CS 作为栓塞剂治疗难治性肌腱病与腱鞘病、膝 OA、肩关节炎及肘关节 OA 继发疼痛,治疗效果明显^[20-28]。

5 TAE 治疗有效性

2001 年 Katsimihas 等^[29]首先报道 TAE 治疗双膝关节置换术后反复性关节积血,治疗后患者关节疼痛感立即减轻、关节活动范围增大、肿胀减轻,3 个月后活动正常。2003 年 Pham 等^[30]以粒径 700 μm Embosphere 微球成功治疗因长期应用低分子剂量华法林导致的反复性膝关节积血。此后,诸多学者报道通过 TAE 成功治疗膝关节或肘关节反复性关节积血^[31-32]。2009 年 Klamroth 等^[33]小样本研究 6 例因血友病导致的反复性肘关节和膝关节积血患者,术后 16 个月随访期间未见复发积血且未再行二次栓塞,与术前相比患者凝血因子消耗量显著减少。2013 年 Yamagami 等^[34]采用 TAE 成功治疗 5 例膝关节置换术后反复性积血患者,栓塞术后关节疼痛和积血几乎完全消失且未见复发。2015 年 Weidner 等^[35]报道对 13 例膝关节置换术后反复性关节积血患者行 TAE 治疗,除 1 例膝关节感染误诊为积血未行治疗外,余患者栓塞均获成功,仅 1 例需二次栓塞,术后随访患者症状显著改善,未见积血复发。2016 年 Guevara 等^[36]成功应用 TAE 治疗反复性膝关节积血,同时发现伴有严重合并症患者再次栓塞治疗率较高。之后,国外学者采用 TAE 治疗反复性关节积血获得几乎同样的临床效果^[37-38]。

2019 年 Sundaram 等^[39]报道对 TAE 治疗膝关节置换术后反复性积血进行系统综述及 meta 分析,共纳入 8 项临床研究 59 例患者,研究发现栓塞治疗后症状缓解率为 86%(95%CI=74~93, $P=0.97$),

平均栓塞次数为 1.3 次(95%CI=1.03~1.63, $P=0.66$),二次栓塞率为 26%(95%CI=15~40, $P=0.43$),三次及以上栓塞率为 13%(95%CI=6~25, $P=0.87$)。由此可见,TAE 治疗反复性关节积血是一个安全有效的治疗方式。

许多临床研究报道 TAE 治疗慢性肌肉骨骼疼痛的技术成功率为 100%,这间接证明血管生成与慢性疼痛密切相关。Okuno 等^[28]报道采用 TAE 治疗肌腱病和腱鞘病疼痛患者,中位 VAS 评分在术后 1 d、1 周、1 个月、4 个月均显著降低($P<0.01$);Okuno 等^[27]报道对肩关节炎疼痛患者栓塞治疗后,术后 1、3、6 个月患者疼痛显著减轻,且肩关节活动度及功能显著改善($P<0.01$)。Bagla 等^[21]、Okuno 等^[26]报道应用 TAE 治疗使肘关节炎疼痛和功能显著改善。Okuno 等^[23]采用 TAE 治疗轻至中度 OA 疼痛患者,术后 1、4 个月平均西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分、总 WOMAC 评分均显著降低($P<0.01$),且症状改善保持在(12 \pm 5)个月(4~19 个月);术后 1 周、1、4 个月 VAS 评分显著降低($P<0.01$),止痛药剂量和关节内注射治疗频率显著降低($P<0.01$)。Okuno 等^[22]对 72 例 OA 患者栓塞术后随访发现,术后 1、4、6、12 个月 WOMAC 评分与治疗前基线相比均显著降低,术后 2 年全器官 MR 评分(WOMRS)与基线相比,虽在软骨、骨髓异常、骨囊肿、骨耗损、骨赘、半月板和韧带等方面无明显差异,但关节滑膜炎显著改善($P=0.0016$)。为比较 TAE 治疗轻至中度和重度膝 OA 疼痛的有效性,Lee 等^[20]研究发现轻至中度患者术后 1 d、1 周、1、3、6 个月 VAS 评分与基线水平相比显著减低($P<0.01$),这种症状改善持续(10 \pm 3)个月(6~19 个月);重度患者术后 1 d、1 周、1 个月疼痛与基线水平相比虽有显著改善($P<0.01$),但在术后 3、6 个月差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,Bagla 等^[21]研究发现中度至重度 OA 疼痛患者栓塞术后 6 个月 VAS 评分和 WOMAC 评分与基线水平相比显著降低($P<0.01$)。可见,TAE 治疗慢性肌肉骨骼疼痛的效果是令人满意的。

6 TAE 治疗安全性

Sundaram 等^[39]对 TAE 治疗膝关节置换术后反复性积血进行系统综述及 meta 分析,发现临床并发症发生率为 19%(95%CI=11~32, $P=0.81$),主要并发症发生率为 8%(95%CI=3~19, $P=0.96$),次要并发症发生率为 18%(95%CI=3~19, $P=0.96$),主要包

括腹股沟血肿(9%)、皮肤缺血(15%)、切口破裂(7%)。切口破裂主要发生在 1 例患有血友病和人类免疫缺陷病毒感染且栓塞前经历多次膝关节修整治疗的复发大血肿患者,但不能确定该伤口破裂是由栓塞直接导致,还是血肿压力过大引起^[36]。此外,Klamroth 等^[33]小样本病例报道中,1 例反复性肘关节和膝关节积血患者栓塞术后出现尺神经轻度瘫痪,4 周后肌电图显示尺神经完全瘫痪,6 个月后症状轻度恢复;认为这种神经损伤可能是异位栓塞引起缺血的缘故,也可能是由于大量血肿引起机械性或炎症性损伤。

TAE 治疗慢性肌肉骨骼疼痛后部分患者出现栓塞区域皮肤颜色变化,少部分患者出现拇趾足底麻木,其原因主要是栓塞剂异位栓塞皮肤动脉小分支和供应足底内侧神经的腘动脉分支^[21],另外部分患者出现穿刺部位血肿和轻度发热^[23-25],以上症状均未采取任何干预措施,后自行消失。可见,TAE 治疗安全性是值得肯定的。

7 结语

TAE 治疗反复性关节血肿和慢性肌肉骨骼疼痛是一种安全有效的方法。然而由于目前缺乏对照组且只是小样本量研究,未来需要大样本随机对照研究评估其远期临床治疗效果和安全性。

参考文献

- [1] 郭启勇,申忠宝,滕举军. 介入放射学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:31-40.
- [2] Azubuike M, Afie P, Mikus R. Recurrent hemarthrosis of the knee following total knee arthroplasty treated with geniculate artery embolization[J]. Radiol Case Rep, 2015, 10: 1-4.
- [3] Yoo JH, Oh HC, Park SH, et al. Treatment of recurrent hemarthrosis after total knee arthroplasty[J]. Knee Surg Relat Res, 2018, 30: 147-152.
- [4] Ohdera T, Tokunaga M, Hiroshima S, et al. Recurrent hemarthrosis after knee joint arthroplasty: etiology and treatment[J]. J Arthroplasty, 2004, 19: 157-161.
- [5] Sharma H, Singh GK, Cavanagh SP, et al. Pseudoaneurysm of the inferior medial geniculate artery following primary total knee arthroplasty: delayed presentation with recurrent haemorrhagic episodes[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2006, 14: 153-155.
- [6] Malhotra R, Bhan S, Kiran EK. Haemarthroses after total knee arthroplasty caused by an isolated platelet factor 3 availability defect[J]. J Bone Joint Surg Br, 2005, 87: 1549-1552.
- [7] Cimas M, Ayala A, Sanz B, et al. Chronic musculoskeletal pain

- in European older adults: cross-national and gender differences [J]. Eur J Pain, 2018, 22: 333-345.
- [8] Jordan K, Clarke AM, Symmons DP, et al. Measuring disease prevalence: a comparison of musculoskeletal disease using four general practice consultation databases[J]. Br J Gen Pract, 2007, 57: 7-14.
- [9] 中国医师协会疼痛科医师分会, 国家临床重点专科·中日医院疼痛专科医联体, 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心. 慢性肌肉骨骼疼痛的药物治疗专家共识(2018)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24: 881-887.
- [10] 朱小兰, 徐小青. 超声引导膝神经脉冲射频治疗膝关节骨性关节炎疼痛的疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29: 711-714.
- [11] Bonnet CS, Walsh D. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation[J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44: 7-16.
- [12] McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, et al. Hypoxia, oxidative stress and inflammation[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 125: 15-24.
- [13] Lee YA, Choi HM, Lee SH, et al. Hypoxia differentially affects IL-1 β -stimulated MMP-1 and MMP-13 expression of fibroblast-like synoviocytes in an HIF-1 α -dependent manner [J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51: 443-450.
- [14] 郑洁, 袁普卫, 康武林, 等. 骨性关节炎慢性疼痛的神经机制研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26: 447-450.
- [15] Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, et al. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66: 1423-1428.
- [16] Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8: 390-398.
- [17] 陈朝蔚, 陈永强. 骨关节炎血管生成与炎症的关系[J]. 国际骨科学杂志, 2007, 28: 33-35.
- [18] Aihara T. A basic study of superselective transcatheter arterial chemotherapy and chemoembolization (1): establishment of an animal model for superselective transcatheter arterial chemo-therapy and preparation for appropriate suspension of microembolization [J]. Kawasaki Igakkaishi, 1999, 25: 47-54.
- [19] Woodhams R, Nishimaki H, Ogasawara G, et al. Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) as an embolic agent for transcatheter arterial embolisation: a preliminary clinical study of gastrointestinal bleeding from neoplasms[J]. Springerplus, 2013, 2: 344.
- [20] Lee SH, Hwang JH, Kim DH, et al. Clinical outcomes of transcatheter arterial embolisation for chronic knee pain: mild-to-moderate versus severe knee osteoarthritis[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2019, 42: 1530-1536.
- [21] Bagla S, Piechowiak R, Hartman T, et al. Genicular artery embolization for the treatment of knee pain secondary to osteoarthritis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2020, 31: 1096-1102.
- [22] Okuno Y, Korchi AM, Shinjo T, et al. Midterm clinical outcomes and MR imaging changes after transcatheter arterial embolization as a treatment for mild to moderate radiographic knee osteoarthritis resistant to conservative treatment[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 995-1002.

- [23] Okuno Y, Korchi AM, Shinjo T, et al. Transcatheter arterial embolization as a treatment for medial knee pain in patients with mild to moderate osteoarthritis[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2015, 38: 336-343.
- [24] Hwang JH, Park SW, Kim KH, et al. Early results of transcatheter arterial embolization for relief of chronic shoulder or elbow pain associated with tendinopathy refractory to conservative treatment[J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29: 510-517.
- [25] Iwamoto W, Okuno Y, Matsumura N, et al. Transcatheter arterial embolization of abnormal vessels as a treatment for lateral epicondylitis refractory to conservative treatment: a pilot study with a 2-year follow-up[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2017, 26: 1335-1341.
- [26] Okuno Y, Iwamoto W, Matsumura N, et al. Clinical outcomes of transcatheter arterial embolization for adhesive capsulitis resistant to conservative treatment[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 161.e1-167.e1.
- [27] Okuno Y, Oguro S, Iwamoto W, et al. Short-term results of transcatheter arterial embolization for abnormal neovessels in patients with adhesive capsulitis: a pilot study[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2014, 23: e199-e206.
- [28] Okuno Y, Matsumura N, Oguro S. Transcatheter arterial embolization using imipenem/cilastatin sodium for tendinopathy and enthesopathy refractory to nonsurgical management[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24: 787-792.
- [29] Katsimihis M, Robinson D, Thornton M, et al. Therapeutic embolization of the genicular arteries for recurrent hemarthrosis after total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2001, 16: 935-937.
- [30] Pham TT, Bouloudian S, Moreau PE, et al. Recurrent hemarthrosis following total knee arthroplasty. Report of a case treated with arterial embolization[J]. Joint Bone Spine, 2003, 70: 58-60.
- [31] Bagla S, Rholl KS, van Breda A, et al. Geniculate artery embolization in the management of spontaneous recurrent hemarthrosis of the knee: case series[J]. J Vasc Interv Radiol, 2013, 24: 439-442.
- [32] Song SK, Chae SB, Kang DW, et al. Embolization for intractable spontaneous hemarthrosis of the knee joint in the elderly patient: case report[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99: e20475.
- [33] Klamroth R, Gottstein S, Essers E, et al. Successful angiographic embolization of recurrent elbow and knee joint bleeds in seven patients with severe haemophilia[J]. Haemophilia, 2009, 15: 247-252.
- [34] Yamagami T, Yoshimatsu R, Miura H, et al. Selective arterial embolization with gelatin particles for refractory knee hemarthrosis[J]. Diagn Interv Radiol, 2013, 19: 423-426.
- [35] Weidner ZD, Hamilton WG, Smirniotopoulos J, et al. Recurrent hemarthrosis following knee arthroplasty treated with arterial embolization[J]. J Arthroplasty, 2015, 30: 2004-2007.
- [36] Guevara CJ, Lee KA, Barrack R, et al. Technically successful geniculate artery embolization does not equate clinical success for treatment of recurrent knee hemarthrosis after knee surgery[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27: 383-387.
- [37] Kalmar PI, Leithner A, Ehall R, et al. Is embolization an effective treatment for recurrent hemorrhage after hip or knee arthroplasty?[J]. Clin Orthop Relat Res, 2016, 474: 267-271.
- [38] Power SP, Cairns B, Prabhudesai V, et al. Genicular artery embolization for recurrent hemarthrosis of the knee following total knee arthroplasty: a single centre experience[J]. Can Assoc Radiol J, 2021, 72: 571-576.
- [39] Sundaram K, Arnold NR, Mont MA, et al. Selective embolization is safe and effective for total knee arthroplasty-associated recurrent hemarthroses: a systematic review and meta-analysis[J]. J Knee Surg, 2021, 34: 877-885.

(收稿日期:2021-01-25)

(本文编辑:边 佑)