

⁹⁹Tc-MDP 治疗股骨头坏死效果的前瞻性 多中心临床研究

左川孜¹ 霍艳雷¹ 张雪¹ 熊双双¹ 冯方² 高克加³ 马超¹

¹同济大学医学院附属第十人民医院核医学科,上海 200040;²同济大学附属上海市第四人民医院核医学科,上海 200434;³上海市黄浦区中心医院核医学科,上海 200002

通信作者:马超, Email: ponymachao@163.com

【摘要】 目的 分析⁹⁹Tc-亚甲基二膦酸盐(MDP)治疗股骨头坏死(ONFH)患者的疗效。**方法** 该前瞻性、多中心、干预性临床研究(非随机同期对照试验)纳入2019年6月至2023年12月期间在同济大学医学院附属第十人民医院、上海市黄浦区中心医院以及同济大学附属上海市第四人民医院就诊的ONFH患者49例[男13例、女36例,年龄(62.9±15.7)岁],并给予⁹⁹Tc-MDP治疗。所有患者治疗前和部分患者治疗后1年行髋关节⁹⁹Tc^m-MDP SPECT/CT显像;治疗前后均行髋关节X线检查、双能X线吸收法检测腰椎和髋关节骨密度,以及血清骨代谢指标检测[包括骨钙素(BGP)、I型前胶原氨基端肽(PINP)、I型胶原C端肽β特殊序列(β-CTX)]。健康调查简表(SF-36)、Harris髋关节评分(HHS)、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)分别用来评估治疗前后患者的生活质量、髋关节活动度和疼痛改善情况。采用配对 t 检验或Wilcoxon符号秩检验分析数据。**结果** 49例ONFH患者共74个病变髋关节。⁹⁹Tc-MDP治疗前后WOMAC的疼痛、僵硬和功能评分(单位:分)分别为13.00(9.00,19.00)和5.00(2.50,8.00)、2.00(0.00,5.00)和1.00(0.00,3.00)、40.00(24.00,51.50)和15.00(11.00,27.00)(Z 值:-5.03,-4.18,-5.49,均 $P<0.001$);HHS分别为63.00(51.00,74.00)和66.00(54.00,76.50)分($Z=3.76$, $P<0.001$);SF-36中生理功能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能、精神健康及健康变化评分均较治疗前增高(Z 值:2.35~5.24,均 $P<0.05$)。⁹⁹Tc-MDP治疗前后腰椎和股骨颈骨密度(单位:g/cm²)分别为0.74(0.66,0.80)和0.79(0.74,0.90)($Z=5.22$, $P<0.001$),0.75(0.70,0.80)和0.89(0.83,0.94)($Z=5.89$, $P<0.001$);PINP分别为46.86(35.29,52.00)和52.00(37.00,64.00)μg/L($Z=4.61$, $P<0.001$),β-CTX分别为0.360(0.277,0.522)和0.350(0.290,0.503)μg/L($Z=-0.94$, $P=0.348$),BGP分别为20.15(13.73,26.38)和22.00(14.77,27.57)μg/L($Z=3.01$, $P=0.002$);治疗前后肝肾功能差异无统计学意义(t 值:0.15~1.45,均 $P>0.05$)。**结论** ⁹⁹Tc^m-MDP骨显像/⁹⁹Tc-MDP靶向诊疗ONFH简便无创。⁹⁹Tc-MDP能够改善ONFH患者的髋关节疼痛、功能和生活质量,以及腰椎和股骨颈骨密度,为年轻患者和不适宜手术的ONFH患者提供了一种治疗选择。

【关键词】 股骨头坏死;^{99m}Tc 锝美罗酸盐;⁹⁹Tc-MDP

临床试验注册:中国临床试验注册中心(ChiCTR1900024876)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250912-00325

Efficacy of ⁹⁹Tc-MDP treatment for osteonecrosis of the femoral head: a prospective and multicenter clinical study

Zuo Chuanzi¹, Huo Yanlei¹, Zhang Xue¹, Xiong Shuangshuang¹, Feng Fang², Gao Kejia³, Ma Chao¹

¹Department of Nuclear Medicine, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200040, China; ²Department of Nuclear Medicine, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200434, China; ³Department of Nuclear Medicine, Huangpu District Central Hospital of Shanghai, Shanghai 200002, China

Corresponding author: Ma Chao, Email: ponymachao@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the treatment efficacy of ⁹⁹Tc-methylene diphosphonate (MDP) in patients with osteonecrosis of the femoral head (ONFH). **Methods** This prospective, multicenter, interventional clinical study (non-randomized concurrent controlled trial) enrolled 49 patients with ONFH (13 males, 36 females; age (62.9±15.7) years) who were treated at Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Huangpu District Central Hospital of Shanghai, and Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University between June 2019 and December 2023. All patients received ⁹⁹Tc-MDP treatment. Hip ⁹⁹Tc^m-MDP SPECT/CT was performed before treatment in all patients and at 1 year after

treatment in a subset of patients. Anteroposterior radiographs of the hip, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine and hip, and serum bone turnover markers, including bone Gla protein (BGP), procollagen type I N-terminal propeptide (P I NP), and β -C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX), were assessed before and after treatment. The medical outcomes study 36-item short form health survey (SF-36), Harris hip score (HHS), and Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) were used to evaluate changes in quality of life, hip joint function, and pain. Data were analyzed using the paired *t* test or Wilcoxon signed-rank test. **Results** Among 49 ONFH patients, a total of 74 hips were involved. Before and after ^{99}Tc -MDP treatment, WOMAC pain, stiffness, and physical function scores were 13.00(9.00,19.00) *vs* 5.00(2.50,8.00), 2.00(0.00,5.00) *vs* 1.00(0.00,3.00), and 40.00(24.00,51.50) *vs* 15.00(11.00,27.00), respectively (*Z* values: -5.03, -4.18, -5.49, all *P* < 0.001). The HHS increased from 63.00(51.00,74.00) to 66.00(54.00,76.50) (*Z* = 3.76, *P* < 0.001). Scores for physical function, role physical, bodily pain, general health, vitality, social function, role emotional, mental health, and health transition in the SF-36 were all higher after treatment than before treatment (*Z* values: 2.35-5.24, all *P* < 0.05). Lumbar spine and femoral neck bone mineral density (g/cm^2) increased from 0.74(0.66,0.80) to 0.79(0.74,0.90) (*Z* = 5.22, *P* < 0.001) and from 0.75(0.70,0.80) to 0.89(0.83,0.94) (*Z* = 5.89, *P* < 0.001), respectively. P I NP increased from 46.86(35.29,52.00) to 52.00(37.00,64.00) $\mu\text{g}/\text{L}$ (*Z* = 4.61, *P* < 0.001), β -CTX changed from 0.360(0.277,0.522) to 0.350(0.290,0.503) $\mu\text{g}/\text{L}$ (*Z* = -0.94, *P* = 0.348), and BGP increased from 20.15(13.73,26.38) to 22.00(14.77,27.57) $\mu\text{g}/\text{L}$ (*Z* = 3.01, *P* = 0.002). No significant changes in hepatic or renal function were observed (*t* values: 0.15-1.45, all *P* > 0.05). **Conclusions** ^{99}Tc -MDP bone scintigraphy/ ^{99}Tc -MDP theranostics is feasible and non-invasive. ^{99}Tc -MDP can improve the hip pain, hip function, quality of life, the lumbar spine and femoral-neck bone mineral density for ONFH patients, which therefore provides a treatment option for young ONFH patients and patients who are not suitable for surgery.

【Key words】 Femur head necrosis; Technetium Tc 99m medronate; ^{99}Tc -MDP

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR1900024876)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250912-00325

股骨头坏死 (osteonecrosis of the femoral head, ONFH) 是常见且难治的骨科疾病之一,我国中青年人群中患 ONFH 大约有 800 万例,是造成青壮年髋关节残疾的最常见原因之一^[1]。晚期股骨头通常需行全髋关节置换术。目前对于拒绝手术或不适合手术的 ONFH 患者,尚缺乏统一公认且有效的保守治疗方法。 ^{99}Tc -亚甲基二膦酸盐 (methylene diphosphonate, MDP) 是一种我国自主研发的稳定核素药物,主要用于类风湿关节炎、强直性脊柱炎等自身免疫性骨关节疾病,本课题组前期将其用于治疗骨质疏松和骨量减少^[2-3] 以及距骨坏死^[3] 也取得较好的治疗效果。本研究拟评估 ^{99}Tc -MDP 骨显像/ ^{99}Tc -MDP 靶向诊疗 ONFH 的效果。

资料与方法

1. 临床资料。本研究为前瞻性、多中心、干预性临床研究,设计类型属于非随机同期对照试验。研究旨在系统评估 ^{99}Tc -MDP 治疗 ONFH 的安全性与有效性。纳入 2019 年 6 月至 2023 年 12 月在同济大学医学院附属第十人民医院核医学科、上海市黄浦区中心医院核医学科以及同济大学附属上海市第四人民医院核医学科就诊并接受 ^{99}Tc -MDP 治疗的 ONFH 患者。纳入标准:(1)符合 ONFH 的诊断标准^[4];(2)拒绝手术或不适合手术;(3)病史资料完整;(4)治疗前髋关节 ^{99}Tc -MDP SPECT/CT 显像表

现为局部浓聚 2 级以上且接受 ^{99}Tc -MDP 治疗。排除标准:(1)对 ^{99}Tc -MDP 过敏;(2)近 3 个月内使用其他双膦酸盐类药物;(3)严重肝肾功能损伤;(4)依从性差。收集 ONFH 52 例,其中 3 例失访、退出试验,最终纳入 49 例(均完成 ≥ 12 个月随访),其中男 13 例、女 36 例,年龄(62.9 ± 15.7)岁。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的原则,主要研究单位医学伦理委员会批准(伦理审批号:SHSY-IEC-KY-4.0/18-05/01),并已获得所有研究参与者的知情同意。

2. ^{99}Tc -MDP 治疗方法。 ^{99}Tc -MDP (成都云克药业有限责任公司) 20 mg 与生理盐水 250 ml 静脉滴注治疗,每周 2~3 次,持续 5 周;随后调整为每周 1 次,持续 10 周;维持治疗阶段为每 3~4 周 1 次,直至末次随访。 ^{99}Tc -MDP 治疗期间每日口服钙剂 600 ~ 1 200 mg 和维生素 D 0.25 μg 。

3. X 线检查和 ONFH 分期。所有患者在治疗前和治疗后 1 年行 X 线检查,部分患者行髋关节 MRI 检查。对各研究中心收集的影像学资料由 2 名经验丰富的放射科医师进行独立阅片评估,根据骨循环研究协会 (Association Research Circulation Osteous, ARCO) 分类系统进行 ONFH 分期^[5],针对不一致的评判进行第二次共同阅片,达成一致意见。

4. 髋关节 ^{99}Tc -MDP SPECT/CT 显像。为减少设备差异的影响,本研究髋关节 ^{99}Tc -MDP SPECT/

CT 显像均在同济大学医学院附属第十人民医院完成(基线检查覆盖全部患者;随访复查在依从性允许的患者中完成)。患者经静脉注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP(由上海欣科医药有限公司提供)740~925 MBq(放化纯 $\geq 95\%$)后 2~3 h,行 SPECT/CT(美国 GE 公司, Discovery NM/CT 670)显像。扫描参数:低能通用平行准直器,能峰 140 keV,窗宽 20%。SPECT 采集条件:6°/帧,20 s/帧,双探头各采集 30 帧,矩阵 128×128。CT 采集条件:电压 120 kV,电流 150 mA。应用 Xeleris 程序重建图像并行 SPECT 和 CT 的图像融合。采用 Hart 等^[6]的改良评分系统对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 摄取量从 0~4 进行分级:0 级,未发现显像剂摄取;1 级,轻度摄取;2 级,局灶性摄取;3 级,中度摄取;4 级,明显弥漫性摄取。所有 SPECT/CT 由 2 名经验丰富的核医学科医师进行独立阅片,针对不一致的评判进行第二次共同阅片,达成一致意见。

5. 髋关节功能、疼痛及生活质量评估。采用 Harris 髋关节评分(Harris hip score, HHS)和西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)评估髋关节功能和疼痛。HHS 标准:90~100 分为髋关节功能优良,80~89 分为功能良好,70~79 分为功能尚可,70 分以下为差^[7]。WOMAC 主要评估关节的疼痛、僵硬和功能 3 个维度,总分为 0~96 分,分数越高表示关节功能受损越严重^[8]。

生活质量采用健康调查简表(the medical outcomes study 36-item short form health survey, SF-36)评估生理功能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能和精神健康,8 个领域分别计分,各项评分求和,再将初得分转换为 0~100 的标准分,按正向赋分,分数越高,健康状态越好。SF-36 还包括另一项健康变化指标,用于反映患者与 1 年前相比的总体健康变化感知。

6. 骨密度检测。采用双能 X 线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)(美国 Hologic 公司, QDR 系列 Discovery WI)检测腰椎以及股骨颈骨密度。

7. 骨代谢指标和肝、肾功能检测。分别于治疗前、治疗后 1 年,采用电化学发光法检测骨钙素(bone Gla protein, BGP)、I 型前胶原氨基端前肽(procollagen type I N-terminal propeptide, P I NP)以及 I 型胶原 C 端肽 β 特殊序列(β -C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX),以上试剂盒均购自罗氏诊断产品(上海)有限公司。采用全自动

生化分析仪检测患者肝、肾功能,指标包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)以及肌酐(creatinine, Cr),以上试剂盒均购自雅培贸易(上海)有限公司。检测均由同济大学医学院附属第十人民医院完成。

8. 统计学处理。采用 IBM SPSS Statistics 28.0 软件进行统计分析。定量资料首先进行正态性检验及方差齐性检验。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验;不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,治疗前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。定性资料用频数(百分比)表示。所有检验为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. ONFH 患者基线资料及影像评估。49 例患者中双侧 ONFH 25 例、左侧 7 例、右侧 17 例;药物性 ONFH 5 例(10.2%)、外伤后 ONFH 8 例(16.3%)、特发 ONFH 36 例(73.5%);既往合并高血压 9 例、糖尿病 1 例、冠状动脉粥样硬化性心脏病 2 例、系统性红斑狼疮 1 例。49 例患者共涉及 74 个 ONFH 髋关节,治疗前 ARCO 分期为Ⅱ期 17 个髋关节、Ⅲ期 13 个髋关节、Ⅳ期 44 个髋关节。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP SPECT/CT 发现 ONFH 均表现为局部显像剂浓聚, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 摄取 2 级 11 个髋关节、3 级 27 个髋关节、4 级 36 个髋关节,其中 2 级以上占 85.1%(63/74)。 ^{99}Tc -MDP 治疗后 1 年随访中,仅 1 个髋关节由Ⅱ期进展为Ⅲ期,其余髋关节分期未见变化。MR 显示关节面下骨髓局部水肿减轻, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP SPECT/CT 局部显像剂浓聚减低,典型患者治疗前后影像对比见图 1。

2. 髋关节功能、疼痛及生活质量评估(评分单位:分)。 ^{99}Tc -MDP 治疗前后, HHS 分别为 63.00(51.00, 74.00)和 66.00(54.00, 76.50)($Z = 3.76, P < 0.001$)。 ^{99}Tc -MDP 治疗前后 WOMAC 的疼痛评分分别为 13.00(9.00, 19.00)和 5.00(2.50, 8.00),僵硬评分分别为 2.00(0.00, 5.00)和 1.00(0.00, 3.00),功能评分为 40.00(24.00, 51.50)和 15.00(11.00, 27.00),差异有统计学意义(Z 值: -5.03、-4.18、-5.49, 均 $P < 0.001$)。 ^{99}Tc -MDP 治疗后 SF-36 中生理功能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能、精神健康及健康变化评分均高于治疗前(Z 值: 2.35~5.24, 均 $P < 0.05$; 表 1)。

3. 腰椎和股骨骨密度(单位: g/cm^2)。 ^{99}Tc -MDP

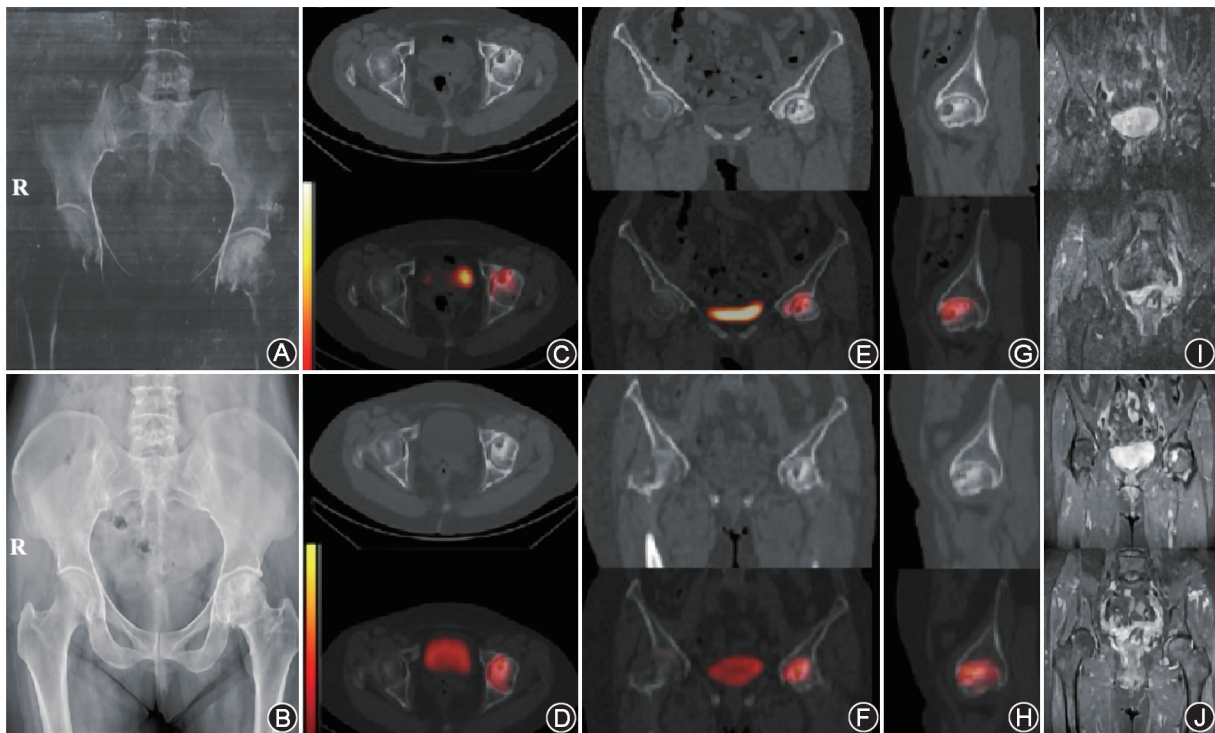


图1 股骨头坏死(ONFH)患者(女,58岁)左侧非创伤性ONFH治疗前后影像对比(A、C、E、G、I为治疗前;B、D、F、H、J为治疗后) A、B.髋关节X线正位片示治疗前左侧股骨头轻度变扁,关节面密度不均,局部透亮区,骨循环研究协会(ARCO)Ⅲ期;治疗后骨质硬化明显,未进一步塌陷,分期不变;C~H.髋关节局部轴位、冠状位、矢状位⁹⁹Tc^m-亚甲基二膦酸盐(MDP)SPECT/CT显像(上行为CT图,下行为SPECT/CT融合图,色标表示⁹⁹Tc^m-MDP摄取强度),可见治疗后⁹⁹Tc^m-MDP摄取由Hart 4级变为3级;I、J. MRI T₂加权成像脂肪抑制序列(WI-FS)冠状位示治疗前股骨头轻度扁平,关节面下骨髓水肿明显(长T₂信号);治疗后骨髓水肿改善明显,股骨头未见进一步塌陷

表1 49例ONFH患者⁹⁹Tc-MDP治疗前后生活质量SF-36评分[分;*M*(*Q*₁,*Q*₃)]

治疗前后	生理功能	生理职能	躯体疼痛	一般健康状况
治疗前	30.00(12.50,60.00)	0.00(0.00,25.00)	32.00(0.00,62.00)	40.00(25.00,55.00)
治疗后	56.00(45.00,70.00)	50.00(0.00,100.00)	62.00(62.00,74.00)	57.00(45.00,71.00)
Z值	5.09	4.57	4.83	5.24
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

治疗前后	精力	社会功能	情感职能	精神健康	健康变化
治疗前	50.00(37.50,65.00)	62.50(37.50,62.50)	33.00(0.00,50.85)	48.00(34.00,68.00)	25.00(25.00,50.00)
治疗后	70.00(57.50,80.00)	62.50(56.25,75.00)	67.00(33.30,100.00)	68.00(56.00,82.00)	50.00(25.00,75.00)
Z值	5.17	2.57	4.22	5.21	2.35
P值	<0.001	0.009	<0.001	<0.001	0.018

注:ONFH为股骨头坏死,MDP为亚甲基二膦酸盐,SF-36为健康调查简表

治疗前和治疗1年后患者腰椎以及股骨颈骨密度分别为0.74(0.66,0.80)和0.79(0.74,0.90)($Z=5.22$, $P<0.001$),0.75(0.70,0.80)和0.89(0.83,0.94)($Z=5.89$, $P<0.001$)。治疗后患者腰椎及股骨颈骨密度均较治疗前升高。

4.骨代谢指标(单位: $\mu\text{g/L}$)。⁹⁹Tc-MDP治疗前和治疗1年后P I NP、 β -CTX和BGP分别为46.86(35.29,52.00)和52.00(37.00,64.00)($Z=4.61$, $P<0.001$),0.360(0.277,0.522)和0.350(0.290,0.503)($Z=-0.94$, $P=0.348$),20.15(13.73,26.38)和22.00

(14.77,27.57)($Z=3.01$, $P=0.002$)。

5.安全性评估。与治疗前相比,治疗1年后患者血清ALT、AST、BUN及Cr差异均无统计学意义(t 值:0.15~1.45,均 $P>0.05$;表2)。

讨 论

ONFH病理机制复杂、治疗困难,目前尚无标准化治疗方案。双膦酸盐药物可抑制破骨,常用于以骨吸收为主的疾病,在早期ONFH及预防塌陷方面可能获益,荟萃分析显示不能有效预防股骨头塌陷

表 2 49 例 ONFH 患者⁹⁹Tc-MDP 治疗前后
肝肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

治疗前后	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)
治疗前	21.20±7.55	22.90±4.16	5.14±1.33	61.98±12.35
治疗后	20.10±7.40	21.57±5.37	5.10±1.14	63.39±11.56
<i>t</i> 值	0.70	1.45	0.15	0.60
<i>P</i> 值	0.487	0.153	0.882	0.552

注:ONFH 为股骨头坏死,MDP 为亚甲基二膦酸盐,ALT 为丙氨酸氨基转移酶,AST 为天冬氨酸氨基转移酶,BUN 为尿素氮,Cr 为肌酐

或延迟全髋关节置换术^[9]。⁹⁹Tc-MDP 是我国独立研发的药物,为⁹⁹Tc 与 MDP 形成的螯合物。既往回顾性临床研究表明,⁹⁹Tc-MDP 治疗 ONFH 能缓解髋关节疼痛,但对生活质量和骨代谢以及骨密度的影响不明确,尚缺乏前瞻性临床研究数据^[10]。因此,本研究采用前瞻性多中心方法分析了⁹⁹Tc-MDP 治疗 ONFH 的短期效果。

本研究中⁹⁹Tc-MDP 治疗前和治疗后 1 年均进行了 X 线检查进行 ONFH 分期,以评估疗效。结果发现,随访期内⁹⁹Tc-MDP 治疗后,74 个病变髋关节中的 1 个由 II 期进展为 III 期,其余 ONFH 分期未见明显变化。这可能由于随访时间较短,大部分 ONFH 为 IV 期(44/74, 59.5%)有关,因此,需要长期随访及对对照研究结果进一步验证。为了评估治疗可行性,所有 ONFH 患者在⁹⁹Tc-MDP 治疗前均行髋关节⁹⁹Tc^m-MDP SPECT/CT 显像,局部浓聚 2 级以上方可实施该治疗,其中大部分患髋表现为显像剂浓聚(63/74, 85.1%),并取得较好的治疗效果,提示⁹⁹Tc^m-MDP 骨显像/⁹⁹Tc-MDP 靶向诊疗 ONFH 切实可行。MRI 在 ONFH 诊断和早期疗效特别是骨髓水肿评估中有重要价值。由于部分患者依从性不佳、⁹⁹Tc^m-MDP SPECT/CT 和 MRI 检查费用等问题,⁹⁹Tc-MDP 治疗后仅部分患者进行了相关复查。

ONFH 主要临床表现为患侧髋关节疼痛、关节功能障碍,进而影响其生活质量。本研究分别使用 HHS 和 WOMAC 评估了髋关节功能和疼痛,SF-36 评估了生活质量,结果表明⁹⁹Tc-MDP 可显著改善 ONFH 患者的疼痛与功能相关评分,并提高生活质量(*Z* 值: -5.49~5.24, 均 *P* < 0.05)。ONFH 症状改善的可能原因是:⁹⁹Tc-MDP 中的 MDP 抑制破骨、促进坏死区修复,⁹⁹Tc 离子具有抗氧化与免疫调节效应,可减轻局部免疫相关反应^[11]。与距骨软骨损伤的回顾性研究结果一致,随访 6 个月,⁹⁹Tc-MDP 治疗改善了踝关节的疼痛与功能^[12];病变足踝治疗前后的美国足踝外科协会(American Orthopaedic Foot &

Ankle Society, AOFAS)踝-后足评分、视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)、日常生活活动能力(Barthel 指数)以及距骨囊性变直径(单位:mm)分别为 68.66±9.76 和 85.4±8.31、3.05±0.34 和 1.85±0.36、85±8.31 和 94.7±4.99、8.01±3.35 和 4.74±2.83 (均 *P* < 0.01)。以上结果提示,⁹⁹Tc-MDP 在治疗骨坏死性疾病中具有应用潜力。

ONFH 患者因疼痛与活动受限减少往往导致骨量不同程度下降,后者可能影响 ONFH 部位骨修复,因此骨密度定期检测和干预具有重要意义。本研究发现⁹⁹Tc-MDP 治疗可以改善 ONFH 患者的腰椎及股骨颈骨密度(*Z* 值: 5.22、5.89, 均 *P* < 0.001),和本课题组前期研究结果一致^[2-3]。与骨密度结果一致,⁹⁹Tc-MDP 治疗后骨形成标志物 P I NP 与 BGP 较治疗前升高(*Z* 值: 4.61、3.01, 均 *P* < 0.01),骨吸收标志物 β-CTX 呈下降趋势(*Z* = -0.94, *P* = 0.348),提示与其他双膦酸盐药物不同,⁹⁹Tc-MDP 治疗改善 ONFH 骨密度主要是促进骨形成,并能较弱的抑制骨吸收。动物实验亦支持其增加骨量、改善骨小梁结构的可能性^[13]。

双膦酸盐药物总体安全性良好,存在类似流感、肌肉酸痛等较轻的不良反应,也可以出现罕见但严重的不良反应(如下颌骨坏死)。本研究中,⁹⁹Tc-MDP 治疗后 1 年没有发现上述不良反应的发生,治疗前后 ONFH 患者的血肝肾功能指标 ALT、AST、BUN 及 Cr 差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05),提示⁹⁹Tc-MDP 治疗相对安全。

本研究仍存在一定局限性。首先,本研究样本量相对有限,未能进一步开展不同病因 ONFH 患者对⁹⁹Tc-MDP 治疗疗效的分层比较与亚组分析;其次,本研究随访时间偏短,需要长期随访药物的不良反应和疗效。

综上,⁹⁹Tc^m-MDP 骨显像/⁹⁹Tc-MDP 靶向诊疗 ONFH 简便无创。⁹⁹Tc-MDP 能够改善 ONFH 患者的髋关节疼痛和功能以及生活质量,稳定或提升腰椎及股骨颈骨密度,无明显不良反应,为年轻患者和不适宜手术的 ONFH 患者提供了一种治疗选择。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 左川孜:研究设计、数据整理、论文撰写;霍艳雷、张雪、熊双双、冯方、高克加:数据及影像资料整理;马超:研究指导、论文审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] 欧国峰,董博,姚洁,等.小针刀结合骨复生治疗早中期股骨头坏死疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2017,26(22):

- 2395-2397, 2434. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2017.22.001.
- Ou GF, Dong B, Yao J, et al. Observation of curative effect of small needle knife combined with Gufusheng on early-to-middle stage osteonecrosis of femoral head [J]. Modern J Integr Tradit Chin Western Med, 2017, 26(22): 2395-2397, 2434. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2017.22.001.
- [2] Xie JI, Yuan XY, Mao W, et al. ^{99}Tc -methylene diphosphonate treatment is safe and efficacious for osteoporosis in postmenopausal differentiated thyroid cancer patients undergoing TSH suppression: a three-center non-randomized clinical study [J]. Cancer Manag Res, 2022, 14: 995-1005. DOI:10.2147/CMAR.S354471.
- [3] Zhang Y, Wang Y, Sun D, et al. ^{99}Tc -MDP maintains bone mineral density for postmenopausal differentiated thyroid cancer patients with osteopenia under thyroid-stimulating hormone suppression [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2025, 16: 1657617. DOI:10.3389/fendo.2025.1657617.
- [4] 李子荣. 股骨头坏死临床诊疗规范 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8(1): 1-7. DOI:10.3969/j.issn.2095-9958.2015.01-001.
- Li ZR. Clinical diagnosis and treatment guidelines for osteonecrosis of the femoral head [J]. Chin J Bone Joint Surg, 2015, 8(1): 1-7. DOI:10.3969/j.issn.2095-9958.2015.01-001.
- [5] Yoon BH, Mont MA, Koo KH, et al. The 2019 revised version of Association Research Circulation Osseous staging system of osteonecrosis of the femoral head [J]. J Arthroplasty, 2020, 35(4): 933-940. DOI:10.1016/j.arth.2019.11.029.
- [6] Hart AJ, Buscombe J, Malone A, et al. Assessment of osteoarthritis after reconstruction of the anterior cruciate ligament: a study using single-photon emission computed tomography at ten years [J]. J Bone Joint Surg Br, 2005, 87(11): 1483-1487. DOI:10.1302/0301-620X.87B11.16138.
- [7] 汪建军, 祖波, 戴胡明. 三枚空心钉和四枚空心钉内固定治疗股骨颈骨折对髋关节功能 Harris 评分的影响对比 [J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2020, 29(11): 39-41.
- Wang JJ, Zu B, Dai HM. Comparison of the effect of three cannulated screws and four cannulated screws on hip function Harris score in the treatment of femoral neck fracture [J]. J Logist Univ CAPF, 2020, 29(11): 39-41.
- [8] Tong B, Chen H, Wang M, et al. Association of body composition and physical activity with pain and function in knee osteoarthritis patients: a cross-sectional study [J]. BMJ Open, 2024, 14(1): e076043. DOI:10.1136/bmjopen-2023-076043.
- [9] Yuan HF, Guo CA, Yan ZQ. The use of bisphosphonate in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis of randomized control trials [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(1): 295-299. DOI:10.1007/s00198-015-3317-5.
- [10] 王波, 郭会利. 云克联合股骨头坏死愈胶囊治疗早期非创伤性股骨头坏死的临床效果 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(10): 1328-1331. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2021.10.019.
- Wang B, Guo HL. Analysis of clinical effect and safety of Yunke combined with Gugutou Huaisiyu capsule in the treatment of early non-traumatic femoral head necrosis [J]. J Pract Med, 2021, 37(10): 1328-1331. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2021.10.019.
- [11] Liu S, Tian Z, Zhang T, et al. Investigating the underlying molecular mechanisms of Yunke on bone metastases from prostate cancer [J]. Biologics, 2024, 18: 195-206. DOI:10.2147/BTT.S457188.
- [12] Liu H, Guo H, Guo S, et al. Novel treatment of ^{99}Tc -MDP improves clinical and radiographic results for patients with osteochondral lesions of the talus [J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 63(2): 199-206. DOI:10.23736/S1824-4785.16.02872-7.
- [13] 任胜男, 李林林, 张芸, 等. ^{99}Tc -MDP 对骨质疏松模型成骨作用的临床前评价研究 [J]. 核技术, 2025, 48(3): 030302. DOI:10.11889/j.0253-3219.2025.hjs.48.240124.
- Ren SN, Li LL, Zhang Y, et al. Preclinical evaluation of osteogenic effects of ^{99}Tc -MDP in osteoporosis models [J]. Nuclear Techniques, 2025, 48(3): 030302. DOI:10.11889/j.0253-3219.2025.hjs.48.240124.

(收稿日期:2025-09-12)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文主体是以人为研究对象时,作者应说明研究方案是否获得所在单位或地区伦理审查委员会的批准,提供伦理批准文件并注明文件批号;应说明受试对象或其亲属是否签署知情同意书,并提供相应材料。当论文主体以动物为研究对象时,应说明研究方案是否遵循了单位和国家的有关实验动物管理和使用的规定,如获得实验动物福利伦理审查批准,应注明批准文号;如未进行实验动物福利伦理审查,应说明研究是否遵循了“3R”原则,即减少(Reduction)、替代(Replacement)、优化(Refinement)原则,对实验动物给予人道的保护。

本刊编辑部