

实验研究

特发性股骨头坏死的发病机理研究

浙江中医学院(311103) 高根德 许林薇 杨米雄 周林宽 任永葆*

特发性股骨头坏死临床并不少见, 因病因尚不清楚, 临床还缺乏有效的治疗方法, 其发病机理, 还存在着争论^(1,2,3,4,5)。我们把有代表性的两种意见, 即血管源性和药物所致的细胞源性作了动物实验, 发现了一些新的问题, 现报告如下。

材料和方法

(一) 实验动物和分组 健康中国白兔34只, 雌雄不限, 体重2.7kg—3.3kg, 随机分成2组。激素疗法组24只(以下简称激素组), 髋关节血管选择性结扎术组10只(以下简称血管结扎组)。术前均称体重, 拍双侧髋关节正位X片。激素组动物抽静脉血2ml, 作血清胆固醇及甘油三酯测定。

(二) 激素组动物造模方法 仿Kawai⁽⁷⁾的方法, 采用国产醋酸泼尼松(中国·仙居制药厂)按4.2mg/kg剂量, 臀肌注射, 每周一次。同时肌注青霉素8万单位, 链霉素30mg, 每周2次, 以防止感染。每周宰杀3只, 取双侧股骨头、(均作冠状切面)、肝、肾、肺, 作常规石蜡切片、HE染色及冰冻切片、苏丹Ⅲ染色。宰杀前并称重, 抽静脉血, 测定血清胆固醇及甘油三酯。部分股骨头拍X光片

(三) 动物的血管结扎方法 将10只家兔分成5组, 每组2只, 编号。动物在乌拉坦8ml静脉注射麻醉下, 左髋关节剪毛, 消毒, 无菌术下暴露所需血管。1—2号兔结扎左股深动脉; 3—4号结扎左股深静脉; 5—7号结扎左股深动脉及旋股外动脉; 8—10号结扎左股深静脉及旋股外静脉。术后4周及8周2次宰杀取材, 每次杀每组中1只。其对侧股骨头标本作为对照。取出的标本拍X光片及股骨头冠状切面, 石蜡包埋, 切片做HE染色。每周取1只动物

抽静脉血2ml, 测定血清胆固醇, 与激素组对照。

两组动物同一条件饲养, 每日喂本院动物室自制颗粒精饲料2次, 每次70g/只, 250ml自来水。

结果

(一) 形态学情况 激素组家兔均出现消瘦、皮下脂肪明显丧失, 有4只兔自行死亡, 死前均不食, 便秘、弃之不用。激素组动物体重平均下降了27%, 而血管结扎组动物体重平均增加了1%。

(二) 血清学改变 激素组动物的血清胆固醇普遍比原值升高, 与血管结扎组相比也明显增高。激素组动物的甘油三酯无明显升高。

(三) 放射线学改变 两组动物的股骨头取出后拍片, 未见有明显的密度改变。

(四) 组织学改变

1. 激素组: 全部肝脏切片, 光镜下均有肝细胞浊肿、变性、坏死。细胞间质或汇管区有嗜酸性白细胞和淋巴细胞浸润, 肝郁血。这些改变在激素注射2周后即明显出现。第3—6周较严重, 第3周除了上述病变外, 肝细胞脂肪变性坏死。

注射激素后2—5周, 可见肾小管脂肪变性, 第8周镜下见肾小球内郁血。

肺脏切片, 2周者充血, 部分肺泡郁血; 3周者部分肺泡变小, 纤维组织增多。6周者肺泡腔内有纤维素样渗出, 间隔充血、水肿, 并有少量炎症细胞浸润。

股骨头的病理变化, 股骨头内毛细血管增多, 管腔扩大, 呈轻度充血状态。组织疏松, 骨细胞坏死, 还有大量的骨细胞核偏位, 头下区的脂肪组织增多, 溶成片。(图1.2见封二,

* 附属医院病理科

3见封底)。

(2) 血管结扎组的股骨头 作股深动脉和股深动脉加上旋股外动脉结扎的兔股骨头, 镜下可见轻度充血、红细胞渗出, 但未见到骨细胞缺血坏死现象。作股深静脉结扎者, 4周镜下股骨头下区未见异常, 但髌板下区充血、红细胞渗出, 8周者上述病变发展到头下区, 并可见骨细胞核明显偏位。作股深静脉加旋外静脉结扎者, 4周即见到整个头下区和髌板下区明显瘀血、水肿、红细胞渗出。(图4见封底)。8周还可见到骨细胞核偏位与空陷窝, 表示骨细胞缺血坏死。

三、讨论

1. 刘氏^①等根据骨内压研究, 认为Perthes病与成人特发性股骨头坏死是由于静脉内阻滞引起的瘀血性坏死。从我们的实验来看, 结扎供应股骨头血液的动脉支, 仅引起反应性的充血和渗出, 还不能引起骨坏死。因其股骨颈的连续性未中断, 还能从髓腔内和圆韧带动脉得到血供。但结扎静脉(或静脉栓塞)的危害性比动脉更为严重, 可以认为是因静脉回流障碍引起了骨内高压, 造成红细胞渗出、水肿、瘀血, 其它组织和细胞受压, 最终造成骨坏死。

本实验的激素组结果表明, 从使用激素后2-8周, 股骨头内的毛细血管均有扩张、充血、红细胞渗出现象。我们认为这是引起骨内压升高的因素之一。是股骨头坏死的微循环血管因素。

但未观察到股骨头内的毛细血管也可以被栓塞的现象, 可能与使用激素的剂型、时间长短, 切片染色等等因素有关。

2. 国外学者大多采用可的松类药物造成动物模型。根据Cruess⁽⁸⁾的计算, 实验兔的考的松醋酸盐5mg/kg/日的剂量, 相当于肾移植病人的日用量。从我们的研究来看, 皮质激素应用2周后, 即可引起骨髓内破骨细胞增多, 其后骨小梁减少, 变得松散, 细小。这种骨质疏松现象, 我们认为是破骨细胞直接作用的结果。

大剂量激素使用后, 造成高血脂症。肝、肾、肺均发生变性坏死。股骨头内的脂肪代谢也发生紊乱。这是股骨头坏死的主要细胞因素, 在此基础上负重, 即可出现软骨面塌陷。

综上, 特发性骨坏死主要因素有毛细血管通透性增高造成的渗出; 静脉阻塞造成的回流障碍; 脂肪细胞膨大, 增多对骨细胞的侵入。在股骨头这个封闭的管腔内, 以上血管和细胞因素均可引起骨内压增高。毛细血管通透性的改变, 是由糖皮质激素引起的。这种微血管通透性增加, 可使脂类逸出、红细胞渗出, 因此股骨头内压力增高。

小动脉的栓塞(如动脉粥样硬化)一般不会引起股骨头的缺血坏死, 而小静脉的回流障碍确能引起骨内压增高和骨细胞坏死。

参考文献

1. 刘尚礼等: 99mTC-磷酸盐三相骨显象对Perthes病及成人特发性股骨头坏死研究的初步体会, 中华骨科杂志, 9: 37-39, 1989
2. 杨克勤、过邦辅主编: 矫形外科学, 第263页-271页, 上海科技出版社, 1987
3. 中山医学院主编: 病理学上册, 第65页, 人民卫生出版社, 北京, 1978
4. Meyers. MH: Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin. Orthop. 231: 51-61, 1988
5. Glimcher MJ and Kenzora JE: The Biology of Osteonecrosis of the Human Femoral Head and its Clinical Implications, 3. Clin. Orthop. 140: 276, 1979
6. Wang GJ et al: Fat-cell Changes as a Mechanism of Avascular Necrosis of the Femoral Head in Cortisone-Treated Rabbits. J. Bone and Joint Surg. 59-A (6): 729-735, 1977
7. Kawai. K et al: Steroid-Induced Accumulation of Lipid in the Osteocytes of the Rabbit Femoral Head. J. Bone and Joint Surg. 67A (5): 755-763, 1985
8. Cruess. RL et al: The Etiology of Steroid-Induced Avascular Necrosis of Bone. Clin. Orthop. 113: 178-183, 1975