

# 实验性动物股骨头坏死模型的制备及其病理生理机制

杨明亮<sup>1</sup> 罗先正<sup>2</sup> 王正明<sup>2</sup>

(1. 中国康复研究中心,北京 100077, 2. 北京友谊医院,北京)

**【摘要】**目的 探讨股骨头坏死的病理演进机制及预后。方法 采用 12N 盐酸、12N 氢氧化钠依次注入家兔股骨头内灭活骨细胞、骨髓组织及破坏股骨头内的微循环。结果 在短时期内复制出进展期的股骨头坏死模型,6 周左右即可出现典型的骨坏死病理。结论 病因、骨吸收及骨有效重建的平衡状态、生物力学三方面因素综合作用,决定股骨头坏死的病理演进及预后。股骨头坏死的有效修复不仅仅是坏死的骨小梁重建,还应包括遭受损害的微循环及骨髓功能的恢复。

**【关键词】** 股骨头坏死 病理过程 组织学

**Pathophysiological Mechanism of Ischemic Necrosis of the Femoral Head on experimental study** YANG Ming-liang, LUO Xian-zheng, WANG Zheng-ming. Chinese Rehabilitation Research Centre ( Beijing, 100077)

**【Abstract】 Objective** To explore the mechanism of pathological process of ischemic necrosis of femoral head (INFH) and its prognosis in animal models. **Methods** 12N HCl and 12N NaOH were injected into femoral heads of rabbits to kill bone cells, bone marrow and to destroy microcirculation. **Results** INFH model in progressive stage was duplicated in short period and the typical pathological changes appeared after 6 weeks. **Conclusion** The development and prognosis of INFH depend on three factors, i. e. pathogenic agents, balance of bone absorption and bone reconstruction, effect of biomechanics. The effective repair of INFH includes not only the reconstruction of trabecular network but also the restoration of the function of microcirculation and bone marrow.

**【Key Words】** Femur head necrosis Pathologic processes Histology

股骨头坏死为临床常见骨病,其病因复杂,病程缓慢,最终能导致髋关节毁损,丧失功能。国内外文献报道多种实验性动物股骨头坏死模型的制备方案,一般只能复制早期骨坏死模型,本实验设计一种新的股骨头坏死模型制备方案,能在短期内复制出典型的进展期股骨头坏死的病理改变,并对股骨头坏死的病理机制作初步探讨。

## 1 材料和方法

健康成年中国家兔 12 只,雌雄不限,兔龄 8 月左右,体重 1.3~2.6 kg,右侧股骨头用于复制骨坏死模型,左侧为正常对照组,兔采用 3% 戊巴比妥纳经腹腔麻醉,剂量为 25 mg/kg。兔的股骨大粗隆为一纵行棘板,以此为参照作小切口显露大粗隆下部,部分咬除形成约 3.5 mm 直径的骨窗,透视下,选用 7 号注射器针头经骨窗沿股骨颈向股骨头中心穿刺(切勿穿透关节软骨),再用骨蜡将股骨颈及骨窗密封后,0.2 ml 12N HCl 缓慢注射入股骨头内,15 分

钟后,再缓慢注射 0.2 ml 12N NaOH,注射时严防化学物质外溢灼伤肌肉,观察 30 分钟后,仔细刮除填充的骨蜡,缝合手术切口,术后肌注青霉素钠每公斤体重 2 万单位,连续 3 天,防止感染,动物分别于术后 1、2、4、6 周处死,每批 3 只,处死后取双侧股骨头作大体观察并拍后、前位平片,拍片后标本采用 10% 甲醛液固定,5% 硝酸脱钙,冠状面剖开取材,常规乙醇梯度脱水,石蜡包埋切片,HE 染色,供组织学观察。

## 2 结果

**2.1 动物观察记录** 动物麻醉清醒后,手术侧髋关节即可恢复运动,动物在术后表现以健侧髋关节负重为主,但实验侧髋关节活动范围与健侧无明显差别,观察期内动物无死亡,手术切口无感染。

**2.2 大体标本观察及平片结果** 实验侧髋关节囊有不同程度增厚,关节囊内有少量清亮积液,关节软骨失去光泽,呈焦黄色,术后 1 周,关节软骨尚平整,

术后 2 周变粗糙,术后 6 周可见股骨头变扁平,部分关节软骨下骨质暴露,沿股骨头冠状面切开,肉眼见头颈部存在明显骨坏死病灶。平片下,术后 2 周,较对照侧股骨头无明显改变,术后 6 周,实验侧股骨头稍偏平,头颈部显示骨增生,头内骨小梁排列未见明显紊乱。

**2.3 组织学检查** 术后 1~2 周,光镜下见软骨层变薄,软骨基质失去光泽,胶原纤维排列紊乱,大部分软骨陷窝中软骨细胞消失,残存的软骨柱层次不全,术后 4~6 周,软骨表面粗糙不平,明显变薄,部分软骨全层消失,其下骨质暴露,镜下见软骨下骨小梁骨折,骨小梁在术后 1~2 周出现吸收变细,小梁内的骨细胞大部坏死,表现为胞核团缩,碎裂或骨陷窝空虚,骨小梁表面的骨内膜层消失,骨髓组织呈颗粒状坏死,存活骨髓组织稀少。术后 4 周,头颈部骨髓组织及毛细血管向头内增生,股骨头内残存的骨髓组织也出现增生,术后 6 周出现典型的骨坏死病灶,富含成纤维样母细胞的结缔组织及毛细血管向坏死的骨小梁间伸展,在坏死的骨小梁表面及骨小梁间可见功能活跃的成骨细胞及类骨质形成,在增生的纤维结缔组织内,可见梭状的成纤维样母细胞聚积成团并向成骨细胞演变,合成的骨基质包埋自身直接形成骨小梁结构。

### 3 讨论

**3.1 股骨头坏死模型的复制** 原发性股骨头坏死病因复杂,病程长,给实验性动物模型复制带来困难,尤其是复制进展期股骨头坏死模型,文献报道成功的实验模型有糖皮质激素诱发股骨头坏死,但一般只能复制早期股骨头坏死的病理,且动物对激素反应的敏感性存在个体差异,难于标准化,在继发性股骨头坏死模型复制时,主要通过破坏或干扰股骨头的血运,如 Wood House 采用切断股骨颈扭转圆韧带方法建立继发性股骨头坏死模型<sup>[1]</sup>,但由于动物骨骼再生能力及血运重建能力高于人类,成功率并不高,且手术对髋关节功能造成严重的影响,理想的动物模型应该制备方案简便易行,成功率高,能在短期内复制不同分期的骨坏死模型。本实验采用盐酸,氢氧化钠注射入股骨头内复制股骨头坏死模型具以下特点。(1)简便易行,成功率高;(2)对动物的关节功能影响不大;(3)盐酸与氢氧化钠反应式为  $HCl + NaOH = H_2O + NaCl$ ,对动物全身无毒性作用;(4)复制的骨坏死模型具有骨小梁坏死,骨髓坏死,成骨功能低下及微循环被破坏的特点,因此该模型

可用于动态观察股骨头坏死的病理演变及供实验用药治疗之用。

**3.2 股骨头坏死的病理机制** 在探讨原发性股骨头坏死的病理机制时, Jones 认为<sup>[2]</sup>:不同的病因最终造成微循环损害,微循环障碍是原发性股骨头坏死的共同病理机制,在此基础上,本文进一步认为,无论原发性,还是继发性股骨头坏死,决定其病理演变因素可概括为三个方面:病因;破骨细胞介导的骨吸收与骨的有效重建速率的平衡关系;生物力学作用。病因最终造成微循环损害,骨细胞、骨髓组织坏死、骨髓间质细胞向成骨细胞分化能力下降,由于骨细胞及附于骨小梁表面的成骨细胞具有一定的屏障破骨细胞活动作用<sup>[3]</sup>。当股骨头坏死时,破骨细胞对失去保护的骨小梁吸收增强,骨小梁因而吸收变得稀疏细小。另一方面,因骨小梁中的骨细胞坏死失去了矿物代谢功能,其机械强度随之下降,当应力传导时,骨小梁极易骨折。在骨坏死吸收的同时,伴随修复,修复的强弱取决于供血状态,骨小梁表面的骨内膜及骨髓的功能状态,骨髓间质细胞分裂增生,在骨坏死区出现富含成纤维样母细胞的结缔组织,毛细血管也再生,骨内膜残存的成骨细胞及来自于骨髓间质细胞分化的成骨细胞合成骨基质,重建坏死的骨小梁,通常在正常与坏死骨组织间出现的一个修复区,该区骨的形成和吸收都较为活跃<sup>[4]</sup>,如果吸收的骨不能由新生的骨有效替代,将发展成一软化区,当机械负荷在此区传递时,一方面通过 Wolff 定律刺激骨的重建,另一方面又可导致骨折,引起塌陷发生<sup>[5]</sup>,因此,骨的吸收速率及新生骨的有效重建速率应保持一定的平衡关系,而这种关系最终由破骨细胞的活动,骨髓间质细胞向成骨细胞分化的能力及成骨细胞的功能状态决定,在股骨头坏死的病理演进过程中具有重要作用。

#### 参考文献

- [1] 邵光湘,李月珠,编著. 骨缺血与坏死病. 青岛:青岛出版社, 1988. 78.
- [2] Jones J.P. Fat embolism, intravascular coagulation, and osteonecrosis. Clin Orthop, 1993, 292:294.
- [3] Ibbotson KJ, D'souza SM, Kanis JA, et al. Physiological and pharmacological regulation of bone resumption. Metab Bone Dis, 1980, 2: 177.
- [4] Jacques A. Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head past, present, and future. Clin Orthop, 1992, 277:12.
- [5] Inoue A, Ono K. A histological study of idiopathic avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg, 1979, 61B:138.

(收稿:1998-08-21 编辑:房世源)