

激素诱导股骨头缺血性坏死血管内凝血学说实验研究进展

Progress in experimental research on clotting theory of avascular necrosis of femoral head cause by hormones

田伟明¹, 张英泽²

TIAN Wei-ming, ZHANG Ying-ze

关键词 股骨头缺血性坏死; 激素 **Key words** Avascular necrosis of femoral head; Hormones

激素诱导股骨头缺血性坏死 (steroid-induced avascular necrosis of the femoral head, SANFH) 是指因大剂量应用激素而造成股骨头骨活成分 (骨细胞、骨髓造血细胞和脂肪细胞) 死亡所引起的病理过程。到目前为止, SANFH 的发病机制未明, 但就其学说有多种, 现将国内外血管内凝血 (IC) 学说实验研究进展综述如下。

早在 1951 年 Cosgriff 首先证明了激素能引起系统的高凝状态, 他认为凝血异常是激素引起骨坏死的一个潜在因素。Kisker 等^[1] 研究表明激素通过抑制网状内皮系统, 降低其纤溶蛋白溶解活性引起血浆的高凝及低纤溶状态。Jones^[2] 1985 年提出血管内凝血, 他认为骨内过多脂肪栓子、高凝状态以及由于游离脂肪酸导致的血管内皮损伤可以触发局部血管内凝血, 并以这一假说作为骨坏死的发病机制。

1 SANFH 具备血栓形成的条件

血栓形成需具备 3 个条件: 血流缓慢; 血液凝固性增高; 血管内皮细胞受损。股骨头软骨下骨区域的显微结构使血流易于淤滞, 此处终末动脉与迂曲拱形的终末毛细血管相连, 尤其在局部血管收缩因子如内皮素等存在的条件下, 有利于血栓形成^[2]。股骨头内小静脉被骨髓内肥大的脂肪细胞压迫也引起毛细血管管血流淤积。血液淤积、血管内皮损伤和高凝 3 个因素造成循环内血栓形成。激素致骨内脂肪栓塞的机械堵塞和坏死部位局部的解剖特殊性使血流淤滞, 游离脂肪酸的水解及其他因素如氧自由基损害血管内皮结构, 骨内微循环 (终末动脉、毛细血管、血窦) 内皮细胞损害最有可能激活血小板聚集和纤维蛋白血栓形成, 以后逐渐波及小静脉、静脉、小动脉和骨外动脉。激素所致血液高粘度、高凝、高脂血症和纤溶下降更具备了血栓形成的条件, 加之缺血再灌注损伤和继发纤溶所致纤溶下降和局部内皮素和血栓素 A₂ 所致血管收缩, 更容易在局部血栓形成^[2,3]。

2 股骨头血管内凝血导致股骨头坏死

股骨头内血栓形成, 一方面, 将损害动脉灌注, 而且更大程度上亦损害静脉引流, 后者造成骨内间室综合征, 使骨内压上升, 灌注下降, 加重股骨头缺血以致坏死, 即进行性缺血学说; 另一方面, 激活的凝血瀑布反应产生了炎症反应, 进而加

剧了局部损害, 同时, 继发纤溶使部分血栓溶解, 尤其动脉内皮细胞膜脂质过氧化, 致使骨髓内出血, 进一步加重了股骨头的损害, 导致股骨头的坏死^[4]。

3 SANFH 股骨头血管内凝血的组织学研究

Saito 等^[5] 发现股骨头内小动脉血管壁结构损害和骨髓内陈旧和新鲜出血, 认为是激素的直接细胞毒性作用造成血管损伤, 导致动脉血供中断和骨髓内反复出血, 从而引起股骨头坏死。Jones^[6] 在缺血 70 min 和 18 h 的 2 例患者股骨头和股骨头标本中应用 PTAH 染色直接观察到骨内纤维蛋白血栓存在, 发现血管内凝血的直接组织学证据, 从而从临床上证明他倡导的血管内凝血学说。Glueck 等^[7] 根据这一学说认为在塌陷前期 (Ficat I 期和 II 期) 治疗骨坏死, 纠正患者的凝血异常, 有可能阻止或逆转坏死进程。

4 SANFH 血管内凝血的血液学研究

4.1 SANFH 与凝溶紊乱 血栓前状态 (PTS) 的存在已成为 SANFH 的一个不可忽视的因素。PTS 是多种因素引起的止血、凝血和抗凝系统失调的一种病理过程, 具有易导致血栓形成的多种血液学变化。李毅等^[8] 认为血液中纤溶功能的表达主要取决于血浆组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 和纤溶酶原激活物抑制物 (PAI) 之间的相互作用, t-PA 降低、PAI 增高, 可致 PTS, 临床及实验研究证实, SANFH 患者存在 t-PA 活性下降和 PAI 活性升高。现在认识到, 许多临床病理状态的产生与血液凝溶功能的紊乱, 尤其是 t-PA/PAI 比例下降有关^[9]。细胞培养证实糖皮质激素能够影响血液纤溶系统, 表现为 t-PA 活性下降和 PAI 活性升高^[10]。Jones^[2] 在局部血管内凝血中常规的凝血检查完全正常, 但是血浆纤维蛋白多肽 A (FPA) 是一个探查局部血栓形成的早期相当敏感的分子标记物, 他报道 2 例 Ficat I 期股骨头坏死患者血浆中 FPA 升高。血浆血栓素 A₁-前列环素 (TXA₂-PGI₂) 平衡对调节血小板功能、血管张力及血栓形成起重要作用。Tsai 等^[11] 在股骨头坏死标本中观测到, 在坏死松质骨修复的前沿, TXA₂、前列腺素 E₂ 升高, 这易使血小板聚集、血管收缩和血管内凝血, 并使血管通透性增加, 炎性骨髓水肿和骨内压升高而加重已存在的骨坏死。地塞米松可能通过 2 条细胞内信号传递途径, 即细胞内钙离子途径和蛋白激酶 C 途径, 调节环氧酶、磷脂酶 A₂ 活性, 从而影响 TXA₂ 和 PGI₂ 生物合成^[12]。尹良军等^[13]

1. 河北医科大学中医院, 河北 石家庄 050011; 2. 河北医科大学第三医院

实验观察到 15 d 血浆血浆血栓素 B₂ (TXB₂) 含量略微下降, 但是 6-酮前列腺素 F_{1a} (6-keto-PGF_{1a}) 含量下降更剧烈, TXB₂/6-keto-PGF_{1a} 比值升高至对照组的 3.5 倍, 表明地塞米松可造成实验家兔血小板聚集和释放增加, 并可能伴随微血管痉挛, 使家兔凝血倾向增加。

4.2 高脂血症与微血栓形成 长期应用糖皮质激素能引起高脂血症, 而高脂血症可从三大方面导致血栓形成: ①脂肪酸成分可损坏血管内皮细胞的结构和功能, 其中, 内皮素是主要源于血管内皮细胞的一族血管活性物质, 分为 3 型, 以内皮素-1 (ET-1) 的活性最强。内皮素是迄今所知作用最强、持续时间最长的缩血管多肽, 其血管收缩强度是血管紧张素的 10 倍, 去甲肾上腺素的 100 倍^[14]。激素使体内脂质代谢紊乱, 产生高脂血症是造成血管内皮细胞损伤、内皮素分泌释放的主要原因。因为高脂血症时血中低密度脂蛋白和氧化型低密度脂蛋白增多与血管内皮细胞上的受体结合, 通过三磷酸肌醇细胞内信息传递系统促进内皮素合成和释放; 它们也可直接损伤血管内皮细胞使其内皮素释放增多; 氧化型低密度脂蛋白还可刺激巨噬细胞合成和分泌内皮素^[15]。在生理情况下体内 ET-1 含量甚微, 在病理或使用糖皮质激素情况下 ET-1 含量升高, 可以使血管强烈收缩, 且对静脉收缩明显强于对动脉的收缩作用。这样会在股骨头内形成高灌注、髓内血液淤滞、骨内高压, 且血液高凝, 易于血栓形成^[16]。刘传康等^[17]认为大剂量使用激素后, 一方面血中脂类物质增多, 血液黏滞度增加, 股骨头内血管脂肪栓塞; 另一方面, 股骨头局部 ET-1 增多, 使股骨头内的血管收缩、舒张失去平衡, 出现强烈而持久的血管收缩, 引起股骨头骨组织缺血、缺氧、酸中毒。而组织损伤后释放出凝血酶、肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 等物质反过来又刺激血管内皮细胞内皮素 mRNA 的表达, 使内皮素合成和释放增多, 进一步引起血管收缩, 形成恶性循环。当缺血、缺氧超过代偿阈值时, 就可能发生股骨头缺血性坏死。股骨头内 ET-1 大量增加可以使股骨头内微循环发生障碍, 最终导致股骨头骨细胞及骨组织坏死。②股骨头软骨下区域处终末动脉与迂曲拱形的毛细血管相连, 这种结构使血液易于淤滞, 高脂血症患者血液黏滞性增高^[18], 并且与甘油三酯 (TG) 水平呈正相关, 使股骨头负重区域的血流灌注更差。③影响血液凝溶系统, 造成高凝低纤溶状态。许多实验证明高脂血症患者血小板功能明显亢进^[19]; 血脂 (特别是富含 TG 的脂蛋白) 水平与血液中的主要促凝物质, 如血浆纤维蛋白原、血浆纤溶蛋白激活物抑制物 (PAI)、Ⅶ因子的激活密切相关^[20]。其中, Ⅶ因子促凝活力与血浆中大颗粒脂蛋白的浓度密切相关。Avellone 等^[21]研究证明高 TG 血症时血液纤维蛋白溶解功能受损。糖皮质激素可直接诱导内皮细胞 PAL mRNA 增加^[22], 促进 PAL 的合成与释放。统计分析显示血清 TG 与血浆 TXB₂/6-teto-PGF_{1a} 呈正相关, 可能通过血液 TG 的升高刺激 PAL 活性, 导致长期血液纤溶抑制^[13]。研究表明低密度脂蛋白可促进血小板激活, 同时血浆中过多脂蛋白容易氧化生成脂质过氧化物 (LPO), LPO 损伤血管内皮细胞, 减少 PGI₂ 的产生, 同时促进血小板产生 TXA₂, 导致血浆中 TXA₂/PGI₂ 平衡失调^[23]。对 SANFH 动物模型血浆、血管组织 ET-1 含量增高的机制尚不清楚, 可能与下列因素

有关: ①激素造成血管内皮细胞损害而释放过量的 ET-1^[24]; ②一氧化氮 (NO) 能抑制 ET-1 的生成, 激素使 NO 合成、分泌减少, 对 ET-1 的生成抑制作用减弱因而其生成增多^[25]; ③激素促使肾素、血管紧张素分泌增多, 而后者促进 ET-1 的生成。

4.3 NO 合成减少与血栓形成 正常机体由于受到搏动性血流的不间断刺激, 血管内皮细胞持续释放 NO, 使血管系统维持一种松弛状态, 保持组织的正常灌注^[18]。NO 含量减少, 血管则收缩痉挛, 管壁增生, 管腔狭窄, 血小板聚集, 白细胞黏附, 血栓形成, 这些病理变化发生在股骨头及其周围血管, 将导致股骨头缺血性坏死^[16]。刘金辉等^[26]认为前凝血状态下合用激素后体内 NO 合成减少, 对血小板活性的抑制降低, 易于形成血栓而致血管内凝血, 继发的纤溶和缺血再灌注损伤引发体内 O₂ 过量合成, 在失去 NO 的拮抗后也易于使合用激素后体内多生成的低密度脂蛋白过氧化, 生成强促凝物质氧化型低密度脂蛋白, 如此造成体内反复凝血和纤溶的恶性循环, 最终导致血管损伤、破裂、血供中断, 引发骨组织缺血性坏死。李玉军等^[27]研究 NO 对股骨头微循环的作用及与股骨头血流量的量效关系, 证实 NO 的前体 - 左旋精氨酸能明显改善股骨头微循环。SANFH 动物模型血浆、血管组织 NO 含量减少的机制尚不清楚, 可能与下列因素有关^[28]: ①激素导致血管内皮细胞损害, 使 NO 的生成场所遭受破坏; ②激素能抑制一氧化氮合成酶 (NOS) 的活性从而使 NO 合成减少; ③激素能引起高脂血症, 高脂血症的情况下内皮细胞合成 NO 的能力下降。

5 结语

IC 这一中间机制, 最有可能成为 SANFH 的最后共同通道, 纠正患者的凝血异常, 有可能阻止或逆转早期股骨头坏死进程。抗纤维蛋白单抗的研制成功, 可以设想用核素标记的抗纤维蛋白早期探查股骨头内血栓, 同时行导向溶栓治疗, 为早期诊断和治疗股骨头坏死提供新的方法, 这一工作有待进一步研究。

参考文献

- 1 Kisker CT, Robillard JE, Bohlkon DP. Glucocorticoid stimulation of blood coagulation factor activities in the fetal lamb. *J Lab Clin Med*, 1983, 101(4): 569-575
- 2 Jones JP. Intravascular coagulation and osteonecrosis. *Clin Orthop*, 1992, 277: 41-53.
- 3 Jones JP. Concepts of etiology and early pathogenesis of osteonecrosis. *Am Acad Orthop Surg Instruct Course Lect*, 1994, 43: 499-512
- 4 Cheras PA, Freemont AJ, Sikjorski JM. Intraosseous thrombosis in ischemic necrosis of bone and osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1993, 1: 219-232.
- 5 Saito S, Ohzono K, Ono K. Early arteriopathy and postulated pathogenesis of the femoral head: The intracapsular arterioles. *Clin Orthop*, 1992, 277: 98-110.
- 6 Jones JP. Fat embolism, intravascular coagulation and osteonecrosis. *Clin Orthop*, 1993, 292: 294-308
- 7 Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, et al. Thrombophilia and hypofibrinolysis. Pathophysiological of osteonecrosis. *Clin Orthop*, 1997, 334: 43-56.
- 8 李毅, 同志超, 陈君长, 等. 激素性股骨头缺血坏死发病机制的实验

- 研究. 中国骨伤, 2003, 16(1): 20-22
- 9 Tsantarliotou M, Taizoglou I, Kokolis N. The effect of dexamethasone on tissue fibrinolytic system in male and female rats. *In Vivo*, 1999, 13(2): 119-124.
 - 10 Cai J, Zheng T, Lotz M, et al. Glucocorticoids induce Kaposi's sarcoma cell proliferation through the regulation of transforming growth factor-beta. *Blood*, 1997, 89(5): 1491-1500.
 - 11 Tsai CL, Chen HT. Evidence for eicosanoids within the reparative front in avascular necrosis of human femoral head. *Clin Orthop*, 1992, 281: 305.
 - 12 Rosenstock M, Katz S, Danon A. Glucocorticoids regulate both phorbol ester and calcium ionophore-induced endothelial prostacyclin synthesis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1997, 56(1): 1-8.
 - 13 尹良军, 王爱军, 杜全印, 等. 激素性股骨头坏死与凝溶紊乱的实验研究. *中国矫形外科杂志*, 2001, 9(3): 261-264
 - 14 Kiowski W. Endothelin-1 induced vasodilation in human. *Circulation*, 1991, 83(2): 496.
 - 15 汤健. 内皮素. 北京: 北京医科大学协和医科大学联合出版社, 1994. 277.
 - 16 沙启乐, 陈晓亮, 王英振, 等. 激素性股骨头坏死中内皮素和一氧化氮含量的变化. *中国骨伤*, 2002, 15(6): 349-351.
 - 17 刘传康, 娄思权. 激素性股骨头坏死内皮素-1 变化的实验研究. *四川医学*, 1999, 20(3): 258-260.
 - 18 Lizenko MV, Petrovskii VI, Kotenko TV. Changes in the lipid composition of the blood serum lipoproteins during the hormonal treatment of patients with bronchial asthma. *Ter Arkh*, 1995, 67: 35-38.
 - 19 Bo M, Molaschi M, Neirotti M, et al. The relationships between the lipoprotein profile and rheological-coagulation parameters in patients with hyperlipoproteinaemia type II. *Recenti Prog Med*, 1992, 83: 189-193.
 - 20 Cadrog Y, Lemozy S, Diquelou A, et al. Human type II hyperlipoproteinaemia enhances plateletcollagen adhesion in flowing nonanticoagulated blood. *Arterioscler Thromb*, 1993, 13: 1650-1653.
 - 21 Avellone G, Di-Garbo V, Cordova R, et al. Fibrinolysis in hypertriglyceridaemic subjects in response to venous occlusion. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1993, 4: 429-433.
 - 22 Bator JM, Cohen RL, Chambers DA. Hydrocortisone regulates the dynamics of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor expression in cultured murine keratinocytes. *Exp Cell Res*, 1998, 242: 1110-1119.
 - 23 Kugiyama K, Motoyama T, Doi H, et al. Improvement of endothelial vasomotor dysfunction by treatment with alpha-tocopherol in patients with high remnant lipoproteins levels. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(6): 512-518.
 - 24 王春喜, 段志泉, 吴咸中. 内皮素-1 与一氧化氮与自体静脉移植再狭窄的关系. *中华实验外科杂志*, 1999, 16(5): 400-401.
 - 25 陈修, 陈维洲, 曾贵云. 新血管病理学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 133.
 - 26 刘金辉, 聂喜增, 周吉怀, 等. 一氧化氮对激素性股骨头缺血坏死治疗的生化研究. 2003, 18(5): 313-315.
 - 27 李玉军, 刘尚礼, 卢世壁. 一氧化氮对股骨头微循环的作用. *中华骨科杂志*, 2000, 20(4): 239-241.
 - 28 Müller VM, Komari K, Burnett JC, et al. Differential sensitivity to endothelin in canine artery and vein. *Br J Pharmacol*, 1989, 257: 1127-1131.

(收稿日期: 2003-12-18 本文编辑: 连智华)

北京市京华行科贸有限责任公司

生产研制产品报价单

京药管械经营许 20000737 号 京医械广备(字)第 200312099 号

一、牵引康复设备 (D)代表全电脑控制

1. JKF 系列多功能脊柱牵引康复床: 电脑程控, 腰椎、颈椎、全身静止、间歇牵引, 侧扳, 腰部热疗按摩。

Ⅲ型 19 800 元/台 ⅢA 型: 26 500 元/台 ⅢA(D)型: 38 000 元/台

IB 型: 8 800 元/台 IB(D)型: 19 800 元/台 IC 型: 13 000 元/台 IC(D)型: 23 900 元/台

2. FYC 系列俯卧式多功能腰椎治疗床: 屈膝俯卧位牵引、捶击、热疗一体化, 颈牵、下肢摇摆。

Ⅲ型: 9 850 元/台 ⅢA 电动型: 13 900 元/台 ⅢA(D)型: 29 000 元/台

3. JQY 系列多功能颈椎牵引治疗仪: 颈牵、电针、热疗一体化。

I 型: 5 800 元/台 I(B)型: 12 600 元/台 I(A)型: 8 800 元/台 I C 家用型: 520 元/台

二、RLY-A 系列 BH 型中频热场针灸按摩仪

该系列产品均为电脑程控, I 型产品具有人工针灸的各种针法及按摩手法, 手法逼真、柔和、深沉, 力度等同人工。中频波渗透性强, 可调至较深层次的穴位及病灶处。Ⅲ型和Ⅳ型增设远红外线热疗、药物离子导入, 配有与人体各部位相吻合的药物模具。主治: 风湿病、腰椎间盘突出症、颈椎病、骨质增生、关节炎、急慢性扭拉伤、偏瘫肢体恢复等。

I 型: 6 000 元/台 Ⅲ型: 9 000 元/台(双功能型) Ⅳ型: 12 000 元/台(双功能智能型)

三、其它设备

1. XN 心脑检查治疗仪 ⅢA 型 2 960 元/台 2. GZ 骨质增生药物电泳治疗仪 ⅢA 型 3 260 元/台

3. FD 风湿治疗仪 ⅢA 型 2 880 元/台 4. DJS 胆结石治疗仪 ⅢA 型 3 380 元/台

邮购办法: (1) 邮局, 银行汇款均可, 款到后立即发货。(2) 厂家销售, 所售产品保修壹年, 长期维修。运费保险费由我方负责。(3) 面向全国常年办理邮购, 欢迎来函来电索取资料。公司地址: 北京广安门外大街 305 号八区荣丰嘉园 8 号楼 2722 号 邮编: 100055 联系人: 徐照 电话: 010-63275185, 63275186 值班电话: 010-66031777 手机: 13901040602, 13910097637 银行汇款户名: 北京市京华行科贸有限责任公司 开户行: 北京建行玉泉路支行 帐号: 6510006032630017010