

药物防治激素性股骨头坏死的研究进展

李卫哲, 金硕, 杨明富, 贾军
(天津医院, 天津 300211)

【摘要】 随着激素性股骨头坏死发病机制研究的深入, 使药物防治激素性股骨头坏死成为可能。本文回顾了近年来一些国内外学者根据其发病机制进行的药物预防激素性股骨头坏死的研究, 提出降脂、抗凝药联用不能完全预防激素性股骨头坏死的发生, 激素性股骨头坏死是以脂肪代谢紊乱和血管内凝血为主要发病机制, 其他一些病理机制共同作用的结果。

【关键词】 抗凝药; 降脂药; 股骨头坏死

Progress of the prevention and cure of steroid induced necrosis of the femoral head with medicine LI Wei-zhe, JIN Shuo, YANG Ming-fu, JIA Jun. The Hospital of Tianjin, Tianjin 300211, China

ABSTRACT It is possible that the medicine can prevent or cure steroid induced necrosis of the femoral head with the deepening of research of the pathogenesis of steroid induced necrosis of femoral head. This article reviewed some studies about preventive effect of medicine on steroid induced necrosis of femoral head during the past few years. Antilipemic and anticoagulant medicine can not prevent the steroid induced necrosis of femoral head completely. The main pathogenesis of steroid induced necrosis of femoral head is fat metabolism disorder and intravascular coagulation, with other factors cooperating together.

Key words Anticoagulants; Antilipemic; Necrosis of femoral head

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma 2007, 20(1): 62-63 www.zggssz.com

糖皮质激素引起的股骨头坏死发病率占非创伤股骨头坏死的首位, 已引起广泛重视, 但其确切的发病机制尚未十分清楚。其诸多发病机制中, 脂肪代谢紊乱和血管内凝血学说受到广大学者的重视并进行了预防激素性股骨头坏死的研究。

1 降脂药物预防激素性股骨头坏死

糖皮质激素引起脂肪代谢紊乱学说包括激素诱导的骨髓脂肪化、骨内脂肪栓塞、高脂血症和微血栓形成、骨细胞脂肪变性和坏死、骨细胞化生为脂肪细胞等理论, 为激素性股骨头坏死的预防和早期治疗提供了理论基础。目前用于实验研究的降脂药物有克利贝特、氯丁酯、丙丁酚、他汀类药物等。

1.1 实验研究 1991年 Mauno 等首次报道降脂药物克利贝特对接受糖皮质激素处理的兔骨细胞的作用。克利贝特显著减轻激素引起的高脂血症, 减轻肝脂肪变性。骨细胞内脂肪蓄积仅出现在哈弗氏管周围的小区域。在传统的兔激素性股骨头坏死模型上应用氯贝丁酯后, 兔高脂血症减轻, 光镜和电镜下股骨头内骨细胞损害显著减轻。山本卓明等^[1]也报道了用日本白兔分两组: 治疗组给予甲基强的松龙和丙丁酚; 激素组单纯给予甲基强的松龙。4周后发现治疗组的骨坏死率下降了 43%, 认为使用激素同时应用降脂药物有助于减少股骨头坏死发生率。

目前类似的研究集中在疗效更强、不良反应更小的降脂药物应用中。其中他汀类降脂药物 HMG-CoA 还原酶抑制

剂, 被广泛应用于临床, 证明对高胆固醇血症有明显疗效。

Cui 等^[2]在糖皮质激素诱导的鸡股骨头坏死模型上验证降脂药物的效用。单用激素组观察到股骨头软骨下骨坏死、吸收、脂肪细胞增生。激素和洛伐他汀联用组股骨头内脂肪细胞增生轻微, 没有发现骨坏死。王卫东等^[3]发现辛伐他汀与激素同时使用, 可使实验动物血清甘油三酯和胆固醇含量与正常对照组相似, 明显低于激素组。

1.2 临床研究 最近 Pritchett^[4]发表了 284 例患者接受大量激素治疗的同时预防性地服用洛伐他汀, 观察股骨头坏死的发生情况。所有患者坚持服用洛伐他汀至激素治疗结束。治疗期间定期随访, 核磁共振检验是否发生股骨头坏死。平均 7 年后 (最少的 5 年), 只有 3 例患者 (占 1%) 发生了股骨头坏死。1% 的发生率远小于通常以为的 3% ~ 20% 的激素所致的股骨头坏死的发生率。

预防股骨头坏死的实验研究强烈提示通过使用药物纠正机体脂肪代谢紊乱, 可能在一定程度上预防糖皮质激素诱导的股骨头坏死发生, 使非手术疗法的前景更加乐观。

2 抗凝药物预防激素性股骨头坏死

血管内凝血发病机制理论, 首先由 Jones 提出以来, 受到了学者们的普遍关注, 高凝和纤溶下降造成的局部血管内凝血学说为非创伤性股骨头坏死的早期治疗和预防提供了理论根据。用于研究的抗凝药有 Stanozolol、香豆素、尿激酶、阿司匹林、右旋糖酐、蚓激酶等。

Glick 等^[5]认为测定由于药物或疾病而有骨坏死危险

患者的易栓症状和纤溶下降情况,有可能预测骨坏死的发生,尤其对有大量应用激素史的患者更为有用。他认为在塌陷前期(Ficat I期和II期)治疗骨坏死,纠正患者的凝血异常,有可能阻止或逆转骨坏死进程。作者应用 Stanozo b1 (6 mg/d)给 1例股骨头坏死患者治疗 68周,髋部疼痛完全消失,影像学检查由 Ficat II期变为I期,血液学检查高凝状态恢复正常。另 1例双侧股骨头坏死患者,一侧 III期行全髋置换术,对侧疼痛, Ficat II期,血液学检查存在抗活性蛋白 c和高脂血症,用香豆素治疗 20周,疼痛消失,影像学示病变停止,血液学检查正常。

姜传杰等^[6]对 20例非创伤性股骨头坏死患者,将尿酸酶, 654-2 右旋糖酐、复方丹参等利用导管注入到旋股内外侧动脉及闭孔动脉。术后进行随访观察,其中疼痛消失 12例,明显好转 6例,疼痛有所减轻 2例。X线可见坏死的骨质有不同程度的吸收,并见有新骨形成及修复。血管造影及 DSA检查显示股骨头区的血管分布明显增多,血管数目基本恢复正常。刘万林等^[7]报道对 21例 32髋激素性股骨头坏死患者,采用阿司匹林进行系统抗凝、复方丹参、低分子右旋糖酐改善骨内微循环后进行观察。随访 11个月,发现 12例患髋疼痛消失,7例患髋疼痛减轻,2例未改善。除 2例 3髋有放射学加重外,17例 26髋表现放射学稳定,2例 3髋表现放射学趋好。因此认为,在股骨头缺血性坏死较早期,通过抗凝、改善骨内微循环,纠正血栓形成倾向和低纤溶状态,有助于逆转、阻止或延缓股骨头坏死的过程。Masuhara等^[8]用兔子制作骨坏死模型,静脉注射血小板活化因子(PAF)和脂多糖(LPS),观察微循环损伤,结果表明血小板活化在诱导骨坏死过程中起着重要作用,抑制血小板活化有助于预防骨坏死。李卫哲等^[9]研究证实大剂量应用激素同时应用蚓激酶降低了激素所致股骨头坏死发病的进程,对预防股骨头坏死有一定的作用。

3 降脂、抗凝药物预防激素性股骨头坏死

Jone^[10]为首的一些学者认为脂肪代谢紊乱和凝溶紊乱共同组成激素性股骨头坏死的发病机制。骨髓脂肪化、骨细胞脂肪变性和坏死、骨细胞化生为脂肪细胞、纤溶蛋白溶解下降、血栓形成倾向及凝固性过高见于激素性股骨头坏死患者,这使通过治疗脂肪代谢紊乱和凝溶紊乱预防股骨头坏死成为可能。李卫哲等^[11]在糖皮质激素诱导的 60只大白鼠股骨头坏死模型上给予降脂、抗凝药物和降脂药物,60 d后进行组织学、超微结构的比较,结果证明降脂、抗凝药物联用组的效用优于单纯应用降脂药组。

4 其他

Nishii等^[12]和 Lai等^[13]进行了对股骨头坏死患者给予阿伦特罗(抗骨质疏松药)的临床实验,结果显示阿伦特罗有明显的抑制骨吸收和防止股骨头塌陷的作用。

He等^[14]和 Yuan等^[15]用中药进行预防激素性股骨头坏死的动物实验研究,收到了较好的结果。

对于激素性股骨头坏死的治疗,许多学者设计了多种重建股骨头血运的方法,希望使病变延缓、静止甚至逆转,从而保存股骨头,但还没有一种有效的预防方法。降脂、抗凝、抗骨质疏松药物及中药预防激素性股骨头坏死的研究取得了一定的进展,使非手术疗法的前景更加乐观,但未能完全预防激素性股骨头坏死的发生,提示激素性股骨头坏死是以脂肪代谢紊乱和血管内凝血为主要发病机制,其他一些病理机制共同作用的结果。

参考文献

- 1 山本卓明,入佐隆彦,宫西圭太,等.特发性大腿骨頭壞死症の病態と予防—動物モデルでの検討—.日整会志,2001 75(3): 514
- 2 Cui Q, Wang GJ, Balian GJ. Steroid induced adipogenesis in a pluripotential cell line from bone marrow. J Bone Joint Surg(Am), 1997 97: 1054-1063
- 3 王卫东,廖文胜,辛伐他汀预防激素性股骨头坏死的实验研究. 郑州大学学报(医学版), 2004 39(3): 473-475
- 4 Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patient receiving steroids Clin Orthop, 2001 386: 173-178.
- 5 G lueck CJ, Freiling R, Crawford A, et al Second-hand smoke, hypofibrinosis and Legg-Perthes disease Clin Orthop 1998, 352 159-167
- 6 姜传杰,王国强,曹庆勇.股骨头缺血性坏死的介入治疗.介入放射学杂志,1999 8(2): 77-80.
- 7 刘万林,郭文通,李文琪,等.抗凝改善骨内微循环治疗激素性股骨头缺血性坏死的初步观察.内蒙古医学院学报,1999 21(4): 235-237
- 8 Masuhara K, Nakata K, Yanasaki S. Involvement of platelet activation in experimental osteonecrosis in rabbits J Exp Pathol 2001, 82 303-308
- 9 李卫哲,李景南,张新.抗凝药物预防激素所致股骨头坏死.吉林大学学报(医学版),2003,29(4): 475-476.
- 10 Jone Jr JP. Coagulopathies and osteonecrosis Acta Orthop Belg 1999, 65(Suppl): 5-8
- 11 李卫哲,李景南,郑得志,等.降脂、抗凝药物预防激素所致股骨头骨细胞坏死、凋亡及 Bcl2表达的影响.中华创伤骨科杂志,2004,6(9): 1078-1079.
- 12 Nishii T, Sugano N, Miki H, et al Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head Clin Orthop Relat Res 2006 443: 273-279.
- 13 Lai KA, Shen WJ, Yang CY, et al The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis A randomized clinical study. J Bone Joint Surg(Am), 2005, 87 2155-2159
- 14 He W, Xu C, Fan Y, et al Effects of the Chinese drugs for activating blood circulation on plasma TXB₂ and 6-keto-PGF₁α contents in rabbits with glucocorticoid induced femoral head necrosis J Tradit Chin Med, 2004 24: 233-237.
- 15 Yuan P, He X, Zhou H, et al Experimental study on *gufu sheng* in treatment of steroid induced ischemic necrosis of femoral head in rabbits JT Tradit Chin Med, 2005 25: 300-330.

(收稿日期: 2006-06-13 本文编辑: 连智华)