

# 髋部暂时性骨质疏松症发病机制研究进展

王德鑫, 孙方贵, 刘瑞, 李大成, 胡裕桐, 徐荣明  
(浙江大学明州医院骨关节外科, 宁波 浙江 315100)

**【摘要】** 髋关节暂时性骨质疏松症(transient osteoporosis of the hip, TOH)被归类为骨髓水肿综合征的一种。TOH 既往研究不少,对其发病机制存在争议。近年来随着影像学、病理学、分子生物学等多学科的发展,研究发现该病发病机制较复杂且不明确,本文从神经源性、骨坏死、血管功能异常、软骨下骨折、遗传、区域性加速现象等方面对 TOH 的相关发病机制的研究进展进行了概括。

**【关键词】** 骨质疏松; 骨髓; 水肿; 髋关节; 综述文献

**DOI:**10.3969/j.issn.1003-0034.2018.02.021

**Research progress on pathogenesis of temporary osteoporosis in hip** WANG De-xin, SUN Fang-gui, LIU Rui, LI Da-cheng, HU Yu-tong, and XU Rong-ming. Department of Bone and Joint Surgery, the Mingzhou Hospital of Zhejiang University, Ningbo 315100, Zhejiang, China

**ABSTRACT** Transient osteoporosis of the hip (TOH) is classified as a type of bone marrow edema syndrome. TOH is lack of previous study and there is still controversy about his pathogenesis. In recent years, with the development of multi-discipline, such as imaging, pathology, molecular biology, the study has found that the pathological mechanism is complex, while its mechanism is still not clear, which need further research. This paper summarizes the research progress on the pathogenesis of TOH from neurogenic, osteonecrosis, abnormal vascular function, subchondral fracture, heredity and regional acceleration and son on.

**KEYWORDS** Osteoporosis; Bone marrow; Edema; Hip joint; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(2):195-198 www.zggszz.com

暂时性骨质疏松症是一种少见原因不明的疾病,具有自限性,近年来才逐渐引起重视<sup>[1-3]</sup>。一般发生于下肢<sup>[4-7]</sup>,以髋关节最为常见。髋关节暂时性骨质疏松症(transient osteoporosis of hip, TOH),主要表现为无明显的外伤史,腹股沟区的疼痛,跛行步态,活动或负重时疼痛加重,休息后减轻或消失,活动髋关节有不同程度的内收、外展及旋转活动受限。X线片表现为局部的骨量减少, MRI 有典型的信号改变,此病易于股骨头缺血性坏死相混淆。TOH 最早于 1959 年由 Curtiss 等<sup>[8]</sup>提出,此后学者们一直在不断研究它的发病机制。1988 年 Wilson 等<sup>[9]</sup>根据此病在 MRI 上的特点,提出髋关节骨髓水肿综合征(bone marrow edema syndrome, BMES)这一概念,并把 TOH 归为 BMES 一类疾病中。近年来随着影像学、病理学、分子生物学等多学科的发展及相关研究的深入,学者们对 TOH 的发病机制有了更多的认识,现将其发病机制研究进展做一概述。

## 1 神经源性学说

1947 年法国学者 Revault 首先提出,暂时性骨

质疏松是一种独特的临床综合征,继发于微小外伤后的亲神经改变<sup>[10]</sup>。随后 1959 年 Curtiss 等<sup>[8]</sup>最早发现在 3 例妊娠期妇女中髋部暂时去矿化现象。他们的共同点是:症状发生在妊娠期,而且 3 例女性都存在隐性脊柱裂。这是报道此病的第 1 篇英文文献,被公认为 TOH 的雏形,把它命名为髋部暂时性脱矿物化现象。Curtiss 等<sup>[8]</sup>认为 TOH 的发生机制是神经源性的,可能是胎儿对孕妇的闭孔神经的间歇压迫导致的。但是他们随后用 5 只雌性犬做动物试验,手术分离出两侧的闭孔神经,一侧切断,另一侧用神经夹给予持续压力,动态观察 X 线 8 周,并未观察到髋部的去矿化现象。但两位学者并没有否定这个理论,他们分析失败的原因可能是神经夹压力下的神经生理上发生改变,它并不能完全提供妊娠期状态下的闭孔神经的部分间歇性的压力模式。

随后,Lequesne<sup>[11]</sup>报道一组病例,通过对 10 例 TOH 患者 1~5 年的随访,发现暂时性骨质疏松症与反射性交感神经营养不良有着相似的临床表现(包括发病缓急,疼痛程度,跛行),相似的影像学表现(骨质疏松,关节间隙无狭窄),相似的恢复时间(3~9 个月),认为 TOH 是非创伤性的反射性交感神经营养不良的一种,因为这 10 例患者的症状特发于髋

部,所以正式提出 TOH 这一概念。

20 世纪 80 年代,随着 MRI 应用于临床,Wilson 等<sup>[9]</sup>通过对 10 例暂时性骨质疏松患者 MRI 及核素扫描的观察,提出了暂时性骨髓水肿综合征(transient marrow edema syndrome, TMES)的概念。他们认为 TOH 的发病机制是交感神经营养不良导致局部充血和矿物质代谢活跃,在 MRI 上表现为水肿信号,在核素扫描上表现为放射素摄取量的增加。后来学者们把这一现象命名 BMES,因为 TOH 的 MRI 的表现也符合水肿的特点,因此把 TOH 归为 BMES 一类疾病中<sup>[12]</sup>。

## 2 骨坏死学说

Hofmann 等<sup>[13]</sup>认为股骨头坏死与 TOH 发病机制可能相同,提出髋部暂时性骨质疏松症是股骨头坏死的最初阶段。这一学说随后得到了证实。Turner 等<sup>[14]</sup>通过观察 6 例 TOH 患者病灶部位的 MRI 变化,并获取 3 例患者的组织学进行病理分析,认为 TOH 的 MRI 表现及组织学特点均符合骨坏死的特点。Potter 等<sup>[15]</sup>对 6 例 TOH 患者随访,取其中 4 例患者的组织学样本进行分析,发现 TOH 患者标本中存在脂肪坏死、骨吸收、反应性骨形成及粗糙的组织。当时多数学者认为脂肪坏死可能与股骨头坏死 Ficat 1、2 期存在着联系,TOH 是股骨头坏死的前期表现或是股骨头坏死修复的早期阶段。

随后 Plenk 等<sup>[16]</sup>采集 32 例 TOH 经髓芯减压痊愈患者的标本,髓芯组织标本活检发现脂肪细胞的破坏和纤维血管的再生,存在有活性的骨小梁连续,部分成骨细胞覆盖类骨组织,而类骨组织往往形成编织骨(微骨痂),并没有发现破骨细胞的骨吸收现象;有活性的骨小梁和活性骨的形成意味着修复能力的增加,这就是 TOH 自然修复过程的体现;Plenk 认为 TOH 与经典的骨缺血性坏死可能是同种疾病的不同阶段。自 1999 年起,Yamamoto 等<sup>[17]</sup>和 Miyanishi 等<sup>[18-19]</sup>通过 3 例确诊 TOH 患者的活检标本发现,病灶区组织表现为稀疏和分离的骨小梁被类骨样组织连接和有活性的成骨细胞所覆盖,病灶区周围骨髓表现为水肿,轻度的纤维化,还能观察到血管充血和或间质出血,无论是在骨小梁还是骨髓组织内并未发现骨坏死区域。随访 3.5~9 年,症状完消失而且并没有发展为股骨头坏死。Yamamoto 团队对 Hofmann 等学者提出的学说提出了怀疑,明确指出 TOH 并不是股骨头坏死的早期阶段,而是确实存在的不同于股骨头坏死的一种疾病。

## 3 血管功能异常学说

Babinsky 和 Froment 首先报道髋关节疼痛伴活动受限而未经治疗自愈的这类患者<sup>[20]</sup>。他们认为

局部反射性的血管舒缩失衡。随后 McCarthy<sup>[21]</sup>对 19 例暂时性骨质疏松活检标本进行分析,其中髋关节标本 9 例,膝关节 5 例,踝关节 3 例,胫骨干 2 例。他发现在骨髓水肿区域存在反应性骨形成,其中在 14 例标本中发现破骨细胞的骨吸收,虽然在骨髓中发现脂质囊泡,但没有证据表明脂肪坏死或骨坏死。McCarthy 认为,较高的骨转换率及坏死脂肪细胞的缺失意味着暂时性骨质疏松症是一种血管舒缩反应造成的结果,类似于经典的反射性交感神经营养不良出现的血管舒缩反应,而不是以前学者所提出的骨坏死的早期阶段。McCarthy 指出,尽管有病例报道发现有脂肪坏死细胞的存在,但他认为那可能是区别于 TOH 独立的疾病。

21 世纪初,随着血管造影技术的发展,Koo 等<sup>[22]</sup>利用股骨头血管造影证实 TOH 患者血管扩张,认为缺血后动脉血管出现痉挛,导致血灌注减少,随后出现血管扩张充血,血流增加,间质水肿。核素扫描也同样显示股骨近端核素浓聚,证明血流或毛细血管通透性增高,从而破坏了动脉供血和静脉回流之间的平衡,导致间质水肿等缺血表现。

## 4 软骨下骨折学说

Miyanishi 等<sup>[18]</sup>通过回顾 11 例 TOH 患者 12 个髋关节的 MRI 发现,在 T1 加权像上显示在股骨头的前上方平行于关节软骨面存在线性低信号区,而在 T2 加权像和压脂像上发现 8 髋存在相对应区域的线性低信号区,他认为这个线性低信号为骨折线,因此得出结论:软骨下骨折是 TOH 的病理生理学发病机制。但 Yamamoto 只是从 MRI 上分析,并没有其他证据,并没有得到认同。随后 Miyanishi 等<sup>[19]</sup>支持 Yamamoto 的理论,并报道了一组 TOH 并发现软骨下骨折的病例。患者在发病 5 周后,同时行 MRI 及 CT 检查,Miyanishi 在 MRI 上观察到的软骨下病变特点,与 Yamamoto 观察到的相一致。同时他对病灶部位进行了 CT 扫描,发现了软骨下的骨折线及骨硬化区,推断骨硬化区是反应性骨痂组织或者是骨折碎片。Miyanishi 同时指出,在以前的研究中,T1 加权像上很难观察到线性低信号区,可能是骨修复期的反应往往掩盖了这一信号改变区域,这与患者检查的时间有关,需要观察者仔细阅片,但这一理论在当时缺乏有效证据,并没有得到广泛认同。

## 5 遗传学说

Berger 等<sup>[23]</sup>报道了同一家族先后患骨髓水肿综合征 3 例患者,发现这 3 例患者血液中低纤溶性的血浆纤维蛋白溶酶原激活抑制因子增高或血浆脂蛋白(脂蛋白 a)增高,从而导致纤维溶解活性降低,使骨内血栓形成,继发静脉高压,随之发生反应性充血

和血管扩张,而出现影像学的改变及临床症状<sup>[24]</sup>。因此, Berger 等<sup>[23]</sup>得出结论:脂蛋白升高可能是 TOH 发生的诱发因素,而血浆脂蛋白(脂蛋白 a)增高具有遗传因素,脂蛋白的增高在 TOH 发病机制上具有明显的意义。

## 6 区域性加速现象学说

20 世纪 80 年代,一些骨科医生提出区域性加速现象 (regional acceleratory phenomenon, RAP)<sup>[25-28]</sup> 概念,他们发现在骨组织制造手术伤口会造成附近的软组织与硬组织重塑能力大增,并将这样的复原能力大增的生理现象称为 RAP。RAP 理论后来被学者 Trevisan 等<sup>[29]</sup>, Cadet 等<sup>[30]</sup> 及 Young 等<sup>[31]</sup> 所支持,并总结出两个证据。Trevisan 等<sup>[29]</sup> 对全身多部位 BMES 患者的跟踪随访,通过测量脊柱、髌部及全身的骨密度,提出 TOH 有时和全身性骨质疏松伴发并存。通过对患有成骨不全症患者的随访,并且回顾文献 20 例成骨不全伴有 TOH 的患者进行荟萃分析后得出结论<sup>[32-33]</sup>:患有成骨不全症比一般人群在患有暂时性骨质疏松症风险上有统计学意义。患有成骨不全症的患者容易发生暂时性骨质疏松症。他们认为骨组织的微损伤以及继发的微骨折等有害因素启动了 RAP,使局部骨转换率提高 10 倍以上,局部活性增强导致骨修复作用增强,这一失衡最终导致 TOH 的发生。

## 7 问题与展望

髌关节暂时性骨质疏松症的病因及发病机制还未完全明确。文献报道 TOH 好发于妊娠期前 3 个月的中年妇女,髌关节多发,提示 TOH 的发生是否与流行病学、解剖形态学、生物力学,生理学相关,随着二胎政策的开放,TOH 可能会更加常见<sup>[34]</sup>。尽管随着影像学及分子生物学检查的不断进步, MRI 为 TOH 的诊断提供了可靠的影像学证据<sup>[35]</sup>。但从病理、生理、分子生物学方面还未找到其明确的病因及发病机制。

综上所述, TOH 的发病机制仍不明确。学者们目前最广为接受的机制是妊娠期妇女由于体重的增加和生理上的变化及微血管损伤的积累,导致组织缺血和骨髓水肿<sup>[36-39]</sup>。其发病机制为多采用休息、制动、减轻负重,口服抗炎镇痛剂或二膦酸盐类药物等保守治疗<sup>[40-48]</sup>,症状多在 1 年内消失。症状较为剧烈者,有学者主张髓芯减压手术治疗。临床上与髌关节暂时性骨质疏松症临床表现相似的疾病较多,如:区域游走性骨质疏松症 (regional migratory osteoporosis, RMO), 反射性交感神经性营养不良 (reflex sympathetic dystrophy, RSD), 股骨头坏死, 股骨头的转移瘤, 感染性关节炎, 类风湿性关节炎, 痛风, 骨关节

炎, 骨髓炎, 结核, 对这些患者应进行定期随访, 仔细鉴别, 避免过度治疗, 引起不必要的医源性伤害<sup>[49-50]</sup>。

## 参考文献

- [1] Mutluoglu M, Sonmez G, Sivrioglu AK, et al. There may be a role for hyperbaric oxygen therapy in transient osteoporosis of the hip [J]. Acta Orthop Belg, 2012, 78(5): 685-687.
- [2] Lamers H. Transient osteoporosis of the hip—a rare differential diagnosis of coxalgia [J]. MMW Fortschr Med, 2015, 157(19): 54-56.
- [3] Reddy KB, Sareen A, Kanojia RK, et al. Transient osteoporosis of the hip in a non-pregnant woman [J]. BMJ Case Rep, 2015, 2015.
- [4] Parker RK, Ross GJ, Urso JA. Transient osteoporosis of the knee [J]. Skeletal Radiol, 1997, 26(5): 306-309.
- [5] Reinus WR, Fischer KC, Ritter JH. Painful transient tibial edema [J]. Radiology, 1994, 192(1): 195-199.
- [6] Mirghasemi SA, Trepman E, Sadeghi MS, et al. Bone marrow edema syndrome in the foot and ankle [J]. Foot Ankle Int, 2016, 37(12): 1364-1373.
- [7] Singh D, Ferrero A, Rose B, et al. Bone marrow edema syndrome of the foot and ankle: mid-to long-term follow-up in 18 patients [J]. Foot Ankle Spec, 2016, 9(3): 218-226.
- [8] Curtiss PH Jr, Kincaid WE. Transitory demineralization of the hip in pregnancy. A report of three cases [J]. J Bone Joint Surg Am, 1959, 41: 1327-1333.
- [9] Wilson AJ, Murphy WA, Hardy DC, et al. Transient osteoporosis: transient bone marrow edema [J]. Radiology, 1988, 167(3): 757-760.
- [10] Joshi V, Hermann G, Balwani M, et al. Painless transient bone marrow edema syndrome in a pediatric patient [J]. Skeletal Radiol, 2014, 43(11): 1615-1619.
- [11] Lequesne M. Transient osteoporosis of the hip. A nontraumatic variety of Sudeck's atrophy [J]. Ann Rheum Dis, 1968, 27(5): 463-471.
- [12] 徐国红, 单军标, 蒋恒, 等. 髌关节一过性骨质疏松症的诊断与治疗 [J]. 中国骨伤, 2011, 24(12): 1044-1046.
- [12] XU GH, SHAN JB, JIANG H, et al. Diagnosis and treatment of transient osteoporosis of the hip [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(12): 1044-1046. Chinese with abstract in English.
- [13] Hofmann S, Schneider W, Breitensteiner M, et al. "Transient osteoporosis" as a special reversible form of femur head necrosis [J]. Orthopade, 2000, 29(5): 411-419.
- [14] Turner DA, Templeton AC, Selzer PM, et al. Femoral capital osteonecrosis: MR finding of diffuse marrow abnormalities without focal lesions [J]. Radiology, 1989, 171(1): 135-140.
- [15] Potter H, Moran M, Schneider R, et al. Magnetic resonance imaging in diagnosis of transient osteoporosis of the hip [J]. Clin Orthop Relat Res, 1992, (280): 223-229.
- [16] Plenck H Jr, Hofmann S, Eschberger J, et al. Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip [J]. Clin Orthop Relat Res, 1997, (334): 73-84.
- [17] Yamamoto T, Kubo T, Hirasawa Y, et al. A clinicopathologic study of transient osteoporosis of the hip [J]. Skeletal Radiol, 1999, 28(11): 621-627.
- [18] Miyaniishi K, Yamamoto T, Nakashima Y, et al. Subchondral



- changes in transient osteoporosis of the hip[J]. *Skeletal Radiol*, 2001, 30(5):255-261.
- [19] Miyanishi K, Kaminomachi S, Hara T, et al. A subchondral fracture in transient osteoporosis of the hip[J]. *Skeletal Radiol*, 2007, 36(7):677-680.
- [20] Platania S. A case of Babinski-Froment physiopathic syndrome; pathogenetic aspects[J]. *Riv Inforn Mal Prof*, 1955, 42(2):289-292.
- [21] McCarthy EF. The pathology of transient regional osteoporosis[J]. *Iowa Orthop J*, 1998, 18:35-42.
- [22] Koo KH, Ahn IO, Song HR, et al. Increased perfusion of the femoral head in transient bone marrow edema syndrome[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2002, (402):171-175.
- [23] Berger CE, Kluger R, Urban M, et al. Elevated levels of lipoprotein (a) in familial bone marrow edema syndrome of the hip[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2000, (377):126-131.
- [24] 孙伟, 赵凤朝, 李子荣. 髋关节骨髓水肿综合征[J]. *中华骨科杂志*, 2010, 30(10):991-993.
- SUN W, ZHAO FC, LI ZR. Bone marrow edema syndrom[J]. *Zhonghua Gu Ke Za Zhi*, 2010, 30(10):991-993.
- [25] Frost HM. The regional acceleratory phenomenon: a review[J]. *Henry Ford Hosp Med J*, 1983, 31(1):3-9.
- [26] Amit G, Jps K, Pankaj B, et al. Periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO)-a review[J]. *J Clin Exp Dent*, 2012, 4(5):e292-296.
- [27] Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1989, (248):283-293.
- [28] Frost HM. Perspectives; bone's mechanical usage windows[J]. *Bone Miner*, 1992, 19(3):257-271.
- [29] Trevisan C, Ortolani S. Bone loss and recovery in regional migratory osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2002, 13(11):901-906.
- [30] Cadet M, Honig S. Utility of bone densitometry in diagnostic evaluation and monitoring in regional migratory osteoporosis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2009, 15(3):124-126.
- [31] Young SD, Nelson CL, Steinberg ME. Transient osteoporosis of the hip in association with osteogenesis imperfecta: two cases, one complicated by a femoral neck fracture[J]. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 2008, 37(2):88-91.
- [32] Noorda RJ, van der Aa JP, Wuisman PI, et al. Transient osteoporosis and osteogenesis imperfecta. A case report[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1997, (337):249-255.
- [33] Karagkevrekis CB, Ainscow DA. Transient osteoporosis of the hip associated with osteogenesis imperfecta[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1998, 80(1):54-55.
- [34] 吴锡渊. 股骨上端骨髓水肿综合征的 MRI 表现特点[J]. *中国骨伤*, 2014, 27(7):575-578.
- WU XY. MRI characteristic of proximal femur bone marrow edema syndrome[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2014, 27(7):575-578. Chinese with abstract in English.
- [35] Reese ME, Fitzgerald C, Hynes C. Transient osteoporosis of pregnancy of the bilateral hips in twin gestation; a case series[J]. *PMR*, 2015, 7(1):88-93.
- [36] Emad Y, Ragab Y, El-Shaarawy N, et al. Transient osteoporosis of the hip, complete resolution after treatment with alendronate as observed by MRI description of eight cases and review of the literature[J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31(11):1641-1647.
- [37] Emami MJ, Abdollahpour HR, Kazemi AR, et al. Bilateral subcapital femoral neck fractures secondary to transient osteoporosis during pregnancy: a case report[J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2012, 20(2):260-262.
- [38] Ververidis AN, Drosos GI, Kazakos KJ, et al. Bilateral transient bone marrow edema or transient osteoporosis of the knee in pregnancy[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2009, 17(9):1061-1064.
- [39] Pande K, Aung TT, Leong JF, et al. Transient osteoporosis of the hip: A case report[J]. *Malays Orthop J*, 2017, 11(1):77-78.
- [40] Fabbriani G, Pirro M, Manfredelli MR, et al. Transient osteoporosis of the hip: successful treatment with teriparatide[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(5):1367-1370.
- [41] Seok H, Kim YT, Kim SH, et al. Treatment of transient osteoporosis of the hip with intravenous zoledronate-a case report[J]. *Ann Rehabil Med*, 2011, 35(3):432-435.
- [42] Suresh S, Thomas JK, Raniga S. Migrating transient osteoporosis of the hip in a 30-year-old man[J]. *Indian J Orthop*, 2009, 43(3):301-304.
- [43] Asadipooya K, Graves L, Greene LW. Transient osteoporosis of the hip: review of the literature[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(6):1805-1816.
- [44] Diwanji SR, Cho YJ, Xin ZF, et al. Conservative treatment for transient osteoporosis of the hip in middle-aged women[J]. *Singapore Med J*, 2008, 49(1):e17-e21.
- [45] Balakrishnan A, Schemitsch EH, Pearce D, et al. Distinguishing transient osteoporosis of the hip from avascular necrosis[J]. *Can J Surg*, 2003, 46(3):187-192.
- [46] Yamasaki S, Masuhara K, Miki H, et al. Three cases of regional migratory osteoporosis[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2003, 123(8):439-441.
- [47] Ma FY, Falkenberg M. Case reports: transient osteoporosis of the hip: an atypical case[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 445:245-249.
- [48] Radke S, Kirschner S, Seipel V, et al. Treatment of transient bone marrow oedema of the hip-a comparative study[J]. *Int Orthop*, 2003, 27(3):149-152.
- [49] Uzun M, Ayhan E, Beksac B, et al. Regional migratory osteoporosis and transient osteoporosis of the hip: are they all the same[J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32(6):919-923.
- [50] Blum A, Roch D, Loeuille D, et al. Bone marrow edema: definition, diagnostic value and prognostic value[J]. *J Radiol*, 2009, 90(12):1789-1811.

(收稿日期:2017-07-20 本文编辑:王玉蔓)