

实验研究

激素性股骨头缺血坏死发病机制的实验研究与临床治疗观察

西安医科大学第二附属医院 (710004)

王坤正 贺西京 毛履真 陈君长

金辽沙 刘安庆 杨哲 兰斌尚

摘要 采用日本白兔64只, 随机分为两组, 实验组每周皮下注射醋酸氢化可的松8mg/kg, 对照组注射生理盐水0.32mg/kg。结果显示: 激素药物应用能引起股骨头骨细胞发生脂肪变性和坏死, 小血管脂肪栓塞。异常肥大的骨髓内脂肪细胞压迫股骨头内小静脉引起毛细血管血液瘀滞。毛细血管生长和再生受到抑制。

临床上对109例激素引起股骨头坏死采取修整变形股骨头, 松质骨填塞坏死腔和吻合血管腓骨移植, 术后1~10年随访观察, 总优良率为86.6%。

关键词 股骨头坏死 醋酸氢化可的松 病理学

本文通过动物实验探索激素性股骨头缺血坏死的发病机理, 手术治疗109例观察远期疗效, 为防治该病提供理论依据和新的治疗途径。

实验研究

1. 动物分组与模型制作

健康日本白兔64只, 平均体重2.06kg, 随机分为两组, 实验组48只, 每周皮下注射醋酸氢化可的松8mg/kg。对照组16只, 每周皮下注射生理盐水0.32mg/kg。同样条件下喂养。用药后2、4、6、8、12、14、16周分批处死。

2. 观察项目

(1) 组织形态学检查

①光镜检查: 将动物股骨头从冠状面正中劈开, 10%福尔马林缓冲液固定, 一半做常规切片, 一半做冰冻脂肪染色切片。

②电镜观察: 第4、12周两组各选2例动物观察股骨头骨质内细胞和胶原超微结构。

(2) 股骨头微血管形态和密度观察: 分批处死动物, 行墨汁动物灌注, 取股骨头作标本, 切成160μm的厚片, 在光镜下观察微血管形态和分布, 用图像分析仪测定微血管密度,

即单位面积内微血管所占的百分比。

(3) 外周毛细血管血流速度观察: 在实验过程中用微循环显微镜定期检查动物外周毛细血管内的血流速度及血流状态。

3. 实验结果

(1) 组织形态学检查

大体解剖二组外观无差别, 但实验组较对照组骨质酥脆, 易于凿切。光镜下实验组可见股骨头软骨下区, 髓腔内脂肪组织增多, 骨小梁内骨细胞数减少, 部分细胞核固缩, 染色深, 部分骨陷窝中骨细胞消失, 空缺的骨陷窝数在实验第4周已明显增多。用光镜测微尺测量计算单位面积内细胞计数, 两组对比有非常显著差异 ($P < 0.01$)。

骨冰冻脂肪染色光镜下见骨髓腔中脂肪细胞被染成桔红色, 实验组骨髓腔脂肪细胞直径较对照组增大, 骨髓腔内脂肪组织增多。实验组骨髓血管内可见桔红色的脂肪栓子, 多分布在股骨头软骨下区的骨髓中。

电镜下对照组无异常改变。实验组骨细胞胞浆中出现脂滴, 可见核膜溶解, 染色质浓集。成骨细胞胞浆中也见脂滴, 并有细胞内水

肿征象，在股骨头、颈部骨髓组织中，实验组脂肪细胞异常肥大，常可见压迫小静脉，使受压处管腔变窄，这样使血流很易发生涡流，阻力增加，回流受到影响。

(2) 股骨头微血管形态和密度

对照组股骨头窦状隙血窦丰富，相互交织成密网状，血窦边缘清楚，窦状隙与周围组织界限明显，关节软骨下密质骨中毛细血管数量较多，并相互吻合形成一弓状环。实验组用药后4周，窦状隙边缘模糊不清，血窦形成的网孔不清晰。密质骨中毛细血管数量减少，单位面积内毛细血管密度无显著变化。用药后12周，股骨头毛细血管明显充盈不良，近关节软骨端最为明显，毛细血管稀疏区域和无毛细血管区域明显增多，在无毛细血管区域仍可见到数量不等的微小动脉，股骨头单位面积内毛细血管密度明显下降 (P<0.01)。

(3) 外周毛细血管血流速度和血流状态

实验组随用药时间的延长，毛细血管网渐渐变疏，小静脉和毛细血管内血流呈泥沙状流动，流速不恒定，可见红细胞聚集现象，经连续观察外周毛细血管流速。实验组随着用药时间延长，血流速度有下降趋势，这反映长期大剂量应用糖皮质激素可以影响血流速度和毛细血管密度。对照组毛细血管网丰富，流速恒定。

临床观察

1. 一般资料，109例，男64例，女45例；年龄19~58岁之间，平均31.5岁；左侧76例，右侧62例，其中29例为双侧股骨头缺血性坏死。

本组病例原发病主要有急慢性肾炎，心肌炎，过敏性紫癜，支气管哮喘，风湿性关节炎，红斑性狼疮，血液病，周围神经炎，皮肤湿疹，荨麻疹等。对42例进行用药剂量病史的详细追查，常用药物与剂量为：地塞米松最大剂量980mg，最小剂量32mg，强的松最大剂量12500mg，最小剂量为860mg，氢化可的松最大剂量为26250mg，最小剂量为1800mg。

2. 有关股骨头缺血坏死的分类，国内外文献报导颇多，本文根据股骨头缺血坏死发展的不同阶段和系列X线片观察结果，将激素性股

骨头缺血坏死分为4型。

I型：X线片显示散在的点状或分区状硬化阴影，股骨头外型完整，关节功能正常。

II型：X线片显示软骨下散在的囊性变，或关节面软骨呈片状或局限性塌陷，有的呈散在较大的囊性变区，髋关节疼痛，活动稍受限。

III型：股骨头塌陷，头外缘骨软骨增生隆起，股骨颈变短，股骨头结构仍处于硬化阶段，或有少数囊性变区，关节间隙清晰，髋臼缘增生，髋关节疼痛，关节活动受限。

IV型：股骨头变型，关节间隙狭窄，髋臼与股骨头均有严重增生，创伤性骨关节炎严重。

3. 手术方法：健侧小腿中上段切口入路，切除带血管蒂腓骨6~8cm备用。

患侧取髋关节前外侧入路，在髋关节前外方切开关节囊，切除部分增生肥厚的滑膜组织，以便充分暴露股骨头的大部分，修整股骨头变形增生部分，保证股骨头软骨面的完整，使股骨头外观恢复球形，外展患肢时，股骨头可完全包容在髋臼内为度，然后在股骨头颈部的前外方股骨头与股骨颈交界处钻一骨洞，直达坏死囊变或坏死骨区域，将坏死骨组织彻底刮除，随后，沿骨洞方向在股骨颈部凿与腓骨粗细一致的骨槽，股骨颈部松质骨切成碎屑充填于股骨头骨洞内，再将游离腓骨远端插入股骨头骨洞内，加压使其与骨碎屑嵌挤紧密，腓骨近端嵌入股骨颈骨槽内，用1枚螺丝钉固定腓骨于大转子部。腓骨动静脉与旋股外动静脉相吻合，术后下肢外展内旋皮牵引6周，应用血管扩张抗凝药1周，术后6个月负重活动。

4. 疗效评价与随访结果：109例激素性股骨头缺血性坏死经手术治疗后77例得到1~10年的随访观察，其中两年以上者64例，疗效评价分为优、良、可、差；优，股骨头外形正常或接近正常，骨纹理结构改善，功能活动超过80%以上，无疼痛。良，股骨头外形接近正常，X线片骨纹理结构改善，功能活动在60~80%之间，无疼痛。可，股骨头外形结构无明显改善，活动范围在60%以下，但疼痛明显减轻。差，股骨头外形结构无改善，活动受限，

疼痛无改善。

随访77例, 82侧髋关节, 优46例, 良25例, 可6例, 差5例, 总优良率为86.6%。

讨 论

Pietrogrand和Mastomarine^[1] (1957) 首先报道长期大剂量肾上腺皮质激素引起的股骨头坏死, 此后临床报告逐年增多, 然而对其发病机理迄今还存在着不同看法。本实验研究将墨汁灌注的股骨头透明切片, 测定其毛细血管密度, 观察毛细血管网的疏密和微循环血管床的交换面积, 毛细血管密度减低, 单位面积内毛细血管数量减少, 微循环灌注量低, 表明大剂量激素可以损伤血管内皮细胞, 使通透性增加, 引起毛细血管退行性变, 致使股骨头毛细血管密度降低, 微循环交换面积减少。

在光镜和电镜观察中发现骨组织多种细胞发生脂肪变性, 骨细胞核膜溶解, 呈坏死征象, 内皮细胞胞浆中也可见到脂滴, 股骨头内血管中见脂肪栓塞, 此外, 股骨头颈部的脂肪细胞异常肥大, 常压迫血管, 使血液形成涡流, 毛细血管血流速度减慢, 营养物质和氧的供给减少, 有毒代谢产物不能及时运走, 造成骨组织缺氧和酸中毒, 导致骨细胞坏死。

长期应用激素除了股骨头血流量减少, 骨细胞因缺氧发生变性和坏死外, 由于高脂血症而继发的骨细胞脂肪变性, 电镜下骨细胞胞浆和成骨细胞胞浆中均见到脂滴, 并有细胞内水

肿, 最终导致股骨头缺血坏死。

根据本实验研究结论, 设计了以吻合血管腓骨移植为主的手术方式, 以达到对激素性股骨头缺血坏死的修复与重建。

激素引起股骨头缺血性坏死多发于青壮年, 本组病例平均年龄为31.5岁, 其病史多有一种原发病而服用一定量的激素类药物, 然而激素类药物毕竟是一个有效的药物, 目前尚无一种能够取而代之的药物。在其I、II期、通过手术减压、清除死骨、植入带血运的腓骨支撑和改善血运, 可达到优良的效果。因此早期诊断尤为重要。对于III、IV期病例, 股骨头已塌陷或增生畸形者进行边缘修整, 凿取股骨头增生变形的边缘, 尽可能地恢复股骨头的球形状态, 以矫正因股骨头变形或边缘增生所造成的髋关节活动受限, 对术后的功能恢复起到了积极的作用。

腓骨为坚质骨, 长时间刺激植骨区使成骨细胞活跃, 促进股骨头坏死区血运重建和组织修复, 股骨头凿洞和股骨颈凿槽可减轻股骨头内静脉压, 植入带血运腓骨后, 腓骨动静脉与旋股外动静脉吻合后又为股骨头提供了充足的血供, 最终使之得到血运重建和修复。

参 考 文 献

1. Solomon L. Mechanisms of idiopathic osteonecrosis. Orthop Clin North America. 1985; 16(4):655.

左股骨颈骨折内固定钢针进入右下腹一例

陕西省咸阳市西北橡胶厂医院 (712023) 刘阳森 段灵霞

韩××, 女, 54岁, 住院号920193。4月前因摔伤致左股骨颈骨折, 在外院行皮牵引及三根钢针内固定术。术后10天出院, 出院时能下床缓慢行走。术后30天, 觉左下腹针刺样痛, 腰痛; 术后40天, 出现尿频、尿急、尿痛, 未做特殊治疗, 10天后症状消失; 术后55天, 开始感右下腹痛, 屈右髋时疼痛加剧。检查: 右髋可伸至180°, 屈至120°, 过屈则右下腹痛加剧。右下腹有深压痛, 未触及包块。X线提示: 左股骨颈陈旧性骨折, 对位对线良好, 有多量骨痂形成, 骨折线模糊, 有二枚内固定金属针。右下腹内下至外上

有一长约150mm的金属针, 针尖刺于右髂窝内, 在硬外麻醉下行剖腹探查取钢针术。术中见: 一根直径4mm, 长160mm的钢针斜置右下腹, 尖端指向外上方固定于右髂窝内, 针尾在膀胱右后侧, 针被大网膜全包裹, 无脏器损伤, 取出钢针。术后7天痊愈出院。

体会: 股骨颈骨折内固定钢针进入腹腔少见。因此, 骨折内固定术后应加强随访, 出现特殊症状应做相应的检查和处理。为防止内固定钢针脱离固定部位, 针尾应折弯至适当的角度。

Abstract of Original Articles

Experimental study and Clinical observation on the mechanism of steroid induced ischemic necrosis of the femoral head

Wang Kun-zheng (王坤正) et al

Second Affiliated Hospital of Xien University of Medical Science (710004)

Sixty-four Japanese White rabbits were randomly divided into two groups: Hydrocortisone acetate of 8mg/kg were injected

Hypodermically to the experimental group and normal saline 0.32mg/kg to the control group in the same way every week. The results showed that application of the steroid drug could produce fat degeneration and necrosis of osteocytes and fat embolism in the small blood vessels of the femoral head. The abnormal hypertrophied fat cells in the bone marrow compressed small veins in the femoral head to cause blood stasis of the capillaries. The growth and regeneration of the capillary were inhibited.

Clinically, 109 cases of steroid induced ischemic necrosis of femoral head were treated with repair of deformed head, filling cancellous bone into the necrotic area and grafting fibula with anastomosis of blood vessels. Followed up studies from 1-10 years postoperatively showed that the excellent and good rate was 86.6%.

key words Femoral head necrosis, hydrocortisone acetate, pathology

(Original article on page 5)

Influence of plasma B-endorphin, cAMP, cGMP and PGE2 contents during finger pressure manipulation in treating waist-leg pain

Jiang Hong (姜宏) et al

Suzhou Hospital of traditional Chinese medicine, Jiangsu Province (215003)

RIA method was applied to determine the amount of plasma P-endorphin, cAMP, cGMP and PGE2 pre- and posttreatment in 64 cases waist-leg pain patients treated with finger pressure manipulation on acupoints. The results showed that during the instant of releasing of waist pain there was evident of raising of plasma P-endorphin ($p < 0.05$) in the markedly effective group, but there was no definite change ($p < 0.05$) of cAMP, cGMP and PGE2 contents. It is considered that the analgesic effect of manipulation is probably due to selective activity of endo-analgesic system of the organism in promoting increasing of P-endorphin.

Key words Finger pressure manipulation radioimmunoassay (RIA), waist-leg pain

(Original article on page 8)

Vertebral type of cervical spondylosis treated with traditional Chinese medicine

Wang Hui (王惠) et al

Institute of Orthopaedics & Traumatology, Hubei Academy of Traditional Chinese Medicine(430074)

One hundred and seventy-five cases of vertebral type of cervical spondylosis were treated by comprehensive therapy of Chinese herbs, Zhi xuan Tang and manipulation with satisfactory results. The total effective rate was 99.4%. The Chinese herbs were modified by Bu Yang Huan Wu Tang and Dao Tan Tang. It bears the action of invigorating Qi and activating blood circulation, eliminating of phlegm and removing stasis, relieving muscular spasm and tranquilizing the mind. Manipulation of lifting, shifting and rotating shaking Yao methods on the neck were applied.

Key words Vertebral type of cervical spondylosis, traditional Chinese medicinal therapeutic method

(Original article on page 10)

Analysis of chronic lower third tibia-fibula fracture treated with sliding bone-plate transplantation method

Bi Da-wei (毕大卫) et al

The Red Cross Hospital, Hangzhou(310004)

Twenty-one cases of chronic lower third tibia-fibula fracture were treated with modified boneplate sliding transplantation method and external fixator. The results showed that an excellent and good rate was 90.3%. It is superior than traditional transplantation plus long leg plaster of paris fixation.

Key words Fracture of tibia and fibula, bone transplantation, fracture fixator

(Original article on page 12)

Adjustable balancing traction fixator in treating unstable fracture of the tibia and fibula

Jiang Ming-xuan (姜明轩) et al

Tianjin Hospital (300211)

Sixty five cases of unstable fracture of the tibia and fibula were treated with adjustable balancing traction fixator. The results showed that all were healed, average clinical healing time being 8.4 weeks. The recovery of the function of knee and ankle joints within three months was around 98%. The rate of excellent and good was 92.3%.

Key words Adjustable balancing traction fixator. fracture of the tibia and fibula

(Original article on page 19)