

综 述

# 激素引起股骨头缺血坏死发病机制的研究进展

西安医科大学第二附属医院 (710004) 杨万石 王春生

本文就肾上腺糖皮质激素(以下简称激素)导致股骨头缺血坏死的发病机制研究进展综述如下。

1. 长期大剂量糖皮质激素可使脂肪在肝脏沉积,造成高脂血症及全身脂肪栓塞。

用肾上腺糖皮质激素处理家兔的实验研究中发现<sup>[1]</sup>,光镜下肝细胞明显肿胀呈气球样改变,组织化学染色可见肝细胞内普遍苏丹Ⅲ阳性着色,说明肝细胞内脂滴明显增加。HE染色可见骨小梁变细,骨细胞核变形,核固缩,受压边移,骨陷窝空虚多见。以上表现在软骨下区尤为明显,组织化学染色骨髓腔内及哈佛氏管内多见苏丹Ⅲ阳性着色。骨细胞内脂滴多见以软骨下区为甚。在血脂的检查中激素组明显高于对照组。在观察中发现在坏死的中心几乎不能看到苏丹Ⅲ阳性物质,但在坏死的周围,骨细胞内几乎所有的病例都能观察到苏丹Ⅲ阳性物质。

家兔实验研究中,测定其骨内的血流量和骨内压时发现骨内血流量下降、骨内压明显升高<sup>[2]</sup>。这是由于激素处理后全身的酯代谢异常,骨细胞的脂肪变性,骨髓的脂肪化,引起骨内压升高造成血流量下降。经过大剂量激素处理的家兔可发现小血管中膜平滑肌细胞的变性<sup>[3]</sup>。Wang等<sup>[4]</sup>指出家兔摄入大剂量激素后,股骨头内血流量进行性降低。第8周减少24%,第10周降低32%。王坤正等<sup>[5]</sup>在实验中观察股骨头微血管形态和密度,实验组大剂量用激素后4周,股骨头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。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,股骨头单位面积内毛细血管密度明显下降。由此可见,流速缓慢,脂肪栓子易沉积形成栓塞,最终造成了骨坏死。

2. 长期使用激素通过多方面因素共同影响钙平衡,从而使骨生成速度减慢,骨吸收增加,引起骨质疏松,受压后易导致微型骨折,出现塌陷而压迫毛细血管和骨髓细胞,最终导致骨缺血坏死。

肾上腺糖皮质激素通过对性激素的影响引发骨质疏松。激素可抑制促卵泡成熟激素(FSH)诱导的雌激

素和睾丸酮的产生。雌激素的降低是绝经后骨质疏松发生的主要原因。通过对肠钙吸收的影响引发骨质疏松,其机理尚不清楚。激素降低胃肠钙的吸收,增加尿钙的排泄导致负钙平衡,引发甲状旁腺机能亢进<sup>[6]</sup>。导致甲状旁腺PTH的释放,结果致使骨盐丢失。另一方面,应用1,25-(OH)<sub>2</sub>-D能改善肠钙的转运,但不能使其恢复到正常<sup>[7]</sup>。激素对1,25-(OH)<sub>2</sub>-D受体的影响依种属和生长期而异,小鼠则增加<sup>[8]</sup>。又有实验表明<sup>[9]</sup>,激素在生理浓度时对破骨细胞的作用可能具有双重性,这决定于破骨细胞的功能状态和不同的生长阶段。激素通过对性腺、胃肠道、甲状旁腺、骨骼的各种形式的作用,最终导致骨盐丢失,骨质疏松发生。其结果是骨小梁变细,拱桥形结构在机械力的作用下发生骨折,塌陷而压迫毛细血管和髓细胞,最终导致股骨头缺血坏死。

3. 长期应用激素可引起凝血机制的改变,促使血液凝固功能亢进的作用,特别是在胶原性疾病中易造成血管栓塞和骨坏死。

实验研究通过给予内毒素形成shwartzman反应<sup>[10]</sup>,造成血液的高凝状态,再给予激素,结果发现激素助长了血液的高凝状态,骨坏死的发生率明显超过未加激素组,在其骨干端的骨外、骨内的静脉中发现了纤维蛋白血栓。在长期或大剂量服用激素的患者,由于股骨头内血流缓慢,血细胞、血小板易于聚集,尤其是高凝状态血液,极易形成血栓,造成血流障碍。也有人证实股骨头缺血,骨内压升高主要是静脉瘀血的结果<sup>[11]</sup>。静脉血流较动脉更为缓慢,因此,可以推知能造成股骨头缺血坏死。

4. 血管炎可导致动、静脉狭窄,血流缓慢易于发生涡流,激活凝血系统形成血栓引发骨坏死。大圆健二<sup>[12]</sup>用马血清作成血清病,追加激素制成动物模型。结果发现,单用激素组,未发现骨坏死,单用血清组有20%骨坏死,给予血清后追加激素组有35%骨坏死。作为骨坏死的病因,变态反应性血管炎起了主要的作用,激素增加了其致病作用。变态反应性血管炎的发病机理尚不清楚,可能是免疫复合物沉着于血管的基底膜上而

引起了嗜中性等细胞的浸润。但是,激素导致骨坏死增多的机制尚不清楚,但在许多实验和病理检查中<sup>[13-15]</sup>,都能够发现动脉,尤其是细小动脉损伤、出血。究竟是由于激素引起血管损伤导致血管炎而引起血细胞聚集形成血栓而致股骨头缺血坏死,还是由于脂代谢紊乱引起脂肪酸侵及血管,尤其是小动、静,造成血管狭窄而致股骨头缺血坏死,目前尚无直接的证据。

综上所述,激素性股骨头缺血坏死的发生是一个复杂的问题,股骨头血管内凝血(血栓和继发性出血),骨细胞、骨髓的坏死,作为一个中间机制,可以被各种危险因素所激活,如脂肪栓塞、内毒素 Schwartzman 反应,骨盐丢失等,这些危险因素之间的相互关系以及与人使用激素的原发病之间的关系仍需大量的实验研究和临床观察来逐步证实。(王坤正审校)

### 参考文献

1. 広畑烟和志・川井和夫・特发性大腿骨头坏死的病因としての脂質代謝異常,日本整形外科学会杂志.1982.46: 913-915
2. 北 浩広瀬哲司・清水富男・加齢およびステロイド剤投与の骨内血流量に及ぼす影響——特に脂肪腫との関連に就て—日本整形外科学会杂志.1988.62 (7): 434
3. 松井 稔・大園健二・西塔 進ら:ステロイドおよびメアクチメノマイシンD<sub>2</sub>投与家兔における骨頭栄養血管の組織学的検討,日本整形外科学会杂志.1988.62: 436
4. Wang GJ et al Cortisone - induced intrafemoral head pressure change and its response to drilling decompression method clin Orthop. 1981. 159. 274
5. 王坤正,等.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.中国骨伤.1993; 6 (5) .5

6. 杉山荣治・串田一博・谷口正和.:ステロイド投与患者にねけみ腰椎骨密度および大腿骨頸部骨密度の検討,日本整形外科学会杂志.1992.66: 98
7. Clette C, et al: Calcium absorption in corticoid treated subjects effects of a single oral dose of calcitriol , Horm Metabl Res , 1987, 19: 335
8. Hirst M, et al: Glucocorticoid regulation of 1, 25 - (OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> receptors ; divergent effects on mouse and rat intestine , End ocrinology. 1982. 111: 1400
9. ツ岸隆彦・西沢良記:ステロイドによる骨粗鬆症.医学のあゆみ.1993.165 (9): 525
10. 山本卓明・平野 薫・筒井秀樹.:家兔 shwartzman 反応における骨坏死的病理学的検討,日本整形外科学会杂志.1993.67 (8): 1615
11. 居石克夫・平野 薫・筒井秀樹.:特发性大腿骨头坏死症の臨床病理学的研究,整形・災害外科.1993.36: 3
12. 大園健二・松井稔・中村宜雄.:実験的骨壊死.整形・災害外科.1993.36: 29
13. 西塔 進・大園健二・斉藤正伸.:大腿骨头坏死症における細動脈破壊出血所見.日本整形外科学会杂志 61988.62 (7): 620
14. 仁科哲彦・大園健二・高岡邦夫:ステロイド投与家兔における過酸化脂質およびその代謝酵素の検討.日本整形外科学会杂志.1988.62 (2): 237
15. 渥美 敬・黒木良克:選択的動脈造影からみた特发性大腿骨头坏死症の病因,日本整形外科学会杂志.1987.61 (3): 23

## 全国第二届腰椎间盘突出症学术交流会

### 征 文 通 知

全国第二届腰椎间盘突出症学术交流会拟定于1996年第三季度在陕西省西安市召开。现将征文有关事宜通知如下:

一、征文内容:1. 腰椎间盘突出症的生理、解剖、病理、药理、生物力学等基础理论方面的研究。2. 腰椎间盘突出症的流行病学调查研究。3. 腰椎间盘突出症的临床检验(平片、断层、造影、CT、MRI、B超、肌电图、血流图等)技术的研究。4. 腰椎间盘突出症的诊断标准与疗效评价标准。6. 腰椎间盘突出症的新药、新方法、新仪器的研制。7. 腰椎间盘突出症的国内文献综述。8. 其它与腰椎间盘突出症的有关内容。

二、征文要求:1. 论文要求以未曾在全国第一届腰椎间盘突出症学术交流会选用者。2. 本次学术交流会所选用之论文,拟将由国家出版社正式出版发行。因此,凡来稿请务必将全文打印一式两份,不要摘要。并经单位盖章。请自留底稿,概不退稿。3. 工作单位要写会称,并注明地址、邮编,以避免通讯当中发生差错。4. 每篇来稿交专家评审费30元。5. 截稿日期:1995年12月30日。6. 论文请寄:石家庄市中山西路21号中国人民解放军白求恩国际和平医院刘永俭同志收,邮编:050082。电话:(0311)30024629转65728。7. 专家评审费请寄:石家庄市合作路10号河北省直属机关第二门诊部王宝利同志收。邮编:050051。电话:(0311)7043419

中国腰椎间盘突出症研究会陕西省西安市六三〇医院