

# 复元散对激素性股骨头坏死微循环影响的实验研究

洪加源<sup>1</sup> 许书亮<sup>2</sup> 阮景绰<sup>3</sup>

(1. 中国人民解放军第 175 医院, 福建 漳州 363000; 2. 福建中医学院骨伤研究所, 福建 福州; 3. 福建省中医药研究院微循环研究室, 福建 福州)

**【摘要】** 目的 探讨验方复元散对激素性股骨头坏死微循环的影响。方法 40 只成年雄性新西兰大白兔随机分为模型组(15 只), 复元散组(15 只) 和对照组(10 只)。模型组采用臀肌注射醋酸氢化泼尼松(简称激素) 建立股骨头骨细胞坏死模型。复元散组按上法注射激素并每日灌服复元散。每隔 2 周各组分别进行全血粘度、甘油三酯、血清总胆固醇及骨内压测定。结果 模型组全血粘度、甘油三酯、血清总胆固醇及骨内压均明显升高, 而复元散组各项指标无明显升高( $P < 0.01$ )。结论 复元散能够改善股骨头微循环, 扭转股骨头缺血状态, 抑制本病的发生发展。

**【关键词】** 股骨头坏死 中草药 微循环

**Experimental study of the effects of Fuyuanan on microcirculation of steroid-induced necrosis of femoral head in rabbits** HONG Jiayuan, XU Shu-liang, RUAN Jing-chuo. The 175th Hospital of PLA (Fujian Fuzhou, 363000)

**【Abstract】 Objective** To study the effects of Fuyuanan( Chinese herbal medicine) on microcirculation of steroid induced necrosis of femoral head. **Methods** 40 male adult New Zealand rabbits were randomly divided into three groups: model group( $n = 15$ ), Fuyuanan group( $n = 15$ ) and control group( $n = 10$ ). Hydrocortisone acetate was injected into the rabbits of the model group using intragluteal injection to produce necrosis models of bone cells of femoral head. The rabbits of Fuyuanan group were injected the same agent using the same methods as model group. Meanwhile, the animals of Fuyuanan group were given Fuyuanan daily. The whole blood viscosity, triglyceride, serum total cholesterol and intraosseous pressure of each group were determined every two weeks. **Results** The whole blood viscosity, triglyceride, serum total cholesterol and intraosseous pressure of model group remarkably increased, but those of Fuyuanan group increased lightly( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Fuyuanan can improve microcirculation of femoral head, change ischemia conditions and prevent the development of necrosis of femoral head.

**【Key Words】** Femur head necrosis Drugs, Chinese herbal Microcirculation

本文从骨微循环方面来探讨复元散对激素性股骨头坏死的影响, 为该药在临床上防治本病提供实验依据。

## 1 材料和方法

**1.1 药物组成及加工** 复元散由无名异、牛膝、川芎、三棱、莪术、泽泻、当归等 10 多味中药组成。由福建省中药材公司一次性购入, 于福州屏山制药厂加工成散, 密封备用, 临用前配以 20ml 生理盐水, 灌服。

**1.2 仪器和试剂** LBY-Nb 全自动双头血液流变仪(北京普利生集团), 721 型分光光度计(上海湖光科学仪器公司), HMU-I 型骨内压测量仪和记录仪(河南医科大学骨科研究所研制)。血脂测定所需试剂由福建省中医药研究院微循环研究室提供。

**1.3 动物** 健康成年雄性新西兰大白兔 40 只, 体重  $2.22 \pm$

$0.18\text{kg}$ (上海松江车墩镇实验动物良种场, 沪动合证字 113 号)。

**1.4 造模及分组** 适应性喂养 2 周, 精确称重, 随机分成三组, 模型组 15 只, 每周臀肌注射醋酸氢化泼尼松(中国仙居制药厂, 批号 960312)  $8\text{mg}/\text{kg}$  两次(每周称重一次以调整激素用量); 复元散组 15 只, 同上法注射激素, 同时每日灌服含复元散  $4\text{g}/\text{kg}$  的生理盐水 20ml; 对照组 10 只, 不注射激素, 每周臀肌注射生理盐水  $0.32\text{mg}/\text{kg}$  两次, 模型组和对照组每日灌服 20ml 生理盐水。各组每周肌注青霉素钠 60 万单位和庆大霉素 8 万单位两次, 以防感染; 喂以普通条形饲料, 单笼饲养, 自由饮水, 通风。每 2 周各组分别取 3 只或 2 只动物采血、取骨, 至第 10 周取材完毕。

## 1.5 观察指标

**1.5.1 血液流变学** 各组分别于激素处理前一天, 禁食、禁水 12h, 于清晨抽取股静脉血 3ml, 其中 1ml 盛于含 0.1ml 肝

素试管中,行全血粘度测定;另 2ml 行血清总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)测定。其中全血粘度采用 LBY Nb 全自动双头血液流变仪(高切采用  $150s^{-1}$ ,低切采用  $10s^{-1}$ ),TC 采用硫酸醋酐单一显色法,TG 采用异丙醇抽提乙酰丙酮显色法。后每隔 2 周,同上法处理。

1.5.2 骨内压 采用 HMU-I 型骨内压测量仪和记录仪测定股骨头内压,取双侧平均值。

1.6 统计学处理 采用组间显著性 *t* 检验。

2 结果

2.1 血液流变学变化 如表 1、2 所示,实验前各组各项指标无显著性差异( $P > 0.05$ );模型组于第 2 周起全血低切粘度、TC、TG 水平明显升高,而复元散组无明显升高,两组相比差异非常显著( $P < 0.01$ );全血高切粘度各组无显著性差异,但模型组波动于较高水平。

表 1 各组全血粘度变化( $\bar{x} \pm s, mPa \cdot s$ )

Table with 7 columns: 周次, 高切粘度(150s⁻¹) (模型组, 复元散组, 对照组), 低切粘度(10s⁻¹) (模型组, 复元散组, 对照组). Rows 0-10.

注:模型组与对照组比较,  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta \Delta P < 0.01$ ;复元散组与模型组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。下表同此

表 2 各组血清甘油三酯、总胆固醇变化( $\bar{x} \pm s, mmol/L$ )

Table with 7 columns: 周次, 甘油三酯 (模型组, 复元散组, 对照组), 总胆固醇 (模型组, 复元散组, 对照组). Rows 0-10.

2.2 骨内压的变化 如表 3 所示,复元散组和对照组相比骨内压无明显升高( $P > 0.05$ ),而模型组与复元散组、对照组相比骨内压明显升高( $P < 0.01$ )。

表 3 各组骨内压变化( $\bar{x} \pm s, kPa$ )

Table with 4 columns: 周次, 模型组, 复元散组, 对照组. Rows 2-10.

3 讨论

3.1 模型建立的可行性 西安医科大学附二院通过经兔臀肌注射醋酸氢化泼尼松(8mg/kg,每周 2 次),建立了股骨头骨细胞坏死的系列模型。于光镜下可看到动物应用大剂量激素 4~6 周后,股骨头软骨下区骨小梁中空缺的骨陷窝明显增多达 25%,透射电镜下见到部分骨细胞核固缩、碎裂,发生了股骨头骨细胞坏死,并按 Ficat 分级法,将实验动物模型分属于 Ficat I 和 II 级<sup>[1]</sup>。本实验即参照此法进行造模,说明本实验模型的建立是可行的。

3.2 大剂量激素对股骨头微循环的影响 本实验于第 10 周模型组全血粘度显著增高,使全身处于高凝状态,说明了激素可引起凝血机制的改变,促使血液凝固功能亢进。本实验表明大剂量激素可使血中甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)含量明

显升高,尤以 TG 升高明显,造成高脂血症,超过了肝脏将 TG 转化成 VLDL 的能力,使 TG 堆积在肝细胞内,形成脂肪肝,使血内极低密度前  $\beta$  脂蛋白乳化不全,脂肪球相互结合形成直径大于  $6 \mu m$  的颗粒,在周围血中构成脂肪栓子,阻塞软骨下骨微血管,引起骨内压升高,骨内压升高又可引起骨内微循环障碍,使骨髓组织缺血、缺氧、代谢紊乱和水肿,产生继发性骨内高压,进一步加重缺血、缺氧,形成恶性循环<sup>[2,3]</sup>,终致股骨头骨细胞坏死。

3.3 复元散对激素性股骨头坏死微循环的影响 实验结果表明,复元散组全血粘度、TG、TC、骨内压均明显低于模型组,差异非常显著。说明复元散能够降低骨内压,改善局部缺血缺氧状态,加快局部酸性代谢产物的排泄和坏死细胞释放的氧自由基等的清除,减少有毒物质对微血管和组织细胞的损害,打破了骨内微循环淤滞状态的恶性循环,扭转股骨头的缺血状态,抑制了股骨头坏死的发生发展。

参考文献

[1] 贺西京,毛履真,王坤正. 肾上腺皮质激素引起股骨头缺血性坏死的机制的实验研究. 中华骨科杂志, 1992, 12(6): 440-443.
[2] 郑召民. 骨内高压与活血化瘀. 中国中医骨伤科杂志, 1992, 2(3): 45-48.
[3] Hungerford DS. The importance of increased IOP in the development of the femoral head necrosis: implication for treatment. Orthop Clin North Am, 1985, 16(6): 635-643.