

股骨头缺血性坏死发病机制研究进展

Progress in research of pathogenesis of avascular necrosis of the femoral head

彭仲杰, 宁亚功, 李峻辉, 王云华, 栾小文, 吴亚玲, 张晓云, 贺斌

PENG Zhong-jie, NING Ya-gong, LI Jun-hui, WANG Yun-hua, LUAN Xiao-wen, WU Ya-ling, ZHANG Xiaoyun, HE Bin

关键词 股骨头缺血性坏死; 发病机制 **Key words** Avascular necrosis of femur head; Pathogenesis

股骨头缺血性坏死 (Ischemic Necrosis of the Femoral Head 简称 INFH) 是骨科常见病, 是骨的活性成分 (骨细胞、骨髓造血细胞和脂肪细胞) 死亡所引起的病理过程。近年发病率有升高趋势, 除创伤性坏死外其余病理机制也不甚明了, 故其治疗至今仍是难题, 国内外对其发病机制进行了多方面研究, 但确切的发病机制仍未清楚。

1 显微骨折与骨质疏松学说

累积性应力学说认为全身代谢紊乱、慢性肾衰、饮酒、与代谢有关的疾病、激素、系统性红斑狼疮、血红蛋白病等, 可使细胞功能紊乱并逐渐加重, 表现为生物化学方面钙磷代谢的变化和骨组织学变化 (骨软化和骨质疏松), 使骨组织抵御外力作用逐步减退, 最后因应力的作用而出现显微骨折, 反复的显微骨折可继发多处显微血管病变, 而激素的应用则是对骨细胞的最后摧毁性打击, 使原来处于病态的骨细胞发生不可逆的改变, 最后骨细胞坏死。此外酒精对骨细胞亦有细胞毒性作用。林乔龄、廖文胜等^[1,2]通过动物实验证实激素使股骨头局部产生了显著的骨质疏松, 表现为骨小梁稀疏、细小、丧失正常拱结构以及软骨下骨板菲薄等, 易发生显微骨折, 压迫髓腔内细胞和血管致使股骨头缺血坏死, Arlot 等^[3]报告病人先有骨软化及骨质疏松, 又有服用激素史和饮酒史。Glimcher 等^[4]亦报告肾衰病人的骨缺血性坏死与肾性骨病有关。这些证据都支持累积性应力学说。

2 脂肪栓塞学说

由 Jones 等^[5]于 1965 年首次提出。有作者^[6] (1977) 发现在实验动物的缺血区, 退化的骨细胞胞浆内有脂质出现, 与骨标本有一致的脂栓表现。Kawai 等^[7] (1985) 的动物实验在四周内观察到有进行性高血脂和脂肪肝。实验组的甘油三酯和胆固醇比对照组高出 28.5 倍, 极低密度 (VLDL) 和低密度 (LDL) 脂蛋白含量也有增高。Jones^[8-10] 并于 1992、1993、1994 年对骨内血管脂肪栓子引起骨缺血性坏死的理论进行了较全面的阐述。王坤正等^[11]还对激素性 INFH 进行了扫描电镜观察, 也发现骨细胞胞浆中有脂滴, 可见核膜溶解, 染色质浓集, 脂肪细胞异常肥大, 常可见压迫小静脉, 使受压处

静脉管腔变窄, 造成静脉血流不畅。王海彬等^[12]通过动物实验认为骨细胞内大量脂肪细胞是造成细胞死亡的原因之一。血管受压、血细胞聚集造成骨细胞代谢活力下降, 加速骨细胞死亡。

3 微血管损伤学说

动物实验和临床病理检查都显示骨坏死的标本中软骨下骨和松质骨内的小动脉结构破坏, 主要表现为动脉中层退行性变、平滑肌细胞坏死、弹性纤维断裂和内膜增生, 这些变化主要发生在骨内小动脉, 而小静脉和血窦改变较轻^[8,13,14], 显而易见, 严重的动脉病变导致股骨头的血供减少^[15], 同时, 坏死细胞释放的氧自由基对血管内皮细胞膜的损害^[16], 都可产生缺血和坏死。王坤正等^[11]采用墨汁动物灌注, 观察了激素性 INFH 微血管形态和密度, 结果显示股骨头血管充盈不良, 近关节端最为明显, 毛细血管稀疏区域和无毛细血管区域明显增多, 单位面积内毛细血管密度明显下降。朱盛修等^[17]采用微细硫酸钡悬浮液动物灌注, 用软 X 线显微摄影机摄像观察微血管情况, 结果显示各阶段股骨头内均未发现新血管。

4 血管内凝血及骨坏死

有作者^[18]总结近年研究认为: 各种不同的疾病, 包括脂肪栓塞等原因所激发的血管内凝血和血栓形成是最后导致骨坏死的中间机制。Gueck, Sheikh 的临床研究也提示血液凝固功能紊乱与股骨头坏死有关, 于学忠等^[19]对 93 例股骨头缺血坏死患者的部分凝血、纤溶指标与血脂的异常情况进行统计分析, 并与 62 例非股骨头坏死患者及健康查体者 (对照组) 进行了比较, 认为骨坏死与血管内凝血有关。尹良军等^[20]动物实验亦证实血液高凝、低纤溶是产生骨内微循环血栓形成的因素。继发性纤溶导致的血流再通可引起细胞内及细胞间水肿等再灌注损伤, 引起显微灶性出血而进一步损害髓内灌注。激素使血小板增多, 导致血液呈高凝状态, 引起静脉血栓形成。减压性骨缺血性坏死是氮气析出、阻塞血管和压迫血管所致, 另外, 氮气对脂肪细胞膜有毒性作用, 可引起脂肪细胞肿胀和静脉窦的血流量骤减。高雪氏病中出现直径为 20~200 μm 的高雪氏细胞直接使微血管栓塞。血红蛋白病中镰状细胞在血窦和小静脉堆积, 局部形成血栓所致, 直接使微血管栓塞导致股骨头缺血性坏死。

5 骨内压增高的观点^[21]

Ficat 等^[22]认为由于骨内小动脉、毛细血管和小静脉可能受血管外因素和神经血管反射的影响而出现微循环障碍,导致组织缺血。Wang, Solomon 等^[23,24]发现应用激素后股骨头的脂肪含量增加 24%,脂肪细胞直径为对照组 1.2 倍,使血管床窦状隙明显受挤压,骨内压升高,髓腔静脉血淤积,这种现象存在于临床前期和放射学前期,提示在发病机制上起重要作用。刘尚礼等^[25]用犬做股骨颈中部硅胶注射以使骨内压增高,静脉回流受阻,模拟 Legg-Perthes 病的股骨头坏死及机械压力制作股骨头坏死模型,亦获成功。

6 小结

综上所述,现阶段对本病病理机制的研究都以各种原因所至血管病变为着眼点,重点讨论各种原因对血管的损害,仍停留在较为表象的研究之中,缺乏深层次的研究;对诸如:同样使用激素或同样长期大量饮酒的患者,为何有的不发生坏死,而有的发生严重的坏死这样的问题仍未得到解答。最近几年随着基因研究的深入开展,提示我们在这些患者之中是否本质上存在着差异,亦即基因存在变异呢?故笔者认为应组织力量协同攻关,进一步结合分子生物学、组织化学、骨细胞的代谢等不同方面进行深层次的探索,寻找出股骨头缺血坏死的最本质病理机制,为早期诊断、治疗股骨头坏死提供有效的新方法,更好的为患者服务。

参考文献

- 林乔岭,张嵩图,陈联源,等. 股骨头缺血坏死发病机理的实验研究. 中国骨伤, 2001, 14(3): 150-151.
- 廖文胜,王义生,高远,等. 激素性股骨头坏死发病机制及藻酸双酯钠的干预作用. 河南医药信息, 2001, 9(10): 1-3.
- Arlot ME, Bonjean M, Chavassieux PM, et al. Bone histology in adults with aseptic necrosis. J Bone Joint Surg (Am), 1983, 65(9): 1319.
- Gimcher MJ, Spencer JD, Tighe JR. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implication. Tissue biology. Clin Orthop, 1979, 38: 284.
- Jones JP, Engleman EP. A technic for staining bone fat. Am Arth Rheum, 1965, 8: 448.
- 邵光湘,杨淮云. 股骨头缺血性坏死. 河北: 科学技术出版社, 1999. 47.
- Kawai K, Tamaki A, Hirokata K. Steroid-induced accumulation of lipid in the osteocytes of the rabbit femoral head. J Bone Joint Surg (Am),

- 1985, 67: 755.
- Jones JP. Intravascular coagulation and osteonecrosis. Clin Orthop, 1992, 277: 41.
- Jones JP. Fat embolism, intravascular coagulation and osteonecrosis. Clin Orthop, 1993, 292: 294.
- Jones JP. Etiology and pathogenesis of osteonecrosis. 中华骨科杂志, 1994, 14(3): 153.
- 王坤正,毛履真,胡长根,等. 激素性股骨头缺血坏死发病机制的实验研究. 中华外科杂志, 1994, 32(9): 515.
- 王海彬,何伟,刘少军,等. 早期激素性股骨头缺血坏死病理及超微结构. 浙江中医学院学报, 2001, 25(5): 23-26.
- Saito S, Ohzono K, Ono K. Early arteropathy and postulated pathogenesis of the femoral head. Clin Orthop, 1992, 277: 98.
- Atsumi T, Yoshikatsu K. Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. Clin Orthop, 1992, 277: 22.
- 李子荣,张念非,岳德波. 激素性股骨头坏死动物模型的诱导和观察. 中华外科杂志, 1995, 33(8): 485.
- 李勋,李林,金成峰,等. 激素性股骨头缺血坏死氧自由基代谢的动态观察. 延边大学医学学报, 2000, 23(4): 259-262.
- 朱盛修,周谋望. 带血管蒂的髂骨骨膜移植治疗股骨头缺血坏死的实验研究. 中华骨科杂志, 1993, 13(1): 60.
- 朱盛修. 股骨头缺血性坏死诊疗学. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1999. 83.
- 于学忠,陈晓亮,王英振,等. 非创伤性股骨头缺血坏死病人血液状态的临床研究. 齐鲁医学杂志, 2001, 16(4): 267-270.
- 尹良军,王爱民,杜全印,等. 激素性股骨头坏死与凝溶紊乱的实验研究. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(3): 261-264.
- Everts CM. Surgery of the musculoskeletal system. New York: Churchill Livingstone, 1983. 5.
- Ficat RP, Arlet J. Ischemia and necrosis of bone. Baltimore: William and Wilkins, 1980. 131-161.
- Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, et al. Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone treated rabbits. J Bone Joint Surg (Am), 1977, 59(6): 729.
- Solomon L. Mechanisms of idiopathic osteonecrosis. Orthop Clin North Am, 1985, 16(3): 655.
- 刘尚礼,何天琪. Legg-Perthes 病股骨头坏死机理的研究. 中华外科杂志, 1987, 25(11): 643.

(收稿日期: 2003-06-30 本文编辑: 李为农)

全国骨伤科学术研讨会通知

为促进我国骨伤科技事业的发展,增进同行间学术交流,兹定于 2004 年 6 月 10-13 日在沈阳市召开全国骨伤科医院学术委员会第 11 次及全国骨伤护理学术委员会第 7 次全国学术性学术会议。会议由学会和沈阳市骨科医院联办。会议期间将邀请全国知名专家、教授讲学。凡参加会议者授给国家一类学分。请学会各理事单位,全国骨伤科同道,将近年来在临床医疗、护理、基础研究、医院改革、人才培养、科技进步等方面的经验,选寄论文,并付 500 字摘要。同时欢迎医药、医疗器械厂商参加会议。请参会人员见到此会议通知后尽快与学会秘书处联系,并将会议征文和会议回执于 2004 年 5 月 10 日前寄往学会秘书处。学会秘书处地址:青岛市台东三路 122 号(青岛市骨伤医院 科教信息科) 邮编: 266021 联系人: 丁梅 联系电话: 0532-3615013(青岛市骨伤医院 科教信息科) 024-62430875(沈阳市骨科医院 科教科)