

中西医结合治疗激素性股骨头坏死的实验研究

李峻辉 宁亚功 彭仲杰 栾晓文 叶建红 张晓云 贺斌 王云华
吴亚玲 江建国

(成都军区昆明总医院全军中医中心,云南 昆明 650032)

【摘要】 目的 探讨中西医结合治疗激素性股骨头坏死的作用机制。方法 将 40 只兔子随机分为对照组、模型组、中药组、介入组和综合组。于治疗后 8 周,分别进行血液流变学、血脂、股骨头空骨陷窝数测定及观察。结果 中药组和介入组动物血浆和全血粘度、红细胞聚集指数、总胆固醇、甘油三酯和股骨头空骨陷窝率均明显低于模型组($P < 0.05$)。综合组与模型组比较,全血高、中切粘度、红细胞聚集指数和甘油三酯明显降低,有显著差异($P < 0.01$),与中药组和介入组比较亦有差异($P < 0.05$),全血低切粘度、血浆粘度、总胆固醇降低,与模型组比较仍有差异($P < 0.05$),空骨陷窝率较模型组显著降低($P < 0.01$)。结论 中药组、介入组和综合组治疗股骨头缺血性坏死,均可以降低血脂,改善血液循环,促进坏死骨修复和新生骨再生,其中综合组疗效优于单纯内服中药组及单纯介入治疗组。

【关键词】 股骨头坏死; 中西医结合疗法; 血液流变学; 病理学

Experimental study on the femoral head necrosis treated by therapy of western medicine combined with traditional Chinese medicine LI Junhui, NING Yagong, PENG Zhongjie, et al. Kunming General Hospital of Chengdu Military (Yunnan Kunming, 650032, China)

【Abstract】 **Objective** To study the mechanism of western medicine combined with TCM for treatment of the femoral head necrosis induced by cortisone. **Methods** 40 rabbits were divided into control, model Chinese herb group, intervention group and combined group. The hemorrheology, serum lipid and the number of empty lacuna in the femoral head were observed on the rabbits treated in 8 weeks. **Results** The level of plasma viscosity, blood viscosity, RBC aggregation index, total cholesterol, trilyceride and the number of the empty lacuna in the herb and intervention group were lower than those in the model group ($P < 0.05$). The level of blood viscosity, RBC aggregation index and trilyceride in combined group were lower than those in the model group ($P < 0.01$) and also different in the herb and intervention group ($P < 0.05$). The level of plasma viscosity, blood viscosity, RBC aggregation index and total cholesterol were lower ($P < 0.05$) and the number of femoral head empty lacuna was also lower than that of model ($P < 0.01$). **Conclusion** Herb, intervention or combined therapy can reduce serum lipid, improve blood circulation, make the active osteogenesis taking place and repair the femoral head avascular necrosis. The therapeutic effect of combined group was better than that of herb or intervention group.

【Key words】 Femur head necrosis; TCM WM therapy; Hemorrheology; Pathology

我们采用内服中药,静脉注射络泰,介入,中药蒸汽浴等中西医结合综合治疗股骨头缺血性坏死患者,临床上取得良好疗效^[1]。为探讨其治疗股骨头坏死的作用机制,我们将其对激素性股骨头坏死模型家兔血液流变学、血脂及组织形态学的影响进行了实验观察,并与单纯内服中药及介入治疗方法进

行了比较,现将实验结果总结如下。

1 材料与方法

1.1 动物与分组

1.1.1 动物 健康日本大白兔 40 只,雌雄不限,体重(2.43 ± 0.48) kg,由昆明市中心血站动物实验中心提供,合格证号:滇实动证第 9720 号。标准饲料喂养。

1.1.2 分组 动物随机分为 5 组,每组 8 只。A 组

为对照组,肌肉注射生理盐水 2 ml/只,3 次/周。B 组为模型组,采用高氏^[2]给家兔臀部肌肉注射醋酸泼尼松龙注射液的方法,每次 12.25 mg/kg,同时肌注青霉素,80 000 U/只,以预防感染,每周 1 次,共 8 周,经病理切片证实造模成功。C 组为中药组,对动物模型采用补肾活骨方中药水煎液 5 ml/kg 体重灌胃治疗,1 次/d。D 组为介入组,对模型家兔采用腹腔内注射 3% 戊巴比妥钠 0.5 ml/kg 麻醉,局部切口,显露股动脉,20 号针头穿刺成功后,注入尿激酶 20 000 U/只,络泰 50 mg/只,隔 4 周再灌 1 次;灌注治疗 3 d 后开始耳缘静脉注射络泰 50 mg/kg,以生理盐水 5 ml 稀释后缓慢注射,3 次/周。E 组为综合组,给模型家兔内服补肾活骨方,静脉注射,介入治疗,同时配合中药蒸汽浴(自制蒸汽浴箱,将中药散剂温通泡浴散转化为药物蒸汽,患肢处于封闭高温环境中,每次 20 min,3 次/周)综合治疗。疗程均为 8 周。8 周后处死全部家兔。

1.2 实验药物

1.2.1 补肾活骨方 由鹿角片、熟地、桂枝、丹参、苏木、骨碎补、透骨草、土鳖虫、山楂等组成,药物等份制成水煎液(1 ml 药液含 1 g 生药)。温通泡浴散由黄芪、桂枝、杭芍、川芎、透骨草、红花、茜草等组成,药物等份研末制成散剂。

1.2.2 注射用血塞通(络泰) 昆明制药集团股份有限公司生产(批号 20000201)。

1.2.3 注射用尿激酶 丽珠集团丽宝生物化学制药有限公司生产(批号 991101)。

1.2.4 醋酸泼尼松龙注射液 浙江医药股份有限公司生产(批号 990601)。

1.3 观察指标

1.3.1 血管造影:用西门子 PLISTRON - 1000 数字减影血管造影系统于介入治疗前后分别摄血管造

影片观察血管直径及数目。

1.3.2 血液流变学和血脂检测 于治疗 8 周后,各组家兔耳缘静脉取血,用北京世帝 R80 - A 血液流变分析仪测定血液流变学,用日立 7170A 生化分析仪测定血脂。

1.3.3 光镜检查 将股骨头沿冠状面中间切开,固定,包埋,切片,HE 染色。用 HPIRS - 1000 彩色病理图文报告系统观察形态学变化和观察 10 个高倍视野内的骨陷窝,计数空骨陷窝,求空骨陷窝率。

1.4 统计学方法 统计方法采用 SPSS 10.0 统计软件进行方差分析,各组间有差别,进一步用 Scheffe 方法作两两之间的比较。各项参数采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 血管造影显示 模型组见部分造影剂中断,血管直径变小,终末小血管数目减少。中药组和介入组见造影剂中断现象改善,血管直径增宽,终末小血管数目增多。综合组见造影剂中断现象明显改善,血管直径明显增宽,终末小血管数目明显增多。

2.2 血液流变学和血脂变化 治疗 8 周后,取血液流变学和血脂各项指标结果作统计分析(见表 1),经方差分析检验,家兔全血粘度、血浆粘度、红细胞聚集指数、甘油三脂、总胆固醇各组之间有显著差异($P < 0.01$)。两两之间比较:全血高、中切粘度、红细胞聚集指数、甘油三脂,对照组与模型组有显著差异($P < 0.01$)。对照组与中药组和介入组,综合组与中药组和介入组有差异($P < 0.05$)。中药组与介入组,综合组与对照组无显著性差异($P > 0.05$)。全血低切粘度、血浆粘度,总胆固醇,对照组与模型组有显著差异($P < 0.01$),对照组与中药组、介入组和综合组有差异($P < 0.05$),而中药组、介入组和综合组无显著性差异($P > 0.05$)。

表 1 治疗 8 周后各组家兔血液流变学和血脂指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n (只)	全血粘度(mPa·s)			血浆粘度 (mPa·s)	红细胞聚 集指数	甘油三脂 (mmol)	总胆固醇 (mmol)
		高切(200 S ⁻¹)	中切(100 S ⁻¹)	低切(10 S ⁻¹)				
A 组	8	4.07 ± 0.38	5.01 ± 0.44	7.53 ± 0.52	1.88 ± 0.28	3.02 ± 0.26	1.19 ± 0.28	1.71 ± 0.31
B 组	8	5.31 ± 0.49	6.39 ± 0.41	9.17 ± 0.66	2.70 ± 0.30	3.89 ± 0.38	2.13 ± 0.33	2.65 ± 0.38
C 组	8	4.70 ± 0.46	5.78 ± 0.50	8.34 ± 0.51	2.31 ± 0.32	3.45 ± 0.34	1.54 ± 0.27	2.22 ± 0.32
D 组	8	4.64 ± 0.36	5.81 ± 0.43	8.46 ± 0.56	2.28 ± 0.36	3.47 ± 0.31	1.58 ± 0.32	2.18 ± 0.27
E 组	8	4.15 ± 0.41	5.14 ± 0.47	8.33 ± 0.66	2.29 ± 0.33	3.07 ± 0.29	1.23 ± 0.28	2.21 ± 0.22
方差分析	F 值	9.57	10.36	6.80	5.69	8.50	9.21	8.55
	P 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

2.3 组织形态学变化 对照组股骨头软骨下骨小梁结构正常,脂肪细胞与造血细胞比例正常。模型

组股骨头软骨下骨小梁稀疏、断裂,脂肪细胞直径增大,造血细胞减少,空骨陷窝率增多。中药组和介入

组股骨头软骨下骨小梁变粗,数量有所增加,脂肪细胞直径减小,造血细胞有所增多,空骨陷窝率减少。综合组股骨头软骨下骨小梁变粗,数量增加,脂肪细胞直径减小,造血细胞增多,空骨陷窝率明显减少,接近对照组。取空骨陷窝率作统计分析,经方差分析检验,各组之间有显著差异($P < 0.01$)。两两之间比较:对照组与模型组有显著差异($P < 0.01$)。对照组与中药组和介入组,综合组与中药组和介入组有差异($P < 0.05$)。中药组与介入组,综合组与对照组无显著性差异($P > 0.05$)。(见表 2)

表 2 治疗 8 周后各组家兔空骨陷窝率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n(只)	空骨陷窝百分比(%)
A 组	8	11.7 ± 4.29
B 组	8	29.3 ± 8.31
C 组	8	19.7 ± 4.45
D 组	8	20.8 ± 6.25
E 组	8	14.1 ± 4.16
方差分析	F 值	9.94
	P 值	< 0.01

3 讨论

3.1 大剂量激素对血液流变学和血脂的影响 超过生理剂量的糖皮质激素长期或短期使用,可以引起股骨头坏死,已为大量的临床和实验所证实。其病理机制,国内外研究者有脂质代谢紊乱,骨质疏松,对骨细胞毒性作用,血管和血液动力学变化及骨内高压等学说。其中脂质代谢紊乱学说,骨内高压学说,近年来被广泛接受。Arlet 等^[3]认为激素使血液呈高凝滞状态,使股骨头血管内凝血,血栓形成,髓内微循环障碍。激素还可使血小板聚集,血管闭塞,局部酸性代谢物质积聚,毛细血管通透性增高,血浆外渗,骨髓间质水肿,骨内压升高,导致股骨头坏死^[4]。此外,激素引起脂肪代谢紊乱,血脂升高,一方面骨髓内脂肪细胞堆积,压力增高,血液循环障碍,另一方面成骨障碍,共同导致股骨头坏死^[5]。本实验表明短期内摄入大剂量激素引起血液流变学和血脂明显异常,表现为全血粘度、血浆粘度、红细胞凝集指数、甘油三脂、总胆固醇明显增高。

3.2 中西医结合治疗对血液流变学和血脂的影响 内服中药补肾活骨方组原则以活血化瘀、温阳益肾为主。现代中药研究表明,活血化瘀药物能抑制血小板聚集,抗血栓形成,降低血液粘度,纠正脂质代谢紊乱,有效降低高血脂,防止脂质在髓腔内堆积。而温阳益肾中药又通过提高机体内分泌功能,增加体内性激素水平,达到抑制骨吸收,增加骨形

成,进一步预防及治疗股骨头坏死^[6]。络泰主要成分为三七总皂甙,具有活血化瘀,通脉活络之功效。三七总皂甙对骨内高压具有明显的降压作用,能改善骨的血液流变学状态,增高骨血流,并改善骨内微循环及病理状态^[7]。通过静脉注射络泰,介入治疗将药物直接灌注到病变部位,能迅速使股骨头血管扩张,继而溶解脂肪栓子,使软骨下血管数目增多,从而改善微循环,降低骨内压,创造有利于新生骨生长、修复骨坏死的条件。中药蒸汽浴通过温通活血药物及高温作用,加快血液循环,增强新陈代谢,达到辅助治疗作用。肝肾不足、气血亏虚、经脉瘀滞是股骨头缺血性坏死的主要病变机制,而经脉瘀滞是其病机关键。我们抓住了“经脉瘀滞”的病机关键,确立了活血通脉的治疗原则,以内服补肾活骨方,静脉注射络泰,股动脉穿刺给予尿激酶、络泰等活血化瘀、溶栓和扩张血管药物介入治疗为主,辅于中药蒸汽浴,内外合治,攻补兼施,全身与局部用药结合,充分发挥中西医结合疗法优势。本实验结果证实:中西医结合综合疗法,明显改善了血液高凝滞和高血脂状态,可能改善了毛细血管通透性,改变了骨细胞坏死和骨髓内脂肪细胞的病变程度,抑制骨吸收,增加骨形成,降低骨内压,从而中断骨内压增高,和循环障碍致缺血性坏死的恶性循环,使股骨头血流顺畅,代谢产物及时清除,缺氧缺血状态得以矫正,阻止和延缓股骨头坏死的发生和发展,从而促进坏死骨修复和新骨再生。本实验观察到:综合治疗、单纯内服中药及介入治疗股骨头坏死均有效,但中西医结合综合疗法疗效优于单纯内服中药治疗及介入治疗。

参考文献

- 1 宁亚功,彭仲杰,李峻辉,等.内外合治法治疗缺血性坏死 36 例报告.云南中医中药杂志,2001,22(3):8-9.
- 2 高根德,周林宽,许林微,等.骨通、安妥明与维生素 C 预防激素性股骨头坏死的对比研究.中国骨伤,1992,5(5):5-6.
- 3 Arlet J, Peader SA, Nruigen F, et al. Viscosity of the blood in nontraumatic femoral head necrosis. In: Arlet J, Mazieros B eds. Bone circulation and bone necrosis. Heidelberg Spring - Verlag, 1990. 317.
- 4 Cui Q, Wang G, Balian G, et al. Steroid - induced adipogenesis in a pluripotential cell line from bone marrow. J Bone Joint Surg (Am), 1997, 79(7):1054-1063.
- 5 龚梅芳,徐传毅,唐志芳,等.活血健骨汤对兔缺血性股骨头坏死的血液流变性和血脂的作用.微循环学杂志,1999,9(2):32.
- 6 赵万军,肖鲁伟,童培建,等.右归饮、鹿马片对激素诱导的兔股骨头坏死血浆雌二醇、睾酮的影响及疗效观察.中医正骨,2000,12(1):3-5.
- 7 王超.三七总皂甙治疗骨关节炎 67 例.中医研究,1998,11(4):32.