激素性股骨头坏死发病机制的研究进展

A review on the pathogenesis of SANFH

王玉辉¹ 刘又文²

(1.河南中医学院, 河南 郑州, 450000; 2.河南省洛阳正骨医院, 河南 洛阳, 471002)

中图分类号: R22 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860(2012)21-0121-02

【摘要】 激素性股骨头坏死是以股骨头局部区域骨小梁和骨髓坏死为特征的疾病。激素性股骨头坏死的发生是一个极其复杂的病理过程, 本文对该病的发病机制进行了研究总结。

【关键词】 激素性股骨头坏死; 研究进展; 发病机制

【Abstract】 SANFH is a disease characterized by the femoral head local area of trabecular bone and bone marrow necrosis. SANFH is an extremely complex pathological process; this article summarizes research on the pathogenesis of the disease.

【Keywords】 SANFH; Research progress; Pathogenesis

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2012.21.066

激素性股骨头坏死 (Steroid-induced Avascular Necrosis of Femoral Head, SANFH) 是由于激素使用不当 (长期小剂量或短期大剂量使用), 破坏了股骨头的血液供应, 从而引起股骨头局部区域骨小梁和骨髓坏死为特征的疾病^[1]。目前在我国, 特别在基层医院, 滥用激素的现象十分严重, 因此激素性股骨头缺血性坏死的发病率是相当高的。激素性股骨头缺血性坏死的明确发病机制至今还不清楚, 主要与以下几个因素有关。

1 股骨头的血液供应特点

股骨头血液供应主要来自下列三组动脉: ①旋股内、外侧动脉的分支, 支配股骨头的绝大部分血供; ②股骨干滋养动脉升支, 沿股骨颈进入股骨头; ③股骨头圆韧带内的小凹动脉 (股骨头韧带动脉)。最主要的血液供应由旋股内侧动脉深支发出的髂外动脉, 至少支配股骨头的 4/5~2/3 区域的血供^[2]。各血管之间虽有吻合, 但仍保持各自相对独立的血液供应区域^[3], 所以股骨头的血液供应相对贫乏, 当激素使用不当, 引起股骨头的血管发生病理改变时, 破坏了股骨头的血液供应, 很难建立侧支循环。

2 血管内凝血与血管活性因子

Jones 认为骨内过多脂肪血栓, 高凝状态以及由于游离脂肪酸导致的血管内皮损伤可以触发局部血管内凝血, 血管内凝血这一中间机制, 最可能成为最后通路^[4]。胡志明等^[14]认为股骨头骨髓组织血管内皮生长因子 (VEGF) 表达减少可能是激素性股骨头坏死发生的重要因素。骆生法^[12]发现激素性股骨头坏死患者存在血液高黏滞状态, 这可能与骨坏死的发生有密切关系。动物实验表明, 血液黏度增高与骨坏死有关^[13]。因此, 血液流变学因素在激素性股骨头坏死的发病机理中可能起重要作用。

3 静脉淤血及骨内压增高学说

1938 年 Larsen 发现长期大剂量使用糖皮质激素可以引起骨组织脂肪细胞异常肥大, 脂质代谢紊乱, 骨内压升高^[5]。Boss 等^[6]认为, 大量激素使脂肪在骨髓腔内堆积, 骨内压升高, 髓内血管受压, 静脉回流受阻^[7], 激素使血液呈高黏滞状态, 高黏血症使血小板聚集, 血管闭塞, 毛细血管通透性增高, 骨髓间质水肿, 使骨内压增高^[8]。文献报道长期使用糖皮质激素导

致的髓脂细胞增生, 可使股骨头髓内压由 25mmH₂O 增加到 60mmH₂O^[26]。总之, 各种原因引起骨内压升高的结果, 减少了骨内血液灌注量, 使股骨头血液供应明显减少, 骨髓组织缺氧、水肿, 组织水肿又进一步增高骨内压, 形成恶性循环, 最终引起骨缺血性坏死。

4 骨质疏松学说

由于免疫性疾病长期的激素治疗, 由激素诱发的股骨头坏死越来越多, 而基本伴有骨质的疏松。骨质的疏松又与成骨细胞及破骨细胞密切相关。成骨细胞被定义为可以产生骨质或者基质的细胞。糖皮质激素抑制成骨细胞增殖; 破骨细胞是骨的主要吸收细胞, 激素主要通过间接作用来影响破骨细胞的活性和功能。已经发现很多的对破骨细胞的功能调节起重要作用的细胞因子, 而 OPG (骨保护蛋白), RANK, RANKL 因子系统对于破骨细胞的成熟、分化及功能起重要的作用^[9]。激素能抑制促卵泡成熟激素 (SFH) 诱导的雌激素和睾酮的产生, 雌激素缺乏可降低降钙素水平, 也造成骨质丢失、疏松^[10]。赵万军等^[11]认为骨质疏松可能是激素性股骨头坏死发病的中间环节。长期服用激素最突出的副作用是引起骨质疏松症, 使骨生成速度减慢, 骨吸收增加。由于骨质疏松, 骨小梁对机械抗力下降, 从而出现塌陷。压缩区可出现被压缩的髓细胞和毛细血管, 最终导致骨缺血性坏死。

5 免疫复合物及动脉血管炎学说

何伟等^[25]认为股骨头内营养小动脉的损害可能是骨坏死的最初原因。而高根德等认为小动脉栓塞 (如动脉粥样硬化) 一般不会引起股骨头缺血坏死。王坤正等^[26]经实验发现单纯变态反应性疾病即可导致骨坏死发生。而赵万军等^[11]经实验发现激素诱导的兔股骨头坏死模型的前列腺素 E₂、睾酮 (T) 明显降低。杨万石等经实验认为激素在治疗变态反应疾病过程中, 加重血循环损害, 抑制正常骨化, 最终导致骨坏死发生。总之, 应用激素后抑制了机体的免疫机制, 致使免疫复合物沉积在股骨头骨髓内, 骨小梁和小血管基底膜上, 引起循环结构受损, 干扰骨细胞代谢, 增加骨坏死的发病率。

6 细胞凋亡学说

Moraes 等^[15]认为激素能与骨细胞、成骨细胞及破骨细胞

表面的受体结合,引起构象变化,影响核内某些基因的转录及表达。O'Brien 等^[16]发现 11 β -HSD2 转基因的小鼠就能有效减少激素引起的骨细胞凋亡。Yun 等^[17]发现,糖皮质激素通过激活糖原合酶激酶 3 β (GSK3) 诱导成骨细胞凋亡,而应用 GSK3 抑制剂 LiCl 后,成骨细胞凋亡减少。Okada 等^[18]发现低氧诱导因子 (Hypoxia-Inducible Factor, HIF) 在低氧刺激下迅速表达,引起细胞周期中断以及内皮细胞凋亡,而在股骨头坏死病人的股骨头内皮细胞中, HIF 呈高表达状态。Tsuji 等^[19]在一项对凋亡基因 p53 及抗凋亡基因 Bcl-2 的研究中发现,同样在低氧环境下,无激素作用的骨细胞 P53 低表达,有大量激素作用的骨细胞 P53 及 Bcl-2 均呈低表达状态,由此推断,在血供减少引起局部低氧环境的情况下,激素会提升低氧引起细胞凋亡的敏感性,细胞凋亡是低氧与激素共同作用的结果。

7 骨髓基质干细胞脂肪分化学说

骨髓基质干细胞 (Mesenchymal Stem Cell, MSC) 具有多向分化潜能,可分化为脂肪细胞、成骨细胞和血管内皮细胞等。Dennis^[20]认为, MSC 内存在有几套可以向几种终末细胞分化的储备基因。Yin 等^[21]从分子生物学角度证实糖皮质激素可能在基因水平直接诱导骨髓干细胞分化为脂肪细胞。王佰亮等^[22]认为,皮质激素可能通过降低股骨头骨髓基质干细胞的增殖活性或增殖分化能力及改变其分化方向而引起骨坏死。刘杰等^[23]证实:激素既能够诱导 MSC 表达成骨特异性基因 COL1,又能诱导其表达脂肪特异性基因 ap2,诱导分化的方向则取决于激素的剂量。薛元锁等^[24]发现,糖皮质激素通过抑制成骨细胞合成骨形态发生蛋白 2,促进 MSC 成脂分化,并呈现剂量依赖性。

8 小结

综上所述,激素性股骨头坏死的发生是一个极其复杂的病理过程,以上几种因素相互影响而致病,由于激素性股骨头坏死的发病率逐年增高,越来越引起医药学界的广泛重视,因此弄清其发病机制对于早期诊断、早期治疗该病有着非常重要的意义,揭示其发病机理,更在于对潜在的高危人群进行筛选,提前采取预防措施,最大限度的保证激素作为药物在人群中的治疗作用,同时又可避免激素对激素性股骨头坏死高危人群的危害。

参考文献:

- [1]刘铁刚,陈卫衡,等.非创伤性股骨头坏死的流行病学研究[J].当代医学,2008,14(24):64-65
- [2]徐传达,原晓景,李立新.髋关节周围血液供应解剖与研究进展[C].全国髋关节及周围组织疾病暨第二届全国股骨头坏死学习班,2004
- [3]Sevitt,Thompson.The distribution and anastomoses of arteries supplying the head and neck of the femur[J].J Bone Jint Surg(Br),2000,47:560
- [4]Jines JP.Intravascular coagulation and osteonecrosis[J].Clin Orthop,2004,277:41
- [5]Miyaniishi K,Yamanoto T,Irisa T,et al.Bone marrow fat cell enlargement and a rise in osteonecrosis[J].Bone,2002,30:185-190
- [6]BossH,Misselevich,Osteonecrosis of the femoral head of laboratory animals.

the lessons from a comparative study of osteonecrosis in man and experimental animals[J].Vet Pathol,2003,40:345

- [7]李月白,殷力,王义生,等.激素诱导骨髓基质细胞成脂分化的实验研究[J].中华骨科杂志,1999,19(11):689
- [8]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血液流变性和血脂的作用[J].微循环学杂志,1999,9(2):32
- [9]Li Z, Kong K. Qi W, et al. Osteoclast and its roles in calcium metabolism and bone development and remodeling. Biochem Biophys Res Commun, 2006,2: 60-65
- [10]时光达,陈宝兴主编.实验骨伤科学[M].北京:人民卫生出版社,1993,4:152
- [11]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的血浆雌二醇、睾酮的影响及疗效观察[J].中医正骨,2000,12(1):3
- [12]骆生法.激素性股骨头坏死的血液流变学改变[J].浙江中西医结合杂志,2003,13(8):473
- [13]胡长根,陈君长,等.激素性股骨头坏死与血液流变学变化的关系[J].西安交通大学学报:医学版,2003,24(6):597
- [14]明志明,王海彬,李祖国,等.TNF- α 和 VEG 在激素性股骨头坏死中的变化[J].中国矫形外科杂志,2006,14(2):912-914
- [15]Morae.s LA, Paul-Clark MJ, Rickman A, et al. Ligand-specific glucocorticoid receptor activation in human platelets. Blood,2005.106(13):4167-4175
- [16]O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. Endocrinology,2004,145(4):1835-1841
- [17]Yun SI, Yoon HY, Jeong SY, et al. Glucocorticoid induces apoptosis of osteoclast cells through the activation of glycogen synthase kinase 3 β . J Bone Miner Metab,2009,27(2):140-148
- [18]Okada Y, Tanikawa T, Iida T, et al. Vascular injury by glucocorticoid: involvement of apoptosis of endothelial cells. Clin Calcium,2007,17(6):872-877
- [19]Tsuji M, Ikeda H, Ishizu A, et al. Altered expression of apoptosis-related genes in osteocytes exposed to high-dose steroid hormones and hypoxic stress. Pathohiology,2006,73(6):304-309
- [20]Dennis JE, Charbord P. Origin and differentiation of human and murine. Stem Cells,2002,20(3):205-214
- [21]Yin L, Li YB, Wang YS. Dexamethasone-induced adipogenesis in primary marrow stromal cell cultures: mechanism of steroid-induced osteonecrosis. Chin Med J,2006,119(7):581-588
- [22]王佰亮,李子荣,娄晋宁.激素性股骨头坏死骨髓基质干细胞增殖活性的检测[J].中华关节外科杂志,2008,2(1):25-28
- [23]刘杰,孙正义,曹蕾.地塞米松对骨髓基质干细胞生物学特性的影响[J].中华骨科杂志,2003,23(11):691-693
- [24]薛元锁,时述由,李亚非,等.激素性股骨头坏死病程中骨形态发生蛋白-2的改变及意义[J].中华实验外科杂志,2000,17(5):455-456
- [25]何伟,方斌,庞智辉,等.激素性股骨头坏死的早中期超微结构观察[J].中医正骨,2000,12(7):4
- [26]贺西京,毛履真,王坤正,等.肾上腺皮质激素引起股骨头缺血性坏死的机制实验研究[J].中华骨科杂志,1992,12(6):440

作者简介:

王玉辉, 硕士研究生, 中医执业医师。

刘又文, 通讯作者。

编辑: 闫丽娜 编号: EC-12080166 (修回: 2012-11-12)