

激素性股骨头缺血性坏死动物模型研究进展*

★ 田琨 童培建 指导:肖鲁伟 (浙江中医药大学 杭州 310053)

关键词:股骨头坏死;肾上腺糖皮质激素;动物模型;综述

中图分类号:R 683 文献标识码:B

激素性股骨头缺血性(SANFH)坏死其详细发病机理至今仍未完全明了,通过动物模型复制原发病,有利于阐明该病的发病机理,并在此基础上对该病治疗方法的选择与改进作进一步研究,但 SANFH 发病机制复杂,动物模型建立时间长、成本大、成功率低、动物死亡率高,因而与临床股骨头坏死病理机制相似的理想 SANFH 动物模型的诱导和 SANFH 的病理机制研究将是长期面临的一项课题。

自 1948 年起皮质类固醇药物开始在临床广泛使用,1957 年 Pietuograndi 和 Mastromarino 首先报道由于使用皮质类固醇药物引起股骨头缺血性坏死(SANFH)后,世界各国相继出现大量报道。在国内,此病的发病率也同样快速增长,国内文献报道激素引起的股骨头坏死占骨坏死首位^[1]。成为一种常见病,公认的疑难病,预后差,但真正的病理机制尚未完全弄清^[2]。

1977 年 Wang 等用大剂量的可的松成功诱导 SANFH 兔模型。1986 年刘万林^[3]等选中国大白兔静脉内注射大肠杆菌内毒素,共 2 次,间隔 24 小时,在第二次注射完大肠杆菌内毒素后随即肌肉注射甲

基强的松龙,共 3 次,间隔 24 小时。最后一次注射后 1 个月出现较为典型的股骨头坏死。1992 年日本学者 Matsui^[4]等首先采用马血清联合甲基强的松龙成功诱导出较为接近人类骨坏死的动物模型。1995 年李子荣^[5]等选用新西兰白兔静脉注入马血清 10 mL/(kg·次),共 2 次,间隔 2 周,第 2 次马血清注射后 2 周,连续 3 天腹腔内注入甲基强的松龙 40 mg/(kg·d),诱导出股骨头缺血性坏死的模型。1999 年李洪涛^[6]等采用臀肌注射大剂量甲基氢化泼尼松 6~18 周,引起鸡 SANFH,包括软骨下骨折塌陷及坏死后修复反应。表明双下肢负重的鸡,其病理变化比较接近人类,易出现股骨头塌陷,且死亡率低,用于制作激素 SANFH 动物模型较理想。2005 年 Miyanishi^[7]等在不同激素在兔骨坏死发生过程中的作用的实验研究中,A 组静脉注射 25mg/kg 氢化泼尼松琥珀酸钠,B 组 20 mg/kg 醋酸甲基泼尼松龙,C 组 20 mg/kg 氢羟强的松龙。4 周后处死动物,结果显示:醋酸甲基泼尼松龙组股骨近端骨坏死的发生率为 65%,氢羟强的松龙组 15%,氢化泼尼松琥珀酸钠组 12% ($P < 0.01$),醋酸甲基泼尼松龙组肱骨近端骨坏死的发生率为 23%,氢羟强的

- [15]杨鉴冰,崔晓萍,王宗柱,等. 毓宫胶囊对肾虚大鼠子宫雌激素受体的影响[J]. 中医药学刊,2003,21(8):1 280~1 282
- [16]徐晓娟,金沈锐,秦旭华,等. 右归丸对肾虚大鼠卵巢细胞 Caspase23、TNF α 、Bcl22、Bax 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(7):503~505
- [17]宋春风,尹桂山,孙素,等. 右归饮对肾虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴钙调素 mRNA 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2001,7(3):20~22
- [18]张婷,何嘉琳. 育麟方对肾虚大鼠排卵功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2005,14(16):2 111~2 113
- [19]皋聪,王传社,巫冠中,等. 苁蓉总苷对氢化可的松致肾阳虚小

- 鼠学习记忆功能的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(5):330~332
- [20]李春生,张国玺,石体仁,等. 山茱萸水提取物对肾虚动物模型肝脏和睾丸影响的实验研究[J]. 中国中药杂志,2003,28(8):743~746
- [21]秦路平,石汉平,王洪斌,等. 蛇床子香豆素对肾虚模型大鼠学习记忆和神经肽的影响[J]. 第二军医大学学报,1997,18(2):147~149
- [22]蒋淑君,王桂兰,崔存德,等. 淫羊藿总黄酮对肾虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴钙调蛋白基因表达的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2004,20(4):341,353

(收稿日期:2006-05-30)

* 基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(No. Z303656)

松龙组 4%, 氢化泼尼松琥珀酸钠组 0% ($P < 0.05$)。醋酸甲基泼尼松龙组血清中脂肪酸、胆固醇、甘油三酯的含量在药物注射后第 1、2 和 4 周进行测定时明显高于其他两组 ($P < 0.05$); 提示醋酸甲基泼尼松龙是股骨头坏死动物模型诱导的有效药物。上述造模方法简便可靠, 特别是采用内毒素或马血清联合激素诱导的动物模型与临床股骨头坏死的特点相似, 为许多学者应用。

大鼠 SANFH 模型诱导的相关报道较少。1991 年 Nishimura^[8] 的研究证实机械刺激与股骨头损伤之间存在直接关系, 机械刺激可引起股骨头软骨损伤, 导致股骨头髂动脉闭塞。1998 年 Mihara^[9] 等将 5~15 周龄的 Wistar 大鼠分别放在高度不等的鼠笼中饲养, 高鼠笼中的大鼠需双后腿站立才能进食, 低鼠笼中的大鼠不能站立。15 周时组织学结果显示: 高笼中的大鼠 40% 发生股骨头坏死, 10% 出现骨化障碍, 髂滋养动脉处股骨头软骨损伤; 这种现象在低鼠笼大鼠中则极少出现。表明站立是发育期大鼠股骨头坏死的诱发因素。1999 年李雄^[10] 等采用健康纯种 SD 大白鼠 21 只, 雌雄各半, 体重 250~300 g, 随机分成 3 组, 每组 7 只, 第 1 组肌注醋酸强的松龙 49 mg/(kg·d), 每日 1 次, 应用 6 天; 第 2 组 24.5 mg/kg, 每周 1 次, 应用 12 周, 两组累计剂量均为 294 mg/kg; 第 3 组为正常对照组。在第 12 周处死全部动物, 动物处死后对股骨头行光镜检查, 并对 3 组切片中的空骨陷窝率进行了统计学处理。结果显示第一、二两组的空骨陷窝率与正常对照组相比均有显著性差异 ($P < 0.01$), 并见骨小梁稀疏、碎裂, 甚至出现了整块死骨, 髓腔生血细胞广泛脂肪空泡化, 血管数量减少, 结构有显著破坏。2000 年 Suehiro^[11,12] 等也发现在高鼠笼中喂养发育期大鼠, 使其在站立情况下进食饮水可显著增加股骨头坏死发生率。2003 年王婷^[13] 等用 Wistar 大鼠 60 只, 体重 110~140 g, 雌雄兼用, 分为 6 组, 每组 10 只, 其中模型对照组用 0.5% 羧甲基纤维素钠 (CMC) 将醋酸泼尼松配成 2 mg/mL 浓度, 按 10 mg/kg 隔日灌胃, 连续给药 150 天; 空白对照组灌服等量蒸馏水。结果模型组与空白对照组相比较, 在钙盐沉积光密度、完整骨小梁相对值和骨小梁总面积方面均出现极显著性差异 ($P < 0.001, P < 0.01$)。在骨小梁比积和骨小梁周长 (相对值) 出现极显著和显著性差异 ($P < 0.01, P < 0.05$)。大鼠 SANFH 模型的诱导研究已经引起了国内外学者的关注。

2002 年 Conzemius^[14] 等用食火鸟采用外科手术加低温损伤的方法成功的建立了股骨头坏死模

型, 食火鸟体积庞大、运动能力强, 比四足爬行动物更适合用于股骨头坏死模型的诱导。19 只食火鸟中, 18 只出现了骨性结构异常, 平均 11.75 周时 16 只出现跛行; 组织学上早期损伤和晚期骨性结构塌陷均与人类股骨头坏死极大相似, 6 只甚至出现了弯月畸形。

国内外学者在股骨头坏死的生物力学方面也做了大量研究。Brown^[15~18] 等对缺血性坏死股骨头应力传递进行了力学性能变化分析, 发现股骨头坏死区周围应力大于中心区, 认为股骨头坏死骨周围的应力集中是病情进展的主要原因。应力集中导致股骨头内骨折, 影响局部力学性能, 阻断坏死骨组织的修复, 使负重区软骨下骨难以得到骨性修复。Brown 随后的研究又指出股骨头的坏死塌陷很大程度上是由于坏死区松质骨骨小梁力学性能的降低, 导致软骨下骨板力学性能的降低而最终导致股骨头塌陷。软骨骨板下的缺血坏死区容易引起股骨头塌陷, 深部松质骨的病灶是否引起塌陷与病灶的几何形状、大小、深度有关。Kim^[19] 等对坏死股骨头软骨下骨和中部松质骨分别做力学测试, 也证实了负重区软骨下骨力学性能下降与股骨头塌陷有直接的关系; 随着软骨下骨板力学性能下降, 软骨下骨受到等大的应力时发生断裂而最终出现股骨头塌陷。Mont^[20]、Yang^[21] 等也认为股骨头坏死后骨组织骨量减少, 正常骨小梁及其特殊的松质骨框架结构破坏, 承重后顺应性下降将使股骨头的机械强度减弱。2004 年 Bowers^[22] 等发现在股骨头坏死的修复过程中, 当骨吸收超过骨修复时股骨头发生塌陷。对此国内许多学者也持有相同观点。股骨头缺血性坏死后, 骨量减少, 骨结构破坏, 引起股骨头机械强度降低。当髋关节承重时, 可引起股骨头骨小梁微骨折, 当多处微骨折超出骨修复能力时, 必然引起股骨头塌陷^[23]。徐小良^[24] 康鹏德^[25] 等研究表明软骨下骨的生物力学强度在股骨头塌陷时下降松质骨显著, 与股骨头塌陷关系密切。崔旭^[26] 等发现, 负重区下方的囊性变最易引起软骨面塌陷, 其次为其内侧和外侧的囊性变, 而位于股骨头前方和后方的囊性变, 周围应力集中不是很明显, 引起股骨头软骨面塌陷的可能性小。随着生物力学和有限元分析法的在骨科领域的进一步发展, 股骨头坏死的生物力学, 以及塌陷机制的研究将越来越受到重视。

近年来国内外学者对激素性股骨头坏死的发病机理和组织病理变化及治疗取得了一些进展。关于激素性股骨头缺血性坏死的发病机制有众多学说^[27~30], 如脂质代谢紊乱学说、血管和血液动力学

改变学说(包括免疫复合物沉积引起动脉血管炎学说、静脉内瘀血滞引起骨内高压学说、血液高粘滞状态学说)和骨质疏松学说等。其中既有联系又有不同,但都未能阐明机理。目前 SANFH 的主要治疗方法是手术治疗和非手术治疗,手术治疗创伤大、痛苦多、费用高。人工关节置换术可以从本质上解决疼痛并改善关节功能,但手术费用昂贵,适应症严格^[1];非手术治疗总有效率低于 15%。

综上,近年来国内外学者对激素性股骨头缺血性坏死的动物模型诱导、发病机理、组织病理变化、生物力学研究等方面取得了一些进展。发病机制的研究进展、食火鸟模型的成功诱导、站立是发育期大鼠股骨头坏死诱发因素的提出等为 SANFH 的进一步研究提供了广阔的崭新思路。但 SANFH 发病机制复杂,动物模型建立时间长、成本大、成功率低、动物死亡率高,因而与临床股骨头坏死病理机制相似的理想 SANFH 动物模型的诱导和 SANFH 的病理机制研究仍将是长期面临的一项课题。

参考文献

- [1] 赵炬才. 髋关节外科学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1992. 329
- [2] Jones JP. Fat embolism and osteonecrosis[J]. Orthop Clin North Am. 1985, 16(4): 595~563
- [3] 刘万林, 郭文通, 李文琪, 等. 激素性股骨头缺血性坏死动物模型诱导[J]. 内蒙古医学院学报, 1986, 20(2): 71
- [4] Matsui M, Saito S, Oh zoao K, et al. Experimental steroid induced osteonecrosis in adult rabbit with hypersensitive vasculitis[J]. Clin Orthop, 1992, 277: 61
- [5] 李子荣, 张念非, 岳德波, 等. 激素性股骨头坏死动物模型的诱导和观察[J]. 中日友好医院学报, 1995, 9(4): 187
- [6] 李洪涛, 王心生. 鸡激素性股骨头缺血性坏死动物模型的建立[J]. 实验动物科学与管理, 1999, 16(1): 22~24
- [7] Miyaniishi K, Yamamoto T, Irista T, Motomura G, Jingushi S, Sueishi K, Iwamoto Y. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits[J]. Rheumatology (Oxford). 2005, 44(3): 332~336
- [8] Nishimura Y. The role of mechanical stress on the femoral head in the occurrence of femoral head lesions in spontaneously hypertensive rats[J]. Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi. 1991, 65(9): 767~774
- [9] Mihara K, Hirano T. Standing is a causative factor in osteonecrosis of the femoral head in growing rats[J]. J Pediatr Orthop. 1998, 18(5): 665~669
- [10] 李雄, 袁浩, 贝美莲, 等. 大剂量激素冲击应用与长期应用对股骨头坏死影响的动物实验[J]. 骨与关节损伤杂志, 1999, 14(4): 241~244
- [11] Suehiro M, Hirano T, Mihara K, Shindo H. Etiologic factors in femoral head osteonecrosis in growing rats[J]. J Orthop Sci. 2000, 5(1): 52~56
- [12] Suehiro M, Hirano T, Shindo H. Osteonecrosis induced by standing in growing Wistar Kyoto rats[J]. J Orthop Sci. 2005, 10(5): 501~507
- [13] 王婷, 宋怀燕, 张文明. 生骨片治疗激素性股骨头坏死的实验研究[J]. 实验动物科学与管理, 2003, 20(1): 20~24
- [14] Conzemius MG, Brown TD, Zhang Y, Robinson RA. A new animal model of femoral head osteonecrosis: one that progresses to human-like mechanical failure[J]. J Orthop Res. 2002, 20(2): 303~309
- [15] Brown TD, Digioia AM. A nonlinear finite element analysis of some early Collapse in femoral head osteonecrosis[J]. J Biomech, 1982, 15: 705
- [16] Brown TD, Baker KJ, Brand RA. Structural consequences of subchondral bone involvement in segmental osteonecrosis of the femoral head[J]. J Orthop Res, 1992, 10(1): 79~87
- [17] Brown TD, Mutschler TA, Fergusca AB Jr. A non-linear finite element analysis of some early collapse process in femoral head osteonecrosis[J]. J Biomech, 1982, 15(9): 705~715
- [18] Brown TD, Hild GL. Pre-collapse stress redistributions in femoral head osteonecrosis a three-dimensional finite element analysis [J]. Bionech Eng, 1983, 105(2): 171~176
- [19] Kim YM, Lee SH, Lee FY, et al. Morphologic and Biomechanical study of avascular necrosis of the femoral Head [J]. Orthopedics, 1991, 14(10): 1 111~1 116
- [20] Mont MA, Jones LC, Sotereanos DG. Understanding and treating osteonecrosis of the femoral head[J]. Instr Course Lect, 2000, 49: 169~185
- [21] Yang JW, Koo KH, Lee MC, et al. Mechanicals of femoral head osteonecrosis using three-dimensional finite element method[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2002, 122(2): 88
- [22] Bowers JR, Dailiana ZH, McCarthy EF, Urbaniak JR. Drug therapy increases bone density in osteonecrosis of the femoral head in canines[J]. J Surg Orthop Adv. 2004, 13(4): 210~216
- [23] 朱盛修. 股骨头缺血性坏死诊疗学[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1999. 94~97
- [24] 徐小良, 王坤正, 牒军, 等. 实验性股骨头缺损修复过程的生物力学研究[J]. 骨与关节损伤杂志, 2002, 17(3): 196
- [25] 康鹏德, 裴福兴, 王坤正, 等. 磷酸钙骨水泥/rhBMP22 修复犬股骨头软骨下骨缺损重建力学性能的实验研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2004, 11(12): 1 696~1 700
- [26] 崔旭, 赵德伟, 古长江, 等. 股骨头缺血性坏死塌陷预测的生物力学研究[J]. 中国临床解剖学杂志, 2005, 23: 193~198
- [27] Jones JP. Osteonecrosis in Koopman WJ(ed): Arthritis and Allied conditions: A Textbook of Rheumatology, ed 13, Baltimore [J]. MA. Willians. 1997, 1 923~1 942
- [28] Spence JD, Buooks MA, et al. Avascular necrosis and the blood supply of the femoral head. Clin Orthop. 1988, 235: 127~140
- [29] Saito S, Ohzono K, Ono K, et al. Early arteriopathy and postulated pathogenesis of the femoral head: the intracapsular arteriales[J]. Clin Orthop. 1992, 277: 98~110
- [30] Atsumi T, Kuroi Y, Yamano K, et al. Revascularization in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. Clin Orthop. 1996, 325: 168~173

(收稿日期: 2006-05-30)