

· 临床研究 ·

闭孔神经切断术对激素性股骨头缺血性坏死骨内高压的干预作用*

曾文容¹, 唐毓金^{2△}

(1. 桂林医学院研究生院, 广西桂林 541004;

2. 右江民族医学院附属医院脊柱骨病外科, 广西百色 533000)

摘要:目的 探讨闭孔神经切断术对激素性股骨头坏死(SANFH)的骨内压、局部组织血液流变功能改变的影响。方法 选用健康成年家兔 40 只,随机分为对照组(9 只)、模型组(15 只)和治疗组(16 只)。对照组每周皮下注射生理盐水,模型组和治疗组均采用每周皮下注射醋酸泼尼松龙的方法成功制备兔早期激素性股骨头坏死的动物模型。4 周后,治疗组行闭孔神经切断术,分别选取实验前、激素注射后 4 周(术前)、8 周 3 个时间点,每组行骨内压测定并随机处死 3 只进行股骨头大体观察、HE 染色、透射电镜下观察。结果 模型组和治疗组家兔实验后 4、8 周比对照组骨内压及股骨头空骨陷窝率增高($P < 0.05$);到 8 周时治疗组骨内压及股骨头空骨陷窝率下降,与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 闭孔神经切断术可以降低激素性股骨头坏死骨内压,可有效地延缓或降低股骨头坏死的发生。

关键词:股骨头坏死;缺血;闭孔神经;骨内压

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.09.007

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)09-0980-03

Interventional effect of obturator nerve amputation on intraosseous high pressure in steroids-induced femoral head osteonecrosis*

Zeng Wenrong¹, Tang Yujin^{2△}

(1. Postgraduate College, Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541004, China; 2. Department of Spinal Column and Orthopedic Surgery, Affiliated Hospital, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of obturator nerve amputation on the intraosseous pressure and hemorrheological function change of local tissues in steroid-induced avascular necrosis of femoral head(SANFH). **Methods** 40 healthy adult Chinese white rabbits were selected and randomly divided into three groups: the control group(9 cases), the model group(15 cases) and the treatment group(16 cases). The control group was given saline by subcutaneous injection weekly. The other two groups were given prednisolone acetate by subcutaneous injection weekly for constructing the rabbit model of early steroid-induced femoral head necrosis. The obturator nerve was amputated after 4 weeks in the treatment group. A total of three time points were selected, including pre-experiment, 4 weeks after steroid injection(preoperative) and 8 weeks. The intraosseous pressure of femoral head was measured in each group and at three time points. Then, three rabbits were randomly selected and sacrificed for the femoral heads gross observation, HE staining and transmission electron microscope observation. **Results** Compared with the control group, the intraosseous pressure and the bone lacuna rate of femoral head after 4, 8 weeks in the model and treatment groups were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the intraosseous pressure and the bone lacuna rate at 8 weeks in the treatment group were decreased, the difference between two groups was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Obturator nerve amputation can reduce the intraosseous pressure of SANFH, so as to effectively delay or reduce the incidence of femoral head necrosis

Key words: femoral head osteonecrosis; avascular; obturator nerve; intraosseous pressure

激素性股骨头缺血性坏死(steroid-induced avascular necrosis of femoral head, SANFH)是指因大剂量应用或长期小剂量应用激素而造成股骨头活性成分(骨细胞、骨髓造血细胞和脂肪细胞)坏死及骨小梁裂解所引起的病理结果^[1]。关于 SANFH 发病机制的研究有很多,包括凝血功能障碍、血管内凝血、免疫复合物沉积引起动脉血管炎、脂质代谢紊乱、骨内压增高、骨质疏松、骨细胞凋亡、基因表达改变等。激素性股骨头坏死的发病机制目前尚未明确,有学者认为,激素引起股骨头坏死致脂质代谢紊乱、股骨头内压增高、股骨头内微循环障碍为主要发病机制^[2-4],临床上采用内收肌切断术、闭孔神经切断术及股骨头钻孔减压术治疗股骨头缺血性坏死有一定的疗效^[5],现将闭孔神经切断术对 SANFH 骨内高压的干预作用报

道如下。

1 材料与方

1.1 仪器与试剂 YH-4 型生理压力传感器(北京航天医学工程研究所),BL-420 生物功能实验系统(成都泰盟科技有限公司),k80 血液流变仪和红细胞变形与聚集仪。

1.2 实验方法

1.2.1 选用健康成年家兔 40 只(右江民族医学院实验动物中心提供),雌雄不拘。按随机数字表法分为 3 组,对照组(9 只),每周皮下注射生理盐水 0.32 mL/kg;模型组(15 只),采用每周皮下注射醋酸泼尼松龙 8 mg/kg 的方法复制家兔股骨头坏死模型。治疗组(16 只),注射醋酸泼尼松龙与模型组相同,4 周后行闭孔神经切断术,后 2 周加注青霉素抗感染。动

* 基金项目:2008 年广西科学研究与技术开发计划第八批基金资助项目[桂科计字(2008)98 号,项目编号:6]。 作者简介:曾文容(1985~),住院医师,硕士研究生在读,主要从事关节疾病及脊柱骨病研究。 △ 通讯作者, Tel:15078685668; E-mail:tangyujin196709@163.com。

物均在相同条件下单笼饲养,进食普通饲料,自然光照,温度(18±2)℃,湿度 50%左右。动物适应性喂养 1 周后,精确称量体重,体质量(2.33±0.28)kg,3 组家兔体质量和雌雄数经单因素方差分析,差异无统计学意义($P>0.05$)。实验过程中对动物处置符合 2006 年科学技术部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》^[6]。实验前、实验 4 周、8 周后,每组行骨内压测定并随机处死 3 只家兔行组织病理学观察和透射电镜观察。

1.2.2 股骨骨髓内压测量方法 用 3%戊巴比妥钠(25 mg/kg)进行静脉麻醉,以家兔股骨头第 3 转子上方做 1 个 2 mm 纵行小切口,在平坦面将自制测压针旋转插入股骨头头颈下部骨松质骨髓中。抽出针芯,滴入 2 500 U/mL 的肝素生理盐水,将其连接到 YH-4 型生理压力传感器,再连接在 BL-420 生物功能实验系统进行测压,每个部位观测 10~15 min,待骨内压稳定后,记录其压力值及曲线。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计学数据处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,单组样本前、后比较采用方差分析,各组之间效应应用重复测量方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

在造模过程中,模型组家兔死亡 2 只,治疗组家兔死亡 4 只,分别死于肺部感染、急性腹泻和切口感染。

2.1 家兔不同时间点股骨头骨内压 模型组和治疗组家兔实验后 4、8 周比对照组骨内压增高($P<0.05$);8 周时,治疗组骨内压下降与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见

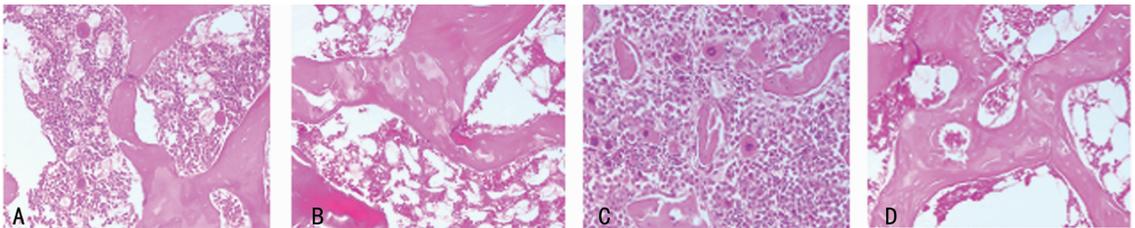
表 1。

2.2 家兔股骨头病理学变化 对照组家兔股骨头切片可见骨膜完整,光学显微镜下骨小梁完整,排列规则,骨细胞、骨化细胞及骨髓造血细胞丰富,清晰可见,脂肪细胞相对较少,形态正常(图 1A)。模型组家兔 4 周时光学显微镜下股骨头可见边界软骨下淤血暗红及头下条带状骨硬化带,骨小梁变稀疏、细长呈不连续,髓腔内造血细胞减少和肥大脂肪细胞增多,可见凝固性坏死,空骨陷窝增多(图 1B);8 周时股骨头可见大量结构紊乱骨小梁,骨小梁表面可见较多的核固缩骨化细胞和破骨细胞,骨硬化区出现骨细胞及骨化细胞数目明显减少,空骨陷窝数明显增多,髓内大量脂肪细胞填充,部分融合成泡状(图 1C)。治疗组骨小梁弥漫性空骨陷窝,骨细胞核固缩,并周围骨髓细胞坏死。骨小梁变稀疏、断裂,可见空骨陷窝较 4 周前略增多,可见少量核固缩(图 1D)。模型组和治疗组家兔实验后 4、8 周比对照组家兔股骨头空骨陷窝率增高($P<0.05$);8 周时,治疗组骨内压下降与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 3 组家兔不同时间点股骨头骨内压比较($\bar{x}\pm s$, mm Hg)

组别	n	实验前	实验后(4 周)	实验后(8 周)
对照组	9	25.98±2.36	26.14±3.67	26.52±2.07
模型组	13	25.73±2.07	46.54±4.22*	68.58±6.67*
治疗组	12	26.56±1.68	44.97±7.23*	32.48±2.66*△

*: $P<0.05$,与同时点对对照组比较;△: $P<0.05$,与同时点模型组比较。



A: 对照组; B: 模型组 4 周时; C: 模型组 8 周时; D: 治疗组 8 周时。

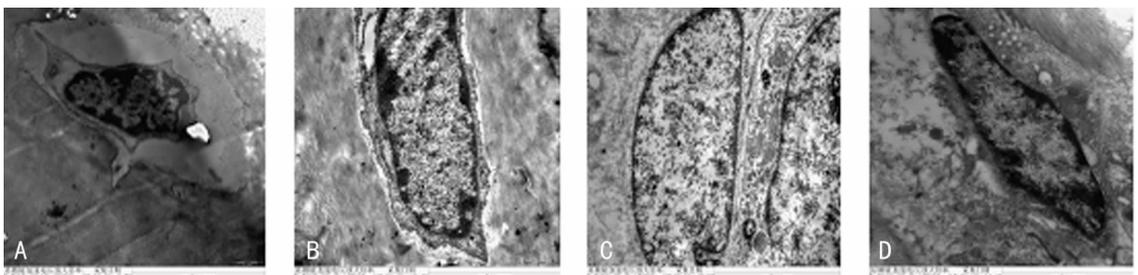
图 1 3 组家兔股骨头病理学影像表现(HE 染色, ×20 000)

表 2 3 组家兔不同时间点股骨头空骨陷窝率比较($\bar{x}\pm s$, %)

组别	n	实验前	实验后 4 周	实验后 8 周
对照组	3	11.96±3.73	11.64±3.19	12.13±1.72
模型组	13	12.31±2.24	25.56±2.60*	36.44±2.79*
治疗组	12	12.22±1.43	26.44±1.67*	30.44±3.71*△

*: $P<0.05$,与同时点对对照组比较;△: $P<0.05$,与同时点模型组比较。

2.3 家兔股骨头软骨下 1 mm³ 骨细胞 对照组家兔软骨下 1 mm³ 骨细胞无明显变化,骨细胞占据整个骨陷窝,胞内细胞器丰富、形态正常,可见骨细胞突起(图 2A)。4 周时,模型组及治疗组骨细胞可见核固缩,偶见核碎裂,染色质部分溶解,胞质中脂质沉积,细胞器减少,可见凋亡细胞形成(图 2B)。8 周时,模型组骨细胞及骨化细胞数目明显减少,细胞核固缩、碎裂,部分细胞核溶解消失,细胞突起消失(图 2C);治疗组骨细胞核固缩,未见明显染色质溶解,胞质中出现脂滴,可见空骨陷窝(图 2D)。



A: 对照组; B: 模型组 4 周时; C: 模型组 8 周时; D: 治疗组 8 周时。

图 2 3 组家兔软骨骨细胞(透射电镜下 ×2 000)

3 讨 论

激素是一种很强的血管生长抑制剂,可以破坏股骨头毛细血管生长的动态平衡状态,抑制毛细血管再生,并促使其退化和闭合,使局部血液灌注量减少^[7]。Mont 等^[8]研究认为,在 2~3 个月内使用泼尼松,其等效剂量大于 2 g 的患者与骨坏死有相关性。胡志明等^[9]研究发现,早期激素性股骨头坏死表现为股骨头微血管的栓塞和坏死,血管的损伤和栓塞导致股骨头坏死不断加重,是一个恶性循环的发病过程。本研究通过注射激素成功塑造骨坏死模型,激素造成骨内环境失衡,局部血液黏度过高,表现为:(1)通过正反馈,由于红细胞聚集,血小板聚集、淤滞,涡流形成,低氧微栓塞,凝血速度增加,骨组织灌注不良或坏死,使血液进一步黏稠,形成恶性循环;(2)血液高黏滞综合征,它将迅速造成骨毛细血管闭塞,局部酸中毒,红细胞互相黏附,携氧能力下降,加重骨坏死的发生^[10]。神经反馈调节起着重要的作用,闭孔神经切断术可使股骨头坏死致疼痛感觉传导障碍,减轻膝关节疼痛。而局部的反馈作用消失,红细胞、血小板聚集过程延缓。局部血管的神经支配为交感缩血管神经纤维,大多数血管接受交感缩血管纤维的单一支配,动脉外膜交感神经切除后,微血管扩张及血流量增加,微循环缺血状态改善。吴珊鹏等^[11]研究显示,股动脉外膜交感神经切断后,全血黏度值及血浆黏度值均出现下降,血液出现稀释倾向,同时骨内压于术后也出现下降,即交感神经切断有降低骨内压作用。颈总动脉周围交感神经网剥脱切除术治疗脑瘫机制可能是交感神经切除后,血管扩张,血流量增加,脑组织微循环缺血状态改善,并促进侧支循环的建立,使处于临界状态的脑细胞功能得以恢复,达到治疗的目的^[12-13]。

本研究发现,对照组骨内压维持在 25~35 mm Hg,注射激素 4 周后,模型组及治疗组骨内压与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);8 周时,模型组呈进行性增高,与同组实验前、4 周时及同期对照组骨内压比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而治疗组闭孔神经离断后,与同期模型组比较,骨内压下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),而与同组实验前骨内压值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。目前,骨内静脉淤滞学说已被大家公认为是引起骨内高压的主要因素,而骨内微循环障碍是骨内高压的病理本质^[14]。减压术是治疗骨内高压的有效方法之一,其中截骨术、骨皮质开窗术、髓芯减压术、钻孔减压术、经皮穿刺骨减压术是以往采取的有效手术^[15]。闭孔神经切断后支配股骨头颈部血管的髓关节支失去交感缩血管作用,股骨头颈部血黏度下降,骨内压下降。治疗组 8 周时可见骨小梁变稀疏、断裂,空骨陷窝数目较同期模型组下降,同时可见少量骨细胞核固缩,未见明显染色质溶解,胞质中出现脂滴,而同期模型组可见细胞核溶解消失,细胞突起消失。闭孔神经切断后支配髓关节部分内收肌神经源性肌萎缩,髓关节生物力学改变,股骨头承重受压下降,达到延缓股骨头坏死的作用。

总之,SANFH 的发病机制极其复杂,不能仅用血黏度增加和骨内压升高加以解释,可能是多因素所致。本研究以闭孔神经切断术观察骨内压变化情况,其短期疗效是显著的,但是对于早期股骨头坏死能否有作用,需进一步观察研究。另外,闭孔神经切断术对于局部血管因子变化还需进一步研究。相信借助

分子生物学检测手段,更好地揭示股骨头坏死的病因及发病机制,同时也能检测闭孔神经切断术对于改善微循环的作用。

参考文献:

- [1] 魏振朴,王万明. 激素性股骨头坏死早期干预研究进展[J]. 医学综述,2008,14(24):858-860.
- [2] Jones JP. Epidemiological risk factors for non-traumatic osteonecrosis[J]. Orthopedics,2000,29(5):370-379.
- [3] Ichiseki T, Matsumoto T, Nishino M, et al. Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model[J]. Orthop Sci,2004,9(5):509-515.
- [4] Boss H, Misselevich I. Osteonecrosis of the femoral head of laboratory animals: the lessons learned from a comparative study of osteonecrosis in man and experimental animals[J]. Vet Pathol,2003,40(4):345-354.
- [5] 袁汝均,郝永康. 内收肌切断术、闭孔神经切断术及股骨头钻孔减压术治疗股骨头缺血性坏死[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(7):841-842.
- [6] 中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见[EB/OL]. 2006-09-30[2013-01-05]. http://www.most.gov.cn/fggw/zfwj/zfwj2006/200609/t20060930_54389.htm.
- [7] Hashimoto I, Nakanishi H, Shono Y, et al. Angiostatic effects of corticosteroid on wound healing of the rabbit ear[J]. Med Invest,2002,49(1/2):61-66.
- [8] Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later[J]. J Bone Joint Surg(Am),2006,88(9):1117-1132.
- [9] 胡志明,王海彬,周明乾. 激素性股骨头坏死股骨头微血管的变化[J]. 南方医科大学学报,2006,26(6):785-787.
- [10] 范家骏. 血液流变学基础与临床[M]. 西安:陕西科学技术出版社,1995:265-278.
- [11] 吴珊鹏,林欣. 动脉外膜交感神经网剥脱切除术后肢体骨内压、血液流变学、神经肌改变的实验研究[J]. 中国医药导报,2010,36(1):21-22.
- [12] 赵继宗. 脑血管病外科治疗进展[J]. 国外医学脑血管疾病分析,2000,8(6):322-327.
- [13] 田洪孝,刘丽华,张继香,等. 颈总动脉周围交感神经网剥脱切除术治疗脑瘫[J]. 中国局解手术学杂志,1999,8(1):14-15.
- [14] Uchio Y, Ochi M, Adachi N, et al. Intraosseous hypertension and venous congestion in osteonecrosis of knee[J]. Clin Orthop,2001(384):217-223.
- [15] 唐毓金,陆敏安,潘生才. 钻孔减压术后骨内高压兔骨内压和骨髓血液流变学变化[J]. 中国临床康复,2006,10(36):188-190.