

高压氧治疗在股骨头坏死中的应用及机制研究进展

陈琴, 冯珍

【关键词】 高压氧; 股骨头坏死; 机制研究

【中图分类号】 R49; R681.6 【DOI】 10.3870/zgkf.2017.02.023

股骨头坏死也称股骨头缺血性坏死(Avascular necrosis of femoral head, ANFH)是不同病因导致股骨头血液供应中断或受损,骨细胞、骨髓造血细胞、脂肪细胞等发生一系列坏死及凋亡的病理生理过程,从而引起软骨下变性、坏死,造成股骨头塌陷,最终导致髋关节破坏性改变^[1]。据统计,股骨头坏死的发病率呈逐年递增趋势,既是一种临床常见性病,又属于临床难治性疾病。它不仅影响患者日常生活质量、心理健康,而且给家庭和社会带来巨大的负担。因此,ANFH的发病机制以及如何有效的治疗 ANFH 受到广大医学家的关注。高压氧(Hyperbaric oxygen, HBO)治疗作为临床治疗 ANFH 的一种方法,其有效性已被证实^[2],但其作用机制尚未明晰。本文就 ANFH 的病因、发病机制以及高压氧治疗 ANFH 的疗效及可能机制作一综述。

1 股骨头坏死的病因及发病机制

根据临床病因不同,可将 ANFH 分为创伤性和非创伤性两大类。前者即创伤性 ANFH,外伤为主因;后者以酒精性 ANFH 和激素性 ANFH 发病率较高,其他病因包括:长期吸烟、肥胖、射线暴露、慢性疾病等。

1.1 创伤性 ANFH 创伤性 ANFH 病因明确,股骨颈骨折、髋关节外伤性脱位、股骨头骨折是主要致病因素,尤其是股骨颈骨折后发生骨折移位。由于股骨头侧支循环较少,在靠近血管主干的远段阻断血管,骨细胞和骨髓细胞即可发生缺血、缺氧性改变。骨组织血运中断超过 8h 即发生缺血性坏死。所以,创伤直接破坏股骨头血供所发生的细胞坏死被认为是导致 ANFH 的唯一发病机制。然而,何宇等^[3]观察创伤所致的股骨头坏死临床标本发现,在股骨头缺血坏死的整个过程中,其早期出现的骨细胞凋亡广泛参与骨细胞

死亡形式。这对传统认为创伤性 ANFH 的发病单纯是骨细胞坏死提出了挑战。Mutijima 等^[4]研究发现创伤性股骨头坏死组织中骨细胞和成骨细胞的凋亡明显增加。这也证明了骨细胞凋亡参与创伤性 ANFH 的过程。

1.2 酒精性 ANFH 酒精性 ANFH 患者约占所有 ANFH 患者的 1/3^[5]。据数据统计表明^[6],长期酗酒后发生的 ANFH 占 1.1%,长期酗酒是 ANFH 的高危因素。早在 1988 年 Matsuo 等^[7]报道的病例对照研究结果显示,规律饮酒(每日酒精摄入量大于 8ml)患 ANFH 危险性更大,且有明显的量效关系。近年来, Fukushima 等^[8]报道了一项探究酒精摄入与 ANFH 相关性的研究,结果显示,酒精摄入量与 ANFH 呈正相关,与不饮酒者相比,饮酒者相对危险度为 3.93。目前认为酒精诱导 ANFH 的可能机制包括^[9-12]:①酒精诱导骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)分化为脂肪细胞,同时还降低骨髓基质细胞的成骨作用;②促进骨细胞凋亡;③酒精通过下丘脑-垂体-肾上腺内分泌轴(Hypothalamic pituitary adrenal endocrine axis, HPA)促使肾上腺皮质分泌大量糖皮质激素,引起血清皮质醇水平升高,同时减弱 HPA 的调节能力,导致血液粘稠度增加、血流动力学改变、凝血功能异常、脂质代谢紊乱以及动静脉血栓形成;④与基因多态性有关,包括影响凝血纤溶状态的相关基因、脂质代谢相关基因、血管再生和修复相关基因、酶代谢相关基因等。

1.3 激素性 ANFH 糖皮质激素由于其强大的抗炎、抗毒、抗休克、免疫抑制等作用,广泛用于临床治疗,但其副作用也随之而来。1957 年 Petrogrand 和 Mastomanine 首次报道激素性股骨头坏死(Steroid induced avascular necrosis of femoral head, SANFH),近年来其发病率呈逐年递增趋势。吴海山^[6]的统计数据显示,长期或大剂量使用类固醇激素后发生的 ANFH 约占 44.1%,发病率居 ANFH 之首位。SANFH 的发生与激素的摄入量、用药途径及摄入时间有密切的关系。Mont 等^[13]的研究表明,大剂量使用类固醇激素是一个独立危险因素。长期大剂量使用类固醇激

收稿日期:2015-11-13

作者单位:南昌大学第一附属医院康复医学科,南昌 330006

作者简介:陈琴(1990-),女,硕士研究生,主要从事骨关节运动康复的基础与临床研究。

通讯作者:冯珍, fengzhenly@sina.com

素导致 ANFH 目前学者已达成共识,而小剂量所致的骨坏死可能与个体差异性相关。目前认为 SANFH 发病机制有以下几个方面^[14-19]:①激素可诱导 BM-SCs 成脂分化,刺激机体产生高脂血症;②激素引起脂肪代谢障碍,脂肪栓子和载脂纤维蛋白-血小板栓子阻塞股骨头血管;③长期大剂量激素使用可导致基因突变,使血液处于高凝低纤溶状态,从而介导血栓形成;④激素诱导骨细胞和成骨细胞的凋亡,增强破骨细胞活性,引起骨质疏松;⑤外源性激素抑制血管生成,影响骨组织修复;⑥激素诱导内皮细胞凋亡,使血管内皮生长因子表达减少,抑制抗凝血因子凝血酶调节素(TM)和胶原合成等,导致血管内皮功能和凝血功能障碍;⑦激素介导机体产生炎症反应,释放炎症因子,损伤血管内皮,血液循环功能障碍,引起凝血反应。

1.4 其他原因导致的 ANFH ANFH 并非由单一因素作用所致,而是个体遗传差异和一个或多个危险因素相互作用的结果。其中遗传易感性包括遗传性凝血功能障碍、基因突变等;除外伤、激素、酒精主要危险因素之外,其他相关危险因素有长期吸烟、肥胖、射线暴露、某些慢性疾病(如原发性高血压、糖尿病)等。虽然对于 ANFH 的发病机制研究很多,相关学说也较多,但其具体机制尚未完全明确,仍需进一步研究。

2 高压氧治疗股骨头坏死的疗效

高压氧(Hyperbaric oxygen, HBO)治疗是指在高于一个大气压且氧分压超过 0.1 MPa 的高压舱内吸入高浓度纯氧以达到治疗作用的一种治疗方法。我国 HBO 治疗起步于 60 年代末,但其发展迅速,在疾病的预防、治疗、康复等领域取得了长足的发展,目前 HBO 治疗在临床的独特疗效已得到了广泛认可。在 HBO 环境中,血液中游离氧含量增加,组织可最大程度获得氧供,甚至在不借助血红蛋白作用下即可满足组织的需求。组织内氧张力升高,氧弥散半径增加,改善缺血缺氧的同时,可促进水肿消退及血管再生。从理论上讲, HBO 疗法可以解决 ANFH 最根本的缺血缺氧问题,是一种有效的临床治疗方法。Camporesi 等^[20]认为 HBO 疗法是治疗早期 ANFH 的一种可行性方法。其研究报道了 20 例 II 期 ANFH 患者,随机分为实验组(HBO 治疗组)10 例和对照组 10 例,行 6 周共 30 次高压氧治疗。结果发现,实验组 HBO 治疗 20 次之后,髋关节疼痛及关节活动度均有明显改善。跟踪随访 7 年之久,症状均处于缓解状态,而无需行髋关节置换术。Lior 等^[2]的研究得到相同的结论:HBO 治疗能有效地保护髋关节,防止 I 期、II 期 ANFH 病情进一步发展。国内某医院开展了 HBO 治疗严重急性呼吸

综合征(Severe acute respiratory syndrome, SARS)患者 ANFH 的临床研究,对 51 例临床资料进行统计分析,100 次 HBO 治疗后进行 MRI 复查,发现有 26 例股骨头呈现不同部位、不同程度的改善,对早期激素性股骨头坏死的改善尤为明显。20 例中晚期激素性股骨头坏死患者进行 HBO 治疗后, MRI 影像未见进行性骨质缺失,说明 HBO 治疗可以阻止中晚期 ANFH 的进展,有效控制病情^[21]。姚凤春等^[22]为了探讨激素使用后股骨头坏死 HBO 治疗的疗效。48 例 SANFH 患者在常规药物治疗基础上均给予 HBO 治疗,36~120 次 HBO 治疗后,48 例患者中痊愈 23 例(47.9%),总有效率 87.5%,Ⅲ期患者有效率达 42.9%,提示配合 HBO 疗法能有效治疗中期 ANFH。但是股骨头坏死 I、II 期患者的痊愈率及总有效率均明显高于Ⅲ期患者,因此 ANFH 患者尽早进行 HBO 治疗十分重要。有学者提出,股骨头缺血性改变的早期诊断至关重要,预防性 HBO 介入治疗能有效的阻止缺血性改变发展成 ANFH。Kataoka 等^[23]的动物实验研究提示,预防性 HBO 治疗能有效的防止自发性高血压大鼠股骨头坏死。

3 高压氧治疗股骨头坏死的机制研究

由于 ANFH 的病因及发病机制仍认识模糊,故各种治疗方法作用机制也未能完全明晰。HBO 治疗 ANFH 的临床疗效已被证实,目前研究认为其相关机制主要包括:纠正缺血缺氧,改善局部微循环;降低血液粘稠度,改善凝血功能;促进血管再生;促进骨组织再生和修复;抑制炎症因子的释放及其他相关机制。

3.1 纠正缺血缺氧,改善局部微循环 ANFH 相关学说共同的观点是骨细胞的缺血,缺血必定伴随缺氧,缺氧又将引起供血动脉痉挛等一系列病理生理变化,导致骨内压增高,继而出现进行性缺血-缺氧恶性循环。HBO 治疗可以阻断此不良反应,改善坏死股骨头的血流灌注状态^[24],迅速逆转局部组织的缺氧状态。HBO 可通过收缩外周血管,减轻组织水肿,降低骨髓内压,恢复静脉回流,从而改善局部微循环^[25]。

3.2 降低血液粘稠度,改善凝血功能 大剂量激素使用后造成血流变学特性恶化,是导致 ANFH 的重要原因。董克成等的研究^[26]发现 HBO 能使恶化的血液流变学趋向好转,此外,研究者认为 HBO 可通过改善体内血液高凝状态,使血小板活性减弱,抑制血小板聚集,修复受损的血管内皮细胞,降低血清血栓素 A2(thromboxane, TXA2)和提高前列腺素 I2(prostaglandin I2, PGI2)水平,恢复 TXA2-PGI2 平衡,从而改善股骨头微循环和促进其血供等机制来防治 SAN-

FH。研究还发现 HBO 可以促进抗凝因子的合成和释放,而改善机体高凝状态;随着 HBO 治疗时间的延长,机体纤溶系统形成了新的动态平衡,有利于降低血液粘稠度,促进纤维蛋白溶解^[27]。

3.3 促进血管再生 血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)特异作用于血管内皮细胞,诱导血管生成,并增加血管通透性,在骨的形成与改建中发挥重要作用。研究发现^[28],在 ANFH 大鼠模型中,高压氧治疗第一疗程 VEGF 免疫组化染色检测成骨细胞 VEGF 阳性率上升,第三疗程可见成骨母细胞呈多层粘贴在骨小梁表面,并成批演化为骨细胞,同时在染色阴性区域出现点状新生毛细血管,其机制可能是 HBO 通过增加 VEGF 表达促进血管再生。崔操等^[29]的研究发现,高压氧治疗组股骨头软骨下区骨小梁表面的成骨细胞和血管出现大量的 VEGF 阳性表达细胞,光镜下可发现坏死的骨细胞有修复现象,透射电镜可见新生骨细胞。HBO 通过上调 VEGF 表达水平,促进坏死区股骨头微血管的再生,加速侧支循环建立,新骨形成。因此,认为增加 VEGF 的表达促进血管再生是 HBO 治疗 ANFH 可能机制之一。

3.4 促进骨组织再生和修复 骨保护蛋白(Osteoprotegerin, OPG)又称为破骨细胞抑制因子,具有骨保护作用,在骨质疏松、骨肿瘤、类风湿性关节炎等骨病的研究及治疗中起重要作用^[30]。李琪佳等^[31]的动物实验研究发现,创伤性股骨头坏死中 OPG 蛋白在不同时期表达均明显低于对照组,而且 OPG 表达随病程的延长逐渐降低。另外,有研究表明 SANFH 也与下调 OPG 的表达有关^[32]。而且高压氧治疗 ANFH 的相关机制研究报道结果显示^[33],HBO 治疗组较相应的制模组 OPG 水平明显提高,提示 HBO 通过 OPG 调节成骨细胞与破骨细胞的比例来修复股骨头。HBO 使 OPG 含量增加,抑制破骨细胞分化。由于破骨细胞和成骨细胞之间存在动态平衡,破骨细胞的减少,可加速成骨细胞的增殖分化,骨吸收减少而骨形成增多,从而促进坏死股骨头的修复。因此,认为上调 OPG 的表达从而促进骨组织再生和修复是 HBO 治疗 ANFH 的可能机制之一。

3.5 抑制炎症因子释放 炎症因子包括炎症因子包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)等,其中 IL-19、IL-20、TNF 等参与血管内皮损伤。武连华等^[34]研究发现 HBO 治疗可抑制 IL-19、IL-20 的释放,减轻炎症反应,有利于血管内皮组织损伤修复,阻断凝血反应,从而减轻股骨头坏死的程度。研究还发现 HBO 治疗可抑制实验动物 TNF- α 的释放,改善凝血功能的异常,治疗股骨

头坏死^[35]。因此,认为抑制炎症因子释放是 HBO 治疗 ANFH 可能机制之一。

3.6 其他机制 抑制骨髓腔脂肪细胞增生,缓解脂肪代谢障碍^[36];增强成纤维细胞、血管母细胞、成骨细胞和破骨细胞活性,加速骨组织新陈代谢,促进微骨折愈合^[37];促进坏死骨组织修复等。虽然应用 HBO 治疗 ANFH 的基础研究已有不少报道,但实验动物模型仍以激素诱导为主,不能系统阐述 HBO 治疗各种病因所致的 ANFH 的具体机制,而且 HBO 对不同阶段 ANFH 的具体治疗机制也待进一步明确。

4 总结和展望

ANFH 是当今医学界难题之一,其发病率和致残率很高,近年来 ANFH 的治疗逐渐成为研究热点。目前治疗 ANFH 的方法有减轻负重、药物治疗(如抗凝治疗、双磷酸盐类药物、降脂药物等)、介入治疗、手术治疗、脉冲电磁场疗法、体外冲击波治疗、高压氧治疗等^[38],但仍没有一个明确的治疗指南。当股骨头的坏死进入不可逆阶段时,髋关节置换术则成为其唯一治疗途径。因此,ANFH 理想的治疗应在早期阶段,可见早期诊断也至关重要。在股骨头塌陷前进行预防和选择有效的干预措施,以防止病程进展至骨坏死阶段从而尽量保全髋关节和延缓关节置换的时间。HBO 治疗在预防和治疗 ANFH 以及术后康复方面有着积极的作用。HBO 治疗甚至可作为首选的治疗手段,而并非仅为辅助治疗。HBO 疗法作为近年来骨科领域崭新的非侵入性治疗方法,具有简单、安全、费用低等特点,有助于延缓股骨头坏死进程,甚至通过加强坏死的股骨头血运而逆转病情,使坏死面积减小。此疗法在缺血缺氧性疾病的治疗方面拥有广阔的应用前景,将为广大患者带来更多福音。

【参考文献】

- [1] Pouya F, Kerachian MA. Avascular Necrosis of the Femoral Head: Are Any Genes Involved[J]? Arch Bone Jt Surg, 2015, 3(3): 149-155.
- [2] Lior K, Eyal G, Yehuda M, et al. Hyperbaric oxygen for stage I and II femoral head osteonecrosis[J]. Orthopedics, 2015, 38(3): 200-205.
- [3] 何宇,杨述华,梁袁昕. 创伤性股骨头坏死中骨细胞凋亡初探[J]. 中国矫形外科杂志, 2005, 13(16): 1238-1240.
- [4] Mutijima E, Maertelaer V, Deprez M, et al. The apoptosis of osteoblasts and osteocytes in femoral head osteonecrosis: its specificity and its distribution[J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(12): 1791-1795.
- [5] Gan D, Zhang C. Research progress of alcohol-induced osteonecrosis of femoral head[J]. Zhong guo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2013, 27(3): 365-368.

- [6] 吴海山. 成人股骨头缺血性坏死[J]. 中华关节外科杂志, 电子版, 2007, 1(1): 53-57.
- [7] Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, et al. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head[J]. Clin Orthop Relat Res, 1988, 23(4): 115-123.
- [8] Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, et al. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan[J]. Bone & Joint Journal, 2013, 95(3): 320-325.
- [9] Wang Y, Li Y, Mao K, et al. Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: a possible mechanism for osteonecrosis[J]. Clinical Orthopaedics & Related Research, 2003, 410(3): 213-224.
- [10] Badrick E, Bobak M, Britton A, et al. The Relationship between Alcohol Consumption and Cortisol Secretion in an Aging Cohort[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008, 93(3): 750-757.
- [11] Cobb CF, Thiel DHV. Mechanism of Ethanol-Induced Adrenal Stimulation[J]. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 1982, 6(2): 202-206.
- [12] Chao YC, Wang SJ, Chu HC, et al. Investigation of alcohol metabolizing enzyme genes in Chinese alcoholics with avascular necrosis of hip joint, pancreatitis and cirrhosis of the liver[J]. Alcohol & Alcoholism, 2003, 38(5): 431-436.
- [13] Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later[J]. Journal of Bone & Joint Surgery American Volume, 2006, 88(5): 1117-1132.
- [14] Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, et al. Pitavastatin may Reduce Risk of Steroid-induced Osteonecrosis in Rabbits: A Preliminary Histological Study[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2008, 466(5): 1054-1058.
- [15] Felson DT, Anderson JJ. Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone[J]. Lancet, 1987, 1(8): 902-906.
- [16] 胡志明, 王海彬, 李祖国, 等. $TNF\alpha$ 和 VEGF 在激素性股骨头坏死中的变化[J]. 中国矫形外科杂志, 2006, 14(12): 912-914.
- [17] Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip[J]. Clinical Orthopaedics & Related Research, 2005, 435(435): 164-170.
- [18] Lin LE, Dai S, Fan G. Glucocorticoid-induced differentiation of primary cultured bone marrow mesenchymal cells into adipocytes is antagonized by exogenous Runx2[J]. Apmis Acta Pathologica Microbiologica Et Immunologica Scandinavica, 2010, 118(8): 595-605.
- [19] 李光庭, 赵铨, 黎艳, 等. 激素诱导大白兔股骨头缺血性坏死及其机制的实验研究[J]. 广西医学, 2015, 37(1): 24-27.
- [20] Vezzani G, Bosco G, Mangar D, et al. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis[J]. Journal of Arthroplasty, 2010, 25(6): 118-123.
- [21] 潘树义, 潘晓雯, 张禹, 等. 高压氧治疗 SARS 后股骨头坏死 51 例[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2005, 12(3): 159-161.
- [22] 姚凤春, 张琼. 高压氧治疗激素使用后的股骨头坏死[J]. 中国康复, 2010, 25(1): 53-54.
- [23] Kataoka Y, Hasegawa Y, Iwata H, et al. Effect of hyperbaric oxygenation on femoral head osteonecrosis in spontaneously hypertensive rats[J]. Acta Orthopaedica Scandinavica, 1992, 63(5): 527-530.
- [24] 杨晋才, 潘振宇, 顾华, 等. MSCT 灌注成像对高压氧早期干预激素性股骨头缺血坏死模型的定量研究[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(45): 3210-3216.
- [25] Nylander G, Lewis D, Nordström H, et al. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen[J]. Plastic & Reconstructive Surgery, 1985, 76(4): 596-601.
- [26] 董克成, 彭云鹏. 高压氧对激素性股骨头坏死兔血清 TXA₂、PGI₂ 及血液流变学的影响[J]. 中国现代医生, 2013, 51(36): 4-6.
- [27] 王泳, 高春锦, 庞宝森, 等. 高压氧早期处理对防治兔激素性股骨头坏死凝血-纤溶系统紊乱的作用[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2008, 15(3): 146-148.
- [28] 程少华, 常巍, 崔操, 等. VEGF 在高压氧治疗激素性股骨头坏死中的意义[J]. 微循环学杂志, 2010, 20(3): 16-19.
- [29] 崔操, 李厚成, 郭一行, 等. 激素性股骨头坏死微血管变化及高压氧治疗机制的研究[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2014, 21(1): 59-63.
- [30] Liu W, Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (Review)[J]. Molecular Medicine Reports, 2015, 11(5): 3212-3218.
- [31] 李琪佳, 彭晨, 梁卫东, 等. 骨保护素/骨保护素配体在大鼠创伤性股骨头坏死中的表达及意义[J]. 中国矫形外科杂志, 2010, 18(1): 71-75.
- [32] Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid induced osteoporosis[J]. Endocrinology, 1999, 140(10): 4382-4389.
- [33] 梁芳, 高春锦, 武连华, 等. 高压氧对激素性股骨头坏死兔血中骨保护素变化的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2012, 19(1): 155-159.
- [34] 武连华, 高春锦, 杨晋才, 等. 高压氧对激素性股骨头坏死兔血中 IL19、IL20 的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2010, 17(5): 276-279.
- [35] 赵立明, 高春锦, 杨晋才, 等. 高压氧对激素性股骨头坏死兔血中 TF、TNF- α 的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2011, 18(2): 78-81.
- [36] 常巍, 程少华, 宋跃明. 高压氧治疗兔激素性股骨头缺血坏死的病理学变化实验研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2005, 13(17): 1323-1325.
- [37] Levin D, Norman D, Zinman C, et al. Treatment of Experimental Avascular Necrosis of the Femoral Head with Hyperbaric Oxygen in Rats: Histological Evaluation of the Femoral Heads during the Early Phase of the Reparative[J]. Experimental & Molecular Pathology, 1999, 67(2): 99-108.
- [38] Gómez-García F. Review of non-surgical treatment of avascular necrosis of the femoral head[J]. Acta Ortopédica Mexicana, 2013, 27(4): 265-272.