

· 综 述 ·

非创伤性股骨头坏死病因的研究进展

惠银银¹, 刘又斌², 王晶¹, 安军伟¹, 杜炯¹

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021;

2. 上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062)

摘 要 股骨头坏死是指股骨头血供中断或受损, 引起骨细胞及骨髓成分死亡及随后的修复, 继而导致股骨头结构改变、股骨头塌陷, 引起患者关节疼痛、关节功能障碍的疾病, 是骨科领域常见的难治性疾病。该病可分为创伤性和非创伤性 2 大类, 前者主要由髋部外伤引起, 后者的病因复杂, 具体的发病机制尚不明确, 中国传统医学和现代医学均对此进行了大量的研究。中国传统医学理论认为该病以肝肾亏虚、气血不足为本, 慢性劳损、六淫侵袭、七情内郁、饮食不节为标。现代医学研究表明, 非创伤性股骨头坏死与糖皮质激素的应用、酗酒、骨质疏松、镰状细胞贫血、减压病等有关, 而且从基因层面对其病因进行了探讨, 但尚未得到一致的研究结果。

关键词 股骨头坏死; 病因; 综述

股骨头坏死是骨科常见的难治性疾病, 可分为创伤性和非创伤性 2 大类, 后者的致病因素较多, 具体的发病机制尚不明确^[1]。本文就非创伤性股骨头坏死病因的研究进展作一综述, 以期提高临床工作者对该病的认识。

1 中国传统医学对非创伤性股骨头坏死病因的认识

中国古代医学典籍中虽然没有股骨头坏死这一病名, 但从该病的发病部位、临床表现等特征而言, 早期股骨头坏死与“骨痹”的临床表现极为相似, 而“骨痿”“骨蚀”则是股骨头缺血进一步坏死的临床表现^[2-3]。《素问·长刺节论篇》就有“病在骨, 骨重不可举, 骨髓酸痛, 寒气至, 名曰骨痹”的记载。现代中医医家认为先天禀赋不足, 肝肾亏虚, 骨失所养; 脾肾阳虚, 水湿内停、风寒湿外邪侵袭等为其发病因素^[4-6]。袁普卫等^[7]将非创伤性股骨头坏死的病因归于风寒湿外邪侵入和正气亏虚、复感外邪, 导致脏腑功能失调。刘源等^[8]认为, 早期股骨头坏死的发生是内因与外因相互作用, 以脏腑失衡为本, 气血失衡为标, 标本互为因果、局部与整体相互影响的结果, 与肝、肾、脾三脏关系最为密切。肾为先天之本, 藏精, 主骨生髓; 肝藏血, 主筋利关节。若先天禀赋不足, 常

年劳累, 肝肾亏虚, 加之后天调摄失养, 脾失健运, 聚湿生痰致气机不畅、瘀血阻滞, 从而引发本病。邱红明教授认为血脉瘀滞、痰浊水湿阻于局部是股骨头坏死的主要致病因素^[9]。瘀滞不通是痹证疼痛的主要原因, 瘀血阻滞贯穿疾病的全程, 对痹证不愈者, 提倡用活血化瘀药物。万甜等^[10]的研究表明, 温针配合桃红四物汤能有效改善股骨头坏死患者的临床症状。此外, 中医学理论也认为, 长期酗酒也与股骨头坏死的发病有关。酒乃五谷之精所生, 性大热而有毒, 长期酗酒, 会损伤脾胃, 导致运化失司, 湿热痰饮内生, 久而化瘀, 痰热瘀互结熏灼骨髓, 则致骨枯髓减, 发为骨痿^[11]。

2 现代医学对非创伤性股骨头坏死病因的认识

现代医学理论将非创伤性股骨头坏死的病因归于糖皮质激素的应用、酗酒、骨质疏松、镰状细胞贫血、减压病等。

2.1 糖皮质激素的应用与非创伤性股骨头坏死 糖皮质激素的应用是非创伤性股骨头坏死的一个重要致病因素^[12]。糖皮质激素导致非创伤性股骨头坏死与患者个体差异有关。肝酶 CYP 是主要的药物代谢酶之一, 其中的亚型 CYP3A4 在合成类激素的代谢中起主要作用。Iwakiri 等^[13]研究发现, CYP3A4 低活性可能是引起非创伤性股骨头坏死的一个危险因素。大剂量应用糖皮质激素会降低组织纤溶酶原活性, 提高血浆纤溶酶原激活抑制剂-1 的抗原水平, 二者能

基金项目: 国家重点学科(中医骨伤科学)建设项目(100508); 上海市中医药领军人才建设项目(2012-63-15); 海派中医学流派传承研究项目(ZY3-CCCX-1-1003)

通讯作者: 杜炯 E-mail: jady77@163.com

增加激素促凝血的潜能^[14],而血液处于低纤溶高凝状态时,易形成血栓。股骨头内血栓形成后,将损害动脉灌注,而且将在更大程度上阻断静脉回流,造成骨内间室综合征,随着骨内静脉压升高、灌注下降,会进一步加重股骨头缺血、缺氧以致坏死^[15]。Sen 等^[16-17]推测糖皮质激素能抑制外周组织对葡萄糖的利用,通过促进脂肪分解,抑制脂肪合成,使血液中胆固醇及甘油三酯增高,形成高脂血症,血脂升高易形成脂肪栓子,引起股骨头微小动脉栓塞,导致骨缺血性坏死;显微镜下观察发现,在注射糖皮质激素家兔股骨头的骨髓小血管中会出现大量脂肪球,而正常对照组中并未发现脂肪球的存在。赵红星等^[18]的研究表明,他汀类药物主要通过降低血脂、改善机体血流动力学等作用,有效干预激素性股骨头坏死的发展进程,预防病情进展。

近年来,糖皮质激素引起的骨细胞凋亡在激素性骨坏死中的作用成为研究热点。大剂量糖皮质激素会诱导骨细胞及成骨细胞凋亡^[19-20]。在激素性股骨头坏死早期,骨髓造血细胞 DNA 氧化损伤与骨细胞凋亡参与了激素性股骨头坏死的病理变化过程^[21]。孟晨阳等^[22]发现,大剂量糖皮质激素使用可出现大量细胞凋亡现象,同时引起骨量减少,骨脆性增加。赵振群等^[23]在研究糖皮质激素对骨细胞作用时也同样发现,外源性激素通过减少低氧诱导因子 1 α 的表达,促进了骨细胞凋亡。赵硕等^[24]发现糖皮质激素通过上调线粒体内 Bax 表达,促使线粒体敏感性转化孔过度开放,经线粒体途径诱导成骨细胞凋亡。

糖皮质激素的种类、剂量及疗程对股骨头的影响不同。一般认为中、长效类糖皮质激素造成的股骨头坏死较短效类要多,这可能与中、长效类糖皮质激素在体内半衰期及有效期长,在体内蓄积时间长,对体内各种生理、生化环境影响明显有关^[15]。

由于临床上糖皮质激素的大量使用,股骨头坏死发病率较高。目前,股骨头坏死与糖皮质激素的使用剂量和时间的关系尚无定论。任力军^[25]通过对住院患者观察分析发现,从开始使用糖皮质激素治疗到出现髋关节疼痛症状的平均时间约为 3 年,每天平均剂量 9.8 mg。

2.2 酗酒与非创伤性股骨头坏死 酒精性股骨头坏死在中年人群中发病率最高,具有以男性为主、双侧

发病的特点^[26]。流行病学调查结果显示,酒精性股骨头坏死患者大多有长期酗酒史,且其发生风险及严重程度与酒精摄入量存在剂量效应及累积效应^[25]。李欢龙等^[27]对 2011 年富阳市成年居民生活方式现状调查发现,男性居民饮酒率为 59.41%、女性居民饮酒率为 7.23%,其中过量饮酒率男性为 33.56%、女性为 1.94%。Yoon 等^[28]的研究表明,不论偶尔饮酒还是日常饮酒,都会增加非创伤性股骨头坏死的风险,酒精摄入量为每周 100 g 时,股骨头坏死发生的风险将增加 35.3%。

杨云等^[29]制备大鼠酒精性股骨头坏死模型的研究结果表明,与生理盐水组相比,酒精组大鼠股骨头内微动脉内膜增生,部分血管内皮下弹力纤维减少,弹性纤维及中层平滑肌断裂、增生,伴微血栓形成,出现典型骨坏死现象;长期摄入乙醇可导致大鼠股骨头内微血管内皮损伤,局部微循环供血异常,诱发股骨头缺血性坏死,且坏死程度与乙醇累积摄入量相关。李劲峰^[30]的研究发现,乙醇可刺激大鼠骨髓间充质干细胞内过氧化物酶体增殖子活化受体 γ 基因高表达,诱导股骨头髓腔内干细胞向脂肪细胞分化,并因脂类物质沉积而引起股骨头髓腔内高压,同时使髓腔内干细胞向成骨细胞分化能力减弱,骨再生能力降低,最终导致股骨头坏死。余华^[31]的研究证实,酒精性股骨头坏死患者血液中 p53 基因表达上调,并通过激活 PI3K/Akt 信号通路及凋亡信号通路,诱导细胞凋亡。综上所述,乙醇通过损伤血管内皮细胞,促进脂质沉积等途径,造成局部微循环障碍,细胞组织缺血缺氧,骨增殖能力下降,最终引起股骨头坏死。

2.3 骨质疏松与非创伤性股骨头坏死 骨质疏松多见于中老年人及绝经后妇女,是一种年龄相关性疾病^[32]。骨密度降低和维生素 D3 缺乏是股骨头坏死的危险因素^[33-34]。王琰^[35]对鸪鹑股骨头坏死模型的研究结果提示,股骨头坏死早期不同部位的骨小梁微观构造存在明显差异,骨质破坏区骨小梁连续性破坏,骨质增生区骨小梁密度变大,排列致密。李志敏等^[36]的研究表明,双合汤可通过增加骨强度、改善骨的结构力学性能及促进坏死骨组织修复来预防非创伤性股骨头坏死。从以上研究来看,骨质疏松是通过减少股骨头骨量,改变骨小梁结构,降低其强度,在压力作用下发生塌陷骨折,影响股骨头血供,从而诱发股骨头坏死。

2.4 镰状细胞贫血与非创伤性股骨头坏死 镰状细胞贫血是一种隐性遗传慢性溶血病。此类患者骨骼改变以骨质坏死和骨髓炎改变为主,常有多处骨骼同时受累^[37]。镰状细胞易僵硬变形,诱发血管内皮受损,加之大量镰状细胞被破坏后堆积于血管内,当发生于骨内小血管处时,会造成微循环痉挛栓塞,最后导致骨坏死^[38]。曾阳东等^[37]报道了 73 例镰状细胞病患者,其中 22 例合并股骨头坏死。

2.5 减压病与非创伤性股骨头坏死 减压性骨坏死是减压病的常见并发症之一。洪梅等^[39]的调查显示,大连市从事海产品养殖与捕捞作业的潜水员减压性骨坏死的发生率高达 5.4%,其中从事潜水捕捞作业 10 年以上,罹患减压性骨坏死的比例较高。焦晓敏等^[40]在对 2317 名从事潜水捕捞者的体检中发现,160 例达到骨坏死诊断标准,其中坏死发生于股骨头、颈的有 86 例。

2.6 基因多态性与非创伤性股骨头坏死 基因多态性是决定个体对药物反应性、疾病抵抗能力及疾病易患性的重要因素。非创伤性股骨头坏死是多种因素共同作用的结果,而非单一因素引起。Li 等^[41]通过对 106 位非创伤性股骨头坏死患者和 151 位健康人 PAI-1 基因多态性研究发现,多态性基因 PAI-1 的等位基因 rs6092 和 rs7242 与股骨头坏死风险无明显相关性,但 rs6092 和 rs7242 多态性与单倍体 G-T 之间存在很强的连锁不平衡,与降低股骨头坏死发生风险显著相关,由此可推测单倍型 G-T 可能是股骨头坏死的保护因子。Huang 等^[42]研究发现,糖皮质激素诱导的股骨头坏死样本中 93 个基因被调节(46 个上调和 47 个下调);文献分析显示与股骨头坏死相关的基因包括甲状旁腺激素受体 1、维生素 D3 受体、II 型胶原、枯草溶菌素转换酶 6 和锌指蛋白 354C,其中甲状旁腺激素受体 1 可能通过与维生素 D3 受体相互作用参与糖皮质激素诱导的股骨头坏死。Li 等^[43]对 84 例股骨头坏死患者和 96 例健康人的对氧磷脂酶-1 多态性进行基因型测定,发现携带 AA 基因型 rs662 的人比 GG 基因型携带者更容易患股骨头坏死;同时也证实,等位基因的频率越高,罹患股骨头坏死的风险越大;在对氧磷脂酶-1 中,rs85455-rs662 的 AA 单倍体频率与对股骨头坏死的易感性相关;对氧磷脂酶-1 中的 rs662 多态性可能与股骨头坏死易感性有关,但在汉族人群中并未发现 rs854555。

2.7 其他因素 从现代医学研究结果来看,可引起股骨头坏死的病因较多,除上述因素之外,很多文献报道了其他的病因和(或)高危因素,如放射损伤、某些动脉源性疾病、吸烟、应用海洛因及使用避孕药等。Abdulkareem^[44]报道了 1 位接受放射治疗的转移性前列腺癌患者,在其股骨头和髋关节的组织中没有发现癌细胞转移的证据,但发现股骨头发生骨坏死,推测可能是由于之前的放疗所致。赵忠福等^[45]的调查显示,吸烟是股骨头坏死的危险因素。Wu 等^[46]报道了 1 例双侧静脉注射海洛因进入股静脉引起股骨头坏死的病例。

3 小结

非创伤性股骨头坏死的病因较多,中国传统医学和现代医学均对此进行了大量的研究。中国传统医学理论认为该病以肝肾亏虚、气血不足为本,慢性劳损、六淫侵袭、七情内郁、饮食不节为标。现代医学研究表明,非创伤性股骨头坏死与糖皮质激素的应用、酗酒、骨质疏松、镰状细胞贫血、减压病等有关,而且从基因层面对其病因进行了探讨,但尚未得到一致的研究结果。由于非创伤性股骨头坏死是由多种因素共同作用而导致的复杂疾病,仅分析其与单个基因的关系是不全面的,以后的研究中应同时考虑遗传因素和环境的交互作用。随着对非创伤性股骨头坏死发病与基因关系的进一步研究,将使我们对该病病因的认识进入一个新的层面。

4 参考文献

- [1] 李祥雨,姜劲挺,张伦广,等.论缺血性股骨头坏死治疗进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(1):1-3.
- [2] 王世鑫,韩杰,王大伟,等.中药内服治疗股骨头缺血性坏死现状[J].广西中医药,2016,39(2):7-9.
- [3] 刘维久,艾阳平,李军.股骨头坏死 MR 表现与中医证型的相关研究[J].黑龙江中医药,2015,44(1):38-39.
- [4] 魏勇,王钢.王钢减毒增效治疗非创伤性股骨头坏死合并类风湿关节炎经验介绍[J].新中医,2017,49(7):157-159.
- [5] 陆毅,王浩,安玉芳.名老中医滕义和治疗股骨头缺血性坏死的经验[J].黑龙江中医药,2016,(1):46-47.
- [6] 丁玲,陈金雄.陈志维辨治股骨头缺血性坏死经验[J].上海中医药杂志,2016,50(6):20-22.
- [7] 袁普卫,康武林,刘德玉,等.中医对股骨头缺血性坏死病因病机的认识[J].现代中医药,2013,33(6):90-93.
- [8] 刘源,郭艳幸,郭珈宜,等.郭艳幸平衡理论论治早期股

- 骨头坏死[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(11): 1516-1519.
- [9] 董国华, 邱红明. 邱红明治疗股骨头坏死经验[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(3): 34-36.
- [10] 万甜, 洪昆达, 丁怀利. 温针合桃红四物汤加減治疗缺血性股骨头坏死 36 例临床观察[J]. 福建中医药大学学报, 2014, 24(1): 49-51.
- [11] 贾敏, 江蓉星, 肖鹏. 浅谈股骨头坏死的中医病因病机[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(24): 135-136.
- [12] MCAVOY S, BAKER KS, MULROONEY D, et al. Corticosteroid dose as a risk factor for avascular necrosis of the bone after hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(9): 1231-1236.
- [13] IWAKIRI K, ODA Y, KANESHIRO Y, et al. A less-invasive technique for the prevention of the occurrence of corticosteroid-induced osteonecrosis by a single-point blood sampling after oral administration of midazolam[J]. J Bone Joint Surg Br, 2012, 94(8): 30.
- [14] 汪亮, 刘耀升, 刘蜀彬. 糖皮质激素诱导股骨头坏死发病机制的研究进展[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2015, 10(5): 60-66.
- [15] 赵敏, 夏露, 赵学增. 糖皮质激素所致股骨头坏死[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(4): 379-381.
- [16] SEN RK, TRIPATHY SK, AGGARWAL S, et al. Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study[J]. J Arthroplasty, 2012, 27(5): 679-686.
- [17] 纪志华, 贾丙申, 于鹏, 等. 激素性股骨头坏死中 MMP2 作用的研究[J]. 海南医学, 2017, 28(14): 2245-2246.
- [18] 赵红星, 黄媛霞, 徐海斌, 等. 他汀类药物治疗激素性股骨头坏死的效果及机制研究[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(3): 359-363.
- [19] ZHANG H, ZHOU F, PAN Z, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases-2 decreases the apoptosis of MC3T3/MLO-Y4 cells induced by glucocorticoids[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(4): 1399-1406.
- [20] YAO W, DAI W, JIANG L, et al. Sclerostin-antibody treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis maintained bone mass and strength[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(1): 283-294.
- [21] 赵振群, 刘万林, 龚瑜林, 等. 骨髓造血细胞 DNA 氧化损伤与骨细胞凋亡在早期激素性股骨头坏死中的表现[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(11): 1652-1657.
- [22] 孟晨阳, 刘万林, 白锐, 等. 激素性股骨头缺血性坏死发病机制中的细胞自噬[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(8): 1280-1287.
- [23] 赵振群, 张志峰, 刘万林, 等. 激素性股骨头坏死过程中低氧诱导因子 1 α 与骨细胞凋亡[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(51): 8201-8207.
- [24] 赵硕, 李成. 糖皮质激素通过线粒体途径诱导成骨细胞凋亡[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 7(7): 35-38.
- [25] 任力军. 观察并探讨分析住院患者治疗股骨头坏死的相关因素[J]. 智慧健康, 2017, 3(5): 199-200.
- [26] 谢斌, 张小磊, 王荣田, 等. 酒精性股骨头坏死的发病特点分析[J]. 中国医刊, 2015, 50(11): 48-50.
- [27] 李欢龙, 陈昌可, 寿碧琪. 2011 年富阳市成年居民相关行为生活方式现状调查[J]. 中国农村卫生事业管理, 2014, 34(5): 546-548.
- [28] YOON BH, KIM TY, SHIN IS, et al. Alcohol intake and the risk of osteonecrosis of the femoral head in Japanese populations: a dose-response meta-analysis of case-control studies[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(11): 2517-2524.
- [29] 杨云, 范海燕, 黄健, 等. 酒精性股骨头缺血坏死大鼠模型的制备[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(27): 3977-3983.
- [30] 李劲峰. 联合调控 PPAR γ 及 CGRP 基因表达预防酒精性股骨头坏死的实验研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
- [31] 余华. p53 蛋白基因在酒精性股骨头缺血性坏死患者血液中表达及其致骨细胞凋亡机制研究[J]. 解剖学研究, 2017, 39(2): 136-139.
- [32] 李延红, 龚福太, 石耀武, 等. 原发性骨质疏松症中西医结合治疗现状及研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(5): 690-694.
- [33] 杨帆, 朱振中, 李广翼, 等. 特发性和激素性股骨头坏死塌陷前骨小梁形态学研究[J]. 国际骨科学杂志, 2015, 36(3): 198-201.
- [34] 徐小文, 王亮, 马远征, 等. 男性酒精性股骨头坏死骨密度及血清 25 羟维生素 D 水平研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(5): 570-574.
- [35] 王琰. 鹳鹑股骨头骨坏死标本微观结构改变特征及机制研究[D]. 石河子: 石河子大学, 2016.
- [36] 李志敏, 周李学, 段璋, 等. 双合汤对激素性股骨头缺血坏死生物力学的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(1): 163-166.
- [37] 曾阳东, 何涌, 邱维加, 等. 镰状细胞病的骨骼 X 线表现[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(1): 103-106.
- [38] DA SILVA JUNIOR GB, DAHER EDE F, DA ROCHA FA. Osteoarticular involvement in sickle cell disease[J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2012, 34(2): 156-164.

(上接第 36 页)

- [39] 洪梅,姜树华,王海罡. 潜水捕捞作业人员减压性骨坏死患病情况调查[J]. 中国公共卫生,2008,24(6):699.
- [40] 焦晓敏,匡兴亚,王雪梅,等. 潜水捕捞业减压性骨坏死诊断的分析[J]. 中国医药指南,2017,15(5):139-140.
- [41] LI Y, LIU FX, YUAN C, et al. Association between plasminogen activator inhibitor gene polymorphisms and osteonecrosis of the femoral head susceptibility: A case-control study[J]. Medicine(Baltimore), 2017, 96(42):7047.
- [42] HUANG GY, WEI YB, ZHAO GL, et al. Microarray-based screening of differentially expressed genes in glucocorticoid-induced avascular necrosis [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(6):3583-3590.

- [43] LI JM, LI Y, WANG L. The genetic association between PON1 polymorphisms and osteonecrosis of femoral head: A case-control study [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(42):8198.
- [44] ABDULKAREEM IH. Radiation-induced femoral head necrosis[J]. Niger J Clin Pract, 2013, 16(1):123-126.
- [45] 赵忠福,李晓光,刘彩虹,等. 齐齐哈尔地区股骨头坏死危险因素分析[J]. 中外医疗, 2016, 35(27):20-22.
- [46] WU D, SONG D, NI J, et al. Avascular necrosis of the femoral head due to the bilateral injection of heroin into the femoral vein: A case report [J]. Exp Ther Med, 2013, 6(4):1041-1043.

(收稿日期:2017-11-11 本文编辑:李晓乐)