

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.06.023

髓芯减压联合局部应用普伐他汀干预兔激素性股骨头坏死的影像学观察^{*}

梁红锁,杨业静,刘 雷,杜勇军,农桔安

广西壮族自治区南宁市第二人民医院关节外科,广西南宁 530031

摘要:目的 影像学评价髓芯减压联合局部应用普伐他汀干预兔激素性股骨头坏死的效果。方法 选取 45 只新西兰白兔建立激素性股骨头坏死模型,随机分为 3 组,每组各 15 只。模型组不予特殊处理,髓芯减压组于髓芯减压术后在股骨头内植入明胶海绵,髓芯减压联合普伐他汀局部用药组于髓芯减压术后在股骨头内植入含普伐他汀的明胶海绵。分别于造模后 10、14、18 周进行髋关节 X 线片及 MRI 检查。结果 X 线片检查结果显示,模型组术后各期股骨头骨密度不均,未见明显新骨形成;髓芯减压组股骨头可见囊变、硬化区,其内有少量新骨形成;髓芯减压联合普伐他汀局部用药组股骨头密度逐渐恢复正常。MRI 检查结果显示,模型组股骨头内有线、片状坏死区,伴髋关节较多积液;髓芯减压组股骨头内有线、片状坏死区,伴髋关节内少量积液;髓芯减压联合普伐他汀局部用药组股骨头坏死区明显减小,髋关节内积液逐步吸收、消失。结论 髓芯减压联合局部应用普伐他汀能有效促进兔激素性股骨头坏死修复。

关键词:股骨头坏死; 类固醇激素; 髓芯减压术; 普伐他汀; 兔; 影像学评价

中图分类号:R681.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)06-0808-03

激素性股骨头坏死(SONFH)是一种因长期或大剂量使用类固醇激素引起股骨头坏死的骨科疾病。在 SONFH 晚期常发生股骨头塌陷、髋关节间隙变窄,导致严重的髋部疼痛和活动障碍,大部分患者需接受人工全髋关节置换术。由于 SONFH 通常发生于青壮年患者,日常活动量相对较大,加之由于激素引起骨质疏松等原因,其在初次髋关节置换后常因假体松动、下沉等需要接受一次或多次翻修,因此,在 SONFH 早、中期延缓股骨头塌陷、保留自体股骨头具有重要意义。近年来有研究发现,他汀类药物除降脂作用外,还具有促进新骨形成、抗骨质疏松等作用^[1-2],目前,已有口服他汀类药物干预 SONFH 的研究,并且取得了一定效果^[3-5],但少见其局部应用干预 SONFH 的相关报道。本研究以兔作为研究对象制备早期 SONFH 模型,通过 X 线片、MRI 等影像学检查,观察普伐他汀局部用药干预 SONFH 的效果,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康成年新西兰白兔 45 只,体质量 2.5~3.0 kg,由广西医科大学实验动物中心提供(实验动物使用许可证号:SYXK 桂 2014-0003)。所有兔在清洁级实验室同一条件下分笼、定量饲料喂养,自由饮水,室温 20~22℃,湿度 40%~60%,维持自然光照、良好通风。实验开始前常规适应性喂养 2 周。

1.2 造模方法 所有兔于实验开始前再次称重,参照秦岭等^[6]造模方法,按 10 μg/kg 剂量经兔耳缘静脉注射内毒素,24 h 后以 20 mg/kg 剂量臀部肌肉注

射甲泼尼龙琥珀酸钠 3 次,每次间隔 24 h。造模后 6 周,采用随机数字表法分为 3 组,每组各 15 只,3 组兔体质量及雌雄构成比比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。其中模型组予以常规喂养,未行特殊处理;髓芯减压组在双侧股骨头髓芯减压后,于减压通道内植入明胶海绵;髓芯减压联合普伐他汀局部用药组在双侧股骨头髓芯减压后,在减压通道内植入含 10 mg 普伐他汀(⁶⁰钴辐照灭菌)的明胶海绵。髓芯减压方法同本课题组前期研究^[7]。

1.3 观察指标

1.3.1 X 线片检查 分别于造模后 10、14、18 周,每组各随机抽取 2 只兔进行双髋关节 X 线片检查。以 3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉后取俯卧位,双后肢伸直,并以布带固定于特制木板上。拍摄双髋正位 X 线片,重点观察股骨头的形态、骨密度及关节间隙等变化情况。

1.3.2 MRI 检查 于造模后 10、14、18 周,每组各随机抽取 2 只兔,采用 Siemens Magnetom Vision 3.0T 超导型 MR 扫描仪进行 MRI 检查,柔性线圈,常规 SE 序列 T1WI(TR/TE=490/14 ms),T2WI(TR/TE=2 632/96 ms),矩阵 168×320,视野 14 cm×14 cm,层厚 2 mm,5%间隔。T1WI 表现为点状、细线状、片状低信号或 T2WI 表现为点状、细线状、片状高信号被确诊为股骨头坏死。重点观察股骨头内信号改变情况及病灶的大小、髋关节积液等。在以上各时间点完成前述影像学检查后,以空气栓塞法每组各处死 5 只

* 基金项目:南宁市科学研究与技术开发计划重点研发项目(20183041-2)。

本文引用格式:梁红锁,杨业静,刘雷,等.髓芯减压联合局部应用普伐他汀干预兔激素性股骨头坏死的影像学观察[J].检验医学与临床,2022,19(6):808-810.

兔,分别进行另外病理学和分子生物学检测研究。

2 结 果

2.1 X 线片检查 模型组:造模后 10 周,股骨头形态正常,骨小梁变薄,可见局部骨密度减低,骨小梁稀疏、紊乱;造模后 14 周,股骨头骨质疏松伴局部囊变;造模后 18 周,髋关节间隙正常,股骨头无塌陷,坏死区骨密度稍增高,见图 1。髓芯减压组:造模后 10 周,股骨头形态正常,骨小梁稍变薄,局部骨密度减低,骨小梁排列稍紊乱;造模后 14 周,股骨头骨质疏松,减压通道内可见部分新骨形成;造模后 18 周,股骨头形态正常,骨皮质变薄伴骨质疏松,局部可见囊变、硬化区,见图 2。髓芯减压联合普伐他汀局部用药组:造模后 10 周,股骨头形态正常,骨皮质稍变薄,骨小梁稀疏;造模后 14 周,股骨头内骨密度稍增高,未见囊变及硬化骨形成;造模后 18 周,股骨头形态正常,骨小梁排列基本正常,无囊变、坏死区,见图 3。



图 1 模型组造模后 18 周髋关节 X 线片



图 2 髓芯减压组造模后 18 周髋关节 X 线片

2.2 MRI 检查 模型组:造模后 10 周,股骨头可见点、片状 T1WI 低信号、T2WI 高信号影,关节腔见大量液性信号影;造模后 14 周,股骨头坏死面积较前增大,关节腔积液较前稍减少;造模后 18 周,股骨头骨坏死面积较前稍减小,关节腔积液未见明显变化,见图 4(由于 T1 成像对比度欠清晰,本文以 T2 成像示例,下同)。髓芯减压组:造模后 10 周,股骨头内可见线、片样 T1WI 低信号、T2WI 高信号影,关节腔内见少量液性信号;造模后 14 周,股骨头内坏死区面积较前稍减小,关节腔积液较前无明显改变;造模后 18 周,股骨头内骨坏死面积未见明显变化,关节内仍有少量积液,见图 5。髓芯减压联合普伐他汀局部用药

组:造模后 10 周,股骨头见线状 T1WI 低信号、T2WI 高信号影,关节腔内见少量液性信号;造模后 14 周,股骨头坏死区面积较前减小,关节内积液较前减少;造模后 18 周,股骨头坏死面积较前减小,关节腔积液较前明显吸收,见图 6。



图 3 髓芯减压联合普伐他汀局部用药组造模后 18 周髋关节 X 线片

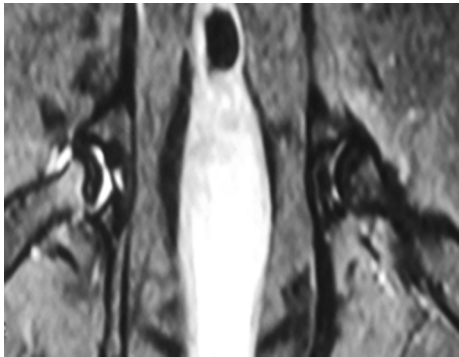


图 4 模型组造模后 18 周髋关节 MRI 检查



图 5 髓芯减压组造模后 18 周髋关节 MRI 检查

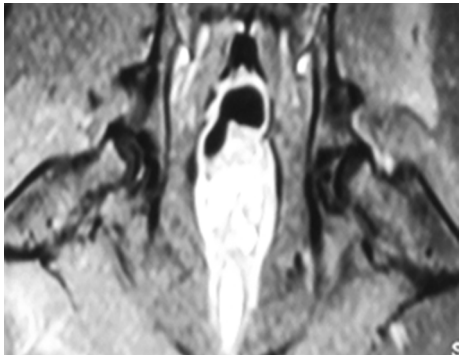


图 6 髓芯减压联合普伐他汀局部用药组造模后 18 周髋关节 MRI 检查

3 讨 论

他汀类药物主要作用于肝脏,在啮齿类动物实验中,促成骨所需剂量超过临床降脂推荐剂量的 10 倍,长期服用可能会导致严重的不良反应,如横纹肌溶解症等^[8]。他汀类药物作为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,口服后肝脏选择性高,经肝脏的首过效应后,仅有低于 5% 的浓度进入血液循环,其作用于骨骼中的药物浓度会更低^[9]。例如,他汀类药物用于治疗骨组织疾病,其应用周期长、显效慢、不良反应大,增加了药物不良反应发生的风险^[10]。通过改变他汀类药物的给药途径来提高其生物利用度值得进一步深入研究。

与系统用药比较,局部给药除可增加骨组织内药物浓度外,还具有剂量易调控、操作更简便等优点。局部给药能更加快捷、直接地作用于病变部位,可能取得更好的疗效。杨宁等^[11]以辛伐他汀局部注射于切除双侧卵巢大鼠的股骨髓腔内,结果显示,辛伐他汀可明显增加骨质疏松大鼠股骨颈及股骨髁部的骨密度及力学强度,促进皮质骨形成和骨小梁改建,且这种效果至少可持续 5 个月。刘屹嵩等^[12]制作家兔下颌骨骨折模型,以含有辛伐他汀的明胶海绵植入骨折局部,与单纯应用明胶海绵组比较,前者能明显促进新骨形成,加速骨折愈合。ISHIHARA 等^[13]在一项大鼠脊柱融合实验中发现,与自体髂骨联合明胶支架移植比较,自体髂骨联合负载辛伐他汀的明胶支架能更有效促进术区新骨形成,脊柱融合率明显提高。髓芯减压术是治疗早期 SONFH 的经典术式,其通过股骨头内钻孔来降低内部压力,诱导新生血管及骨组织形成,促进坏死股骨头修复。然而,由于单纯髓芯减压易导致局部应力集中,故该术式较少单独应用于临床。本研究结果显示,髓芯减压组经髓芯减压治疗后,与模型组比较,关节内积液稍减少,新骨形成稍多,骨坏死面积减小。而同期髓芯减压联合普伐他汀局部用药组股骨头内新骨形成明显增多,关节内积液基本吸收,骨坏死面积明显减小,由此表明,在股骨头髓芯减压后,同期局部应用普伐他汀可有效促进新骨形成,加速坏死骨组织修复。

在兔激素性坏死股骨头内局部应用普伐他汀,能有效促进坏死骨组织的修复与重建,可能为 SONFH 的临床治疗提供一定的基础参考。理论上,随着普伐他汀用量增加其成骨作用逐步增强,但其相应的不良反应也随之增加,故本研究中普伐他汀的最佳剂量有

待进一步深入探讨。

参考文献

- [1] LEUTNER M, MATZHOLD C, BELLACH L, et al. Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(12): 1706-1711.
- [2] AN T, HAO J, SUN S, et al. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(1): 47-57.
- [3] REN X, SHAO Z, FAN W, et al. Untargeted metabolomics reveals the effects of lovastatin on steroid-induced necrosis of the femoral head in rabbits[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 497-510.
- [4] COHEN-ROSENBLUM A, CUI Q. Osteonecrosis of the femoral head[J]. *Orthop Clin North Am*, 2019, 50(2): 139-149.
- [5] 丁文波, 杨璐, 宫兆奇, 等. 辅酶 Q10 辅助辛伐他汀治疗激素相关性股骨头坏死的疗效和可能机制[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(5): 1215-1217.
- [6] 秦岭, 张戈, 盛辉, 等. 现代生物影像方法评价脂多糖与甲基强的松龙联合诱导的实验性骨坏死[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2008, 22(3): 258-264.
- [7] 梁红锁, 李林, 杨业静, 等. 改良早期激素性股骨头坏死髓芯减压动物模型的建立[J]. *赣南医学院学报*, 2017, 37(3): 362-364.
- [8] THOMPSON P D, PANZA G, ZALESKI A, et al. Statin-associated side effects[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(20): 2395-2410.
- [9] WANG J W, XU S W, YANG D S, et al. Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat[J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(2): 1641-1650.
- [10] 吕丹, 孙莹霄, 欧阳丽萍, 等. 磺化聚醚醚酮-他汀缓释系统促进骨修复的作用研究[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(19): 1907-1912.
- [11] 杨宁, 崔岳毅, 韩晓光, 等. 骨质疏松大鼠股骨内单次注射辛伐他汀强化骨骼的实验研究[J]. *中华骨科杂志*, 2012, 32(2): 500-506.
- [12] 刘屹嵩, 牛恒, 符增涛, 等. 局部应用辛伐他汀对家兔下颌骨骨折愈合的影响[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(1): 24-27.
- [13] ISHIHARA T, MIYAZAKI M, NOTANI N, et al. Locally applied simvastatin promotes bone formation in a rat model of spinal fusion[J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(9): 1942-1948.

(收稿日期: 2021-08-18 修回日期: 2021-12-02)