

脊髓损伤后异位骨化

唐和虎 洪毅

[关键词] 脊髓损伤;异位骨化;综述

中图分类号:R651.2 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)02-0115-03

[本文著录格式] 唐和虎,洪毅.脊髓损伤后异位骨化[J].中国康复理论与实践,2005,11(2):115-117.

异位骨化(heterotopic ossification, HO)是指在关节周围的软组织中形成新骨,是脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)常见并发症,发病率 10%~53%,儿童及非创伤性脊髓病 HO 的发生率较低,常见于 20~40 岁患者^[1]。HO 常发生在 SCI 平面以下,髋关节常见,其次为膝、肘和肩关节,手和脊柱也可受累^[2]。

1 HO 的病理生理

HO 发生在结缔组织间和骨骼周围,骨化时肌纤维因受压发生纤维化和钙化,引起局部肌肉变性,但不累及骨膜,关节间隙和关节囊保留。

HO 以局部水肿、受累软组织血流增加的炎症反应开始。首先,细胞浸润,成纤维细胞增生,类骨质形成,继而骨基质沉积。2 周内初级类骨质以小块沉积在成纤维细胞间质反应区域内,成骨细胞产生原胶原蛋白,聚合形成胶原蛋白,分泌碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP),AKP 能灭活、溶解骨基质附近的焦磷酸盐,使钙沉积和骨基质钙化^[1]。

软组织钙化时,先形成非结晶钙磷酸盐,再形成羟基磷灰石晶体。随后几周出现向心性“环绕现象”,即外层是有骨髓腔和骨小梁的成熟骨,中间区是非成熟骨和成骨细胞,中心区由出血、坏死肌肉和增殖的未分化纤维母细胞构成。病变成熟时,骨小梁逐渐骨化,X 线检查可见^[2]。骨成熟常在 6~18 个月内完成,其组织结构和影像学都与正常骨相似,由哈弗氏管、皮质骨、血管和骨髓组成。

虽然 HO 形成的确切机制还不清楚,但体液、神经-免疫系统和局部因素可能都起一定作用。

1.1 体液因素 Kurer 等研究发现,SCI 患者成骨细胞活性增强,成骨细胞刺激因子增加,伴有 HO 的 SCI 患者增加更加显著^[3]。Renfree 等发现,SCI 患者血清促有丝分裂活性显著增加,可能在骨诱导过程中起间接作用^[4]。体外诱导异位骨生成实验显示,骨组织中释放的一种骨诱导蛋白即骨形态蛋白,可能在 SCI 患者 HO 过程中起作用^[5]。

1.2 神经-免疫因素 Dejerine 认为,SCI 使脊髓交感柱受到损伤,自主神经系统内平衡改变可能继发代谢和血管结构改变,从而发生 HO。研究显示,HO 初期,受累区组织血管分布改变,静脉回流受阻和动静脉分流增加,这种血液灌注改变可能在 HO 的形成中起主要作用^[6]。

1.3 局部因素 静脉血栓或静脉回流受阻、局部感染、褥疮和微小创伤可能引起组织损害和炎症反应,从而引起组织水肿和

缺氧,提供适合异位骨形成的环境,或通过炎症过程释放的体液因子起作用,引起异位骨形成。HO 的 SCI 患者 24 h 尿中前列腺素(prostaglandin, PG)E₂ 异常^[7]。动物实验显示,异位骨形成时 PGE₂ 和白细胞介素(interleukin, IL)-1 增加;在大鼠皮下注射 PGE₂ 能形成异位骨,说明 HO 形成可能与局部炎症有关,但具体机制不清。

2 HO 的病因

一般认为,HO 和种族与性别无关,但一些作者认为人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)-B18、HLA-B27 和 HO 有关。而且,HO 与 SCI 损伤程度有关。HO 多见于颈髓和上胸髓损伤,圆锥马尾神经损伤患者少见;SCI 程度越严重,发生 HO 的危险性越大,完全性 SCI 更易发生 HO。HO 与运动功能丧失也有密切关系,Frankel A 级和 B 级患者易发生 HO,仅有感觉功能丧失者无 HO 发生^[2]。

SCI 患者并发压疮引起软组织损害,水肿易发生 HO^[2]。而 HO 可减少髋关节活动范围,影响患者坐姿和改变压迫部位,由此造成身体重量分布不均又容易发生压疮。

造成泌尿系感染的病原体可能作为抗原物质引起免疫反应,激发 HO^[2],而钙丢失、骨去矿化、胶原丢失又增加了发生泌尿道结石、骨质疏松和 HO 的危险^[8]。

急性 SCI 患者的血液处于高凝状态,有发生血栓栓塞的危险。Riklin 报道,血栓栓塞患者 HO 发生率是无血栓患者的 2.0 倍^[9]。Colachis 等发现,5.3% 的患者同时存在深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)和 HO^[10]。DVT 常在 HO 之前发生于身体同侧,提示 DVT 可能是 HO 的危险因素。Perkash 等认为,HO 活性与血液凝集参数有关,HO 活性增加,凝集参数增高;HO 活性降低,凝集参数恢复正常,提示 HO 可能继发于血液高凝状态^[11]。

对 HO 与痉挛的关系尚有争论。HO 常见于伴有痉挛或严重痉挛的 SCI 患者,软瘫和无痉挛肢体少见,提示痉挛容易引起 HO^[1-2]。但也可能是 HO 引起继发性痉挛加重。

剧烈的关节被动活动及肌力不平衡引起的局部微小创伤可直接通过炎症反应或释放成骨细胞刺激因子引起骨化^[12-13]。研究显示,对兔的瘫痪下肢进行暴力被动运动,可引起软组织剪切和撕裂而产生 HO^[12]。

3 HO 的临床表现

HO 一般发生在伤后 1~6 个月,高峰在伤后 2 个月,也可发生在伤后多年^[2]。最初症状常出现在伤后 3 周内,20%~30% 的患者症状明显,如关节周围肿胀、皮肤发红、皮温升高等,有压疮、残留感觉的患者可出现受累区域疼痛^[2]和关节活动度变小,但只有 3%~8% 的患者发生关节强直^[14];有些患者

可伴有低热和继发性痉挛,移乘和日常生活活动能力(activities of daily living, ADL)下降,少数患者可出现血管和周围神经受压迫的症状、体征^[10]。

4 HO 的实验室检查

尿和血钙检查在 HO 的诊断和监测中没有作用^[15]。在 HO 炎症期,红细胞沉降率升高,但无特异性。

AKP 由一组相似的酶组成,灵敏性高,特异性差,在骨骼、肝脏、肠黏膜和胎盘中均可发现。HO 患者骨生成活跃时,AKP 水平增高;骨化停止,酶水平恢复正常。AKP 水平在 HO 症状出现前平均 8 周开始增加,出现临床症状后 3 周达到高峰,以后逐渐降低,大约 5 个月恢复正常。如大量骨形成,AKP 水平可长期增高,反之,少量骨形成时 AKP 可能一直正常^[11]。一般认为,AKP 对判断 HO 成熟与否无明显作用,AKP 正常不表明骨成熟,但 AKP 在诊断 HO 时仍有作用,尤其是磷和 AKP 水平都持续增高时^[15]。

骨胶原降解可引起半乳糖胺基赖氨酸排泄量增加,因此有 HO 的 SCI 患者尿中半乳糖胺基赖氨酸排泄量增加,异位骨稳定时恢复正常。但几乎所有 SCI 患者尿中羟脯氨酸浓度都增加,对诊断 HO 作用不大,也无法判断 HO 成熟与否^[15]。

研究显示,SCI 患者血清肌酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)水平越高,HO 发生率越高,CPK 正常者无 HO 发生,提示 CPK 可作为早期诊断和判定 HO 严重程度的指标^[16]。

5 HO 的影像学检查

5.1 骨扫描 早期异位骨主要由类骨质形成,放射性核素摄取增加,通过^{99m}Tc 3 期骨扫描很容易检测。3 期骨扫描分别是:

①第 1 期(动态血流期):静脉注射放射性核素后即刻检测血流增加区域,反映局部血流灌注情况,是炎症反应的早期指标;②第 2 期(静态血池期):注射后几分钟判断血池增加的区域,反映软组织内的血运;③第 3 期(静态骨期):在注射后几小时观察放射性核素骨摄取程度,反映骨骼的代谢活性。SCI 后 2.5 周,骨扫描的血流和血池期阳性就能够判定 HO,1~4 周后静态骨期阳性^[17]。HO 时成骨细胞活性增加,放射性核素摄取增加;HO 成熟时,骨扫描恢复正常,因此骨扫描仪是监测 HO 成熟与否最灵敏的设备,骨扫描结果是判定 HO 的“金标准”,但特异性低,需与其他炎症、创伤或骨骼病鉴别。

5.2 超声检查 HO 早期,超声检查可出现局限、长条形的非特异性低密度回声区,周围的肌纤维和软组织可能出现受压迫征象;此后出现岛状回声增强灶和不均匀回声,以后岛状回声增强灶迅速融合,回声进一步增强,当出现皮质骨时超声束完全反射^[18]。

5.3 X 线检查 常在 HO 症状出现后平均 1~10 周有阳性影像。早期表现为水肿引起的关节周围软组织密度增高及由于钙沉积而引起的絮状阴影,以后逐渐出现密度增高的骨皮质和骨小梁。骨扫描阳性后大约 2~6 周,在普通 X 线上能发现 HO^[17,19]。连续 X 线检查时如影像有变化,说明 HO 仍有活动而未成熟,检查仍有价值,但由于不成熟骨和成熟骨重叠,判定 HO 是否成熟有一定难度。

5.4 CT 和 MRI CT 能更清楚地区别 HO 和软组织,有助于制定手术计划时避开不成熟区域。MRI 对 HO 的早期诊断没有作用,但随着骨化成熟,T₂ 信号减弱,T₁ 加权像皮质骨信号增加,增强扫描时信号减弱^[20]。

5.5 血管造影 血管造影可发现动静脉分流。在 HO 早期,静脉回流和局部血供增加,但静脉回流的出现和消失不是反映成熟程度的有效指标。

6 HO 的诊断

可根据临床表现、实验室检查和影像检查诊断 HO,但早期症状必须与关节炎、血栓性静脉炎、DVT、蜂窝组织炎、软组织血肿、疼痛综合征和软组织肿瘤鉴别。在骨生成活跃时,血清 AKP 明显升高,可鉴别早期 HO 与其他炎性病变。超声波检查可用于临床可疑 HO 的早期诊断和鉴别诊断^[12,18]。静脉造影可发现静脉血栓形成、异位骨压迫血管结构,可用于 HO 和 DVT 的鉴别诊断。关节液分析可用于 HO 和关节炎的鉴别,HO 患者的关节液白细胞计数低,蛋白水平高,黏度低,无结晶。

7 HO 的治疗

7.1 依替膦酸二钠(disodium etidronate, EHDP) 与焦磷酸盐相似,结构稳定,能与羟基磷灰石牢固结合,阻止未结晶的钙磷转化成羟基磷灰石晶体,但不抑制骨基质的形成;可减少骨形成细胞的数量和改变细胞结构;通过影响 IL-1 生成起抗炎作用;剂量为 20 mg/kg/d,共 6 个月;停药后,已形成的骨基质可继续矿化,形成“反跳性骨化”^[1,19]。

7.2 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) Banovac 等用消炎痛 75 mg/d 治疗 3 周,通过骨扫描发现治疗组 HO 发生率比对照组明显降低,水肿、红斑和发热等症状减轻^[21]。NSAID 可抑制 PG 和相关物质的释放,抑制炎症过程并抑制间充质细胞增殖和分化成成骨细胞,减少软组织的骨化,从而预防异位骨形成。

7.3 小范围浅层放射治疗 Sautter-Bill 等用每节 2~2.5 Gy,总共 10 Gy 的小范围照射治疗 22 例 SCI 患者,随访 44 个月,无 1 例发生 HO,髋关节活动度和坐姿正常^[22],可能是由于放射治疗可阻断多功能间充质细胞分化成成骨细胞。但其确切机制不清。

NSAID 和放射治疗不影响已经形成的异位骨,只在早期有效^[21,22]。

7.4 其他药物 Buschbacher 等报道了 227 例 SCI 患者,其中 33 例用小剂量法华令预防,随访 10 年无 1 例发生 HO,其余患者中 HO 发生率为 15%^[23]。他们认为,法华令可抑制维生素 K 依赖钙结合蛋白的合成和骨钙素羧化,从而抑制骨基质形成。

动物实验显示,强地松龙能减轻炎症反应和纤维化,从而减少 HO 形成。Banovac 等认为,罗非考昔可明显降低 SCI 后 HO 发生率^[24]。

7.5 手术切除 手术切除的目的是改善关节活动度,以满足坐姿或站姿的需要,减轻痉挛和预防压疮^[14]。手术切除后复查 X 线复发率为 82%~100%。以往认为,发生 HO 后 1~1.5 年,第 1~2 期骨扫描正常,骨化灶成熟后再手术切除可减少复发。但有人认为,术前骨化灶成熟程度与术后复发无关。Freebourn 等报道,在 SCI 后 7~11 个月内切除异位骨,可有效预防关节伸直、肌肉挛缩和严重废用性骨质疏松,而且可减少术中骨折发生和术后复发^[25]。

总之,SCI 患者合并应用 EHDP、NSAID、放射治疗可减少术后复发^[14,25]。

8 HO 的预防

早期诊断和去除危险因素可能是惟一的预防 HO 的方法。适当的护理可降低泌尿系感染、压疮和 DVT 的发生率,也降低了发生 HO 的危险。虽然被动物理治疗可改善关节活动度和防止关节僵直,但动作宜轻柔,避免损伤关节周围组织。此外,保持关节囊柔软,防止肌肉挛缩,也有预防 HO 的作用。康复期使用抗凝剂预防 DVT 时有可能出现软组织水肿而继发 HO。

其他特异性预防措施包括应用二磷酸盐、NSAID 和局部放射治疗。

[参考文献]

- [1] Van Kuijk AA, Geurts ACH, Van Kuppevelt HJM. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury[J]. Spinal Cord, 2002, 40:313—326.
- [2] Bravov Payno P, Esclarin A, Arzoz T, et al. Incidence and risk factors in the appearance of heterotopic ossification in spinal cord injury[J]. Paraplegia, 1992, 30:740—745.
- [3] Kurer MHJ, Kohker MA, Dandona P. Human osteoblast stimulation by sera from paraplegic patients with heterotopic ossification[J]. Paraplegia, 1992, 30:165—168.
- [4] Renfree KJ, Banovac K, Hornicek FJ, et al. Evaluation of serum osteoblast mitogenic activity in spinal cord and head injury patients with acute heterotopic ossification[J]. Spine, 1994, 19:740—746.
- [5] Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors[J]. Clin Orthop, 1991, 263:30—48.
- [6] Lotta S, Scelsi L, Scelsi R. Microvascular changes in the lower extremities of paraplegics with heterotopic ossification[J]. Spinal Cord, 2001, 39:595—598.
- [7] Schurch B, Capaul M, Vallotton MB, et al. Prostaglandin E₂ measurements: their value in the early diagnosis of heterotopic ossification in spinal cord injury patients[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1997, 78:687—691.
- [8] Pietschmann P, Pils P, Woloszczuk W, et al. Increased serum osteocalcin levels in patients with paraplegia[J]. Paraplegia, 1992, 30:204—209.
- [9] Riklin C, Baumberger M, Wick L, et al. Deep vein thrombosis and heterotopic ossification in spinal cord injury: a 3 year experience at the Swiss Paraplegic Centre Nottwil[J]. Spinal Cord, 2003, 41:192—198.
- [10] Colachis SC 3rd, Clinchot DM, Venesy D. Neurovascular complications of heterotopic ossification following spinal cord injury[J]. Paraplegia, 1993, 31:51—57.
- [11] Perkash A, Sullivan G, Toth L, et al. Persistent hypercoagulation associated with heterotopic ossification in patients with spinal cord injury long after injury has occurred[J]. Paraplegia, 1993, 31:653—659.
- [12] Snoecx M, De Muynck M, Van Laere M. Association between muscle trauma and heterotopic ossification in spinal cord injured patients: reflections on their causal relationship and the diagnostic value of ultrasonography[J]. Paraplegia, 1995, 33:464—468.
- [13] Daud O, Sett P, Burr RG, et al. The relationship of heterotopic ossification to passive movements in paraplegic patients[J]. Disabil Rehabil, 1993, 15:114—118.
- [14] Meiners T, Abel R, Bohm V, et al. Resection of heterotopic ossification of the hip in spinal cord injured patients[J]. Spinal Cord, 1997, 35:443—445.
- [15] Chantaine A, Nusgens B, Lapiere CM. Biochemical analysis of heterotopic ossification in spinal cord injury patients[J]. Paraplegia, 1995, 33:398—401.
- [16] Sherman AL, Williams J, Patrick L, et al. The value of serum creatine kinase in early diagnosis of heterotopic ossification[J]. J Spinal Cord Med, 2003, 26:227—230.
- [17] Banovac K, Gonzalez F. Evaluation and management of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury[J]. Spinal Cord, 1997, 35:158—162.
- [18] Cassar-Pullicino VN, McClelland M, Badwan DA, et al. Sonographic diagnosis of heterotopic bone formation in spinal injury patients[J]. Paraplegia, 1993, 31:40—50.
- [19] Banovac K, Gonzalez F, Wade N, et al. Intravenous disodium etidronate therapy in spinal cord injury patients with heterotopic ossification[J]. Paraplegia, 1993, 31:660—666.
- [20] Ledermann HP, Schweitzer ME, Morrison WB. Pelvic heterotopic ossification: MR imaging characteristics[J]. Radiology, 2002, 222:189—195.
- [21] Banovac K, Williams JM, Patrick L, et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin[J]. Spinal Cord, 2001, 39:370—374.
- [22] Sautter-Bühl ML, Hultenschmidt B, Liebermeister E, et al. Fractionated and single-dose radiotherapy for heterotopic bone formation in patients with spinal cord injury. A phase I / II study[J]. Strahlenther Onkol, 2001, 177:200—205.
- [23] Buschbacher R, McKinley W, Buschbacher L, et al. Warfarin in prevention of heterotopic ossification[J]. Am J Phys Med Rehabil, 1992, 71:86—91.
- [24] Banovac K, Williams JM, Patrick LD, et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with COX-2 selective inhibitor (rofecoxib)[J]. Spinal Cord, 2004, 42:707—710.
- [25] Freebourn TM, Barber DB, Able AC. The treatment of immature heterotopic ossification in spinal cord injury with the combination surgery, radiation therapy and NSAID[J]. Spinal Cord, 1999, 37:50—53.