

# 脊髓损伤后神经源性异位骨化

杜良杰 综述 李建军 审校

[关键词] 神经源性异位骨化; 脊髓损伤; 综述

中图分类号: R651.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2005)03-0196-02

[本文著录格式] 杜良杰, 李建军. 脊髓损伤后神经源性异位骨化[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(3): 196-197.

神经源性异位骨化(neurogenic heterotopic ossification, NHO)是在神经损伤患者的关节周围软组织中有多余骨的形成,是脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)患者的常见并发症。本文对其病理生理、诊断与鉴别诊断、治疗及预防加以综述。

## 1 病理生理

1.1 病理改变 在 SCI 后,关节周围局域性水肿,炎性细胞浸润,受累软组织内血流增加,成纤维组织增生;成骨细胞产生胶原并聚合形成胶原,分泌碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AP);AP 分解焦磷酸,使非定型磷酸钙沉积,并逐渐发生羟基磷灰石结晶的扩大。成熟的 NHO 在组织学及放射学上都类似正常骨,但造血细胞含量较少。NHO 发生于结缔组织之中,可与骨邻近,但与骨膜无关,一般不涉及关节腔及关节囊,但也有极少数累及关节腔及关节囊的报道<sup>[1]</sup>。本病的详细病理改变尚不明确。

1.2 诱发因素 参与诱导本病的病理生理因素十分复杂,目前认为,可能与体液因素、神经免疫因素及局部因素有关;还有学者认为,本病可能同基因、损伤水平及程度、压疮、尿路感染、痉挛等多种危险因素有关。

1.2.1 体液因素 Kurer 等人发现,成骨细胞刺激因子活性及有丝分裂活动的明显增加对于骨的诱导过程可能起间接作用<sup>[2]</sup>。体外异位骨化诱导实验发现了骨形态发生蛋白(BMP)。故急性 SCI 患者很可能发生骨吸收及胶原降解,从而释放出骨诱导因子促进 NHO 形成<sup>[3]</sup>。

1.2.2 神经-免疫因素 自主神经失调、感觉过敏以及低蛋白血症都会增加骨样组织的病理性钙化。Dejerme 首先提出,脊髓中间外侧柱的损伤会使患者在运动功能障碍中更易于发生 NHO<sup>[4]</sup>。由于自主神经系统平衡失调,在 NHO 初期会发生局部微血管增多、静脉血栓形成、有关组织内动脉分流、软组织血液灌流及氧含量适应性发生改变,并促进 NHO 的形成<sup>[5]</sup>。

1.2.3 局部因素 静脉血栓、淤血、感染、褥疮及(微)创伤皆可导致组织水肿、缺氧,通过炎症反应释放体液因子,促使异位骨化形成。另外, NHO 的发生与多种危险因素相关。首先,易于发生 NHO 的患者人类白细胞抗原(HLA)类型有其基因特性<sup>[6]</sup>;一些作者提出,HLA-B18、HLA-B27 与 NHO 相关,但未被他人所证实。其次,SCI 的损伤程度及损伤水平皆与 NHO 有关:颈胸段完全性脊髓损伤较常发生 NHO;而腰骶段、脊髓圆锥或马尾神经损伤,保留或恢复下床活动功能的患者则很少发生 NHO。压疮使局域性软组织损伤、水肿,使易于发生异位骨化。尿路感染产生抗原使参与免疫反应,诱发 NHO 形成<sup>[7]</sup>。Perkash 等强调, NHO 可继发血液高凝状态, NHO 的活动性与血液凝固参数显著相关,表明 NHO 会改变血液凝固性并使易于发生深静脉血栓(DVT)<sup>[8]</sup>。痉挛使异位骨化易于发生,异位骨化块的发展也可加重痉挛。NHO 常发生于痉挛患者,却很少见于弛缓性瘫痪患者。粗暴的被动活动、过度的压迫等机械

性应力可导致局部软组织创伤,通过间接的炎症反应或直接释放成骨细胞刺激因子诱导骨化。Daud 等发现,强力被动活动已经制动一段时间的瘫痪下肢易于发生软组织的剪切、撕裂,并增加发生 NHO 的危险性<sup>[9-10]</sup>。

总之,凡是能够引起关节周围软组织损伤、出血、充血、水肿、机化的体内因素皆可诱发或加重 NHO 的发生及发展。

## 2 诊断及鉴别诊断

一般在出现明显临床征象之前 NHO 已经开始形成。可于 X 线检查时偶然发现而无症状;也可在出现临床症状后几经周折方能确定诊断,错过了早期治疗机会。因此对本病的早期诊断至关重要。但是目前在临床上早期诊断本病较为困难。当临床表现怀疑本病时可以根据骨扫描进行早期诊断;应用放射学检查、化验室检查、超声波检查等进行鉴别诊断。

2.1 临床表现 本病主要累及 SCI 水平以下的外周大关节,尤以髋关节多见,部分患者可累及双侧关节。多沿髂前上棘至小转子连线分布;而后方及内下方少见;有 1/3 的 NHO 位于股骨远端或膝关节周围。儿童的 NHO 发病率较低,临床症状也较轻,其髋关节的内下方、前方及内收肌附近多发<sup>[11]</sup>。NHO 可发生在 SCI 后 1~6 个月甚至数年,以伤后 2 个月最多见。其最常见的临床表现为关节周围肿胀及关节活动度减小,甚至关节僵直;感觉功能残存者,可发生受累部位的疼痛<sup>[12]</sup>;可有低热、关节周围红斑、皮温增高;由于疼痛及髋关节活动度减小,坐位不当,患者会发生压疮、转移及日常生活障碍加重。NHO 可以压迫周围神经、血管结构并发生相应的临床症状。

2.2 放射学征象 NHO 的最早放射学征象是在关节周围软组织内出现絮状密度增高影且逐渐增大,有皮质骨及网状骨形成。患者可有骨质疏松,但骨的形状及关节面保持不变。可以连续拍片观察 NHO 的活动性。由于放射学征象往往出现较晚,成熟骨组织对不成熟骨组织的干扰, X 线平片不能用于本病的早期诊断,对于判断 NHO 的成熟、复发或活化也无重大意义。

2.3 三相骨扫描 在 NHO 早期可应用三相 ppm 骨扫描进行检查。应用动态血流相及静态血池可以检测早至 2.5 周的 NHO;发生 NHO 1~4 周后有静态骨相的阳性表现;当 NHO 成熟时,骨扫描也回归正常。同放射线平片相比,骨扫描对早期 NHO 较敏感,但平片更有特异性。当临床体征已经出现,高度怀疑 NHO 时,应用骨扫描可以做出合理的特异性诊断。在检测 NHO 成熟程度方面,三相骨扫描似乎是目前最为敏感的工具及金标准。然而,有关骨成熟率的标准问题仍有争议。

2.4 化验室检查 本病早期须与关节炎、血栓性静脉炎、DVT、蜂窝组织炎、软组织出血、复杂局部疼痛综合征(CRPS)及软组织肿瘤相鉴别<sup>[13]</sup>。同类风湿性关节炎相比, NHO 患者关节液内白细胞计数低、蛋白含量高、粘滞性低,且不含结晶体。在成骨活动中 AP 可明显增高,对鉴别急性期 NHO 与其他炎症反应有意义。AP 水平增高可反映骨化活性,一般在 NHO 临床第一体证明显出现之前 7 周 AP 水平开始升高;出现 1 周后超过正常水平;出现 3 周后达到峰值;此后逐渐降低;5 个月时回到正常水平。持续的无机磷酸盐及 AP 水平升高可高度怀疑活动

作者单位:1. 100068 北京市,首都医科大学康复医学院;2. 100068 北京市,北京博爱医院脊柱外科。作者简介:杜良杰(1964-),男,河南夏邑县人,硕士,博士研究生,副主任医师,主要研究方向:脊柱外科。

性异位骨化,故 AP 水平在诊断 NHO 方面具有一定意义<sup>[14]</sup>。尿羟脯氨酸浓度同发生 NHO 患者的 AP 浓度平行,其排泄峰值同反映胶原降解的一种特殊的多肽片段相关<sup>[14]</sup>。但它无法同褥疮及 SCI 的一般性影响相鉴别,故不具有特异性,也一直未被采用。总之,血清 AP 水平升高对于本病的鉴别诊断有重要意义。

**2.5 超声波检查** NHO 的超声波表现取决于损伤时间、骨合成率以及矿化程度。首先可见局灶性的、低回声的团块。周围组织可有受压表现,但界限清晰、光滑、无浸润征象。其次可见其向心性成熟推进的表现。在中间带中有稠密回声的岛状病灶;之后,稠密回声灶很快融合。由于矿化增加,NHO 成熟时,中间带的图像更加清楚。在第一临床体征出现 4~6 周之后,NHO 便如同皮质骨。连续的超声波检查可以将其与肌肉撕裂、软组织血肿、脓肿、血栓及软组织肿瘤相鉴别。连续的超声波检查可用于临床疑似 NHO 的早期识别并将 NHO 同 DVT、进行性压疮、感染或肿瘤进行鉴别。

**2.6 血管造影术** 可用以观察 SCI 后,尤其是伴有 NHO 患者的血管改变,但对于 NHO 的诊断或检测方面没有价值。大的异位化骨块可压迫血管结构并使之扭曲失真,使静脉造影图像类似于静脉血栓,故应用静脉造影术鉴别 NHO 及 DVT 可能会误诊。

### 3 治疗

目前尚无良好的治疗 NHO 的方法。虽然有人进行了药物、放疗等保守治疗以及为了改善关节活动度而进行的手术治疗,但疗效都不太理想。

**3.1 药物治疗** 用于治疗 NHO 的药物有羟乙二磷酸二钠(Di-sodium etidronate, EHDP)、非甾体类抗炎药物(NSAID)、华法林等。EHDP 可以与羟基磷灰石结合以阻止无定形磷酸钙向羟基磷灰石结晶的转化;可以减少形成骨的细胞数目并且改变其细胞形态;还可以通过影响白细胞介素-1 的产生而具有抗炎作用。但是它并不能抑制骨基质的形成,在停止治疗后,已经形成的骨基质会进行无抑制的矿化,形成异位化骨,称为反弹性骨化,严重影响疗效,故目前已较少应用。

NSAID 可以抑制炎症过程并抑制间质细胞增生。通过抑制前列腺素及相关物质的释放,减少对于骨再塑形过程中的合成与吸收期的刺激。另外,NSAID 可抑制间充质细胞向成骨细胞的分化,并减轻实验条件下软组织内的异位骨化。Banovar 等给予引哚美辛 75 mg/d 治疗 3 周后发现,引哚美辛可以有效抑制 SCI 后异位骨化的发生及其炎症表现<sup>[15]</sup>。

华法林可抑制维生素 K 依赖式钙结合蛋白的合成,对于 NHO 有抑制作用。波尼松龙可以降低兔在长期制动后手法操作所引起的炎性改变及纤维化,因此可以降低异位骨化形成。但是还未应用于临床。

**3.2 放射治疗** 放疗可以阻断多功能间充质细胞向成骨细胞的分化过程。Sautter Bihl 等证明,放疗可以应用于 NHO 的初始治疗以及于 NHO 术后防止其复发<sup>[16]</sup>。但是其并发症较多,严重限制了临床应用。其并发症包括伤口或骨的迟缓愈合、骨坏死以及放射性肉瘤<sup>[17]</sup>。

**3.3 手术切除** 手术切除 NHO 可改善关节活动度,改善姿势、减轻痉挛及防止压疮。但其并发症重,疗效欠佳且易于复发。其并发症有浅深部感染、严重的术中或术后出血及骨折。与术后复发有关的因素有 NHO 的成熟程度及其术前涉及范围,后者更为重要;而与 SCI 后或患 NHO 后的时间无关<sup>[18]</sup>。有些专家建议,在 NHO 诊断后 12~18 个月切除。但尚无充分的研究支持此建议或者给出手术的最佳时机。有人推荐应用 EHDP、NSAID、放疗或联合治疗来减小 SCI 患者 NHO 的术后复发,但没有对照研究证实<sup>[18-19]</sup>。

### 4 预防

由于 NHO 的病理生理机制不清,治疗效果欠佳,故针对本病,目前重在预防。目前,其预防仅限于早期识别并处理其危险因素。合理的护理及治疗可减少尿路感染、褥疮、DVT 的发生率,从而降低 NHO 的发生率。早期、有规律、轻柔、谨慎的关节被动活动可以维持关节囊的柔韧性,防止肌肉挛缩及软组织损伤,从而防止 NHO。应重视瘫痪区的高血管分布状态,防止抗凝药物诱发出血而继发 NHO。应用二磷酸盐、NSAID、放疗等已经在某种程度上成功预防了全髋置换术后异位骨化,但是在 SCI 患者尚无对照研究<sup>[20]</sup>。

### [参考文献]

- [1] 何炎柱,郑学峰. 脊髓损伤患者异位骨化的诊断与康复干预[J]. 现代康复, 2001, 5(9): 74-74.
- [2] Kurer MHJ, Kohler MA, Dandona P. Human osteoblast stimulation by sera from paraplegic patients with heterotopic ossification[J]. Paraplegia, 1992, 30: 165-168.
- [3] Smith R, Triffitt T. Bones in muscles: the problem of soft tissue ossification[J]. Q J Med, 1986, 61: 985-990.
- [4] Dejerine A, Ceillier MA. Para-osteoarthritis des paraplegiques par lesion medullaire: Etude clinique et radiographique[J]. Ann Med, 1918, 5: 497-535.
- [5] Lotta S, Scelsi L, Scelsi R. Microvascular changes in the lower extremities of paraplegics with heterotopic ossification[J]. Spinal Cord, 2001, 39: 595-598.
- [6] Nicholas JJ. Ectopic bone formation in patients with spinal cord injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1973, 54: 354-359.
- [7] Rush PJ. The rheumatic manifestations of traumatic spinal cord injury[J]. Semin Arthritis Rheum, 1989, 19: 777-789.
- [8] 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.
- [9] Daud O, Sett P, Burr RG, et al. The relationship of heterotopic ossification to passive movements in paraplegic patients[J]. Disab Rehabil, 1993, 15: 114-118.
- [10] Snoecx M, De Muynck M, Van Lan Laere M. Association between muscle trauma and heterotopic ossification in spinal cord injured patients. Reflections on causal relationships and diagnostic value of ultrasonography[J]. Paraplegia, 1995, 33: 464-468.
- [11] Kluger G, Kochs A, Holthausen H. Heterotopic ossification in childhood and adolescence [J]. J Child Neural, 2000, 15: 406-413.
- [12] Blankenship LD, Strommen JA. 27-year-old man with a swollen leg [J]. Mayo Clin Proc, 2000, 75: 977-980.
- [13] Lefkoe TP, Cardenas DD. Reflex sympathetic dystrophy of the lower extremity in tetraplegia: case report[J]. Spinal Cord, 1996, 4: 239-242.
- [14] Chantaine A, Nussgens B, Lapierre CM. Biochemical analysis of heterotopic ossification in spinal cord injury patients[J]. Paraplegia, 1995, 33: 398-401.
- [15] Banovac K, Williams JM, Patrick LD, et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal injury with indomethacin[J]. Spinal Cord, 2001, 39: 370-374.
- [16] Sautter Bihl 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.
- [17] Van Kuijk AA, Van Kuppevelt HJM, Van der Schaaf DB. Osteonecrosis after treatment for heterotopic ossification in spinal cord injury with the combination of surgery, irradiation, and an NSAID [J]. Spinal Cord, 2000, 38: 319-324.
- [18] 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, 31: 513-515.
- [19] Ellerin BE, David Helfet, Suhrid Parikh, et al. Current therapy in the management of heterotopic ossification of the elbow: a review with case studies [J]. Am J Phys Med Rehabil, 1999, 78: 259-271.
- [20] Nilsson OS. Heterotopic ossification[J]. Acta Orthop Scand, 1998, 69: 103-106.

(收稿日期: 2004-10-13)