

脊髓损伤后异位骨化的病因学研究

任宪锋^{1,2} 综述, 关骅^{1,2} 审校

[关键词] 脊髓损伤; 神经源性异位骨化; 异位骨化; 综述

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2006)04-0311-03

[本文著录格式] 任宪锋, 关骅. 脊髓损伤后异位骨化的病因学研究[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(4): 311-313.

临床上, 异位骨化主要有 3 种形式: ①神经源性异位骨化 (neurogenic heterotopic ossification, NHO), 继发于严重神经疾患, 如脑外伤、脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI)、中枢神经系统感染等; ②创伤后异位骨化, 包括骨折、脱位、人工关节置换术后等; ③原发性异位骨化, 如进行性骨化性肌炎 (myositis ossificans progressiva, MOP) 或进行性纤维不良性骨化 (fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP)。NHO 是 SCI 后的常见并发症之一, 表现为正常情况下没有骨组织的软组织内形成新骨。由于研究方法及所采用的诊断标准不同, NHO 的发生率为 10%~53% 不等。NHO 的临床表现轻重不一, 多数患者症状较轻, 仅在影像学检查时有异常表现。约有 20%~30% 的患者表现为关节活动度降低, 约 3%~8% 的患者表现为关节强直, 运动障碍。NHO 发生于 SCI 平面以下, 最常见于髋关节 (70%~97%), 其余依次是膝、肘、肩、手及脊柱。SCI 患者软组织术后偶可发生 NHO。NHO 可于 SCI 后数年发生, 常见于损伤后 1~6 个月 (2 个月最多见)。儿童则多发生于 SCI 后 14 个月左右。临床上 NHO 最早可在 SCI 后 18 d 发生。

NHO 发生于结缔组织, 可与正常骨邻近, 但不累及骨膜。由于异位骨化离关节有一定距离, 关节囊及关节间隙常不被累及, 但何炎柱等报道 42 例髋关节异位骨化中有 8 例累及关节腔及关节囊^[1]。组织学上, 异位骨化的形成与骨痂形成并无区别, 早期表现为大量纤维母细胞增殖, 成熟后与周围软组织分界清楚, 呈典型的分层现象, 内层包含大量未分化的间充质细胞, 中层有大量骨样组织及丰富的成骨细胞, 外层有大量矿物质沉积, 形成外壳, 最后形成致密板层骨。整个异位骨化从发生到成熟在 6~18 个月内完成。成熟的异位骨与正常骨在组织学结构和影像学上很相似, 同样含有哈佛氏管系统、滋养血管及骨髓^[2], 只是造血细胞含量相对较少。Sawyer 等通过组织学分析, 发现异位骨的代谢活性较高, 并且含有较高的转化生长因子 (transforming growth factor- β , TGF- β)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 水平, 认为是刺激异位骨形成的原因之一^[3]。

对 NHO 的发病机制, 目前仍然缺乏足够的认识。Chalmers 等提出异位骨化形成必须具备的 3 个条件: 成骨前体细胞、成骨诱导因子、合适的组织环境^[4]。目前认为, 异位骨化的形成是全身和局部因素共同作用的结果。

作者单位: 1. 首都医科大学康复医学院, 北京市 100068; 2. 北京博爱医院脊柱脊髓外科, 北京市 100068。作者简介: 任宪锋 (1975-), 男, 山东青岛人, 博士研究生, 主要研究方向: 脊柱脊髓外科基础与临床。通讯作者: 关骅。

1 体液因素

20 世纪初即有人注意到, 中枢神经系统损伤患者的骨折较正常人愈合快, 由此推测中枢神经系统损伤患者的血清中可能存在某种能够刺激成骨的因子。Bidner 等报道, 脑外伤患者的血清能促进大鼠成骨细胞有丝分裂和生长, 并有剂量依赖性^[5]。Wildburger 等检测合并脑外伤的骨折患者血清中的 bFGF 含量, 并与只有骨折或只有脑外伤的患者进行对比, 发现合并脑外伤的骨折患者血清 bFGF 含量明显高于另外两组患者^[6]。其他成骨刺激因子, 如白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、催乳素 (prolactin)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor) 等在异位骨化的形成中也起一定作用。Kurer 等用 SCI 后 4~7 个月患者的血清与人成骨细胞共同培养, 并与健康人血清相对照, 结果发现, 仅 SCI 患者血清中成骨细胞分泌的碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 增加, 且发生异位骨化者血清培养液中 ALP 的浓度又高于未发生异位骨化者^[7]。Renfree 等分别用脑外伤和 SCI 患者的血清与大鼠成骨细胞共同培养, 结果发现两组患者的血清都能促进成骨细胞有丝分裂, 但发生 NHO 者与其他患者及健康对照组相比无显著性差异^[8], 由此推测体液因素在诱导成骨过程中起间接作用。

尽管体液因子在异位骨化的形成中起一定作用, 但是这些体液因子的来源及生物学特性尚不清楚。目前认为, 这些体液因子能促进某种成骨诱导因子释放, 从而引起异位骨化, 但这种作用有待证实。有研究者认为, SCI 后骨代谢及血清激素水平改变导致骨吸收增加及胶原分解^[9]。胶原分解过程中成骨细胞刺激因子的释放 (如骨形态发生蛋白等) 促使间充质细胞转化为成骨细胞并分泌骨软骨基质; 而骨质疏松引起钙磷失衡, 血中 Ca^{2+} 浓度增加, 加速骨基质钙化, 形成与正常骨基本一样的异位骨。

2 神经免疫因素

现在人们认识到, 中枢神经系统损伤患者的骨折愈合加快实质上是一种异位骨化^[10]。中枢神经损伤后, 神经系统中的神经肽、神经生长因子及早期反应基因 c-fos 参与调节骨折愈合与异位骨化。脊髓中间外侧柱是交感神经节前神经元胞体所在部位。Dejerine 等首先报道, 脊髓中间外侧柱损伤的患者较易发生异位骨化^[11]。Kim 等报道一组腰段 SCI 病例无 1 例发生异位骨化, 进一步佐证了这一观点^[12]。中间外侧柱损伤后, 植物神经调节失去平衡, 导致代谢失常及局部血管改变, 血流异常。通过对 SCI 后异位骨化区周围软组织和局部皮肤的活检发现, 局部微血管、毛细血管基底膜和血管内皮细胞都有不同程度的改变^[13]。病理观察表明, NHO 初期表现为局部软组织肿胀, 血管增多, 血流瘀滞。NHO 过程为, 首先, 受累软组织

周围细胞浸润,纤维组织增生,继之,类骨样组织形成,骨基质沉积形成新骨。最早形成的类骨样组织位于增生的纤维组织周围,同时成骨细胞产生原胶原,后者聚合形成胶原,分泌 ALP。ALP 分解抑制钙盐沉积的焦磷酸(pyrophosphate),加速钙盐沉积,促进异位骨化。Lotta 等认为,局部组织的血液灌流及血氧,尤其是静脉血氧分压的改变可以导致局部代谢改变,在 NHO 的形成中起重要作用^[14]。然而这种改变是 NHO 的诱因还是其结果,以及神经功能紊乱能否改变成骨细胞与破骨细胞之间的平衡尚不得而知。但是,各种原因造成的局部软组织改变无疑构成了适合 NHO 形成的组织学环境^[14]。

3 局部危险因素

NHO 的发生与多种局部危险因素如静脉血栓、感染、压疮、痉挛、创伤等有关,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、发展^[15]。这些因素造成局部软组织损伤,形成适合 NHO 的组织学环境或通过炎症反应释放某种体液因子促进 NHO。

总的来说,NHO 与种族及性别无关,儿童的发病率低于成人,症状也较轻,并且在儿童及青年患者中常能发现 NHO 自发性缩小^[16]。有人发现,NHO 与人类白细胞抗原(human lymphocyte antigen,HLA)之间存在某种相关性,脑外伤及 SCI 后发生 NHO 者 HLA-B₈ 和 HLA-B₂₇ 抗原阳性率明显升高,但 Garland 等的研究却未能证实 NHO 的发生与 HLA-A、B、C 抗原之间有任何联系^[17]。

目前认为,NHO 的发生与 SCI 的严重程度有关,而且与主动运动功能的丧失亦有密切关系,SCI 患者进行被动关节活动练习可预防 NHO^[18]。NHO 者脊髓功能分级多为 Fankel A 级和 B 级,仅有感觉功能丧失者未发现 NHO 发生。SCI 后发生痉挛者 NHO 的发生率明显高于未发生痉挛者。但有学者对此表示怀疑。Catz 等未发现 NHO 与运动功能的丧失之间有相关性^[19]。Blankenship 等发现,SCI 后肢体痉挛程度可随 NHO 的进展而增加^[20],因此不能认为痉挛是 SCI 后 NHO 的重要因素。

深静脉血栓形成(deep vein thrombosis,DVT)是 SCI 的常见并发症。SCI 急性期患者由于卧床制动,血液处于高凝状态,较易发生 DVT。Colachis 等报道,SCI 后发生 DVT 者易发生 NHO,约 5.3% 的 SCI 患者同时发生 DVT 和 NHO^[21]。但由于作者是对入院的 SCI 患者常规进行监测以预防 DVT,而对 NHO 则缺少监测,因此实际上两者的并发率可能要高一些。有趣的是,临床上并未观察到应用抗凝药物可以有效预防异位骨化^[22]。Perkash 等则强调,异位骨化与血液流变学参数有一定相关性,由于异位骨化的形成,局部血管受压,血管内皮细胞受刺激,进一步加重血液的高凝状态^[23]。因此,DVT 与异位骨化的关系尚不确定。

与形成异位骨化有关的感染主要有泌尿系感染、呼吸道感染和压疮。Bravo Payno 等统计一组病例后认为,SCI 患者发生压疮者的异位骨化发生率明显高于无压疮者^[24]。Rush 等认为,泌尿系统感染可以产生抗原,参与免疫反应,诱发异位骨化。但有人认为,可能是 SCI 早期的骨代谢改变、胶原分解、骨矿含量丢失、离子平衡失调等,导致泌尿系感染机率增大并发生骨质疏松和异位骨化。截瘫患者的压疮、泌尿系感染既可在 NHO 之前发生,也可出现于异位骨化之后,因而不一定是引起

NHO 的原因。

至于创伤在 NHO 中的作用,主要是由于 SCI 患者主动运动功能丧失,肌肉、韧带、关节囊及筋膜处于“收缩”状态,肢体被动功能训练造成机械性应力增加,局部软组织损伤^[25]。早在 1969 年,Silver 就提出肢体被动功能训练在异位骨化的形成中起重要作用^[26]。Daud 等的研究也显示,异位骨化更易发生在 SCI 后 1 周或更晚才开始功能训练的患者。这一结论已被动物实验所证实。Izumi 等的实验采用伸直位固定兔膝关节并强迫活动,可以诱导异位骨化,且大都位于股中间肌中,单纯固定或单纯强迫活动均不能诱导异位骨化形成。他们分析原因认为,股中间肌在股四头肌中最短,过伸位固定时肌肉处于极度松弛状态,强迫屈伸膝关节可导致股中间肌张力显著增加,引起肌肉水肿、出血及坏死,可能间接通过炎症反应或直接释放成骨诱导因子使未分化的间充质细胞转化为成纤维细胞,成软骨细胞及成骨细胞,形成异位骨化。前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)是一种主要的炎症介质,鼠皮下注射 PGE₂ 可以诱导异位骨化。Bartlett 等发现,在伸直位固定兔膝关节并强迫活动诱导异位骨化过程中,内源性前列腺素有不同程度的升高,应用前列腺素受体或其第二信使拮抗剂可有效抑制异位骨化的发生^[27]。Estrores 等统计 1 组 37 例异位骨化患者,发现 C-反应蛋白在异位骨化早期明显升高,后期保持在正常水平,说明炎症反应在异位骨化的形成中起重要作用^[28]。异位骨化的形成离不开相关成骨细胞的存在。Aho 等发现,膝关节固定后 1~2 周,股骨骨髓处成骨细胞活性增高,推测成骨细胞可能来源于骨髓^[29]。损伤的肌肉及骨髓的协同作用也许是创伤诱导异位骨化的关键。在肌肉与股骨间植入塑料,结果无异位骨化形成。肌肉内出血亦有可能是创伤引起异位骨化的原因,但单纯肌肉损伤不能引起 NHO。

Bravo Payno 等认为,完全性 SCI、压疮和痉挛是 SCI 后发生异位骨化的主要危险因素,同时具备此 3 项因素之两项者 65% 发生异位骨化,3 项全具备者异位骨化的发生率可达 85%。Lal 等则认为,除这 3 种因素外,年龄超过 30 岁亦是主要危险因素之一。当 SCI 患者同时具备上述 4 个因素时,异位骨化发生率可达 92%。然而,van Kuijk 等认为,在所有可能与 NHO 的发生有关的危险因素中,除完全性 SCI 及创伤的作用比较肯定外,其他因素与 NHO 形成的关系有待进一步探讨^[14]。

笔者认为,SCI 后异位骨化形成机制的研究应主要关注以下几个方面:①合适的异位骨化动物模型的建立;②成骨诱导因子在异位骨化形成过程中的调控;③NHO 形成的病理环境。

[参考文献]

- [1] 何炎柱,郑学峰. SCI 患者异位骨化的诊断与康复干预[J]. 现代康复,2001,5(9):74.
- [2] 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.
- [3] Sawyer JR, Myers MA, Rosier RN, et al. Heterotopic ossification: clinical and cellular aspects[J]. Calcif Tissue Int,1991,49(3):208-215.
- [4] Chalmers J, Gray DH, Rush J. Observations on the induction of bone in the soft tissues[J]. J Bone Joint Surg,1975,57(B):36-45.
- [5] Bidner SM, Rubins IM, Desjardins JV, et al. Evidence for a humor-

- al mechanism for enhanced osteogenesis after head injury[J]. J Bone Joint Surg, 1990, 72(A): 1144—1149 .
- [6] Wildburger R, Zarkovic N, Egger G, et al. Basic fibroblast growth factor immunoreactivity as a possible link between head injury and impaired bone fracture healing[J]. Bone Miner, 1994, 27(3): 183—192 .
- [7] Kurer MH, Khoker MA, Dandona P. Human osteoblast stimulation by sera from paraplegic patients with heterotopic ossification[J]. Paraplegia, 1992, 30(3): 165—168 .
- [8] Renfree KJ, Banovac K, Hornice K, et al. Evaluation of serum osteoblast mitogenic activity in spinal cord and head injury patients with acute heterotopic ossification[J]. Spine, 1994, 19(7): 740—746 .
- [9] Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury[J]. Osteoporos Int, 2006, 17(2): 180—192 .
- [10] Kushwaha VP, Garland DG. Extremity fractures in the patient with a traumatic brain injury[J]. J Am Acad Orthop Surg, 1998, 6(5): 298—307 .
- [11] Dejerine A, Ceillier MA. Para-ostéοarthropathies des paraplégiques par lésion médullaire: Etude clinique et radiographique[J]. Ann Méd, 1918, 5: 497—535 .
- [12] Kim SW, Charter RA, Chai CJ, et al. Serum alkaline phosphatase and inorganic phosphorus values in spinal cord injury patients with heterotopic ossification[J]. Paraplegia, 1990, 28(7): 441—447 .
- [13] Lotta S, Scelsi L, Scelsi R. Microvascular changes in the lower extremities of paraplegics with heterotopic ossification[J]. Spinal Cord, 2001, 39(11): 595—598 .
- [14] van Kuijk AA, Guerts AC, van Kuppevelt HJ. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury[J]. Spinal Cord, 2002, 40(7): 313—326 .
- [15] 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 .
- [16] Kluger G, Kochs A, Holthausen H. Heterotopic ossification in childhood and adolescence[J]. J Child Neurol, 2000, 15(6): 406—413 .
- [17] Garland DE, Alday B, Venos KG. Heterotopic ossification and HLA antigens[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1984, 65(9): 531—532 .
- [18] 孙晖, 白雪飞. 早期肢体康复训练在预防异位骨化中的作用[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(1): 67 .
- [19] Catz A, Snir D, Groswasser Z, et al. Is the appearance of per-articular new bone formation related to local neurological disability? [J]. Paraplegia, 1992, 30(5): 361—365 .
- [20] Blankenship LD, Strommen JA. 27-year-old man with a swollen leg[J]. Mayo Clin Proc, 2000, 75(9): 977—980 .
- [21] Colachis SC, Clinchot DM. The association between deep venous thrombosis and heterotopic ossification in patients with acute traumatic spinal cord injury[J]. Paraplegia, 1993, 31(8): 507—512 .
- [22] Riklin C, Bamberger M, Wick L, et al. Deep vein thrombosis and heterotopic ossification in spinal cord injury: a 3-year experience at the Swiss Paraplegic Center Nottwil[J]. Spinal Cord, 2003, 41(3): 192—198 .
- [23] 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(10): 653—659 .
- [24] Bravo 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(10): 740—745 .
- [25] Silver J. Comment on “ Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury ” article[J]. Spinal Cord, 2003, 41(7): 421—422 .
- [26] Silver JR. Heterotopic ossification. A clinical study of its possible relationship to trauma[J]. Paraplegia, 1969, 7(3): 220—230 .
- [27] Bartlett CS, Rapuano BE, Lorich DG, et al. Early changes in prostaglandins precede bone formation in a rabbit model of heterotopic ossification[J]. Bone. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed> .
- [28] Estrores IM, Harrington A, Banovac K. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with heterotopic ossification after spinal cord injury[J]. J Spinal Cord Med, 2004, 27(5): 434—437 .
- [29] Aho HJ, Aro H, Juntunen S, et al. Bone formation in experimental myositis ossificans[J]. AP MIS, 1988, 96(10): 33—36 .