

损的细胞可以进入增殖,最终可发生恶性肿瘤^[4]。

郝强等^[5]的研究表明:经动脉途径注入重组腺病毒,其体内的表达具有器官靶向性,在肝脏表达产物出现时间早,持续时间长。郝强等^[6]进一步实验研究证实,经肝动脉插管注射目的基因重组腺病毒是一种较为有效的途径。基于这些研究成果,本研究采用重组腺病毒做载体,行 p53 基因动脉靶向治疗。从初步临床应用效果看,疗效尚满意,患者的生存期明显延长,亦未出现严重并发症。从卡氏评分变化可以看出患者生活质量得到改善和提高。

Scorsone 等^[7]研究显示 58 % 的肝癌病例有 p53 基因突变。国内外很多研究表明了 p53 基因对多种恶性肿瘤的作用,国内赖祥进^[2]的体外实验研究也肯定了野生型 p53 基因对人肝癌细胞生长的抑制作用。本研究中所选原发性肝癌病例无一例肝功能为 Child-Pugh A 级、病灶大或者是弥漫型、伴有门静脉癌栓以及动静脉瘘等。从现有的治疗方法看,这些病例都已经失去外科手术机会,也不能承受动脉栓塞治疗,即使是单纯常规剂量的动脉灌注化疗也有极大的风险。我们选择这样的病例行 p53 基因治疗,旨在对 p53 基因经动脉途径治疗的临床应用作一初步尝试,探讨其临床应用价值,为晚期肝癌的治疗探索新的思路。从治疗结果来看,疗效值得肯定。另有 3 例巨块型肝癌伴腹水和门静脉癌栓经治疗后生存期超过 12 个月,腹水明显吸收。

总之,对于晚期原发性肝癌全身状况很差的患

者, p53 基因治疗不失为一种积极有效的方法。相信随着研究的深入,将 p53 基因治疗与动脉灌注化疗栓塞等其他治疗方法相结合,从而增加肿瘤细胞化疗药物的敏感性以及减少耐药,可以提高恶性肿瘤治疗的疗效。

[参考文献]

- [1] Fujiwara T, Grimm EA, Mukhopadhyay T, et al. A retroviral wild-type p53 expression vector penetrates human lung cancer spheroids and inhibits growth by inducing apoptosis[J]. Cancer Res, 1993, 53: 4129 - 4133.
- [2] 赖祥进. 转染野生型 p53 基因对人肝癌细胞生长的抑制作用[J]. 广西医学, 2005, 27: 165 - 167.
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9: 324.
- [4] Harris CC. Structure and function of p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies (Review [J]). J Natl Cancer Inst, 1996, 88: 1442 - 1455.
- [5] 郝强, 田建明, 曹雪涛, 等. 经肝动脉插管注射重组腺病毒的体内基因转染效率及“靶向性”的研究[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34: 662 - 665.
- [6] 郝强, 田建明, 曹雪涛, 等. 经肝动脉插管注射重组腺病毒治疗大鼠转移性肝癌的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34: 666 - 669.
- [7] Scorsone KA, Zhou YZ, Butel JS, et al. p53 mutations cluster at codon 249 in hepatitis B virus positive hepatocellular carcinomas from China[J]. Cancer Res, 1992, 52: 1635 - 1638.

(收稿日期 2006-10-13)

·临床研究 Clinical research·

激素引起股骨头缺血坏死中微循环障碍的实验和临床研究

沈晓文

【摘要】 目的 用动物实验和临床试验方法找出激素引起股骨头坏死与微循环障碍的相关因素,探讨其发病机制,为预防和治疗提供理论依据。方法 用糖皮质激素诱导出股骨头缺血坏死家兔模型,对比检测实验组和对照组的微循环状况,以及与微循环有关的毛细血管内血液流速、血液黏滞度、血液成分改变和组织病理学改变,探讨发病的主要相关因素。并按照实验结果采取相应的临床治疗,观察治疗效果是否支持实验结论。结果 实验组毛细血管内血细胞集聚,血液流速明显缓慢,血脂和血浆蛋白含量增高,股骨头内毛细血管数量减少。通过抗凝和改善微循环治疗激素引起股骨头缺血坏死病例有效率达到 93.7%。结论 激素引起股骨头缺血坏死是微循环障碍性疾病。

【关键词】 激素;股骨头缺血坏死;微循环

中图分类号 R681.8 文献标识码 A 文章编号:1008-794X(2007)02-0129-03

Experimental and clinical studies on microcirculation disturbance in the hormonal avascular necrosis of femoral head SHEN Xiao-wen. Department of Radiology, No.2 People's Hospital, Wuxi 214002, China

【Abstract】 Objective To find the correlation factors with microcirculation disturbance by animal and clinic experiments; making clear of the pathogenetic mechanism; and providing theoretical evidence for prevention and treatment of the disease. **Methods** The rabbits' femoral head avascular necrosis models were induced and created by corticoid steroids. The microcirculation including capillary blood flow rate, blood viscosity, blood ingredients and histopathologic change were studied comparatively between the experimental and the control groups in order to explore the correlative factors of the incidence and proper clinical treatment. **Results** The experimental group showed intracapillary blood cells aggregation, obviously slow down of blood flow, increase of serum cholesterol and protein, together with decrease of femoral head capillary vasculature. The effective rate for hormone induced femoral head avascular necrosis through anticoagulation and promotion of microvascular circulation reached 93.75%. **Conclusion** Hormone induced femoral head avascular necrosis is a kind of microcirculation disturbance disease. (J Intervent Radiol, 2007, 16:129-131)

【Key words】 Hormone; Avascular necrosis of femoral head; Microcirculation

临床上长期大量使用激素会造成股骨头缺血坏死。一旦股骨头发生坏死,治疗相当困难,主要原因是发病机制不清楚。以往在对股骨头缺血坏死病例做溶栓治疗时,血管造影发现病变的股骨头在实质期对比剂染色明显淡而不均匀。由此提示有微循环异常。本研究通过动物实验和临床试验的方法证实该病的发生与微循环障碍有关,探讨其发病机制。

1 材料与方法

1.1 实验研究部分

1.1.1 动物模型的制作 将 30 只实验用家兔分成 A、B 两组,每组 15 只。用相同的饲料喂养 1 个月后,A 组肌肉注射醋酸氢化可的松 4 mg/kg,每周 2 次,共注射 20 周。B 组为对照组。

1.1.2 研究内容 20 周后 X 线摄片确定有无股骨头缺血坏死,以及坏死发生率。用 MCX-5 微循环检测仪检测兔耳缘毛细血管内血流状况,包括血液流速、血细胞聚集等指标。检测血液中与血黏度有关的指标,包括有形成分、血脂、血浆蛋白等。然后处死兔子将股骨头标本送病理检查,观察组织学改变及微血管改变,包括骨质改变、微血管数量和管径等。

1.2 临床研究部分

1.2.1 病例选择 选患激素性股骨头缺血坏死的患者 32 例,共 37 个股骨头,年龄 22 ~ 67 岁,平均 45 岁。均有使用糖皮质激素病史,时间 2 周 ~ 18 个月。经 X 线检查确定有股骨头变形和(或)股骨头有

囊变透亮区。

1.2.2 治疗方法 由对侧股动脉穿刺,插管至患侧旋股外侧动脉和旋股内侧动脉,加压灌注扩血管药物及溶解纤维蛋白的药物。药物的配置:尿激酶 50 万 u、前列腺素 E 100 μ g、丹参注射液 20 ml、加生理盐水至 100 ml。旋股内、外侧动脉各用 50 μ l。术后给予每天 9 片丹参片和阿司匹林 100 mg 3 ~ 6 个月。

1.2.3 临床疗效判断标准 术后 3 d 内患侧髋关节疼痛明显好转,术后半年 X 线片复查股骨头骨质有修复表现的定为有显著疗效;术后 1 周内患侧髋关节疼痛有好转,但关节活动障碍改善不明显,半年后 X 线片复查股骨头骨质没有好转也没有加重表现的定为有效;术后临床症状和 X 线表现均无好转的定为无效。

2 结果

2.1 X 线检查结果

实验组有 9 只兔子 10 个股骨头有缺血坏死改变,发生率占 60%,病变的股骨头占 33.3%,表现为股骨头皮质变薄、变形,或股骨头内有囊变透亮区。对照组未见异常表现。

2.2 微循环检测结果 A 组兔耳缘毛细血管内血液流速为 230 ~ 625,平均(390 \pm 109),B 组为 620 ~ 1350,平均(842 \pm 173) ($P < 0.01$)。血管内血细胞集聚情况以单个红细胞通过,偶尔有少量成团红细胞通过的定为轻度集聚;有较多成团红细胞通过的定为中度集聚;主要以成团红细胞通过的定为重度集聚。A 组重度集聚 4 例、中度集聚 8 例、轻度 3 例。用微循环检测仪观察到:集聚成团的血细胞通过微血管时与血管壁之间的间隙明显减小或消失,阻止了血流的正常通过。B 组仅 2 例有轻度血细胞集聚。

2.3 病理检查结果

A 组均有股骨头皮质变薄表现,软骨吸收,骨小梁无明显破坏,但分支减少变细,血管数目相对减少。以股骨头边缘直径在 8 个红细胞以上大小的血管计,A 组 15 ~ 34 个/HPF(平均 26.5 ± 4.3),B 组 26 ~ 36 个/HPF(平均 32.1 ± 2.9) $P < 0.01$,有极显著性差异。A 组毛细血管襻变长、迂曲,血管腔内见少量嗜伊红物质沉积。免疫酶标(CD34、抗第八因子)标记结果见部分血管呈裂隙状、分枝状。骨髓腔内未见脂肪细胞堆积及骨细胞脂肪沉积、变性。血管内未见血栓。

2.4 临床治疗结果

临床治疗 32 例患者共 37 个股骨头,其中 I 期 5 例,II 期 23 例,III 期 4 例。随访 1 年,显效 26 例,占 81.3%;有效 4 例,占 12.5%;无效 2 例,占 6.25%。总有效率 93.8%。

表 1 两组血液成分检测结果

项目	A 组	B 组	P 值
血浆总蛋白(g/L)	80.20 ± 7.87	69.4 ± 7.87	< 0.01
白蛋白(g/L)	18.96 ± 2.93	21.38 ± 1.81	> 0.05
球蛋白(g/L)	61.32 ± 8.2	47.97 ± 6.6	< 0.01
三酰甘油(mmol/L)	1.10 ± 0.74	0.87 ± 0.38	> 0.05
胆固醇(mmol/L)	3.33 ± 1.4	1.57 ± 1.92	< 0.01
血红蛋白(g/L)	90.14 ± 0.84	107.94 ± 15.43	< 0.05
红细胞($10^{12}/L$)	4.39 ± 0.84	4.84 ± 0.54	> 0.05
白细胞($10^9/L$)	9.14 ± 4.48	6.08 ± 2.47	< 0.05
血小板($10^9/L$)	522.53 ± 299	397.14 ± 287	> 0.05
红细胞沉降率(mm/h)	3.27 ± 1.44	1.73 ± 0.96	< 0.01

3 讨论

总结、分析所有实验资料发现,实验组和对照组在微循环方面的指标存在明显差异。

皮质类固醇激素在人体中主要调节合成代谢,长期大量使用可造成血脂、血浆蛋白增高和肥胖。以前的许多研究认为:类固醇激素造成股骨头髓腔内

脂肪堆积、骨细胞脂肪沉积后体积增大,压迫毛细血管,影响供血造成缺血坏死。本研究组织学上未发现这些表现。也有实验认为:应用激素后抑制了机体免疫功能,致使一些免疫复合物沉积在股骨头的髓内、骨小梁和小血管壁基底膜上,引起微结构的损害,干扰骨细胞代谢,增加发病概率。本实验也发现了实验组股骨头内毛细血管数量减少,血管内有少量嗜伊红物质沉积,血管呈裂隙状、分支状,说明微血管的损害在发病中也有一定的作用。

根据以上结果,我们认为:在治疗股骨头缺血坏死时介入治疗只是对微血管进行一次即时的疏通,通过加压灌注和血管扩张剂的使用,可以改善微循环,但是如果不能纠正血液成分的异常和血细胞集聚,微循环仍然会回到治疗前的状况,所以在介入治疗后应该继续用药 3 ~ 6 个月。我们也有理由认为:临床上在治疗某些疾病需要使用激素时,适当的使用改善微循环的药物和降低血脂的药物可以预防和减少股骨头缺血坏死的发生率。

[参考文献]

- [1] 韩永台,米立新,李欣,等. 分米波对股骨头缺血坏死影响的实验研究[J]. 中华理疗杂志, 1998, 21: 209.
- [2] 王海彬,石印玉,赵咏芳,等. 激素性骨头坏死的早期细胞电镜观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 1998, 6: 5.
- [3] 刘万林,郭文通,李文琪,等. 激素性股骨头缺血坏死动物模型诱导[J]. 内蒙古医学院学报, 1998, 20: 71.
- [4] 同志勤,王坤正,杨万石,等. 实验性股骨头坏死免疫组织化学与病理改变研究[J]. 西安医科大学学报, 1998, 19: 452.
- [5] 沈晓文,朱国兴. 介入导向溶栓治疗股骨头缺血坏死[J]. 中国微循环, 1998, 2: 38.
- [6] 沈晓文,陈文煜,祁国阳,等. 微循环障碍与激素性股骨头缺血坏死相关性实验研究[J]. 中国微循环, 2000, 4: 216 - 217.

(收稿日期 2006-02-10)