维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)02-0233-02

关节软骨的缺血再灌注损伤

范 伟 综述；安 洪 审校
（重庆医科大学临床学院骨科 重庆 400016）

【中国图书分类法分类号】R681.3 【文献标识码】B
【收稿日期】2001-02-13

自1985年Mccord[1]提出缺血再灌注损伤（Ischemical Reperfusion Injury）以来，至今对缺血再灌注损伤的研究已开展较多，并涉及到了心、脑、肺、肝、肾、消化道及肢体等诸多方面。在肢体缺血再灌注损伤的研究中，虽对皮瓣、血管、骨骼肌、肌腱及周围神经等进行了研究，其中包括对其相应组织缺血再灌注损伤的机制和防治方法的探讨，但关于关节软骨缺血再灌注损伤的研究，目前国内外却较少报道。

I 关节软骨缺血再灌注损伤的机制

通常情况下，超过了生理耐受限度的撞击、剪切、扭曲和摩擦等外力都可致关节软骨损伤。另外，当损伤力高于临界阈值时，就会出现软骨细胞的退变、表面蛋白多糖缺乏、细胞排列改变、原纤维形成、软骨下毛细血管穿入软骨钙化层、软骨下骨增厚等改变[2,3]。

以往进行的研究表明，造成缺血再灌注损伤的因素较多，包括氧自由基的作用、钙超载、无复流现象、一氧化氮作用等，其中氧自由基（oxygen-derived free radidicals）的作用又较多的被认为是重要而常见的原因。在对肢体缺血再灌注损伤的研究中也表明，以上几种因素在皮瓣、血管、肌肉、肌腱及周围神经等组织的缺血再灌注损伤过程中起了一定的作用。但对于关节软骨的相关研究，目前仅有少量报道。

过去的研究认为，关节软骨的营养来源于关节滑液[4]。但现有的研究[5-9]却证实、关节软骨细胞的营养除与滑液有关外，与软骨基底的血供、关节的挤压等也有关。因而，缺血再灌注是否对关节软骨也存在损害，有其研究价值。

宋一平等[10]在用血管夹暂时阻断骼总动脉所建立的兔肢体缺血再灌注损伤模型的实验中发现，兔膝关节胫骨的关节软骨标本在电镜下缺血组可见：细胞器减少，线粒体肿胀空泡化，粗面内质网扩张，糖原堆积，微丝增多，胶原纤维变短，粗细不等，异染色质边集。缺血时间越长，改变越明显。再灌注组主要变化为：细胞器消失、线粒体嵴溶解、内质网高度扩张、可见大量溶酶体，微丝增多占据整个细胞、胞饮及细胞突起增多，胶原纤维溶解，糖原减少，核固缩，异染色质凝集成块，间质网状结构消失。该实验还采用图像分析仪对软骨细胞核DNA的相对含量（灰度值表示）进行了测定，显示1、缺血4－8h组与正常组相比无明显变化，缺血12h组已有非常显著差异；2、缺血再灌注4h、24h组与单纯缺血4h组有明显差异，24h组更明显。因而、该实验表明：缺血再灌注对关节软骨细胞具有损害作用。缺血4h即可造成关节软骨细胞超微结构损害，再灌注可进一步加重其损害程度，再灌注24h损害最明显。对缺血再灌注是如何造成关节软骨损伤的原因，在陈振光[7]的实验中显示了自由基是造成骨和骨骼缺血再灌注损伤的主要病理因素之一。而关于自由基对关节软骨的损害，在其它的实验中也得到过证实[8-10]。陈建常等[11]采用血管夹夹住股动、静脉，并在其下方用橡皮止血带环扎肢体的方法制作的兔肢体缺血再灌注损伤模型的实验中，对正常对照组、缺血2h组、缺血2h用丹参组、缺血5h组、缺血5h用丹参组以及各缺血时段再灌注1天和1、4、8、12、16周的实验动物进行了大体、组织形态学及软骨形态学定量的观察。其结果1、大体观察：肢体缺血再灌注早期关节肿胀、但不红，滑膜水肿。一周后关节滑液逐渐减少，滑膜渐增厚，关节软骨边缘有粘连；软骨表面光泽渐减少，色暗红或淡黄色，弹性差而不光滑，缺血5h组较2h组明显。2、组织形态学观察：实验组均有不同程度缺血再灌注损伤和退行性改变。关节软骨缺血期变化不明显，再灌注1天软骨细胞轻度肿胀，骨膜排列疏松、少量软骨细胞变性，1周后细胞开始排列不规则，层次分界不清，潮线增粗、增多、前移，染色偏兰、呈嗜碱性增强，软骨细胞进一步变性坏死。4周部分切片可见软骨表面粗糙，有裂纹，幼稚细胞减少，表面不光滑。16周可见少量增生软骨细胞修复。缺血5h组较2h组明显。3、软骨形态学定量观察：各实验组较对照组软骨全层厚度增加，以钙化层厚度明显增加为主。该实验也表明：关节软骨同肢体神经、肌肉一样也存在缺血再灌注损伤，并逐渐演变成一种关节的退行性改变。这是因为关节滑膜和软骨下供血发生障碍，导致关节内营养及代谢失调。缺血关节滑膜的肿胀及炎性反应和瘢痕化减少了滑液的分泌和对软骨的营养作用，进一步加重了软骨的损伤。关节较长时间的缺血，消耗大量ATP，分解成黄嘌呤和次黄嘌呤，在低温状态下生成少量自由基。当肢体恢复血流后，大量氧在黄嘌呤氧化酶作用下，产生大量自由基，引发脂质过氧化反应，造成软骨及滑膜损伤。但该实验的动物模型在制做时，同时夹闭了动、静脉。由于静脉被阻断后，势必造成静脉血

作者介绍：范 伟（1964- ），男，主治医师，博士生。
主要研究方向：骨愈合。

维普资讯 http://www.cqvip.com

的回流受阻、静脉血淤积，而产生相应的病理改变。因而，该实验所观察到的病变尚不能肯定只是缺血再灌注损伤所致。

孙材江等[12]的研究发现自由基可抑制软骨基质蛋白多糖的合成，促进基质中蛋白多糖和胶原的降解，同时引起软骨细胞结构的严重损伤。在陈建常等[11]的报道中还提出：肢体关节恢复血流后软骨损伤加重、软骨全层厚度增加，其中以钙化层增加为主。潮线增多、增粗、前移、嗜碱性增强，这种改变实际上是一种骨性关节炎的早期改变[13]。

2 关节软骨缺血再灌注损伤的防治

目前，对关节软骨缺血再灌注损伤防治方法的研究，国内外报道不多。陈建常等[11]的实验表明，复方丹参注射液的局部应用可在一定程度上抑制关节软骨、滑膜缺血后的水肿、变性和坏死，同时促进关节滑膜和表面关节软骨的增生修复，维持未钙化软骨的厚度，因此可延缓或减轻关节缺血再灌注损伤和随后的退行性病变。朱杰等[14]的实验还观察到氧自由基清除剂（如 V-C、V-E、α-生育酚、硒及超氧化物歧化酶[15,16]）对受黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶（X-XO）系自由基作用的人胚软骨细胞DNA及蛋白多糖的合成无明显保护作用（但该文对实验中上述氧自由基清除剂在使用方法上可能尚需改变以便获得更准确的结果作出了说明）。在既往的文献中，关于缺血再灌注损伤的防治方法，已有较多报道。但任何一种因素所致的缺血再灌注损伤的防治，最关键的还是尽可能缩短缺血时限，这已在大量的动物及临床实验中得到证实。具体防治方法主要有：1、缺血预处理 ischemic preconditioning（IPC）[17]经过IPC后多种内源性保护性物质的释放增加是产生保护作用的基本原因[18]。其中有腺苷、α1肾上腺素能受体、血管内皮素、ATP敏感的钾通道(KATP)、蛋白激酶C(PKC)、热休克蛋白(HSP)及氧自由基清除系统的激活；2、局部降温[19,20]机制尚不清楚，但抑制氧自由基产生、保护抗氧化酶活性、抑制钙离子内流、减轻毛细血管内皮细胞的损害等作用已在实验中证实；3、药物治疗[21-23]包括(1)能量补充 旨在减少黄嘌呤氧化酶形成及氧自由基产生；(2)钙通道拮抗剂 抑制辅酶A和蛋白酶；(3)黄嘌呤氧化酶拮抗剂 可阻断氧自由基形成的主要环节，异化促进ATP再合成；(4)皮质激素与脱水剂 可稳定生物膜，抑制细胞活性及氧自由基形成，减轻水肿，改善微循环；(5)低分子氧自由基清除剂 V-C、V-E；(6)其它如654-2有类似钙通道拮抗剂作用；复方丹参液还增加内源性超氧化物歧化酶(SOD)合成作用；前列腺素可保护细胞膜功能，改变酶系统活性，增加ATP合成，减少氧自由基形成，防止血小板聚集，扩张血管，改善无复流现象。4、低压灌流[24,25] 采取分阶段逐渐恢复灌注有利于减少再灌注损伤；5、高压氧治疗[26,27]可明显提高血液和组织液的氧张力和氧含量，改善局部缺氧状态，恢复细胞膜功能，减轻无复流现象。以上这些方法虽然在其它组织器官缺血再灌注损伤的防治中得以应用，但是否也适用于关节软骨、目前的报道较少且不全面，系统。

3 关节软骨缺血再灌注损伤尚待研究的问题

对于关节软骨缺血再灌注损伤的机制还不完全清楚，是否也存在象其它组织器官缺血再灌注损伤一样的因素，还有待进一步研究。而在其防治方面，采用目前已有较多报道的其它组织器官缺血再灌注损伤的防治方法，是否对关节软骨也同样有效，如局部降温、药物治疗等都是需要加以进一步研究的。

参 考 文 献

[1] Mccord JM, Andeson J Oxygen-derived free radicals in pastischemic tissue injury[J]. N E J Mel,1985;312(3):159-162

[2] Repo R U Bone Joint Surg[J]. 1971,53 541-548

[3] Kiviranta I, Hearse D J, Bulkley B H, et al. Clin Orthop Related Res [J] 1992;283.302-308.

[4] Honner R, Hutchin G M, Treadwell B V, et al. The nutrition pathways of articular cartilage[J]. J B J S (Am), 1971;53:742.

[5] 岳 珍，王嘉英，吕红斌，等. 髌骨关节软骨小循环的研究[J]. 中国运动医学杂志，1993;3.173-175.

[6] 宋一平，黄耀添，王 钢，等 肢体缺血再灌注损伤兔膝关节软骨细胞核DNA含量的图像分析[J] 骨与关节损伤杂志，1995;10(6) 355-357

[7] 陈振光. 我国显微外科骨移植近况[J]. 中华实验外科，1994,1.62

[8] Blake D, Shamis H D, Mankin H J,et al. Free radicals in biological systems areutew orientateel[J]. Ann Intern Med, 1987;107:526.

[9] Maly FE. The superoxide generating systems of B cell lines[J]. J Immund, 1988;140.234

[10] Blake D R,Calandruccio R.A,Depalma A.F, et al. Hypoxic-Reperfusion Injury in the Inflameel Human Joint[J]. The larcet itd, 1989;289.

[11] 陈建常，史振满，王乐农，等. 丹参对缺血肢体关节软骨及滑膜损伤的影响[J]. 骨与关节损伤杂志，2000;15(2):121-122.

[12] 孙材江，王 慧，杨锡兰，等. 退行性膝关节炎患者氧自由基代谢的观察[J]. 中华骨科杂志，1992;12:433.

[13] 白希壮，王星铎. 实验性骨关节炎中关节软骨钙化层厚度测定及其意义[J]. 中华骨科杂志，1996;16(1):40.

[14] 朱 杰，魏西秦，张 健，等. 自由基清除剂对氧自由基致人胚软骨细胞损伤的保护作用[J]. 中华骨科杂志，1993;13(5):374-378

[15] Bates EJ, Bever L H, Alsel S, et al Oxygen free-radicals rediate an inhibition of proteoglycan synchesis in cultured articular cartilage[J]. Annals of Rheumotic Diseases, 1984,43.462.

[16] Bukhardt H, Bonhof, A. J, Naether,O. G, et al. Oxygen radicals as effector of cartilage destruction[J]. Arthrits Rheum, 1986;29:379.

（下转第224页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 引流组和未引流组包膜纤维硬化情况比较

组别	总例数	硬化数	
		单侧	双侧
引流组	90	1	4
未引流组	103	11	5

*引流组和未引流组的纤维硬化数相比，$P<0.025$；但两组的侧别间硬化发生率相比并无显著差异（$P>0.05$）

目前原因尚不十分清楚，可能与术后出血，血肿形成、假体表面粘附异物、手术操作粗暴，剥离范围过小、术后乳房按摩不够及硅凝胶渗漏等有关[1]。为减少隆乳术后纤维包膜硬化的发生，采取了多种方法，如假体囊内应用皮质激素及抗生素、应用双层囊硅凝胶假体以减少硅油渗漏、加强术后乳房按摩等[2]，但效果仍不明显。

本组193例中的90例隆乳者术后进行负压引流，经随访1～4年，发现其术后纤维包膜硬化率较未行引流者显著下降（$P<0.05$），说明隆乳术后出血及血肿形成与纤维包膜硬化形成有一定关系。我们发现，隆乳术后前24h每侧引流血量平均14.6ml，最多者达23ml，这些残留的血液通常不能完全吸收而机化、纤维组织增生，从而使纤维包膜增厚，挛缩硬化。术后应用负压引流的方法可以减少渗血积聚或血肿形成，少量积血可以完全吸收，因而纤维包膜形成较薄而减少了纤维包膜硬化。

193例隆乳术中，发生纤维包膜硬化21例，其中引流组主要为双侧，5例中有4例，而未引流组主要为单侧，16例中有11例，可能与隆乳术后双侧渗血渗液不一致和吸收差异有关，但统计结果两组侧别间硬化发生率并无显著差异（$P>0.05$），可能与本组例数少而差异不显著有关。

隆乳术后采取负压引流虽然可增加感染的机会，但在严格无菌条件和术后抗生素的支持下，基本可以完全预防感染的发生。我们认为，隆乳术后负压引流是降低术后纤维包膜硬化的一种值得推广的有效方法。

参 考 文 献

[1] 宋儒耀. 美容整形外科学[M]. 北京：北京出版社，1990:326.

[2] 方彰林. 乳房美容整形外科手术学[M]. 北京：北京出版社，1994;55-56.

（上接第222页）

包积液，而误诊为心包炎11例，由于伴有高脂蛋白血症与动脉粥样硬化极易误诊为冠心病。头昏，乏力、皮肤粘膜苍白，低血红蛋白而误诊为贫血18例（28.1%）。

3 讨 论

由于原发性甲减是一种自身免疫性疾病，多发生中老年女性、且本病可累积心、肾、造血和中枢神经系统，临床表现复杂多样，诊断缺乏特征性，常易误诊。因为尿少，肾小球基底膜增厚出现蛋白尿、低蛋白血症，水肿而误诊为肾炎、本文误诊为肾炎占26.6%。有报导甲减者凹陷性水肿占62.5%[1]。因此对于水肿、贫血、蛋白尿患者应作甲状腺功能测定，则能避免误诊。

甲减患者心肌纤维粘液性水肿及粘多糖、粘蛋白沉积，心肌纤维变性坏死，心肌收缩力减弱，心搏出量减少，而出现心悸、气促、胸闷，伴有高脂血症、动脉硬化，容易误诊为冠心病等。本组资料分析时：心电图、超声心动图提示渗出性心包炎11例，但是由于心输出量、组织耗氧量减低相平行，很少发生心绞痛和心力衰竭[2]。这有助于鉴别诊断。

由于甲状腺激素缺乏，影响红细胞生成素合成、低胃酸，铁吸收障碍，维生素B_{12}合成减少，骨髓造血功能减低等因素引起贫血。甲减还可导致机体凝血机制减弱而出血，严重者可伴心肾衰竭而威胁生命[2]。

引起原发性甲减最常见是慢性淋巴细胞性甲状腺炎（桥本病），Fisher[3]认为本病诊断标准是：①甲状腺肿、质硬不平；②60%～70%患者TGA、TMA明显升高；③过氯酸钾排泄试验阳性；④T_4可降低。其中有2项阳性者即可诊断，有4、5项阳性者可确诊。此外，药物、^{131}碘、甲状腺次全切除术均可引起甲减。甲减并非少见病，误诊屡有发生。国内吴氏报导误诊率为48%[4]。减少误诊、漏诊的关键是提高对本病的认识，作甲状腺功能检测、确诊并不困难。TRH兴奋试验有助于原发性甲减或继发性甲减的鉴别。

目前主张首选L-T_4治疗甲减，使TSH水平达正常高限[5]，避免甲减并发症和伴随症的发生。

参 考 文 献

[1] 程永福，汪慧珍，莫尉林，等. 甲状腺功能减退症的临床识别[J]. 中华内科杂志，1984;23(11):682.

[2] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 人民卫生出版社，1998;1034.

[3] 刘新民. 实用内分泌学[M]. 北京：人民军医出版社，1996;141.

[4] 吴长富. 原发性甲状腺功能减退症25例，诊治体会[J]. 实用内科杂志，1986;6(8):419-420.

[5] Martinetr M., Denksen D, Kapsener P. Making Sense of hypothyroidism: an approach to testing and treatment[J]. Postgraduate Medicine, 1993;93(6):135.