

异位骨化治疗进展*

杨延砚¹ 陈亚平¹

异位骨化(heterotopic ossification, HO)是指在正常情况下没有骨组织的组织内的骨形成,根据成因可分为获得性及原发性两大类型。其中获得性 HO 包括:创伤后骨化性肌炎,可以源于任何形式的肌肉骨骼系统的损伤,如较常见的骨折、脱位、人工关节置换术、肌肉或软组织挫伤及较少见的肾脏、子宫、阴茎及胃肠道等手术或创伤;创伤后神经源性 HO,源于脊髓损伤、闭合性颅脑损伤、中枢神经系统感染、肿瘤及脑血管意外等;源于其他原因的 HO,如烧伤、血友病、镰刀细胞性贫血、破伤风、脊髓灰质炎、多发性硬化、中毒性表皮坏死等。原发性 HO 则特指进行性骨化性肌炎(myositis ossificans progressive, MOP),或称进行性纤维发育不良性骨化(fibrodysplasia ossificans progressive, FOP)、进行性骨化性纤维增殖症、进行性骨化性蜂窝织炎、Munchmeyer 病,为一种常染色体显性遗传病。HO 在康复临床中不算常见,但由于尚没有特效的治疗方法,一旦出现,处理起来可以说十分棘手。据统计,约有 10% 的 HO 体积较大,可以导致严重的关节活动障碍或者关节僵直^[1]。本文拟就异位骨化的临床治疗研究进展作一综述,以期今后临床工作中相关问题的处理提供参考。

1 药物治疗

1.1 非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是目前公认的预防人工髋关节置换和髋臼骨折术后异位骨化形成的最有效的药物。其作用机制为通过抑制环氧化酶,阻止前列腺素的合成,从而改变触发骨质重建的局部的炎症反应,并抑制间充质细胞向成骨细胞的分化^[2]。从术后第一天即可开始应用,用量及疗程报道不一。Kneller 等^[3]的研究推荐预防 THR 术后 HO 时应用消炎痛 100mg/d,分 2 次口服,疗程 7 天。国内赵廷宝等^[4]将 139 例 THR 患者随机分为 3 组,分别于术后第一天开始口服 VitC(100mg, 3 次/d)、消炎痛(25mg, 3 次/d)和布洛芬(200mg, 3 次/d),连续应用 4 周,结果显示消炎痛(14.3%)及布洛芬组(13.5%)HO 发生率明显低于 VitC 组(54.7%)。Banovar 等^[5]予 16 例 SCI 患者消炎痛 75mg/d,疗程 3 周,结果发现其早期及晚期 HO 发生率均明显低于对照组。NSAID 的副作用主要为消化道出血,也有研究说系统用药后会阻止骨折愈合,对身体其他部位骨折的愈合不利。Persson 等^[6]随访了 96 例 THR 术后应用布洛芬(1—2 周)的患者,发现其 10 年翻修率明显高于对照组,认为主要与 NSAID 类药物抑制新骨形成的作用有关,为此类药物的合理应用敲响了警钟。

1.2 羟乙二磷酸二钠

羟乙二磷酸二钠(disodium etidronate, EHDP)的作用机制为通过抑制非晶形磷酸钙转化成羟基磷灰石,从而阻止骨基质矿化,但由于不能阻止骨基质合成,故而停药后很容易

反复,是谓“反弹性骨化”。Thomas 等^[7]对 THA 术后预防性应用 EHDP 的患者进行最短 2 年随访,发现髋关节活动范围与未用药者相比差异无显著性意义,而且最终并未减少异位骨化的发生。加之 EHDP 还有着疗程长、费用昂贵、副作用大等缺点,因此目前已基本放弃使用^[8]。

1.3 抑制维生素 K 类药物

骨钙素占骨中总蛋白的 1%—2%,占非胶原蛋白的 10%—20%,其产生必须依赖维生素 K 的羧化反应。华法令可以抑制维生素 K 的自身还原反应,防止其参与羧化反应,因此从理论上讲能够抑制骨钙素、骨基质形成及骨质矿化。Buschbacher 等^[9]随访了 227 例 SCI 患者,其中服用华法令的 33 例患者 10 年内无一例发生 HO,未服用者中 34 例(15%)在受伤后平均 12.5 周时发现 HO。

1.4 中医药

异位骨化在祖国医学属于瘀血痹范畴,病机为外伤停瘀,血气凝结,瘀血蕴结肌肉组织,日久形成包块硬结,痹阻经脉。彭仕华等^[10]应用复方四生散浸出液外敷患部辅以红外线照射,再以该药散拌蜂蜜调成糊状外敷患部治疗未成熟骨化性肌炎 60 例,疗效明显优于使用化坚膏外贴并以红外线照射治疗的对照组。蔡立民等^[11]以当归尾、川芎、丹参、苏木活血化瘀止痛,土鳖、血竭、路路通、桑枝破血化瘀、通络止痛,泽兰、防己活血止痛、利水消肿,组成活血灵方剂,应用于人工全髋关节置换术后患者中,结果发现异位骨化的发生率(12.7%)明显低于应用 VitC(47.1%)或布洛芬者(14.3%)。肯定了中医药在防治人工全髋关节置换术后异位骨化的作用。

2 运动疗法

虽然发病机制尚不清楚,但创伤、手术、暴力活动等已是公认易致 HO 的原因,因此临床上遇到 HO 时,很多医师或治疗师会尽量避免按摩、关节松动术等手法治疗,而仅以理疗做局部处理。但是,相关研究表明,为了改善关节功能,适度的主动及被动关节活动在 HO 患者的康复治疗中仍是必须的。Susante 等^[12]的研究发现,对兔股四头肌进行交替制动并用暴力手法诱发 HO 后,使用 CPM 有助于维持膝部 ROM,且不增加 HO 的形成。Linan 等^[13]尝试将 CPM 应用于一个脑外伤后 6 周双膝异位骨化患者功能障碍的治疗,结果显示受累关节功能性 ROM 有明显恢复,但由异位骨化所致终端 ROM 并无改善。这些研究都肯定了被动活动在 HO 治疗中的作用。当然,HO 一旦出现尤其是处于活动期的时候,功能活动必须

* 审校:周谋望(北京大学第三医院康复医学科)

1 北京大学第三医院康复医学科,北京市海淀区花园北路 49 号,100083

作者简介:杨延砚,女,主治医师

收稿日期:2007-08-14

适度。国内张思胜等^[14]总结 24 例肘关节创伤性 HO 患者以手法为主的综合治疗经验后,亦提出推拿按摩、功能训练等,应结合病程的不同阶段,采取不同的手法和力度进行。

3 理疗

常用的理疗措施有超短波、微波、直流电碘离子导入等,但是也有人认为在骨化性肌炎形成的早期,局部充血水肿,理疗会使病情加重。徐小梅等^[15]尝试应用醋酸泼尼松龙注射液超声透入治疗方法治疗肘 HO 1 例,结果超声透入治疗 6 次之后,患者肘部硬块开始逐步软化,经过 14 次治疗,硬块完全消失,X 线检查无异常。

4 放疗

放疗可以通过改变快速分化细胞 DNA 的结构,阻止多功能间充质细胞向成骨细胞的分化过程,从而有效防止 HO 的形成,但不能减小成熟的异位骨体积。Conventry 等^[16]于 1981 年报道了 2000cGy 的放疗剂量可以成功预防 THA 术后异位骨化的形成。Ayers 等^[17]于 1986 年报道了 47 例 THA 术后患者以 DT 10Gy 的剂量放疗 5 次,结果无 1 例出现 HO。1988 年 Lo 等^[18]报道术后 1 次照射 DT 7Gy,高危患者中 4% 出现 3—4 级的 HO,这一结果与术后照射 DT 20Gy 10 次和 DT 10Gy 5 次相似,差异无显著性意义。此后又有一系列有关放疗剂量及次数的研究。由于单次照射消除了患者术后多次照射的不便,其优势及使用价值更为明显。Healy 等^[19]在术后照射 1203 个髋关节,随机分为两组,术后分别给予 DT 5.5Gy 1 次和 DT 7Gy 1 次,结果照射 DT 5.5Gy 1 次的患者,无论是否伴有高危因素,其预防疗效明显不如 DT 7Gy 1 次组,两者差异有非常显著性意义($P<0.01$)。从而提出术后 1 次照射,剂量至少应 ≥ 7 Gy。Wozney 等^[20]的研究则发现 600—700cGy 剂量的单次放疗同样有效,而且,在同样剂量下,单次放疗的生物学效应要大于多次放疗。放疗的并发症包括伤口或骨的迟缓愈合、骨坏死以及放射性肉瘤。但 3000cGy 以内的剂量不会诱发肉瘤的发生,这一点已取得共识。

5 基因治疗

是异位骨化治疗研究的一个新方向,目前尚处于实验研究阶段。Shinji Sakano 等^[21]将兔骨粉植入鼠的股后肌肉内,可以诱导出异位骨形成,若在相应部位注射碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF),则可以减少或阻止 HO 的发生,认为 bFGF 有对抗 BMP 的作用。Glaser 等^[22]通过对 BMP-4 诱导鼠异位骨化动物模型的研究发现,局部注射野生型 Noggin 可以阻止 HO,但系统运用则无效;采用 in vivo 方法,用腺病毒载体编码重组 hNOG [Delta]B2,从老鼠尾部静脉注入其体内,可有效阻止 HO 的形成。David Hannallah 等^[23]将 Noggin 基因通过逆转录病毒作为载体转入鼠成肌细胞,成功阻止了 BMP-4,脱钙骨和创伤诱导的免疫缺陷鼠的 HO 形成。

6 手术治疗

手术切除是异位骨化形成后导致严重关节功能障碍的

患者的终极治疗手段,适应证包括:①诊断不明确怀疑恶性肿瘤;②神经血管受侵;③关节活动范围受限;④严重疼痛;⑤癌变。手术的成功取决于对于患者和手术时机的选择。Shehab 等^[24]提出理想的手术时机为:①无局部发热、红肿等急性期表现。②AKP 正常。③骨扫描显示正常或接近正常;系列定量骨扫描指标应从稳定期下降 2—3 个月。而 McAuliffe 等^[25]则认为待局限性骨化性肌炎成熟后再行切除术的观点不一定正确,对严重功能丧失者应早期手术,以避免严重的骨质疏松及病理性骨折的发生。Carlier 等^[26]亦指出,出现异位骨化后 24 个月内手术,可以避免围手术期骨折等复杂情况,亦可以避免早期复发,手术时期延误可导致关节活动度的下降及局部骨密度降低。Garland^[27]给出了不同病因建议的不同手术时间:创伤性 HO 在 6 个月时;脊髓损伤性 HO 在 1 年时,脑外伤性 HO 在 1.5 年后选择手术治疗。

手术切除的主要并发症包括出血、感染、骨折及术后复发。麦汉溪等^[28]通过对异位骨化患者进行血管造影,发现局部血管过度增生、微血管瘤形成是创伤性异位骨化形成和复发的病理基础,因此尝试手术同时联合超选择性动脉栓塞,结果显示术中失血量及术后血红蛋白下降值明显低于单纯手术组,关节功能优良率明显高于单纯手术组,1 年复发率前者为 0,后者为 15%。因此认为超选择性动脉栓塞联合手术治疗能够有效减少术中失血量,早期干预并提高异位骨化的治疗成功率,是一个有前景的治疗手段。其他见诸报道的预防 HO 术后复发的方法包括术后早期常规服用 NSAID 或进行放疗,或者两者结合应用,术后配合几周 CPM 治疗等^[29]。

7 预防

目前,HO 的预防大多为早期识别并处理其危险因素。神经源性 HO 的危险因素主要包括:瘫痪程度、活动减少、深静脉血栓形成、痉挛状态、压疮、持续的压迫及尿路感染等。黄东生等^[30]随访了使用 SB Charité III 假体进行人工腰椎间盘置换术的患者 65 例 78 个间隙,认为人工腰椎间盘置换术后异位骨化的危险因素有:术前纤维环钙化、术中终板损伤、假体植入位置严重偏斜及术后假体下沉,但大部分椎间隙的活动仍然得到保持,并指出严格掌握手术适应证,预防上述危险因素的发生,可有效减少术后异位骨化的形成。

参考文献

- [1] Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification [J]. Clinical Orthopaedics, 1991, 263: 13—29.
- [2] Banovac K, Williams JM, Patrick LD, et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal injury with indomethacin [J]. Spinal Cord, 2001, 39(7): 370—374.
- [3] Knelles D, Barthel T, Karrer A, et al. Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. A prospective, randomized study using acetylsalicylic acid, indomethacin and fractional or single-dose irradiation [J]. The Journal of Bone and Joint Surgery (Br), 1997, 79: 596—602.
- [4] 赵廷宝,范清宇,唐农轩,等. 全髓关节置换术后异位骨化及其预防 [J]. 中国现代医学杂志, 2001, 11(10): 28.

- [5] Banovac K, Williams JM, Patrick LD, et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal injury with indomethacin[J]. Spinal Cord, 2001, 39: 370—374.
- [6] Persson PE, Nilsson OS, Berggren AM. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause endoprosthetic loosening? A 10-year follow-up of a randomized trial on ibuprofen for prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty[J]. Acta Orthopaedica Scandinavica, 2005, 76(6): 735—740.
- [7] Thomas BJ. Heterotopic bone formation after total hip arthroplasty[J]. Orthopaedics Clinic of North America, 1992, 23: 34.
- [8] Subbarao JV, Carrison SJ. Heterotopic ossification: diagnosis and management, current concepts and controversies [J]. Journal of Spinal Cord Medicine, 1999, 22: 273—283.
- [9] Buschbacher R, Mckinley W. Warfarin in prevention of heterotopic ossification [J]. American Journal of Physical Rehabilitation, 1992, 71: 86.
- [10] 彭仕华, 黎汉光, 何镇祥, 等. 复方四生散治疗未成熟期骨化性肌炎 60 例疗效观察[J]. 新中医, 2002, 34(12): 29—30.
- [11] 蔡立民, 黄中强, 骆家伟, 等. 活血灵防治全髋关节置换术后异位骨化的临床观察 [J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(3): 207—208.
- [12] van Susante JL, Buma P, Kim HK, et al. Traumatic heterotopic bone formation in the quadriceps muscle. No progression by continuous passive motion in rabbits [J]. Acta Orthopaedica Scandinavica, 1996, 67(5): 450—454.
- [13] Linan E, O'Dell MW, Pierce JM. Continuous passive motion in the management of heterotopic ossification in a brain injured patient [J]. American Journal of Physical Medicine of Rehabilitation, 2001, 80(8): 614—617.
- [14] 张思胜, 聂存平, 周雯. 综合疗法治疗各型肘关节创伤性骨化性肌炎[J]. 中国临床康复, 2002, 6(6): 874.
- [15] 徐小梅, 管重远. 醋酸泼尼松龙注射液超声透入治疗骨化性肌炎 1 例[J]. 中国疗养医学, 2005, 10, 14(5): 359.
- [16] Coventry MB, Scanlon PW. The use of radiation to discourage ectopic bone. A nine-year study in surgery about the hip[J]. The Journal of Bone and Joint Surgery (Am), 1981, 63: 201—208.
- [17] Ayers DC, Evarts CM, Parkinson JR. Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by low-dose radiation therapy after total hip arthroplasty [J]. The Journal of Bone and Joint Surgery (Am), 1986, 68: 1423—1430.
- [18] Lo TC, Healy ML, Covall DJ, et al. Heterotopic bone formation after hip surgery, prevention with single 2 dose postoperative hip irradiation[J]. Radiology, 1988, 168: 851.
- [19] Healy WL, Theodore CM, Desimone AA, et al. Clinical outcome and survivorship analysis of core decompression for early osteonecrosis of the femoral head[J]. The Journal of Bone and Joint Surgery, 1995, 77A: 590.
- [20] Wozney JM, Rosen V. Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair[J]. Clinical Orthopaedics, 1998, 346: 26—37.
- [21] Shinji Sakano, Yukiharu Hasegawa, Yoshiharu Murata, et al. Inhibitory effect of bFGF on endochondral heterotopic ossification[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2002, 293: 680—685.
- [22] Glaser DL, Economides AN, Wang L, et al. In vivo somatic cell gene transfer of an engineered Noggin mutein prevents BMP4-induced heterotopic ossification [J]. The Journal of Bone Joint Surgery (Am), 2003, 12: 2332—2343.
- [23] Hannallah D, Peng HR, Young B, et al. Retroviral delivery of noggin inhibits the formation of heterotopic ossification induced by BMP-4, demineralized bone matrix, and trauma in an animal model [J]. The Journal of Bone and Joint Surgery, 2004, 86(A): 80—90.
- [24] Shehab D, Elgazza AH, Collier BD. Heterotopic ossification[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2002, 43: 346—353.
- [25] McAuliffe JA, Lauderdale F, Wolfson AH, et al. Early excision of heterotopic ossification about the elbow followed by radiation therapy [J]. The Journal of Bone and Joint Surgery (Am), 1997, 79: 749—753.
- [26] Carlier RY, Safa DML, Parva P. Ankylosing neurogenic myositis ossificans of the hip - An enhanced volumetric CT study [J]. The Journal of Bone and Joint Surgery (Br), 2005, 87B(3): 301—305.
- [27] Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification [J]. Clinical Orthopaedics, 1991, (263): 13—29.
- [28] 麦汉溪, 周正根, 张彦舫, 等. 手术联合超选择性动脉栓塞治疗异位骨化[J]. 中华创伤杂志, 2005, 6, 21(6): 420—423.
- [29] Pelissier J, Petiot S, Benaim C, et al. Treatment of neurogenic heterotopic ossifications (NHO) in brain injured patients: review of literature[J]. Annual Readaptation of Medical Physics, 2002, 45(5): 188—197.
- [30] 黄东生, 梁安靖, 叶伟, 等. 人工腰椎间盘置换术后异位骨化的危险因素及其对策 [J]. 中华外科杂志, 2006, 44 (4): 242—245.