

系统性红斑狼疮并发无菌性股骨头坏死的相关因素分析

李姝玉 胡大伟

中图分类号: R593.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)05-0324-04

摘要:目的 对系统性红斑狼疮(SLE)并发无菌性股骨头坏死(ONF)的相关因素进行分析,提高 SLE 合并无菌性股骨头坏死的认识。方法 对 32 例 SLE 合并无菌性股骨头坏死的患者进行回顾性分析,并抽取同期年龄、性别匹配的 SLE 患者作对照,分为股骨头坏死组和非股骨头坏死组,收集整理其临床资料及有关实验室检查,分析其发病情况、临床脏器累及、实验室检查及其治疗等特点。结果 合并有 ONF 的 SLE 患者比无 ONF 组在临床上以网状青斑与雷诺现象更常见,而抗心磷脂抗体阳性率明显高于对照组。激素的起始剂量、每日最高剂量、累积用量与 ONF 发病无明显相关,而大剂量激素冲击治疗与 ONF 的发病密切相关。此外,血脂水平、SLEDAI 积分、有无使用免疫抑制剂等均与 ONF 发生无相关性。结论 SLE 患者以血管炎为主要临床表现者或凝血功能障碍者,其脉管系统对激素敏感性增加,大剂量激素冲击治疗容易并发 ONF。

关键词: 系统性红斑狼疮; 无菌性股骨头坏死; 抗心磷脂抗体; 大剂量激素冲击治疗

Risk factors for osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus LI Shuyu, HU Dawei. Rheumatology Department of Renji Hospital Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 20001, China

Abstract: **Objective** To analyze the impact factors of osteonecrosis of the femoral head(ONF) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** Thirty-three consecutive SLE patients (5 years duration) followed at the Lupus Clinic, were enrolled between 2005 and 2007. An extensive clinical and laboratory evaluation using a standard electronic protocol established since 1997, and thirty-three SLE subjects without ONF who were age- and sex-matched with patients were enrolled as the contrast group. **Result** The presence of livedo racemosa, Ranaud's phenomenon, and Acl was associated with ONF. Patients who intermittently received high-dose Glucocorticoid Therapy (daily dose > 200mg) had increased risk of ONF than those who had no or little previous exposure to Glucocorticoid. **Conclusion** Patients with the presence of vasculitides have a substantially increased risk of ONF when they expose to high-dose Glucocorticoid Therapy.

Key words: SLE; Osteonecrosis of the femoral head; Antiphospholipid antibodies; high-dose Glucocorticoid Therapy

无菌性股骨头坏死(ONF)是一种因股骨头血供中断或受损,引起骨细胞及骨髓成分死亡及随后的修复,继而导致股骨头结构改变,股骨头塌陷,关节功能障碍的疾病。

在风湿性疾病当中,ONF 的发生与系统性红斑

狼疮(SLE)密切相关。很多研究认为糖皮质激素治疗是导致 ONF 发生的主要因素^[1]。但很多使用激素治疗前的 SLE 患者中也有合并无菌性股骨头坏死的报道^[1,2]。此外,在其他需要长期服用激素的慢性疾病中,ONF 的发生率明显较低^[3]。因此 SLE 疾病本身的一些因素也可能与其 ONF 的发生有关。

现就我院 1996 年以来确诊的 32 例 SLE 患者并发 ONF 的相关因素进行分析,以提高对 SLE 合并无菌性股骨头坏死的认识。

作者单位: 200001 上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科

通讯作者: 李姝玉, Email: echowhite311@hotmail.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

1996~2007 年在我院确诊的 64 例 SLE 患者,分为股骨头坏死组和非股骨头坏死组。无菌性股骨头坏死组 32 例,其中男性 4 例,占 12.5%,女性 28 例,占 87.5%。年龄(36.7 ± 11.0)岁,病程(2.7 ± 1.74)年。同时,选择同时期在本科住院治疗的无股骨头坏死 SLE 患者 32 例,作为对照组,年龄、性别匹配,且符合以下条件 排除了无菌性股骨头坏死,糖皮质激素用量明确,使用糖皮质激素方法与股骨头坏死组相同。所有的患者 SLE 诊断均符合美国风湿病协会(ACR)分类标准^[4]。无菌性股骨头坏死诊断按照日本的 JIC 股骨头坏死诊断标准^[5]。

1.2 临床资料收集

收集临床资料,包括雷诺现象、血管炎、网状青斑、关节痛、蛋白尿、口腔溃疡、肌无力、疾病活动情况、脂质蛋白水平(空腹 12 h 血清总胆固醇,高密度脂蛋白-HDL,低密度脂蛋白-LDL,甘油三脂)、药物的使用(糖皮质激素、氯喹、环磷酰胺)等,其中疾病活动情况由 SLEDAI(systemic lupus erythematosus disease activity index)积分来评估^[6],观察 24 项指标,最高分可以达 105 分,当积分 > 8 时被认为疾病活动。激素用量以泼尼松为标准进行换算,病程以年为计算单位。

1.3 自身抗体检测

用 ELISA 方法检测抗心磷脂抗体(ACL),抗 β_2 糖蛋白 1(抗 β_2 -GP1)抗体。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 统计软件中列联表 χ^2 检验和独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 SLE 合并 ONF 的临床特征

与对照组相比较,并发股骨头坏死的 SLE 组比对照组网状青斑和血管炎发生率高分别为(50% vs 12.5%, $P = 0.03$),(87.5% vs 56.3% , $P = 0.01$),而雷诺现象发生率较对照组尤其增高为(40.6% vs 6.3%, $P = 0.002$)。其他 SLE 常见的临床表现如口溃、关节痛、蛋白尿、肌无力都无明显相关性。其结果见表 1。

2.2 抗 β_2 -GP1 等的阳性率

可以看出在股骨头坏死组的 ACL 的阳性率(40.6%)明显高于非股骨头坏死组(12.5%),差异有显著性($P = 0.22$),但在 β_2 -GP1AB 两组中差异并无显著性(18.8% vs 6.3%, $P = 0.257$),见表 2。

2.3 脂质蛋白水平

脂质蛋白中胆固醇,甘油三脂,高密度脂蛋白,低密度脂蛋白在两组中并无显示相关性,见表 3。

2.4 大剂量激素冲击治疗与股骨头坏死的相关性

两组患者中股骨头坏死组有 17 人占 53.1%,无股骨头坏死组有 8 人占 25.0%接受了大剂量激素冲击治疗, $P = 0.039$,说明大剂量激素冲击治疗与股骨头坏死有相关性,而激素的起始剂量、最高剂量、激素累积剂量以及是否使用其他免疫抑制剂治疗等与股骨头坏死的发生并无明显相关性,见表 3。

表 1 不同组别患者的临床特征比较

组别	例数($n = 64$)	关节痛	血管炎	蛋白尿	雷诺现象	口腔溃疡	肌无力	Acl	β_2 -gp1
有股骨头坏死	32	26	28	14	13	20	1	13	6
无股骨头坏死	32	23	18	12	2	17	2	4	2
P 值		0.556	0.011	0.799	0.002	0.613	1.0	0.02	0.257

表 2 不同组别患者的使用药物情况比较

组别	例数($n = 64$)	使用羟氯喹	使用 CTX	使用活血药	使用激素冲击治疗
有股骨头坏死	32	31	7	0	17
无股骨头坏死	32	32	5	3	8
P 值		1.000	0.750	0.238	0.039

表 3 不同组别患者的激素用量及病程比较

组别	例数($n = 64$)	泼尼松用量(mg)			病程(年)
		起始	最高剂量	累积	
并发股骨头坏死	32	46.3 ± 24.1	381.7 ± 406.7	26159.4 ± 22844.6	2.7 ± 1.74
无股骨头坏死	32	44.1 ± 23.9	511.9 ± 342.5	28243.8 ± 23632.3	2.8 ± 1.4
t 值		0.364	-1.385	-0.359	0.369
P 值		0.717	0.171	0.721	0.714

表 4 不同组别患者的血脂水平及 SLEDAI 积分比较

组别	例数 (<i>n</i> = 64)	胆固醇 (mg/dl)	甘油三脂 (mg/dl)	高密度 (mg/dl)	低密度 (mg/dl)	SLEDAI
股骨头坏死	32	5.3 ± 1.8	1.7 ± 0.8	1.2 ± 0.4	2.3 ± 0.7	7.8 ± 4.8
无股骨头坏死	32	6.2 ± 2.5	1.7 ± 1.1	1.3 ± 0.4	2.3 ± 0.6	6.8 ± 3.6
<i>t</i>		-1.788	0.234	-0.284	0.008	0.905
<i>P</i> 值		0.097	0.816	0.778	0.994	0.369

2.5 SLEDAI 积分

在股骨头坏死组 SLEDAI 积分平均值为 (7.8 ± 4.8), 无股骨头坏死组为 (6.8 ± 3.6) 其 *P* 值 > 0.05, 无相关性, 见表 4。

3 讨论

ONF 在自身免疫性疾病中尤其是 SLE 中发病率较高 (2.8% ~ 40%), Tktonidou 等^[7] 认为免疫因素比如自身抗体, 免疫复合物造成的血管炎可能是骨坏死的直接原因。而 Perera 等^[8] 认为激素作为 SLE 的首选用药, 可以引起血液中凝血酶 (如抗凝血酶 III、APTT) 改变, 血脂升高, 使血管内皮损伤, 胶原暴露, 血栓形成而导致骨坏死。这些研究显示, 各种潜在疾病可通过一个共同途径——激活血管内凝血引起骨内血管栓塞和骨坏死。说明 ONF 的发生是受多种因素的影响, 并不能用单一的危险因素来解释。

SLE 患者中抗磷脂抗体阳性常见, 多项研究发现 SLE 患者中抗磷脂抗体阳性的患者比抗磷脂抗体阴性的患者更易发生股骨头坏死^[9], 抗心磷脂抗体, 狼疮抗凝物, 梅毒假阳性抗体都是属于抗磷脂抗体家族, 而抗磷脂抗体是和血栓形成高度相关的一抗体, 其中抗心磷脂抗体 (包括和不包括 β2-Gp1 阳性) 高阳性率表明血栓形成与无菌性股骨头坏死的密切相关性^[10], 其机制可能与具有狼疮抗凝物 (LA) 活性的 Ig-G 片段抑制前列腺环素代谢水平, 而前列腺环素的减少可增加血小板的黏附作用, 使血液处于高凝状态, 并且 APL 抗体可以影响内皮细胞功能, 从而影响血栓形成的调节蛋白-蛋白 C-蛋白 S 抗凝通路, 另外通过大规模的 SLE 血清研究发现^[11], APL 抗体可以和血小板上的 65 kD 蛋白质结合, 使血小板聚集功能异常或体内活化障碍, 还有研究证明 APL 抗体阳性患者中血管假性血友病因子 (vWF) 增高, vWF 在凝血过程中起到一定的作用, 可以说 APL 抗体通过一系列途径导致微血管内血栓形成, 导致股骨头供血不足, 易于发生 ONF。在本研究中也看到, 在两组患者中抗心磷脂抗体具有统计学意义。作为介导 APL 抗体与内皮细胞或血小板细胞膜上的磷脂结合的糖蛋白 β2-Gp1, 在本研究中

并未发现其相关性。

自从 Dubois 和 Cozen^[12] 初次报道激素是导致 ONF 发生的主要因素后, 陆续有研究者也持相同观点, 但这里需要提出的是, Colwell 等^[13] 在跟踪随访 1420 例因患有哮喘和类风湿关节炎而需要服用激素的患者 10 年后, 并没有发现激素用量和 ONF 的发生有必然的相关性, 所以抛开系统性红斑狼疮疾病本身并发 ONF 的危险因素, 把激素作为其单一的发病因素此观点是值得探讨的。在本研究中, 激素的累积用量、起始量、最大用量与 ONF 的发生并无相关性, 而是否使用大剂量激素冲击治疗 (> 200 mg/d) 与股骨头坏死相关, 其原因可能是大剂量糖皮质激素特别是冲击治疗不仅对免疫系统也对代谢、内分泌、造血、脉管系统产生大的影响, 它可以引起血清学参数的快速改变, 其中总胆固醇、血清白蛋白、白细胞计数尤其明显。其中胆固醇水平的增高可以导致骨髓内脂肪细胞的增生肥大, 而且可以造成血管壁的损伤, 增加了骨髓内压力, 加速 SLE 患者微血管内缺血状态, 而导致无菌性股骨头坏死的发生。这里强调的是一个大剂量激素冲击治疗后血脂水平的迅速改变对股骨头血管壁造成的影响^[14], 而本研究为回顾性研究, 其收集到血脂水平资料与 ONF 发生并没有同步相关, 故在本研究中并没有观察到血脂与 ONF 发生有统计学意义。另外 ONF 的发生可能与对激素的敏感性增加有关, 但其确切机制尚不明确, 在股骨头坏死的动物模型中证明在那些对激素敏感性强的兔子更容易发生骨坏死^[15]。

在本研究中观察到两个未服用激素就发生 ONF 的患者, 可以进一步说明导致 ONF 发生并非单一因素, 此两名患者均为 34 岁女性, ONF 距 SLE 发病分别为 5 年和 2 年, 其中 1 例患者有明显的雷诺现象, 关节痛, 另一例患者以发热、乏力起病, 但两者均无抗磷脂抗体阳性, 联系本研究可以看到, 在影响 ONF 发病的因素中, 还包括雷诺现象、血管炎等临床表现。在以往的研究中, 也有相似的报道, 而其发生机制与小动脉的收缩和小静脉和毛细血管扩张有关^[16], 这种血管状态的变更可能是无菌性股骨头坏死发生的另一个危险因素^[17]。

可以推论,在 SLE 患者中,有雷诺现象、血管炎、网状青斑等提示血管状态变更和(或)有抗磷脂抗体阳性提示有凝血功能异常的患者,其脉管系统对激素的敏感性增高,在此基础上予以大剂量激素冲击治疗更容易引起 ONF 的发生。

【参 考 文 献】

- [1] Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, et al. Risk factors for osteonecrosis insystemic lupus erythematosus. J Rheumatol, 1997, 54 (24) :654-662.
- [2] Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. Br J Rheumatol, 1998, 96 (37) :895-900.
- [3] Zizic TM. Avascular necrosis of bone. Curr Opin Rheumatol, 1990, 42 (2) :26-37.
- [4] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 1997, 45 (40) :1725.
- [5] Sugano N, Kubo T, Takaoka K, et al. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg (Br), 1999, 81 (4) :590-595.
- [6] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI : a disease activity index for lupus patients : the committee on prognosis studies in SLE. Arthritis Rheum, 1992, 35 :630-640.
- [7] Tektonidou MG, Moutsopoulos HM. Immunologic factor in the pathogenesis of osteonecrosis. Orthop Clin North Am, 2004, 35 (3) :259-263.
- [8] Perera M, SaUar N, Petrie JR, et al. The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial marker in postmenopausal women with type-2 diabetes : a randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86 (3) :1140-1143.
- [9] Campos LMA, Kiss MH, E'AD'Amico and CA almeida silva antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. Lupus, 2003, 64 (12) :820-826.
- [10] Tektonidou MG, Katerina Malagari, Panayiotis G. Primary antiphospholipid syndrome in the absence of corticosteroid use vlachoyiannopoulos. Arthritis & Rheumatism, 2003, 48 (3) :732-736.
- [11] Dubois EL, Cozen L. Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. JAMA, 1960, 56 (174) :966-971.
- [12] Colwell CW Jr, Robinson CA, Stevenson DD, et al. Osteonecrosis of the femoral head in patients with inflammatory arthritis or asthma receiving corticosteroid therapy. Orthopedics, 1996, 88 (19) :941-946.
- [13] Jones JP. Intravascular coagulation and osteonecrosis. Clin Orthop, 1992, 74 (277) :41-45.
- [14] Yamamoto T, Hirano K, Tsutsui H, et al. Corticosteroid enhances the experimental induction of osteonecrosis in rabbits with Schwartzman reaction. Clin Orthop, 1995, 45 (316) :235-243.
- [15] Collaborative Osteonecrosis Group. Symptomatic multifocal osteonecrosis. Clin Orthop, 1999, 57 (369) :312-326.
- [16] Donald SE, Brunner CM, Davis S, IV. Avascular necrosis in SLE. Ann Rheum Dis, 1976, 78 (35) :227-238.

(收稿日期 2007-12-12)