

导致儿童骺早闭的病因探讨研究

王仁法 刘运强

【中图分类号】R681.1 【文献标识码】C 【文章编号】1000-0313(2001)02-0127-03

骺早闭是指儿童期未发育成熟骨骼的骺板软骨, 由于各种先天与后天的原因, 使其骺板软骨发育障碍, 从而出现骺板软骨早于年龄提前闭合, 并由此程度不同地影响骨关节正常发育生长出现骨关节畸形。

我们收集同济医院 90 年以来 38 例骺早闭病人, 对于其致病原因进行回顾性分析, 研究。旨在指导临床对本病有一个正确认识, 以便在防治方面有一正确理论依据, 减少临床上误诊误治现象。

软骨—骺板软骨组织胚胎学

在组织胚胎学上, 关于软骨的发生和组织结构, 已研究得比较清楚。软骨组织是由间充质发生而来。在人体胚胎发育第 4 周, 已有间充质细胞集聚成细胞群, 逐渐形成一定的软骨形状。人胚胎骨发育于第 6 周开始, 由间充质细胞集聚成主要肢骨的软骨原基, 7 周可辨认手足小骨的软骨形状、第 8 周上下肢的原骨原基出现原始骨化中心。而骺板软骨的形成, 是在原始骨化中心(一次骨化中心)与之后骨端的二次骨化中心出现之后, 此时骺软骨(二次骨化中心)内即开始了一个向心性的、连续不断的软骨细胞肥大、基质钙化和成骨的活动。因此骨骺不断长大、当骨骺达到相当大的时期、软骨细胞向骨干侧增生分化, 在骨骺与干骺之间形成一盘状骺板软骨。

骺板软骨内有 5 种组织结构: ①生发层亦称静止细胞层(Resting Cell), 此层与骨骺终板下贮备软骨相邻, 此层细胞小、分散、无定向分布。②增殖层(Zone of proliferation): 此层细胞一开始即定向柱状排列, 与骨干平行。细胞柱间基质较厚。③基质合成层(Zone of matrix synthesis): 细胞外形较增殖层大, 此层高尔基复合体和内质网, 合成中形成基质小泡, 将成为钙化的中心。④肥大细胞层(Zone of cell hypertrophy): 此层细胞陷窝大, 将纵行纤维挤在一起, 形成加强胶原纤维束。⑤先期钙化带(Zone of provisional Calcification): 此带细胞多见核固缩, 边缘不规则。此带矿化物都沉积于软骨纵行间隔基质内。开始钙化少、近于骺面钙化逐渐增多成簇样至固定晶体块。毛细血管芽新生, 逐渐成为新生骨母细胞形成初级骨小梁。上述骺板软骨如由于某些原因导致过度发育加快或某种因素引起骺板软骨发育障碍都可发生骺早闭。但是近年来, 骨组织学研究中, 法国一学者 Ranvei 在骨关节胚胎发育中病理生理研究有一重大突破, 即发现骺板软骨周边的存在 Ranvei 氏区。这一区直接控制骺板软骨发育。并揭示 Ranvei 氏区直接影响生长层(贮备细胞层), 贮备细胞来源于 Ranvei 氏区。Ranvei 氏区有软骨膜

环其包括三种结构, ①骨皮层, ②细胞区, (a、致密带→骨母细胞→骨皮质; b、疏松细胞区→软骨母细胞形成)。③纤维膜→形成纤维组织。而我们研究的先天性与后天继发导致骺早闭各种因素均与 Ranvei 氏区有关, 主要是影响 Ranvei 氏向生发层输送贮备细胞的来源阻断, 而出现骺早闭。

导致骺早闭病因分类与机理探讨

我们通过本组 38 例骺早闭的完整临床资料分析, 进行回顾性研究。病人年龄在 2~15 岁, 男 25 例, 女 13 例, 所涉及几乎是人体所有部位的骨关节。按发病率分别上肢多见, 其次下肢、脊柱骨盆。根据我们的病例, 结合文献资料, 病因分为两大类即先天性因素和继发性因素导致骺早闭引起骨关节的畸形。

先天性因素包括: ①粘多糖病; ②软骨发育不全。

后天因素是我们研究重点, 包括: ①营养代谢障碍(维生素 A 过剩症, 维生素 D 过剩症); ②骨折(外伤性骨折病理性骨折); ③放射性损伤; ④骺板软骨区感染(化脓性、结核性); ⑤骺板软骨冻伤、烧伤; ⑥大骨节病; ⑦氟中毒。

1. 粘多糖病(Mucopolysaccharidosis)

粘多糖病在化学上为一种复合大分子, 主要由糖醛酸(Uronic acid)和已糖胺(Hexosamine)构成。在正常情况下, 粘多糖与蛋白牢固结合, 是结缔组织中的非纤维成份, 广泛地分布于软骨、角膜、血管壁和皮下组织中。若粘多糖代谢发生障碍, 则会引起骨骺、内脏和智力上广泛失常, 近来国外学者经过反复研究讨论认为, 本病导致骺早闭部位较常发生在尺桡骨远端、骺板软骨外周即 Ranvei 氏区, 产生病理基础是过多粘糖物质沉积在 Ranvei 氏区, 作为一种占位效应, 阻碍了软骨发育成熟的正常通道, 从而阻断了骺板软骨生长层内贮备细胞来源, 导致骨骺发育迟缓与早闭, 出现肢体短小、畸形。

2. 软骨发育不全(Achondroplasia)

本病特征为只累及软骨内化骨的骨骼, 而膜内化骨不受影响。软骨发育不全是一种四肢短小、躯干近于正常的不成比例的短小畸形, 有遗传性和家族性, 但也可散发, 系因胎生期软骨化骨障碍而致病。导致骺早闭发病机理主要是原始软骨祖细胞发育到较成熟软骨细胞的障碍。同时也影响了 Ranvei 氏区输送软骨细胞。因此就出现骨骺发育迟缓, 而且骺板软骨由于成熟软骨细胞来源少, 骺板软骨过早消失。由于迟缓出现骨骺就较快与干骺端闭合。从而表现出四肢短小畸形。

3. 维生素 A 过剩症(Hypervitaminosis A)

维生素 A 为脂溶性, 它需和脂肪一起由胃肠吸收于体内, 并贮存于肝脏。如果大量摄取维生素 A 则可引起中毒现象。如为了治疗皮肤疾患而长期大量连续给予维生素 A(每日量 6~60 万单位)即可引起维生素 A 过剩症。众所周知, 维生素 A

作者单位: 430030 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科(王仁法); 541306 广西兴安红十骨伤医院放射科(刘运强)



图 1 右股骨颈 5 年前外伤, 右股骨颈、头出现骺早闭畸形, 右股骨废用变小。

图 2 右股骨颈骨囊肿病理骨折, 1 年后出现右股骨头骺早闭、髓内翻畸形。

图 3 左中指近节指指关节化脓性感染, 出现左中指中节指骨近端骺早闭。

图 4 左腕出生时表皮毛细血管瘤行放射治疗, 血管瘤治愈消失, 6 年后尺桡远端出现骨早熟与成骨障碍, 形成骺早闭。

与骨骼的生长及骨骺的成软骨细胞的成熟有密切相关。维生素 A 不足, 可减慢软骨细胞的成熟过程, 反之则会加速这一过程。维生素 A 过剩症导致骺早闭的主要机理是, 维生素 A 除了促进造骨细胞活跃之外, 可引起类似婴幼儿骨皮质增生症, 也可促进、加速骺板软骨细胞发育成熟, 从而导致骺线过早愈合, 影响骨骺发育。

4. 维生素 D 过剩症 (Hypervitaminosis D)

维生素 D 在体内的生理作用是促进肠管吸收钙, 使钙沉着于骨骺, 促进骨骺生长发育成熟。与其相反是维生素 D 缺乏症佝偻病 (Rickets) 影响软骨内化骨障碍病理机理是在骺板软骨的正常软骨化骨过程中发生障碍, 但是本症反之则是加速、促进软骨的成熟。同维生素 A 作用相仿, 由于加速这过程, 使骺板软骨过早闭合, 出现骨质硬化, 肢体发育相对短小, 造成骨骼发育异常。

5. 骨折因素 (创伤性或者病理性骨折)

骨与软骨结构受外力作用发生折断称为骨折。外伤性骨折均有明显外伤史, 病理性骨折导致骺早闭的诱因不包括恶性肿瘤, 常是关节旁的囊性病损、炎症等诱因。因此, 创伤性骨折与关节旁良性病变所致病理性骨折, 导致骺早闭的机理是,

骨折面波及 Ranvei 氏区, 也就继发损伤阻断骺板软骨静止细胞层贮备细胞来源, 因而造成患者终身肢体畸形, 我们所见 3 例是近干骺区骨囊肿病理骨折时, 同时伴 Ranvei 氏区损伤, 造成骺早闭而产生了畸形肢体改变 (图 1, 2)。

6. 骺板软骨区感染 (化脓性或结核性)

不论是化脓性骨关节炎, 还是结核性骨关节病, 它们感染途径通常只有两种, 一种是通过血流从远处病灶迁徙到骨内致病, 而且开始常在血流丰富干骺区, 其部位相仿, 在儿童发育时期, 因为有多数分支血管从骨骺“穿过”骺板软骨分布至干骺区内。往往在干骺区感染可“穿过”或破坏骺板软骨。

第二种就是在骺板软骨区感染直接造成骺板软骨破坏, 因此无论是哪种感染, 只要邻近或直接造成骺板软骨的 Ranvei 氏区破坏, 同样已可引起骺早闭畸形。我们病例有 2 例踝关节与 2 例手指小关节感染而导致骺早闭出现踝骨翻畸形和曲指畸形 (图 3)。

7. 放射性损伤

放射性损伤, 骨软骨坏死是放射治疗的严重而危害较大的合并症, 骨坏死发生, 尤其是指软骨, 是由于骨骺、软骨基质对放射线物敏感, 因为由于骨内含大量矿物质, 较周围软组织吸收放射线多, 其散射线也增加。因此使骨的总

放射量增高。在骨内大量放射能作用结果, 由于成骨细胞 (软骨细胞-软骨内化骨系统) 比破骨细胞对放射线更敏感, 所以对软骨成骨破坏损伤更大。我们病例中有 2 例患儿, 出生时腕部有直径 3cm 毛细血管瘤, 在某医院进行放射治疗, 因为没有注重射线防护, 导致 Ranvei 氏区软骨放射损伤, 从而患儿该区骨骼生长停止, 骺早闭导致患肢明显短小畸形, 随着年龄增长, 这种畸形越变越明显 (图 4)。

8. 骺板软骨区冻伤

冻伤为严重受冻 (意外事件) 或长期工作、生活在冷湿环境中所致, 可分为全身性和局部性, 又可分为急性与慢性两类, 后者常与职业有关。冻伤部位主要是于手指、足趾、耳朵与鼻部, 常常于冻伤后两、三周即可见到骨骼的异常改变。其致病机理是, 冻伤后体内神经-血管功能失调, 首先是表皮逐渐表现出软组织骨骼改变。骨骼病理基础是软骨细胞 (骺板软骨) 和骨细胞死亡, 出现骨坏死, 由于冻伤往往累及儿童期的手指或足趾的骺板软骨区, 因而严重损伤该区软骨 Ranvei 氏区, 也就影响骨的发育生长, 出现骺早闭, 我们有 2 例儿童发生冬天软骨冻伤, 表现为指骨 (趾骨) 短缩与畸形改变。

9. 骺板软骨区烧伤

烧伤所致骨关节改变,在日常医疗工作中,经常遇见烧伤或严重烫伤儿童,如果其烧伤或烫伤深度累及骨骼时,可发生骨骼(软骨)热坏死,特别提示的是不论是烧伤还是烫伤注意防止继发感染,因本身烧伤或烫伤儿童可造成儿童软骨坏死,骺板软骨损伤,如果再继发感染则会加重畸形提示预后更差,烧伤损伤导致骺早闭机理原则同上讲。

10. 大骨节病

大骨节病是种地方病。在我国主要分布在东北、陕西、河南、内蒙古和山东等地的山岳地带。因患者表现为侏儒和步态不稳而在陕西一带又称之为柳拐子病,病因尚未明确。其主要导致骺早闭病理基础是骨骺板软骨过早退化改变,从而使骺板软骨早期提前骨化,骺早愈合,造成长骨发育停止。通常患者较正常人提前 6~7 年愈合,本病主要特征是,在四肢各个关节,以手、足踝和肘部最为多见,病变多发而对称,主要 X 线表现为长骨状骨干骺部、骺板软骨发育障碍,骺早闭和骨端变形,病变早期发生在指骨,改变也最明显。

11. 氟骨症(小儿氟骨症)

氟骨症即慢性氟中毒,见于我国山东和贵州等地区,系因长期饮用高氟含量饮水,或长期接触含氟煤烟污染,而引起慢性(地方性)氟中毒,病变可累及骨骼系统,故称之为氟骨症。发生骨骼系统病理基础,在儿童发育期骨骼可以因为高氟造成关节软骨、骺板软骨和骺软骨破坏。氟中毒可直接影响软骨细胞增生、肥大、钙化、骨化障碍,可造成骺板软骨区域性坏死。因此,可导致部分坏死区骺早闭,但也可影响部分软骨发育使骺延迟愈合,如造成穿通性骺板软骨坏死、损伤静止细胞层,即可发生部分性骺早闭畸形。

骺早闭预后评估

关于导致骺早闭病因很多,在日常医疗工作中,我们仅仅只研讨上述发生骺早闭致病因素,显然不够,但是足以应该引起我们从事研究骨关节医务工作者高度重视。

人体各个部位骨关节均可由于某些不同病因导致骺早闭。如损伤肢体某关节骺板软骨外侧 Ranvei 氏区,那么关节外侧部分性出现骺早闭,而内侧骺板软骨照样正常发育生长,所以出现管状骨外短、内长、关节向外倾斜,就出现该部位关节外翻畸形,反之出现关节内翻畸形。如果损伤四肢手指、足趾、骺板软

骨发生骺早闭之后,则通常造成短指(趾)畸形。

另外某些特殊部位如肘关节滑车的骺板软骨创伤,则会出现“鱼尾”畸形,因为内外髁骨骺正常发育长大,而肱骨中间滑车骺板软骨骺早闭,停止生长,形成一个深凹,表现出鱼尾样改变。

提醒值得注意的是儿童时期,导致骺早闭的病因发生越早,畸形会越重,预后也就越差。

研究骺早闭临床价值与意义

对于正处于正常发育成长儿童而言,健康成长,这对社会,对家庭都是需要的。但是确有一定数量儿童可能会由于各种先天或者后天各种因素,导致生长期骨骼的骺板软骨损伤,从而出现骺早闭,这样对国家、对社会、对家庭均带来较重经济负担,给患儿除了经济负担之外,也带了一定思想、精神压力。

因此,通过我们对于骺早闭的研究与探讨,认为有些引起骺早闭病因是完全可避免,有些病因虽能导致患儿致残,但经积极防治也可降低致残发生率或减轻畸形。

1. 为了防止并且减少遗传性疾病,作好卫生常识宣传,杜绝近新婚配,这样可减少导致骺早闭先天因素。

2. 杜绝不负责任乱用药,对于儿童服用维生素 A、维生素 D,注意使用药量,用药做到心中有数,不要发生医源性维生素 A 或 D 过刺症。

3. 积极卫生宣传与教育,教育儿童避免不必要创伤,或其他类型外伤,骨关节创伤后,应立即到有经验矫形外科医生去整复治疗,以免延误诊断与治疗,造成严重骺早闭畸形。

4. 另外对于一些导致骺早闭的地方病,或者意外事故、烧伤、冻伤等均可有针对性进行积极预防与积极治疗,尽可能将畸形减低到最低程度。

随着矫形外科学不但发展,各种骺早闭畸形肢体可得到手术矫形,使残废关节与畸形肢体,可部分恢复功能和改善,但是,骺早闭往往会使患儿产生巨大心身压力。通过我们对骺早闭产生的病因研讨,旨在让全社会所有医务工作者提高对本病认识,在日常医疗中减少误诊与漏治,以便患者得到尽早有效治疗,尽可能减少骺早闭致残率,同时也尽可能减轻骺早闭引起畸形程度。

(2000-11-16 收稿)

下期要目

股骨头缺血性坏死介入治疗研究现状与进展

经皮穿刺治疗股骨头无菌坏死的临床观察

成人股骨头缺血性坏死的早期 CT 诊断

联合应用髓核切吸与胶原酶盘内注射治疗

腰椎间盘突出症

191 例儿童肘关节创伤 X 线诊断及预后评估

膝关节损伤的 MRI 诊断

CT 定向微创颅内血肿清除术治疗急性脑出血预后分析

CT 和 MRI 对口腔和口咽部病变的诊断价值

哨兵血环征:急性上腹部钝挫伤的重要征象

选择性脾动脉栓塞的临床意义

机械性肠梗阻 CT 诊断

肠血管畸形的介入处理

甲亢性心脏病房颤患者的心肺 X 线表现分析

育龄期妇女盆腔假性囊肿的诊断及 CT 表现

真丝线段颗粒栓塞双侧子宫动脉治疗子宫肌瘤