

[文章编号] 1000-2200(2007)01-0116-04

· 综述 ·

## Perthes病研究进展

官建中 综述, 周建生 审校

[关键词] 股骨头坏死; 肢 外科手术; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 681.8 R 658 [文献标识码] A

Perthes病是发生于儿童股骨头的自限性、自愈性、非系统性疾病<sup>[1,2]</sup>。以4~8岁儿童多见,男女发病率为4:1,多为单侧发病。Perthes病是一种儿童期开始发生的股骨头骨骺坏死病症。最早于1910年由Legg(美国)、Calve(法国)和Perthes(德国)相继发现并描述。临床上主要表现为跛行,患侧髋关节疼痛和活动受限;X线征为股骨头囊性变,碎裂,塌陷,最后可导致扁平髋畸形。其发病机制至今尚未明了。但Perthes病的股骨头颈骨内压增高和静脉回流障碍是其发病机制的关键<sup>[3]</sup>。近一个世纪以来,对该病有各种名称,如股骨头骨软骨炎、髋关节软骨病、股骨头无菌性坏死、股骨头缺血性坏死、扁平髋等。这些命名只是从该病的某一角度来观察而取名的,均不能反映其真实本质,因此Legg-Calve-Perthes病或Perthes病的名称一直沿用至今。本文主要对Perthes病的病因、病理变化、临床表现、分型、预后和治疗作一综述。

### 1 病因

Perthes病真正的病因尚未明了。动物实验已证实单纯阻断股骨头血运,并不能产生具有Perthes病特征的病理改变。有研究发现,反复损伤狗股骨头侧支循环动脉,可引起该病,提示Perthes病可能与长期轻微反复的损伤有关。Waldenström发现了Perthes病的股骨头有软骨下骨折征,但是Salter(1966)、Glincher和Kamgora(1979)以及Donglas(1981)都证明这种呈新月形的骨折是病理性骨折,亦即骨坏死在先,骨折在后,因此难以证明外伤是Perthes病的病因。动物实验中增高髋关节囊内压力(POP)和静脉回流压力可以产生类似病变,但没有证据表明这些与人类的Perthes病有直接关系<sup>[4]</sup>。

近年来,凝血功能异常被认为是引起该病的潜在因素。Gregosjwicz等<sup>[4]</sup>检测Perthes病患者血浆中 $\alpha_1$ 抗胰蛋白酶明显高于对照组,提示纤维蛋白溶解作用降低,增加了血管内栓塞的危险性,可能诱发病。Glueck发现Perthes病患者中存在抗凝血酶III(AT-III)、蛋白C(PC)、蛋白S(PS)等的活性异常和抗活性蛋白C(APCR)阳性,从而提出Perthes病病因的易栓假说,认为易栓症(PC-PS缺陷和APCR阳性等)和低纤溶(t-PA, PAI和高脂蛋白等)与Perthes病的发病密切相关。

Perthes病与内分泌特别是甲状腺素紊乱的关系研究表明<sup>[5]</sup>,Perthes病患者虽然甲状腺功能正常,但游离甲状腺素和游离三碘甲状腺素明显增高,而且股骨头受累程度与血浆

游离甲状腺素水平成正比。但这些改变,究竟是引起本病的原因还是后果仍然不明。也有学者提出生长发育迟缓学说。Kealey<sup>[6]</sup>测定Perthes病患者血清生长介素A(SMA)的含量明显低于正常儿童,间接支持发育迟缓学说。

另一些学者怀疑Perthes病与遗传有关。Wansborough(1959)首先报道本病有遗传倾向。Renwick(1972)指出Perthes病患者的父母有0.3%、亲兄妹有3.8%、旁系亲属有0.3%患有同病。Catterall(1970)则注意到Perthes病与体质因素有关,但均没有找到明显的遗传学证据。

### 2 病理

尽管病因尚未明了,但20世纪60年代Salter在幼猪模型上阐明Perthes病的病理过程及发病机制,认为最初是股骨头的缺血坏死,随后导致了股骨头骨骺化中心受到暂时性抑制,而被滑液营养的关节面深层软骨继续生长,因此出现了小的骨化核和大的软骨面,骨修复从周围向中心扩展,形成了原始编织骨,作用在股骨头上的剪刀力加上骨吸收可导致软骨下区的原始编织骨发生软骨下骨折,软骨下骨折逐渐被吸收并由血管性纤维组织代替,再被原始编织骨沉着,Salter称之为“生物性塑形”,所以它不柔软,而是股骨头逐步塑成正常骨或根据应力而改变形状,如果股骨头的生物性塑形在良好的髓白包容下进行,则股骨头将可获取最佳恢复,这就是包容下负重治疗的原理。

Catterall(1982)等通过11例Perthes病患者的股骨头标本组织学观察发现病理变化,表现为三个阶段。发病早期以骨坏死为特征,主要是从骺板向软骨进展,股骨头骨化,钙化停止,而受关节滑液滋养的软骨则继续生长,表现为X线片上股骨头骨化核变小,关节间隙增宽。第二期为坏死骨吸收,血管结缔组织爬行替代,这个过程约持续1~3年。第三期,成骨伴新骨形成、修复、愈合,股骨头重新塑形,可能出现扁平髋畸形。坏死的软骨塌陷导致股骨头高度变低,开始骨吸收、再生和修复的过程,股骨头受累以前外侧部分为主。坏死和修复可以存在于Perthes病的不同时期,也可编织出现在同一时期。

### 3 临床表现与诊断

最常见的临床症状是髋部疼痛及内旋和外展受限。早期活动受限是由于滑膜炎和肌肉痉挛所致,晚期则由于扁平、增大的股骨头与髓白相撞碰,产生“嵌顿性外展”(hinge abduction)所致。患儿可有步态不稳,患侧Trendelenburg征阳性,股四头肌萎缩,患侧大腿可由于内收肌挛缩,出现明显的短缩畸形。由于髋部常由三条感觉神经支配,故患儿主诉疼痛可表现在髌上(股神经支配区)、大腿内侧(闭孔神经支配区)、臀部(坐骨神经支配区)。许多患儿因主诉膝部疼痛,未检查髋部而延误诊断。因此对于3~12岁,特别是4~8岁儿童出现不明原因的持续性髋、膝关节疼痛,跛行和髋关

[收稿日期] 2005-10-21

[基金项目] 安徽省教育厅自然科学研究计划项目(2004k0275)

[作者单位] 蚌埠医学院附属医院 骨科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 官建中(1973-),男,硕士,主治医师。

节外展内旋活动受限时,应考虑罹患本病的可能。一旦 X线或 CT出现骨骺的密度或形状改变,结合患者的临床症状,诊断便可基本成立,而 MRI在早期诊断方面具有高度敏感性、可靠性和预测价值<sup>[7-9]</sup>。

#### 4 分型

Catterall分型法是目前常用的分型方法,共分四型。主要依据股骨头受累程度和“头危象”(head at risk)征来分型,I型为股骨头的前中部受累,无塌陷,无干骺端反应。II型病变侵及股骨头的50%,股骨头的前外侧受累,而其内侧和外侧柱均未受损。III型是75%的股骨头受累,包括外侧柱,广泛干骺端受累。IV型则是全股骨头受累,有弥漫性的干骺端反应。Catterall认为I、II型预后良好,无需治疗,III、IV型预后欠佳,需给予治疗。

Salter和Thompson根据对1264例Perthes病X线片的分析,认为软骨下骨折程度与其后骨吸收范围密切相关,可以帮助早期预测股骨头最终受累程度,其根据髋关节正位X线片软骨下骨折程度提出了Salter-Thompson分型方法。A型:少于50%股骨头受累,相当于Catterall分型的I、II型,预后较佳。B型则超过50%的股骨头受累,相当于Catterall分型的III、IV型,预后不良,需给予治疗。该方法使用简单,可在早期作出分型,指导治疗。

Herring等<sup>[10]</sup>在1992年通过比较骨盆正位片中健侧与患侧股骨头骨骺外侧柱的高度,提出了新的外侧柱分型系统,即将股骨头在正位片上分为三个柱,外侧柱约占整个股骨头骨骺的15%~35%。A型外侧柱未受累,B型外侧柱受累,其骨骺塌陷不超过原外侧柱高度的50%;C型外侧柱塌陷大于正常股骨头高度的50%。A型预后良好,C型预后差。

Mukherjee等<sup>[11]</sup>评价了Catterall及Salter-Thompson两种分型方法,认为这两种分型方法对Perthes病预后估计有其价值,但Salter-Thompson分型缺点是相当部分的患儿并无X线片上软骨下骨折影,而且对X线片的清晰度要求高,因而临床应用上有所限制。Ritterbusch等<sup>[12]</sup>比较了Herring外侧柱分型法与Catterall分型法,认为前者简单易行,能更好地评价远期疗效。Ismail等<sup>[13]</sup>则认为Herring分型比其他几种分型能更准确预测髋关节的最终结果。湛浩强等<sup>[14]</sup>通过对Perthes病的不同分型方法的比较研究也得出相同结论。目前外侧柱分型正逐步成为临床常用、便于指导治疗、且能对预后作出诊断的一种分型方法。

#### 5 预后

Catterall根据大量的X线片分析,总结出提示预后不良的5个X线危象,认为凡是出现两个或两个以上危象者,提示预后不良,应进行手术治疗。这5大危象是:(1)股骨头碎裂、畸形;(2)Gage征,即外侧骨骺和邻近干骺端的局限性骨质疏松;(3)股骨头侧方半脱位;(4)干骺端囊性变;(5)骺板呈水平位。可近年来也有学者认为股骨头半脱位较“头危象”征更具有提示预后的作用,认为“头危象”征并非是判定疾病进展程度及预后的重要征象。目前普遍认为影响预后的因素归纳有以下几方面:(1)股骨头的包容情况。股骨头被髋臼包容的程度越小,头臼越不匹配,预后越差,在骨愈合期导致扁平髋和嵌顿性外展畸形。(2)股骨头受累程度。特别是股骨头外侧柱受累、塌陷越重,预后越差。(3)年龄。一

般来说,发病年龄越小,预后越好。<6岁发病,预后好,6~8岁多为“灰色区”,>8岁以上患儿由于髋臼和股骨头生物塑形潜力逐步丧失,预后差。但也有学者研究发现年龄小,预后也不一定就好。如Fabry等<sup>[15]</sup>研究发现发病年龄<5岁的患儿仍有33.3%预后不良。此外,发病年龄与退行性关节炎有关<sup>[16]</sup>,6岁以前发病,成年后几乎不发生髋关节退行性变,而10岁以后发病者,成年后几乎全部出现退行性关节炎。(4)性别。女性预后较男性差,女性患Perthes病时股骨头受累程度较男性严重,可能与女性骨成熟年龄早、股骨头再塑形的潜力相对较低有关,确切原因尚不明。但也有学者如Guill等<sup>[17]</sup>认为性别对Perthes病预后无明显影响。(5)髋关节功能。持续性髋关节功能受限是造成股骨头畸形、扁平髋的重要因素。此外,van den Boger等<sup>[18]</sup>认为双侧受累的预后较单侧受累为差。

#### 6 治疗

由于Perthes病的病因尚不清楚,迄今所采取的各种治疗都不是病因治疗。目前各种治疗方法都是着眼于阻止、延缓股骨头畸形和退行性关节炎等不良预后的发生。在给予任何治疗之前,首先要恢复、维持髋关节功能,缓解由于髋关节刺激引起的疼痛,外展活动受限。

6.1 治疗指征 (1)不需治疗:Herring<sup>[16]</sup>指出发病年龄<6岁的患儿预后良好,无临床及X线危象征,股骨头受累轻,无需治疗;若临床出现髋关节刺激症状,则给予卧床牵引,口服药物对症治疗。(2)密切随访:发病年龄在6~8岁的患儿,股骨头受累程度达Herring B型或Catterall II、III型,应3~4个月随访摄X线1次,若病变有发展,则予保守或手术包容治疗。(3)包容治疗:当患儿有临床危象征(不伴)有髋关节半脱位,股骨头受累程度达Herring C型或Catterall III、IV型,Salter-Thompson B型,年龄>8岁以上的患儿,应立即给予非手术或手术包容治疗。

6.2 治疗方法 目前最常用的非手术治疗方法是使用外展矫形支具<sup>[19]</sup>,患儿髋关节置于外展位,将股骨头纳入白窝内,使股骨头获得良好的包容。Aksoy等<sup>[20]</sup>通过长期随访支具组和非支具治疗组发现X线结果并无明显差别,因而怀疑支具治疗的效果。但是由于外展支具有可能使患儿避免手术,目前仍是保守包容治疗的选择。此外卧床休息和持续牵引、药物治疗、电磁治疗也是常用非手术治疗方法<sup>[21-23]</sup>,对短期固定的患儿还可考虑石膏固定。

手术治疗方法适用于Catterall III、IV型及部分Catterall II期病变。所有治疗方法目的都是为了充分地改善血供,获取最佳的髋臼形态和最佳的股骨头包容<sup>[24]</sup>。其优点是患儿术后能较早开始功能锻炼,恢复正常活动,有利于股骨头的生物塑形,而且对股骨头的包容是永久性的<sup>[25]</sup>。常用术式有髓芯减压、血管束植入<sup>[26-27]</sup>、股骨上端内翻截骨术<sup>[28]</sup>、髋臼造盖成形术<sup>[29]</sup>、Satter截骨术、Char髋盆截骨术及三联骨盆截骨术<sup>[30]</sup>。Herring等<sup>[31]</sup>报道对438例患者451个患髋进行多中心、前瞻性对照研究,患者被随机分成无治疗、外展支具、关节活动锻炼、股骨上端截骨术和骨盆截骨组,结果显示无治疗组、外展支具组、关节活动锻炼组的结果无明显差别,股骨上端截骨组和骨盆截骨组的结果亦无明显差别。对发病年龄>8岁患儿的手术治疗要明显优于非手术的保守治疗,但对发病年龄<8岁的患儿则无明显差别。

近年来,随着对该病的病因及病理过程进一步认识及基础和临床研究工作不断深入,特别是利用显微外科技术治疗 Perthes 病的手术方式增多,疗效也有了很大的提高。目前普遍推崇的术式为髓芯减压加带血管蒂的髂骨瓣植入或吻合血管的游离腓骨移植<sup>[32-35]</sup>。但吉士俊<sup>[36]</sup>对血管植入及带蒂血管骨移植等手术方式提出疑问,指出手术应在包容原则下进行。遗憾的是这些手术均无法有效阻断 Perthes 病病程进展,晚期不可避免出现股骨头变形、塌陷,关节软骨退变,甚至骨性关节炎的发生。马胜忠等<sup>[37]</sup>报道利用胎儿软骨移植治疗 Perthes 病亦取得较好疗效,他认为胎儿软骨细胞处于未分化成熟阶段,无排异性,是修复关节骨缺损的好材料。Gangji<sup>[38]</sup>报道利用自体骨髓干细胞移植治疗股骨头坏死已取得初步疗效。陈振光<sup>[39]</sup>、肖玉周等<sup>[40]</sup>利用带旋髂深血管蒂的髂骨骨膜移位术治疗 Perthes 病是另外一种术式。陈振光以旋股内侧血管深支股骨大转子骨膜瓣移植治疗儿童股骨头缺血性坏死;肖玉周等报道利用带旋髂深血管骨膜瓣移植治疗儿童股骨头缺血性坏死,随访结果显示:带血管蒂的儿童期骨膜瓣移植不仅能够改善股骨头的血供,而且具有很强的成骨能力,可以使部分已经病变塌陷的股骨头重新塑形膨隆,重塑股骨头球状构形。这在以往的各种术式中均难以实现。同时我们在临床上还观察到儿童期带血管骨膜移植较之带血管骨瓣移植有明显不同,前者股骨头塌陷后外形重建方面明显优于后者。临床上报道不多,值得关注。潘少川<sup>[41]</sup>认为在本病病因尚未明确以前不宜采用复杂而创伤大的手术。因此,如何选择 Perthes 病最佳治疗方式,尚需进一步研究探讨。

## 7 展望

Perthes 病病理变化如何,至今仍众说纷纭。在其急性期,很少被观察到。现在所知的病理演变过程,都是急性期后观察到的,或由动物实验获得。动物实验都是先设计好制造此病的条件,对病因研究无价值。只有助于认识骨坏死后的演变过程。所以至今对 Perthes 病早期的病理变化,仍有许多未解课题,有待进一步研究。

目前 Perthes 病的治疗仍不尽人意,尤其是 Catterall IV 型或 Herring C 型,无论如何治疗均无法阻止患儿成年后出现扁平髌畸形和髌关节退行性改变,导致髌关节功能障碍。因此在细胞和分子水平不断深入阐明股骨头坏死的病理过程,以及研究种子细胞和局部病理变化的相互关系,通过合理改造种子细胞,局部基因治疗为组织工程的联合应用,必将成为 Perthes 病的研究方向。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Thompson GH Perthes disease is the controversy resolved 8<sup>th</sup> Justin Pediatric orthopedics reunion course [ M ]. Montreal Canada, 1995: 64-70
- [ 2 ] Catterall A Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. Instr Course Lect 1989 38: 297-303
- [ 3 ] 刘尚礼. Legg-Perthes 病股骨头坏死机理的研究 [ J ]. 广州医药, 1994 25(3): 5-7.
- [ 4 ] Gregosiewicz A Okonski M Stolecka D et al Ischemia of the femoral head in Perthes disease [ J ]. J Pediatr Orthop 1989 9(2): 160-162
- [ 5 ] Neidel J Bodenberger B Zander D et al Thyroid function in Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. J Pediatr Orthop 1993 13(5): 592-597
- [ 6 ] Kealey WD Lappin KJ Leslie H et al Endocrine profile and physical stature of children with Perthes disease [ J ]. Pediatr Orthop 2004 24(2): 161-166
- [ 7 ] Yazici M Aydingoz U Aksoy MC et al Bilateral MR imaging vs arthrography for the evaluation of femoral head sphericity and containment in Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. Clin Imaging 2002 26(5): 342-346
- [ 8 ] Mahnen AH Stanz G Ilme N et al MR signal intensity characteristics in Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. Acta Radiol 2002 43(3): 329-335
- [ 9 ] Saini A Saifuddin A MRI of osteonecrosis [ J ]. Clin Radiol 2004 59(12): 1 079-1 093
- [ 10 ] Herring JA Williams JJ Neustadt N et al Evolution of femoral head deformity during the healing phase of Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. J Pediatr Orthop 1993 13(1): 41-45
- [ 11 ] Mukherjee A Fabry G Evaluation of the prognostic indices in Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. Pediatr Orthop 1990 10(2): 153-158
- [ 12 ] Rittebusch JE Shanthanam SS Gelnas C Comparison of lateral pillar classification and catterall classification of Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. Pediatr Orthop 1993 13(2): 200-202
- [ 13 ] Ismail AM Macnicol MF Prognosis in Perthes disease [ J ]. Bone Joint Surg Br 1998 80(2): 310-314
- [ 14 ] 湛浩强, 杨建平, 刘林涛, 等. 儿童 Perthes 病不同分型方法的比较研究 [ J ]. 中华骨科杂志, 1999 19(10): 633-634
- [ 15 ] Fabry K Fabry G Moens P Legg-Calve-Perthes disease in patients under 5 years of age does not always result in a good outcome [ J ]. Pediatr Orthop B 2003 12(3): 222-227
- [ 16 ] Herring JA The treatment of Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. Bone Joint Surg Am 1994 76(3): 448-458
- [ 17 ] Guille JT Lipton GE Sloke JG et al Legg-Calve-Perthes disease in girls [ J ]. Bone Joint Surg Am 1998 80(9): 1 256-1 263
- [ 18 ] Van den Boogaert G de Rosa F Moens P et al Bilateral Legg-Calve-Perthes disease [ J ]. Pediatr Orthop B 1999 8(3): 165-168
- [ 19 ] Roposch A Mayr J Linhan WE Age at onset extent of necrosis and containment in Perthes disease [ J ]. Arch Orthop Trauma Surg 2003 123(2-3): 68-73
- [ 20 ] Aksoy MC Caglar O Yazici M et al Comparison between biced and non-biced Legg-Calve-Perthes disease patients [ J ]. J Pediatr Orthop B 2004 13(3): 153-157
- [ 21 ] Garino JR Steinhilber ME Total hip arthroplasty in patients with avascular necrosis of the femoral head [ J ]. Clin Orthop Relat Res 1997, (334): 108-115
- [ 22 ] Bowers JR Dajlana ZH McCarthy EF et al Drug therapy increases bone density in osteonecrosis of the femoral head in canines [ J ]. Surg Orthop Adv 2004, 13(4): 210-216
- [ 23 ] Haurup SJ Cofield RH Osteonecrosis of the humeral head Relationship of disease stage extent and cause to natural history [ J ]. Shoulder Elbow Surg 1999, 8(6): 559-564
- [ 24 ] van der Geest IC Kooijman MA Spruijt M et al Shelf acetabuloplasty for Perthes disease [ J ]. Acta Orthop Belg 2001, 67(2): 126-131
- [ 25 ] Weinstein SL Legg-Calve-Perthes syndrome [ J ]. Lowell and winters Pediatric Orthopaedics [ M ]. 4<sup>th</sup> ed Philadelphia: Lippincott Raven Publishers 1996: 951-991
- [ 26 ] Ager N Schneider W Eherl V et al Core decompression in early stages of femoral head osteonecrosis and MR I controlled study [ J ]. Inter Orthop 2002 26(1): 31-35
- [ 27 ] Nozawa M Enomoto F Shitoto K et al Rotational acetabular

- osteotomy for osteonecrosis with collapse of the femoral head in young patients [ J. J Bone Joint Surg Am; 2005 87(3): 514-520.
- [ 28] HeccegMB, CutrighMT, WienerDS. Remodeling of the proximal femur after upper femoral varus osteotomy for the treatment of Legg-Calve-Perthes disease [ J. JPediatrOrthop; 2004 24(6): 654-657.
- [ 29] Ishida A, Kuwajima SS, Laredo-filho J et al. Salter innominate osteotomy in the treatment of severe Legg-Calve-Perthes disease [ J. J Pediatr Orthop; 2004, 24(3): 257-264.
- [ 30] Kumar D, Bache CE, O'Hara N. Interlocking triple pelvic osteotomy in severe Legg-Calve-Perthes disease [ J. Pediatr Orthop; 2002, 22(4): 464-470.
- [ 31] Herrings JA, Kim HJ, Browne R. Legg-Calve-Perthes disease [ J. Bone Joint Surg Am; 2004, 86-A(10): 2121-2134.
- [ 32] Lins RE, Barnes BC, Callaghan JJ et al. Evaluation of uncemented total hip arthroplasty in patients with avascular necrosis of the femoral head [ J. Clin Orthop Relat Res; 1993, (297): 168-173.
- [ 33] Matsusaki H, Noguchi M, Kawakami T et al. Use of vascularized pedicle iliac bone graft combined with transtrochanteric rotational osteotomy in the treatment of avascular necrosis of the femoral head [ J. Arch Orthop Trauma Surg; 2005, 125(2): 95-101.
- [ 34] MontMA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head [ J. Bone Joint Surg Am; 1995 77(3): 459-474.
- [ 35] Dean GS, Kime RC, Fitch RD, et al. Treatment of osteonecrosis in the hip of pediatric patients by free vascularized fibular graft [ J. Clin Orthop Relat Res; 2001, (386): 106-113.
- [ 36] 吉士俊. 依据病理演变特点设计 Perthes病治疗方案 [ J. 中华小儿外科杂志, 1994, 15(3): 183.
- [ 37] 马胜忠, 张结, 许圣献, 等. 胎儿软骨移植治疗儿童 Legg-Perthes病 [ J. 中国矫形外科杂志, 1996, 3(3): 181.
- [ 38] Gangji V, Hanzour JP, Matos C, et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of anologous bonemarrow cells [ J. Bone Joint Surg Am; 2004 86-A(6): 1153-1160.
- [ 39] 陈振光. 介绍一种治疗儿童股骨头缺血坏死的新术式 [ J. 现代手术学杂志, 1998, 3(4): 266-269.
- [ 40] 肖玉周, 周建生, 刘振华, 等. 带旋髂深血管骨膜瓣移植治疗儿童股骨头缺血坏死 [ J. 中华显微外科杂志, 2005, 28(1): 24-25.
- [ 41] 潘少川. 对股骨头缺血性坏死 (Legg-Calve-Perthes) 治疗之我见 [ J. 中华骨科杂志, 1994, 14(8): 451-452.

[ 文章编号 ] 1000-2200(2007)01-0119-04

· 综 述 ·

## 环氧化酶、舒林酸对胃癌防治作用机制的研究近况

周 蕾 综述, 于东红 审校

[ 关键词 ] 胃肿瘤; 环氧合酶; 舒林酸; 综述

[ 中国图书资料分类法分类号 ] R 735.2 [ 文献标识码 ] A

流行病学资料显示, 风湿性关节炎患者定期口服非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 后, 不论男女, 包括胃癌在内的消化道肿瘤的发病率明显下降<sup>[1]</sup>。近年来国内外对这类药物在肿瘤的预防、治疗及其作用机制方面进行了大量的基础和临床研究, 舒林酸 (sulindac) 属于非甾体类抗炎药, 是临床上常用的解热抗炎药, 其抗肿瘤作用的机制主要与抑制环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 的活性有关。本文就 COX-2、COX-2 与胃癌以及舒林酸对胃癌作用的机制作一综述。

### 1 环氧合酶 (COX) 的生物学特性

环氧合酶, 又名前列腺素内过氧化物合成酶, 是一种膜结合蛋白, 存在于核膜和线粒体膜<sup>[2]</sup>, 具有环氧合酶和过氧化物合成酶的双重功能。通过其 COX 的活性催化花生四烯酸 (AA) 转化成前列腺素 G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), 通过其过氧化物酶的活性催化 PGG<sub>2</sub> 转化成 RGH<sub>2</sub>, 是前列腺素合成的关键酶, 其主要产物是前列腺素类物质 PGs, 如 PGE<sub>2</sub>、PGE<sub>1</sub>、PGD<sub>2</sub> 等。20 世纪 80 年代初, COX 被证实有两种异构体, 由不同的基因编码, 但有 60% 的氨基酸序列相同<sup>[3]</sup>。1991 年, 通过对 COX 分子生物学的研究发现, 它有两种形式的同工酶, 即环氧合酶 1 (COX-1) 与 COX-2, 它们分别催化合成不同的前列腺素。

COX-1 为结构型酶, COX-1 基因位于第 9 位染色体, 基因较小, 编码 2.8 kb mRNA。COX-1 被认为是“看家基因”, 可见于几乎所有的正常组织, 尤其血小板、内皮细胞、胃肠道、肾血管等, 合成的前列腺素调节机体正常生理功能和保持机体内环境的稳定, 如控制血小板凝集、调节肾血流量、促进胃肠道黏膜修复等。

COX-2 为诱导型酶, COX-2 基因位于第 1 位染色体, 基因较大, 编码 4 kb mRNA。主要分布于胞质、核膜, 其基因结构具有高度可调节基因的特征, 在启动子区有 TATA 和 CAAT 顺序, 并具有转录因子的结合位点, 具有可持续转录和稳定表达的特征。COX-2 在大多数正常组织中不表达, 只有当细胞接受相应的刺激后才开始合成, 这些刺激因素包括许多类型的炎症细胞因子、生长因子和各种促癌因素等, 均可诱导体内组织产生 COX-2。如血小板源性生长因子 (PDGF)、血小板活化因子 (PAF)、神经生长因子 (NGF)、肿瘤生长因子 (TGF)、表皮生长因子 (EGF)、碱性纤维母细胞生长因子 (bFGF)、白细胞介素-1 (IL-1) 等, 其机制是通过蛋白激酶 C (PKC) 和 RAS 基因信号传导系统介导, 促进 COX-2 的表达<sup>[4]</sup>。近年研究表明, COX-2 表达增高往往提示炎症或肿瘤的存在。

### 2 COX-2 与胃癌

大量临床病理研究显示, 胃腺癌组织中 COX-2 表达增加。Lin 等<sup>[5]</sup> 采用免疫组织化学法检测 104 例胃癌组织标本, 发现 70.2% 的患者有 COX-2 蛋白的高表达, 而正常黏膜没有 COX-2 表达。Ristimaki 等<sup>[6]</sup> 采用 Northern blot 法检测

[ 收稿日期 ] 2005-12-03

[ 基金项目 ] 安徽省教育厅自然科学研究资助项目 (2003K257); 安徽省蚌埠市 2003 年第一批科技项目 (10)

[ 作者单位 ] 蚌埠医学院 病理学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[ 作者简介 ] 周 蕾 (1974-), 女, 硕士, 助教。