

- Cardiovasc Res, 2004, 62(2): 426.
- [9] Derouette JP, Wong C, Burnier L, et al. Molecular role of Cx37 in advanced atherosclerosis: A micro-array study [J]. Atherosclerosis, 2009, 27.
- [10] Sargiannidou I, Vavlitou N, Aristodemou S, et al. Connexin32 mutations cause loss of function in Schwann cells and oligodendrocytes leading to PNS and CNS myelination defects[J]. Neuroscience, 2009, 29(15): 4736.
- [11] Hong T, Wang Y, Wang HT, et al. Inhibitory effect of gap junctional blockers on cerebral vasospasm[J]. J Neurosurg, 2008, 108(3): 551.
- [12] Jiang XY, Feng XH, Li GY, et al. Differential expression of connexin 43 in human autoimmune thyroid disease[J]. Acta Histochem, 2009, 23.
- [13] 洪涛, 段剑, 汪阳, 等. 一种新型细胞模型在研究脑血管痉挛中的应用[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 10: 1265.
- [14] Hong T, Wang H, Wang Y, et al. Effects of gap junctional blockers on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits[J]. Neurol Res, 2008: 30.
- [15] Martin HM, Daniel H, Oliver WS, et al. Identification of early markers for symptomatic vasospasm in human cerebral microdialysate after subarachnoid hemorrhage. Preliminary results of a proteome-wide screening[J]. Cereb Blood Flow Metabol, 2007, 27(10): 1675.
- [16] Herve JC, Plaisance I, Loncarek J, et al. Is the junctional uncoupling elicited in rat ventricular myocytes by some dephosphorylation treatments due to changes in the phosphorylation status of Cx43 [J]. Eur Biophys J, 2004, 33(3): 201.
- [17] Bruce AF, Rothery S, Dupont E, et al. Gap junction remodelling in human heart failure is associated with increased interaction of connexin43 with ZO-1[J]. Cardiovasc Res, 2008, 77(4): 757.
- [18] Laing JG, Chou BC, Steinberg TH. ZO-1 alters the plasma membrane localization and function of Cx43 in osteoblastic cells[J]. J Cell Sci, 2005, 118(Pt10): 2167.
- [19] Sirnes S, Kjenseth A, Leithe E, et al. Interplay between PKC and the MAP kinase pathway in Connexin43 phosphorylation and inhibition of gap junction intercellular communication[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 24, 382(1): 41.
- [20] Axelsen LN, Stahlhut M, Mohammed, et al. Identification of ischemia-regulated phosphorylation sites in connexin43: A possible target for the antiarrhythmic peptide analogue rotigaptide (ZP123) [J]. Mol Cell Cardiol, 2006, 40(6): 790.

(收稿日期: 2009-04-22 修回日期: 2009-07-13)

· 综 述 ·

## 内皮祖细胞与肾脏病

王代红 综述, 袁发焯 审校

(第三军医大学新桥医院肾内科, 重庆 400037)

关键词: 内皮祖细胞; 肾脏病

中图分类号: R692

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2009)22-2898-04

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是血管内皮细胞的前体细胞,亦称为成血管细胞(angioblast),在生理或病理因素刺激下,可从骨髓动员到外周血参与损伤血管的修复。1997年,Asahara等首次证明循环外周血中存在能分化为血管内皮细胞的前体细胞,并将其命名为血管内皮祖细胞。近年来的研究显示,内皮祖细胞在心脑血管疾病、外周血管疾病、肿瘤血管形成及创伤愈合等方面均发挥重要作用,在肾脏病领域 EPCs 的研究也越来越广泛。本文对内皮祖细胞的生物学特性、功能及其与肾脏病的关系综述如下。

### 1 EPCs 概述

EPCs 是一种来源于骨髓和循环中的单个核细胞,能自我更新,又能增殖并分化为血管内皮细胞,但尚未表达成熟血管内皮细胞表型,也未形成血管的前体细胞,它能归巢于缺氧、缺血组织并分化成内皮细胞,促进血管再生。另外它还分泌多种促进血管新生的因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)、肝细胞生长因子(HGF)、白介素-8(IL-8)等。单从形态学上无法鉴别 EPCs, EPCs 主要依靠细胞表面标记来识别。然而迄今为止, EPCs 尚无统一的鉴定标准。一般将 CD133/CD34/VEGFR-2 的细胞定义为 EPCs<sup>[1]</sup>。

### 2 EPCs 的动员和归巢

EPCs 的动员指 EPCs 从骨髓释放到外周血的过程,归巢指外周血 EPCs 迁移到组织缺血、缺氧或内皮损伤部位,黏附、结合到受损血管的过程。

生理状态下,外周血 EPCs 数量很少;在病理状态下骨髓中的 EPCs 可被动员进入外周血。某些细胞因子、趋化因子如 VEGF、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等在 EPCs 的动员中发挥重要促进作用。VEGF 通过作用于 EPCs 表面的两种受体<sup>[2]</sup>——VEGFR1、VEGFR2,诱导 EPCs 的增殖、调节黏附分子的表达而实现对 EPCs 的动员;同时,VEGF 也可通过诱导造血因子如粒-巨噬细胞集落刺激因子(G-CSF)的释放发挥动员作用。近年来研究还发现,PDGF 可通过作用于 VEGFR1 动员 EPCs,促进缺血肢体的血管新生。此外,血管生成素-1(angiotensin-1)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和干细胞因子(stem cell factor, SCF)等也有促进 EPCs 动员的作用。另外还有外源性 EPCs 动员剂,如 HMG-CoA 还原酶抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻断剂等。

细胞因子和趋化因子如 VEGF、基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)<sup>[3]</sup>等参与 EPCs 归巢。Murayama 等<sup>[4]</sup>发现将含有 VEGF 的填充物移植到缺血部位,

可引起移植部位的 EPCs 聚集,促进血管新生,提示 VEGF 有促进 EPCs 归巢的作用。此外,SDF-1 可通过与 EPCs 表面特异性受体 CXCR4 结合,促进 EPCs 归巢到缺血部位,从而促进缺血组织的血管新生。当发生局部组织受损缺血、缺氧时,病变组织 SDF-1 释放增多,借助这些因子的趋化作用,EPCs 归巢至病变部位。事实上,SDF-1/CXCR4 是 EPCs 归巢的最终通路。选择素 P、E、L 也参与 EPCs 的归巢,在应用相应选择素抗体后,EPCs 的黏附数量明显减少。此外,许多药物也参与 EPCs 的调节过程,如他汀类药物可通过促进整合素的表达而加快 EPCs 的归巢。

### 3 EPCs 的功能和应用

生理条件下,循环系统中 EPCs 含量极少。局部的血管损伤、缺血、烧伤、创伤及细胞因子等均能刺激 EPCs 从骨髓中动员进入血液循环系统,归巢到损伤内皮处。近年来研究表明 EPCs 不仅具有促进血管再生和修复血管损伤的作用,它还分泌多种促进血管新生的生长因子,如 EGF、FGF、HGF、IL-8、VEGF 等。因而 EPCs 不仅直接参与血管内皮的修复,还通过自分泌和旁分泌机制参与了心脑血管、外周血管疾病的修复。Kawamoto 等<sup>[5]</sup>将健康人外周血分离获得的 EPCs 经静脉途径移植至裸鼠急性心肌梗死模型,4 周后发现心脏功能改善,毛细血管密度明显增加。EPCs 还能显著改善肢体缺血,Kalka<sup>[6]</sup>等研究证实,在后肢缺血裸鼠动物模型中,局部注射体外扩增的人内皮祖细胞,能显著增加缺血区毛细血管密度,提高组织的血流供应,缺血肢体成活率显著提高。Hess 等<sup>[7]</sup>在结扎大鼠大脑中动脉(MCA)的卒中模型中,将绿色荧光蛋白(GFP)标记的骨髓源性内皮祖细胞移植入大鼠中,结果表明 EPCs 在 MCA 阻塞 3~7d 后可整合入缺血区的血管组织。这也表明新生的血管生成可发生在脑梗死患者的缺血区,骨髓源性 EPCs 参与了脑缺血内皮细胞的再生。另外,把 EPCs 接种于组织工程化微血管可以改善微血管的生物学特性,使其更接近于生理状态,减少凝血和栓塞的发生率<sup>[8]</sup>。

### 4 EPCs 与肾脏病

#### 4.1 EPCs 与终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)

Eizawa 等<sup>[9]</sup>应用流式细胞术检测血液透析患者 AC133<sup>+</sup> 和 CD34<sup>+</sup> 细胞,结果发现 CD34<sup>+</sup> 和 AC133<sup>+</sup> 细胞分别较健康对照组减少 56% 和 49%。同样 Choi 等<sup>[10]</sup>研究发现 ESRD 患者 EPCs 的数量(44.6%)和集落形成(75.3%)显著减少,而且在 VEGF 作用下 EPCs 的迁移功能下降 30.5%,提示 ESRD 患者不仅有 EPCs 数量的减少还有功能的降低。其他研究者发现尿毒症毒素和透析剂量影响 EPCs 的功能。De Groot 等<sup>[11]</sup>发现尿毒症血清明显抑制了 EPCs 分化功能,肾脏替代治疗后毒素清除,EPCs 数量增加,功能改善。Chan<sup>[12]</sup>等通过横向研究发现,常规透析患者 EPCs 数量和功能较健康对照组显著降低,而每日夜间透析毒素清除更充分,EPCs 数量和迁移功能与健康对照组比较差异无统计学意义。而且,在 ESRD 患者 EPCs 数量与透析前尿素氮浓度呈负相关。还有研究发现在慢性肾脏病(CKD) I 期已经出现 EPCs 功能和数量的减少,随着 CKD 进展,逐渐加重。Metsuyanin 等<sup>[13]</sup>发现儿童 ESRD 患者循环中内皮细胞特异性转录产物表达减少,与心血管并发症发病率高相关。

由此可见,由于 CKD 存在慢性炎症,内皮极易受损,同时又存在 EPCs 数量减少和功能的缺陷,因而其修复血管的能力下降,这可能是导致 ESRD 患者容易发生心血管并发症的原因之一。CKD 患者 EPCs 数量和功能缺陷与尿毒症毒素相关,

充分透析清除毒素后能提高外周血 EPCs 数量和功能,从而降低发生心血管并发症的风险。

**4.2 EPCs 与肾移植** EPCs 与肾移植的关系也受到了关注。Soler 等<sup>[14]</sup>应用流式细胞仪技术研究了 94 例肾移植患者和 39 例健康对照者的 EPCs。结果发现肾移植组与对照组比较,EPCs 数量减少,而肾小球滤过率减少的患者 EPCs 减少更加明显。另一方面,De Groot 等<sup>[11]</sup>研究了 74 例肾移植患者,发现肾移植病情稳定患者 EPCs 数量与健康对照组相差不大,而没有进行肾脏替代治疗或肾移植的肾脏病患者 EPCs 数量明显降低。Herbig 等随访了 20 例血液透析患者在肾移植后 EPCs 的改变,结果发现 EPCs 仅表现移动和黏附等功能的改善,并没有数量的增加。这些有限的研究也提示了肾移植后 EPCs 数量和功能较移植前有所改善,但并未完全恢复正常。心血管并发症的发生率仍高于健康对照组,但低于移植前。这进一步提示了尿毒症毒素是导致 EPCs 数量和功能减少的主要原因。

**4.3 EPCs 与急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)** AKI 影响肾脏内皮细胞的结构和功能,在 AKI 早期内皮细胞肿胀、血管腔变窄,进而导致长时间的肾脏低灌注,因此肾脏微血管在 AKI 组织再生中具有重要作用<sup>[15]</sup>,提示内皮的修复是 AKI 治疗的重要靶点。Patschan 等<sup>[16]</sup>证实了小鼠单侧肾动脉钳夹后急性肾缺血诱导了 EPCs 的快速动员,随后髓质乳头(medullary papillary)部位 EPCs 增加,提示 EPCs 具有维持和修复肾脏内皮细胞的潜在作用。AKI 中促进 EPCs 动员的因素目前尚不清楚。有研究发现肾缺血后 1min 就出现了尿酸前体如肌苷、腺苷和次黄嘌呤增加。还有研究发现肾缺血后 5min 尿酸增加。但尿酸增加是暂时的,1h 后恢复到生理水平。在 AKI 动物模型缺血前 3h 给予动物尿酸可以保护肾功能,并发现有 EPCs 募集到肾脏,但是在慢性肾功能衰竭并没有发现这种作用。Kuo<sup>[17]</sup>等发现尿酸诱导 Weibel-Palade 小体的胞吐,通过 Toll 样受体 4,促进 IL-8、vWF 和血管生成素-2(Ang-2)释放。Ang-2 进一步诱导胞吐作用,动员造血干细胞和 EPCs,促进肾脏缺血损伤的修复。这些发现提示 AKI 时有内皮细胞损伤,而 EPCs 参与 AKI 内皮的修复。

**4.4 EPCs 与血管炎** Holmén<sup>[18]</sup>等研究发现 EPCs 出现在抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(AAV)患者。而且,外周循环炎性内皮细胞(Inflammatory endothelial cells, IECs)产生可溶性因子,与 EPCs 的增生、移动和内皮型 NO 合成酶表达明显呈负相关。De Groot 等<sup>[19]</sup>研究发现在治疗前 AAV 患者造血祖细胞(HPCs)和 EPCs 与健康对照组比较无差异,但是随着疾病的缓解,HPCs 和 EPCs 明显增加,相反,发病初升高的循环内皮细胞显著降低。这些结果提示血管炎患者炎症因子影响了 EPCs 功能,因而加速了血管内皮损伤。循环中 CD34<sup>+</sup> HPCs 和 EPCs 参与了血管炎中内皮的修复。

### 5 EPCs 参与肾脏病内皮的修复

既往认为慢性肾脏病的发病机制是高滤过学说,这个过程损伤了内皮细胞和系膜细胞,引起蛋白尿,随后小管间质损伤。损伤的细胞又刺激局部炎症发生和纤维增生反应,最终导致实质细胞凋亡和肾组织纤维化。但是近年来研究发现缺血、缺氧是独立于蛋白尿、高血压的肾脏病进展的另一重要因素。肾内血管收缩,或者动脉、肾小球和肾小管周毛细血管损伤后血流量减少,进而出现缺氧。鉴于血管输送氧和营养物质的功能,内皮细胞对于其他细胞(如系膜细胞、小管细胞)的生存是必须的,因而对维持微血管的完整具有重要意义。

目前对 EPCs 参与肾脏内皮修复的研究很少,机制更不清楚。有不少研究证实骨髓源的细胞有助于肾小球毛细血管修复<sup>[20]</sup>,这些研究者发现骨髓细胞通过肾动脉注入后,能保护实验诱导的肾小球内皮细胞的损伤,并改善肾功能。Rookmaaker 等<sup>[21]</sup>发现 EPCs 有助于肾小球内皮细胞的修复。肾小球损伤后,骨髓源的内皮细胞增加 4 倍。这些数据显示肾小球的修复不仅仅是由于固有内皮细胞的移动和增生,也包括了骨髓源细胞。但这些骨髓源细胞具体通过怎样的机制,目前尚不清楚。Patschan 等<sup>[16]</sup>发现肾脏急性缺血快速动员 EPCs, EPCs 移植后提供部分肾脏保护作用。Bussolati 等<sup>[22]</sup>报道体外扩增的肾源 CD133<sup>+</sup> 细胞定位到损伤区,但是并不进入对侧正常肾脏。这些细胞能在体外扩增并分化成内皮细胞,体内产生功能性血管。这个结果支持内皮祖细胞有助于肾脏血管损伤的修复,并有朝病变区趋化的特点。早在研究移植肾中内皮嵌合状态就发现 EPCs 参与肾脏内皮的再生,表现为肾移植供体内皮细胞被受体细胞替代的程度与血管损伤程度相关<sup>[23]</sup>。最新研究还发现 EPCs 被动员募集到损伤肾小球,参与了蛇毒血清诱导肾炎(HSV-induced glomerulonephritis)肾小球毛细血管修复<sup>[24]</sup>。在慢性实验性肾血管疾病中自体 EPCs 移植增加肾脏血管生成因子表达,刺激新血管的增生和成熟,促进血管的重塑和缓解间质纤维化<sup>[25]</sup>。其机制可能是通过移植的自体 EPCs 恢复血管生成级联,不仅产生新的血管,还促进了新血管的成熟和稳定。可见骨髓源细胞或 EPCs 细胞在多种肾脏病模型、肾移植能够参与肾血管内皮的修复,改善肾组织损伤,并有病变区趋化性,还能分泌血管生成因子,因此 EPCs 不仅直接分化成内皮细胞,还通过自分泌和旁分泌方式参与血管修复,因而单纯给予任何血管生成因子都不能达到这种血管修复效果。

## 6 展 望

慢性肾脏病存在 EPCs 数量和功能的缺陷,而急性肾损伤存在内皮的损伤和 EPCs 的动员。因此探讨 EPCs 参与肾脏病血管修复,改善其功能对于防治慢性肾脏病心血管并发症、防治急性肾损伤慢性病变具有重要意义。近年来发现慢性肾脏病的进展更大程度上与小管间质纤维化、肾小管周毛细血管的损伤相关,因此寻找更好的重建肾小管周毛细血管迫在眉睫,利用 EPCs 不失为一种好方法。

## 参考文献:

- [1] 赵洪雯,余荣杰,李敏,等.大鼠内皮祖细胞的分离培养与鉴定[J].重庆医学,2007,36(18):1836.
- [2] Rsifi S, Meeus D, Dias S, et al. Contribution of marrow derived progenitor to vascular and cardiac regeneration [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2002, 13(1):61.
- [3] Segal MS, Shah R, Afzal A. Nitric oxide, cytoskeletal-induced alterations reverse the endothelial progenitor cell migratory defect associated with diabetes [J]. *Diabetes*, 2006, 55(1):102.
- [4] Murayama T, Tepper OM, Silver M, et al. Determination of bone marrow-derived endothelial progenitor cells significance in angiogenic growth factor-induced neovascularization in vivo [J]. *Exp Hematol*, 2002, 30(8):967.
- [5] Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi J, et al. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia [J]. *Circulation*, 2003, 107(3):461.
- [6] Kalka C, Mause H, Takahashi T, et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, 97(7):3422.
- [7] Hess DC, Hill WD, Martin Studdard A, et al. Bone marrow as a source of endothelial cells and NeuN-expressing cells after stroke [J]. *Stroke*, 2002, 33(5):1362.
- [8] Wu X, Rabkin-Aikawa E, Guleserian KJ, et al. Tissue engineered microvessels on three-dimensional biodegradable scaffolds using human endothelial progenitor cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(2):480.
- [9] Eizawa T, Murakami Y, Matsui K, et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in hemodialysis patients [J]. *Curr Med Res Opin*, 2003, 19(7):627.
- [10] Choi JH, Kim KL, Huh W, et al. Decreased number and impaired angiogenic function of endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(7):1246.
- [11] De Groot K, Bahlmann FH, Bahlmann E, et al. Kidney graft function determines endothelial progenitor cell number in renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2005, 79(8):941.
- [12] Chan CT, Li SH, Verma S. Nocturnal hemodialysis is associated with restoration of impaired endothelial progenitor cell biology in end-stage renal disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289(4):F679.
- [13] Metsuyanin S, Levy R, Davidovits M, et al. Molecular evaluation of circulating endothelial progenitor cells in children undergoing hemodialysis and after kidney transplantation [J]. *Pediatr Res*, 2009, 65(2):221.
- [14] Soler MJ, Martínez-Estrada OM, Puig-Marí JM, et al. Circulating endothelial progenitor cells after kidney transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(9):2154.
- [15] Basile DP. The endothelial cell in ischemic cute kidney injury: implications for acute and chronic function [J]. *Kidney Int*, 2007, 72(2):151.
- [16] Patschan D, Krupinca K, Patschan S, et al. Dynamics of mobilization and homing of endothelial progenitor cells after acute renal ischemia: modulation by ischemic preconditioning [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 291(1):F176.
- [17] Kuo MC, Patschan D, Patschan S, et al. Ischemia-induced exocytosis of Weibel-Palade bodies mobilizes stem cells [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(12):2321.
- [18] Holmén C, Elsheikh E, Stenvinkel P, et al. Circulating inflammatory endothelial cells contribute to endothelial progenitor cell dysfunction in patients with vasculitis and kidney involvement [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(10):3110.
- [19] De Groot K, Goldberg C, Bahlmann FH, et al. Vascular endothelial damage and repair in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(11):3847.

- [20] Li B, Morioka T, Uchiyama M, et al. Bone marrow cell infusion ameliorates progressive glomerulosclerosis in an experimental rat model[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(2):323.
- [21] Rookmaaker MB, Tolboom H, Goldschmeding R, et al. Bone-marrow-derived cells contribute to endothelial repair after thrombotic microangiopathy[J]. *Blood*, 2002, 99(3):1095.
- [22] Bussolati B, Bruno S, Grange C, et al. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(2):545.
- [23] Bai HW, Shi BY, Qian YY, et al. Endothelial cell chimerism by fluorescence in situ hybridization in gender mismatched renal allograft biopsies[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(10):859.
- [24] Abe-Yoshio Y, Abe K, Miyazaki M, et al. Involvement of bone marrow-derived endothelial progenitor cells in glomerular capillary repair in habu snake venom-induced glomerulonephritis[J]. *Virchows Arch*, 2008, 453(1):97.
- [25] Chade AR, Zhu X, Lavi R, et al. Endothelial progenitor cells restore renal function in chronic experimental renovascular disease[J]. *Circulation*, 2009, 119(4):547.

(收稿日期:2009-05-15 修回日期:2009-06-20)

· 综 述 ·

## 儿童 Perthes 病的治疗现状

吴永乐 综述, 李明 审校

(重庆医科大学附属儿童医院骨科 400014)

关键词:Perthes 病;治疗

中图分类号:R681.8

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2009)22-2901-02

Perthes 病最早由 Legg(美国)、Calve(法国)、Perthes(德国)3 位学者描述,是发生在儿童股骨头的自限性、自愈性、非系统性疾病。由于其后遗的股骨头畸形,可导致髋关节功能损害,甚至致残畸。迄今所采取的各种治疗都不是病因治疗,而是着眼于减轻临床症状,改善髋关节功能,阻止、延缓股骨头畸形和退行性骨关节炎等不良预后的发生。因此,早期诊治显得尤为重要,现对其治疗进行综述。

### 1 非手术治疗

**1.1 临床观察(即不需治疗)** 发病年龄小于 6 岁的患儿预后良好。临床分型 Catterall I、II 型,无临床及 X 线危象征,股骨头受累轻,无需治疗;如有髋关节刺激症状,则给予牵引、口服药物对症处理。

**1.2 保守治疗** 发病年龄小于 6 岁,无明显临床症状及 X 线片或 MRI 头危象,受累较轻的 Catterall I、II 型,或 Herring A 型,或 Salter A 型的患儿,可给予卧床休息、外展位牵引、石膏固定、外展支架或矫形器以及牵引治疗。卧床休息及皮牵引可减轻髋关节的刺激症状。髋人字石膏无法使股骨头在负重状态下进行重塑形,目前大都被支架或者矫形器所取代。这些支具需下肢外展 35°~45°,内旋 5°~10°或无内旋,以获得包容。其共同优点在于不固定膝关节和踝关节,患儿能够独立行走和活动。而动态中的髋外展一方面能使股骨头包容均匀,压力平衡,刺激骨和血管再生,有利于股骨头生长发育和生物塑型;另一方面,促进关节滑液的流动,保持软骨和滑膜的营养,减少日后发生退行性病变。Roposch 等<sup>[1]</sup>通过调查研究认为保守治疗效果良好;但 Aksoy 发现支具治疗组和非支具治疗组的 X 线结果并无明显差别,故对矫形支具的疗效提出质疑。

**1.3 高压氧治疗** 原理是通过高压氧促进成骨细胞生长发育,促进新骨形成、骨的修复及股骨头的生长。此法更适宜双侧坏死的患者。该疗法的疗程必须充分,通常需连续治疗 2~3 个月(激素引发的处于急性进展期的患儿需时可能更长);严格限制患肢负重也是治疗成败的重要因素。吴生康等<sup>[2]</sup>采用

该法治疗 38 例儿童 Perthes 病,效果良好。此法安全、无创伤,但效果有待进一步观察。

**1.4 中药治疗** 儿童 Perthes 病属中医“骨蚀”范畴,早期主要为“淤痹”,后期则发展为“萎痹”。治疗应以活血化瘀、补益肝肾为主。袁普卫等<sup>[3]</sup>通过药物疗效观察,证实中药对儿童 Perthes 病有良好的治疗效果。

### 2 手术治疗

手术治疗适应于年龄为 6~8 岁、病变处于 Catterall II~III 期以上、髋关节半脱位、Herring C 型、有临床危象征的患儿。所有疗法的目的都是为了获得最佳的髋臼形态和最佳的股骨头包容。

#### 2.1 非包容手术

**2.1.1 滑膜切除术** 该术式是 1981 年由邸建德创用,认为可增加股骨头血运,帮助坏死组织吸收。北京 301 医院马承宣用幼犬做试验,证明切除部分髋关节滑膜并没有使股骨头血运增加,相反关节软骨出现了退行性改变。

**2.1.2 血管植入术** 目的是通过血管植入来增加头髋的血运,常用旋股外血管单根或多根血管束植入。目前有学者认为血管植入术并不能有效增加头髋的血液供给,因为手术主要在骨骺板的股骨颈侧进行,骺板血运屏障的阻碍与股骨头血运不相通。

**2.1.3 带肌蒂、带血管蒂骨瓣移植术** 适用于 Catterall II~IV 期伴明显头髋坏死塌陷的患儿。其特点是清除了死骨,彻底减压,重建了股骨头循环系统,可在股骨头坏死区植入大量成骨效应细胞,加速新骨形成。吕洪海等<sup>[4]</sup>利用旋髂深动脉骨瓣及缝匠肌骨瓣联合植入治疗 Perthes 病,优良率达 96.5%。但股骨头血运减少的真正原因尚不清楚,且该术式对股骨头骺破坏大,易损伤骺板,不能改善半脱位或脱位,故采取此术式值得探讨。

**2.1.4 开窗减压术** 多为经股骨颈开窗减压,清除死骨并原位自体骨移植。该法克服了单纯减压不能彻底清除死骨的弊端,且避免了髓心减压术开窗处骨折的并发症。马达等<sup>[5]</sup>对