

- [13] Kirchen ME, Mennendez LR, Lee JH, et al. Methotrexate eluted from bone cement: effect on giant cell tumor of bone in vitro[J]. Clin Orthop Relat Res, 1996, (328): 294.
- [14] 尹时华, 龚树生. 7 例颞骨骨巨细胞瘤的临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2003, 17(10): 596.
- [15] Lau YS, Sabokbar A, Gibbons CL, et al. Phenotypic and molecular studies of giant-cell tumors of bone and soft tissue [J]. Hum Pathol, 2005, 36(9): 945.
- [16] 郝志, 杜金梁. 颅底骨巨细胞瘤的临床影像学诊断[J]. 临床放射学杂志, 2003, 22(7): 605.
- [17] Prosser GH, Baloch KG, Tillman RM, et al. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone[J]. Clin Orthop Relat Res, 2005, (435): 211.
- [18] 王民, 毕乃贵, 王光辉, 等. MMP-9 在骨巨细胞瘤中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(11): 1662.
- [19] 蔡颖, 冯一中, 张熔熔, 等. CD105 和 MMP-9 在骨巨细胞瘤中的表达及意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2006, 27(1): 1.
- [20] Kumta SM, Huang L, Cheng YY, et al. Expression of VEGF and MMP-9 in giant cell tumor of bone and other osteolytic lesions [J]. Life Sci, 2003, 73(11): 1427.
- [21] 田英, 廖璞, 龙石银. 骨巨细胞瘤 nm23、mdm2、HER-2 基因表达及其临床意义[J]. 中医正骨, 2001, 13(11): 7.
- [22] 曾弘, 文剑明, 李海刚, 等. MMP-2、TIMP-2 的表达与骨巨细胞瘤复发的相关性[J]. 中国热带医学, 2007, 7(5): 685.
- [23] 周其友, 黄德亮, 韩东一, 等. 颞骨巨细胞瘤(附 5 例报告)[J]. 中华耳科学杂志, 2004, 2(1): 27.
- [24] Goto T, Kawano H, Akiyama T, et al. Serum acid phosphatase can be a useful tumour marker for giant cell tumour of bone[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2009, 25.
- (收稿日期: 2009-06-24 修回日期: 2009-07-20)

· 综 述 ·

帕瑞昔布钠在术后镇痛中的应用进展

黄礼兵 综述, 崔苏扬 审校

(南京中医药大学附属医院麻醉科, 江苏 210029)

关键词: 帕瑞昔布钠; 术后镇痛; 安全性

中图分类号: R614.24; R971.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)03-0355-04

帕瑞昔布钠(parecoxib sodium)是首个可以静脉和肌肉注射的选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂, 目前刚在中国上市。有研究表明其可减少手术患者对阿片类镇痛药的需求, 在治疗术后疼痛过程中, 帕瑞昔布钠 40mg 比吗啡 4mg 更有效。本文就其药理作用、临床应用及安全性等综述如下。

1 药理机制

非甾体抗炎镇痛药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)通过抑制环氧合酶(COX), 阻断花生四烯酸(arachidonic acid, AA)转化成为前列腺素(PGs)而发挥解热、镇痛和抗炎作用。分子生物学研究表明, PGs 有两种同工酶, 即 COX-1 和 COX-2, 且各有其生理功能。COX-1 广泛分布于 PGs 合成细胞的内质网中, 为正常细胞的组分蛋白。COX-1 催化生成的 PGs 在保护胃黏膜、调节肾功能、保持血管扩张、调节血小板聚集和维持组织内环境稳定等方面具有重要作用。COX-1 在正常情况下保持稳定水平, 但当受到某些激素或生长因子激发时, 其水平可提高 2~4 倍。COX-2 是通过酶诱导方式表达的, 在静息细胞中很少, 甚至不出现。它主要表达在炎症细胞如组织损伤后的内皮细胞、巨噬细胞、滑液纤维细胞、树状细胞、软骨细胞及成骨细胞中。在炎症组织中, COX-2 可被多种因子诱发表达, 其水平急剧增长达 8~10 倍之多, 促使炎症部位前列腺素 E_1 (PGE_1)、前列腺素 E_2 (PGE_2)、前列环素(PGI_2)的合成增加, 加剧了炎症反应和组织损伤。

COX-1 和 COX-2 有相似的生物学特点, 但因不同的结构引起两种同工酶重要的药理学差异, NSAIDs 对 COX-1 和 COX-2 作用的选择性, 可能是其发挥不同药理作用和引起不良反应的主要原因之一。NSAIDs 对 COX-1 和 COX-2 的选

性抑制作用的大小, 可用反映其活性的 IC_{50} 比值($IC_{50} COX-2/IC_{50} COX-1$)表示, 即抑制 50% 酶活性所需的药物浓度。 IC_{50} 越高的药物其抑制酶活性的能力也就越低, 两者比值越小, 说明该药对 COX-2 的选择性抑制作用越大, 不良反应较少^[1]。帕瑞昔布钠作为特异性的 COX-2 抑制剂, 其对 COX-2 的选择性抑制强度比对 COX-1 的选择性抑制作用强 2.8 万倍^[2]。由于安全性原因 NSAIDs 类药物常给予口服给药, 但有时患者无法吞服, 或需要快速起效, 如手术后疼痛患者, 则需要注射给药。目前非选择性 COX 抑制剂酮咯酸止痛效果确切, 已被定为治疗术后疼痛的标准 NSAIDs 类药物。但因其有严重胃肠道不良反应, 并影响肾功能, 且抗血小板聚集作用增加了伤口出血的风险。为此, 非肠道给药的选择性 COX-2 抑制剂——帕瑞昔布钠上市。

帕瑞昔布钠是伐地昔布(valdecoxib)的水溶性非活性前体药物。帕瑞昔布钠的活性代谢物是伐地昔布, 因此其药效学特性与伐地昔布相同。帕瑞昔布钠静脉注射后迅速被肝酯酶水解为活性代谢物——伐地昔布, 因此其血浆半衰期($t_{1/2}$)较短, 为 0.3~0.7h。帕瑞昔布钠静脉注射与肌肉注射相比, 血浆中伐地昔布峰浓度(C_{max})更高, 达峰时间(t_{max})更短, t_{max} 分别为 0.5 和 1.5h。伐地昔布血浆浓度时间曲线下面积(AUC)和 C_{max} 与剂量成正比, 并与止痛作用起效和持续时间相关^[3]。帕瑞昔布钠进一步的代谢途径以及潜在的药物相互作用与伐地昔布相同。

2 术后镇痛

大量临床研究表明, 帕瑞昔布钠用于妇科、骨科、普外科等临床各术后镇痛起到了良好的镇痛效果。一项对 202 例行

子宫或子宫肌瘤切除术后中、重度疼痛者的试验表明,随机静注帕瑞昔布钠 20mg($n=39$)或者 40mg($n=38$),其止痛作用与静注酮咯酸 30mg($n=41$)相似,优于吗啡 4mg($n=42$)组和安慰剂组($n=42$),而不良反应发生率差异无统计学意义^[4]。腹腔镜胆囊手术可能由于本身疼痛较轻,使用帕瑞昔布钠对术后疼痛无明显影响,但帕瑞昔布钠组术后要求给予阿片类药物治疗者明显减少(分别为 60%、37%, $P=0.053$),术前给予帕瑞昔布钠 20mg 可以明显减少术后阿片类药物用量^[5]。Riest 等^[6]将 320 例行椎间盘切除手术患者随机分组,同时接受术前和术后帕瑞昔布钠治疗的患者较术前或术后单独使用者显示了更好的镇痛作用,减少吗啡用量,降低了阿片类药物的不良反应。一项回顾性研究分析了帕瑞昔布钠和安慰剂用于成人术后急性疼痛的治疗效果,认为帕瑞昔布钠治疗术后疼痛的效果是呈剂量依赖性的,帕瑞昔布钠组患者术后镇痛补救治疗人数减少,而且帕瑞昔布钠 40mg 较 20mg 更有效;帕瑞昔布钠剂量 10、20、40mg 组患者的补救药物治疗时间分别为 3.1、6.9、10.6h,而安慰剂组为 1.5h^[7]。Leykin 等^[8]将 50 例经鼻内镜行鼻窦手术患者随机分为静脉注射帕瑞昔布钠、安慰剂或酮咯酸组,帕瑞昔布钠组和酮咯酸组 VAS 曲线下面积(AUC-VAS)分别为 635(26-1 413)和 669(28-1901),差异无统计学意义($P=0.54$);吗啡补救用量分别为 12mg(48%)和 11mg(44%),差异有统计学意义($P<0.05$)。Jirattanaphochai 等^[9]对 120 例行后路腰椎手术患者使用帕瑞昔布钠进行术后镇痛,对 48h 吗啡用量、疼痛强度、缓解程度和患者满意度进行了记录,结果显示,与安慰剂组比较,帕瑞昔布钠组 48h 吗啡用量减少了 39%,静息疼痛减少了 30%;帕瑞昔布钠组和对照组分别有 90%、58% 患者疼痛强度缓解率为 50%。Viscusi 等^[10]研究发现在全髋置换手术后连续多天应用帕瑞昔布钠 20mg,每日 2 次,能够明显改善患者疼痛评分,而无明显不良反应。

3 超前镇痛

超前镇痛指在有害刺激作用前就给予镇痛药介入,减轻神经系统对这些刺激的敏感性,从而减轻疼痛。NSAIDs 能抑制 COX,从而降低外周和中枢神经系统(NS)中的 PGs。鞘内给予 PGE2 引起剂量依赖性的痛觉过敏,而鞘内给予 PGE2 拮抗剂则减轻痛觉过敏。大鼠鞘内给予酮咯酸可抑制甲醛试验的 II 相反反应,即抑制中枢敏感化有关的痛觉过敏。通过抑制外周 COX 的活性,减少 PGs 的合成而产生镇痛作用。使用该类药物可以减少手术创伤引起的炎症介质的释放,减轻神经源性水肿,抑制外周敏化,进而达到超前镇痛的目的^[11]。但关于帕瑞昔布钠超前镇痛的效应研究结果尚不一致。在一项随机、双盲、对照的实验中,Bajaj 等^[12]比较了在普通外科手术中的帕瑞昔布钠术前和术后给药的效果,术前组在术毕 12h 未感觉明显疼痛,24h 评估时出现中等疼痛(1.05 ± 1.36)分;术后组经历了明显的疼痛,持续到术后 12h。术前和术后组患者在术后 12、24h 疼痛缓解率分别为 100%、55% 和 70%、20%,术前给予帕瑞昔布钠 40mg 有助于普通外科手术患者的超前镇痛。此外还有多项研究证实了帕瑞昔布钠的超前镇痛作用^[13-15]。Valeria 等^[16]研究了不同时间给药对骨科手术镇痛效果的影响,术前组、术后组和对照组麻醉后恢复室内吗啡用量分别为(14.2 ± 2.0)、(15.7 ± 2.0)、(20.4 ± 2.3)mg,差异有统计学意义($P<0.05$);首次需要镇痛补救治疗的时间分别为(38 ± 9)、(28.2 ± 6.6)、(18 ± 6)min,认为术前给药无超前镇痛效应,产生的镇痛效应可能只与 NSAIDs 药物浓度达到了镇痛浓度有关。

4 安全性

NSAIDs 的抗炎镇痛作用及其致溃疡出血和肾损害的不良反应都是通过抑制 COX 的活性而干扰 PGs 的合成所致。目前认为其不良反应可能由于下列原因引起:(1)对 COX 的抑制作用;(2)细胞凋亡途径;(3)干扰细胞色素 P450 氧化酶;(4)直接损伤机体正常组织细胞。

长期以来 COX-2 抑制剂药物最大的不良反应主要体现在心血管、胃肠道和肾脏等方面。有研究表明,选择性 COX-2 抑制剂药物会导致血压上升、动脉硬化的发生,血管对管壁压力的变化及结构和功能性变化的反应也会成为发生心脏病和脑卒中的高危因素。PGI₂ 作为血管舒张剂,能够抑制血小板功能,继而改变其对血栓素 A₂ (TXA₂) 的反应。选择性 COX-2 抑制剂抑制 PGI₂ 而非 TXA₂,破坏了内皮细胞 COX-1 依赖的 TXA₂ 和 COX-2 依赖的 PGI₂ 之间平衡。缺乏 COX-1 抑制而产生的血小板活化和 TXA₂ 合成,以及冠脉血管壁炎症反应的激活与随后的血管壁斑块稳定性改变是急性心肌梗死发生率增加的主要原因。此外,选择性 COX-2 抑制剂减弱了 PGI₂ 依赖性的动脉硬化保护功能,例如抑制血小板聚集和血管舒张,降低了平滑肌细胞增殖和收缩。COX-2 抑制剂促进了中性粒细胞与血管壁之间的相互关系,导致粥样硬化的形成^[17]。评估 NSAIDs 药物的心血管安全性并不局限于治疗期间,NSAIDs 治疗停药后数周,初发心肌梗死的风险增加,尤其对于长期治疗的患者或者同时服用另外一种非甾体抗炎镇痛药患者。这种现象可能由于血管反弹效应所致^[18]。Ott 等^[19]研究的一项对心血管高风险患者进行冠状动脉旁路移植的术后疼痛的短程、随机对照双盲试验评价了伐地昔布及其前体药物帕瑞昔布钠的有效性和安全性。比较静脉注射伐地昔布 3d、口服帕瑞昔布钠 7d、静脉注射安慰剂并口服伐地昔布 10d 及使用静脉注射安慰剂 10d 的不良事件发生率。结果显示,安慰剂组的不良事件发生率为 4.0%,其他两组均为 7.4%。说明伐地昔布与帕瑞昔布钠用于治疗冠状动脉旁路移植的术后疼痛可增加心血管事件发生率。但也有作者认为选择性 COX-2 抑制剂能够通过降低血管炎症而产生抗炎效果,通过潜在减少单核细胞渗透,改善一氧化氮(NO)的有效性,从而提高动脉粥样硬化的稳定性^[20]。

此外,对于帕瑞昔布钠在非心脏手术中应用时的心血管不良事件风险如何呢? Schug 等^[21]对两个大样本数据进行分析,分别为 17 项使用帕瑞昔布钠的对照研究和 32 项(包括前面的 17 项和 15 项使用伐地昔布的研究)。对 17 项研究分析显示,帕瑞昔布钠和安慰剂组的心血管不良事件发生率分别为 0.44%(13/2 966)和 0.37%(7/1 915)($P>0.20$);对 32 项研究分析发现,帕瑞昔布钠和安慰剂组心血管不良事件发生率分别为 0.40%(21/5 285)和 0.50%(16/3 226)($P>0.20$)。对于帕瑞昔布钠组、帕瑞昔布钠或伐地昔布组或者安慰剂组,总体或者特定的心血管不良事件发生率差异无统计学意义。

对于选择性 COX-2 抑制剂与上消化道病变之间的关系也有相关的研究。在一项多中心随机、双盲、安慰剂对照试验中,123 例经胃镜证实正常的上消化道患者,随机接受帕瑞昔布钠(40mg,2 次/天,共 7d)、安慰剂(静脉给药 2 次/天,共 2d)和酮咯酸(30mg 静注,4 次/天,共 5d)。结果显示,帕瑞昔布钠组或安慰剂组没有发生胃十二指肠溃疡或者破损/溃疡。对于整体溃疡/破损发生率帕瑞昔布钠组与对照组相当(分别为 12%、7%, $P=0.419$)。相反,酮咯酸组生溃疡 11 例(28%),发生十二指肠破损/溃疡 19 例(48%),总体破损/溃疡发生率为

85%,与安慰剂组和帕瑞昔布钠组比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)^[22]。将 5~75 岁健康老年志愿者 92 例随机分为静注高剂量帕瑞昔布钠(40mg,2 次/天,共 7d,29 例)和静注酮咯酸(15mg,1 次/天,共 5d,31 例)或安慰剂(7d,32 例),内窥镜检查结果显示,胃与十二指肠溃疡发生率分别为 0%、23%、0%,胃与十二指肠损伤/溃疡总发生率分别为 14%、90%、6%^[23]。

NSAIDs 肾脏损害主要表现为急性肾功能不全、间质性肾炎、镇痛药性肾炎、肾乳头坏死、水钠潴留等。关于帕瑞昔布钠的肾脏不良反应在国内外曾有报道,但也有部分研究认为帕瑞昔布钠对肾功能影响较小,甚至还具有一定的肾脏保护作用。Koppert 等^[24]研究认为,帕瑞昔布钠对老年患者术后肾小球滤过率和肾小管重吸收功能有短暂影响,但没有临床意义。高枫和肖冰^[25]将大鼠随机分为双侧输尿管梗阻(BUO)组、给药组和对照组,给予帕瑞昔布钠或生理盐水灌胃,使用帕瑞昔布钠大鼠肾组织中 COX-2 表达明显减弱,反映肾功能的各项血浆生化指标改变亦明显减轻,认为治疗浓度帕瑞昔布钠对 COX-1 抑制作用并不明显,因而在发挥治疗作用同时不损伤胃黏膜、血小板及肾脏功能。

5 结 论

帕瑞昔布钠作为一种选择性 COX-2 抑制剂,具有较强抗炎镇痛作用,被广泛用于外科手术后急性疼痛的多模式镇痛,治疗剂量下不良反应较小,具有广泛的应用前景。

参考文献:

- [1] 曾因明. 现代麻醉学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 535.
- [2] 郭立志,任进民. 常用选择性环氧合酶-2 抑制剂的临床研究进展[J]. 实用疼痛学杂志,2008,4(6):445.
- [3] Daniels SE, Kuss M, Mehlich DR, et al. Pharmacokinetic and efficacy evaluation of intravenous parecoxib in a post-surgical dental pain model [J]. Clin Pharmacol Ther, 2000, 67(2):9.
- [4] Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery[J]. Anesthesiology, 2002, 97(2):306.
- [5] Thawatchai A, Charay L, Varut L, et al. Efficacy of perioperative parecoxib injection on postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized study[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(16):2005.
- [6] Riest G, Peters J, Weiss M, et al. Preventive effects of perioperative parecoxib on post-dissection pain[J]. Br J Anaesth, 2008, 100(2):256.
- [7] Lloyd R, Derry S, Moore RA, et al. Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 15(2):47.
- [8] Leykin Y, Casati A, Rapotec A, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison between parecoxib and ketorolac for early postoperative analgesia following nasal surgery[J]. Minerva Anesthesiol, 2008, 74(9):475.
- [9] Jirarattanaphochai K, Thienthong S, Sriraj W, et al. Effect of parecoxib on postoperative pain after lumbar spine surgery: a bicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. Spine, 2008, 33(2):132.
- [10] Viscusi ER, Gimbel JS, Halder AM, et al. A multiple-day regimen of parecoxib sodium 20 mg twice daily provides pain relief after total hip arthroplasty[J]. Anesth Analg, 2008, 107(2):652.
- [11] 胡艳君,魏安宁,刘怀清. 超前镇痛对手术后疼痛影响的研究进展[J]. 重庆医学, 2007, 36(4):362.
- [12] Bajaj P, Ballary CC, Dongre NA, et al. Role of parecoxib in pre-emptive analgesia; comparison of the efficacy and safety of pre- and postoperative parecoxib in patients undergoing general surgery[J]. Indian Med Assoc, 2004, 102(5):272.
- [13] Desjardins PJ, Grossman EH, Kuss ME, et al. The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively [J]. Anesth Analg, 2001, 93:721.
- [14] Gan TJ, Joshi GP, Viscusi E, et al. Preoperative parenteral parecoxib and follow-up oral valdecoxib reduce length of stay and improve quality of patient recovery after laparoscopic cholecystectomy surgery[J]. Anesth Analg, 2004, 98:1665.
- [15] Gan TJ, Joshi GP, Zhao SZ, et al. Presurgical intravenous parecoxib sodium and follow-up oral valdecoxib for pain management after laparoscopic cholecystectomy surgery reduces opioid requirements and opioid-related adverse effects[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2004, 48:1194.
- [16] Valéria M, Anissa Be, Aithem J, et al. The influence of timing of administration on the analgesic efficacy of parecoxib in orthopedic surgery[J]. Anesth Analg, 2007, 104(6):1521.
- [17] ItzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2004, 351:1709.
- [18] Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, et al. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction[J]. Arch Intern Med, 2004, 164:2472.
- [19] Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125:1481.
- [20] 张祖列,闵苏. 环氧合酶-2 特异性抑制剂在心血管疾病中的应用及研究进展[J]. 重庆医学, 2005, 34(11):1742.
- [21] Schug SA, Joshi GP, Camu F, et al. Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data[J]. Anesth Analg, 2009, 108(1):299.
- [22] Harris SI, Stoltz RR, LeComte D, et al. Parecoxib sodium demonstrates gastrointestinal safety comparable to placebo in healthy subjects [J]. Clin Gastroenterol, 2004, 38(7):575.
- [23] Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME, et al. Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects [J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(1):65.
- [24] Koppert W, Frottsch K, Huzurudin N, et al. The effects of

paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery [J]. Anesth Analg, 2006, 03: 1170.

[25] 高枫, 肖冰. 帕瑞昔布钠对输尿管梗阻后肾功能的保护作用[J]. 陕西医学杂志, 2008, 37(11): 1488.

· 综 述 ·

(收稿日期: 2009-06-04 修回日期: 2009-08-07)

安氏Ⅲ类错殆畸形的致病机制研究

陈允嘉 综述, 王豫蓉[△] 审校

(重庆医科大学附属口腔医院正畸科 400015)

关键词: 安氏Ⅲ类错殆畸形; 下颌前突; 致病机制; 遗传因素

中图分类号: R783.5; R363.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)03-0358-03

安氏Ⅲ类错殆畸形是临床较为常见的一种畸形, 在我国青少年中发病率为 12.81%^[1], 主要是上下颌骨发育不协调, 多为下颌发育过度, 导致前牙反殆, 磨牙Ⅲ类咬合关系。这类畸形严重影响患者的口颌系统咀嚼功能以及语言功能, 引起颞下颌关节疾患, 破坏患者容貌协调, 对患者口腔功能、颜面美观和心理健康均有严重的负面影响。目前公认正颌外科结合术前正畸是治疗该疾病的有效方法^[2], 但手术创伤较大, 治疗费用较昂贵, 给患者和社会带来相当的经济负担。深入了解安氏Ⅲ类错殆畸形的形成原因, 对于有效预防错殆畸形发生、正确诊断已经出现的畸形、合理制定治疗方案以及正确判断预后都具有重要的临床指导意义。本文就安氏Ⅲ类错殆畸形的致病机制研究成果、新技术应用的研究进展作一综述。

在胚胎发育期间, 全身的骨架系统通过膜内成骨形成或通过软骨内成骨形成。下颌骨的发生与其他骨架系统有着明显的不同, 即其下颌体部是通过膜内成骨形成, 而下颌支及髁突是通过软骨内成骨形成。神经脊细胞增殖、分化、迁移至第一鳃弓形成颌突外胚间充质细胞, 此细胞进一步分化为下颌骨-软骨前体细胞, 通过膜内成骨和软骨内成骨分别形成下颌体和下颌支。

20 世纪初 Weinmann 和 Siche 提出遗传控制理论, 认为颌面骨骼的生长大部分是由骨组织本身的遗传因素所致。1962 年 Moss 提出功能基质假说, 认为颌面骨骼生长过程中, 颌骨的形态、大小变化是功能基质作用的结果。Petrovic 提出颌面伺服系统假说, 认为颌面骨骼的生长改建是一个复杂过程, 它受局部与全身因素的影响, 各种因素相互作用形成一个伺服系统。2001 年, Obwegeser 提出双因素调节假说, 认为下颌髁状突是下颌生长发育的中心, 在生长发育的过程当中存在两种因素的调控, 一种是刺激下颌骨长度生长的 L 因素, 一种是刺激下颌骨体积生长的 M 因素。

从个体错殆畸形发生机制的角度来说, 其病因可以从环境因素和遗传因素来研究。安氏Ⅲ类错殆畸形病因复杂, 是多种因素作用的结果。目前, 国内外大多数学者认为其受内在的多个微效基因及外在的环境因素共同控制。但总体上, 由于研究对象、统计手段的不同及对结果的不同解释, 关于安氏Ⅲ类错殆畸形的病因尚无统一的结论^[3]。

1 安氏Ⅲ类错殆畸形致病机制中环境因素的研究

环境因素与颌面部功能密切相关, 包括各种全身与局部能

够造成错殆畸形的因素。遗传会产生相似, 但对于一个群体而言, 环境是变化的、复杂的, 某些个体会因为环境作用更相似。

1.1 有研究表明, 某些创伤、疾病除会对全身健康和发育有影响外, 还会对殆、颌、面的形态、功能的发育带来不良影响而形成安氏Ⅲ类错殆畸形; 机体内分泌功能的异常、激素水平失调会直接造成对牙齿及颌面骨骼系统的发育障碍引起安氏Ⅲ类错殆畸形; 扁桃体增大导致口腔功能异常则会成为安氏Ⅲ类错殆畸形形成的局部因素^[4]。国内学者刘来奎等^[5]对 50 例安氏Ⅲ类错殆畸形患者和 50 例正常殆者作病因问卷调查, 将结果用 Logistic 法分析, 提取有效病因, 研究结果表明长期慢性扁桃体炎和经常咬上唇是导致安氏Ⅲ类错殆畸形的危险因素。

1.2 口腔不良姿势习惯也是安氏Ⅲ类错殆畸形发生的重要原因。国内学者范红燕等^[6]认为亲代患有安氏Ⅲ类错殆畸形的青少年, 在家庭生活环境以及家庭成员相似的生活习惯的影响下, 其模仿口腔不良习惯成为安氏Ⅲ类错殆畸形不可忽视的病因, 占不良习惯因素的 67%。陈和平^[7]认为乳牙反殆, 很可能发展为恒牙反殆, 因此对乳牙反殆 107 例进行了流行病学、病因的分类和发病机制探讨, 研究结果显示, 不良习惯导致的乳牙反殆可分为主动不良习惯型, 指由患者自身形成的不良习惯, 如吮指、咬物、咬上唇、伸舌等; 被动不良习惯型, 指家长或喂养人加给患儿的不良习惯, 如不正确的喂养姿势和方法、高枕、一侧睡习惯等。不良习惯是该疾病发生的重要因素之一。环境因素的影响虽然在安氏Ⅲ类错殆畸形发生发展中不可排除, 但越来越多的研究表明遗传因素在其致病机制中所占比重较高^[8]。

2 安氏Ⅲ类错殆畸形致病机制中遗传因素的研究

所谓遗传因素是指精细胞和卵细胞在结合时就已经具有的由遗传基因决定的性状。早在 19 世纪初 Stock 和 Johnson 进行的狗杂交实验就证实面部特征的独立遗传是错殆畸形的主要原因, 从而印证了遗传因素在错殆畸形发生中的作用^[4]。由于受到当时遗传学理论、方法的限制, 此后一百多年间并无更多的发现。直到 20 世纪中期, 通过人类学测量、X 线头影测量等定量技术, 人们对遗传在错殆畸形发病中的作用才有了进一步的认识。遗传性疾病一般分为两种类型, 即单基因遗传病和多基因遗传病。前者是指受一对等位基因控制的遗传病。根据致病基因所在染色体的种类, 通常又可分为 4 类: (1) 常染色体显性遗传病, 致病基因为显性并且位于常染色体上, 等位

[△] 通讯作者, E-mail: rywmin66@yahoo.com.cn.