

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.23.042

# 吉西他滨在恶性肿瘤治疗中的免疫调节作用

许斌<sup>1,2</sup>,张倩玉<sup>2</sup>综述,宋启斌<sup>1,2△</sup>审校

(1. 武汉大学人民医院肿瘤一科 430060;2. 武汉大学第一临床学院 430060)

[关键词] 免疫抑制剂;免疫原性;吉西他滨;肿瘤

[中图分类号] R730.53

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)23-3293-04

化疗药物在发挥抗肿瘤作用的同时,也会对包括免疫细胞在内的正常细胞产生杀伤作用,从而抑制机体的免疫功能。然而近年来的研究发现,包括吉西他滨在内的部分化疗药物可通过不同途径起到免疫调节作用,具有不同程度的抗肿瘤免疫原性。本文以吉西他滨为代表,探讨化疗药物与免疫的关系,从而思考两种治疗方案相结合的可能性,寻找新的抗肿瘤治疗模式。

## 1 恶性肿瘤的发生与免疫的关系

研究显示,在免疫缺陷的动物体内恶性肿瘤的生长速度与侵袭性远超过其在正常动物体内<sup>[1]</sup>。流行病学的研究中也显示了类似的结果,存在免疫抑制的患者发生恶性肿瘤的概率更高<sup>[2-3]</sup>。最初,在动物模型中研究者们提出了免疫抑制与肿瘤发生具有相关性这一理论,此理论在人体内同样适用。该理论也被总结为“3E 理论”<sup>[4]</sup>,即:elimination(清除)、equilibrium(平衡)、escape(逃脱)。清除是指机体免疫系统发挥抗肿瘤作用,即处于免疫监视的状态,免疫系统发现肿瘤细胞后,在肿瘤细胞形成肿块之前将其清除。清除阶段机制有赖于相关细胞因子分泌与损伤相关模式分子(DAMPs)的释放<sup>[5]</sup>,从而产生特异性的免疫应答,清除肿瘤。平衡阶段是指少数肿瘤细胞在“清除”中“幸存”下来,即未被完全破坏的具有一定免疫原性的肿瘤细胞在体内潜伏下来,肿瘤细胞与机体免疫系统达到共存状态,该阶段被认为是为时最长的阶段,可能机体一生都会停留在这个阶段,这是一种因为机体免疫作用而使得肿瘤进入冬眠的阶段。逃脱阶段是指肿瘤细胞具有逃避免疫监视的能力,克服免疫系统的抑制作用,形成免疫耐受的微环境,进而肿瘤细胞形成侵袭性生长的特点,从而形成可见的肿块。

## 2 化疗药物的免疫调节作用

化学药物治疗是恶性肿瘤非手术治疗的重要组成部分,其需要化疗药物有针对性的作用于包括肿瘤干细胞在内的恶性增殖细胞。大多数的化疗药物对于免疫系统存在不同程度的抑制,造成白细胞、淋巴细胞等免疫细胞不同程度的降低。然而,近年来研究证实部分化疗药物在杀死细胞的同时会发挥免疫原性的作用,产生免疫原性的细胞死亡(immunogenic cell death,ICD)<sup>[6]</sup>。ICD是指细胞死亡后细胞膜表面分子发生改变或是分泌免疫相关细胞因子,从而诱发免疫反应,导致ICD。该模式最先描述于抗肿瘤化疗药物中,研究显示肿瘤特异性的免疫应答可以决定化疗药物抗肿瘤的治疗效果<sup>[7]</sup>,ICD的发生是依赖于一系列的DAMPs的释放<sup>[8-10]</sup>及免疫相关细胞因子例如白介素(IL)-1<sup>[11]</sup>的释放,前者包括暴露内质网表面的钙网蛋白(calprotectin,CRT)到细胞表面,分泌ATP和高迁

移率族蛋白B1(high mobility group box-1, HMGB1)<sup>[12-14]</sup>。CRT、ATP、HMGB1会与CD91、P2RX7、TLR4相结合,从而促进招募树突状细胞DC进入瘤床(由ATP刺激),DC细胞吞噬肿瘤抗原(由CRT刺激),抗原提呈给T细胞(由HMGB1刺激)。最终导致产生IL-1 $\beta$ 与IL-17依赖性 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )介导的免疫应答产生,从而清除对于化疗药物耐药的肿瘤细胞<sup>[15-17]</sup>。化疗药物除直接的细胞毒作用外,可通过改变肿瘤细胞免疫途径的某个环节来发挥其免疫原性,实现抗肿瘤作用。已有研究证实许多在临床上广泛使用的传统化疗药物具有该免疫原性,如博来霉素<sup>[18]</sup>、环磷酰胺<sup>[19]</sup>、阿霉素<sup>[6,20]</sup>、奥沙利铂<sup>[21]</sup>等。

## 3 吉西他滨的免疫调节作用

吉西他滨是一种脱氧嘧啶类似物,可以抑制细胞DNA的合成从而发挥抗肿瘤作用。吉西他滨进入细胞后被磷酸化成为活性的降解产物二磷酸和双磷酸核苷,其可以抑制DNA链的延长,导致DNA断裂和细胞凋亡<sup>[22]</sup>。其广泛运用于非小细胞肺癌、胰腺癌等恶性肿瘤的治疗中。吉西他滨免疫原性的相关研究已有文献报道。

**3.1 吉西他滨的抗肿瘤效应与肿瘤的免疫原性相关** Suzuki等<sup>[23]</sup>用吉西他滨分别作用于离体与在体的肿瘤细胞,结果发现在动物体内吉西他滨抗肿瘤的治疗效果与体外抗肿瘤效果不具有相关性,而与肿瘤的免疫原性相关。裸鼠体内的免疫缺陷状态会使吉西他滨的抗肿瘤活性丢失。为了进一步证实吉西他滨的抗肿瘤活性是由于免疫机制的作用而非其细胞毒作用,研究者将体外培养后已对吉西他滨耐药的肿瘤细胞种植到动物体内,使用吉西他滨后其抗肿瘤效果与种植对吉西他滨敏感的肿瘤细胞无异。这些结果均说明了吉西他滨在肿瘤动物模型中可发挥免疫调节功能的抗肿瘤作用,该化疗药物可考虑联合其他免疫治疗药物协同发挥抗肿瘤作用。

**3.2 吉西他滨可促进免疫原性分子在肿瘤细胞表面表达和免疫原性的物质释放** Koido等<sup>[24]</sup>研究发现胆管细胞癌(ICC)细胞经吉西他滨处理后,程序性死亡受体-1(PDL-1)和CRT表达上调,即该肿瘤的免疫原性发生改变,进而促进其临床有效性。Liu等<sup>[25]</sup>的研究发现包括吉西他滨在内的几种化疗药物可以增加肿瘤细胞HLA1的表达量,HLA1表达量的增高与细胞毒性T细胞引起细胞病死的增强有一样的趋势。除此之外,吉西他滨还具有促进相关细胞因子的释放从而促进DC的成熟,最终促进T细胞免疫应答的作用。

**3.3 吉西他滨可改变肿瘤微环境**

**3.3.1 吉西他滨可抑制调节性 T 细胞** 调节性 T 细胞 (Treg) 是具有免疫抑制功能的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群, 表型为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>, 能抑制 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、DC 和自然杀伤 (NK) 细胞等的活性<sup>[26]</sup>。Kan 等<sup>[27]</sup>分离培养肿瘤患者体内外周血单个核细胞并予不同化疗药物, 检测外周血单个核细胞中 CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> 细胞, 结果发现, 吉西他滨可以显著抑制患者外周血中 Treg 细胞, 从而通过免疫途径发挥潜在的抗肿瘤作用。Shevchenko 等<sup>[28]</sup>对胰腺导管腺癌 (PDAC) 的研究发现 Treg 的增殖与 PDAC 的免疫抑制有关, 小剂量的吉西他滨可选择性地消除 Treg 细胞。Rettig 等<sup>[29]</sup>向老鼠注射吉西他滨后提高了针对肿瘤抗原 NY-ESO-1 的颗粒介导的表皮递送 (particle-mediated epidermal delivery, PMED) 疫苗的效果。吉西他滨可诱导降低 CD4<sup>+</sup> T 细胞中 Treg 的比例, 从而创造一个短暂的高免疫反应窗, 后者为疫苗促进细胞毒性 T 细胞抗肿瘤效应提供了一个理想的时间点。

**3.3.2 吉西他滨可抑制骨髓来源的抑制细胞** 骨髓来源的抑制细胞 (MDSC) 广泛存在于肿瘤负荷的动物脾脏内, 主要的表型是两种细胞表面的标志 CD11b 和 Gr-1, Gr-1<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> 细胞通过抑制 T 细胞活性和促进肿瘤血管生成发挥免疫抑制作用<sup>[30-31]</sup>。Suzuki 等<sup>[32]</sup>对负瘤动物的研究发现吉西他滨相比对照组可以显著抑制 MDSC, 而 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞和 B 细胞未见明显降低。随着 MDSC 被抑制, CD8<sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞的抗肿瘤活性显著提高。因此推测将吉西他滨与细胞因子免疫治疗相结合可以提高抗肿瘤活性。

**3.4 体内试验证实吉西他滨可影响肿瘤患者免疫环境** Soeda 等<sup>[33]</sup>在胰腺癌患者的研究中也得出了类似的结论, 该研究收入了 28 例进展期胰腺癌患者, 根据其既往接受化疗的情况分为既往接受过吉西他滨化疗组 (10 例) 与未接受过吉西他滨化疗组 (18 例)。患者接受吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup> d0、d7、d14 化疗, 每 28 天为 1 个周期, 检测其淋巴细胞动力、NK 细胞、单核细胞、DC、IFN- $\gamma$ 、IL-4 等指标, 结果发现 CD14<sup>+</sup> 单核细胞与 CD11c<sup>+</sup> DC 的数目及百分比经吉西他滨治疗升高 ( $P=0.033$ ;  $P=0.021$ ), 从而得出吉西他滨可诱导 CD14<sup>+</sup> 单核细胞与 CD11c<sup>+</sup> DC 的增殖的结论, 其可与免疫治疗联合运用作为治疗胰腺癌的方案。Dijkgraaf 等<sup>[34]</sup>进行了一项针对铂耐药治疗 p53 阳性的卵巢癌患者的临床研究, 所有患者接受 6 个周期吉西他滨化疗, 分为 3 组, 单用吉西他滨组, 吉西他滨联合 Pegintron (IFN- $\alpha$ ), 吉西他滨联合 Pegintron 与 p53 SLP 疫苗组, 在基线、2 个周期与 6 个周期后收集患者外周血从而监测其免疫情况, 同时关注患者毒副反应、CA-125 等指标, 结果发现吉西他滨可以降低 MDSC ( $P=0.0005$ ), 增加免疫支持 M1 巨噬细胞 ( $P=0.04$ )。吉西他滨联合 Pegintron 可刺激循环中 CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> T 细胞表达。将吉西他滨与免疫制剂结合可作为抗肿瘤治疗方案。在动物胰腺癌模型中已有研究证实吉西他滨与 DC 结合可促进对肿瘤的抑制作用, 提高动物的生存情况<sup>[35]</sup>。在临床试验方面 Pei 等<sup>[36]</sup>证实对于胰腺癌的患者, 吉西他滨可以改变肿瘤细胞的免疫原性, 促进以 DC 为基础的免疫治疗。

#### 4 总结与展望

对于可手术的早期恶性肿瘤, 仍有大部分存在术后复发,

因此应用术后辅助化疗可使患者获益; 对于不可手术的晚期恶性肿瘤患者, 化疗是其主要的治疗手段。然而化疗药物的抗肿瘤治疗效果已进入瓶颈期, 研究者们期望通过其他途径来提高抗肿瘤治疗效果, 免疫治疗便成为一种新的选择。吉西他滨在非小细胞肺癌、胰腺癌、ICC 等恶性肿瘤中发挥着重要的抗肿瘤作用。本文引用的研究证明, 除化疗药物所具有的传统细胞毒作用, 吉西他滨还是一种具有免疫原性的化疗药物, 可以通过促进免疫原性分子在肿瘤细胞表面表达、免疫原性物质释放及改变肿瘤微环境等机制对机体发挥免疫调节作用, 从而发挥抗肿瘤功能, 该现象不仅在体外实验中被发现, 在患者体内的研究中也得到一定的验证。鉴于肿瘤患者体内存在免疫抑制现象, 单纯使用免疫治疗效果并不理想, 因此研究者们正尝试逐渐将化疗药物与免疫治疗相协同, 从而达到解除肿瘤患者体内的免疫抑制, 进而达到增强化疗药物抗肿瘤效果的目的。然而, 不同化疗药物作用于免疫系统的环节不同, 即其发挥免疫原性的抗肿瘤机制不同, 因此在选择化疗药物与免疫制剂相结合的治疗方案中, 需根据二者各自的抗肿瘤机制来具体选择, 药物剂量、用药顺序、用药时机等也是需进一步研究的内容。今后, 需要更多的基础、临床研究以发现更多具有免疫原性的化疗药物, 探究发挥免疫调节作用的具体环节, 并且通过临床试验证实二者结合对抗肿瘤效果的协同作用, 使患者在化疗药物与免疫治疗联合使用中获得更佳的生活质量及更长的生存期。

#### 参考文献

- [1] Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 235-271.
- [2] Bererhi L, Pallet N, Zuber J, et al. Clinical and immunological features of very long-term survivors with a single renal transplant[J]. *Transpl Int*, 2012, 25(5): 545-554.
- [3] von Boehmer L, Draenert A, Jungraithmayr W, et al. Immunosuppression and lung cancer of donor origin after bilateral lung transplantation[J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(1): 118-122.
- [4] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570.
- [5] Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 367-388.
- [6] Casares N, Pequignot MO, Tesniere A, et al. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(12): 1691-1701.
- [7] Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(3): 151-160.
- [8] Garg AD, Martin S, Golab J, et al. Danger signalling during cancer cell death: origins, plasticity and regulation[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1): 26-38.

- [9] Garg AD, Dudek AM, Agostinis P. Cancer immunogenicity, danger signals, and DAMPs: what, when, and how? [J]. *Biofactors*, 2013, 39(4):355-367.
- [10] Garg AD, Nowis D, Golab J, et al. Immunogenic cell death, DAMPs and anticancer therapeutics: an emerging amalgamation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1805(1):53-71.
- [11] Sistigu A, Yamazaki T, Vacchelli E, et al. Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy [J]. *Nat Med*, 2014, 20(11):1301-1309.
- [12] Michaud M, Martins I, Sukkurwala AQ, et al. Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice [J]. *Science*, 2011, 334(6062):1573-1577.
- [13] Garg AD, Dudek AM, Ferreira GB, et al. ROS-induced autophagy in cancer cells assists in evasion from determinants of immunogenic cell death [J]. *Autophagy*, 2013, 9(9):1292-1307.
- [14] Fucikova J, Kralikova P, Fialova A, et al. Human tumor cells killed by anthracyclines induce a tumor-specific immune response [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(14):4821-4833.
- [15] Ma Y, Adjemian S, Mattarollo SR, et al. Anticancer chemotherapy-induced intratumoral recruitment and differentiation of antigen-presenting cells [J]. *Immunity*, 2013, 38(4):729-741.
- [16] Ma Y, Adjemian S, Yang H, et al. ATP-dependent recruitment, survival and differentiation of dendritic cell precursors in the tumor bed after anticancer chemotherapy [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(6):e24568.
- [17] Ma Y, Aymeric L, Locher C, et al. Contribution of IL-17-producing gamma delta T cells to the efficacy of anticancer chemotherapy [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3):491-503.
- [18] Bugaut H, Bruchard M, Berger H, et al. Bleomycin Exerts Ambivalent Antitumor Immune Effect by Triggering Both Immunogenic Cell Death and Proliferation of Regulatory T Cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65181.
- [19] Schiavoni G, Sistigu A, Valentini M, et al. Cyclophosphamide Synergizes with Type I Interferons through Systemic Dendritic Cell Reactivation and Induction of Immunogenic Tumor Apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3):768-778.
- [20] Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death [J]. *Nat Med*, 2007, 13(1):54-61.
- [21] Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, et al. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin [J]. *Oncogene*, 2010, 29(4):482-491.
- [22] Noble S, Goa KL. Gemcitabine. A review of its pharmacology and clinical potential in non-small cell lung cancer and pancreatic cancer [J]. *Drugs*, 1997, 54(3):447-472.
- [23] Suzuki E, Sun J, Kapoor V, et al. Gemcitabine has significant immunomodulatory activity in murine tumor models independent of its cytotoxic effects [J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(6):880-885.
- [24] Koido S, Kan S, Yoshida K, et al. Immunogenic modulation of cholangiocarcinoma cells by chemoimmunotherapy [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(11):6353-6361.
- [25] Liu WM, Fowler DW, Smith P, et al. Pre-treatment with chemotherapy can enhance the antigenicity and immunogenicity of tumours by promoting adaptive immune responses [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(1):115-123.
- [26] Sakaguchi S. Naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22:531-562.
- [27] Kan S, Hazama S, Maeda K, et al. Suppressive effects of cyclophosphamide and gemcitabine on regulatory T-cell induction in vitro [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(12):5363-5369.
- [28] Shevchenko I, Karakhanova S, Soltek S, et al. Low-dose gemcitabine depletes regulatory T cells and improves survival in the orthotopic Panc02 model of pancreatic cancer [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(1):98-107.
- [29] Rettig L, Seidenberg S, Parvanova I, et al. Gemcitabine depletes regulatory T-cells in human and mice and enhances triggering of vaccine-specific cytotoxic T-cells [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(4):832-888.
- [30] Bronte V, Apolloni E, Cabrelle A, et al. Identification of a CD11b<sup>+</sup>/Gr-1<sup>+</sup>/CD31<sup>+</sup> myeloid progenitor capable of activating or suppressing CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *Blood*, 2000, 96(12):3838-3846.
- [31] Serafini P, De Santo C, Marigo I, et al. Derangement of immune responses by myeloid suppressor cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(2):64-72.
- [32] Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, et al. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(18):6713-6721.
- [33] Soeda A, Morita-Hoshi Y, Makiyama H, et al. Regular dose of gemcitabine induces an increase in CD14<sup>+</sup> monocytes and CD11c<sup>+</sup> dendritic cells in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(12):797-806.
- [34] Dijkgraaf EM, Santegoets SJ, Reyners AK, et al. A phase 1/2 study combining gemcitabine, Pegintron and p53 SLP vaccine in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31):32228-32243.
- [35] Ghansah T, Vohra N, Kinney K, et al. Dendritic cell immunotherapy combined with gemcitabine chemotherapy enhances survival in a murine model of pancreatic carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(4):832-888.

noma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(6): 1083-1091.

activity by stimulating the maturation of dendritic cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 19(1): 10-16.

[36] Pei Q, Pan J, Zhu H, et al. Gemcitabine-treated pancreatic cancer cell medium induces the specific CTL antitumor

(收稿日期: 2017-03-18 修回日期: 2017-04-25)

· 综 述 · doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.23.043

## 人工髋关节置换术下肢长度平衡方法的研究现状及进展

李锐博, 尹诗九 综述, 杨 静<sup>△</sup> 审校

(四川大学华西医院骨科, 成都 610041)

[关键词] 关节成形术; 置换; 髋; 肢体长度; 平衡方法; 现状; 综述

[中图分类号] R684

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)23-3296-04

双下肢不等长(leg-length discrepancy, LLD)是全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)后的常见并发症。THA术后 LLD 可引起患者跛行、假体松动、腰背痛、同侧膝关节痛、坐骨神经麻痹、骨盆倾斜、脊柱侧弯,降低髋关节的翻修率等<sup>[1-3]</sup>。据 Wyled 等<sup>[4]</sup>对 1 114 例 THA 术后患者的随访报道,约 30% 患者受到 LLD 的影响,其中 49% 的患者对 LLD 感到烦恼,4% 的患者由于 LLD 而认为关节置换不值得做。近年来,LLD 这一并发症越来越被临床医生所重视,出现了很多术前及术中预防 LLD 的方法。本文对临床常见的预防 THA 后 LLD 发生的方法进行综述,并以全新的角度对各种方法的优缺点进行分析探讨,提出更为简便、精确且更具操作性的下肢长度平衡方法,为临床应用提供借鉴。

### 1 术前肢体长度测量

**1.1 直接测量** 直接测量即用卷尺直接测量体表标志之间的距离,如测量双下肢处于平行位置时髌前上棘与内踝的距离,或测量脐与双侧内踝之间的距离,评估肢体长度<sup>[5]</sup>。当患者存在先天性发育不良时,亦可测量股骨头中心与外踝的距离,评估患者下肢的绝对长度。

**1.2 借助影像学测量** 术前拍摄高质量标准双髋正位 X 线片,并尽量按照人体 1:1 比例放大。于双髋正位片上沿双侧坐骨结节及双侧髌脊上缘划两条直线,比较双侧小转子上缘或尖端与该线的垂直距离,由此可判断患肢的缩短程度<sup>[5]</sup>。若存在股骨近段发育不良,还需考虑双下肢绝对长度的差异,可拍摄双下肢全长负重站立位 X 线片,并测量大转子尖至同侧踝穴中点的距离,以评估双下肢的绝对长度差异。另外,也有学者通过 CT 扫描,测量患者偏心距及骨盆固定解剖位置如泪滴下连线或者坐骨结节连线至小转子尖的垂直距离差即双下肢不等长的距离,或者通过髋关节 CT 三维重建技术,评估髋关节周围角度及长度<sup>[6]</sup>。

### 2 术前模板测量

**2.1 传统胶片模板测量** 术前拍摄高质量标准双髋正位 X 线片,放大率为 1:1。测量方法:先在片子上画出双侧泪滴连线、坐骨结节连线及髌白顶连线作为基准线。根据健侧旋转中心的位置确定患侧的旋转中心,将拟使用假体厂商的白杯模板重叠放置于 X 线片上,根据模板白杯的轮廓线确定髌白假体

的型号和位置。股骨侧模板测量时调整位置使假体与髓腔达到合适的匹配,假体轮廓与股骨皮质贴合紧密,同时确保股骨头旋转中心与髌白旋转中心垂直距离等于肢体短缩距离,测量并记录股骨颈截骨位置及假体型号<sup>[7-8]</sup>。Marcucci 等<sup>[9]</sup>提出一种多模式的术前模板测量方法,即在骨盆正位 X 线片上通过标记泪滴、髌白顶、小转子等解剖标志,利用标尺及模板描绘髌白形态及与股骨髓腔相匹配的股骨侧假体,再用模板对照确定其假体型号。

**2.2 数字化模板测量** 拍摄标准骨盆正位 X 线片并按标准比例放大,将图像及拟使用厂商假体模板数据输入电脑程序,同比例完成图像缩放,在电脑上进行比对,预估术中所需假体型号;或将拟使用假体厂家提供的标有放大比例尺刻度的假体模板,扫描到电脑内,并处理为透明图层,再与电脑中同比例缩放的骨盆正位 X 线片进行比较,选择合适假体<sup>[7,10-12]</sup>。

### 3 术中测量

**3.1 缝线定位法** 术中髋关节脱位前,于大转子纵轴线对应的髌脊水平皮肤固定一根缝线,缝线末端靠近大转子处附一血管钳,在大转子齐血管钳尖端的地方进行标记。假体安装完成后此标志与血管钳的位置关系作为控制肢体长度的参考。该法由 Hossain 等<sup>[13]</sup>于 2007 年介绍,Desai 等<sup>[14]</sup>的方法与其相似。

**3.2 克氏针定位法** (1)Kurtz 等<sup>[15]</sup>在股骨颈截骨前向大转子内侧梨状窝内顺股骨髓腔方向打入一根带孔定位器,通过定位孔向髌白上缘垂直拧入一根螺纹克氏针,记录定位孔的位置并记录克氏针平定位器的高度,再依次扩髓安装假体,在安装过程中保持定位孔及克氏针平定位器高度恒定,以保证假体安装前后肢体长度与偏心距不变。(2)Ranawat 等<sup>[16]</sup>将 1 枚斯氏钉垂直打入髌白下沟作为参考点,以确定术中髌白假体的位置及股骨侧大转子与斯氏钉的距离。(3)Takigami 等<sup>[17]</sup>将倒“Y”形带有垂直标尺的双重针置入髌白侧,在股骨侧利用止血钳垂直于标尺进行标记作为参考。也有学者将克氏针做成“U”形,一侧固定于髌白侧,另一侧置于股骨侧进行标记;或于髌白侧及股骨大转子处分别置入克氏针或螺钉,术中安装假体前后利用标尺进行测量,方法类似。

**3.3 PCA 肢体长度测量器及 L 型卡尺** Ogawa 等<sup>[18]</sup>使用史