细胞转化的特征[8]。与以往我们致癌性转化低恶性度的HOS TE85细胞相比需要更多次的染毒及更长的转化时间，但hFOB1.19细胞与人成骨细胞有更高的同源性，hFOB1.19细胞的运用增加了体外转化过程与体内骨肉瘤发生过程的相似度，我们可以藉此转化过程研究体内骨肉瘤发生相关机制，同时为后继研究提供可靠的转化细胞模型。

参考文献：

[1] 纪卫东，陈家堃，吕嘉春，等. 二羟环氧苯并芘诱发细胞恶变后基因和蛋白表达差异分析[J]. 中国职业医学，2005，32(5)：2-5.
[2] Rhim J S. Neoplastic transformation of human cells *in vitro*[J]. Crit Rev Oncog，1993，4(3)：313-335.
[3] Harris S A，Enger R J，Riggs B L，*et al*. Development and characterization of a conditionally immortalized human fetal osteoblastic cell line[J]. J Bone Miner Res，1995，10(2)：178-186.
[4] Landolph J R. Mechanisms of chemically induced multistep neoplastic transformation in C3H 10T1/2 cells[J]. Carcinog Comprehens Surv，1985，10：211-223.
[5] Miller A C，Mog S，Mckinney L，*et al*. Neoplastic transformation of human osteoblast cells to the tumorigenic phenotype by heavy metal-tungsten alloy particles：induction of genotoxic effects[J]. Carcinogenesis，2001，22(1)：115-125.
[6] Smith G J，Bell W N，Grisham J W. Clonal analysis of the expression of multiple transformation phenotypes and tumorigenicity by morphologically transformed 10T1/2 cells[J]. Cancer Res，1993，53(3)：500-508.
[7] Wei S J，Trempus C S，Ali R C，*et al*. 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and UV radiation-induced nucleoside diphosphate protein kinase B mediates neoplastic transformation of epidermal cells[J]. J Biol Chem，2004，279(7)：5993-6004.
[8] 孟 刚，李 强，郭春楠，等. 人成骨细胞株HOS TE85致癌性转化的研究[J]. 第三军医大学学报，2006，28(11)：1151-1153.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2007)05-0383-01

个案与短篇

LEKSELL C型伽玛刀双靶点治疗原发性三叉神经痛

刘海鹏，杨 辉，黄其林，王 彬，王竹筠，吴晓东 （第三军医大学新桥医院神经外科伽玛刀中心，重庆 400037）

2005年7月至2006年2月，25例原发三叉神经痛（trigeminal neuralgia，TN）患者在我们中心接受了伽玛刀双靶点治疗，取得良好的疗效，现报告如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

本组25例TN患者，其中男性11例，女性14例，年龄26～75岁，平均58.2岁，病程：0.5～23年（平均6.9年）。右侧14例，左侧11例；疼痛分布区：第Ⅰ支1例，第Ⅲ支3例，Ⅰ＋Ⅱ支3例，Ⅱ＋Ⅲ支12例，Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ支6例。患者均长期服卡马西平和反复多次封闭无效，其中1例经微血管减压术失败，1例经三叉神经感觉根切断术失败。患者行伽玛刀治疗前均经MRI检查，以排除继发性三叉神经痛。

1.2 治疗方法

安装LEKSELL立体定位仪：在局麻下安装，使定位仪框架的Y轴与患者颅基底线平行，X轴中点对准头颅中线，框架两侧保持水平位。磁共振定位：采用0.5T MRI定位扫描，为完整显示三叉神经根，本组均加行3D-SPGR扫描。影像资料由磁共振工作站经网络传输到伽玛刀的计算机上。靶点和剂量计划：HP p1235计算机工作站，Gama Plan 5.33软件进行定位和剂量计划。选用4 mm准直器，在三叉神经根近端设置第1个靶点，沿三叉神经走行在第1个靶点远端设置第2个靶点，使50%的等剂量曲线包绕三叉神经根部，靶中心剂量为75～85 Gy。单次照射，使20%等剂量线限在桥脑表面。由3人核对数据无误后，将治疗计划传至伽玛刀控制室。其后用LEKSELL C型伽玛刀实施治疗计划。

1.3 疗效判定[1]

评价疼痛缓解的标准包括TN发作频率和程度的减轻。疼痛缓解100%为优；疼痛缓解＞80%（无需药物）为良；疼痛缓解50%～80%（需要少量用药）为有效；疼痛缓解＜50%为无效。

2 结果

显效时间：本组治疗后23例疼痛缓解，疼痛缓解出现时间为1～112 d，平均16.8 d。治疗当日疼痛缓解5例（22%），2周内疼痛缓解13例（57%），1～3个月以内疼痛缓解4例（17%），治疗后4个月疼痛缓解1例（4.3%）。疼痛缓解率：本组随访3～10个月，平均7个月。本组优14例，良7例，有效2例，无效2例；优良率为84%，总有效率为92%。复发率：2例疼痛缓解后在术后8、10个月复发。并发症：本组患者治疗后有1例出现疱疹，无其他近期放射不良反应。随访复查，1例患者自觉患侧面部麻胀感，客观检查面部痛、触觉无明显减退（不同于感觉根切断术后的麻木），无其他颅神经及脑干受损症状和体征，无死亡病例。

（下转395页）

作者简介：刘海鹏（1966－），男，陕西省兴平市人，博士，副主任医师，副教授，主要从事功能神经外科和立体定向放射神经外科方面的研究。电话：（023）68755231，E-mail：haipengliu@sina.com
通讯作者：杨 辉，电话：（023）68774610
收稿日期：2006-04-20；修回日期：2006-06-25

殖的调控，JNK 和 p38 主要参与应激事件的调控。

K562 细胞由于存在 t(9;22) 易位而形成具有酪氨酸激酶活性的 bcr/abl 蛋白，导致其下游信号 Ras → Raf1 → MEK → ERK 被构建性激活，是 K562 细胞耐受凋亡的主要原因，阻断或抑制该途径可诱导 K562 细胞凋亡[6-8]。我们研究发现，ERK 抑制剂 PD98059 能抑制 K562 细胞增殖，并诱导细胞凋亡。最近研究表明，ERK 特异抑制剂可协同某些药物诱导肿瘤细胞凋亡[2,3]，我们也观察到 PD98059 与蟾蜍灵在抑制 K562 细胞增殖和诱导细胞凋亡方面具有协同作用。

为了探讨 PD98059 与蟾蜍灵协同作用的分子机制，我们检测了 bcl-2 蛋白表达情况。研究表明，bcr/abl 蛋白抗凋亡机制与 bcl-2 蛋白有关，bcl-2 作为 Ras 的下游分子，由于 Ras 的激活而被诱导表达，从而发挥抗凋亡作用[9]。我们的实验结果表明，蟾蜍灵在诱导 K562 细胞凋亡过程中下调 bcl-2 蛋白表达，这与 Masuda 等[4] 报道的结果相似。同时，我们还观察到 PD98059 与蟾蜍灵合用时，bcl-2 蛋白的下调更明显，推测二者协同作用的机制可能与 bcl-2 蛋白的下调有关。

参考文献：

[1] Milella M, Kornblau S M, Estrov Z, *et al*. Therapeutic targeting of the MEK/MAPK signal transduction module in acute myeloid leukemia [J]. J Clin Invest, 2001, 108(6): 851-859.

[2] Lunghi P, Tabilio A, Dall'Aglio P P, *et al*. Downmodulation of ERK activity inhibits the proliferation and induces the apoptosis of primary acute myelogenous leukemia blasts [J]. Leukemia, 2003, 17(9): 1783-1793.

[3] Schult-Leopold J S, Dudley D T, Herrera R, *et al*. Blockade of the MAP Kinase pathway suppresses growth of colon tumors *in vivo* [J]. Nat Med, 1999, 5(7): 810-816.

[4] Masuda Y, Kawazoe N, Nakajo S, *et al*. Bufalin induces apoptosis and influences the expression of apoptosis-related genes in human leukemia cells [J]. Leuk Res, 1995, 19(8): 549-556.

[5] 刘云鹏，曲秀娟，王洋洋，等. 蟾蜍灵诱导 K562 细胞分化和凋亡过程中 WT1 表达的下调 [J]. 中华血液学杂志，2002，23(7)：356-359.

[6] Woessmann W, Mivechi N F. Role of ERK activation in growth and erythroid differentiation of K562 cells [J]. Exp Cell Res, 2001, 264(2): 193-200.

[7] Kang C D, Yoo S D, Hwang B W, *et al*. The Inhibition of ERK/MAPK not the activation of JNK/SAPK is primarily required to induce apoptosis in chronic myelogenous leukemic K562 cells [J]. Leuk Res, 2000, 24(6): 527-534.

[8] Cortez D, Stoica G, Pierce J H, *et al*. The BCR-ABL tyrosine kinase inhibits apoptosis by activating a Ras-dependent signaling pathway [J]. Oncogene, 1996, 13(12): 2589-2594.

[9] Sanchez-Garcia I, Martin-Zanca D. Regulation of Bcl-2 gene expression by BCR-ABL is mediated by Ras [J]. J Mol Biol, 1997, 267(2): 225-228.

（编辑　薛国文）

（上接 383 页）

3　讨论

实验模型的研究结果显示：周围神经损害能激发和保持中枢敏感化，可能解释 TN 的发病机制。伽玛刀治疗 TN 的确切机制尚未明确，因为多数患者术后三叉神经的功能依然存在，所以推测可能与放射后造成神经突触间传导阻滞而未造成神经元损伤有关，具有创伤小、定位精确、有效率高、安全性高、术后无不良反应、并发症极少等优点。伽玛刀治疗需注意以下几点：(1)照射靶点的选择：Lindquist 等[2] 选择三叉神经感觉根桥脑进入区作为照射靶点，有效率提高到 86% ~89%，且无任何并发症发生。由于可在 MRI 上直接辨识三叉神经感觉根近桥脑处，这就大大提高了疗效[1,3,4]。故三叉神经根是伽玛刀治疗的有效、安全和理想的靶点。本组均选择三叉神经根作为靶点，为能更好地提高疗效，本组在其近桥脑端设置 1 个靶点后，沿三叉神经走行在其远端增加 1 个靶点，有效率达到 92%，仅有 1 例患者出现面部感觉减退或麻木，疼痛缓解后的复发率为 8%，与文献[4]报道相符。采用伽玛刀双靶点治疗 TN[3]，能否明显提高有效率、降低并发症发生率和疼痛复发率，还需进一步观察。(2)准确定位靶点：①消除人为误差。②MRI 定位[5] 0.5T MRI 定位扫描，除行 T1 加权扫描外均加行 3D-SPGR 扫描，使三叉神经能清晰显示。伽玛刀的机械精确度高，误差小于 0.1 mm，为精确治疗提供了保证。(3)剂量选择：本组治疗 25 例患者，中心剂量为 75 ~85 Gy，有效率为 92%，疗效显著。

本组结果表明，伽玛刀双靶点治疗原发性三叉神经痛，因定位精确、有效率高、创伤小、并发症很少取得良好的疗效。当然采用双靶点治疗时其放射性生物学效应机制会有何变化，长期的效果如何，都有待进一步研究。

关键词：伽玛刀；双靶点治疗；三叉神经痛
中图法分类号：R745.11　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] Zheng L G, Xu D S, Kang C S, *et al*. Stereotactic radiosurgery for primary trigeminal neuralgia using the Leksell Gamma unit [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2001, 76(1): 29-35.

[2] Lindquist C, Kihlstrom L, Hellstrand E. Functional neurosurgery—a future for the Gamma Knife? [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 1991, 57(1-2): 72-81.

[3] 赵洪洋，童萼塘，赵沃华. 原发性三叉神经痛的伽玛刀双靶点治疗 [J]. 中华神经外科杂志，2005，21(4)：216-219.

[4] Cheuk A V, Chin L S, Petit J H, *et al*. Gamma knife surgery for trigeminal neuralgia: outcome, imaging, and brainstem correlates [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(2): 537-541.

[5] Friedman D P, Morales R E, Goldman H W. Role of enhanced MRI in the follow-up of patients with medically refractory trigeminal neuralgia undergoing stereotactic radiosurgery using the gamma knife: initial experience [J]. J Comput Assist Tomogr, 2001, 25(5): 727-732.

（编辑　龙　亮）