血管的闭塞并不同步，伽玛刀治疗后立即发生功能改变与血管或肿瘤的变化有着不同的机制[10]，动物实验也显示临床症状的好转早于组织学的变化[11,12]。大鼠海马区经放射线照射后，神经元有突触新生物形成，这一新生物的形成使致痫神经元产生传导阻滞，有利于临床症状的好转。伽玛刀照射可能通过以下两个途径发挥作用：①伽玛刀照射后改变了脑的其他功能，癫痫发作减少，神经元的兴奋性损伤作用减轻，使苔藓纤维发芽减少。②伽玛刀照射干扰了苔藓纤维发芽的途径，改变了兴奋性突触环路的重建，苔藓纤维发芽减少，最后癫痫发作减少。这两个问题是我们以后研究的重点。

参考文献：

[1] Lobo M K, Iuri I N, Cepeda C, *et al*. Ionotropic glutamate receptor expression and dopaminergic modulation in the developing subthalamic nucleus of the rat: an immunohistochemical and electrophysiological analysis[J]. Dev Neurosci, 2003, 25(6): 384-393.

[2] Mazarati A M, Telegdy G. Effects of somatostatin and anti-somatostatin serum on picrotoxin-kindled seizures[J]. Neuropharmacology, 1992, 31(8): 793-397.

[3] Paxinos G, Watson C. 大鼠脑立体定位图谱[M]. 诺奇尼供, 译. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 2-5.

[4] Raol Y S, Budreck E C, Brooks-Kayal A R. Epilepsy after early-life seizures can be independent of hippocampal injury[J]. Ann Neurol, 2003, 53(4): 503-511.

[5] Holmes G L, Sarkisian M, Ben-Ari Y, *et al*. Mossy fiber sprouting after recurrent seizures during early development in rats[J]. J Comp Neurol, 1999, 404(4): 537-553.

[6] Barnes G, Puranam R S, Luo Y, *et al*. Temporal specific patterns of semaphorin gene expression in rat brain after kainic acid-induced status epilepticus[J]. Hippocampus, 2003, 13(1): 1-20.

[7] Schwarzer C, Sperk G, Samanin R, *et al*. Neuropeptides-immunoreactivity and their mRNA expression in kindling: functional implications for limbic epileptogenesis[J]. Brain Res Brain Res Rev, 1996, 22(1): 27-50.

[8] 梁军湖, 徐如祥, 王伟民, 等. 低剂量伽玛刀照射癫痫大鼠脑神经元的超微结构研究[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2005, 10(2): 83-85.

[9] Lemos T, Cavalheiro E A. Suppression of pilocarpine-induced status epilepticus and the late development of epilepsy in rat[J]. Exp Brain Res, 1995, 102(3): 423-428.

[10] Gerszten P C, Adelson P D, Kondziolka D, *et al*. Seizure outcome in children treated for arteriovenous malformations using gamma knife radiosurgery[J]. Pediatr Neurosurg, 1996, 24(3): 139-144.

[11] Liscak R, Vladyka V, Novotny J, Jr., *et al*. Leksell gamma knife lesioning of the rat hippocampus: the relationship between radiation dose and functional and structural damage[J]. J Neurosurg, 2002, 97(Suppl 5): 666-673.

[12] Regis J, Kerkerian-Legoff L, Rey M, *et al*. First biochemical evidence of differential functional effects following Gamma knife surgery[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 1996, 66(Suppl 1): 29-38.

（编辑　薛国文）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2007)10-0962-01

沙利度胺治疗骨髓增生异常综合征引起深静脉血栓形成1例

周景英，裴　莉，陈洁平　（第三军医大学西南医院血液内科，重庆 400038）

患者，女性，21岁，因“确诊骨髓增生异常综合征7个月余，左下肢肿胀8 d”入院。第1次入院前半年无明显诱因出现口唇发白、黑朦、乏力。到当地医院行血常规检查提示红细胞减少。随后入住我院，查体：中度贫血貌，胸骨压痛(－)，肝脾肋下未及，浅表淋巴结未扪及肿大，血象：WBC 6.5×10^9/L，RBC 3.27×10^{12}/L，HGB 72 g/L，PLT 354×10^9/L。骨髓涂片：骨髓增生活跃，原始＋早幼粒细胞占5%，原幼单核细胞占12%。诊断骨髓增生异常综合征(RAEB)明确，予标准剂量TAE方案化疗，具体为吡喃阿霉素(THP)总量90 mg，阿糖胞苷(Ara-c)1 050 mg，足叶乙甙(VP-16)500 mg。多次复查血象提示红细胞无明显上升，1个月后复查骨髓象提示原始幼稚细胞比例无明显下降。入院后80 d给予沙利度胺治疗，首剂50 mg/d，每周增加50 mg/d，最大剂量350 mg/d。12周后改为300 mg/d维持治疗。服药4周后红细胞逐渐上升，血红蛋白96 g/L。8周后复查骨髓象提示原幼粒及原幼单较前明显下降。沙利度胺用药时间为12周。

入院前5 d开始出现左足及小腿轻度肿胀，次日起左侧大腿肿胀。查体：左下肢膝关节平面以上轻度肿胀，膝关节平面以下明显肿胀，左小腿及足背足底皮肤张力明显增高。骨盆CT未见明显异常。下肢彩超及左下肢深静脉造影：左侧股浅静脉汇入处、左侧股总静脉、左侧髂静脉、左侧髂静脉血栓形成。给以尿激酶9 d及球囊扩张术等治疗后下肢肿胀消失。复查下肢超声提示左侧股总静脉前后壁厚度缩小。

（下转966页）

作者简介：周景英(1980－)，女，重庆市铜梁县人，医师，主要从事白血病和淋巴瘤等血液系统疾病方面的研究。电话：(023)68765199

收稿日期：2006-04-28；修回日期：2006-06-01

作用。故本研究建立人 CD40L 表达体系。

CD40 表达体系的建立涉及多个环节，其中 T 细胞总 RNA 的提取是 CD40L 扩增的基础，对于原代培养 T 细胞，按常规方法用 10×10^5 个细胞，加入 1 ml Tripur其总 RNA 的提取量极少，很难满足 RT-PCR 的正常扩增，分析原因：①原代培养的悬浮生长的细胞悬液中存在一定量活性差，甚至死亡细胞，所以能表达 CD40L 的活细胞量远少此数。②T 细胞虽为悬浮生长，但更趋向于不贴壁下沉样生长，细胞活性越好，越集中于瓶底，尽管收集细胞时，反复吹打使其浮起再收集，但并不彻底。本实验提总 RNA 时，采取将欲提 RNA 的培养瓶中的细胞悬液全部收集于离心管，收集沉淀。先用 1 ml Tripure 裂解液将原培养瓶洗涤 1 遍，再将此液移入细胞沉淀的管中进行裂解。如此，总 RNA 的提取量明显增加，保证了 RT-PCR 的顺利进行。

本研究获得 CD40L 基因对其克隆后，在经 DNA 测序证实该序列为人的 CD40L 基因的基础上，将 CD40L 再重组于 pcDNA3.1(+)的真核表达载体中，经转染使其在肺小细胞肺癌细胞株 h446 中表达，经 RP-PCR 及流式细胞鉴定证实，转染的 H466 有 CD40L 的表达，其瞬时表达率 50%～70%，简言之，被转染的 H466 细胞的部分胞膜上存在 CD40L 糖蛋白，说明本表达系统能够在真核细胞中执行表达 CD40L 的功能。当然，对于不同状态、不同类型的细胞表达程度不同。

近年来，以活化 CD40 信号为途径的抗肿瘤疫苗种类繁多，主要是以鼠 CD40L 重组的各类抗肿瘤疫苗，归结为：①腺病毒-直接携带 CD40L 基因构成的病毒疫苗。②CD40L 基因转导肿瘤细胞。③该基因转导 DC 细胞的细胞疫苗。其在动物肿瘤模型的研究中，通过介导、增强宿主的抗肿瘤免疫能力，使诸多肿瘤得到有效的控制[6,7]。因此，建立人 CD40L 表达系统，意在为肿瘤免疫治疗临床研究提供一个平台。本实验建立的 CD40L 表达体系在小细胞肺癌细胞株中得到有效瞬时表达，但在原代培养的细胞中表达如何，有待进一步研究。

参考文献：

[1] Quezada S A, Jarvinen L Z, Lind E F, *et al*. CD40/CD154 Interactions at the interface of tolerance and immunity [J]. Annu Rev Immunol, 2004, 22: 307-328.

[2] Schattner E J, Mascarenhas J, Bishop J, *et al*. CD4$^+$ T-cell induction of Fas-mediated apoptosis in Burkitt's lymphoma B cells [J]. Blood, 1996, 88(4): 1375-1382.

[3] Hill S C, Youde S J, Mau S, *et al*. Activation of CD40 in cervical carcinoma cells facilitates CTL responses and augments chemotherapy-induced apoptosis [J]. J Immunol, 2005, 174(1): 41-50.

[4] Medema J P, Schuurhuis D H, Rea D, *et al*. Expression of the serpin serine protease inhibitor 6 protects dendritic cells from cytotoxic T lymphocyte-induced apoptosis: differential modulation by T helper type 1 and type 2 cells [J]. J Exp Med, 2001, 194(5): 657-667.

[5] 李钊伦，田普训，薛武军，等. sCD40Lg 重组腺病毒载体的构建鉴定和体外表达[J]. 第三军医大学学报，2005，27(21)：2107-2110.

[6] Zhang L, Tang Y, Akbulut H, *et al*. An adenoviral vector cancer vaccine that delivers a tumor-associated antigen/CD40-ligand fusion protein to dendritic cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(25): 15101-15106.

[7] Belousova N, Korokhov N, Krendelshchikova V, *et al*. Genetically targeted adenovirus vector directed to CD40-expressing cells [J]. J Virol, 2003, 77(21): 11367-11377.

（编辑 王 红）

（上接962页）

讨论

沙利度胺，昔名反应停，20世纪50年代曾用于改善妊娠早期的恶心、呕吐反应。60年代因导致胎儿畸形而被禁用。随着血管生成在肿瘤发病中的研究，发现它具有抗血管生成活性，故在复发和难治多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）、骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome，MDS）的治疗取得一定进展。其毒副作用明显少于传统的化疗药物。主要副作用分为4级，1和2级包括便秘、嗜睡等，通常为轻度。3级以上的非血液学毒性包括皮疹、周围神经病。潜在的不良反应为深静脉血栓（deep vein thrombosis，DVT），与化疗及激素类药物联用时增加其发生率。Gachon 等[1]报道了沙利度胺引起 VTE 形成。本例为单用沙利度胺治疗 MDS 12周后出现广泛左下肢深静脉血栓形成。患者用药前无血栓形成的高危因素如高凝血症、血管内皮损害及血流缓慢等，且停药及短期抗凝治疗后后壁消失，故考虑为沙利度胺应用后的副作用。沙利度胺引起 VTE 的具体机制尚不清楚，是否与沙利度胺联合化疗药物时打破了凝血与抗凝平衡，而导致血栓形成有关，有待进一步研究[2]。

关键词：沙利度胺；MDS；深静脉血栓

中图法分类号：R543.606 **文献标识码**：B

参考文献：

[1] Gachon J, Grob J J, Richard M A. Thrombotic accidents induced by thalidomide: two cases[J]. Rev Med Interne, 2002,23(8): 724-727.

[2] Scarpace S L, Hahn T, Roy H, *et al*. Arterial thrombosis in four patients treated with thalidomide[J]. Leuk Lymphoma, 2005, 46(2): 239-242.

（编辑 陈聪连）