胰岛素敏感性。目前,人工合成的 Exendin-4 (Exenatide,AC2993)由美国 Lilly 公司和 Amylin 公司联合开发,是目前唯一完成新药注册前临床研究的 GLP-1 类似物。随着 Exenatide 用药剂量的确定及给药方式的进一步完善,可能将成为肥胖及其相关疾病治疗的新手段。

参考文献:

[1] Mager D E, Abernethy D R, Egan J M, *et al*. Exendin-4 pharmacodynamics: insights from the hyperglycemic clamp technique[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 311(2): 830 - 835.
[2] Hansotia T, Maida A, Flock G, *et al*. Extrapancreatic incretin receptors modulate glucose homeostasis, body weight, and energy expenditure[J]. J Clin Invest, 2007, 117(1): 143 - 152.
[3] Degn K B, Brock B, Juhl C B, *et al*. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia[J]. Diabetes, 2004, 53(9): 2397 - 2403.
[4] 李　媛, 王保芝, 岂春晓, 等. 一种新的肥胖大鼠模型的制备方法[J]. 河北医科大学学报, 2005, 26(4): 305 - 307.
[5] Weyer C, Tataranni P A, Bogardus C, *et al*. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development[J]. Diabetes Care, 2001, 24(1): 89 - 94.
[6] 杨叶虹, 庄　鹂, 方京冲, 等. 空腹血糖受损患者胰岛素抵抗状况的再评价[J]. 中国临床医学, 2007, 14(2): 240 - 241.
[7] Knauf C, Cani P D, Perrin C, *et al*. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage[J]. J Clin Invest, 2005, 115(12): 3554 - 3563.

(编辑　张　维)

文章编号:1000-5404(2009)02-0123-01

个案与短篇

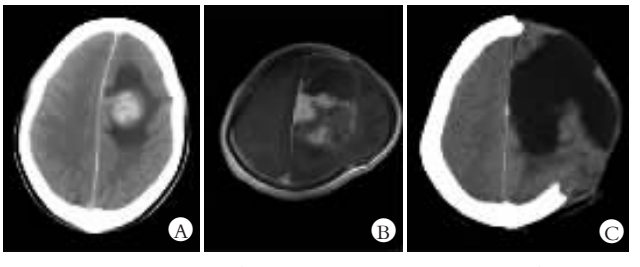
幕上中枢神经原始神经外胚层瘤误诊脑血管畸形 1 例

黄　毅[1],黄　旭[2],崔高宇[1],冯　华[1]　([1]第三军医大学西南医院神经外科,全军神经系统疾病微创诊治专科中心,重庆 400038;[2]万州中西医结合医院神经外科,重庆 404000)

原始神经外胚层瘤(primitive neuroectodermal tumor, PNET)是一组起源于神经嵴胚胎残留的高度恶性肿瘤,位于颅内幕上原始神经,极为罕见[1]。现将我院误诊 1 例报告如下。

1　临床资料

患者,男性,35 岁,因头痛、右侧肢体麻木、乏力伴呕吐 1 d 入我院诊治,就诊过程中患者逐渐出现昏迷。查体:昏迷状,双侧瞳孔不等大,对光反射消失,颈软,右侧肢体未见活动,双侧 Babinski's 征阳性,余阴性。行急诊头颅 CT 检查示:左侧额顶叶脑内血肿,周围水肿明显,中线右偏(图 1A)。于全麻下行左额顶叶血肿清除、去骨瓣减压术,术中沿脑沟打开皮层,于皮层下 1.5 cm 进入血肿腔,大量暗红色未凝血及少许血凝块涌出,在显微镜下清除血肿,约 80 ml,未见实质性肿瘤组织。术后取血肿周围组织送检病理,结果示左额顶叶脑血管畸形。术后行 CTA、全脑血管造影检查未见明显异常。术后 70 d 左右患者出现头部昏痛及术区减压窗膨隆,行头部 CT 检查发现"左侧额顶叶占位病变",故再入本院治疗。MRI 示左侧额颞顶部颅骨缺损,左侧额顶叶见大片状混杂信号影,中心成短 T_1、短 T_2 信号影,增强扫描可见明显片团状强化表现,中线结构向右移位(图 1B),考虑可能为肿瘤占位。入院第 2 天在全麻下行手术治疗,术中见左额顶叶局部组织呈灰黄色,与正常脑组织分界欠清楚,术中超声示囊实混杂回声。穿刺病变囊性部位,释放黄色囊液约 50 ml。在游离病变组织过程中见病变内侧与大脑镰紧密黏连,其供血主要来自大脑镰,显微镜下达肿瘤全切(图 1C)。术后病检见瘤细胞成分及形态、大小多样:细胞质丰富,淡染或核大深染,可见核分裂相,部分有双核,瘤细胞呈团或散在排列、成片紧密排列、围绕血管排列。间质血管丰富,呈裂隙状,部分血管扩张、出血。免疫组化染色:GFAP 2 次均强阳性,Vim 强阳性,NF 部分阳性,CD99 阴性,EMA 2 次均阴性,CK 阴性,HMB45 阴性,CD68 阴性,Syn 阴性,S-100 阴性,Des 阴性,SMA 阴性,CK8/18 阴性。最终确诊为左额顶叶中枢神经系统 PNET。



A: 第 1 次术前头颅 CT 表现; B: 第 2 次术前头颅 MRI 表现; C: 第 2 次术后头颅 CT 表现

图 1　幕上中枢神经原始神经外胚层瘤的影像表现

2　讨论

PNET 是发生于幕上的胚胎性肿瘤,由未分化或分化差的神经上皮(具有向神经元、星形细胞、室管膜细胞、肌肉或黑色素细胞方向分化的能力)构成。1993 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中首次将 PNET 列入胚胎性肿瘤。2000 年 WHO 中枢神

(下转 135 页)

作者简介:黄　毅,男,四川省大竹县人,硕士,医师,主要从事神经外科基础与临床方面的研究。电话:(023)68773071
通信作者:冯　华,E-mail:Fenghua888@yahoo.com.cn
收稿日期:2008-08-20;修回日期:2008-10-22

增强抗癌药物诱导的肿瘤细胞凋亡,并降低 Bcl-2 的表达。

目的基因的高效联合转移及表达是实施肿瘤联合基因治疗的关键。我们将 2 个目的基因亚克隆入同一真核表达载体 pVITRO2 中,构建出 pVITRO2-AsBAG-1-Bcl-2 质粒,达到了将 2 个基因同时导入细胞内的目的。经 MTT 法检测以及基因水平检测与半定量分析,pVITRO2-AsBAG-1-Bcl-2 组抑制 SGC-7901 细胞的增殖以及 BAG-1 和 Bcl-2 mRNA 的表达。FCM 法检测细胞周期结果证明,联合导入反义 BAG-1 与 Bcl-2 后,与对照组相比,细胞出现了明显的 G_1 期阻滞,且凋亡率增加了 17.6 倍,这应与反义 RNA 不但分别与 BAG-1 mRNA 和 Bcl-2 mRNA 形成复合物而被核酶剪切降解,而且由于 BAG-1 表达的下降进一步下调了 Bcl-2 的表达,将细胞周期有效阻滞在周期起始点 G_1 期,并显著诱导细胞凋亡有关。

通过对 pVITRO2-AsBAG-1-Bcl-2 载体对胃癌细胞 SGC-7901 凋亡效应的初步观察分析,我们发现联合导入反义 BAG-1 与 Bcl-2 能有效调控细胞周期停滞于 G_1 期,抑制肿瘤细胞的生长并诱导调亡。此载体的构建成功,为研究 BAG-1 和 Bcl-2 的协同作用奠定了基础。但其与反义 BAG-1、Bcl-2 单独导入肿瘤细胞后的促凋亡效应对比以及对肿瘤细胞蛋白表达水平的影响仍然值得深入探究。

参考文献:

[1] Lei X Y, Zhong M, Feng L F, *et al*. Silencing of Bcl-XL expression in human MGC-803 gastric cancer cells by siRNA[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2005, 37(8): 555 – 560.

[2] 石艳会, 孙钰清, 卓　越. 胃癌组织中 Bag-1、BcL-2、PCNA 的表达[J]. 黑龙江医药科学, 2005, 28(6): 13 – 15.

[3] Naishiro Y, Adachi M, Okuda H, *et al*. BAG-1 accelerates cell motility of human gastric cancer cells[J]. Oncogene, 1999, 18(21): 3244 – 3251.

[4] 萨姆布鲁克 J, 拉塞尔 D W. 分子克隆实验指南[M]. 第 3 版. 黄培堂, 王嘉玺, 朱厚础, 等. 译. 北京: 科学出版社, 2002: 96 – 99.

[5] 司徒镇强, 吴军正. 细胞培养[M]. 北京: 世界图书出版公司, 2004: 351 – 352.

[6] Emi M, Kim R, Tanabe K, *et al*. Targeted therapy against Bcl-2-related proteins in breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res, 2005, 7(6): R940 – R952.

[7] 石全红, 廖正步, 支兴刚, 等. 凋亡抑制基因 survivin 在脑膜瘤的表达及其与 bcl-2、bax 的相关性[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(3): 253 – 255.

[8] Yang X, Chernenko G, Hao Y, *et al*. Human BAG-1/RAP46 protein is generated as four isoforms by alternative translation initiation and overexpressed in cancer cells[J]. Oncogene, 1998, 17(8): 981 – 989.

[9] Nadler Y, Camp R L, Giltnane J M, *et al*. Expression patterns and prognostic value of Bag-1 and Bcl-2 in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(2): R35.

[10] Townsend P A, Stephanou A, Packham G, *et al*. BAG-1: a multifunctional pro-survival molecule[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(2): 251 – 259.

[11] Xiong J, Chen J, Chernenko G, *et al*. Antisense BAG-1 sensitizes HeLa cells to apoptosis by multiple pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 312(3): 585 – 591.

(编辑　王　红)

(上接 123 页)

经系统肿瘤分类中 PNET 特指幕上者,包括 2 个亚型:神经母细胞瘤和神经节神经母细胞瘤,它们是以 S-100 染色阳性为特征的肿瘤,位于后颅窝部位,称为髓母细胞瘤。室管膜母细胞瘤和松果体母细胞瘤则归于另一类型的 PNET,它们是一种恶性程度极高的罕见幕上肿瘤,易与一般胶质瘤混淆,但其对放疗和化疗相对敏感,预后差。有学者随访 16 例 PNET 患者,其中 3 例失访,5 例存活,8 例死亡,死亡病例的平均生存期为 19 个月[1]。PNET 的临床特点:主要发生在生命早期,临床表现恶性。通常发生于大脑深部,肉眼多见囊变、出血,有明显的界限。辅助检查:CT 平扫呈略高密度影,主要位于脑内,增强扫描较均匀着色,边缘略毛糙,可有囊性变。MRI 呈等 T_1、等 T_2 影像,增强扫描肿瘤实体着色明显,瘤周常有水肿带。虽然 PNET 信号特点与常见胶质瘤有较多相似之处,但其病灶常较大而坏死区相对较小,肿瘤高度恶性但其边界清楚,具有较为典型的"印戒"样强化方式等,而且其在弥散加权像上呈高信号,这些都与常见脑肿瘤不同[2]。近来有学者报道,MR 波谱分析证实在成人常见脑肿瘤与 PNET 之间有一定差异,MRS 检查有助于两者的鉴别诊断。PNET 的 MRS 特征为胆碱含量增加,丙氨酸、N-乙酰天门冬氨酸、肌酸及脂质下降[3]。DWI 常被用作显示肿瘤的实体部分,并可用来监测肿瘤的复发。病理结果显示肿瘤肉眼下呈灰红色、质软脆,无完整包膜,但与周围脑组织分界清楚,切面质地不均。镜下示 90% ~95% 的瘤细胞呈原始未分化状态,强嗜苏木精性。该瘤另一个组织特征是突出的间叶成分,大多也呈原始未分化状态。目前认为 PNET 可引起脑脊液转移,表现为原发部位以外的局部(脊)膜下结节样强化灶。因此当 MRI 疑诊为 PNET 时应当常规行脊髓 MRI。PNET 的治疗是以手术为主,辅以放化疗的综合治疗。本病例急性起病,以小脑幕切迹疝为主要临床表现,虽然影像学提示可能为肿瘤卒中,但术中未见到明显的肿瘤实体,送检组织病理提示血管畸形,所以第 1 次术后诊断为脑血管畸形,但术后脑血管造影并未发现畸形血管。首次血肿清除术之所以漏诊 PNET,可能系肿瘤实体小,术中被吸引器吸除,而送检组织中未含肿瘤成分。该病例说明对于年轻患者的颅内出血性病变,不能排除体积较小,但恶性程度极高的肿瘤卒中的可能性,送检组织应包含术中所有的清除物。

关键词: 中枢神经原始神经外胚层瘤;误诊

中图法分类号: R730.264　　**文献标识码:** B

参考文献:

[1] 张　俊, 郑建明, 马大烈, 等. 中枢性原始神经外胚层肿瘤 16 例临床病理分析[J]. 肿瘤学杂志, 2003, 9(6): 334 – 336.

[2] 尹　丹, 王小宜, 邓利猛, 等. 幕上原始神经外胚叶瘤的常规 MRI 与 DWI 表现[J]. 临床放射学杂志, 2006, 25(2): 117 – 121.

[3] Majos C, Alonso J, Aguilera C, *et al*. Adult primitive neuroectodermal tumor: proton MR spectroscopic findings with possible application for diagnosis[J]. Radiology, 2002, 225(2): 556 – 566.

(编辑　张　维)