文章编号:1000-5404(2009)12-1205-04

论著

粉防己碱对喉癌耐药细胞株 Hep-2/ADM 多药耐药逆转作用研究

叶 琳[1],王 驰[2],谢明均[3], 陈鸿雁[1] (重庆医科大学:[1]附属第一医院耳鼻咽喉科, [2]药学院,重庆 400016;[3]宜宾市第二人民医院耳鼻咽喉科, 四川 宜宾 644000)

摘 要:目的 探讨天然有效成分粉防己碱(tetrandrine,TET)对喉癌耐药细胞株 Hep-2/ADM 的多药耐药逆转作用及其可能机制。**方法** 采用 MTT 法检测不同浓度粉防己碱对 Hep-2/ADM 细胞的增殖抑制效应,选取其无毒剂量;MTT 法检测长春新碱(vincristine,VCR)对 HEP-2 和 Hep-2/ADM 细胞增殖的抑制作用及加用粉防己碱后的变化;采用流式细胞仪检测细胞内药物蓄积和外排程度以及细胞凋亡。**结果** 1.5 μg/ml 及更低浓度的粉防己碱对 Hep-2/ADM 细胞无明显细胞毒性作用。加入 1.0 μg/ml 和1.5 μg/ml粉防己碱后,Hep-2/ADM 对 VCR 的耐药逆转倍数分别为 1.72 和 2 倍。1.5 μg/ml 浓度的粉防己碱可提高 VCR 在 Hep-2 /ADM 细胞内药物的蓄积,增强 VCR 诱导的 Hep-2/ADM 细胞凋亡。**结论** 粉防己碱可以部分逆转 Hep-2/ADM 细胞的多药耐药,随药物浓度增加,逆转效果有可能增强,其逆转机制可能与抑制 P 糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)外排功能和增强化疗药物诱导的细胞凋亡有关。

关键词: 粉防己碱;喉癌;Hep-2/ADM 细胞系;多药耐药
中图法分类号: R739.65;R965;R979.1 **文献标识码:** A

Reversal effect of tetrandrine on multidrug resistance in laryngeal carcinoma

YE Lin[1], WANG Chi[2], XIE Ming-jun[3], CHEN Hong-yan[1] ([1]Department of Otolaryngology, First Affiliated Hospital, [2]School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016; [3]Second People's Hospital of Yibing City, Yibing 644000, Sichuan Province, China)

Abstract: Objective To study the reversal effect of tetrandrine (TET) on the multidrug resistance of Hep-2/ADM cell line and the possible mechanisms. **Methods** MTT method was used for the detection of the inhibitory effect of different concentrations of TET on the multidrug resistance of Hep-2/ADM cell line for selection of the non-toxicity concentration. MTT reduction assay was used to investigate the drug interaction of TET and vincristine (VCR) on HNE-1 (200) cell line. The reversal index (RI), accumulation and excretion of drug, and the apoptosis of Hep-2/ADM cell line were detected by flow cytometry. **Results** No toxicity to Hep-2/ADM cell line was found when TET concentration was lower than 1.5 μg/ml. After interaction with TET (1.0 μg/ml and 1.5 μg/ml), RIs of VCR on Hep-2/ADM were 1.72 and 2.00 folds, respectively. TET at the concentration of 1.5 μg/ml could increase the drug excretion and accumulation and also the apoptotic rate of VCR-induced Hep-2/ADM cell line. **Conclusion** TET can reverse the multidrug resistance of Hep-2/ADM cell line. The reversal effect may be related to the concentrations of TET. The possible mechanism may be that TET can increase the cell apoptosis of VCR-induced Hep-2/ADM cell line and can also increase the drug excretion and accumulation of the multidrug resistance cell line.

Key words: tetrandrine; Hep-2/ADM cell line; multidrug resistance; nasopharyngeal carcinoma

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一,化疗是中晚期喉癌的主要治疗方法之一,但其化疗总有效率仅为 14%。喉癌化疗效果欠佳,多药耐药(Multidrug resistance, MDR)的产生是主要原因之一。P 糖蛋白(P-gp)的过度表达是 MDR 的主要原因之一,它是一种依赖于 ATP 酶的能量泵,能将抗癌药物从肿瘤细胞内泵到细胞外,从而降低肿瘤细胞内抗癌药物的浓度,产生多药耐药性(MDR)[1]。粉防己碱(tetrandrine,TET)又名汉防己甲素,是从天然中药粉防己中提取的双苄基异喹啉生物碱,具有抗炎、镇痛、降压、阻断钙通道等广泛的药理作用。TET 具有逆转 P-gp 介导的肿瘤 MDR 的作用,

作者简介:叶 琳,女,四川省泸州市人,硕士,医师,主要从事肿瘤的多药耐药方面的研究,发表论文 5 篇。电话:(023)89012758,E-mail:clara213@163.com
通信作者:陈鸿雁,电话:(023)89012758, E-mail:cchhyy787@sohu.com
收稿日期:2009-03-11;修回日期:2009-04-06

其逆转高效、低毒,并且不干扰化疗药物的药时曲线,是较理想的新一代逆转剂[2]。本研究初步检测 TET 对人喉癌耐药细胞株 Hep-2/ADM 的逆转作用,并探讨其可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞系和培养条件 喉癌表皮细胞株(human epidermal carcinoma cell line, Hep-2)购于南京凯基生物制品公司。喉癌耐药细胞株 Hep-2/ADM(由重庆医科大学药学院提供,是采用阿霉素 ADM 浓度递增法诱导 Hep-2 细胞建立的多药耐药细胞株[3])。Hep-2 细胞于含 100 ml/L 新生牛血清的 RPMI1640 培养基中,37 ℃ 50 ml/L CO_2 饱和湿度条件下常规培养。Hep-2/ADM 细胞以含 0.4 mg/L 浓度的阿霉素、10% 胎牛血清的 DMEM 培养基置 37 ℃、5% CO_2、95% 相对湿度孵箱中培养。实验前 3 周换无药培养基培养,取对数生长期细胞待用。

1.1.2 试剂 RPMI1640 培养基(美国 Gibco 公司),新生牛血清(杭州四季青生物工程材料研究所),粉防己碱(标准品,浓度 98%,浙江金华制药厂),四甲基偶氮唑盐(MTT,北方同正生物制品公司),长春新碱注射液(VCR,上海华联制药公司,批号 970408,1 mg/支),阿霉素注射液(浙江海正药业,批号 970414,4 mg/支)。

1.2 仪器和设备

TE-JER 型二氧化碳孵箱(日本,Yamako 公司),超净工作台(苏州净化设备厂),倒置显微镜(重庆光学仪器厂,XSZ-D2),Model450 型酶标仪(美国,BIO-RAD),光学显微镜(日本,Olympus 公司),流式细胞仪(美国 Couhor 公司产品)。

1.3 MTT 法确定逆转剂药物的浓度

分别取对数生长期的 Hep-2 和 Hep-2/ADM 细胞,在培养瓶中用培养液稀释到 3×10^5/ml。根据前期研究 TET 作用的终浓度为 1.0、1.5、2.0 μg/ml 和 2.5 μg/ml 4 个浓度。取 96 孔板,每孔加入 100 μl 细胞悬液。在 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养过夜。吸去培养液,把含以上 4 个浓度 TET 的培养液分别加入 96 孔板,每种浓度设 5 个复孔。在 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养 48 h。在终止实验前每孔加入 10 mg/ml 的 MTT 20 μl,培养 4 h。每孔加入 200 μl DMSO,混匀。酶标仪测定波长为 560 nm下的 $D(560)$ 值,计算抑制率。以对细胞增殖无明显影响(抑制率小于 10%)的药物浓度为逆转浓度。

细胞抑制率(%) = [1 − 实验组 $D(560)$/对照组 $D(560)$] ×100%

1.4 粉防己碱对喉癌耐药细胞株 Hep-2/ADM 细胞的耐药逆转作用

细胞增殖动力学以 MTT 法检测。将处于对数生长期的 Hep-2/ADM 细胞分别以 2×10^4 ml^{-1} 数浓度接种于 96 孔培养板,每孔终体积 200 μl。上述条件下培养 24 h,小心吸尽每孔培养液。VCR 组分别加入不同浓度的 VCR(浓度分别为 0.25、0.5、1.0、1.5、3.0 μg/ml 5 个浓度水平[4])。VCR + TET 组分别加入上述浓度的 VCR 和 TET,TET 终浓度为细胞抑制率小于 10% 的药物浓度(1.0、1.5 μg/ml,表 1),对照组 Ⅰ 为不加细胞仅含培养液的空白对照,对照组 Ⅱ 为不加药物仅加 Hep-2/ADM 的阴性对照,以上述条件培养 48 h 后,每孔加 5 mg/ml MTT 液 20 μl,37 ℃ 继续孵育 4 h,终止培养,吸弃上清液,每孔加 150 μl DMSO,振荡 10 min 结晶物充分溶解。由空白孔调零后,以酶标仪检测 560 nm 处的光吸收值[$D(560)$]。根据线性方程求半数抑制浓度 IC_{50}。

细胞存活率(IC,%) = 实验组平均 $D(560)$ 值/阴性对照组平均 $D(560)$ 值 ×100%

逆转指数(RI) = IC_{50}(抗肿瘤药物)/IC_{50}(抗肿瘤药物 + 逆转剂)

1.5 流式细胞仪检测细胞凋亡

取对数生长期细胞,弃培养液,VCR + TET 组换上含不同浓度 VCR 及 1.5 μg/ml (此剂量由 1.4 得出)TET 的培养液,对照组换上含不同浓度 VCR 的完全等量培养液。培养 24 h 后收集细胞,用 75% 乙醇 4 ℃ 固定过夜,PBS 洗 1 遍,加 100 μg/ml RNase 37 ℃ 消化 30 min,碘化丙啶(PI)50 μg/ml 染色 30 min 以上,经尼龙网过滤,流式细胞仪检测。结果经计算机软件处理,计算出凋亡细胞的百分比。

1.6 Rh123 蓄积和外排试验检测 TET 对 P-gp 泵功能的影响[5]

取对数生长期细胞,用 10 ml 的 EDTA 消化混匀,配成细胞数约 $1\times10^6 ml^{-1}$,分成 3 组,每组 2.5 ml。各组的处理:Hep-2/ADM;Hep-2/ADM + 1.5 μg /ml TET;Hep-2 各组均加 Rh123 0.5 ml,孵育 1 h 后取出,2 000 r/min 离心 3 min,加入2.5 ml DMEM 重悬细胞,在续用或停用 TET 1.5 μg/d 的情况下,分别在 0、15、30、60、90 min 取 0.5 ml 细胞悬液,用冷 PBS 洗 2 遍,立即用 FCM 检测,激发波长为 575 nm,每个样本计数 10 000 个细胞,计算平均荧光强度(mean fluorescence intensity,MFI)。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计软件,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。组间比较采用 t 检验。回归方程的建立采用直线回归法。

2 结果

2.1 MTT 法确定逆转剂药物的浓度

浓度为 1.5 μg/ml 及 1.0 μg/ml 的 TET,对 Hep-2 和 Hep-2/ADM 细胞无明显细胞毒作用,其抑制率均小于 10%(表 1)。故选取进行多药耐药细胞逆转实验的 TET 浓度为 1.0 μg/ml 和 1.5 μg/ml。

表 1 粉防己碱对 Hep-2 和 Hep-2/ADM 细胞增殖的抑制作用(%,$\bar{x}\pm s$)

TET (μg/ml)	Hep-2	Hep-2/ADM
1.0	5.45 ±1.28	4.39 ±1.33
1.5	8.63 ±1.07	7.92 ±0.66
2.0	18.55 ±0.96	17.02 ±0.53
2.5	25.44 ±1.03	22.36 ±0.63

2.2 TET 对喉癌耐药细胞株 Hep-2/ADM 细胞的耐药逆转作用

Hep-2/ADM 细胞对 VCR 具有耐药性,单用 VCR 对于该细胞的抑制率均低于 85%。加用 TET(1.0、1.5 μg/ml)后,VCR 对 Hep-2/ADM 细胞的抑制率有不同程度的提高,其中 1.5 μg/ml TET 作用后,细胞抑制率增幅较大。见表 2。

表 2　不同浓度 TET VCR 相互作用对 Hep-2/ADM 细胞抑制作用的影响（%）

组别	0.25 μg/ml	0.5 μg/ml	1.0 μg/ml	1.5 μg/ml	3.0 μg/ml	IC_{50}	RI
VCR 组	24.55	30.14	53.35	70.82	82.92	1.34	–
CVR + TET 1 μg/ml 组	30.92[a]	32.69[a]	56.27[a]	74.61[a]	85.08[a]	0.78	1.72
VCR + TET 1.5 μg/ml 组	33.61[ab]	35.22[ab]	59.80[ab]	79.01[ab]	87.89[ab]	0.67	2.00

a：$P<0.05$，与 VCR 组比较；b：$P<0.05$，与 TET 1 μg/ml 比较

2.3　粉防己碱对 VCR 诱导 Hep-2/ADM 细胞凋亡的影响

Hep-2/ADM 细胞自然凋亡率为 5.69%。经 1.5 μg/ml 粉防己碱处理 24 h 后，细胞凋亡率为 6.82%，与自然凋亡率相比差异无统计学意义（$P>0.05$）。提示 1.5 μg/ml TET 并不显著诱导细胞凋亡。VCR 能诱导 Hep-2/ADM 细胞凋亡，其作用与药物浓度相关，加入 1.5 μg/ml 的粉防己碱后，其细胞凋亡率有显著增加。见表 3。

表 3　粉防己碱对不同浓度 VCR 诱导 Hep-2/ADM 细胞凋亡的影响（%）

组别	0 μg/ml	2.5 μg/ml	5.0 μg/ml	10 μg/ml
VCR 组	5.69	11.54	19.05	25.71
VCR + TET 组 1.5 μg/ml 组	6.82[a]	14.06[a]	26.21[a]	38.73[a]

a：$P<0.05$，与对照组比较

2.4　Rh123 蓄积和外排试验检测 TET 对 Hep-2/ADM 细胞内药物蓄积和外排的影响

2.4.1　蓄积试验　　Hep-2 细胞内的 Rh123 水平明显高于其耐药细胞系约 8 倍（分别为 26.70 ± 4.07、2.08 ± 0.50），加用逆转剂后，Hep-2/ADM 细胞内的 Rh123 水平有不同程度的提高，其荧光强度（MFI）逐渐增强。浓度在 1.5 μg/ml 时，TET 使 Hep-2/ADM 细胞内的 Rh123 水平恢复到其敏感系的约 5 倍［为（10.56 ± 7.26），加逆转剂与不加逆转剂比较，$P<0.05$］；TET 对 Hep-2 细胞内的 Rh123 荧光强度无明显影响［TET 组为（30.43 ± 1.21），$P>0.05$］，这就说明了 TET 能阻滞耐药细胞膜上 P-gp 的功能，使细胞内的 Rh123 积累增加。

2.4.2　外排试验　　将 TET 洗去后，Hep-2 细胞组外排 Rh123 的速度较快，在 30 min 时已排出约 50%，而 Hep-2 细胞仅排出 28%；在 90 min 时 Hep-2 细胞内仍滞留 73.9%，而耐药组已下降到 30% 以下（表 4）。在续用 TET 的情况下，耐药组外排 Rh123 的速度减慢，在 30 min 时排出率减少到 20%，在 90 min 时细胞内 Rh123 的比例与 Hep-2 细胞相当（表 5），检测均在 0 min 洗涤，用 DMEM 重悬，数据采用 2 次实验结果的均值。

表 4　无逆转剂的 Rh123 外排实验（MFI）

组别	0 min	15 min	30 min	60 min	90 min
Hep-2 组	27.55	22.00	19.85	17.02	15.87
Hep-2/ADM 组	2.38[a]	1.85[a]	1.43[a]	0.91[a]	0.62[a]

a：$P<0.05$，与 Hep-2 组比较

表 5　加逆转剂的 Rh123 外排实验（MFI）

组别	0 min	15 min	30 min	60 min	90 min
Hep-2 组	33.31	28.56	26.41	24.40	22.98
Hep-2/ADM 组	2.62[a]	1.82[a]	1.31[a]	0.86[a]	0.74[a]
TET 组	11.65[ab]	10.20[ab]	9.36[ab]	8.34[ab]	8.01[ab]

a：$P<0.05$，与 Hep-2 组比较；b：$P<0.05$，与 Hep-2/ADM 组比较

3　讨论

喉癌临床效果不理想，其主要原因之一是 MDR 的产生。在过去的 20 年里，对于 MDR 逆转剂的研究经历了 3 代，前 2 代主要为化学药物，因为毒副作用大，在临床的应用受到限制[6]。目前天然药物作为 MDR 逆转剂是医学界广泛关注的热点问题之一[7]。粉防己碱具有多种生物学效应，在治疗纤维化、门静脉和肺动脉高压，免疫机能调节及肿瘤防治等多方面均具有一定的作用。戴春岭等[2]发现 TET 具有极强的体外逆转 MDR 的作用，其体外逆转 MDR 的活性是维拉帕米的 10 倍，能完全逆转 MCF-7/ADR 和 KBV200 细胞株的耐药性，其机制为通过调节 P-gp 增强 MDR 相关性药物的细胞毒性。李贵海等[8]用体内实验证明，TET 在体内能通过降低多药耐药基因表达和 DNA 拓扑异构酶活性而干扰多药耐药的产生。TET 毒副作用小，不影响化疗药物药代动力学，是非常具有研究价值的 MDR 逆转剂[9-11]。但是粉防己碱在头颈肿瘤多药耐药逆转方面的研究鲜有报道。

本研究采用逆转剂 TET，研究其对于喉癌 Hep-2/ADM 耐药细胞株的多药耐药逆转作用及其可能机制，试图发现 TET 逆转喉癌 MDR 的效果和特点，为 TET 进一步应用于头颈肿瘤提供试验室依据。研究结果显示：浓度为 1.0、1.5 μg/ml 的 TET 对 Hep-2 和 Hep-2/ADM 细胞的抑制率均小于 10%，为细胞的无毒剂量；2 种无毒剂量的 TET 均能够逆转 Hep-2/ADM 细胞对抗肿瘤药物 VCR 的耐药作用，且 1.5 μg/ml 的 TET 逆转作用大于 1.0 μg/ml 的 TET，逆转指数分别是 1.72、2.00，这提示，增大无毒剂量 TET 的浓度，逆转作用也可能随之增强。

在 TET 的作用机制上，本实验从以下 3 方面进行了初步探讨：① 细胞凋亡。细胞凋亡是大多数抗肿瘤药物抗肿瘤作用的机制之一。有学者认为 MDR 耐药的机制之一即为诱导肿瘤细胞产生凋亡抗性，因此诱导肿瘤细胞凋亡可以逆转肿瘤的 MDR，提高肿瘤的化疗疗效。有报道 TET 在体外有增强化疗药物诱导细胞凋亡的作用。本实验结果显示，无毒剂量的 TET 对 VCR 诱导的 Hep-2/ADM 细胞凋亡有一定的增强作用。② Rh123 积聚实验。TET 使 Hep-2/ADM 细胞内的 Rh123 水平明显提高，并且较大无毒剂量的 TET 作用较强，而对 Hep-2 细胞作用不明显。③Rh123 外排实验。在培养液中加入 TET 和 Rh123 孵育 1 h 后，洗涤细胞，可以测出 Hep-2/ADM 细胞排出 Rh123 速度快于敏感细胞 Hep-2，在 90 min 时 Hep-2 细胞内仍滞留 73.9%，而耐药组已下降到 30% 以下。而加用

1.5 μg/ml TET 后,Rh123 排出速度减慢,在 90 min 时细胞内 Rh123 的比例与 Hep-2 细胞差别无显著意义。这证明了 TET 能抑制 P-gp 的功能,减少细胞内药物的外排。

本研究表明,粉防己碱具有较强的逆转 Hep-2/ADM 细胞多药耐药的作用,其逆转的可能机制是通过抑制 P-gp 的功能,增加细胞内化疗药物的浓度和增强化疗药物诱导的细胞凋亡作用,这为粉防己碱在头颈肿瘤防治方面的进一步研究和应用打下了基础。

参考文献:

[1] Ohsawa M, Ikura Y, Fukushima H, *et al*. Immunohistochemical expression of multidrug resistance proteins as a predictor of poor response to chemotherapy and prognosis in patients with nodal diffuse large B-cell lymphoma[J]. Oncology, 2005, 68(4-6): 422-431.

[2] 戴春岭, 符立梧. 肿瘤多药耐药逆转剂的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(5): 513-518.

[3] 李 莉, 董 频, 万 夷, 等. 人喉癌紫杉醇耐药细胞株的建立及其生物学特性[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 21(18): 843-847.

[4] 陈鸿雁, 王 驰, 余晓燕, 等. 常用抗肿瘤药物对 KBV200 耐药细胞株增殖抑制作用及苦参碱的耐药逆转研究[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(11): 1231-1233.

[5] 李永生, 张 炎, 杨罗艳. 粉防己碱逆转 P-gp 介导的膀胱肿瘤多药耐药的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(20): 82-83, 90.

[6] Fromm M F. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2002, 54(10): 1295-1310.

[7] Fu L, Liang Y, Deng L, *et al*. Characterization of tetrandrine, a potent inhibitor of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2004, 53(4): 349-356.

[8] 李贵海, 刘明霞, 孙付军, 等. 粉防己碱对获得性多药耐药小鼠 S180 肿瘤细胞 P_{170}, LRP, TOPOⅡ表达的调控[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(16): 1280-1282.

[9] Yeh J J, Hsu N Y, Hsu W H, *et al*. Comparison of chemotherapy response with P-glycoprotein, multidrug resistance-related protein-1, and lung resistance-related protein expression in untreated small cell lung cancer[J]. Lung, 2005, 183(3): 177-183.

[10] 雷 宁, 涂 勤, 刘碧崇. 粉防己碱与表阿霉素联用对表阿霉素在荷瘤裸鼠血、心与肿瘤组织浓度的影响[J]. 四川生理科学杂志, 2006, 28(3): 128-130.

[11] 许文林, 敖忠芳, 陈宝安, 等. 汉防己甲素逆转血液系统肿瘤细胞多药耐药的临床研究[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(9): 631-633.

(编辑 龙 亮)

(上接 1204 页)

3 例中 2 例采取改良翼点经颞下硬膜内入路,包括 M 型 1 例,Mp 型 2 例,1 例 Mp 型跨中后颅底巨大 TN 采取离断颧弓经颞下-耳前颞下窝硬膜内外联合入路。

2 结果

3 例肿瘤均在神经导航下显微切除,术后经病理学检查证实为神经鞘瘤。其中全切 2 例,次全切除 1 例,无手术死亡病例,术后 3 例原有症状均有改善(图 1B)。随访 6~18 个月,3 例头痛症状均较术前减轻,其中 1 例术后面部疼痛、牙槽麻木症状明显好转,1 例原有神经损三叉神经损害症状无明显恢复,但头痛明显好转,1 例术后少量残留行 γ 刀治疗。

3 讨论

TN 发病率低,占颅内肿瘤的 0.07%~0.33%,占颅内神经鞘瘤的 0.8%~8%[1]。TN 好发于青壮年,且男性多于女性。TN 为良性肿瘤,肿瘤包膜完整,呈膨胀性生长,由于生长缓慢,因此早期诊断较困难。早期症状多为患侧三叉神经感觉支麻木及三叉神经痛,其次是运动根受累,临近组织的侵害症状及颅内压增高症状。本组 2 例早期均先后出现过患侧面部麻木、疼痛。当肿瘤长大累及临近组织时则出现相应组织受累症状。Gwak 等[2]根据影像学表现将其分为:M 型、P 型、Mp 型、M=P 型、Pm 型 5 型,该分型法在临床中对于手术入路选择较为实用。

TN 的治疗首选手术治疗,即使肿瘤巨大,也仅推移周围血管和神经结构,而非侵袭性生长,肿瘤如能全切除可以治愈。在显微外科技术应用之前全切率仅 50%,近十多年来颅底外科、显微外科及各种入路的显微解剖飞速发展,肿瘤全切率较以前有明显提高可达 70% 以上。且研究重点已由以往的全切肿瘤、保全生命转向全切肿瘤、保留和恢复有关颅神经功能、提高患者的生存质量方向发展[1,2]。如患者术前无脑神经受累情况,不应强求全切肿瘤,而要以保护功能为主,术后辅助放疗以控制或消除肿瘤。

手术入路的选择对于保护重要脑神经、血管至关重要,可根据影像学改变、术者经验、患者要求等作出最佳选择,以最大限度切除肿瘤,对脑组织损害降到最低为原则。本组 3 例由于肿瘤大部分位于中颅窝均选择经颞下入路,骨窗向下扩大尽量靠近中颅窝底,分开侧裂蛛网膜,缓慢释放出脑脊液,缓解颅压,从硬膜内外结合分块切除肿瘤。该入路对脑组织牵拉轻,术野显露好,可进行多角度操作,有利于提高肿瘤全切率[3]。对于临近颈内动脉以及海绵窦肿瘤,不应强求全切,勉强切除可能会导致严重的并发症。对术后的残余肿瘤选择行 γ 刀治疗,也能有良好的中长期控制作用[4]。

关键词: 三叉神经鞘瘤;颞下入路;显微手术
中图法分类号: R741.05 **文献标识码**: B

参考文献:

[1] Al-Mefty O, Ayoubi S, Gaber E. Trigeminal schwannomas: removal of dumbbell-shaped tumors through the expanded Meckel cave and outcomes of cranial nerve function[J]. J Neurosurg, 2002, 96(3): 453-463.

[2] Gwak H S, Hwang S K, Pack S H, *et al*. Long-term outcome of trigeminal neurinomas with modified classification focusing on petrous erosion[J]. Surg Neurol, 2003, 60(1): 39-48.

[3] 徐淑军, 李新钢, 周茂德, 等. 三叉神经鞘瘤的手术入路探讨[J]. 中华神经外科杂志, 2005, 21(9): 539-541.

[4] 孙时斌, 刘阿力, 王忠诚. 三叉神经鞘瘤的伽玛刀治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22(5): 275-278.

(编辑 张 维)