论著

文章编号:1000-5404(2011)17-1838-05

4例 Chediak-Higashi 综合征的临床特征和 LYST 基因分析

刘 征[1],蒋利萍[1],刘 玮[1],肖剑文[2],王世一[3],朱朝敏[4],戴碧涛[5],赵晓东[6] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院:临床免疫研究室[1],血液内科[2],临床检验中心[3],感染消化科[4],内科8病房[5],肾脏免疫科[6])

[摘要] **目的** 探讨4例 Chediak-Higashi 综合征(Chediak-Higashi syndrome,CHS)的临床特征和 LYST 基因突变情况。**方法** 分析4例 CHS 的临床资料和实验室检查结果;提取患儿及父母等亲属外周血 DNA 和 RNA;采用 DNA-PCR/RT-PCR 直接测序法分析患儿的致病基因 LYST;根据患儿突变点对亲属相应位点做 PCR 扩增和测序,确认携带者。**结果** 4例 CHS 患儿均为女性,平均年龄3岁2个月。均有色素减退,双眼震颤,显微镜见头发黑色素减少为小点状分布。病例1~3还有发热、血细胞2系以上降低、骨髓有核细胞巨大包涵体等特征,诊断 Chediak-Higashi 综合征(加速期)。病例4年幼,表现不典型,临床诊断 CHS。病例1~3存在 LYST 基因突变,各含2个突变位点,病例1(c.3113C>T,Q980X 和 c.6788A>T,K2205X),病例2(c.5327C>T,R1718X 和 c.608C>T,R145X),病例3(c.5411-5414 del TTTC,L1741fsX1758 和 c.7975 C>T,R2596X)。6个突变均为新型突变。共确认8位携带者。病例4暂未发现 LYST 基因突变。**结论** Chediak-Higashi 综合征具有色素减退、双眼震颤、头发黑色素减少为小点状分布和骨髓有核细胞巨大包涵体的临床特征,通过 LYST 基因分析,发现其中3例存在6个新型突变点。

[关键词] Chediak-Higashi 综合征;LYST 基因突变;临床特征
[中图法分类号] R394.3;R446.1;R725.961 [文献标志码] A

Clinical features of Chediak-Higashi syndrome and LYST gene in 4 patients

Liu Zheng[1], Jiang Liping[1], Liu Wei[1], Xiao Jianwen[2], Wang Shiyi[3], Zhu Chaomin[4], Dai Bitao[5], Zhao Xiaodong[6] ([1]Laboratory of Clinical Immunology, [2]Department of Hematology, [3]Clinical Laboratory Center, [4]Department of Infectious and Digestive Diseases, [5]Ward 8 in Department of Internal Medicine, [6]Department of Nephrology and Immunology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the clinical features of Chediak-Higashi syndrome (CHS) and lysosomal trafficking regulator (LYST) gene mutations in 4 patients. **Methods** Clinical and laboratory data about 4 female CHS children were analyzed. DNA and RNA were isolated from peripheral blood of the children and their parents. Pathogenic gene LYST was analyzed by DNA-PCR/RT-PCR and direct sequencing. Corresponding mutation points in the parents were amplified by PCR and sequenced to determine LYST gene mutation carriers according the mutation points in the children. **Results** The 4 CHS children were females with an average age of 38 months. All of them presented with hypopigmentation accompanying nystagmus. Their melanin was decreased in hair and its distribution was characterized by little spots under microscope. Fever occurred in patients 1-3 with decreased blood cell line 2 and nucleated gigantic inclusion bodies in bone marrow cells, thus CHS was diagnosed. The LYST gene mutations were found at c.3113C>T, Q980X and c.6788A>T, K2205X in patient 1, at c.5327C>T, R1718X and c.608C>T, R145X in patient 2, and at c.5411-5414 del TTTC, L1741fsX1758 and c.7975 C>T, R2596X in patients 3. The 6 mutations were novel mutations and 8 LYST gene mutation carriers were identified. No LYST gene mutation was found in patient 4. **Conclusion** CHS is characterized by hypopigmentation, nystagmus, decreased hair melanin in hair with its distribution characterized by small spots, and nucleated gigantic inclusion bodies in bone marrow cells. Six novel LYST gene mutations have been found by LYST gene analysis.

[**Key words**] Chediak-Higashi syndrome; lysosomal trafficking regulator gene mutation; clinical feature

Corresponding author: Jiang Liping, Tel: 86-23-63633254, E-mail: jianglp2005@126.com

Chediak-Higashi 综合征(Chediak-Higashi syndrome,CHS,OMIM 214500)是一种罕见的常染色体隐性遗传病,临床表现有色素减退、免疫缺陷、轻微出血倾向、进行性神经系统异常等,其发病率约为1/1 000 000[1]。CHS 是单基因遗传病,致病基因为 LYST(lysosomal trafficking regulator,溶酶体转运调节蛋白)。近20年

[通信作者] 蒋利萍,电话:(023)63633254,E-mail: jianglp2005@126.com

来全世界累计报道临床诊断者不超过 500 例[2]，我国累计临床报道近 50 例[3]，目前国内少见 LYST 基因分析病例的报道。本课题组于 2009 年 1 月至 2011 年 1 月间共诊断 4 例 Chediak-Higashi 综合征，对其临床特征和 LYST 基因突变情况总结如下。

1 资料与方法

1.1 对象

本组 4 例，为 2009 年 1 月至 2011 年 1 月于重庆医科大学附属儿童医院就诊的患儿，均经过住院诊治，分别住血液内科（病例 1）、肾脏免疫科（病例 2、病例 4）和内科 8 病房（病例 3）。4 例均女性，年龄 40 d 至 4 岁 11 个月（平均 3 岁 2 个月）。2 例来自重庆市，2 例来自四川省。4 例患儿来自不同家系。所有病例参考 OMIM 描述和 Ochs 等[4]描述，从色素减退、双眼震颤、出血倾向、免疫缺陷、神经系统异常几个方面综合分析后疑似诊断，完成骨髓检查和头发显微镜检查后初步诊断。

1.2 临床资料收集及标本采集

收集患儿的临床资料，采集患儿及其父母和其他一级亲属的外周静脉血各 5 ml（肝素钠抗凝）。采集患儿头发数根备检。

1.3 头发显微镜观察

取 1 根头发放于干净载玻片上，盖玻片固定。倒置显微镜（日本尼康公司 ECLIPSE TE2000-U）普通白光观察，放大倍数 200～400 倍，照相保存。以正常人头发观察结果为对照。

1.4 骨髓检查

骨髓穿刺取髂后上嵴骨髓 0.2 ml，涂片。瑞氏染色，油镜下观察骨髓细胞形态。

1.5 DNA 和 RNA 的提取

分别提取患儿及亲属的外周血 DNA（TIANGEN Inc）及总 RNA（Bioteke），操作按照试剂盒说明书进行。提取的核酸经自动分光光度仪（THERMO SCIENTIFIC ND1000）鉴定纯度及浓度。RNA 按随机引物逆转录为 cDNA（TAKARA 公司标准试剂盒），所得 DNA 及 cDNA －20℃冻存备用。

1.6 gDNA 引物设计合成及 PCR 条件

从 GENBANK 查找 LYST 基因的全序列，约 206 kb。据原发性免疫缺陷登记库 ID base 中的 LYST base（http://bioinf.uta.fi/LYSTbase/）可知 LYST 基因的已报道突变分别位于 3、5、6、7、11、12、13、16、17、21、27、33、34、37、41、46 等外显子。设计针对上述外显子及两端剪切位点的 gDNA-PCR 扩增引物共 20 对，由上海英骏公司合成。

PCR 体系 25 μl，包含 DNA 50～200 ng，10×Reaction Buffer（with 15 mmol/L $MgCl_2$）2.5 μl（BIOER），rTaq polymerase 1.0～1.5 U（BIOER），dNTP 0.2 mmol/L，正向和反向引物各 0.16 μmol/L。PCR 反应条件为：预变性 94 ℃ 5 min；94 ℃ 30 s，53～60 ℃ 30 s，72 ℃ 45 s，扩增 35 个循环；最后 72 ℃延伸 5 min。

1.7 cDNA 引物的设计合成及 PCR 条件

针对 gDNA 未扩增的外显子，在 mRNA 水平设计合成引物共 7 对，由上海英骏公司合成。PCR 体系 25 μl，包含 cDNA 100～200 ng，余同 gDNA 扩增成分。PCR 反应条件为：预变性 94 ℃ 4 min；94 ℃ 20 s，56～65 ℃ 20 s，72 ℃ 90 s，扩增 40 个循环；最后 72 ℃延伸 5 min。

1.8 琼脂糖凝胶电泳鉴定

1.5% 琼脂糖凝胶，5 μl 产物加样，120 V 电压电泳 25 min 后，凝胶成像系统观察记录。目的条带单一明亮者收集 PCR 产物测序。

1.9 序列测定和比对

PCR 产物送重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室直接测序，片段大于 600 bp 行双向测序（ABI-PRISM3100 自动测序仪，测序前 PCR 产物经纯化），大于 1 000 bp 的片段送上海生工生物工程技术服务有限公司双向测序（ABI-PRISM3730 自动测序仪）。测序结果运用 BLAST 网上程序与 GenBank 库序列比对，结合分析测序峰图，确认突变点。首次发现的突变点需经 2 次 PCR 扩增测序确认。据核酸突变情况推断蛋白质合成改变。

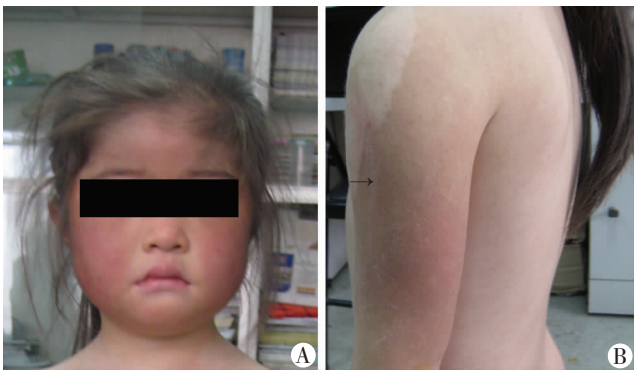
1.10 患儿家属基因分析

据已确认的患儿 LYST 基因突变点，PCR 扩增患儿父母和其他亲属的相应外显子片段并测序，与患儿测序结果比较，确认突变携带情况。

2 结果

2.1 临床资料

本组 4 例 CHS 患儿，均于生后有色素减退表现（图 1），伴双眼震颤。除病例 4 外均以“发热”为主诉就诊，发热时间 1～4 周，病例 4 就诊时仅 40 d，到门诊筛查免疫功能时被诊断，无发热。其余患儿从生后到就诊的数年间均有呼吸道感染史，平均 1 次/1～2 个月。病例 1、3 有出血史，不严重。病例 1、2 有抽搐史。除病例 2 外（其胞姐有类似表现并已死亡），各例患儿均无家族史。



A：病例 1 头发色素减退；B：病例 1 躯干色素减退，箭头所示为日光暴露部位色素沉着

图 1 Chediak-Higashi 综合征患儿的色素减退表现

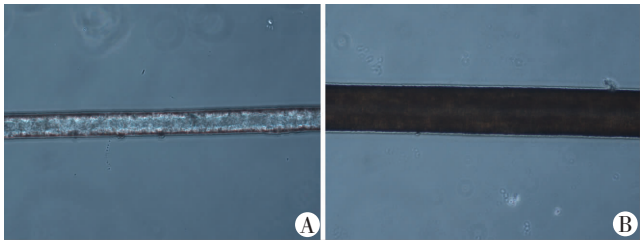
外周血细胞计数，除病例 4 基本正常外各例均有 2 系或 3 系降低。血清免疫球蛋白无特异改变。淋巴细胞分类，例 1、例 4 的 NK 细胞（CD56＋16）偏低（正常为 7%～40%）。噬血综合征指标示病例 1～3 有明显血清铁蛋白增高（正常值 28～397 ng/ml），谷丙转氨酶增高，血清甘油三酯增高（正常值 0.3～1.8 mmol/L），病例 2、3 有纤维蛋白原降低（正常值 1.1～3.3 g/L）。病例 1、2 有 EB 病毒感染依据（表 1）。

表1 4例 Chediak-Higashi 综合征患儿的主要实验室检查结果

项目	病例1	病例2	病例3	病例4
血常规				
检测次数	7	11	3	2
WBC(10^9/L)	2.26~9.86	1.7~3.7	5.36~41.4	9.19~9.63
Hb(g/L)	76~138	92~112	70~93	99~107
PLT($\times10^9$/L)	7~227	36~227	29~69	436~460
血清 Ig				
IgG(g/L)	8.91	3.01	18.1	9.63
IgM(g/L)	0.84	0.40	1.97	0.30
IgA(g/L)	1.09	0.18	2.40	0.14
IgE(U/ml)	5.21	3.3	–	17.1
淋巴细胞分类				
CD3(%)	90	75	86	79
CD19(%)	6	14	0	13
CD4(%)	38	41	39	57
CD8(%)	48	28	46	17
CD56+16(%)	3	10	12	4
噬血综合征指标				
SF(ng/ml)	>1 500	1 360	>1 500	–
ALT(U/L)	156	81	75	36
TG(mmol/L)	2.21	2.06	4.2	–
Fib(g/L)	1.6	0.4	0.7	2.3
EBV 感染	EBV-IgM(–) EBV-IgG(++)	EBV-DNA: 6.33×10^7copy/ml	–	–

2.2 头发显微镜观察

除病例1未采集到头发外,病例2~4观察到头发黑色素减少呈小点状分布,非大块状分布。镜下患儿的头发透亮度高于对照,黑色素分布稀疏,散乱,呈细小点状,而正常黑色素呈均一分布(图2)。



A:病例3;B:正常对照

图2 Chediak-Higashi 综合征患儿的头发倒置显微镜观察 (×200)

2.3 骨髓检查

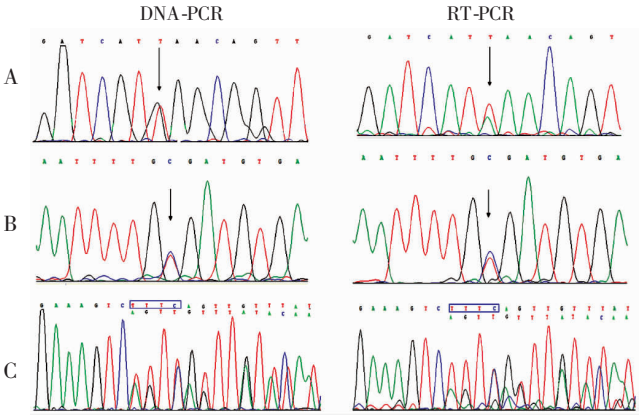
骨髓瑞氏染色后,病例1~3可见有核细胞内巨大的嗜酸性包涵体(图3A)。病例4未发现巨大包涵体,有较多的细小嗜酸性颗粒(图3B),与中毒颗粒无法区分。病例1、2发现噬血细胞现象(图3C、D)。

2.4 LYST 基因分析

本组4例患儿及其亲属,均成功提取 RNA 和 DNA,针对 LYST 基因编码区外显子的 DNA-PCR 和 RT-PCR 扩增均成功。经测序比对,确认病例1~3 LYST 基因存在突变,共鉴定出6个突变点(每例存在2个突变,呈杂合状态)。对她们的一级亲属作携带者分析,发现各例患儿的父母,病例1、2的姐姐为突变基因携带者(表2)。部分突变点同时做了 DNA-PCR 和 RT-PCR,结果均相互支持(图4)。病例4暂未发现突变点。

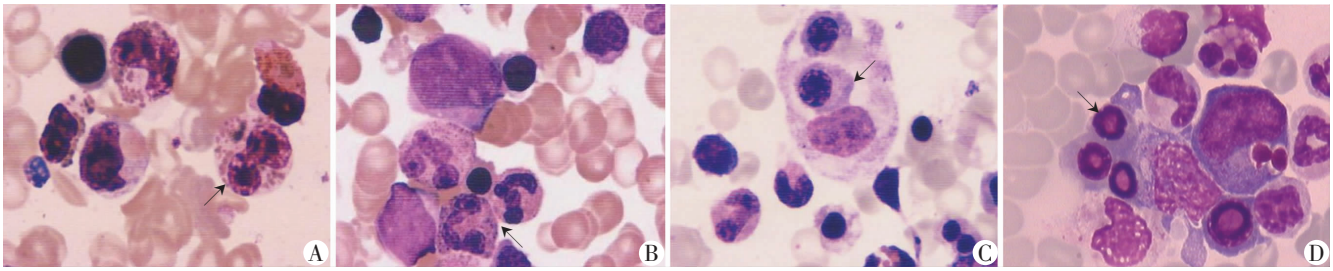
表2 3例 Chediak-Higashi 综合征患儿及其一级亲属 LYST 基因突变分析

	外显子	核苷酸改变	氨基酸改变	突变类型	是否新型突变	携带者
病例1	6	c.3113C>T	Q980X	无义	是	父
	23	c.6788A>T	K2205X	无义	是	母、姐
病例2	16	c.5327C>T	R1718X	无义	是	母
	5	c.608C>T	R145X	无义	是	父、姐
病例3	17	c.5411–5414 del TTTC	L1741fsX1758	缺失	是	母
	29	c.7975 C>T	R2596X	无义	是	父



A:病例1,外显子23突变点;B:病例2,外显子16突变点;C:病例3,外显子17突变点

图4 3例 Chediak-Higashi 综合征患儿部分突变点 DNA-PCR 和 RT-PCR 测序对照分析



A:病例3 箭头示骨髓有核细胞内巨大包涵体,嗜酸性;B:病例4 粒细胞内颗粒较前3例小,和中毒颗粒无法区分;C:病例1 箭头示骨髓组织细胞吞噬有核红细胞;D:病例2 箭头示骨髓组织细胞吞噬有核红细胞和粒细胞、单核细胞

图3 4例 Chediak-Higashi 综合征患儿的骨髓检查(瑞氏染色 ×1 000)

3 讨论

Chediak-Higashi综合征又称先天性白细胞颗粒异常综合征,属于吞噬细胞功能缺陷的原发性免疫缺陷病。CHS致病基因为LYST基因,1997完成克隆。LYST定位于常染色体1q42.1~42.2,基因组DNA全长205.9 kb。LYST基因的表达产物为包含3 801个氨基酸残基的胞内蛋白(溶酶体转运调节蛋白)。LYST蛋白的功能目前尚未完全阐明,研究提示LYST的功能与质膜系统的转运与调节密切相关,因此,LYST蛋白功能正常与否决定了溶酶体相关细胞器的大小和物资转运。Griscelli综合征(griscelli syndrome,GS,OMIM 214450)和Hermansky-Pudlak综合征(hermansky-pudlak syndrome,HPS,OMIM 203300)是2类更罕见的常染色体隐性遗传病,由于与CHS同属于"贮存库病",有类似的临床表现,需要鉴别[5]。GS分2型,HPS分8型,GS 2型和HPS 2型都伴有免疫缺陷,需慎重鉴别。GS 2型和HPS 2型无巨大细胞内包涵体,GS 2型头发黑色素减少并呈特征性的大块状分布,是与CHS的重要鉴别点。本组4例CHS,有特征性的色素减退,伴双眼震颤,骨髓有核细胞内巨大包涵体,头发黑色素减少呈小点状分布,故初步诊断成立。

CHS患儿的巨噬细胞、中性粒细胞及NK细胞的吞噬、趋化功能均明显降低。免疫缺陷表现为生后不久出现的严重感染,常见为皮肤、呼吸道等的葡萄球菌或链球菌的感染,或伴发真菌感染[6]。若规范治疗感染得以控制,患者常会在10岁内出现"加速期"表现[2]。Spritz 1999年首次描述了85%~90%的CHS患儿最终发展到所谓的"加速期"。这种阶段的CHS救治困难,预后差[7]。现已知"加速期"表现为噬血细胞性淋巴组织细胞增生综合征(hemophagocytic lymphohistocytosis, HLH, 简称噬血综合征)。HLH是一种多器官、多系统受累并进行性加重伴免疫功能紊乱的巨噬细胞增生性疾病,其特征包括持续的消耗性发热、全血细胞减少、肝脾肿大、骨髓细胞形态学发现吞噬血细胞现象、肝功能受损、血清铁蛋白升高、血清甘油三酯升高、血纤维蛋白原降低、低钠血症等[8]。现认为HLH是由于抗原呈递细胞和T淋巴细胞的过度、持续活化引起,同时NK细胞和CTL细胞的细胞毒活性却有明显降低。CHS患儿由于NK细胞功能的显著下降,对抗原呈递细胞和抗原特异性T细胞的负调控作用不足,而诱发HLH。这些过程的诱因是感染,尤其是细胞内病毒的感染,其清除机制与NK细胞和CTL密切相关,是诱发HLH的常见原因。本组4例CHS,除病例4外均有发热、全血细胞减少、肝脾肿大、肝功能异常、血清铁蛋白、甘油三酯、纤维蛋白原等指标明显异常,符合HLH诊断标准。病例1~2还发现胞内病毒EBV的感染、骨髓噬血现象,进一步证明发生HLH。所以考虑病例1~3已进入"加速期"。现病例1已死亡。

目前国内虽有数10例Chediak-Higashi综合征的临床病例报道,但尚无LYST基因分析报道。LYST基因克隆完成10多年以来,全世界报道基因突变点约有50个[9-14]。本研究确定3例CHS的LYST基因存在6个突变点,包括5个无义突变和1个缺失突变(表2),经查询文献和LYSTbase数据库(http://bioinf.uta.fi/LYSTbase/),证实6个突变均为新型突变。

按临床表现Chediak-Higashi综合征可分为3种表型[15],80%~85%的患者为幼年型,婴幼儿期发生严重感染,出现加速期,一般10岁内死亡。少部分患者为青少年型,幼年期亦有严重感染,但不出现加速期,患儿可长期存活到成年。约10%~15%的患者为成年型,儿童期无明显异常,而在成年后出现神经系统的进行性退行改变,如震颤、共济失调、智力减退或惊厥等。关于基因型和表型的关联,目前比较统一的观点为幼年型大多由纯合的无义突变或者杂合突变包括有无义突变者引起,成年型为各种错义突变所致,青少年型则介于两者之间。本研究发现LYST基因突变的3例CHS,自幼有反复呼吸道感染史,就诊时已有明显加速期迹象,按表型属于幼年型,她们的LYST基因突变为无义或缺失,证实了如上观点。本研究为探寻基因型与表型的关联积累了资料。

Chediak-Higashi综合征治疗困难。除防治感染预防出血外,可早期行异基因骨髓移植,结合化疗,这样可显著改善血液和免疫系统的缺陷,患者可成活到成年[2]。然而骨髓移植并不改善神经系统的进行性退变,远期预后不理想[16]。所以产前诊断显得非常重要。本研究完成了3例CHS的基因诊断,可为其骨髓移植提供可靠依据(目前病例2正在骨髓配型中)。本研究确定了8例携带者,可为他们作精确的遗传咨询,并为其胎儿作产前基因诊断。

综上,本研究总结了4例CHS的临床特点并在国内完成LYST基因分析,从其中3例CHS发现6个LYST基因新型突变,确认了8例携带者。这为进一步开展本病的相关研究打下了基础。

参考文献:

[1] Dufourcq-Lagelouse R, Lambert N, Duval M, *et al*. Chediak-Higashi syndrome associated with maternal uniparental isodisomy of chromosome

1 [J]. Eur J Hum Genet, 1999, 7(6): 633 - 637.
[2] Kaplan J, De-Domenico I, Ward D M. Chediak-Higashi syndrome [J]. Curr Opin Hematol, 2008, 15(1): 22 - 29.
[3] 陈惠芹,陈健良,蔡耘,等. Chediak-Higashi综合征1例报告并文献复习[J]. 中国误诊学杂志,2007,7(28):6723 - 6725.
[4] Ochs H D, Edvard-Smith C I, Puck J M. Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach [M]. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2007: 570 - 575.
[5] Sandrock K, Zieger B. Current Strategies in Diagnosis of Inherited Storage Pool Defects [J]. Transfus Med Hemother, 2010, 37(5): 248 - 258.
[6] Huizing M, Helip-Wooley A, Westbroek W, *et al*. Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics [J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2008, 9 : 359 - 386.
[7] Spritz R A. Multi-organellar disorders of pigmentation: tied up in traffic [J]. Clin Genet, 1999, 55(5): 309 - 317.
[8] Filipovich A H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009, 127 - 131.
[9] Barbosa M D, Barrat F J, Tchernev V T, *et al*. Identification of mutations in two major mRNA isoforms of the Chediak-Higashi syndrome gene in human and mouse[J]. Hum Mol Genet, 1997, 6(7): 1091 - 1098.
[10] Karim M A, Nagle D L, Kandil H H, *et al*. Mutations in the Chediak-Higashi syndrome gene (CHS1) indicate requirement for the complete 3801 amino acid CHS protein [J]. Hum Mol Genet, 1997, 6(7): 1087 - 1089.
[11] Zarzour W, Kleta R, Frangoul H, *et al*. Two novel CHS1 (LYST) mutations: clinical correlations in an infant with Chediak-Higashi syndrome [J]. Mol Genet Metab, 2005, 85(2): 125 - 132.
[12] Scherber E, Beutel K, Ganschow R, *et al*. Molecular analysis and clinical aspects of four patients with Chediak-Higashi syndrome(CHS) [J]. Clin Genet, 2009, 76(4): 409 - 412.
[13] Morrone K, Wang Y, Huizing M, *et al*. Two novel mutations identified in an african-american child with Chediak-Higashi syndrome [J]. Case Report Med, 2010, 2010: 967535.
[14] Tanabe F, Kasai H, Morimoto M, *et al*. Novel heterogenous CHS1 mutations identified in five Japanese patients with Chediak-Higashi Syndrome[J]. Case Report Med, 2010, 2010: 464671.
[15] Karim M A, Suzuki K, Fukai K, *et al*. Apparent genotype-phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chediak-Higashi syndrome[J]. Am J Med Genet, 2002, 108(1): 16 - 22.
[16] Tardieu M, Lacroix C, Neven B, *et al*. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome[J]. Blood, 2005, 106(1): 40 - 42.

(**收稿**:2011-04-02;**修回**:2011-05-30)

(编辑 王 红)

(上接1837页)

术后患者精神情况明显好转,6 h后拔除动脉鞘,予低分子肝素4 100 IU,皮下注射,2/d,维持1周;氯吡格雷75 mg,每日1次口服,阿司匹林100 mg,每日口服1次。术后第2天,患者能自由下床活动,未再发左侧肢体乏力,NIHSS评分:0分。术后第3天带药出院,术后7 d TCD示右侧大脑中动脉血流情况正常,颈部血管彩超示支架贴壁良好。

2 讨论

在缺血性脑卒中众多危险因素中,脑动脉狭窄或闭塞是缺血性卒中的独立危险因素,手术干预性治疗已有40年历史。本例患者右侧颈内动脉入口处闭塞后,右侧前循环血流通过右侧后交通动脉部分代偿,但后交通动脉无法保证充分的前循环的供血,致患者表现为右侧颈内动脉TIA表现。且由于长期低灌注最终导致右侧额顶叶多灶性脑梗死(动脉远端供血区)。

根据陆清声[2]报道,约40%的颈内动脉完全闭塞者其远端流出道仍存在,其原因可能为颅底动脉环的侧支循环有血液反流入颈内动脉所致。本病例术中见右侧后交通动脉代偿右侧大脑中动脉,再次验证了近端完全闭塞远端流出道仍存在的情况。虽然从1958年开始就不断有关于闭塞颈动脉血运重建的个案报道,但颅内动脉闭塞临床治疗困难。内科抗凝、抗血小板治疗常不能控制卒中发作;外科颅内-颅外血管吻合术常受多种因素的限制,且临床研究中外科治疗组患者预后显著差于药物治疗组[3],故该方法目前基本被放弃;近年来,颈内动脉内支架成形术(CAS)的应用逐渐增多,CAS与CEA的对照研究也正在进行之中[4]。CAS可减轻颅内血管狭窄程度,提高缺血区血流供应,理论上说能降低后继卒中发生风险。

以往观点认为,颈内动脉闭塞程度达100%的患者,由于导丝无法通过完全闭塞部位[5],无法用支架成形术进行治疗。本例患者术中通过微导丝在微导管支撑下,快速转动微导丝,钻通右侧颈内动脉闭塞处,在闭塞处形成一条通道,为CAS手术顺利进行打下基础。虽然对于颈内动脉完全闭塞的治疗临床上尚未取得统一的结论,但是我们认为对于颈内动脉闭塞的患者由有经验的神经介入医师完成CAS还是可以获益的。

参考文献:

[1] Liebeskind D S. Collateral circulation[J]. Stroke, 2003, 34(9): 2279 - 2284.
[2] 陆清声, 景在平. 颈内动脉完全闭塞支架成形术一例[J]. 外科理论与实践, 2007, 12(1): 92.
[3] Henry M, Henry I, Polydorou A, *et al*. Carotid angioplasty and stenting in octogenarians: is it safe? [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 72(3): 309 - 317.
[4] Mantese V A, Timaran C H, Chiu D, *et al*. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease[J]. Stroke, 2010, 41(10 Suppl): S31 - S34.
[5] Wholey M H. Current status of carotid artery stent placement[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2006, 47(2): 101 - 105.

(**收稿**:2011-04-20;**修回**:2011-07-01)

(编辑 王小寒)