文章编号:1000-5404(2014)20-2113-05

论著

Carfilzomib 缓解肿瘤恶病质骨骼肌消耗及其分子机制

王 强[1],郑曰勇[1],彭旭东[1],康清杰[1],邓大炜[2],唐 华[1] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院:胃肠外科[1],肝胆外科[2])

[摘要] **目的** 探讨 carfilzomib(CFZ)缓解肿瘤恶病质骨骼肌消耗及其机制。**方法** BALB/c 小鼠皮下接种小鼠结肠癌 C26 细胞,构建肿瘤恶病质模型,将 40 只 BALB/C 小鼠按随机数字表法分为健康组(HC)、CFZ 预防组(CP)、CFZ 治疗组(CT)、恶病质组(CC),每组 10 只。监测摄食量、体质量及自发性活动,接种后第 5、12 天 CP、CT 组分别腹腔注射 CFZ,第 19 天处死取标本。称量小鼠、腓肠肌、肿瘤质量,测量肿瘤体积,ELISA 法检测血清肾素和血管紧张素 Ⅱ 水平,qRT-PCR 和 Western blot 检测腓肠肌 ATF2、pATF2、MAFbx 和 MuRFl 的 mRNA 和蛋白水平。**结果** 小鼠质量和腓肠肌质量 HC 组 > CP 组 > CT 组 > CC 组($P<0.05$),肿瘤质量和体积 CC 组 > CT 组 > CP 组($P<0.05$);血清肾素、血管紧张素 Ⅱ,腓肠肌 ATF2、MuRFl 和 MAFbx mRNA 及蛋白质 HC 组 > CP 组 > CT 组 > CC 组($P<0.05$),而 pATF2 与 ATF2 的比值 CP 组 > CT 组 > HC 组 > CC 组($P<0.05$)。**结论** CFZ 缓解肿瘤恶病质小鼠骨骼肌消耗可能与抑制 pATF2 降解而阻断肾素血管紧张素系统、抑制泛素蛋白酶体通路和肿瘤生长有关。

[关键词] 肿瘤恶病质;Carfilzomib;磷酸化 ATF2 ;肾素血管紧张素系统;泛素蛋白酶体系统
[中图法分类号] R730.6;R966;R977.3 [文献标志码] A

Carfilzomib ameliorates skeletal muscle consumption in mice with cancer cachexia and its molecular mechanism

Wang Qiang[1], Zheng Yueyong[1], Peng Xudong[1], Kang Qingjie[1], Deng Dawei[2], Tang Hua[1] ([1]Department of Gastrointestinal Surgery, [2]Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the role of carfilzomib (CFZ) in the amelioration of skeletal muscle consumption in cancer cachexia and its associated mechanism. **Methods** Cancer cachexia model was induced by injecting murine colon 26 adenocarcinoma cells into male BALB/c mice intraperitoneally. BALB/c mice were divided into 4 groups randomly, including a healthy control group (HC), a CFZ prevention group (CP), a CFZ treatment group (CT) and a cancer cachexia group (CC). At different time points, food intake, body weight and spontaneous activity were detected. Following administration of CFZ intraperitoneally twice a week to CP and CT groups on the days 5 and 12 after tumor cells injection, respectively, all mice were sacrificed on day 19. Mouse body, tumor entity and gastrocnemius muscle on the left side were accurately weighed and the volume of tumors were measured. The serum levels of renin and angiotensin Ⅱ were detected by ELISA. The mRNA and protein levels of ATF2, pATF2, MAFbx and MuRFl were detected by real-time PCR and Western blotting. **Results** Compared with the CC group, the weight of mouse body and gastrocnemius muscle were both increased in the CP group and CT group ($P<0.05$), which were still lower than that of the HC group ($P<0.05$). The tumor mass and volume of the CT group were greater than that of the CP group, less than that of the CC group ($P<0.05$). Compared with the CC group, the levels of renin and angiotensin Ⅱ in the serum and the mRNA and protein expression of ATF2, MuRFl and MAFbx in gastrocnemius muscle of the CP and CT group were decreased, however, the ratio of pATF2 to ATF2 were increased. The above results had statistical significance between the CP group and the CT group ($P<0.05$). **Conclusion** CFZ ameliorates skeletal muscle consumption in cancer cachexia mice, which may be related to the inhibition of pATF2 degradation resulting in synthesis block of renin-angiotensin system and the suppression of ubiquitin proteasome pathway and tumor growth.

[通信作者] 唐 华,E-mail:tanglihua6969@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140821.1521.037.html(2014-08-21)

[**Key words**] cancer cachexia; carfilzomib; phospho-ATF2; renin-angiotensin system; ubiquitin proteasome pathway

Corresponding author: Tang Hua, E-mail: tanglihua6969@sina.com

肿瘤恶病质(cancer cachexia, CC)是通过传统的营养支持不能被完全逆转的进行性骨骼肌组织减少(有或没有脂肪组织减少),并导致进一步功能损害为特征的多因子综合征[1]。有资料表明,有50%~80%的恶性肿瘤患者发生肿瘤恶病质[2-3],且超过30%的肿瘤患者直接死于肿瘤恶病质,而不是癌症本身[2]。然而,迄今为止,没有一个合理的治疗肿瘤恶病质的策略,传统的营养支持不能完全逆转这些恶病质表现[1]。因此,阐明肿瘤恶病质的发生机制,寻找新的治疗靶点,对提高肿瘤恶病质的防治具有重大意义。

肿瘤恶病质主要特征是引起骨骼肌萎缩,且预后不佳。近年研究,泛素蛋白酶体系统可以降解肿瘤恶病质病人大部分骨骼肌蛋白质[4]。肾素血管紧张素系统对蛋白质的降解具有重要作用,血管紧张素Ⅱ可以直接激活泛素蛋白酶体通路以降解蛋白质[5-6]。而磷酸化转录激活因子2(phosphorylation of activating transcription factor, pATF2)可以抑制肾素表达[7],pATF2自身可由泛素蛋白酶体降解。Carfilzomib(CFZ)是一种蛋白酶体抑制剂[8],可以抑制组织的蛋白酶体活性,同时可以抑制肿瘤生长[9-10]。因此,本研究旨在通过探讨蛋白酶体抑制剂CFZ能否抑制pATF2降解,达到有效缓解肿瘤恶病质的目的。

1 材料与方法

1.1 材料

雄性近交系BALB/c小鼠,6~8周,体质量20~22 g,SPF级,购买于重庆医科大学实验动物中心。小鼠结肠癌细胞株Colon26(C26)由重庆医科大学肿瘤实验室赠送。MAFbx和MuRFl抗体(Santa Cruz公司);ATF2和pATF2抗体(Epitomics公司);GAPDH和二抗(武汉博世德生物有限公司);Western blot相关试剂盒(碧云天公司);肾素和血管紧张素ⅡELISA试剂盒(BIOFINE公司);Real-time PCR相关试剂盒(TaKaRa公司);引物(TaKaRa公司);CFZ(Selleck公司)。

1.2 动物分组及肿瘤恶病质模型的建立

40只小鼠按随机数字表法分为4组:健康组(HC)、CFZ预防组(CP)、CFZ治疗组(CT)、恶病质组(CC),每组10只。适应性喂养1周,分别取对数生长期的C26结肠癌细胞悬液0.1 mL(含1×10^6个细胞)接种于CP、CT、CC组小鼠的左前腋皮下,HC组小鼠接种等体积的生理盐水,接种过程在0.5 h内完成。触及皮下肿瘤时开始监测肿瘤体积。肿瘤体积计算公式:$V=ab^2/2$,a、b代表肿瘤的长度与宽度。当荷瘤小鼠摄食量减少,出现活动缓慢、毛发粗糙等表现,并且体质量下降到与健康组有统计学差异时,即进入恶病质期。

1.3 治疗和监测

每天定时监测小鼠摄食量、体质量、毛发、精神状态。接种后第5天CP组荷瘤小鼠给予腹腔注射CFZ 2.0 mg/kg(每周2次)[11]预防;第12天进入恶病质,CT组给予腹腔注射CFZ 2.0 mg/kg(每周2次)治疗,HC组和CC组给予等体积生理盐水。第19天取静脉血,室温静置1 h后分离血清,冻存于-80 ℃冰箱备用;脱颈椎处死小鼠,分离腓肠肌和肿瘤组织,称量小鼠、肿瘤、左侧腓肠肌质量,测量肿瘤体积;腓肠肌组织先经液氮速冻,后置于-80 ℃保存。

1.4 Real-time PCR检测腓肠肌中ATF2、MAFbx、MuRFI mRNA表达

提取腓肠肌组织RNA,测RNA纯度和浓度,逆转录合成cDNA。采用SYBR Green Realtime PCR Master Mix荧光试剂盒,以逆转录的cDNA为模板进行扩增反应,所需引物见表1。10 μL反应体系:2 μL cDNA, 0.3 μL上、下游引物,5 μL混合染料,2.4 μL双蒸水;反应条件为:95 ℃预变性1 min,95 ℃变性5 s,60 ℃退火15 s,72 ℃延伸15 s,循环40次。目的基因mRNA的相对表达水平采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$计算公式。重复3次实验。

表1 各基因引物序列

基因	引物序列	
ATF2	上游	5′-GCCCTTCCTCTCCTCAACCA-3′
	下游	5′-AGTCCTAACCAATCCACTGCCA -3′
MAFbx	上游	5′-GAAGAGAGCAGTATGGGGTCAC-3′
	下游	5′-CTTGAGGGGAAAGRGAGACG-3′
MuRF1	上游	5′-GGAACACGAAGACGAGAAAATC-3′
	下游	5′-TGGCTATTCTCCTTGGTCACTC-3′
GAPDH	上游	5′-GGTGAAGGTCGGTGTGAACG-3′
	下游	5′-CTCGCTCCTGGAAGATGGTG-3′

1.5 Western blot检测ATF2、pATF2、MAFbx、MuRF1蛋白表达

将0.5 g腓肠肌组织加入RIPA裂解液匀浆,离心、取上清液后测蛋白质浓度(BCA法),用10% SDS-PAGE分离胶电泳,PVDF膜转膜,5%脱脂牛奶封闭,并与ATF2(1∶2 000)、pATF2(1∶2 000)、MAFbx(1∶1 500)和MuRF1(1∶1 500)、GAPDH(1∶1 000)抗体孵育4 ℃过夜,TBST液洗膜,再与相应二抗孵育后洗膜,化学发光法显影。重复3次实验。

1.6 ELISA检测血清肾素及血管紧张素Ⅱ含量

溶解-80 ℃血清标本,稀释标准品,并加血清标本及不同浓度标准品(用于建立标准曲线的每个梯度的标准品以及每个样本均做2个复孔),经温浴,洗涤,显色,终止反应后,于酶标仪450 nm波长依序测量各孔的光密度值[D(450)]。根据标准曲线及测得各样本的D(450)值得出样本中的含量。

1.7 统计学分析

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 19.0 统计软件，多组比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 SNK-q 检验。

2 结果

2.1 CFZ 对小鼠一般状况和肿瘤生长的作用

接种 5 d 后 CC 组、CP 组、CT 组小鼠前腋皮下可触及肿瘤，12 d 后 CC 组出现体质量显著下降、出现摄食减少、毛发变暗无光泽且粗糙、自发性生理活动减少、精神不振等恶病质表现。经 CFZ 干预后，第 19 天小鼠体质量和腓肠肌质量 HC 组 > CP 组 > CT 组 > CC 组（$P<0.05$）；且 CFZ 能显著抑制肿瘤的生长，3 组荷瘤小鼠肿瘤体积和质量 CP 组 < CT 组 < CC 组（$P<0.05$）；具体见表 2。荷瘤小鼠摄食量都比 HC 组显著降低，因组间没有明显差异（$P>0.05$）而未列出。

表 2　各组小鼠第 19 天时体质量、腓肠肌质量、肿瘤质量和体积变化（$n=10, \bar{x} \pm s$）

组别	体质重(g)	腓肠肌质量(mg)	瘤质量(g)	瘤体积(cm^3)
HC 组	24.85 ± 1.36	137.5 ± 13.29	–	–
CP 组	22.50 ± 1.36^{a}	110.8 ± 13.70^{a}	2.26 ± 0.36^{a}	2.54 ± 0.41^{a}
CT 组	20.38 ± 0.81^{ab}	102.93 ± 9.80^{ab}	3.38 ± 0.40^{ab}	3.90 ± 0.48^{ab}
CC 组	17.24 ± 0.90^{abc}	74.57 ± 6.37^{abc}	4.87 ± 0.39^{abc}	5.47 ± 0.48^{abc}

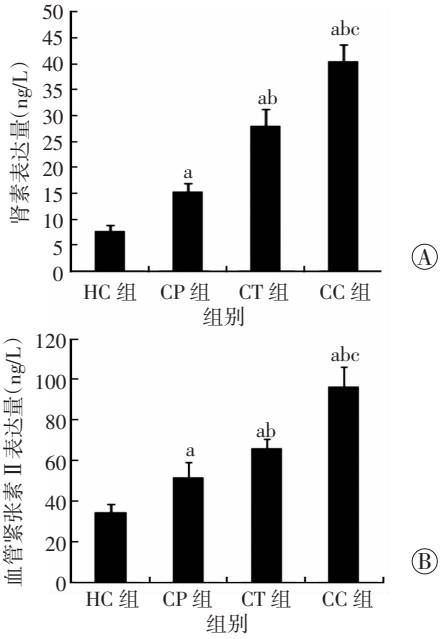
a：$P<0.05$，与 HC 组比较；b：$P<0.05$，与 CP 组比较；c：$P<0.05$，与 CT 组比较

2.2 ELISA 检测小鼠血清肾素和血管紧张素Ⅱ表达水平

结果见图 1。在 CC 组中血清肾素和血管紧张素Ⅱ表达水平显著高于 HC 组、CP 组和 CT 组，且 CP 组、CT 组肾素分别比 CC 组降低 55.01%、34.77%（$P<0.05$）；CP 组、CT 组血管紧张素Ⅱ分别比 CC 组降低了 46.40%、31.43%（$P<0.05$）；各组间有统计学差异（$P<0.05$）。

2.3 Real-time PCR 检测小鼠腓肠肌 ATF2、MAFbx 和 MuRF1 mRNA 表达水平

与 HC 组比较，荷瘤小鼠的腓肠肌基因 ATF2、MAFbx 和 MuRF1 mRNA 表达量显著升高（$P<0.05$）。与 CC 组相比，CP 组小鼠腓肠肌基因 ATF2、MAFbx 和 MuRF1 mRNA 表达量分别降低了 33.97%、68.59%、51.65%（$P<0.05$），CT 组小鼠的腓肠肌基因 ATF2、MAFbx 和 MuRF1 mRNA 表达量分别降低了 14.14%、38.05%、31.78%（$P<0.05$，图 2）。



a：$P<0.05$，与 HC 组比较；b：$P<0.05$，与 CP 组比较；c：$P<0.05$，与 CT 组比较

图 1　各组小鼠血清肾素（A）和血管紧张素Ⅱ（B）表达水平

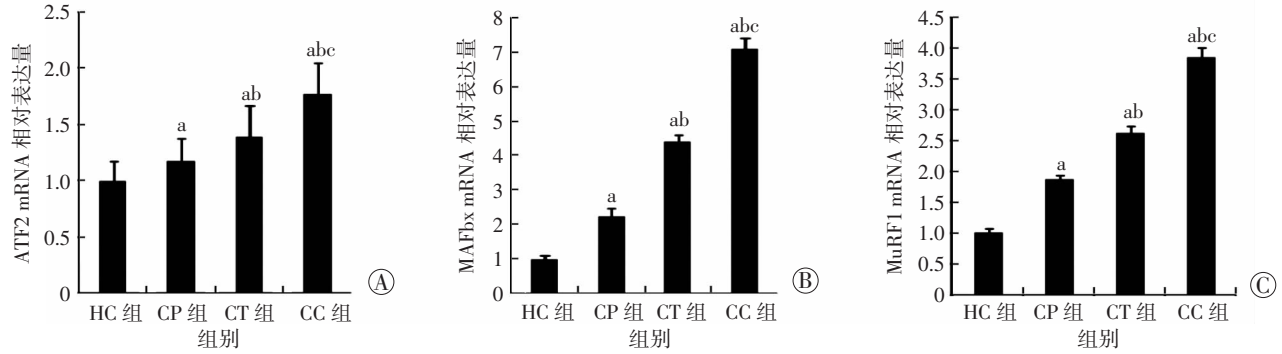
2.4 小鼠腓肠肌 ATF2、pATF2、MAFbx 和 MuRF1 蛋白质表达水平

结果见表 3、图 3。与 CC 组比较，CP 组和 CT 组小鼠的腓肠肌组织 ATF2、MAFbx 和 MuRF1 的蛋白质表达量都下降（$P<0.05$），但是 pATF2 的蛋白质表达水平增高（$P<0.05$）；CT 组的 ATF2、pATF2、MAFbx 和 MuRF1 蛋白质表达水平比 CP 组均升高（$P<0.05$）。pATF2 与 ATF2 的比值，CC 组均比 HC 组、CP 组、CT 组低（$P<0.05$），但是 HC 组与 CT 组差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 3　各组小鼠腓肠肌 ATF2、pATF2、MAFbx、MuRF1 蛋白质相对表达量（$n=3, \bar{x} \pm s$）

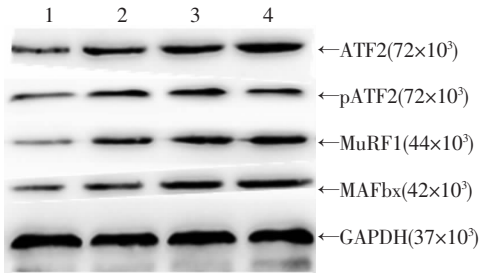
组别	ATF2	pATF2	MuRF1	MAFbx	pATF2/ATF2
HC 组	0.228 ± 0.066	0.147 ± 0.026	0.185 ± 0.110	0.146 ± 0.019	0.646 ± 0.040
CP 组	0.351 ± 0.023^{a}	0.285 ± 0.088^{a}	0.425 ± 0.010^{a}	0.298 ± 0.015^{a}	0.816 ± 0.66^{a}
CT 组	0.484 ± 0.036^{ab}	0.339 ± 0.015^{ab}	0.699 ± 0.034^{ab}	0.471 ± 0.020^{ab}	0.704 ± 0.060^{b}
CC 组	0.6158 ± 0.043^{abc}	0.259 ± 0.020^{abc}	0.743 ± 0.022^{abc}	0.559 ± 0.011^{abc}	0.421 ± 0.025^{ab}

a：$P<0.05$，与 HC 组比较；b：$P<0.05$，与 CP 组比较；c：$P<0.05$，与 CT 组比较



a：$P<0.05$，与 HC 组比较；b：$P<0.05$，与 CP 组比较；c：$P<0.05$，与 CT 组比较

图 2　各组小鼠 ATF2（A）、MAFbx（B）和 MuRF1（C）mRNA 相对表达水平



1:HC 组;2:CP 组;3:CT 组;4:CC 组

图3 各组小鼠腓肠肌 ATF2、pATF2、MAFbx、MuRFl 和 GAPDH 蛋白质表达水平

3 讨论

肿瘤恶病质以短期内体质量严重下降、肌肉组织(伴或不伴脂肪组织)进行性消耗为显著特征,同时伴有厌食、水肿、贫血、多器官功能衰竭等表现[1],这在很大程度上影响患者的生活质量,缩短患者的生存时间。骨骼肌萎缩与泛素蛋白酶体系统、自噬溶酶体系统、钙离子激活的蛋白酶系统、半胱天冬蛋白酶(凋亡蛋白酶)系统和基质金属蛋白酶系统等因素有关,但肿瘤恶病质发生、发展的确切机制至今仍不清楚。

CFZ 是一种新的不可逆性蛋白酶体抑制剂[9]。CFZ 可以剂量依赖性的抑制除脑组织外的所有组织糜蛋白酶样蛋白酶体活性,同时可以剂量和时间依赖性抑制裸鼠移植瘤生长[10,12]。转录激活因子 2 (ATF2)是一种活化蛋白 1 转录因子[13],在应激刺激下,其活性形式 pATF2 可以抑制许多靶基因(如肾素)表达。肾素血管紧张素系统在肿瘤恶病质的发生、发展中起着至关重要作用[5-6],其中血管紧张素Ⅱ可以激活在骨骼肌中特异性表达的泛素蛋白酶体系统的连接酶 E3 MuRFl 和 MAFbx 而降解骨骼肌[14]。肾素是血管紧张素原转化为血管紧张素Ⅰ的限速因子,血管紧张素Ⅰ在转化酶的作用下形成血管紧张素Ⅱ。Desch 等[7]报道,cAMP 反应元件结合于肾素基因调控区域 cAPM 反应元件结合蛋白,而 pATF2 也结合于 cAPM 反应元件结合蛋白,可以竞争性抑制肾素表达。蛋白酶体抑制剂可以缓解血管紧张素Ⅱ引起的兔高血压和血管重建[15]。但是,蛋白酶体抑制剂是否可以抑制肾素血管紧张素系统而缓解肿瘤恶病质罕见报道。

本实验研究发现,CC 小鼠由于肿瘤刺激作用,ATF2 表达量增加,泛素蛋白酶体系统活性增强而促进 pATF2 降解, pATF2/ATF2 比值下降;同时经 ELISA 检测发现,血清肾素和血管紧张素Ⅱ表达量由于 pATF2 下降而显著增高;MuRF1 和 MAFbx 的 mRNA 和蛋白表达水平增高而对骨骼肌降解增加;因此 CC 小鼠体质量、腓肠肌质量减少,肿瘤质量与体积增加。经 CFZ 治疗后, ATF2 表达降低,泛素蛋白酶体系统活性降低而抑制 pATF2 降解,使得 pATF2/ATF2 比值增高;同时血清肾素和血管紧张素Ⅱ表达量降低,腓肠肌 MuRF1 和 MAFbx 表达也下降;小鼠体质量显著增加,腓肠肌质量增长,自发性活动量明显提高,肿瘤体积和质量显著下降。提示 CFZ 可以缓解肿瘤恶病质进程。同时在肿瘤生长早期给予预防用药,效果显著增加。可能因为早期肿瘤负荷小而对机体应激刺激少,ATF2 表达少;CFZ 早期显著抑制肿瘤生长及 pATF2 降解而使血管紧张素Ⅱ水平显著减少,MuRF1 或 MAFbx 的表达减少,因此腓肠肌降解减少。支持早期干预肿瘤恶病质具有显著作用的观点[1]。

综上所述,CFZ 缓解肿瘤恶病质骨骼肌消耗可能通过抑制 pATF2 降解,从而抑制肾素的表达以阻断血管紧张素Ⅱ的产生,使得 MuRF1 和 MAFbx 表达下降;同时可能与直接抑制 MuRF1 和 MAFbx 活性及肿瘤生长有关。因此,CFZ 有望成为预防和治疗肿瘤恶病质较好的药物。但是肿瘤恶病质是一个多因子综合症,CFZ 缓解肿瘤恶病质的进程是否还有其他信号通路仍需进一步的研究。

参考文献:

[1] Fearon K, Strasser F, Anker S D, *et al*. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5): 489-495.

[2] von-Haehlinga S, Anker S D. Cachexia as major underestimated unmet medical need: facts and numbers[J]. Int J Cardiol, 2012, 161(3): 121-123.

[3] Kumar N B, Kazi A, Smith T, *et al*. Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment [J]. Curr Treat Options Oncol, 2010, 11(3/4): 107-117.

[4] Polge C, Heng A E, Jarzaguet M, *et al*. Muscle actin is polyubiquitinylated *in vitro* and *in vivo* and targeted for breakdown by the E3 ligase MuRF1[J]. FASEB J, 2011 , 25(11): 3790-3802.

[5] Rajan V, Mitch W E. Ubiquitin, proteasomes and proteolytic mechanisms activated by kidney disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1782(12): 795-799.

[6] Du J, Hu Z, Mitch W E. Cellular signals activating muscle proteolysis in chronic kidney disease: a two-stage process[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(10): 2147-2155.

[7] Desch M, Hackmayer G, Todorov V T. Identification of ATF2 as a transcriptional regulator of renin gene[J]. Biol Chem, 2012, 393(1/2): 93-100.

[8] Khan M L, Stewart A K. Carfilzomib: a novel second-generation proteasome inhibitor[J]. Future Oncol, 2011, 7(5): 607-612.

[9] Demo S D, Kirk C J, Aujay M A, *et al*. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome[J]. Cancer Res, 2007, 67(13): 6383-6391.

[10] Jakubowiak A J. Evolution of carfilzomib dose and schedule in patients with multiple myeloma: a historical overview[J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(6): 781-790.

[11] Dasmahapatra G, Lembersky D, Son M P, *et al*. Obatoclax interacts synergistically with the irreversible proteasome inhibitor carfilzomib in GC- and ABC-DLBCL cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(5): 1122 - 1132.
[12] Mansour M A, Aljoufi M A, Al-Hosaini K, *et al*. Possible role of selective, irreversible, proteasome inhibitor (carfilzomib) in the treatment of rat hepatocellular carcinoma[J]. Chem Biol Interact, 2014, 215: 17 - 24.
[13] Gozdecka M, Breitwieser W. The roles of ATF2 (activating transcription factor 2) in tumorigenesis[J]. Biochem Soc Trans, 2012, 40(1): 230 - 234.
[14] Yoshida T, Tabony A M, Galvez S, *et al*. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(10): 2322 - 2332.
[15] Li S, Wang X, Li Y, *et al*. Bortezomib, a proteasome inhibitor, attenuates angiotensin II-induced hypertension and aortic remodeling in rats[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78564.

(**收稿**:2014-04-17;**修回**:2014-05-18)
(编辑　汪勤俭)

文章编号:1000-5404(2014)20-2117-01

个案与短篇

颅内转移性上皮样血管内皮瘤 1 例

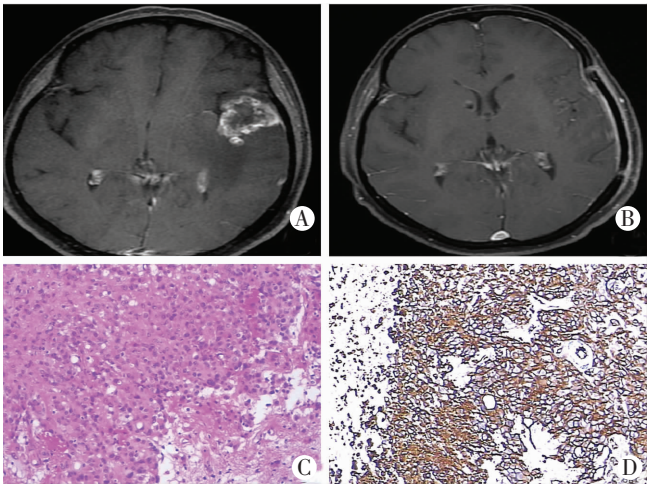
庞陆军,张恒柱,李育平,严正村,佘　磊,董　伦,魏　民,王杏东　(225001 江苏 扬州,扬州大学临床医学院神经外科)

[**关键词**] 上皮样血管内皮瘤;脑肿瘤;转移瘤
[**中图法分类号**] R739.41　　[**文献标志码**] B

上皮样血管内皮瘤(epithelioid hemangioendothelioma, EHE)是一种发病率很低,但极易误诊的低度恶性肿瘤。EHE 可在全身各部位发生,最常见于四肢的软组织,其次为头皮和躯干,也可见于肝、肺、骨、脑、胃肠道、乳腺、心脏、和甲状腺等部位。现就我院收治的 1 例颅内转移性 EHE,结合相关文献报告如下。

1　临床资料

患者,女性,44 岁,因"反复头痛 5 d 余"于 2013 年 1 月 18 日入院。入院时症状以爆炸样头痛为主,间断发作,伴恶心呕吐,无肢体抽搐。既往患者 20 年前曾行阑尾炎切除术,18 年前发现肝脏肿瘤,行化疗及中药治疗,6 年前曾发现"多发肺结节"(具体治疗不详),无肿瘤家族病史。入院查体:神志清楚,双瞳孔等大等圆,直径 3.0 mm,光反射灵敏,四肢肌力肌张力正常。胸部 CT 增强扫描示:两肺见弥漫多发小结节影,最大者直径 6 mm,增强后强化不明显。两肺多发转移可能,肝脏形态不规则;头颅 MRI 平扫:左侧颞叶见混杂信号结节影,大小约 34 mm×31 mm×35 mm,内见斑片状短 T_1 短 T_2 信号影,周围见大片水肿信号影。右侧基底节区、右侧小脑及左额叶见钙化信号结节影。增强后见多发结节环形强化明显(图 1A)。结合患者既往病史及影像学资料,初步诊断为颅内转移瘤,胶质瘤及寄生虫病不排除。考虑患者颅内病变,占位效应明显,首选手术治疗。入院 10 d 后患者在全麻下行开颅脑肿瘤切除术,术中见肿瘤呈灰黄色,血供一般,质地硬韧有钙化,部分呈豆腐渣样,肿瘤与正常脑组织界限尚清,术中快速冰冻报告提示恶性肿瘤。术后病理提示为:镜下示多灶区出血坏死,周围瘤细胞卵圆形,胞核圆形,胞质粉染,灶区见"印戒样"结构,似为原始小血管(图 1C)。免疫组化结果(图 1D):CKpan、CD31、CD34(均+),AFP、CK19、CK20、CK5/6、CK7、D2-40、F8、GFAP、P63、S100、TTF-1、Villin、NapsinA、P40(均-),Ki67(约<5%+)。结论:转移性上皮样血管内皮瘤,结合病史,在肝脏寻找原发灶。术后患者头痛明显缓解,无偏瘫、失语、癫痫等并发症。最终诊断:颅内转移性上皮样血管内皮瘤,为肝脏转移。3 个月后门诊复查头颅 MRI 增强扫描提示:左颞叶术区见长 T_1 信号影,未见强化及复发征象,余病灶未见明显改变(图 1B)。目前患者密切随访中。



A:术前增强头颅 MRI; B:术后增强头颅 MRI;C:HE 染色观察(×400);D:免疫组化 CD34(+)(S-P ×400)

图 1　患者脑肿瘤切除术前后增强头颅 MRI 表现及术后病理学观察

2　讨论

EHE 是一种罕见的以上皮样细胞为特征的血管内皮肿瘤,由 Weiss 等[1]于 1982 年首次提出并命名为 EHE,其生物学行

(下转 2128 页)

[**通信作者**] 张恒柱,电话:(0514)87373565,E-mail: zhanghengzhu@sina.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140916.1649.004.html(2014-09-16)