DOI:10.16016/j.1000-5404.201409200

论著

IGF-1和IGF-1R在无功能性垂体腺瘤中的表达及意义

王志明,蒲九君,孙彦龙,周 辉,靳 凯,阮伦亮,钟艾凌,杨 刚 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科)

[摘要] **目的** 探讨胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1,IGF-1)和胰岛素样生长因子1型受体(insulin-like growth factor 1 receptor,IGF-1R)与无功能性垂体腺瘤侵袭性和复发性的关系。**方法** 60例无功能性垂体腺瘤分为侵袭性复发性组(16例)、侵袭性非复发性组(24例)和非侵袭性非复发性组(20例)。采用qRT-PCR检测IGF-1和IGF-1R的mRNA表达水平,采用免疫组织化学法和Western blot检测IGF-1、IGF-1R和其下游信号分子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的蛋白表达水平。**结果** IGF-1和IGF-1R的mRNA表达水平及IGF-1、IGF-1R和VEGF的蛋白表达水平,侵袭性复发性组高于侵袭性非复发性组($P<0.05$),侵袭性非复发性组高于非侵袭性非复发性组($P<0.05$)。相关性分析结果显示,在侵袭性复发性、侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织中IGF-1和IGF-1R蛋白表达量呈正相关($r=0.85$,$r=0.80$,$P<0.05$),IGF-1R和VEGF蛋白表达量呈正相关($r=0.74$,$r=0.70$,$P<0.05$);在非侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织中IGF-1和IGF-1R蛋白表达量呈正相关($r=0.73$,$P<0.05$),IGF-1R和VEGF蛋白表达量无明显相关性($P>0.05$)。**结论** IGF-1、IGF-1R和VEGF在侵袭性和复发性无功能性垂体腺瘤中表达上调,三者协调作用,与无功能性垂体腺瘤的侵袭性和复发性恶性行为的发生、发展可能相关。

[关键词] IGF-1;IGF-1R;无功能性垂体腺瘤;侵袭性;复发性
[中图法分类号] R394.3; R730.23; R736.4 [文献标志码] A

Expression of insulin-like growth factor 1 and its receptor in human non-functioning pituitary adenomas: correlation with invasiveness and recurrence

Wang Zhiming, Pu Jiujun, Sun Yanlong, Zhou Hui, Jin Kai, Ruan Lunliang, Zhon Aiing, Yang Gang (Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and its receptor (IGF-1R) in human non-functioning pituitary adenomas and their relationships with tumor invasion and recurrence. **Methods** Sixty specimens of non-functioning pituitary adenomas collected in surgery in our department from August 2012 to May 2014 were classified into invasive recurrent group ($n=16$), invasive non-recurrent group ($n=24$) and non-invasive non-recurrent invasive group ($n=20$) according to the clinical data of the corresponding patients. Quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the mRNA expression levels of IGF-1 and IGF-1R. Western blot assay and immunohistochemical assay were employed to measure the protein levels of IGF-1, IGF-1R and its downstream molecule of associated signaling pathway, VEGF. **Results** The mRNA expression levels of IGF-1 and IGF-1R and the protein expression levels of IGF-1, IGF-1R and VEGF were significantly higher in invasive recurrent groups than in

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目(财社[2011]170号);重庆市科委自然科学基金(CSTC2013jcyjA10079)
[通信作者] 杨 刚,E-mail:yg_angcq@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20141217.1325.002.html(2014-12-17)

invasive non-recurrent group ($P<0.05$), and in the invasive non-recurrent group than non-invasive non-recurrent group ($P<0.05$). The correlation analysis revealed that there was a positive correlation between the protein levels of IGF-1and IGF-1R ($r=0.85$, $r=0.80$, $P<0.05$), and between those of IGF-1R and VEGF ($r=0.74$, $r=0.70$, $P<0.05$) in invasive recurrent group and invasive non-recurrent group respectively. Positive correlation was also found between the protein levels of IGF-1 with IGF-1R in non-invasive non-recurrent group ($r=0.73$, $P<0.05$), but no obvious relation was found in the levels of IGF-1R with VEGF ($P>0.05$). **Conclusion** The expression of IGF-1, IGF-1R and VEGF is enhanced in the invasiveness and recurrence of non-functioning pituitary adenomas. The 3 molecules may play synergetic roles and are involved in the occurrence and development of invasive growth and recurrence of the tumor.

[**Key words**] non-functioning pituitary adenomas; insulin-like growth factor; insulin-like growth factor receptor; tumor invasion

Supported by the National Key Clinical Discipline Construction Project (2011-170) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2013jcyjA10079).
Corresponding author: Yang Gang, E-mail: yg_angcq@163.com

垂体腺瘤属颅内一种常见良性肿瘤,无功能性垂体腺瘤则是垂体腺瘤中最常见的类型,约占垂体腺瘤的30%。无功能垂体腺瘤缺乏明显的激素相关临床症候群,一般只在其侵袭压迫周围组织时,才出现头痛,视力下降、视野缺损等症状。所以其诊断较晚,手术全切率低,复发率极高,加之缺乏特异性药物,患者常常需要再次手术或放射治疗。但常规术后治疗可致垂体功能低下,降低生存质量,增加疾病死亡率。因此,亟需探索无功能性垂体腺瘤侵袭和复发机制,可为无功能性垂体腺瘤临床预后和术前术后及早的合理的干预治疗提供参考。胰岛素样生长因子及其受体在多类肿瘤中可通过多条信号通路促进肿瘤细胞增生及侵袭转移[1],而关于其受体的靶向治疗也已成近期研究热点。因此,本研究以胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1,IGF-1)/胰岛素样生长因子1型受体(insulin-like growth factor 1 receptor,IGF-1R)及其下游信号分子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)为靶点,检测其在侵袭性无功能性垂体腺瘤和复发性无功能性垂体腺瘤中的表达情况,探索其与侵袭性和复发性的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集重庆医科大学附属第一医院神经外科2012年8月至2014年5月60例无功能性垂体腺瘤患者的术后组织标本(经患者知情同意后进行相关实验),其中男性30例,女性30例,年龄15~78岁,平均年龄47.5岁。60例垂体腺瘤根据患者临床症状、内分泌检查和术后病理诊断报告综合判断为无功能性垂体腺瘤。侵袭性垂体腺瘤的判断标准:①本研究采用Wilson改良的Hardy分类法将Ⅲ~Ⅳ级或C、D、E期的肿瘤归为侵袭性腺瘤;②术前影像学改变,CT及MRI可见海绵窦、鞍旁及下丘脑等邻近结构的破坏;③术中所取鞍底骨质或邻近硬脑膜经病理学证实有肿瘤细胞侵犯;④术中见鞍底骨质及硬脑膜被侵袭破坏,肿瘤突入蝶窦腔或侵入鞍旁的血管神经。符合其中之一者即可确定为侵袭性垂体腺瘤。60例标本中,侵袭性腺瘤40例,非侵袭性腺瘤20例。结合既往病史,40例侵袭性腺瘤中16例为复发性腺瘤,24例为非复发性腺瘤。手术时取所需组织用生理盐水洗净积血,一部分置入4%多聚甲醛溶液内固定,一部分直接放入冻存管中,剩余一部分放入经焦碳酸二乙酯(DEPC)水处理过的冻存管中,后两者置入液氮备用。

1.2 实时荧光定量-聚合酶链反应(qRT-PCR)检测IGF-1和IGF-1R的基因表达

按RNAiso Plus试剂(购于大连宝生物技术公司)说明书步骤提取总RNA,并逆转录成cDNA,以GAPDH为内参,进行qReal-Time PCR检测IGF-1和IGF-1R的基因表达水平。PCR引物由生工生物工程公司设计并合成。IGF-1上游引物序列5′-TTCAACAAGCCCACAGGGTA-3′,下游引物序列5′-GCAATACATCTCCAGCCTCCT-3′,产物长度111 bp;IGF-1R上游引物序列5′-GTCGAAGAATCGCATCATCA-3′,下游引物序列5′-GCATCCTGCCCATCATACTC-3′,产物长度277 bp;GAPDH上游引物序列5′-AGAAGGCTGGGGCTCATTTG-3′,下游引物序列5′-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3′,产物长度258 bp。反应条件为:95 ℃预变性30 s,95 ℃变性5 s,60 ℃退火40 s,循环40次。

1.3 免疫组织化学SABC法检测IGF-1、IGF-1R和VEGF蛋白表达

标本经4%甲醛固定,常规石蜡包埋连续切片,HE染色和免疫组化染色。一抗IGF-1、IGF-1R和VEGF单克隆抗体均购置于美国Bioworld公司,免疫组化操作参照SABC试剂盒(购置于博士德生物公司)和DAB(购置于北京中杉公司)产品说明书进行。以PBS代替一抗作阴性对照。根据免疫反应积分(immunoreactive score,IRS)半定量法计分:①染色深度,无着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;②阳性细胞比例:在高倍(×400)镜下随机观察5个视野,每个视野计数200个细胞,计算各视野中阳性细胞数的平均百分比,作为该切片的阳性细胞百分比。5%以下为0分,5%~25%为1分,>25%~50%为2分,>50%~75%为3分,>75%以上为4分。两项计分结果相加,0分计为(-),1~2分计为(+),3~6分计为(++),6分以上计为(+++),+为可疑阳性,++~+++均为阳性。

1.4 Western blot检测IGF-1、IGF-1R和VEGF蛋白表达

提取无功能性垂体腺瘤标本组织中的蛋白成分;BCA法测定蛋白浓度,加入样品缓冲液,置于沸水浴中加热5 min;制备10%、6%的分离胶和5%浓缩胶;加样电泳(浓缩胶80 V,30 min;分离胶120 V,90 min);电泳后湿转至硝酸纤维素膜上(250 mA,30 min;250 mA,100 min);封闭液室温封闭4 h;一抗稀释液稀释一抗(IGF-1、IGF-1R和VEGF单克隆抗体购置于美国Bioworld公司)(1∶500~1∶1 000),4 ℃过夜;二抗稀释液稀释二抗(1∶2 000~4 000),室温孵育1~2 h;TBS洗膜3次;显影、定影。采用Image J分析软件比较免疫印迹条带灰度值。

1.5 统计学方法

采用PASW 19.0统计软件进行两独立样本t检验、Pearson相关分析、Fisher精确概率法。

2 结果

2.1 qRT-PCR检测IGF-1、IGF-1R基因的表达

IGF-1和IGF-1R在侵袭性复发性、侵袭性非复发性、非侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤中的mRNA相对表达量分别为IGF-1(2.16±0.38)、IGF-1R(2.22±0.59);IGF-1(1.00±0.26)、IGF-1R(1.00±0.30);IGF-1(0.37±0.16)、IGF-1R(0.42±0.23),侵袭性复发性无功能性垂体腺瘤明显高于侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤($P<0.05$),侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤明显高于非侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤($P<0.05$)。

2.2 免疫组织化学SABC法检测IGF-1、IGF-1R和其下游信号分子VEGF蛋白的表达

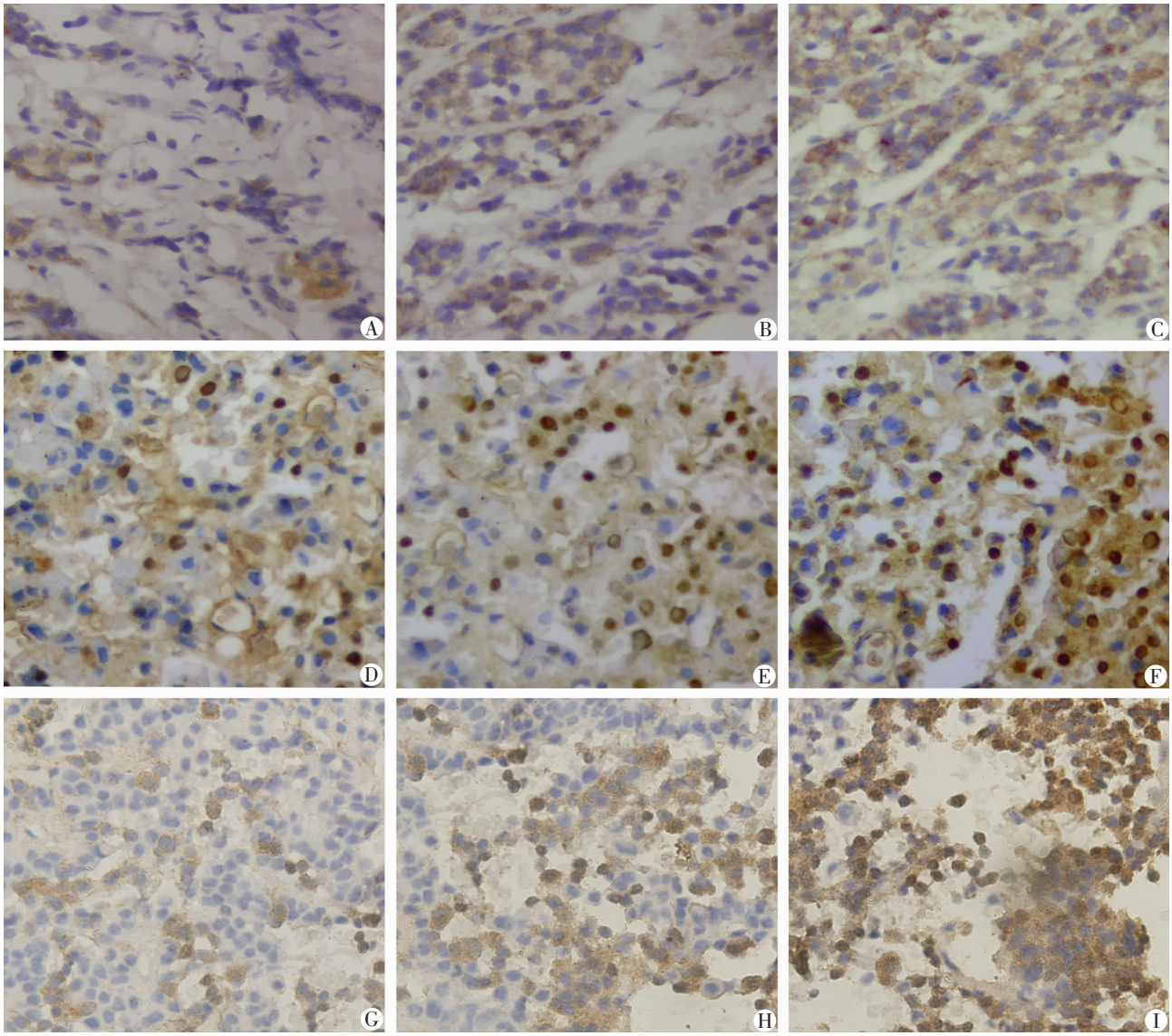
IGF-1和VEGF阳性表达主要为细胞质内棕黄色颗粒,分布于淡蓝色细胞核周围。IGF-1R阳性表达可见胞膜和胞质内棕黄色颗粒。IGF-1、IGF-1R和VEGF在侵袭性复发性无功能性垂体腺瘤组织中阳性表达率分别为87.5%(14/16)、93.8%(15/16)和100.0%(16/16);在侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织中阳性表达率分别为50.0%(12/24)、58.33%(14/24)和62.5%(15/24);在非侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织中阳性表达率分别为15.0%(3/20)、20.0%(4/20)和20.0%(4/20),侵袭性复发性无功能性垂体腺瘤组织与侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织比较差异具有统计学意义($P<0.05$),侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织与非侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织比较差异具有统计学意义($P<0.05$,图1)。

2.3 Western blot检测IGF-1、IGF-1R和VEGF蛋白的表达

IGF-1、IGF-1R和VEGF在侵袭性复发性无功能性垂体腺瘤组织中免疫印迹条带灰度值分别是(0.64±0.26)、(1.25±0.30)、(1.28±0.29);在侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织中分别是(0.56±0.13)、(0.96±0.22)、(0.98±0.18);在非侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织中分别是(0.22±0.08)、(0.65±0.16)、(0.60±0.19)。侵袭性复发性无功能性垂体腺瘤组织与侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织比较差异具有统计学意义($P<0.05$);侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织与非侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织比较差异具有统计学意义($P<0.05$,图2)。

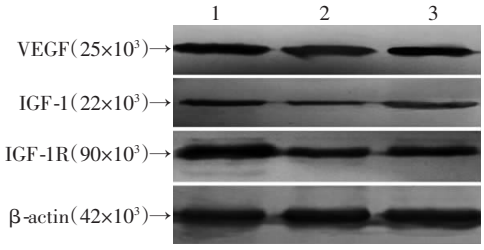
2.4 相关性分析结果

在侵袭性复发性、侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织中IGF-1和IGF-1R蛋白表达量呈正相关($r=0.85$,$r=0.80$,$P<0.05$),IGF-1R和VEGF蛋白表达量呈正相关($r=0.74$,$r=0.70$,$P<0.05$);在非侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织中IGF-1和IGF-1R蛋白表达量呈正相关($r=0.73$,$P<0.05$),IGF-1R和VEGF蛋白表达量无明显相关性($P>0.05$)。



A、D、G:分别为非侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织 IGF-1、IGF-1R 和 VEGF 阳性表达;B、E、H:分别为侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤组织 IGF-1、GF-1R 和 VEGF 阳性表达;C、F、I:分别为侵袭性复发性无功能性垂体腺瘤组织 IGF-1、IGF-1R 和 VEGF 阳性表达

图1 免疫组化检测 IGF-1、GF-1R 和 VEGF 在无功能性垂体腺瘤组织的表达 (SABC ×400)



1:侵袭性复发性无功能性垂体腺瘤;2:非侵袭性非复发无功能性垂体腺瘤;3:侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤

图2 Western blot 检测 IGF-1、IGF-1R 和 VEGF 蛋白在无功能性垂体腺瘤中的表达

3 讨论

IGF 系统于 1957 年由 Salmon 和 Daughaday 等首次发现,属一类广谱促生长因子,在胚胎发育、细胞增殖与分化和机体代谢等方面都发挥着重要作用。IGFs 的异常能促进肿瘤血管增生、侵袭转移和抗凋亡,影响肿瘤发生、发展进程。大量前期实验已证明 IGF-1/IGF-1R 促进胃癌、直肠癌、胰腺癌及非小细胞肺癌等肿瘤细胞的侵袭转移,且能通过抑制 IGF-1/IGF-1R 缓解肿瘤的恶性进展[2-5]。IGF-1/IGF-1R 通过多条细胞信号通路促进肿瘤侵袭转移。Dunn 等[6] 已证明

IGF-1/IGF-1R 能通过 AP-1、PI_3K 和 MAPK 信号通路上调尿激酶型纤溶酶原活化因子(u-PA)的表达水平,而 u-PA 通过促进细胞外基质(ECM)水解参与多种肿瘤的侵袭转移。其中垂体腺瘤的侵袭性就与 u-PA 和 PI_3K 表达上调明显相关[7]。IGF 系统也能调控金属蛋白酶(MMPs)的表达,从而参与肿瘤的侵袭转移进程。在垂体腺瘤中,MMP 在肿瘤的侵袭过程中同样也起到了重要作用[8]。另外,VEGF 在包括垂体腺瘤在内的多类肿瘤的侵袭复发中起到重要作用,而 IGF-1R 亦能通过调节 VEGF、肿瘤细胞内钙黏蛋白及纤黏蛋白的表达水平促进肿瘤生长转移。因此,我们推导 IGF-1/IGF-1R 通过下游分子的信号传导在垂体腺瘤的侵袭性生长中也发挥了重要作用。本研究选取了其下游信号分子 VEGF,分析了 VEGF 与肿瘤侵袭复发的相关性及与 IGF-1/IGF-1R 表达的相关性。而本研究结果也证明:IGF-1 和 IGF-1R 在侵袭性、非侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤中,无论是 mRNA 相对表达量还是蛋白表达量都存在显著差异,且实验结果具有统计学差异,即 IGF-1/IGF-1R 与无功能性垂体腺瘤的侵袭性行为存在明显相关性。VEGF 在侵袭性非复发性、非侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤中蛋白表达量也存在显著差异,且在侵袭性非复发性无功能性垂体腺瘤中与 IGF-1R 蛋白表达量呈正相关($r=0.70$, $P<0.05$)。即,过表达的 IGF-1/IGF-1R 可能通过 VEGF 信号通路促进无功能性垂体腺瘤的侵袭生长。IGF-1 是一类广谱促生长因子,与多种生长因子之间存在网络关系,相互影响表达水平。Simes 等[9]曾报道了生长激素(GH)能促进 IGF-1 合成和分泌;另外的研究亦证明 IGF-1/IGF-1R 能调节 GH 和 PRL 合成与分泌[10-11]。而垂体能分泌多种激素,垂体腺瘤各亚型也异常分泌激素,这些已知的未知的激素间的相互作用势必会影响 IGF 的表达水平,从而影响实验结果的分析。而本实验长期大量收集激素分泌无异常的无功能性垂体腺瘤标本,排除了激素间的相互影响,一定程度上控制了其他变量,分析侵袭性这一单因变量,就更能准确地反映 IGF-1/IGF-1R 与肿瘤侵袭性的关系。

IGF-1/IGF-1R 亦具有促进肿瘤细胞增生和抗凋亡作用,IGF-1/IGF-1R 引导的抗凋亡研究也已成当前热点。大量实验证明 IGF-1/IGF-1R 过表达与胃癌、胰腺导管腺癌、膀胱癌和非小细胞肺癌的肿瘤大小和复发及预后密切相关[12-15]。而本研究证明了 IGF-1/IGF-1R 及 VEGF 与无功能性垂体腺瘤的复发密切相关,即过表达的 IGF-1/IGF-1R 可能通过 VEGF 信号通路促进无功能性垂体腺瘤复发。IGF-1/IGF-1R 在多种肿瘤的发生及恶性进展中起着重要作用,近期研究证明能通过抑制 IGF-1R 表达降低肿瘤细胞增殖活性、侵袭力和复发性,从而缓解肿瘤恶性进展改善预后[16-18]。本研究证明了 IGF-1/IGF-1R 与无功能垂体腺瘤的侵袭性和复发性密切相关,以此为基础,我们将探索 IGF-1/IGF-1R 与生长激素腺瘤早期高侵袭性的关系,还将继续从分子水平深入研究 IGF-1/IGF-1R 在垂体腺瘤侵袭性、复发性行为恶性进展中的具体作用机制,以期为临床无功能性垂体腺瘤预后和术前术后及早的合理的干预治疗提供参考。

参考文献:

[1] Samani A A, Yakar S, LeRoith D, *et al*. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights[J]. Endocr Rev, 2007, 28(1): 20-47.

[2] Adachi Y, Li R, Yamamoto H, *et al*. Insulin-like growth factor-I receptor blockade reduces the invasiveness of gastrointestinal cancers *via* blocking production of matrilysin[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(8): 1305-1313.

[3] Shen K, Liang Q, Xu K, *et al*. MiR-139 inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer by targeting the type I insulin-like growth factor receptor[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 84(3): 320-330.

[4] Ma J, Sawai H, Matsuo Y, *et al*. IGF-1 mediates PTEN suppression and enhances cell invasion and proliferation via activation of the IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway in pancreatic cancer cells[J]. J Surg Res, 2010, 160(1): 90-101.

[5] Liu C H, Bao H G, Ge Y L, *et al*. Celecoxib inhibits insulin-like growth factor 1 induced growth and invasion in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2013, 5(6): 1943-1947.

[6] Dunn S E, Torres J V, Oh J S, *et al*. Up-regulation of urokinase-type plasminogen activator by insulin-like growth factor-I depends upon phosphatidylinositol-3 kinase and mitogen-activated protein kinase kinase[J]. Cancer Res, 2001, 61(4): 1367-1374.

[7] 唐茂源, 霍钢, 冯清林, 等. uPA 和 uPAR 在侵袭性垂体腺瘤中的表达及意义[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(9): 547-549.

[8] 于烽, 苏国军, 俞文华. 骨桥蛋白与基质金属蛋白酶-2 在垂体腺瘤中的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(9): 1559-1562.

[9] Simes J M, Wallace J C, Walton P E. The effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II and des(1-3)IGF-I, a potent IGF analogue, on growth hormone and IGF-binding protein secretion from cultured rat anterior pituitary cells[J]. J Endocrinol, 1991, 130(1): 93-99.

[10] Fruchtman S, McVey D C, Borski R J. Characterization of

pituitary IGF-I receptors: modulation of prolactin and growth hormone[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2002, 283(2): R468 - R476.

[11] Saitoh Y, Hikake T, Hayashi S, *et al*. Involvement of insulin-like growth factor-I for the regulation of prolactin synthesis by estrogen and postnatal proliferation of lactotrophs in the mouse anterior pituitary[J]. Cell Tissue Res, 2010, 340(1): 147 - 158.

[12] Furukawa M, Raffeld M, Mateo C, *et al*. Increased expression of insulin-like growth factor I and/or its receptor in gastrinomas is associated with low curability, increased growth, and development of metastases[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(9): 3233 - 3242.

[13] Valsecchi M E, McDonald M, Brody J R, *et al*. Epidermal growth factor receptor and insulinlike growth factor 1 receptor expression predict poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancer, 2012, 118(14): 3484 - 3493.

[14] 谢庆祥, 林吓聪, 张闽峰, 等. IGF-I 和 IGF-IR 在膀胱癌组织中表达的意义[J]. 癌症, 2004, 23(6): 707 - 709.

[15] Yamamoto T, Oshima T, Yoshihara K, *et al*. Clinical significance of immunohistochemical expression of insulin-like growth factor-1 receptor and matrix metalloproteinase-7 in resected non-small cell lung cancer[J]. Exp Ther Med, 2012, 3(5): 797 - 802.

[16] Spiliotaki M, Markomanolaki H, Mela M, *et al*. Targeting the insulin-like growth factor I receptor inhibits proliferation and VEGF production of non-small cell lung cancer cells and enhances paclitaxel-mediated anti-tumor effect[J]. Lung Cancer, 2011, 73(2): 158 - 165.

[17] Adachi Y, Ohashi H, Imsumran A, *et al*. The effect of IGF-I receptor blockade for human esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma[J]. Tumour Biol, 2014, 35(2): 973 - 985.

[18] Rubinfeld H, Kammer A, Cohen O, *et al*. IGF1 induces cell proliferation in human pituitary tumors-functional blockade of IGF1 receptor as a novel therapeutic approach in non-functioning tumors[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 390(1/2): 93 - 101.

(收稿:2014-09-29;修回:2014-11-21)

(编辑 王小寒)

(上接1366页)

自发再次破裂风险较高。而一期血肿清除加动脉瘤夹闭则可以避免这些风险。在我院未开展该技术前,所有 Hunt-Hess 分级为Ⅳ ~ Ⅴ级的患者大都放弃治疗,病死率、重残率极高。而开展此项技术后,高分级动脉瘤治疗效果明显提高,与文献报道一致[3-4]。

3.2 术前动脉瘤的检查

有研究表明,与 DSA 相比,<5 mm 的动脉瘤 CTA 的敏感性为91.5%;而对于 >5 mm 的动脉瘤,准确性可达到 DSA 的水平[5]。Westerlaan 等[6]的研究也获得了相似的结果。CTA 操作简单,不需过多地搬运患者,出血风险小、快捷。因此,我们认为,CTA 是伴颅内血肿动脉瘤的首选血管检查方法;如为阴性,再行下一步检查。

3.3 手术操作技巧

高颅压与动脉瘤破裂为手术的两大挑战。术前常规置腰大池引流,切开硬膜后先清除部分血肿颅压降低后打开腰大池引流管以进一步降低颅压,在清除血肿和释放脑脊液后一般都可以获得满意的颅内压。术中不采用控制性低血压来预防和控制动脉瘤破裂出血,以免加重脑缺血;适当清除动脉瘤周围血肿;如果颅压降低仍不满意者可切除颞极、额极。动脉瘤周围较韧的血肿暂不清除,先处理动脉瘤,分离动脉瘤按载瘤动脉近端-远端-动脉瘤颈的顺序,动脉瘤远近段血管暴露后再游离动脉瘤颈。尽可能在不阻断血管的情况下夹闭动脉瘤,夹闭动脉瘤后再彻底清除血肿,少许血肿不易清除不必强行清除。一旦在分离动脉瘤时破裂,立即压迫同侧颈内动脉,同时阻断动脉瘤远端血管,然后迅速游离动脉瘤颈,然后夹闭,取出阻断夹;过程中一定注意穿通支的保护。

参考文献:

[1] 姜睿璇, 张娟, 边立新. 2013 年欧洲卒中组织关于颅内动脉瘤及蛛网膜下腔出血的管理指南(第二部分)[J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(7): 605 - 612.

[2] Connolly E S Jr, Rabinstein A A, Carhuapoma J R, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血的治疗指南(ASA/AHA 2012 版)(下)[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(4): 217 - 224.

[3] 金涌, 沈宏, 傅伟明, 等. 颅内动脉瘤破裂伴脑内血肿的诊断和手术治疗[J]. 浙江医学, 2006, 28(5): 370 - 371.

[4] 吴波, 游潮, 蔡博文, 等. 颅内动脉瘤破裂伴脑内血肿形成的急诊手术治疗[J]. 中华外科杂志, 2004, 42(22): 1405 - 1406.

[5] 梁满球, 郑晓林, 陈妙玲, 等. CTA 诊断颅内动脉瘤的价值及与 DSA 对照分析[J]. 罕少疾病杂志, 2014, 21(4): 1 - 4.

[6] Westerlaan H E, van-Dijk J M, Jansen-van-der-Weide M C, *et al*. Intracranial eneuysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis--systematic review and meta-analysis[J]. Radiology, 2011, 258(1): 134 - 145.

(收稿:2015-03-09;修回:2015-04-22)

(编辑 王小寒)