DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.17.038

形成为佳。本观察中,经微量泵硬膜外腔持续注入的麻醉性镇痛药为芬太尼,可直接与背角的阿片受体结合而产生镇痛功效,同时无任何感觉和运动神经阻滞[2];以罗哌卡因为局麻药,其镇痛作用强,低质量分数时几乎只产生感觉神经阻滞[3]。剖宫产术后微量泵作为一种24 h持续硬膜外给药的方法,将低质量分数的镇痛药以一个较恒定的速率持续释放,可使血药质量分数始终维持在最低有效镇痛状态。本结果显示,其剖宫产术后镇痛效果确切,观察组产妇以微量泵术后镇痛过程中,其各时间点的疼痛视觉模拟评分(VAS评分)显著低于对照组产妇。

产后子宫收缩受激素、催产素、神经介质及子宫平滑肌收缩力的影响。剖宫产后镇痛可以阻断疼痛性刺激的传入和降低交感神经紧张度而使子宫平滑肌收缩加强,硬膜外持续镇痛时子宫体部运动神经未被阻滞也保证了正常的宫缩力[4]。本结果显示,运用微量泵术后硬膜外持续镇痛的产妇产后子宫收缩及阴道流血量与对照组比较,均不存在显著性差异,提示剖宫产后硬膜外持续镇痛不影响产后子宫收缩,不增加产后阴道流血量。

PCEA的麻醉镇痛药物的质量分数低,剂量小,其运动阻滞的程度较轻。本结果显示,观察组产妇无发生呼吸抑制、尿潴留或排尿延迟者,恶心呕吐的发生率也较低,提示了PCEA低质量分数药物的安全性。

综上所述,微量泵持续硬膜外镇痛用于剖宫产术后镇痛,药物质量分数低,用药量少,疼痛阻滞完善,镇痛效果可靠,副反应少,对产妇子宫复旧、产后出血量及排尿功能等无不良影响,可以作为剖宫产术后镇痛的良好选择。

关键词:镇痛泵;硬膜外麻醉;剖宫产术;镇痛
中图法分类号:R719.1 文献标识码:B

参考文献:

[1] 佘守章. 病人自控镇痛临床应用研究的进展(二)[J]. 广州医药, 1999, 30(2):10-12.
[2] 谭冠先. 硬膜外阻滞麻醉在分娩镇痛中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2000, 16(2):73-74.
[3] 赵砚丽. 骶管阻滞麻醉在分娩镇痛中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2000, 16(2):74-75.
[4] 王菊芳. 硬膜外阻滞麻醉在无痛分娩中的应用[J]. 实用妇产科杂志, 1997, 13(3):122-123.

(编辑 汪勤俭)

经验交流

文章编号:1000-5404(2004)17-1602-02

3例下丘脑错构瘤的诊断与治疗

Diagnosis and treatment of hypothalamic hamartoma in 3 cases

许民辉,沈光建,徐伦山,周 椿 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经外科,重庆 400042)

错构瘤(hamartomas)是指先天性残余组织或正常组织生长在异常部位,表现为局部组织细胞异常的聚集。在中枢神经系统,错构瘤几乎都发生于下丘脑,称为下丘脑错构瘤(hypothalamic hamartoma)。临床上极为罕见,国内外迄今报道约160例[1]。现报告3例下丘脑错构瘤,并结合文献讨论本病的诊断与治疗。

1 病例资料

例1:女性,33岁。有28年癫痫病史于2001年12月8日入院。患者5岁时发现不明原因痴笑,呈发作性,持续数秒,不伴意识障碍,家人未引起重视。8岁时痴笑发作逐渐减少,9岁时出现一过性失神发作,无目的的动作,答非所问,每次持续4~5 min,1~2个月发作1次,11岁时症状加重,发作频繁,表现为突然意识丧失,四肢抽搐,流涎,每月4~5次。11岁时月经来潮,经期基本正常。先后在数家医院行脑电图检查诊断为癫痫,服抗癫痫药物,埋线等治疗无效。近2年来出现双眼视力下降,月经不规则。查体:肥胖体型,反应迟钝。左眼视力0.7,右眼视力0.6,双视乳头边界清楚。MRI示鞍上池、视交叉及乳头体下方有一类圆形占位性病变,直径约1.5 cm,信号均匀,为等T1,长T2信号增强时无强化(图1)。诊断:下丘脑错构瘤。于2001年12月10日在局麻下行γ刀治疗,中心剂量为30 Gy,周边剂量为12 Gy。随访半年,癫痫发作次数减少。



图1 下丘脑错构瘤MR表现

例2:男性,9岁,因不自主发笑9年,性早熟4年,2001年

作者简介:许民辉(1960-),男,福建省泉州市人,教授,主要从事神经外科方面的研究,发表论文36篇。电话:(023)68757263
收稿日期:2003-01-15;修回日期:2003-09-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

11月20日入院。患儿在未满周岁起较同龄人爱发笑, 家人未予重视, 3岁左右常无缘无故发笑, 笑态与常人不同, 每次持续数秒到十几秒, 夜间常笑醒数次, 有时伴有肢体抽搐, 发育较同龄人快。5岁时阴茎发育, 常勃起, 长阴毛, 7岁时发育减缓, 在当地医院予抗癫痫药物治疗数年。经头颅MRI检查发现下丘脑错构瘤, 于2001年3月6日在外院行经翼点入路错构瘤部分切除术, 病理证实为下丘脑错构瘤。电镜示神经元内有促性腺激素。术后症状有所缓解。入院查体: 神志清楚, 常有痴笑。身高146 cm, 体质量45 kg, 阴毛浓密, 阴茎如成人大小, 神经系统检查无异常。复查头颅MRI示下丘脑有一类圆形病灶, 边界清楚, T1为等信号、T2为稍高信号, 增强扫描病灶无强化。入院后2 d行γ刀治疗, 中心剂量为32 Gy, 周边剂量为16 Gy, 随访8个月, 复查MRI错构瘤大小无明显变化, 但症状减轻, 痴笑明显减少。

例3: 男性, 15岁。因四肢抽搐伴意识障碍, 智能低下, 肥胖, 性早熟13年于2001年5月21日收入院。患儿2岁起出现发作性肢体抽搐, 伴意识丧失, 每次持续数分钟, 5岁时阴茎发育, 长阴毛, 体重增加, 身高较同龄人高, 智能低下, 学习成绩差。病程中无痴笑发作。近2~3年来感视力下降。查体: 神志清楚, 语言流利, 智能低下, 左眼视力0.3, 右眼视力0.5, 眼底正常, 右眼外层露白3 mm, 余无阳性体征。头颅MRI示中脑前方右侧有一占位性病变, T1为等信号, T2为高信号, 边界不清, 无增强效应, 诊断下丘脑错构瘤。于2001年5月28日在全麻下行翼点开颅, 经第2间隙错构瘤切除术, 术中见肿瘤质韧, 灰白色, 血供不丰富, 分块切除约1 cm×0.6 cm×0.8 cm。术后未出现高热, 尿崩应激性溃疡等并发症。出院时视力左眼0.7, 右眼0.5。随访1年2个月, 癫痫发作次数减少, 服抗癫痫药物基本能控制。

2　讨论

下丘脑错构瘤是一种非肿瘤性罕见的畸形性病变, 由增生和异位的灰质块构成, 大小不一。通常起源于灰结节和乳头体区, 有蒂或无蒂与之相连, 向后下方突入脚间池, 有时突入三脑室底, 在极罕见病例, 病变可位于视交叉前方或游离在脚间旁, 常伴有其他先天性畸形如小脑回和/或语言错乱、胼胝体缺损、多指、面部畸形和心脏缺陷等, 个别病例有遗传。

临床表现: 绝大多数下丘脑错构瘤病人表现为性早熟、痴笑性癫痫或其他类型癫痫及行为异常。痴笑性癫痫是一种以发笑为主要表现的部分性癫痫。属起源于下丘脑的间脑性癫痫, 持续数秒至十几秒突然停止, 常从婴幼儿开始, 随年龄增大发作渐频繁, 如本研究例2。文献[2]报道50例病理证实的下丘脑错构瘤中, 48%有痴笑性癫痫发作, 有报道40例中13例以痴笑性癫痫为首发症状[3]。性早熟是下丘脑错构瘤的另一主要临床表现, 婴幼儿女孩出现乳房发育, 月经来潮, 而男孩则阴茎发育, 出现阴毛, 易勃起, 如本组例2、例3。有报道错构瘤中74%有性早熟[2], 国内1组40例报道中83%有性早熟[3]。其原因可能与错构瘤的神经元内有促性腺激素释放激素(GnRH)分泌颗粒, 错构瘤通过轴突连接灰结节, 释放进入垂体的腺系统而刺激垂体的促性腺激素分泌有关。其他表现包括行为异常(如不安静、暴力等), 记忆障碍。即使大的错构瘤也很少累及视觉通路, 但本组例3视力减弱, 有些病人可无症状。为什么有些错构瘤病人表现为性早熟而无癫痫, 而有些病人则表现为癫痫而无性早熟? 这可能是错构瘤与下丘脑连接方式不同有关。Boyko等[4]将错构瘤部分分为有蒂和无蒂两型。无蒂者癫痫发生率高。但有人否认这种说法。Valdueza根据错构瘤部位、连接方式、下丘脑移位情况及大小分为两类四个亚型。Ⅰ型是指错构瘤较小, 有一蒂和灰结节(Ⅰa)或乳头体、(Ⅰb)连接, 通常表现为性早熟。Ⅱ型通常病变较大, 致下丘脑轻度移位者(Ⅱa)或明显移位(Ⅱb), 主要表现为痴笑性癫痫或其他类型癫痫[5]。Arita[6]将错构瘤分为下丘脑旁型和下丘脑内型。前者一般表现为性早熟, 而不伴癫痫或发育迟缓, 而后者通常表现为癫痫, 2/3病人发育迟缓, 一半病人也有性早熟。本组3例, 例1为下丘脑旁型, 例2、3为下丘脑内型。

影像学表现: CT扫描等发现占位性病变位于鞍背, 垂体柄后方, 脚间池, 中脑前池及鞍上池, 可伴有三脑室前部变形。与其他占位性病变不同的是, 增强扫描时无强化, 系错构瘤本身接近正常脑组织所致。MRI是诊断本病的首选检查方法, 典型的表现为四脑室的下方, 灰结节部位与正常脑组织等信号的肿块, 有蒂或无蒂, 边界清楚, 增强扫描时无强化, 在矢状位和冠状位可清楚的显示病变形态及其与周围结构的关系[5]。

组织学改变: 镜下观察错构瘤由包含多极颗粒细胞和小束状排列的有髓纤维, 细胞排列规则, 细胞密度低。免疫组化研究证实, 错构瘤起源于神经元, 并显示神经元特异性烯醇化酶, 突触(neurofiloament蛋白阳性), 神经元及突触内有内腓肽、催产素、CRH和GnRH等, 提示这些神经元有类似下丘脑神经元的内分泌功能。电镜也显示神经元内有大量的高密度分泌颗粒。

诊断: 根据病人的临床表现及影像学特征, 本病的诊断较容易, 但需与视交叉胶质瘤, 颅咽管瘤, 鞍上生殖细胞瘤等鉴别, 主要鉴别要点: 其临床及影像表现不同, 错构瘤增强扫描时无强化, 而其他肿瘤增强扫描时都有强化[5]。

治疗: 有人认为下丘脑错构瘤属于生长缓慢或体积不增大的胚胎组织发育不良, 可在CT、MRI的密切观察下采取药物治疗, 而不必手术治疗。但目前抗癫痫药物对痴笑性癫痫及其他类型癫痫无肯定的疗效。对于性早熟者可以注射GnRH类似药物, 控制性早熟疗效肯定, 但需一直用药至青春期, 费用昂贵, 绝大多数家庭难以承受。因此, 对本病的治疗多数主张采取手术治疗。关于手术入路, Rosenfeld总结文献报道的有痴笑性癫痫的46例下丘脑错构瘤所采用的手术入路有额下, 颞下, 侧裂终板中线入路, 额下入路内窥镜活检, 或半球间经终板, 硬膜外颞下经颧弓入路[7]。该作者报道9例下丘脑错构瘤, 采用经胼胝体入路肿瘤均达到全切或近全切除, 癫痫治疗效果满意, 认为采用该入路可安全的切除或近全切除病变。有1组27例手术病人, 26例采用翼点入路在第2、3间隙中切除病变, 全切率为52%, 作者认为对单纯性早熟, 直径> 12 mm的下丘脑旁型错构瘤, 首选治疗方法为手术切除, 而直径> 20 mm或为下丘脑内型者手术应慎重, 因为手术风险大, 全切困难[3]。关于γ刀治疗下丘脑错构瘤病人的报道少, Arita等报道2例γ刀治疗下丘脑错构瘤, 中心剂量为36 Gy, 周边剂量为18 Gy, 其中1例3个月后病人未再有任何形式的癫痫发作, 1年后复查MRI错构瘤消失。1例术后1个月大发作消失, 4个月后痴笑性癫痫明显减少, 故认

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

为难以手术的下丘脑错构瘤合并难治性癫痫者可采用γ刀治疗[6,8]。本组2例行γ刀治疗随访癫痫症状也有改善。

关键词：痴笑性癫痫；性早熟；下丘脑错构瘤
中图法分类号：R730.261 文献标识码：B

参考文献：

[1] 周良辅. 现代神经外科学[M]. 上海：上海复旦大学出版社，上海医科大学出版社，2001. 488－489.
[2] Zunigz O F, Tanner S M, Wild W O, *et al*. Hamartoma of CNS associated with precocious puberty[J]. Am J Dis Child, 1983, 137(2): 127－133.
[3] 罗世祺，李春德，马振宇，等. 下丘脑错构瘤40例临床分析[J]. 中华神经外科杂志，2002，18(1)：37－40.
[4] Boyko O B, Curnes J T, Oakes W J, *et al*. Hamartomas of the tuber cinereum: CT, MR, and pathologic findings[J]. Am J Neuroradiol, 1991, 12(2): 310－314.
[5] Valdueza J M, Cristante L, Dammann O, *et al*. Hypothalamic hamartomas: With special referance to gelastic epilepsy and surgery[J]. Neurosurgery, 1994, 34(6): 949－958.
[6] Arita K, Ikawa F, Kurisu K, *et al*. The relationship between magnetic imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma[J]. J Nearosurg, 1999, 91(2): 212－220.
[7] Rosenfeld J V, Harvey A S, Wrennall J, *et al*. Transcallosal resection of hypothalamic hamartoma, with contral of seizures, in children with gelastic epiepsy[J]. Neurosurgery, 2001, 48(1): 108－118.
[8] Eder H G, Leber K A, Eustacchio S, *et al*. The role of gamma knife radiosurgery in children[J]. Childs Nerv Syst, 2001, 17(6): 341－347.

（编辑 薛国文）

（上接1600页）

1.2 实验方法

1.2.1 基因重组与鉴定 采用亚克隆技术进行基因重组，然后以限制性内切酶酶切分析区分正、反义重组质粒，鉴定重组是否成功。

1.2.2 重组质粒的转染 重组质粒的转染采用脂质体法，实验步骤与我们以往报道的IGF基因转染相似[3]。转染后用含G418的选择性培养基进行筛选和扩增。

1.2.3 转染基因的整合鉴定 采用PCR扩增载体中neo标志基因的方法。上游引物为5′-CAA GAT GGA ATT GCA CGC AGG-3′，下游引物为5′-CCC GCT CAG AAA GAA CTC GTC-3′，扩增片段长度为790 bp。扩增反应在GeneAmp® PCR system 2700型(Applied Biosystems)上完成。

1.2.4 转染基因的表达鉴定 采用Western blot方法。二抗为辣根过氧化物酶标记，采用化学发光法显色，在暗室中用X线胶片曝光记录结果。免疫细胞化学染色采用S-P法。

2 结果

根据对目的片段和载体序列的分析，对重组后获得的重组子先用*Sal*Ⅰ酶切，分别得到2.25、6.22 kb两个片段及0.75、7.72 kb两个片段，前者与预期的正义重组质粒的结构一致，后者与预期的反义重组质粒的结构一致。为证实目的片段已插入载体中，再用*Xba*Ⅰ酶切上述两个重组子，又重新获得连接前的3 kb及5.47 kb两个片段，证明已成功构建KAI1正、反义真核表达质粒。

采用脂质体DOTAP转染系统将KAI1正、反义重组质粒转染肝癌MHCC97-H细胞，经G418筛选出稳定的阳性细胞克隆后，转染有KAI1正义基因的细胞重新命名为MHCC97-H-S，转染有KAI1反义基因的细胞命名为MHCC97-H-AS，而转染有pCI-neo空载体的细胞则命名为MHCC97-H-pCI。

PCR结果显示，从MHCC97-H-S、MHCC97-H-AS及MHCC97-H-pCI转染细胞基因组中均可扩增出了790 bp大小的特异性片段，而对照组MHCC97-H亲本细胞基因组中则不能扩增出此特异性片段，证明重组基因已整合入细胞的基因组中。

Western blot和免疫细胞化学染色结果均显示，与亲本细胞MHCC97-H相比，MHCC97-H-S细胞KAI1蛋白表达明显增强，MHCC97-H-AS细胞KAI1蛋白表达明显减弱，而MHCC97-H-pCI细胞则无明显变化。

3 讨论

KAI1基因是Dong等[1]首先于1995年在前列腺癌细胞中克隆出的肿瘤转移抑制基因。研究表明，KAI1在人类多种恶性肿瘤中均有表达的异常[4]。其分子结构中有4个疏水区和1个含有3个潜在N-糖基化位点的细胞外亲水区，因而属跨膜4超家族成员[4]。由此推测其抑制肿瘤转移的作用可能与细胞-细胞间或细胞-细胞间基质的相互作用，介导细胞间及细胞与间质之间的粘附机制有关。

我们通过亚克隆技术，成功构建了KAI1基因的正、反义真核表达质粒，并用DOTAP脂质体法将其分别转染入具有高转移潜能的肝癌MHCC97-H细胞系中。PCR结果表明KAI1正、反义基因已分别成功整合入肝癌细胞的基因组中。Western blot和免疫细胞化学结果均显示，转入的KAI1基因可在肝癌靶细胞内出现预期表达，且载体pCI-neo本身对肝癌细胞KAI1蛋白的表达无明显影响。这些特异性基因转染细胞株的建立和选择性传代培养的成功，为进一步深入研究KAI1基因对肝癌细胞侵袭、转移的影响及其分子机制奠定了良好基础。

关键词：肝细胞癌；KAI1基因；肿瘤转移抑制基因
中图法分类号：R394-33 文献标识码：B

参考文献：

[1] Dong J T, Lamb P W, Schaeffer R, *et al*. KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11p11.2[J]. Science, 1995, 268(5212): 884－886.
[2] Li Y, Tang Z Y, Ye S L, *et al*. Establishment of cell clones with different metastatic potential from the metastatic hepatocellular carcinoma cell line MHCC97[J]. World J Gastroenterol, 2000, 7(5): 630－636.
[3] Yang J M, Chen W S, Liu Z P, *et al*. Effects of insulin-like growth factors-IR and -IIR antisense gene transfection on the biological behaviors of SMMC-7721 human hepatoma cells[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18(3): 296－301.
[4] Hashida H, Takabayashi A, Tokuhara T, *et al*. Clinical significance of transmembrane 4 superfamily in colon cancer[J]. Br J Cancer, 2003, 89(1): 158－167.

（编辑 栾 嘉）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net