DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.10.033

[8] Jacoby D B. Virus-induced asthma attacks[J]. JAMA, 2002, 287(6): 755-761.
[9] Cohen L, Castro M. The role of viral respiratory infections in the pathogenesis and exacerbation of asthma[J]. Semin Respir Infect, 2003, 18(1): 3-8.
[10] Saban R, Dick E C, Fishleder R I, *et al*. Enhancement by parainfluenza 3 infection of contractile responses to substance P and capsaicin in airway smooth muscle from the guinea pig[J]. Am Rev Respir Dis, 1987, 136(3): 586-591.
[11] Shaheen S O, Aaby P, Hall A J, *et al*. Measles and atopy in Guinea-Bissau[J]. Lancet, 1996, 347(9018): 1792-1796.
[12] Strachan D P. Hay fever, hygiene, and household size[J]. BMJ, 1989, 299(6710): 1259-1260.
[13] Weinberger M. Treatment strategies for viral respiratory infection-induced asthma[J]. J Pediatr, 2003, 142(2 Suppl): S34-39.
[14] Gern J E. Mechanisms of virus-induced asthma[J]. J Pediatr, 2003, 142(2 Suppl): S9-13.

(编辑 王 红)

综述

文章编号:1000-5404(2004)10-0928-03

颅内动脉瘤的血管内治疗进展

Advances in the endovascular treatment of intracranial aneurysm

周 政 综述,杨 辉,张可成 审校 (第三军医大学新桥医院神经外科,重庆 400037)

颅内动脉瘤(aneurysm)是颅内动脉壁上的异常膨出,它的形成是由于多种因素造成的颅内动脉壁结构的改变以及血流动力的作用。早在17世纪,即有人在尸体解剖中发现了颅内动脉瘤,并认识到它是引起蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)的重要原因之一。临床上50%~70%的颅内出血是由于颅内动脉瘤破裂所引起,颅内动脉瘤破裂出血的高发年龄段为40~70岁。颅内动脉瘤的发病原因是多因素的,常见的因素包括血管本身的病变,如动脉粥样硬化、外伤、感染、滥用药物以及肿瘤的侵袭。有些疾病可能使颅内动脉瘤的发生率增高,如高血压、主动脉狭窄、成人多囊肾、肌纤维发育不良,结缔组织病以及烟雾病等[1]。

1 颅内动脉瘤血管内治疗的历史

颅内动脉瘤的治疗一直是脑血管外科重点攻关的内容之一。早在1937年Dandy首次成功地使用银夹夹闭动脉瘤瘤颈,开创了延续至今的治疗动脉瘤的标准方法;1964年Kunze将显微镜应用到手术中,至今采用显微手术直接处理动脉瘤仍然是治疗颅内动脉瘤的"金标准"。经过70余年来的经验积累和设备、技术改进,显微手术处理动脉瘤已发展到相当成熟的水平。最初血管内栓塞治疗颅内动脉瘤仅是针对传统手术方法难以处理的或危险性高的病例,在行颅内动脉瘤瘤囊栓塞治疗以前,动脉瘤的血管内治疗主要是进行球囊载瘤动脉闭塞。载瘤动脉闭塞曾经治疗了大量的病人,也取得了较好的治疗效果,即使在目前,载瘤动脉闭塞仍不失为一种有效的治疗颅内动脉瘤的手段[2]。自从1973年苏联学者Serbinenko首先采用可脱性乳胶球囊栓塞治疗动脉瘤瘤腔以来,开创了血管内栓塞治疗颅内动脉瘤的新纪元。随着介入神经放射学技术的提高和栓塞材料的改善,拓宽了血管内栓塞治疗颅内动脉瘤的适应证。在上个世纪80年代末微弹簧圈栓塞动脉瘤便应运而生,最初仅能采用游离的铂金或钨丝微弹簧圈闭塞动脉瘤,由于游离的微弹簧圈的可控性太差,一旦微弹簧圈送出微导管以后,即使发现位置不合适或误入载瘤动脉,也无法撤回,易造成载瘤动脉闭塞及动脉瘤完全闭塞率较低。故近10年来广泛应用的两种微弹簧圈是机械解脱钨丝微弹簧圈(mechanical detachable spiral coil, MDS,法国Balt公司)和电解铂金微弹簧圈(guglielmi detachable coil, GDC,美国Boston公司)。尤其是近10年来GDC的广泛应用,加速了颅内动脉瘤栓塞治疗走向成熟的步伐,成为目前栓塞治疗颅内动脉瘤的首选材料[3,4]。GDC栓塞治疗动脉瘤的微侵袭性、低死亡率和低致残率已被广泛认可,尤其是对破裂动脉瘤的早期治疗更显示出明显的优越性。其他还有更易诱发血栓形成的胶原覆盖的弹簧圈、带涤纶丝的弹簧圈和更易解脱的激光解脱式弹簧圈,但因其应用并不广泛,有的只是停留在动物实验水平,GDC仍然是目前最常用的颅内动脉瘤的栓塞材料[5,6]。

2 颅内动脉瘤的血管内治疗的策略

颅内动脉瘤血管内治疗技术,根据动脉瘤的大小、部位、形态以及侧支循环等情况,可以分为两大类,分别是载瘤动脉闭塞技术和动脉瘤囊内栓塞技术两大部分。

2.1 载瘤动脉闭塞技术

载瘤动脉闭塞术目前仍然是某些特殊部位和形态的颅内动脉瘤的重要治疗方法之一,特别是对位于颈内动脉岩段或海绵窦段巨大动脉瘤以及后循环的梭形或宽颈动脉瘤。如闭塞完全,半年后颅内动脉瘤可逐渐皱缩吸收,显著减少压迫症状。如果闭塞试验显示侧支循环代偿不足,则可先行颅内外动脉吻合术。用于闭塞颈内动脉、椎动脉的球囊,多是由硅胶或乳胶制成。用球囊闭塞载瘤动脉的技术相对简单和容易操作,材料价格便宜。近年来也有人应用金属弹簧圈闭塞载瘤动脉,弹簧

作者简介:周 政(1964-),男,湖南省新化县人,博士,副主任医师,副教授,主要从事血管内介入治疗及脑血管外科方面的研究,发表论文20余篇。电话:(023)68755610

收稿日期:2003-11-30;修回日期:2004-03-15

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

圈闭塞载瘤动脉的好处是牢固、可靠, 并且可以运送到远端迂曲的血管内进行动脉瘤的孤立术。由于载瘤动脉闭塞有时会引起比较严重的、永久性的神经功能障碍。Fox 等[7]报道了 68 例可脱球囊载瘤动脉闭塞的病例, 出现迟发性脑缺血占 13.2%。虽然目前尚无一种完全可靠的检查来评价载瘤动脉闭塞是否安全, 但不论是球囊还是弹簧圈, 在进行永久性闭塞之前, 多数学者仍然倾向于进行球囊闭塞试验。球囊闭塞试验耐受的评价标准包括: ①球囊闭塞 30 min, 患者无临床症状; ②脑灌注时间和静脉期出现的时间与对侧相比不超过 1.5 s。③降低血压以后, 无临床症状和脑灌注的变化[8,9]。

2.2　动脉瘤囊内栓塞技术

纵观颅内动脉瘤血管内栓塞的治疗发展过程, 可供选择的栓塞材料包括有可脱球囊、游离钨丝或铂金微弹簧圈、醋酸纤维素聚合物和可脱式微弹簧圈, 后者包括机械可脱式钨丝微弹簧圈(MDS)和电解可脱式铂金微弹簧圈(GDC), 相对于 GDC 而言, MDS 硬度较大, 不易将动脉瘤腔致密填塞, 且由于 MDS 中的钨丝有弱毒性, 并且可在体内吸收导致动脉瘤复发, 目前在国内外已被淘汰。目前动脉瘤腔内栓塞术占主导地位的材料主要是 GDC 系统, 本系统是由 Guglielmi 及其同事于 1991 年研制并使用的[3], 这个系统是将正电极的铂金弹簧圈置入动脉瘤腔内使其形成血栓, 同时通过电解作用将其解脱, 在电解的过程中带正电荷的微弹簧圈吸引带负电荷的细胞蛋白, 使动脉瘤腔内形成一个血栓弹簧圈凝块, 从而达到闭塞动脉瘤的目的。最终完全与载瘤动脉的血流隔绝。Vinuela 等[10]报道了 403 例动脉瘤用 GDC 治疗的结果, 小型细颈动脉瘤、大型动脉瘤和巨大动脉瘤的完全栓塞率分别为 70.8%、35% 和 50%, 尽管其治疗的均为一般情况较为复杂的病例, 但与 GDC 治疗相关的残死率只有 8.9%, 死亡率仅为 1.74%, 而动脉瘤破裂早期外科手术的残死率却高达 20% 左右。目前 GDC 系统栓塞治疗动脉瘤的完全栓塞率可达到 80% 左右, 尤其对细颈动脉瘤的治疗优点更为明显, 其栓塞技术相关的致死率和致残率均在 2% 左右, 再出血率在 0.5% 以下, 其优点是微侵袭性以及对瘤周的结构无损伤, 特别适用于高龄患者、病情危重不能耐受手术或者部位难以达到和手术风险高的患者[11]。

常用的 GDC 栓塞动脉瘤的技术包括: ①篮筐技术(basket technique): 此法适用于大多数囊性动脉瘤的栓塞, 尤其是在形态较规则的动脉瘤栓塞过程中能获得较好的效果。GDC 的直径多采用接近动脉瘤的最大径, 并尽可能长, 使其在动脉瘤腔内缠绕而达到致密填塞。②球囊再塑形技术(remodeling technique): 主要是用来克服在宽颈动脉瘤 GDC 血管内治疗的困难与限制, 宽颈动脉瘤血管内栓塞时, GDC 有可能突入或移位进入载瘤动脉, 采用球囊保护技术, 有利于在宽颈动脉瘤获得 GDC 致密填塞的可能, 同时又保留了载瘤动脉, 不足之处是会增加脑缺血的危险及血栓形成[12,13]。

3　颅内动脉瘤血管内治疗的展望

无论是显微外科手术抑或血管内栓塞治疗颅内动脉瘤都面临着一个共同的难题, 即夹闭不全或栓塞不全, 留有瘤颈或瘤囊残余(aneurysm rest), 此种情况多发生于宽颈动脉瘤、大型或复杂动脉瘤, 残余的部分仍然被血流冲击, 有出血和继续增大的可能。一般来说巨大动脉瘤不是微弹簧圈栓塞的适应证, 因为它不能解除占位效应并且有高复发率。这种巨大动脉瘤往往是球囊闭塞载瘤动脉或外科手术的适应证。对于血管内栓塞治疗某些宽颈、巨大和复杂的动脉瘤来说, 更存在弹簧圈易从宽颈动脉瘤中脱出、不能解除占位效应、瘤囊上的重要动脉被堵塞以及瘤囊闭塞不全率较高等缺点。因此虽然血管内治疗动脉瘤经过近 30 年的不断发展和完善, 以至于越来越多的医生和患者愿意采纳此种技术, 但由于动脉瘤大小、类型以及部位的不同, 在进行血管内治疗前, 掌握严格的适应证并进行适当的术前评估显得尤其重要。血管内栓塞治疗颅内动脉瘤主要要考虑的因素是动脉瘤的大小和动脉瘤囊与颈的比例, 相对来说对动脉瘤的位置要求不高, 这也正是血管内治疗优于手术治疗之所在。当动脉瘤颈/瘤体之比≤1/3 时, 可望行血管内栓塞治疗, 当动脉瘤颈/瘤体之比≥2/3 时, 则不适合于栓塞治疗, 而可以采取闭塞载瘤动脉或外科手术夹闭瘤颈。无论采用的是血管内治疗术抑或是显微外科手术, 都应该考虑到医生的经验与技巧、病人的医疗条件、疾病的自然发展史, 更进一步包括权衡每一种方法的利弊以及治疗的可行性[1]。

虽然血管内栓塞治疗颅内动脉瘤有很多的优越性, 但其不可避免地仍然存在很大的局限性和并发症, 有鉴于此国内外许多学者在栓塞材料及设备的改进方面做了大量的工作[14]。在栓塞的材料方面包括有: ①三维微簧圈(3D-coil)在宽颈动脉瘤中的应用[13]; ②三向翼展瘤颈闭塞装置(trispan neck occlusion device)的设计等; ③液体栓塞剂 Onyex 的临床应用[15,16]。在栓塞技术方面针对宽颈动脉瘤不仅可以采用球囊塑形技术(remodeling technique), 目前血管内支架辅助技术(stent-assisted technique)也越来越多地应用于颈动脉近端、椎动脉远端以及基底动脉主干的动脉瘤上的治疗, 尤其适合于宽颈和梭形动脉瘤的栓塞治疗[17]。在设备的更新上三维数字减影血管造影(3-dimensional digital substraction angioscopy, 3DDSA)则是刚刚兴起的一种新技术, 在中枢神经系统的介入治疗中具有独特的优越性, 3DDSA 对于判断瘤颈及其与载瘤动脉的关系、诊断小动脉瘤以及辨别动脉瘤体上是否存在动脉穿支等, 具有明显的优越性。近年来发展的实时血管内成像技术, 如超声成像和血管内血管镜(endovascular angioscopy)可以实时地观察动脉瘤夹闭或栓塞的情况, 及时纠正瘤夹或补充栓塞, 有助于减少夹闭不全或栓塞不全的问题[18]。

关键词: 颅内动脉瘤; 血管内治疗
中图法分类号: R732.210.5; R739.41　　文献标识码: A

参考文献:

[1] 刘承基. 脑血管病外科学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2000. 2—4.
[2] Heros R C, Morcos J J. Cerebrovascular surgery: past, present, and future [J]. Neurosurgery, 2000, 47(5): 1007—1033.
[3] Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, *et al*. Electrothrombosis of saccular aneurysms *via* endovascular approach. Part I: Electrochemical basis, technique, and experimental results[J]. J Neurosurg, 1991, 75(1): 1—7.
[4] Tournade A, Courtheoux P, Sengel C, *et al*. Saccular intracranial aneurysms: endovascular treatment with mechanical detachable spiral coils [J]. Radiology, 1997, 202(2): 481—486.

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

[5] 朱 刚, 吴 南, 冯 华, 等. GDC 血管内栓塞治疗颅内动脉瘤[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(4): 344-346.
[6] 周 椿, 邹咏文, 杨东虹, 等. 血管内栓塞和显微手术联合治疗颅内多发动脉瘤 1 例[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(7): 652.
[7] Fox A J, Vinuela F, Pelz D M, *et al*. Use of detachable balloons for proximal artery occlusion in the treatment of unclippable cerebral aneurysms[J]. J Neurosurg, 1987, 66(1): 40-46.
[8] 马廉亭. 脑血管疾病血管内治疗学及图谱[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2002. 123-124.
[9] Russel E J, Goldberg K, Oskin J, *et al*. Ocular ischemic syndrome during carotid balloon occlusion testing[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1994, 15(7): 258-262.
[10] Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients[J]. J Neruosurg, 1997, 86(3): 475-482.
[11] 周 政, 刘 俊, 杨 辉, 等. 74 例颅内动脉瘤的显微手术和介入治疗效果分析[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(20): 1812-1814.
[12] Moret J, Cognard C, Weill A, *et al*. Reconstruction techni in the treatment of wide neck intracranial aneurysms. Long-term angiographic and clinical results. Apropos of 56 cases[J]. J Neuroradiol, 1997, 24(1): 30-44.
[13] Malek A M, Higashida R T, Phatouros C C, *et al*. Treatment of an intracranial aneurysm using a new three-dimensional-shape Guglielmi detachable coil: technical case report[J]. Neurosurgery, 1999, 44(5): 1142-1144.
[14] Hopkins L N, Lanzino G, Guterman L R. Treating complex nervous system vascular disorders through a "needle-stick": origins, evolution, and future of neuroendovascular therapy[J]. Neurosurgery, 2001, 48(3): 463-475.
[15] Horowitz M, Levy E I. Endovascular management of wide-necked aneurysms[J]. Neurosurg, 2001, 23(5): 7-11.
[16] Szikora I, Guterman L R, Standard S C, *et al*. Endovascular treatment of experimental aneurysms with liquid polymers: the protective potential of stents[J]. Neurosurgery, 1996, 38(2): 339-347.
[17] Phatouros C C, Sasaki T Y, Higashida R T, *et al*. Stent-supported coil embolization: the treatment of fusiform and wide-neck aneurysms and pseudo-aneurysms[J]. Neurosurgery, 2000, 47(3): 107-113.
[18] Mase M, Banno T, Yamada K, *et al*. Endovascular stent placement for multiple aneurysms of the extracranial internal carotid artery: Technical case report[J]. Neurosurgery, 1997, 37(6): 832-835.

(编辑 薛国文)

综述

文章编号: 1000-5404(2004)10-0930-02

FHIT 基因、吸烟与肺癌

FHIT gene, smoking and lung cancer

孔令文 综述, 吴庆琛 审校 (重庆医科大学附属第一医院胸心外科, 重庆 400016)

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 每年死于肺癌的患者超过 100 万[1]。病因学研究显示, 与肺癌发生有关的因素主要包括吸烟、职业因素、环境因素、病毒感染、遗传背景以及肺癌的基因易感性等, 其中约 90%的肺癌与吸烟相关[2]。目前大量文献报道脆性组氨酸三联体(fragile histidine triad, FHIT)基因异常与吸烟、肺癌关系密切。现就 FHIT 基因、吸烟与肺癌的研究进展做一综述。

1 FHIT 基因的结构与功能

FHIT 基因是 Ohta 等于 1996 年用定位克隆技术及外显子捕获法在 3p14.2 上找到的一种新的抑癌基因。FHIT 基因在染色体上占据约 2 Mb 的位置, 包括 t(3;8)断裂点、FRA3B 及 HPV16 整合位点。FHIT 基因共有 10 个外显子, 其中第 5~9 外显子(约 1.1 kb)编码 146 个氨基酸组成 16.8× 10^3 的蛋白质。FHIT 蛋白质具有 Ap3A 水解酶(diadenosine 5′, 5′ P1, P3-triphosphate hydrolase)活性。其功能的丧失将导致 Ap3A 水平升高, 从而抑制蛋白激酶的活性, 增强生长信号传导途径, 阻断抑制途径或凋亡通道导致肿瘤的发生。另外, FHIT 蛋白质脱帽功能的丧失也可能引起肿瘤的发生。

2 FHIT 基因、吸烟与肺癌

2.1 FHIT 基因与吸烟

肺癌发生是一个多因素、多步骤的过程。其分子生物学异常主要包括: 染色体畸变; myc、cyclin D1 和 bcl-2 基因表达上调; Rb、FHIT 基因缺失; p53、Ras 基因突变; p16 基因异常甲基化等。除 p53、Ras、p16 等基因与吸烟相关外, FHIT 基因异常与吸烟亦有密切的关系[3]。Sozzi 等对 474 例肺癌患者的研究结果显示吸烟者肿瘤 FHIT 基因表达阴性为 75%(336/451), 而不吸烟者为 39%(9/23)($P<0.05$), 认为 FHIT 基因表达缺失或减少与吸烟相关。Tomizawa 等的研究结果也显示肺癌患者中吸烟者肿瘤 FHIT 基因表达缺失率高于不吸烟者($P=0.013$)。Tseng 等检测了大量长期吸烟者支气管上皮活检标本 FHIT 基因表达情况。结果显示 23%(86/372)支气管上皮活检标本 FHIT 基因表达缺失, 其中包括 20%(63/323)无化生的支气管上皮和 47%

作者简介: 孔令文(1973-), 男, 重庆市人, 硕士研究生, 医师, 主要从事烟草致癌物与肺癌方面的研究。电话: (023)66196526, E-mail: lingwen@cqcnc.com
通信作者: 吴庆琛, 电话: (023)89011132, E-mail: wuqingchen@msn.com
收稿日期: 2004-03-03; 修回日期: 2004-04-01

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