

总之,通过对该病的基因突变特点作进一步的研究,将使基因诊断变得越来越成熟;通过产前诊断可以防止遗传病患儿的出生;通过基因诊断能为该病的手术治疗提供诊断理论依据,例如对于大多数的特发性 NS 用类固醇治疗有反应并且有良好的效果,但是,有 20% 的患者为类固醇抵抗性,发展成 ESRD,这类特发性类固醇抵抗性遗传性 NS 患者就不能进行药物治疗,却可以通过肾脏移植手术来使患者康复^[3],遗传病致病基因的克隆也为最终进行该病的基因治疗打下基础。

参考文献:

[1] Fuchshuber A, Jean G, Gribouval, et al. Hum Molec

- Genet, 1995;4(11):2155 - 2158.
[2] Kestila M, Mannikko M, Holmberg C, et al. Am J Hum Genet, 1994;54(5):757 - 764.
[3] Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. Nature Genet, 2000;24(4):349 - 354.
[4] Mathis BJ, Kim SH, Calabrese K, et al. Kidney Int, 1998; 53(2):282 - 286.
[5] Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, et al. Genomics, 1999;58 (2):113 - 120.
[6] Jeanpierre C, Denamur E, Henry I, et al. Am J Hum Genet, 1998;62(4):824 - 833.
[7] Olsen A, Georgescu A, Johnson S, et al. Genomics, 1996; 34(2):223 - 225.
[8] Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. Mol Cell, 1998;1(4):575 - 582.
[9] Lenkkeri U, Mannikko M, McCready P, et al. Am J Hum Genet, 1999;64(1):51 - 61.
[10] Kapln JM, Kim SH, North KN, et al. Nature Genet, 2000;24(3):251 - 256.

(本文编辑:程晓秋)

儿童霍奇金病研究进展

姚慧臣综述 王宁遂,徐酉华审校

(重庆医科大学儿童医院血液科,重庆 400014)

摘要:霍奇金病是小儿常见的恶性肿瘤,常规的治疗方法包括化疗和放疗。近年来,由于治疗方法的改进,疗效有了显著提高。本文就其发病机制、临床分期方法、预后相关指标、治疗进展及继发性肿瘤等后遗损害作一综述。

关键词:霍奇金病;淋巴瘤;肿瘤

中图分类号:R733.1;R733.4

文献标识码:A

文章编号:1001-3512(2000)06-0295-04

淋巴瘤是原发于淋巴结或其他淋巴组织的恶性肿瘤,根据肿瘤的主要成分和组织结构可分为两大类,即霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤。两者的临床表现、治疗和预后明显不同。儿童霍奇金病预后较好。病变部位的淋巴组织内找到司-瑞(R-S)细胞是诊断本病的依据。本文就儿童霍奇金病近年的研究进展作一综述。

1 发生率和病因学

儿童霍奇金病的进展与成人相似,在 10 岁以下的儿童预后较好,可能是由于 10 岁以下的儿童多表现为淋巴细胞优势的組織类型^[1],在美国 15 岁以下儿童该病发生率位于脑、肾、交感

神经及软组织肿瘤之后,为第五种最常见的恶性肿瘤^[2]。美国、欧洲儿童该病发生率小于 20 ~ 34 岁的人群,亚洲和拉丁美洲,儿童发生率略高于欧美,但仍低于 20 ~ 34 岁的人群。越来越多的证据表明 EB 病毒在本病发生中的作用,在霍奇金病人 R-S 细胞中可以发现该病毒,尤其病理类型为混合细胞型的患儿,其它亚型(如结节硬化型)不常见到该病毒^[3]。

2 细胞与分子遗传学异常

同卵双胞胎霍奇金病的发生率为正常人群的 99 倍^[4],比异卵双胞胎高。在本病的肿瘤组织中也可见到染色体的异常,细胞遗传学技术发现非二倍体,通常是 3 倍体至 4 倍体,伴有几个完整的

收稿日期:2000-07-17,修回日期:2000-09-11

缺失或获得及 4q 区带的缺失^[9],应用聚合酶链式反应技术,发现近 1/3 的病人有 t(14, 18) 易位^[9]。与 Bcl-2 基因作用一致, Bcl-2 基因易位时,细胞凋亡受抑制,易发生淋巴瘤,细胞凋亡受抑与组织类型没有关系,既使在没有 t(14, 18) 易位时,也能发现 R-S 细胞中 Bcl-2 蛋白的存在。

3 分期

3.1 传统的分期

根据诊断时疾病受累的范围分为四期:I 期指一个淋巴结区的病变;II 期示横膈同侧的两个或更多淋巴结区受累,通常是颈部和纵隔淋巴结;III 期示横膈两侧的病变,包括脾及主动脉旁的淋巴结;IV 期指淋巴组织以外的病变,包括肝、肺、骨髓和骨骼。预后与分期有关,根据有无全身症状分为两组:B 组指不明原因发热、夜间盗汗,不明原因体重下降,预后较差。A 组没有上述症状。

3.2 影像学分期

对什么是最好的影像方法,以及影像学分期与分期性剖腹探查是否较好相关仍然有争议。包括剖腹探查术、脾切除、肝或主动脉旁淋巴结活检及骨穿、活检。在刚诊断霍奇金病时,一般要求作几种影像学检查,以寻找在体检或普通 X 线检查时不能发现的肿瘤病灶,通常包括胸、腹腔及盆腔的 CT 检查和镓扫描, MRI 检查腹部和盆腔越来越广泛。双足淋巴管造影 (LAG) 是以前估计主动脉旁淋巴结是否受累的金标准,目前已不受推崇,因为比较麻烦和需要长时期的诱导麻醉或全身麻醉。另外 LAG 不能看到脾门、肝门及肠系膜区域等部位的淋巴结。有学者进行了 25 例 MRI、CT 和 LAG 的比较,研究发现 MRI 与 LAG 结果较好相关,以上两种方法比 CT 能显示更多受累的淋巴结^[7]。

3.3 分期性剖腹探查与影像学发现的关系

因为儿童霍奇金病不同分期的治疗均相当有效,因此儿童剖腹探查术逐渐被人们持怀疑态度。近年德国霍奇金病协作组分析了 154 例霍奇金病,60 例 (39%) 有脾脏受累,其中 50 例

(83%) 伴有腹腔淋巴结受累。当脾表面有结节时,脾脏病理证实受累机率为 95%,但脾表面正常时仍有 31% 可能受累。脾受累经常见于有 B 组纵膈淋巴结及脾肿大的病人,但 30% ~ 35% 病人没有这些发现仍然可以有脾脏受累,61% 脾门或胰尾淋巴结肿大的病人有脾受累,而没有这些淋巴结肿大的病人有 24% 脾受累。当腹腔任何部位的淋巴结组织学受累时,脾受累的可能性为 80% ~ 91%。没有以上发现的 (脾结节,腹腔淋巴结受累) 仅 19% 脾受累。这些学者另外进行了分期性剖腹探查,在 174 例 16 岁以下霍奇金患儿中,67 例进行脾切除 (为脾表面有结节或腹腔淋巴结肿大组),占总数的 38%,其中 49 例发现脾受累。近来提倡部分脾切除,但未切除部分也可受累。通过腹腔镜观察脾脏受累情况和重要部位的腹腔淋巴结活检及肝活检是首选的外科方法^[9]。

有一组资料对 247 例 3 ~ 18 岁病人进行了分期性剖腹探查术,发现 202 例临床分期 I 或 II 期病人,25% 通过剖腹探查术后病理检查提高了临床分期;45 例临床分期 III 或 IV 期的病人中的 27% 因而分期下调。临床分期 I 和 II 期病人的淋巴细胞优势型;任何组织类型的临床 I 期女孩;临床为 III 或 IV 期的非淋巴细胞优势型女孩,通过病理检查而改变分期的可能性小于 10%。淋巴管造影和 CT 检查并非很有用途,因为假阴性和假阳性 14% ~ 45% 不等。96% 通过剖腹探查提高分期的病人有脾受累,作者推论:分期性剖腹探查术对于大多数霍奇金患儿是可行的^[9]。

Hays 等^[10]复习了 49 例临床 III、IV 期的病例,腹部 CT 和/或镓扫描后进行了剖腹探查,腹部 CT 检查阳性的病人,病理上均证实有腹部肿瘤浸润。但大多数 CT 阴性的病人病理检查也发现肿瘤浸润。镓扫描更不敏感,26 例镓扫描中 19 例阴性的病人病理学检查有阳性发现。对 40 例病人进行了全面的剖腹探查,每一淋巴结群及肝脾活检,发现 31 例脾受累,84% 有脾门淋巴结受累。34 例腹部探检病人中,16 例肝门淋巴结活检阳性,但仅 7 例肝活检阳性。

除 2 例外,所有肝活检阳性的病人脾活检均阳性。脾及上腹部淋巴结均未受累的病人,没有发现下腹及盆腔淋巴结受累。作者指出,腹部或盆腔 CT 阳性的病例,剖腹探查的唯一指征是确定 IV 期疾病(如肝活检)和/或去除卵巢。

3.4 分期与预后指标的关系

有学者对 203 例霍奇金病患儿进行了胸腹盆腔 CT 检查、分期性剖腹探查^[1],以及病理改变有关的多种因素进行了分析。证实了五种预后较好的因素:没有 B 组症状;血沉 $\leq 20\text{mm}/1\text{h}$;病理类型为淋巴细胞优势型或结节硬化型;CT 检查脾脏大小正常;孤立的表浅部位淋巴结受累。然而,分析 153 例病人仅 7 例具有全部 5 项预后较好的指标,在剖腹探查时均没有腹腔病变。有 14 例病人除最后一条外均具备,这 14 例中仅 3 例有腹腔病变。已经证实的 5 项预后不好的危险因素:有 B 组症状;血沉 $\geq 70\text{mm}/1\text{h}$;多于 4 个部位受累;病理类型为混合细胞型或其它非特异的组织类型;CT 示脾肿大。当所有 5 项预后不好的因素存在时,腹部和脾脏受累的可能性为 98%,以上几项全无时仅 10% 可能出现腹部及脾脏受累。

4 治疗

在过去 10 年里,多数方案包括化疗和放疗。由于治疗效果较好,大概 90% 局限性霍奇金病患者及 75% 弥漫病灶的患者存活超过 5 年。通过逐渐调整治疗方案,以减轻幸存者的副作用。虽然用一些较弱的方案已治愈很多病人,同时期望挽救多数复发病人,此种治疗的远期疗效没有证实,但这种治疗可以减轻病人的副作用。对于那些病灶局限,尤其是没有 B 组症状的病人,用淋巴结的扩散范围的 40Gy 放射基本可以治愈。对少数复发病人可以应用多种药物化疗^[2],这种首选以放射治疗为主的方案仍然在成人患者被推崇。但对于儿童,40Gy 的放疗可以造成放射部位的骨和软组织的增生不良,导致以后发生畸形。对小儿通常首选多种药物化疗联合小剂量受累部位的放疗。然而小儿化疗也可出现副作用,包括骨髓抑制、脱

发、体重下降、不孕症以及心脏、肺脏等器官受损。

5 继发性恶性肿瘤

主要的继发肿瘤为急性白血病和实体肿瘤,多数继发急性髓系白血病,几乎总出现在诊断后的前 10 年,主要与早期治疗有关,特别是 MOPP(氮芥,长春新碱,甲基苄肼,强的松)方案,原因是由于 MOPP 方案最常用,另外此方案含有烷化剂氮芥和甲基苄肼。ABVD(阿霉素,博来霉素,长春花碱,氮烯咪胺)方案应用后出现的白血病不常见。继发性白血病预后不好^[3]。继发性恶性肿瘤比白血病发病略多,而危险期较长。在成人非霍奇金病与肺、乳腺、胃、骨和甲状腺癌的发生有关,可能与放疗有关。在 10 年后发生率急剧增加^[4]。年轻女孩、妇女可发生放疗后乳腺癌。儿童霍奇金病最常见的继发性肿瘤是骨肉瘤、甲状腺癌和软组织肿瘤,多在放疗部位及边缘出现。儿童继发性恶性肿瘤 20 年后发生率为 20%,其中白血病/非霍奇金病占 4%,实体肿瘤占 16%。脾切除术后白血病发生率增加。继发性恶性肿瘤的发生率较白血病高 3~4 倍,复发性霍奇金病再治疗的病人更易出现继发性恶性肿瘤^[5]。

6 其它的后遗损害

霍奇金病患儿的其它后遗损害包括放疗后身材发育矮小、无精形成、无月经和卵巢无功能^[6]。当把计划放疗的卵巢移开后再放疗,不孕症的机率减少。男性患本病将来其妻子怀孕的可能性更小。放疗和化疗均可以引起心脏损害,放疗可引起冠状动脉病变和限制性肺部疾病。化疗药物如柔红霉素致心脏损害,博来霉素引起肺纤维化。

7 目前研究状况及存在问题

在化疗和放疗联合治疗之前,本病的长期存活率较低。目前研究试图提高治愈率,减少并发症。如从 ABVD 方案中去除最后一种烷化剂氮烯咪胺,放疗范围从扩散范围减至相应受累范围,降低将要化疗病人的放疗剂量。是否对所有病人都需放疗,小剂量受累部位

放疗采用 C-环磷酰胺/ABV 方案是否有益,以及 IV 期病变是否适用大剂量阿糖胞苷和足叶乙甙(E)尚存在争议。目前研究 ABVE 方案和小剂量受累范围的放疗,对于 I 期、IIA 和 IIIA 期病变的作用,认为强的多药化疗加小剂量受累范围放疗对较早期病人有用。其它存在的问题如较大纵隔肿块病人的最好治疗法,对耐药的或复发的病人,尤其是已应用常规药物和放疗的病人应如何治疗,是不是所有儿童,开始单用化疗,对于那些化疗后反应欠佳或复发的病人再放疗等问题,仍需进一步研究得出一个儿童不同时期不同类型的最好方法,同时减少严重的并发症。

参考文献:

- [1] Cleary SF, Link MP, Donaldson SS. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 1998;28(1):77-83.
- [2] Young JL, Ries JG, Silverberg, et al. *Cancer*, 1996;58(2):598-602.
- [3] Armstrong AA, Alexander FE, Paes RP, et al. *Am J Pathol*, 1993;142(6):1683-1688.
- [4] Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. *N Engl J Med*, 1998; 332(3):413-418.
- [5] Doehner H, Bloomfield CD, Frizzera G, et al. *Genes Chromosomes Cancer*, 1992;5(2):392-398.
- [6] Bhagat, SKM, Medeiros J, Weiss LM, et al. *Am J Clin Pathol*, 1993;99(3):604-608.
- [7] Hanna SL, Fletcher BD, Boulden IF, et al. *J Magnereson Imaging*. 1993;3(2):461-470.
- [8] Hoekstre HJ, Tamminga RYJ, Times W. *Ann Surg Oncol*, 1994;1(3):480-486.
- [9] Breuer CK, Tarbeu NJ, Meach PM, et al. *J Pediatr Surg*, 1994;29(4):1085-1089.
- [10] Hays DM, Fryer CH, Pringle KC, et al. *J Pediatr Surg*, 1992; 27(5):1175-1180.
- [11] Mendenhall NP, Cantor AB, Williams JL, et al. *J Clin Oncol*, 1993;11(6):2218-2225.
- [12] Burns LJ, Danies KA, Moglave PB, et al. *Bone Marrow Transplant*, 1995;16(1):13-18.
- [13] Clark ST, Radford JA, Crowther D, et al. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1993;15(2):306-310.
- [14] Bovin JF, Hutchison GB, Zauher AG, et al. *J Natl Cancer Inst*, 1995; 87(4):732-741.
- [15] Aisner J, Wiernik PH, Pearl P. *J Clin Oncol*, 1993;11(2):507-512.
- [16] Prosnitz LR, Wu JJ, Yahalom J. *Cancer Invest*, 1996;14(1):361-370.

(本文编辑:程晓秋)

NMDA 受体与癫痫

罗 强综述 吴希如审校

(北京医科大学第一医院儿科,北京 100034)

摘要:作为兴奋性氨基酸受体的一个亚型 NMDA 受体(NMDAR)有其特殊性,既受配基门控,又受电压门控。其受体亚基在脑内广泛分布,且具有时间和空间上的特异性。不同亚基构成的 NMDAR 具有不同的生理和药理特性,NMDAR 功能及其亚基在癫痫动物模型惊厥发作后及癫痫患者脑组织内均有改变,其改变与癫痫的发生、发展及其易感性有密切关系。

关键词:癫痫;受体,N-甲基-D-天门冬氨酸

中图分类号:R277.7;Q26

文献标识码:A

文章编号:1001-3512(2000)06-0298-04

根据药理和电生理特性,离子型谷氨酸受体分为三型,分别命名为 N-甲基-D-天门冬氨酸型受体(NMDAR), α -氨基羟甲基基噁丙氨酸型受体(AMPA)和红藻氨酸型受体

(KAR),后两者统称为非 NMDAR。NMDAR 通道具有一种独特的门控方式,既受配基门控,又受电压门控,其电压依赖性可被 Mg^{2+} 呈电压依赖式的阻断。细胞超极化时,NMDAR 通道的活动完全被阻滞;细胞去极化时,

收稿日期:2000-03-17,修回日期:2000-07-30