

allele frequencies in blacks and whites [J]. *Hum Genet*, 1993, 91 (5): 475 - 479

4 Calo CM, Autuori L, Di Gaetano C, *et al.* The polymorphism of the APOB 3' VNTR in the populations of the three largest islands of the western Mediterranean [J]. *Anthropol Anz*, 1998, 56(3): 227 - 238

5 Choong SS, Rosmanizam S, Ibrahim K, *et al.* Development of an algorithm of satellite markers for monitoring chimerism status in post - allogeneic haematopoietic stem cell transplantation patients [J]. *Int J Lab Hematol*, 2011, 33(2): 182 - 186

6 Verbenko DA, Knjazev AN, Mikulich AI, *et al.* Variability of the 3' APOB mini satellite locus in Eastern Slavonic populations [J]. *Hum Hered*, 2005, 60(1): 10 - 18

7 Jaramillo - Correa JP, Keyeux G, Ruiz - Garcia M, *et al.* Population genetic analysis of the genes APOE, APOB(3'VNTR) and ACE in some black and Amerindian communities from Colombia [J]. *Hum Hered*, 2001, 52(1): 14 - 33

8 罗超权, 郭俊明, 杨英浩, 等. 广东汉族人载脂蛋白 B 基因 3 端 VNTR 的遗传多态性研究 [J]. *生物化学杂志*, 1993, 9(4): 485 - 489

9 Hu P, Qin YH, Hu B, *et al.* Hypervariability in a minisatellite 3' of the apolipoprotein B gene: allelic distribution and influence on lipid profiles in Han Children from central China [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(23 - 24): 2092 - 2096

10 Lamia R, Asma O, Slim K, *et al.* Association of four apolipoprotein B polymorphisms with lipid profile and stenosis in Tunisian coronary patients [J]. *J Genet*, 2012, 91(1): 75 - 79

11 朱峰, 陈蔚茹, 陈小飞, 等. 民航飞行人员 ApoB 3' VNTR 多态性分布特点及高血脂的影响因素 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2010, (3): 195 - 199

12 盛爱萍, 周标, 施达, 等. 浙江汉族长寿人群血脂水平及 ApoB 基因 Xba I - RFLP 和 3' - VNTR 多态性的相关性研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(10): 1826 - 1831

13 Boerwinkle E, Xiong W, Fourest E, *et al.* Rapid typing of tandem repeated hyper variable loci by the polymerase chain reaction: application to the apolipoprotein B 3' hyper variable region [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(1): 212 - 216

14 陈保生, 何平吕, 新跃, 等. 汉族人群及蒙古族人群组 apoB 基因 3' VNTR 等位基因分布的研究 (简报) [J]. *中国医学科学院学报*, 1995, 17(4): 280

15 张乐, 曾艺, 杨期东, 等. 载脂蛋白 B 基因 3 - VNTR 多态与长沙地区脑血管病的关系研究 [J]. *实用预防医学*, 2005, 12(1): 57 - 59

16 Zhang L, Xin JP, Chen GD, *et al.* Study on the construction of standard D12S391 allelic and its genetic polymorphism in six populations [J]. *Chin J Med Genet*, 2002, 19: 17 - 21

(收稿日期: 2014 - 05 - 04)

(修回日期: 2014 - 06 - 14)

吲哚美辛在儿童颅骨嗜酸性肉芽肿中的应用

李 江 陈芙庭 徐将荣

摘要 **目的** 探讨吲哚美辛在儿童颅骨嗜酸性肉芽肿病变中应用的有效性和安全性。**方法** 2008 年 1 月 ~ 2014 年 1 月期间笔者医院神经外科就诊的 16 例颅骨嗜酸性肉芽肿病变儿童, 在病理检查取得支持后, 给予 6 ~ 12 周吲哚美辛口服治疗, 其中吲哚美辛口服前肿物全切 12 例, 活检 1 例, 3 例多发者行部分切除。回顾性分析这 16 例患者的临床资料及治疗效果。**结果** 16 例患者对吲哚美辛耐受良好, 本组内未见复发病例。**结论** 吲哚美辛对儿童颅骨嗜酸性肉芽肿治疗初步显示了较好效果, 但未来需要更多研究。

关键词 嗜酸性肉芽肿 朗格汉斯细胞组织细胞增生症 吲哚美辛

中图分类号 R453 **文献标识码** A **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.025

Indomethacin Therapy in Eosinophilic Granuloma of the Skull in Children. Li Jiang, Chen Futing, Xu Jiangrong. Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital, College of Medicine, Ningbo University, Zhejiang 315020, China

Abstract Objective To explore the recommendations for indomethacin in the treatment of eosinophilic granuloma (EG) of the skull in children. **Methods** The data of 16 cases with EG of the skull in department of neurosurgery were retrospectively analyzed. Biopsies were performed in all patients (incisional in 3, excisional in 12, and percutaneous in 1). Indomethacin, has been used in this group of patients for about 6 - 12 weeks. **Results** Of 16 cases, no child had recurrence, and indomethacin was well tolerated. **Conclusion** As

基金项目: 宁波市自然科学基金资助项目 (2013A610251)

作者单位: 315020 宁波大学医学院附属医院神经外科

通讯作者: 李江, 电子信箱: emoos@126.com

for children with EG of the skull, indomethacin therapy seems to be effective, more research are needed in the future.

Key words Eosinophilic granuloma; Langerhans cell histiocytosis; Indomethacin

骨嗜酸性肉芽肿 (eosinophilic granuloma of bone, EGB) 与韩-薛-柯氏病 (Hand-Schuller-Christian)、勒雪病 (Letterer-Siwe) 等被统称为朗格汉斯细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH)。EGB 以骨质破坏、组织细胞增生和嗜酸性粒细胞浸润为主要特点, 是 LCH 在骨骼系统局限性损害的一种表现, 约占组织细胞增生症的 60%。本病好发于儿童, 男性多于女性, 全身诸骨均可受累, 以颅骨最多^[1]。

EGB 好发于儿童, 发病年龄低, 有文献统计患儿平均年龄仅 4.2~4.5 岁^[1]。本病常见的传统治疗方法为^[1-3]: ①手术: 对于孤立的易于切除的病变, 有学者认为是首选方式; ②激素局部注射; ③小剂量放疗; ④DAL-HX83/90 方案化疗等。手术、激素局部注射、小剂量放疗均都属于局部治疗, 有一定疗效, 但复发率高, 约为 30%。近年有文献认为前列腺素抑制剂吲哚美辛在本病的治疗中有一定作用, 甚至可能替代传统的化疗药物, 部分患者可避免手术或者放疗^[3]。笔者所在科室于 2008 年 1 月~2014 年 1 月, 共收治 16 例颅骨嗜酸性肉芽肿患儿, 予以吲哚美辛治疗, 现对其进行回顾性分析。

资料与方法

1. 临床资料: 男性 9 例, 女性 7 例, 患者年龄 5~15 岁, 平均年龄 7.1 岁。其中颅骨多发病变 3 例, 单发病变 13 例, 病程 7 天~1 年。患儿临床症状大多无特异性, 3 例因为头皮局部疼痛发现, 9 例为自己或家长无意中头皮触及肿物发现, 4 例为外伤后头颅 CT 检查发现。患者中有 3 例有轻度厌食、体重减轻, 1 例有低热。

2. 实验室检查: 血嗜酸细胞增多 3 例, 血嗜酸细胞计数 $(0.6 \sim 0.8) \times 10^9/L$; 红细胞沉降率加快 2 例, $20 \sim 75 \text{ mm/h}$, 其余无明显异常。

3. 影像学检查: 所有病例术前均行颅骨正侧位 X 线、头颅 CT、四肢长骨、胸部及骨盆 X 线检查。5 例行头颅 MRI 检查。颅骨 X 线检查表现为病灶部位颅骨缺损样改变, 病灶边界清楚。CT 扫描显示在骨破坏区有软组织肿块, 实性 14 例, 囊实性 2 例。MRI 检查病变区软组织肿块, 为 T_1W_1 低或略低不均匀信号, T_2W_2 为略高混杂不均匀信号。颅骨缺损范围 $0.3 \sim 4.5 \text{ cm}$ 。

4. 治疗方法: 12 例单发病灶者行肿物切除术, 手术以病灶为中心, 行 S 型或马蹄形切口, 肿物予以完整切除, 咬骨钳咬除受累颅骨至正常骨质, 硬脑膜上粘连肿物予刮除并双极电凝烧灼。术后予吲哚美辛 $1.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 应用, 每日剂量分 2~3 次口服, 应用 6 周。1 例单发者行活检。予吲哚美辛 $1.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 应用, 每日剂量分 2 次口服, 应用 12 周。3 例

多发者, 予最大处病变手术切除。病变切除后如颅骨缺损大于 $3.0 \text{ cm} \times 3.0 \text{ cm}$ 则行钛板一期颅骨成型术。术后给予吲哚美辛 $1.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 口服, 应用 3 个月。所有患者未予放疗及传统药物化疗。吲哚美辛应用时每月定期复查血常规及肝肾功能。术后 3~12 个月复查头颅 CT。

结 果

所有病例病理检查均支持 EGB 诊断, 病变肉芽组织中朗格汉斯细胞增生, 嗜酸细胞浸润。免疫组化: A: CK (pan) (-) CD1a (+), S-100 (+), CD68 (+)。所有患者随访 1~5 年, 均无复发表现。1 例活检者及 3 例多发病变者, 1 年后原病变区基本纤维骨化 (图 1)。所有服用吲哚美辛患儿对药物耐受良好, 其中 2 例有一过性胃部不适, 1 例出现与服用药物有可疑相关性的头痛, 均相应对症处理后好转, 本组患儿未出现严重不良反应。

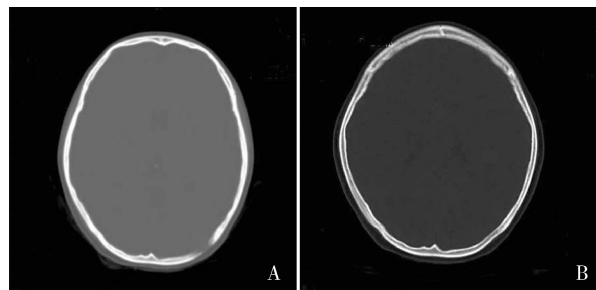


图 1 患者给予吲哚美辛口服前后 CT 影像

A. 左侧枕骨虫蚀样缺损, 约 $1.2 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm}$, 病理证实为 EGB;
B. 吲哚美辛口服 3 个月, 1 年后复查头颅 CT, 原左侧枕骨缺损区基本被新生骨组织替代

讨 论

本病目前病因尚不明确, 可能与原发性免疫缺陷有关, 治疗方法尚不统一, 一般认为单发的多预后良好, 且疾病有一定的自限性。但本病可能源于朗格汉斯细胞远处播散所致, 具有“此起彼伏”的本质, 手术、激素、放疗等局部治疗, 约有 30% 的复发率。多数文献主张术后给予全身化疗, 尤其是多系统受累的朗格汉斯细胞增生症 (LCH) 或单系统 LCH 多病灶骨骼损害等^[4,5]。

但化疗也有较多不足之处, 疗程一般长达 1 年以上, Seong 等^[1]报道了 4 例术后化疗的儿童, 全部出现贫血, 2 例出现一过性肝损害。Han 等^[3]报道 7 例骨嗜酸性肉芽肿接受化疗患者, 6 例出现过需停止化疗的白细胞减少 (停止 1~2 周后恢复), 口腔炎 2

例,呕吐 2 例。近年部分研究发现吲哚美辛对 EGB 效果良好,国外一些研究者放弃了传统的手术或化疗方案,将其作为治疗的一线选择^[1,3]。

1. 吲哚美辛治疗 EGB 的基础研究: EGB 的病因和发病机制尚未十分明了,有人认为本病是机体对低毒性抗原的一种免疫-变态性反应所致,前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)、白介素-1 (IL-1) 等炎性物质在其发生、发展过程中可能起着重要作用^[6-8]。将侵犯骨骼系统的嗜酸性肉芽肿制成细胞悬液,可自发地产生 PGE₂ 与 IL-1。使用荧光激活细胞分选仪 (fluorescence-activated cell sorter, FACS) 进一步分离纯化朗格罕细胞,在试管内可以分泌 PGE₂ 与 IL-1,并在内毒素和干扰素刺激下,分泌可强烈增加。肿瘤微环境及血液循环中过度增高的 PGE₂ 不仅与肿瘤的增生及侵袭有关,且与机体免疫功能也密切相关。IL-1 在骨的代谢中有多方面的作用,一方面促进透明软骨型胶原的降解,另一方面促进纤维软骨型胶原的增生,同时还抑制蛋白聚糖的合成,促进其分解,是介导软骨破坏最直接的细胞因子。PGE₂ 与 IL-1 在试管内可以诱导骨的吸收。EGB 既产生骨质的破坏,又出现肉芽组织的增生, PGE₂ 与 IL-1 可能在其中起着重要作用。而 PGE₂ 与 IL-1 在组织细胞中的表达,均可能被前列腺素抑制剂所抑制,而吲哚美辛是近年治疗 EGB 研究中最多推荐的前列腺素抑制剂^[1,3]。

2. 吲哚美辛治疗 EGB 的临床效果: 近年来,部分研究学者将吲哚美辛用于 EGB 治疗,初步取得较佳

效果。Seong 等^[1] 给予 4 例患者术后应用吲哚美辛, 1 例出现肿物复发。Han 等^[3] 近年治疗 21 例 EGB 患者,平均年龄 6.7 岁,单纯活检取得病理,证实 EGB 后,即给予吲哚美辛口服,剂量为 1.0~2.5mg/(kg·d) [9.0~200.0(mg/d)],应用 5~12(7.7 个月),均取得了良好疗效,认为对于单纯累及骨骼系统的 LCH,单纯吲哚美辛口服效果即与手术或者放化疗等效果相当,传统的手术及放化疗等方案可以避免。本组 1 例患者,活检后应用吲哚美辛,恢复良好,而 3 例多发患者,手术仅切除最大病灶,而后吲哚美辛口服,可观察到未手术病灶也骨性愈合,减少传统的手术及放化疗(图 1)。

3. 吲哚美辛治疗 EGB 的不良反应: 吲哚美辛是一种非水杨酸的非甾体抗炎药,具有良好的镇痛和解热效果,有文献统计 225 例吲哚美辛不良反应,其中消化道症状占 55.6%,神经精神症状占 7.6%,全身水肿占 7.6%,高血压占 6.2%,肾脏损害占 6.2%,过敏反应占 6.2%,阴道流血占 3.6%,呼吸系统损害占 2.2%,心律失常占 2.2%,粒细胞缺乏、眼损害及耳聋较少见,不超过 1%^[9]。一组 18024 例患者同时应用吲哚美辛及泼尼松,其中 2616 例(14.5%)发生不良反应。根据目前资料,吲哚美辛用于儿童 EGB 患者,相对来说耐受性良好,本组患儿应用,仅 3 例出现轻度或一过性不适,未出现严重不良反应,但本药用于儿童 EGB 患者的安全性,仍需要今后更多资料支持。近年来文献报道吲哚美辛应用于 EGB 儿童的治疗,整体来说不良反应较传统化疗明显轻微详见表 1。

表 1 近年文献报道 EGB 患儿应用吲哚美辛资料及不良反应

作者	报道时间(年)	吲哚美辛应用例数(n)	应用剂量及时间	不良反应例数(n)
Seong 等 ^[1]	2007	4	未提及	0
Han 等 ^[3]	2009	21	1.0~2.5mg/(kg·d),5~12 个月(平均 7.7 个月)	1 例短暂一过性头晕,自发缓解
纪文元等 ^[10]	2012	15	剂量未提,时间应用 6 周	0
李江等	2015	16	1.5mg/(kg·d),病灶完整切除应用 6 周,活检及部分切除应用 3 个月	2 例腹痛,1 例可疑头痛

由于 EGB 病因不明,而且 LCH 可能累及多系统,目前各种治疗均为对症处理,而未来治疗的突破可能有赖于基础研究的进展,目前吲哚美辛应用的剂量、时间、长期效果、与其他治疗方法的协调互补等,均需要临床上更多观察。

参考文献

1 Seong HP, Jaechan P, Jeong HH, et al. Eosinophilic granuloma of the skull a retrospective analysis [J]. Pediatric Neurosurgery, 2007, 43 (2): 97-101

2 赵强,王洪史,彦芳,等. 颅骨嗜酸性肉芽肿八例报告[J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25(6): 516-517

3 Han I, Suh ES, Lee SH, et al. Management of eosinophilic granuloma occurring in the appendicular skeleton in children. Clin Orthop Surg, 2009, 1(2): 63-674

4 吴升华. 朗格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南介绍[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(2): 155-157

5 Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years [J]. Pediatr Blood Cancer, 2013,

60(2):175-184

571-574

6 Mavrogenis AF, Abati CN, Bosco G, et al. Intralesional methylprednisolone for painful solitary eosinophilic granuloma of the appendicular skeleton in children[J]. J Pediatr Orthop, 2012, 32(4):416-422

7 Obermajer N, Kalinski P. Generation of myeloid-derived suppressor cells using prostaglandin E₂[J]. Transplant Res, 2012, 28(1):15

8 Alexiou GA, Mpairamidis E, Sfakianos G, et al. Cranial unifocal Langerhans cell histiocytosis in children[J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(3):

9 寿涛, 李芹. 吡哌美辛使用情况调查及严重副作用分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(2):109-110

10 纪文元, 梁平, 周渝冬, 等. 儿童颅骨嗜酸性肉芽肿[J]. 中华小儿外科杂志, 2012, 33(11):805-807

(收稿日期:2014-05-28)

(修回日期:2014-06-20)

右美托咪定辅助臂丛神经阻滞用于断指再植术的临床观察

李晓华 袁力勇

摘要 **目的** 评价右美托咪定(Dex)辅助臂丛神经阻滞(BPB)用于断指再植术的效果。**方法** 美国麻醉医师协会(ASA) I级、行断指再植术急诊手外伤患者80例,采用数字表法随机分为Dex组(D组)及生理盐水对照组(N组),每组40例。BPB成功后15min, D组患者10min内匀速静脉滴注4μg/ml Dex 负荷剂量0.8μg/kg,继以0.4μg/(kg·h)持续静脉滴注至手术结束前30min; N组患者以相同方式静脉滴注等容量生理盐水。记录患者麻醉前(T₀)、静脉用药即刻(T₁)、手术开始(T₂)、手术15min(T₃)、手术30min(T₄)、手术60min(T₅)及手术结束时(T₆)平均动脉压(MAP)、心率(HR)、脑电双频指数(BIS)及血糖(Glu)浓度。记录术中低血压、心动过缓、过度镇静、呼吸抑制等不良反应。**结果** 与T₀时间点相比, D组患者T₂~T₆时间点MAP、HR、BIS均较低(P<0.05), T₂~T₆时间点D组患者MAP、HR、BIS均明显低于N组(P<0.05); 与T₀时间点相比, D组、N组患者T₂~T₆时间点血Glu浓度均较低(P<0.05); T₂~T₆时间点D组患者血Glu浓度明显低于N组(P<0.05); 两组患者术中不良反应发生率相似。**结论** 断指再植术时, Dex以负荷剂量0.8μg/kg、继以0.4μg/(kg·h)静脉滴注辅助BPB, 镇静效果好, 血流动力学稳定, 并能有效抑制应激反应。

关键词 右美托咪定 臂丛神经阻滞 断指再植术

中图分类号 R658 **文献标识码** A **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.026

Dexmedetomidine Sedation during Finger Replantation under Brachial Plexus Block. Li Xiaohua, Yuan Liyong. Department of Anesthesiology, Ningbo No. 6 Hospital, Zhejiang 315040, China

Abstract **Objective** To evaluate the safety and effectiveness of dexmedetomidine(Dex) sedation during finger replantation under brachial plexus block. **Methods** Eighty adult ASA I patients were enrolled in a double-blinded randomized pilot study to receive dexmedetomidine(D group) or normal saline(N group) for sedation during finger replantation. The D group received a loading dose of 4μg/ml Dex 0.8μg/kg followed by an infusion of 0.4μg/(kg·h) until 30min before the operation finished. The N group received same volumes of normal saline. Mean arterial pressure(MAP), heart rate(HR), bispectral index(BIS) and blood glucose concentration at the time of before anesthesia(T₀), medication immediately(T₁), operation beginning(T₂), 15min after operation(T₃), 30min after operation(T₄), 60min after operation(T₅), operation finished(T₆) were recorded, respectively. The side effects such as hypotention, bradyarrhythmia, excessive sedation and respiratory depression were also recorded. **Results** The MAP, HR, BIS in group D at the time of T₂, T₃, T₄, T₅, T₆ were lower than thos at the time of T₀(P<0.05), respectively. The MAP, HR, BIS in group D at the time of T₂, T₃, T₄, T₅, T₆ were lower than that in groupN(P<0.05), respectively. In group D and group N, the blood glucose concentration at the time of T₂, T₃, T₄, T₅, T₆ were lower than those at the time of T₀(P<0.05). The blood glucose concentration in group D at the time of T₂, T₃, T₄, T₅, T₆ were low-

基金项目:宁波市优秀中青年卫生技术人才基金资助项目(2007201)

作者单位:315040 宁波市第六医院麻醉科

通讯作者:袁力勇,主任医师,电子邮箱:ylysgl@hotmail.com