

该患者 INR 异常升高可能与以下因素有关:(1)该患者处于感染急性期,机体处于高代谢状态,体内凝血因子亦处于高分解代谢,机体对华法林敏感性增加,间接增强华法林抗凝作用<sup>[4]</sup>。(2)抗菌药物对华法林抗凝作用的影响。该患者系肺部感染入院,给予抗感染治疗,先后使用莫西沙星、亚胺培南西司他汀、替考拉宁、哌拉西林钠他唑巴坦钠等广谱抗菌药物长达 22 d。广谱抗菌药物长疗程使用可抑制肠道细菌合成维生素 K,使维生素 K 生成和吸收减少,维生素 K 依赖性凝血因子的合成障碍,亦可增强华法林的抗凝作用。(3)华法林的代谢存在个体差异。华法林为消旋体化合物,S<sub>2</sub> 华法林的活性是 R<sub>2</sub> 华法林的 5~8 倍,S<sub>2</sub> 华法林主要由细胞色素蛋白质 2C<sub>9</sub>(CYP2C<sub>9</sub>)代谢。目前,国内外对 CYP2C<sub>9</sub> 基因多态性与华法林研究认为,华法林的用药剂量最为密切相关的 2 个等位基因分别为突变型 CYP2C<sub>9</sub>\*2、CYP2C<sub>9</sub>\*3。其中,突变型 CYP2C<sub>9</sub>\*2 为外显子 3 的 416 位 C 突变为 T,导致多肽链第 144 位精氨酸被半胱氨酸取代;突变型 CYP2C<sub>9</sub>\*3 为外显子 7 的第 1061 位 A 突变为 C,导致多肽链第 359 位异亮氨酸被亮氨酸取代。这些突变与华法林代谢酶的损伤有关,致使 S<sub>2</sub> 华法林代谢速度存在显著差异,最终使个体抗凝所需的华法林剂量偏低。Gage 等<sup>[5]</sup>报道,CYP2C<sub>9</sub>\*2 突变患者的华法林药量降低约 19%,CYP2C<sub>9</sub>\*3 突变患者的华法林剂量降低约 30%。患者可能存在突变型 CYP2C<sub>9</sub>\*2、CYP2C<sub>9</sub>\*3,增强了华法林的抗凝作用。(4)华法林与血浆蛋白(主要是清蛋白)结合率高达 98%~99%,但只有游离华法林能发挥抗凝作用。非洛地平蛋白结合率大于 99%,美托洛尔蛋白结合率为 95%,氨氯地平蛋白结合率为 90%,替考拉宁血清蛋白结合率高达 90%~95%,这些蛋白结合率药物可竞争性抑制华法林与血浆蛋白结合,使游离华法林浓度增加,抗凝作用增强。(5)随着年龄增长,机体肝脏药物代谢及肾脏清除能力均呈生理性下降。据统计,老年患者肝脏的血流量比青年人减少 40%~50%<sup>[6-7]</sup>,65 岁老年人的肾血流量仅为年轻人的 40%~50%,肾小球滤过率自 20 岁后每 10 年约减 6%,尤其在 50~60 岁下降更明显<sup>[8]</sup>。华法林几乎全部通过肝脏代谢,经肝细胞微粒体细胞色素 P450 羟基化,其代谢同工酶包括 CYP2C<sub>9</sub>、CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19 等,肝脏药物代谢能力的减退可使华法林消除半衰期延长,血药浓度升高,导致抗凝作用增强。此外,华法林主要经过肾脏排出体外,肾脏清除能力减低可使华法林在机体内蓄积,导致抗凝效应增强,甚至产生毒性作用。该患者 69 岁,虽肝、肾功能检查未见明显异常,但对药物的代谢及清除能力可能存在一定程度的下降,导致华法林减量后 INR 仍持续升高。因此,老年患者华法林应适当减量,60 岁以

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.27.056

## 脊索瘤样脑膜瘤 1 例并文献复习

肖海<sup>1</sup>,卢绍辉<sup>2</sup>

(1. 赣南医学院病理学教研室,江西赣州 341000;2. 赣南医学院第一附属医院 MRI 室,江西赣州 341000)

中图分类号:R739.4

文献标识码:C

文章编号:1671-8348(2014)27-3690-03

脊索瘤样脑膜瘤(chordoid meningioma)临床上罕见,为提高对脊索瘤样脑膜瘤的认识,现分析赣南医学院第一附属医院

上老年患者,年龄每增加 10 岁,华法林剂量应降低 8%<sup>[9]</sup>,并密切监测 PT 和 INR。

### 3 结论

华法林抗凝治疗是 PE 标准治疗的重要组成部分。影响华法林抗凝疗效的因素较多,其中,药物的影响占很大比重。与血浆蛋白亲和力强的药物、抑制肝微粒体的药物、减少维生素 K 的吸收和影响凝血酶原合成的药物、能促使其与受体结合的干扰 PLT 功能、促使抗凝作用更明显的药物等,能增强华法林的抗凝作用;而制酸药、轻泻药、维生素 K、口服避孕药和雌激素等,能减弱华法林的抗凝作用。临床药师要发挥专业优势,对患者治疗过程进行药学监护,密切监测 PT 和 INR,观察患者有无出血的发生。对于老年患者,由于生理及病理因素导致其对华法林敏感性较高,华法林抗凝作用明显增强,华法林宜小剂量开始,切勿大幅度的增加或减少华法林剂量,以减少老年患者抗凝治疗的风险。

### 参考文献:

- [1] 陈磊,陈泳. 肺动脉栓塞的预防与诊治进展[J]. 承德医学院学报,2011,28(3):317-320.
- [2] 陈秀梅,卢新政. 2008 年欧洲肺栓塞诊断治疗指南解读[J]. 心血管病学进展,2009,30(3):361-364.
- [3] 王兆钺. 抗凝治疗及出血危险的研究现状[J]. 血栓与止血学,2011,17(5):231-233.
- [4] 朱剑萍,赵蕊. 华法林药效的影响因素[J]. 临床药物治疗杂志,2009,7(3):55-58.
- [5] Gage BF, Eby C, Milligan PE, et al. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin[J]. Thromb Haemost,2004,91(1):87-94.
- [6] Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American heart association/a-merican college of cardiology foundation guide to warfarin therapy[J]. Circulation,2003,107(12):1692-1711.
- [7] 徐叔云,魏伟. 临床药理学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2004:119.
- [8] 陈雅敏. 特殊人群的药物警戒[J]. 药物流行病学杂志,2011,20(6):315-317.
- [9] 黄智勇. 华法林抗凝作用的影响因素研究进展[J]. 医学综述,2011,17(3):449-451.

(收稿日期:2014-04-21 修回日期:2014-06-26)

诊治的 1 例脊索瘤样脑膜瘤患者,通过回顾相关文献,对其临床表现、组织病理学特征、免疫表型、鉴别诊断及治疗进行

探讨。

## 1 临床资料

患者,男,22岁。因突发头痛、呕吐并视物模糊 10 余天入院。患者 10 余天前在无明显诱因下突然出现头部剧烈疼痛,无昏迷,无肢体抽搐,呕吐胃内容物多次,双眼视物不清。术前 MRI 表现:右枕部近大脑镰可见一异常信号区,T1WI 及 T2WI 均呈混杂信号,可见短 T1 短 T2 血肿影,增强扫描病灶明显强化,病灶血供丰富,病灶周围可见两较粗大血管影,病灶占位效应明显,左侧脑室受压,邻近脑沟、脑裂变窄。考虑为肿瘤性病变更出血,胶质母细胞瘤可能性大,不排除脑膜肿瘤。2012 年 6 月 15 日在全身麻醉下行开颅右枕叶占位切除术,术中见肿瘤位于矢状窦大脑镰旁,大小约为 6 cm×5 cm,边界清楚,血供丰富,质中,肿瘤基底部位于矢状窦大脑镰上,肿瘤周边脑组织水肿,水肿组织内可见酱油样血性液体,完整切除肿瘤。病理检查:肉眼观,灰白灰红色不规则组织 2 个,大小分别为 2.3 cm×2.0 cm×1.0 cm 和 5.0 cm×3.5 cm×2.0 cm,部分区域似有包膜,切面灰白色,部分区域暗红色,部分区域呈胶冻样,质地中等。镜下观,肿瘤组织与周围脑组织分界尚清,肿瘤细胞呈小梁状或条索状排列,瘤细胞体积大,呈多角形或上皮样,部分细胞呈液滴状或空泡状(图 1A),瘤细胞胞质嗜酸性,肿瘤间质血管丰富,可见纤维间隔和较为丰富的黏液基质,类似脊索瘤样结构。肿瘤组织部分区域可见典型的脑膜瘤结构(图 1B),脑膜上皮细胞呈巢状或流苏状排列,上皮细胞核圆形或卵圆形,染色质细颗粒状,部分细胞可见核内假包涵体,肿瘤细胞异型性不明显,未见核分裂相。瘤组织中见少量淋巴细胞、浆细胞浸润。免疫表型:肿瘤细胞 EMA、Vim(图 2)、S-100 呈阳性,GFAP、NSE、CEA、p53 均为阴性,Ki-67 瘤细胞阳性指数约为 8%。病理诊断:(右枕叶)脊索瘤样脑膜瘤(WHO II 级)。患者术后恢复良好,随访 12 个月,目前病情稳定。

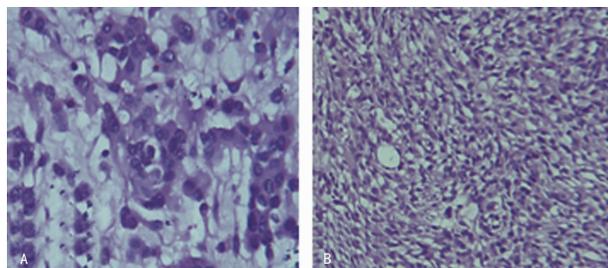


图 1 HE 染色图  
A:肿瘤细胞体积大,胞质丰富,嗜酸性,部分呈液滴状,间质可见较丰富的黏液样基质(HE×400);B:肿瘤组织部分区域可见典型脑膜瘤结构(HE×200)。

图 1 HE 染色图

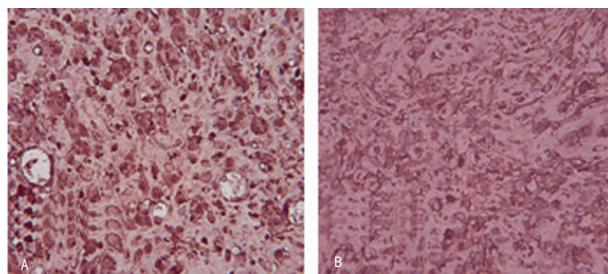


图 2 免疫组织化学染色图(EnVision 法×400)  
A:肿瘤细胞 EMA 阳性;B:肿瘤细胞 Vim 阳性

图 2 免疫组织化学染色图(EnVision 法×400)

## 2 讨论

脊索瘤样脑膜瘤由 Kepes 等在 1988 年首次报道并命名,

是一种罕见的特殊类型的脑膜瘤,约占脑膜瘤的 0.5%<sup>[1]</sup>。WHO 将其归为高复发和高进展危险性的脑膜瘤,属于 WHO II 级。

**2.1 临床特征** 脊索瘤样脑膜瘤可发生于任何年龄,青年人更为多见,女性多于男性。脊索瘤样脑膜瘤可发生在上矢状窦旁区、鞍旁、颞部、大脑半球顶叶、大脑裂、颅骨内、侧脑室、颈椎区、额顶叶、颅底、眼眶、肺等处<sup>[2]</sup>。脊索瘤样脑膜瘤的临床表现主要是原发肿瘤局部占位引起的相关症状,可表现为头痛、呕吐、视物不清、癫痫等。有些儿童和青少年患者可伴有两种球蛋白血症、难治性贫血、肝脾肿大以及生长发育与性成熟延缓等 Castleman 综合征的表现,但成人患者多不伴这类表现,其具体机制还不清楚。Arima 等<sup>[3]</sup>认为 IL-6、血管内皮生长因子(VEGF)及 IL-1 $\beta$  在发病机制中起到一定的作用。本例患者临床上主要表现为颅内占位性病变引起的头痛、呕吐、视物模糊等相应症状,Castleman 综合征表现不明显。

**2.2 病理学特征** 脊索瘤样脑膜瘤组织学上表现为典型的脑膜瘤区域与脊索样区域混合存在,脊索样区肿瘤细胞圆形、短梭形或上皮样型,胞质嗜伊红,排列呈小梁状或条索状,间质为嗜碱性黏液样基质,间质中可见粗大的胶原纤维束。典型脑膜瘤区域肿瘤细胞胞质丰富,边界不清,似合体细胞,呈同心圆状或流苏状排列,可见核分裂相,但无坏死,肿瘤周边可见数量不等的淋巴细胞和浆细胞浸润。免疫组织化学染色肿瘤细胞 EMA、Vim 阳性,GFAP、CK、NSE 等阴性。

**2.3 鉴别诊断** 脊索瘤样脑膜瘤在病理学上主要应与以下肿瘤相鉴别:(1)脊索瘤。脊索瘤样脑膜瘤与脊索瘤均有液滴状细胞和黏液样基质,二者容易混淆<sup>[4]</sup>。脊索瘤中瘤组织被纤维组织不全分隔成小叶状,肿瘤周边区瘤细胞体积较小,呈巢状或条索状排列,核小、浓染,偏于一侧,胞质较红,中央区瘤细胞体积明显增大,胞质内有大小不等空泡,称为液滴状细胞,是脊索瘤的特征性表现。脊索瘤样脑膜瘤,病变中多有典型的脑膜瘤区域或不伴淋巴细胞和浆细胞浸润等特点,可以使二者加以区别。(2)骨外黏液样软骨肉瘤。瘤细胞呈梭形或卵圆形,柱状或缎带状排列,胞质嗜酸性,核小、深染,黏液样间质位于细胞巢之间及巢内瘤细胞之间,富于细胞区黏液样间质稀少,高倍镜下每个细胞间有少量黏液样间质,是骨外黏液样软骨肉瘤的特征<sup>[2]</sup>。瘤细胞通常表达 Vim 和神经内分泌标记如 NSE、Syn 等,极少表达 CK。(3)生殖细胞肿瘤。瘤细胞体积较大,多角形或圆形,胞质透亮,核卵圆形,空泡状,核仁明显,瘤细胞呈片状、巢状或不规则状分布,间质内可见散在淋巴细胞浸润。生殖细胞瘤不表达 CK,常表达 AFP、PLAP、HCG 等。(4)脊索样胶质瘤。肿瘤细胞分布于空泡状黏液样基质中,瘤细胞胞质丰富,嗜酸性,核分裂相少或无,肿瘤细胞常可显示明显的胶质细胞分化,出现粗糙的纤维状突起。间质中可见大量的淋巴细胞、浆细胞浸润,并可见大量的 Russell 小体<sup>[5]</sup>。免疫组化瘤细胞表达 GFAP 和 Vim,少数表达 S-100 蛋白和 EMA,而脊索瘤样脑膜瘤 EMA 阳性、GFAP 阴性。(5)转移性黏液腺癌。患者有颅外黏液腺癌的病史,病理学上转移性黏液腺癌病灶一般境界较清楚,瘤细胞形成腺腔样结构,胞质内含有黏液空泡,核异型性明显,核分裂相多见。免疫组织化学瘤细胞 CK 阳性,Vim 和 S-100 蛋白阴性。

**2.4 治疗与预后** 脊索瘤样脑膜瘤具有较强的侵袭性,容易复发。手术切除是脊索瘤样脑膜瘤的首选治疗方式,术后给予放疗也是常用的治疗方法,其他治疗方法有栓塞疗法、药物治疗等。肿瘤术后复发与肿瘤是否完整切除密切相关<sup>[6]</sup>。Couce

等<sup>[1]</sup>分析了所有行次全切除病例的复发情况,发现复发病例往往有富于黏液样基质的脊索瘤样生长方式,从而推测其高复发率可能与黏液样基质有关,易造成瘤细胞播散。对于行次全切除的病例和临床疑有复发的病例应进行长期随访<sup>[2]</sup>。关于脊索瘤样脑膜瘤的相关文献较少,对其生物学行为的了解还有待更深入的研究。

参考文献:

[1] Couce ME, Aker FV, Scheithauer BW. Chordoid meningioma; a clinicopathologic study of 42 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(7):899-905.  
 [2] 施红旗, 朱寿田, 楼善贤. 儿童脊索瘤样型脑膜瘤 2 例[J]. 中华病理学杂志, 2007, 36(10):714-715.

[3] Arima T, Natusume A, Hatano H, et al. Intraventricular chordoid meningioma presenting with Castleman disease due to overproduction of interleukin-6. Case report[J]. J Neurosurg, 2005, 102(4):733-737.  
 [4] 朱海青, 沈静, 张巧全, 等. 脊索瘤样脑膜瘤的临床与病理特点[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8(4):353-356.  
 [5] 赵飞行, 汪春年, 石群立, 等. 第三脑室脊索样胶质瘤 3 例报道及文献复习[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008, 24(4):399-402, 406.  
 [6] 周玉华, 金美善, 马洪喜, 等. 脊索样脑膜瘤 3 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(9):995-997.

(收稿日期:2014-03-08 修回日期:2014-04-22)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.27.057

## 儿童颈椎间盘钙化突出 1 例分析

彭征玉, 刘珂汐

(第三军医大学新桥医院手术室, 重庆 400037)

中图分类号:R667.2

文献标识码:C

文章编号:1671-8348(2014)27-3692-02

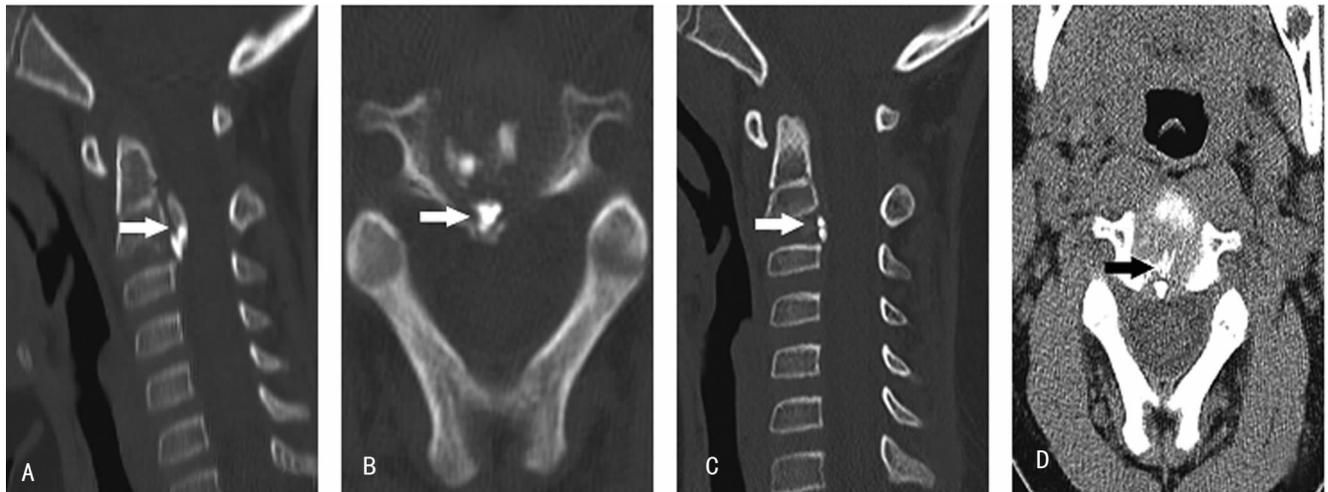
儿童颈椎间盘钙化突出在临床上较为罕见,虽然存在脊髓神经受损的风险较高,但大多数患儿中仍推荐进行保守治疗,因为儿童颈椎间盘钙化有一定的自限性<sup>[1-2]</sup>。本院在 2013 年 3 月收治 1 名 C<sub>2-3</sub> 椎间盘钙化突出的患儿,现将病例报道如下。

### 1 临床资料

患儿,男,7 岁,以“颈部疼痛伴活动受限 2 周”入院;无发热、近期感染病史和创伤。查体见患者步态良好,无斜颈等颈部畸形,颈部前屈后伸时出现颈部疼痛,四肢肌力无明显减弱,腱反射对称引出,病理征阴性。实验室检查显示尿尿便常规、红细胞沉降率、C 反应蛋白均正常,血清钙、磷、血清碱性磷酸酶浓度无异常。CT 检查显示 C<sub>2-3</sub> 椎间盘钙化,并向椎管

内突出占位,大小约 5 mm×8 mm×12 mm(图 1A、B)。

查阅国内外文献并进行全科讨论后建议:尽管 CT 显示伴有一定的椎管占位,脊髓受压,但目前患儿无任何神经受损征象,适合进行保守治疗。给予颈托制动保护,口服消炎镇痛药物缓解疼痛。患儿于出院后每月定期门诊随访。随访期间发现钙化突出的椎间盘缓慢吸收减小,颈痛症状明显缓解。随访 6 个月时患儿颈部疼痛完全缓解,前屈后伸无明显受限,复查颈椎 CT 可见椎管内钙化突出的椎间盘已基本吸收消失,后纵韧带处仍有残留(图 1C、D)。现患儿已恢复正常生活学习,但不建议进行剧烈体育活动。



A: 颈椎 CT 矢状位可见 C<sub>2-3</sub> 椎间盘后缘明显高密度影;B: 颈椎 CT 横截面显示钙化椎间盘向椎管内占位;C: 颈椎 CT 矢状位显示椎间盘钙化灶较前明显缩小;D: 颈椎 CT 横断面显示椎管内椎间盘钙化灶吸收消失。(箭头所示为钙化的椎间盘)。

图 1 CT 检查图