

综述

脊神经鞘瘤发病的遗传学及下游分子机制研究进展

Research advances in genetics and downstream molecular mechanisms of spinal schwannoma

卢明南, 郭伟韬

(广东医学院附属医院脊柱外科 524000 广东省湛江市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.02.18

中图分类号: R739.42, R363.2

文献标识码: A

文章编号: 1004-406X(2014)-02-0186-05

神经鞘瘤起源于雪旺细胞, 故又名雪旺细胞瘤 (schwannoma、neurinoma、neurilemmoma), 其起病隐匿, 病程缓慢, 是脊髓良性肿瘤中最常见的类型^[1]。好发于 30-50 岁, 无明显性别差异。神经鞘瘤分类较复杂, 根据肿瘤是否具有遗传性可分为非家族性和家族性, 前者包括前庭神经鞘瘤 (vestibular schwannoma, VS) 这一特殊类型; 后者常表现为多发病灶, 故命名为神经鞘瘤病 (schwannomatosis), 属于神经纤维瘤病家族中甚少见的一种类型^[2]。

虽然非家族性与家族性脊神经鞘瘤的临床症状^[3,4]、影像学诊断、治疗^[1,5,6]及组织学检查^[5,7,8]均无明显差异, 但二者发病的遗传学以及相关下游分子机制均可能有所不同。目前认为 2 型神经纤维瘤 (NF2) 基因和 SMARCB1 基因突变可能分别参与这两种神经鞘瘤的发病, 两者调控的下游分子机制也广受关注。现就近年来有关脊神经鞘瘤发病的遗传学及相关下游分子机制研究进展综述如下。

1 神经鞘瘤发病的遗传学因素

1.1 NF2 基因突变与神经鞘瘤发病的关系

NF2 是目前公认的非家族性神经鞘瘤的致病基因。NF2 基因位于 22 号染色体长臂 1 区 2 带 2 亚带 (22q12.2), 含 17 个外显子, 编码分子量 66kDa 的 Merlin 蛋白, 发挥肿瘤抑制作用^[9]。无论对于单发还是多发神经鞘瘤, 均已有文献报道肿瘤组织中的 NF2 基因发生了变化。Jacoby 等^[9]发现大部分神经鞘瘤 NF2 基因突变失活, 然而 NF2 突变位点有较大变异性, 神经鞘瘤个体临床行为也有很大差异性, 二者是否具有相关性不得而知。目前, NF2 基因杂合子丢失 (loss of heterozygosity, LOH) 是国内外的研究热点之一, NF2 基因缺失可引起其附近多态性 DNA 标记物中发生 LOH, 通过分析 LOH 的区域, 可阐明神经鞘瘤发生的分子机制。卞留贯等^[10]对 36 例神经鞘瘤针对 NF2

的 4 个微卫星标记物进行 LOH 分析, 发现 41.6% (15/36) 的样本中发生 LOH, 且发生 LOH 的神经鞘瘤的增殖指数显著高于非 LOH 者, 提示 NF2 基因缺失可能与肿瘤增殖相关。臧培卓等^[11]的研究分析了 NF2 杂合性缺失与神经鞘瘤组织学类型的相关性, 结果提示 NF2 的 LOH 可能在 Antoni A 型神经鞘瘤的发生中起决定性作用。此外, Landi 等^[12]报道了 1 例患者的胸髓及腰髓部位神经鞘瘤均发生了 NF2 基因 LOH。上述研究提示, 神经鞘瘤的发病与 NF2 基因缺失相关, 至于 NF2 基因是否发生其他形式突变, 亦有学者探讨。

有研究发现部分神经鞘瘤中的 NF2 基因部分或者全部产生了变化^[13], 其中 NF2 基因外显子变异较为常见。国内有学者^[14]检测了 36 例神经鞘瘤样本的 NF2 基因的外显子, 发现了 NF2 基因外显子 2、4、6、13 发生突变, 突变类型除了基因缺失, 还包括碱基插入所致的移码突变, 以及无义突变、反义突变、剪接位点改变等, 以移码突变为主。上述 NF2 基因突变均位于肿瘤组织。至于血细胞等其他非肿瘤组织的 NF2 基因是否异常, 也同时引起了学者们的兴趣。Sestini 等^[15]发现 1 例神经鞘瘤病 2 个不同部位肿瘤组织发生了不同的 NF2 外显子突变, 而血液样本并未发现其外显子突变。Landi 等^[12]发现 1 例脊神经鞘瘤病患者胸椎和腰椎部位肿瘤样本发生了 NF2 外显子 4 不同位点的突变, 但外周血基因分析同样未发现 NF2 基因 LOH 或者外显子突变。以上研究提示, 神经鞘瘤的 NF2 突变可能是体系突变 (somatic mutations) 而并非种系突变 (germline mutations), 体系突变只在肿瘤局部存在, 而不会遗传致使后代发病。MacCollin 等^[16]和 Kaufman 等^[17]的研究结果也支持这一观点, 但尚需要更大样本量以及更精确的基因分析方能确定。

目前对于 NF2 基因缺失、外显子突变促进神经鞘瘤发病的观点已被认可, 然而它们与神经鞘瘤的临床行为特点、肿瘤增殖与凋亡、恶变是否存在相关性尚待进一步研究。而对于 NF2 突变是单独还是联合其他基因位点突变促使神经鞘瘤发病, 目前尚无一致结论。

1.2 其他遗传机制与神经鞘瘤发病的关系

第一作者简介: 男 (1986-), 在读硕士研究生, 研究方向: 脊神经肿瘤的发病机制

电话: (0759) 2387291 E-mail: mrlu2007@126.com

通讯作者: 郭伟韬 E-mail: guoweitao2000@sina.com

随着对神经鞘瘤研究的深入,人们对该疾病的认识也在不断加深。虽然 NF2 基因突变与神经鞘瘤发病关系密切,但并非所有神经鞘瘤组织中均出现 NF2 基因的碱基序列改变^[13]。对于不存在 NF2 基因碱基序列改变的病例,致病基因突变的位点尚未阐明。这就启发学者们开始从 NF2 基因以外或者从表观遗传学角度去探究神经鞘瘤的发病机制。Wang 等^[18]研究发现,有 30 个神经鞘瘤组织以及 2 例神经鞘瘤患者血液样本中 HER2 基因第 655 密码子突变为异亮氨酸/异亮氨酸纯合子,与非神经鞘瘤样本相比具有显著差异性,提示这一突变可能参与神经鞘瘤的发病,单独或者与 NF2 基因突变产生协同作用,最终促进神经鞘瘤发病。Bruder 等^[19]研究了 50 例神经鞘瘤样本,其中 80% 的样本发生 22 号染色体突变,但其中只有 1 例突变位于 NF2 基因,分别为一个“C”碱基及“T”碱基缺失导致 2 个位点的移码突变,同时多个 22 号染色体以外的突变位点也被发现。Martinez-Glez 等^[13]的研究也发现了多个神经鞘瘤组织中 NF2 基因外的突变位点。另外,NF2 基因沉默可导致神经鞘瘤发病,但沉默原因尚不明确;一系列 NF2 以及 NF2 以外的基因启动子甲基化^[13,20,21]导致的基因沉默导致神经鞘瘤的发病也被相继发现。表观遗传现象包括 DNA 甲基化、RNA 干扰、组织蛋白修饰等。从表观遗传学角度看,DNA 碱基序列即使不发生变化,NF2 基因也可因为 DNA 甲基化等出现表达障碍,促使神经鞘瘤发病。这为探索神经鞘瘤发病机制提供了一个新的途径。

1.3 SMARCB1 基因突变与家族性神经鞘瘤病的关系

随着神经鞘瘤研究的深入,家族性神经鞘瘤病开始受到关注,该病的特点是多发病且无前庭神经受累。与非家族性神经鞘瘤不同,神经鞘瘤病的体细胞(包括血细胞)可能携带某种可遗传的突变基因,因而研究家族性神经鞘瘤病更容易发现其遗传机制。SMARCB1 基因又名 INI1/hSNF5/BAF4,位于 22q11.2,含 9 个外显子,与 NF2 基因相邻,编码同样是肿瘤抑制因子的 INI1 蛋白。SMARCB1 基因于 20 世纪 70 年代被克隆,最初被认为与恶性横纹肌样瘤、上皮样肉瘤等相关,近年才被认为参与家族性神经鞘瘤病发病。国外学者通过对比家族中患者血液与肿瘤组织基因以及患者与非患者血液基因的差异性,发现了 SMARCB1 的种系突变规律。Hulsebos 等^[22]检测了神经鞘瘤病家系的肿瘤及血液中 SMARCB1 基因的外显子,首次发现该家系中先证者及父亲(同样是患者)血液及肿瘤组织样本中 SMARCB1 基因外显子 1 第 12 密码子发生杂合性 C→T 突变,并在先证者父亲的一个肿瘤样本中发现了外显子 5 第 182 密码子发生 C→T 突变,而先证者母亲血液中无 SMARCB1 基因突变,且整个家系未发生 NF2 基因突变。最终的研究结果显示,上述两种突变均使谷氨酰胺密码子变为终止密码子,导致 SMARCB1 编码的 INI1 蛋白出现缺陷;免疫组化相关研究也发现了有缺陷的 INI1 蛋白在家族性神经鞘瘤病中的特异性表达。Sestini 等^[15]发现一个家族性神经鞘瘤病患者 3 个部位肿瘤及血液样本发

生 SMARCB1 基因的外显子 2 突变,且伴随着 NF2 基因的突变。Smith 等^[2]发现了家族性神经鞘瘤病外显子 1、2、4、6、9 的突变,并在转录水平研究中发现了 SMARCB1 基因表达的缺陷。SMARCB1 基因突变在家族性神经鞘瘤中的发病作用被认为是一个“四次打击”机制^[23],在这个机制里,SMARCB1 种系突变引起 NF2 基因突变。值得一提的是,Bacci 等^[24]曾报道了家族性神经鞘瘤伴随脑膜瘤病例,基因测序及 mRNA 分析显示 SMARCB1 外显子 1 突变,且该基因转录水平下降。这一结果提示 SMARCB1 突变可能与神经鞘瘤病伴发其他肿瘤的发病有关。

以上研究表明,SMARCB1 基因突变可能是种系突变,这种突变可能由于配子基因突变而导致遗传性神经鞘瘤病的发生,而这种突变发生于哪个外显子并不十分明确。另外,并非所有家族性神经鞘瘤病均发生 SMARCB1 突变,且家族性神经鞘瘤病亦可伴随 NF2 突变,因此,神经鞘瘤病的发病遗传学机制是否由 SMARCB1 基因或 NF2 基因乃至其他未知基因突变所决定,尚有待进一步研究阐明。在神经鞘瘤病发病过程中,SMARCB1 与 NF2 基因是否通过协同作用而促进了肿瘤的发病?而已知 SMARCB1 突变也与横纹肌样瘤、非典型畸胎瘤和脑膜瘤等肿瘤的发生均具有一定的相关性,那么神经鞘瘤病及上述肿瘤的发病机制之间又有何异同?在针对上述问题所需展开的进一步研究中,SMARCB1 基因可能成为疾病遗传机制研究过程中的关键基因。

2 神经鞘瘤发病的分子机制

2.1 梅林蛋白缺失与神经鞘瘤的关系

梅林(Merlin)蛋白是 NF2 基因编码的蛋白,不含催化结构域,属于埃兹-根-膜突蛋白(ezrin-radixin-moesin,ERM)超家族^[25]。ERM 蛋白可将肌动蛋白细胞骨架链接到跨膜蛋白,从而产生复杂的膜结构域,调节细胞黏附、迁移、胞吞、胞吐作用,还可通过阻断一系列促进肿瘤形成的细胞内信号^[26]传导来抑制肿瘤细胞生长以及介导细胞接触性抑制。目前认为导致神经鞘瘤发病根源之一在于 NF2 基因突变引起 Merlin 蛋白表达缺失、下调或者失活。然而,缺乏 Merlin 蛋白条件下促进神经鞘瘤形成的上、下游机制十分复杂,现有研究尚无一致定论。研究发现,人类表皮生长因子受体家族(ErbB,又名 HER)参与了神经鞘瘤的发病过程:前庭神经鞘瘤 ErbB1、ErbB4 的 mRNA 表达上调,且神经鞘瘤大小与 ErbB1 表达水平呈正相关^[27],而 ErbB2 结构性地细胞膜上形成一个活动性的脂筏以促进肿瘤的增殖。因此,ErbB 受体成为抑制神经鞘瘤增殖的重要研究靶点。Clark 等^[28]将神经鞘瘤移植到 4 周裸鼠,并分别给予曲妥珠单抗、埃罗替尼、安慰剂治疗,结果显示,曲妥珠单抗显著抑制了肿瘤的增殖。Bush 等^[29]对前庭神经鞘瘤及正常雪旺细胞进行对比分析,发现神经鞘瘤中 ErbB3 亚基的高表达和高磷酸化水平。

同样,Ras 相关的 C3 肉毒素底物(Ras-related C3

botulinum toxin substrate, Rac)/C-Jun 氨基末端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK) 及其下游通路同样是研究神经鞘瘤的热点之一。有研究^[30-32]表明, Rac1 激活的 PAK 可通过 Merlin 蛋白磷酸化而使其失活, 与 Merlin 蛋白表达缺失相类似, 这一过程使细胞对胞外信号应答缺失, 从而导致肿瘤细胞的失控性增殖。Rac 是小 GTP 酶家族成员之一, 可诱导 Merlin 蛋白失活导致的肿瘤细胞扩散, 同样可通过介导整合素 (integrin) 来诱导细胞粘附作用, 并可抑制 Rho 以及 Rac1 GTP 酶介导的神经鞘瘤细胞形态异常翻转作用^[33]。因此, 有学者推测 Merlin 蛋白缺乏可导致 Rac 活化, 从而引起下游 Rac 依赖的丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路激活, 从而增加下游 JNK 磷酸化。Kaempchen 等^[34]通过对比研究正常雪旺细胞与神经鞘瘤细胞发现, 神经鞘瘤中 Rac 活性明显上调, 而 Rac 及 PAK 共同迁移到神经鞘瘤细胞膜, 而 JNK1/2 磷酸化则有所增强, 结果提示 Rac/JNK 通道活化可能参与了神经鞘瘤的发病过程。另外, JNK 的下游通路同样可能对神经鞘瘤细胞的存活有支持作用。Yue 等^[35]的研究表明, JNK 持续激活后可通过对线粒体活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 积聚的抑制使神经鞘瘤细胞免于凋亡。

近年来, 新的神经鞘瘤发病的分子机制仍在不断探索中, 这对探索肿瘤的发病机制、靶向治疗以及防治化疗毒副作用等研究有着重要意义。James 等^[36]发现, Merlin 蛋白可负性调节雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR), 而 mTOR 的激活可使 Merlin 蛋白失活, 而这一过程与脑膜瘤及神经鞘瘤的生长密切相关。现已明确 mTOR 并非通过磷脂酰肌醇-3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 以及 MAPK/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路而产生作用, 但其真正的下游分子机制尚有待阐明。据报道^[37], mTORC1 和 mTORC2 是通过 RhoA 和 Rac1 信号转导途径调节上皮-间质转换 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、运动与结直肠癌转移; 而 mTOR 也同样可能通过 Rac 参与神经鞘瘤的发病、恶变或者转移过程。除此以外, 近年来陆续有研究发现其他参与神经鞘瘤发病的调节因子。Ammoun 等^[38]发现胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (insulin-like growth factor-binding protein-1, IGFBP-1) 在神经鞘瘤中的高表达, 发现其可通过激活 Src/ 黏着斑激酶 (focal-adhesion-kinase, FAK) 通路来利用整合素 $\beta 1$ 亚基调节人类神经鞘瘤增殖、粘附和生存。结合前述, Rac 通路可介导整合素的促细胞粘附作用, 因而 IGFBP-1-Src/FAK-integrin 与 Rac-integrin 也可能是两条具有协同调节神经鞘瘤存活及细胞粘附作用的通路。

2.2 INI1 蛋白缺失与神经鞘瘤病发病的关系

对于家族性神经鞘瘤病, 目前认为其发病机制主要在于 SMARCB1 基因突变引起其编码产物 INI1 蛋白表达的下降、失活。已知 INI1 蛋白能利用 ATP 水解产物重塑核

小体及调节转录^[39], 并且可调节细胞周期蛋白 D1 及细胞周期调控因子 P16^[40], 并进一步通过以下途径发挥肿瘤抑制作用: (1) 诱导 G1 期阻滞; (2) 诱导有丝分裂阻滞; (3) 抑制非整倍体生成, 诱导二倍体; (4) 诱导肿瘤细胞衰老。还有部分学者认为家族性神经鞘瘤病发病机制与 SMARCB1 突变造成细胞周期蛋白 D1 调节功能缺陷密切相关, 但已有研究结果否定了这一假设^[9]。目前, 关于 INI1 蛋白缺失参与家族性神经鞘瘤病发病的下游机制鲜有报道, 这是未来非常值得深入研究的课题。

3 问题与展望

虽然 NF2 基因突变被公认参与了神经鞘瘤发病, 但其突变位点无一致定论, 究其原因, 可能与其致突变因素复杂性相关。NF2 基因外的位点突变是否也参与神经鞘瘤发病或者在发病过程中所起作用尚需探究。另外, DNA 甲基化等表观遗传学机制对神经鞘瘤发病的作用值得深入探索。SMARCB1 基因显然与家族性神经鞘瘤病的发病关系密切。这些基因的突变 (特别是 SMARCB1 基因) 所引起的神经鞘瘤发病的下游机制值得深入探讨。

生物体所有生物学行为均与基因及其调控的蛋白质表达相关, 肿瘤亦不例外。值得注意的是, 学者们往往把某种肿瘤的发病与一、两种基因“点对点”对应起来, 但通常不能阐明肿瘤真实的发病机制。这是因为人类基因组十分繁杂, 目前对其认识相当有限且肤浅, 而且相关基因可通过相互作用实现生物学功能。对于神经鞘瘤, 不管单纯从 NF2 还是 SMARCB1 基因入手进行研究, 可能都难以完全阐明其发病相关机制。因此, 无论非家族性还是家族性神经鞘瘤, 其遗传学改变均可能具多态性, 这种基因多态性决定了神经鞘瘤生物学行为的多态性。相信随着对人类基因认识的深入, 以及基因组和蛋白组学研究技术不断进步, 神经鞘瘤发病的遗传学及下游分子机制会被揭示。

4 参考文献

1. Hida K, Yano S, Iwasaki Y. Staged operation for huge cervical intramedullary schwannoma: report of two cases[J]. Neurosurgery, 2008, 62(5 Suppl 2): 456-460.
2. Smith MJ, Walker JA, Shen Y, et al. Expression of SMARCB1(INI1) mutations in familial schwannomatosis[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(24): 5239-5245.
3. Miura J, Doita M, Miyata K, et al. Horner's syndrome caused by a thoracic dumbbell-shaped schwannoma: sympathetic chain reconstruction after a one-stage removal of the tumor[J]. Spine, 2003, 28(2): E33-36.
4. Wan J, Kang YJ, Zhang XS, et al. A long-segment string of bead-like schwannoma of cauda equine: a case report[J]. Turk Neurosurg, 2010, 20(4): 540-543.
5. Kobayashi S, Uchida K, Kokubo Y, et al. A schwannoma of the S1 dural sleeve was resected while the intact nerve fibers were preserved using a microscope: report of a case with

- early MRI findings[J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2007, 50(2): 120–123.
6. Satoh N, Ueda Y, Koizumi M, et al. Assessment of pure single nerve root resection in the treatment of spinal schwannoma: focus on solitary spinal schwannomas located below the thoracolumbar junction[J]. *J Orthop Sci*, 2011, 16(2): 148–155.
 7. Hasegawa M, Fujisawa H, Hayashi Y, et al. Surgical pathology of spinal schwannomas: a light and electron microscopic analysis of tumor capsules [J]. *Neurosurgery*, 2001, 49 (6): 1388–1392.
 8. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor[J]. *Cell*, 1993, 75(4): 826.
 9. Jacoby LB, MacCollin M, Louis DN, et al. Exon scanning for mutation of the NF2 gene in schwannomas [J]. *Hum Mol Genet*, 1994, 3(3): 413–419.
 10. 卞留贯, 沈健康, 罗其中. 散发神经鞘瘤 22 号染色体杂合子丢失[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2000, 26(4): 225–227.
 11. 臧培卓, 任群, 刘云会, 等. 神经鞘瘤 D22S268 杂合缺失与组织学类型的相关性研究[J]. *解剖科学进展*, 2004, 10(2): 127–128, 132.
 12. Landi A, Dugoni DE, Marotta N, et al. Spinal schwannomatosis in the absence of neurofibromatosis: a very rare condition[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2011, 2(3): 36–39.
 13. Martinez-Glez V, Franco-Hernandez C, Alvarez L, et al. Meningiomas and schwannomas: molecular subgroup classification found by expression arrays[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34 (2): 493–504.
 14. 沈健康, 卞留贯, 孙青芳, 等. 神经鞘瘤的 NF2 基因突变分析[J]. *中国神经外科杂志*, 2002, 18(2): 96–99.
 15. Sestini R, Bacci C, Provenzano A, et al. Evidence of a four-hit mechanism involving SMARCB1 and NF2 in schwannomatosis-associated schwannomas [J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(2): 227–231.
 16. MacCollin M, Willett C, Heinrich B, et al. Familial schwannomatosis: exclusion of the NF2 locus as the germline event [J]. *Neurology*, 2003, 60(12): 1968–1974.
 17. Kaufman DL, Heinrich BS, Willett C, et al. Somatic instability of the NF2 gene in schwannomatosis[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(9): 1317–1320.
 18. Wang VC, Li JW, Suen JH, et al. Ile/Ile homozygosity at codon 655 of HER2 in schwannoma[J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2011, 20(4): 243–248.
 19. Bruder CE, Ichimura K, Tingby O, et al. A group of schwannomas with interstitial deletions on 22q located outside the NF2 locus shows no detectable mutations in the NF2 gene[J]. *Hum Genet*, 1999, 104(5): 418–424.
 20. Kino T, Takeshima H, Nakao M, et al. Identification of the cis-acting region in the NF2 gene promoter as a potential target for mutation and methylation-dependent silencing in schwannoma[J]. *Genes Cells*, 2001, 6(5): 441–454.
 21. Bello MJ, Martinez-Glez V, Franco-Hernandez C, et al. DNA methylation pattern in 16 tumor-related genes in schwannomas[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2007, 172(1): 84–86.
 22. Hulsebos TJ, Plomp AS, Wolterman RA, et al. Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis [J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 80(4): 805–810.
 23. Plotkin SR, Blakeley JO, Evans DG, et al. Update from the 2011 International Schwannomatosis Workshop: from genetics to diagnostic criteria[J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(3): 405–416.
 24. Bacci C, Sestini R, Provenzano A, et al. Schwannomatosis associated with multiple meningiomas due to a familial SMARCB1 mutation[J]. *Neurogenetics*, 2010, 11(1): 73–80.
 25. Bashour AM, Meng JJ, Ip W, et al. The neurofibromatosis type 2 gene product, merlin, reverses the F-actin cytoskeletal defects in primary human schwannoma cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(4): 1150–1157.
 26. Fraenzer JT, Pan H, Minimo L Jr, et al. Overexpression of the NF2 gene inhibits schwannoma cell proliferation through promoting PDGFR degradation[J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(6): 1493–1500.
 27. Doherty JK, Ongkeko W, Crawley B, et al. ErbB and Nrg: potential molecular targets for vestibular schwannoma pharmacotherapy[J]. *Otol Neurotol*, 2008, 29(1): 50–57.
 28. Clark JJ, Provenzano M, Diggelmann HR, et al. The ErbB inhibitors trastuzumab and erlotinib inhibit growth of vestibular schwannoma xenografts in nude mice: a preliminary study[J]. *Otol Neurotol*, 2008, 29(6): 846–853.
 29. Bush ML, Burns SS, Oblinger J, et al. Treatment of vestibular schwannoma cells with ErbB inhibitors[J]. *Otol Neurotol*, 2012, 33(2): 244–257.
 30. Shaw RJ, Paez JG, Curto M, et al. The NF2 tumor suppressor, merlin, functions in Rac-dependent signaling[J]. *Dev Cell*, 2001, 1(1): 63–72.
 31. Sherman LS, Gutmann DH. Merlin: hanging tumor suppression on the Rac[J]. *Trends Cell Biol*, 2001, 11(11): 442–444.
 32. Xiao GH, Beeser A, Chernoff J, et al. p21-activated kinase links Rac/Cdc42 signaling to merlin[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(2): 883–886.
 33. Pelton PD, Sherman LS, Rizvi TA, et al. Ruffling membrane, stress fiber, cell spreading and proliferation abnormalities in human Schwannoma cells[J]. *Oncogene*, 1998, 17(17): 2195–2209.
 34. Kaempchen K, Mielke K, Utermark T, et al. Upregulation of the Rac1/JNK signaling pathway in primary human schwannoma cells[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(11): 1211–1221.

个案报道

肺结核并胸腰椎及骶髂结核误诊为肺癌骨转移 1 例报告

Pulmonary tuberculosis combined with thoracolumbar and iliosacral tuberculosis, which is misdiagnosed as lung cancer and bone metastasis: a case report

赵 耀, 李敬朝, 王传庆, 战 英, 侯代伦

(山东省胸科医院 250000 山东省济南市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.02.19

中图分类号: R529.2 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2014)-02-0190-03

不典型肺结核合并不典型脊柱结核临床较为少见, 有时容易与肺癌骨转移相混淆, 诊断较为困难, 本院收治 1 例肺结核并胸腰椎及骶髂结核患者, 患者无明显结核中毒症状, 实验室及影像学检查基本不支持结核的诊断, 术后病灶病理学检查符合结核。诊疗过程报道如下。

患者男, 29 岁, 因“腰痛 2 个月余, 发热 1 个月余”于 2012-12-20 入我院。患者 2 个月前腰部扭伤后感疼痛, 弯腰或活动时加重, 最初患者无发热、夜间盗汗、乏力, 无咳嗽、咳痰, 无胸闷、憋气, 就诊当地诊所行推拿等治疗, 效果差。1 个月前开始出现发热, 体温波动在 38~38.9℃, 下午较高, 偶有夜间盗汗、乏力, 晨起咳少量白色粘痰, 患者就诊于当地医院, 行腰椎 CT(图 1)及胸部 CT(图 2)检查, 发现右肺占位病变, 怀疑肺癌并腰椎转移。患者即转入上级医院治疗, 行腰椎 MRI 平扫及增强(图 3)示 L1 椎体及附件异常信号, 考虑转移瘤; T10 椎体异常信号, 转移不排除。行纤维支气管镜检查, 细胞学诊断: 纤毛上皮细胞多见, 少数为不典型改变。抗酸染色: 未找到抗酸杆菌。ECT 检查示 L1、骶骨及右侧髂骨代谢异常, 考虑肺癌多发骨

转移。行 L1 椎体经皮穿刺组织病理示肉芽肿性炎。患者感腰部疼痛加重, 无法站立, 无结核中毒症状, 给予消炎、止痛对症治疗, 效果欠佳。为进一步治疗就诊我院, 拟诊为: (1)胸腰椎病变性质待查, 转移瘤? 结核? (2)肺部病变性质待查, 肿瘤? 结核? (3)骶骨、右侧髂骨病变性质待查, 转移瘤? 结核? 检验: 一小时血沉 85mm/h, C 反应蛋白 16mg/L; 痰抗酸杆菌检查荧光法 1、2、3 均未检测到抗酸杆菌; 结核抗体阴性反应; 痰结核杆菌 DNA 测定 <1000copies; 结核感染 T 细胞检测 T-SPOT-TB>50SFCs; 血清肿瘤系列阴性; 纤支镜毛刷及活检未查见癌细胞; 抗酸染色: 未找到抗酸杆菌。行腰椎 CT 及胸部 CT, 较前无明显变化; 骶髂关节 CT 发现右髂骨局限性骨质缺损并髂肌脓肿形成(图 4)。行右髂骨脓肿穿刺病理示较多脓细胞, 未见恶性肿瘤细胞。肺部穿刺未查见癌细胞。患者影像学检查高度怀疑肺癌骨转移, 但穿刺活检不支持肿瘤的诊断, 修正诊断为: (1)胸腰椎病变性质待查, 结核? 转移瘤? (2)肺部病变性质待查, 结核? 肿瘤? (3)骶骨、右侧髂骨病变性质待查, 结核? 转移瘤? 对高度怀疑肺结核难以明确诊断者可酌情行诊断性抗结核治疗^[1], 在征求患者及家属的意见后, 给予正规诊断性抗结核(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇)及抗炎(利福星)治疗 2 周。患者血沉 30mm/h, C 反应蛋白正常, 无结核中毒症状, 腰背痛较重, 复查胸部 CT 较前无明显变化。为

基金项目: 山东省自然科学基金项目(编号 ZR2013HM029)

第一作者简介: 男(1983-), 医学硕士, 研究方向: 脊柱外科

电话: (0531)67605724 E-mail: zhaoyaocn@163.com

35. Yue WY, Clark JJ, Fernando A, et al. Contribution of persistent C-Jun N-terminal kinase activity to the survival of human vestibular schwannoma cells by suppression of accumulation of mitochondrial superoxides[J]. Neuro Oncol, 2011, 13(9): 961-973.
36. James MF, Han S, Polizzano C, et al. NF2/merlin is a novel negative regulator of mTOR complex 1, and activation of mTORC1 is associated with meningioma and schwannoma growth[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(15): 4250-4261.
37. Gulhati P, Bowen KA, Liu J, et al. mTORC1 and mTORC2 regulate EMT, motility, and metastasis of colorectal cancer via RhoA and Rac1 signaling pathways [J]. Cancer Res,

2011, 71(9): 3246-3256.

38. Ammoun S, Schmid MC, Zhou L, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-1(IGFBP-1) regulates human schwannoma proliferation, adhesion and survival[J]. Oncogene, 2012, 31(13): 1710-1722.
39. Wilson BG, Roberts CW. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(7): 481-492.
40. Carroll SL. Molecular mechanisms promoting the pathogenesis of Schwann cell neoplasms[J]. Acta Neuropathol, 2012, 123(3): 321-348.

(收稿日期: 2013-10-06 修回日期: 2013-12-12)

(本文编辑 卢庆霞)