

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00156

尼古丁给药和撤药模型的制备与评价

蓝晓红,徐添颖,缪朝玉*

第二军医大学药学院药理学教研室,上海 200433

[摘要] **目的:**制备一种尼古丁给药和撤药大鼠模型,通过三项相关指标评价该模型的特征与应用研究价值。**方法:**10~11周龄的雄性SD大鼠随机分为生理盐水组、尼古丁给药组和尼古丁撤药组3组。生理盐水组给生理盐水6周;尼古丁给药组给尼古丁($3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)6周;尼古丁撤药组先给尼古丁($3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)3周,随后改为给生理盐水3周。各组给药途径均为皮下注射,每日1次,给药容积为0.5 ml/kg,同时记录体质量、饮食量和饮水量的变化。造模后通过体质量、血清生化指标、各部位脂肪称量来评价该模型。**结果:**尼古丁给药后体质量下降;血清三酰甘油、胰岛素水平降低;皮下脂肪、内脏脂肪和主动脉周围脂肪质量减少;撤药后上述指标回升。**结论:**该模型可用于研究尼古丁的多种药理作用,以及吸烟、戒烟对机体的影响。

[关键词] 尼古丁;吸烟;吸烟戒断;动物模型;脂肪类;体质量;主动脉

[中图分类号] R 965.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)02-0156-06

Establishment and evaluation of a nicotine-treatment and -withdrawal rat model

LAN Xiao-hong, XU Tian-ying, MIAO Chao-yu*

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] **Objective:** To establish a nicotine-treatment and -withdrawal rat model and to evaluate its characteristics and application through analyzing 3 parameters. **Methods:** Male Sprague-Dawley rats, aged 10-11 weeks old, were randomly divided into normal saline group (subcutaneous injection of saline [0.5 ml/kg] for 6 weeks), nicotine-treated group (injection with nicotine [0.5 ml/kg, 3 mg/(kg·d)] for 6 weeks), and nicotine-withdrawn group (injection with nicotine [0.5 ml/kg, 3 mg/(kg·d)] for 3 weeks and followed by saline injection for additional 3 weeks). Body weight, food intake, and water intake of animals were recorded during the treatment in 3 groups. The model was evaluated through analyzing body weight, serum parameters and adipose tissue weights. **Results:** The body weight of rats, as well as the serum levels of triglyceride and insulin, were all decreased after nicotine treatment; the weights of subcutaneous fat, visceral fat and periaortic fat were also decreased. The above indicators increased after withdrawal of nicotine. **Conclusion:** The established model can be used to study multiple pharmacological effects of nicotine; it can also be used for smoking and smoking cessation related studies.

[KEY WORDS] nicotine; smoking; tobacco use cessation; animal models; fats; bodymass; aorta

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(2):156-161]

香烟的烟雾中含有4 000余种化学物质,其中尼古丁是主要成分。尼古丁的作用十分广泛,研究表明长期摄入尼古丁增加心血管、代谢等多种疾病的发病率,而对老年退行性神经疾病有改善作用^[1]。近年来流行病学调查表明,吸烟者体质量下降,戒烟后体质量和脂肪明显增加^[2],这潜在抵消了戒烟的有利作用。因此建立一种经济稳定的尼古丁及其撤药模型对于研究尼古丁的各种药理作用和吸烟、戒

烟对人的影响显得尤为重要。我们经过摸索制备了一种大鼠尼古丁给药和撤药模型,通过体质量、血液生化指标、脂肪称量对其进行评价。

1 材料和方法

1.1 动物、试剂和药品 雄性SD大鼠,上海SIP-PR/BK实验动物中心。0.9%氯化钠注射液,第二军医大学长海医院,批号S0605108;尼古丁,上海友

[收稿日期] 2007-12-24 **[接受日期]** 2008-01-09

[基金项目] 国家杰出青年科学基金(30525045);全国优秀博士学位论文作者专项资金(200369);上海市科学技术委员会基金(上海市浦江人才计划,05PJ14002)。Supported by grants from the National Natural Science Foundation of China for Distinguished Young Scholar (30525045), the Foundation for the National Excellent Doctoral Thesis Author (200369), and the Foundation of Shanghai Pujiang Program (05PJ14002).

[作者简介] 蓝晓红,硕士。现在解放军第81医院药剂科,南京210002。E-mail: xiaohonglan6@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author)。Tel:021-25074374, E-mail: cymiao@citiz.net

思生物技术有限公司,批号 051101;戊巴比妥钠,国药集团化学试剂有限公司,批号 WS20060401。

1.2 尼古丁给药和撤药模型的制备 10~11 周龄的雄性 SD 大鼠随机分为生理盐水组($n=8$)、尼古丁给药组($n=7$)和尼古丁撤药组($n=7$)3 组。生理盐水组给生理盐水 6 周;尼古丁给药组给尼古丁($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)6 周;尼古丁撤药组先给尼古丁($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)3 周,随后改为给生理盐水 3 周。各组给药途径均为皮下注射,每日 1 次,给药容积为 0.5 ml/kg ,同时记录体质量、饮食量和饮水量的变化。

1.3 血清生化指标测定 将完成模型制备的 SD 大鼠禁食 12 h,腹腔注射戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉,心脏腔静脉采血。室温放置 30 min 以上, $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $2\,000 \times g$ 离心 10 min,分离血清,取上清置于 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 待测。采用酶联免疫法测定血清生化指标,包括总胆固醇(total cholesterol)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol)、三酰甘油(triglyceride)、血糖(glucose)、胰岛素(insulin)。计算 HOMA 法的胰岛素抵抗指数(HOMA insulin resistance index, HOMA-IR)和 β 细胞功能指数(HOMA β cell function index, HOMA-B)。计算公式: $\text{HOMA-IR} = (\text{FI} \times \text{G}) / 22.5$; $\text{HOMA-B} = (20 \times \text{FI}) / (\text{G} - 3.5)$ (FI: 空腹血浆胰岛素, mIU/L; G: 空腹血糖, mmol/L)^[3]。

1.4 组织称量 大鼠采血后分别取不同部位组织称量,包括皮下脂肪(subcutaneous fat)、肾脏周围脂肪(perirenal fat)、腹膜后脂肪(retroperitoneal fat)、网膜脂肪(omental fat)、肠系膜脂肪(mesenteric fat)、附睾周围脂肪(epididymal fat)、胸主动脉(thoracic aorta)及其周围脂肪(perithoracic aorta fat)、腹主动脉(abdominal aorta)及其周围脂肪(pe-

ri-abdominal aorta fat)、左前肢腓肠肌(gastrocnemius muscle)。胸主动脉取自左锁骨下动脉分叉处至膈肌上为终点的一段;腹主动脉取膈肌下至髂动脉分叉处为终点的一段。内脏脂肪(visceral fat)包括肾脏周围、腹膜后、网膜、肠系膜和附睾周围脂肪。

1.5 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,先采用方差分析,后采用非配对 t 检验进行组间比较。

2 结果

2.1 体质量相关指标 由图 1A 可见,给药后尼古丁给药组和撤药组体质量增幅减缓,到给药第 24 日尼古丁给药组较生理盐水组体质量显著下降($P < 0.05$),给药第 35 日起尼古丁给药组较生理盐水组体质量极显著下降($P < 0.01$)。在与第 0 日体质量相比得到的体质量增加值曲线(图 1B)上可见,3 组间的变化差异更为明显,即尼古丁给药组给药后第 7 日体质量增加值较生理盐水组显著减少($P < 0.05$),到给药后 14 d 体质量增加值较生理盐水组极显著下降并一直保持差异趋势($P < 0.01$);尼古丁撤药组给药 3 周内的体质量增加曲线与尼古丁给药组类似,给药后第 7 日起体质量增加值已较生理盐水组极显著减少($P < 0.01$),撤药后体质量增加迅速超过尼古丁给药组,撤药后 10 d(第 31 日)体质量增加与生理盐水组差异减少($P < 0.05$)并显著高于尼古丁给药组($P < 0.05$),撤药后 14 d(第 35 日)体质量增加已与生理盐水组无统计学差异。在与第 21 日(开始撤药)体质量相比得到的体质量增加曲线(图 1C)上可见,尼古丁撤药组撤药 3 d(第 24 日)体质量增加值已与生理盐水组无统计学差异,撤药 7 d(第 28 日)体质量增加显著高于尼古丁给药组并一直保持差异趋势($P < 0.05$)。

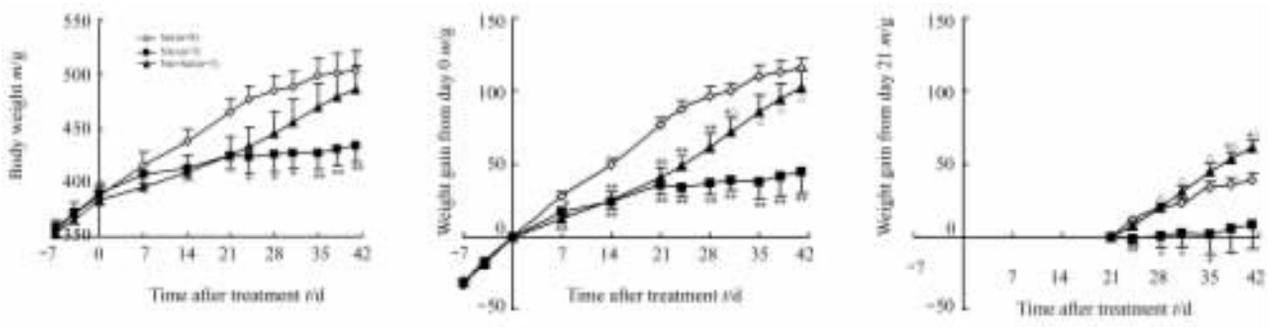


图 1 尼古丁给药和撤药大鼠体质量变化

Fig 1 Body weight changes in nicotine-treated and nicotine-withdrawn rats

Sal: Saline-treated group; Nic: Nicotine-treated group; Nic+Sal: Nicotine-withdrawn group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Sal; $\Delta P < 0.05$ vs Nic

2.2 饮水饮食量 由图 2 可见,尼古丁给药组给药第 7 日起较生理盐水组饮食量极显著减少并一直维

持差异($P < 0.01$);尼古丁撤药组前 3 周饮食量类似尼古丁给药组,但撤药后与尼古丁给药组相比饮

食量增加,撤药后5 d(第26日)饮食量已与生理盐水组无统计学差异,较尼古丁给药组极显著增加并

一直维持差异($P < 0.01$)。饮水量在3组间并无规律性改变。

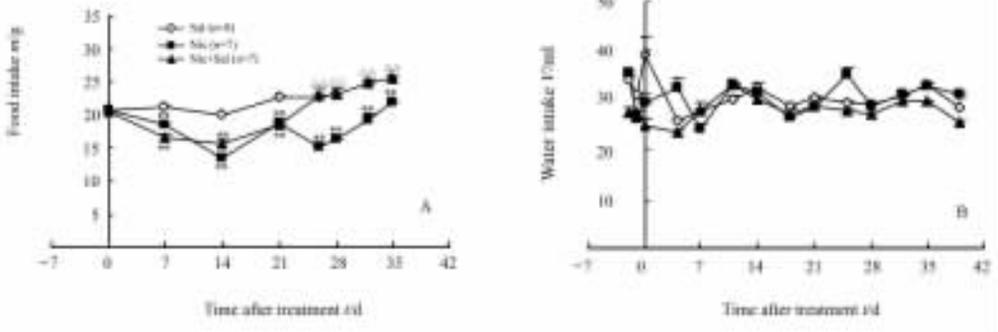


图2 尼古丁给药和撤药大鼠饮食量和饮水量

Fig 2 Food and water intake in nicotine-treated and nicotine-withdrawn rats

Sal; Saline-treated group; Nic; Nicotine-treated group; Nic+Sal; Nicotine-withdrawn group. ** $P < 0.01$ vs Sal; $\triangle\triangle P < 0.01$ vs Nic

2.3 血清生化指标 由图3可见,尼古丁给药组的血清三酰甘油、胰岛素、HOMA-IR 和 β 细胞功能较

生理盐水组显著降低($P < 0.05$); 尼古丁撤药组的上述指标与生理盐水组相比无统计学差异。

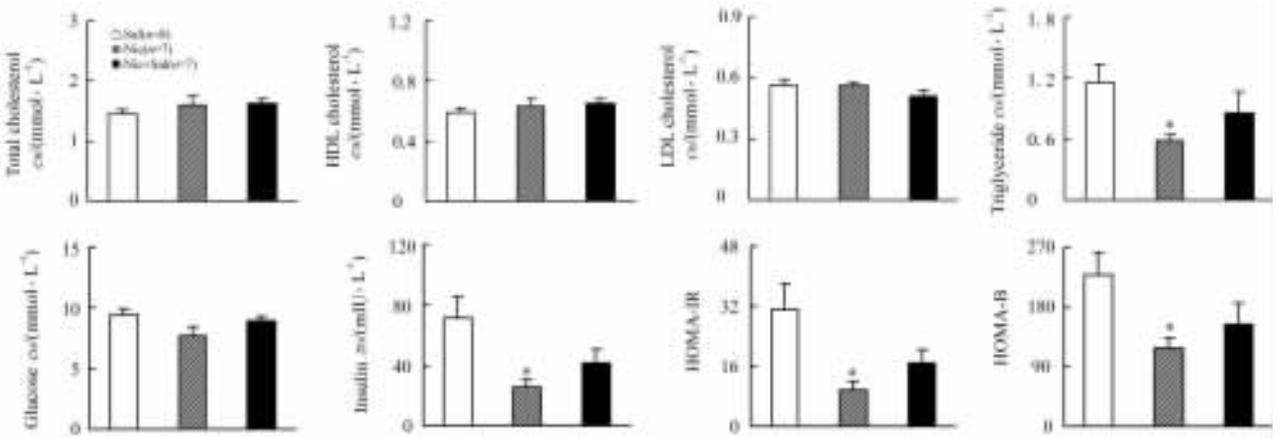


图3 尼古丁给药和撤药大鼠血清指标

Fig 3 Serum parameters in nicotine-treated and nicotine-withdrawn rats

Sal; Saline-treated group; Nic; Nicotine-treated group; Nic+Sal; Nicotine-withdrawn group. HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; HOMA-IR; HOMA insulin resistance index; HOMA-B; HOMA β cell function index. * $P < 0.05$ vs Sal

2.4 组织称量 由表1可见,尼古丁给药组皮下脂肪、内脏脂肪绝对质量均较生理盐水组极显著减少($P < 0.01$); 尼古丁撤药组的附睾周围脂肪绝对质量较尼古丁给药组显著增加($P < 0.05$),皮下脂肪、内脏脂肪绝对质量虽比尼古丁给药组都有增加趋势,但因标准差较大故没有统计学差异。尼古丁给药组的皮下脂肪、肾脏周围、腹膜后脂肪和网膜、肠系膜脂肪的相对质量(与体质量比值)较生理盐水组显著下降($P < 0.05$),尼古丁给药组的附睾周围脂肪、肠系膜脂肪和内脏脂肪的相对质量较生理盐水组极显著下降($P < 0.01$); 尼古丁撤药组的附睾周围脂肪相对质量较尼古丁给药组显著增加($P < 0.05$)。尼古丁给药组的皮下脂肪与内脏脂肪之比值

也较生理盐水组显著下降($P < 0.05$),提示内脏脂肪减少更明显。腓肠肌的绝对质量和相对质量在3组间均无统计学差异。

由图4可见,3组间主动脉的绝对质量无统计学差异,而尼古丁给药组的胸主动脉和腹主动脉外膜脂肪均比生理盐水组极显著减少($P < 0.01$),尼古丁撤药组的胸主动脉外膜脂肪也比生理盐水组显著减少($P < 0.05$)。进一步比较3组间主动脉外膜脂肪质量比主动脉质量的相对值显示,尼古丁给药组胸主动脉外膜脂肪相对质量较生理盐水组显著减少($P < 0.05$),且尼古丁给药组和撤药组的腹主动脉外膜脂肪相对质量较生理盐水组极显著减少($P < 0.01$)。

表 1 尼古丁给药和撤药大鼠各部位脂肪称量

Tab 1 Fat tissue weight in nicotine-treated and nicotine-withdrawn rats

Index	Sal(n=8)	Nic(n=7)	Nic + Sal(n=7)
Body weight <i>m/g</i>	500±17	422±16**	477±22
Tissue weight <i>m/mg</i>			
Subcutaneous fat	24 604±1 790	17 189±1 530**	21 271±2 107
Epididymal fat	6 801±600	3 920±381**	5 630±540 [△]
Perirenal fat	1 459±173	763±111**	1 159±174
Retroperitoneal fat	5 883±677	3 291±470**	4 254±565
Perirenal and retroperitoneal fat	7 341±823	4 054±581**	5 413±705
Omental fat	611±106	386±37	649±165
Mesenteric fat	4 095±548	2 060±211**	3 110±522
Omental and mesenteric fat	4 706±641	2 446±190**	3 759±682
Visceral fat	18 849±1 919	10 420±1 104**	14 801±1 857
Gastrocnemius muscle	1 357±63	1 252±50	1 172±62
Tissue weight to body weight (<i>mg/g</i>)			
Subcutaneous fat	48.90±2.50	40.33±2.33*	44.19±2.37
Epididymal fat	13.48±0.93	9.21±0.72**	11.73±0.75 [△]
Perirenal fat	2.86±0.27	1.79±0.24*	2.39±0.25
Retroperitoneal fat	11.58±1.09	7.75±1.01*	8.82±0.92
Perirenal and retroperitoneal fat	14.44±1.29	9.54±1.25*	11.21±1.08
Omental fat	1.20±0.18	0.93±0.12	1.31±0.26
Mesenteric fat	8.00±0.88	4.87±0.44**	6.36±0.68
Omental and mesenteric fat	9.20±1.02	5.80±0.40*	7.67±0.93
Visceral fat	37.12±2.88	24.55±2.24**	30.60±2.50
Gastrocnemius muscle	2.67±0.08	2.85±0.07	2.54±0.16
Subcutaneous fat to visceral fat	1.356±0.090	1.694±0.133*	1.474±0.078

Sal: Saline-treated group; Nic: Nicotine-treated group; Nic+Sal: Nicotine-withdrawn group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Sal; [△] $P < 0.05$ vs Nic

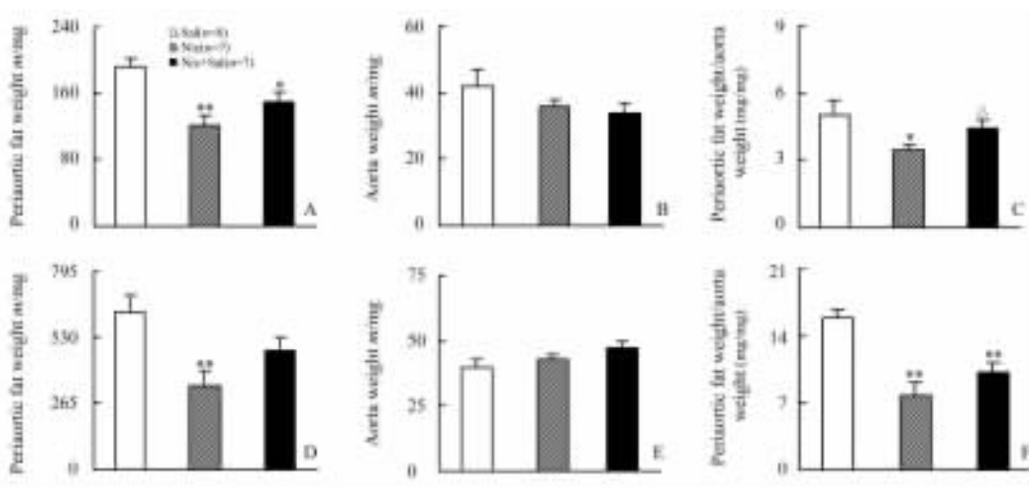


图 4 尼古丁给药和撤药大鼠主动脉及其外膜脂肪质量

Fig 4 Aorta and periaortic fat weights in nicotine-treated and nicotine-withdrawn rats

A-C: Thoracic aorta; D-F: Abdominal aorta. Sal: Saline-treated group; Nic: Nicotine-treated group; Nic + Sal: Nicotine-withdrawn group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Sal; [△] $P < 0.05$ vs Nic

3 讨论

目前,已有的文献报道过采用饮水、流质饮食、微泵和皮下注射进行大鼠尼古丁给药。研究表明通过饮水和流质饮食十分不准确,微泵注射虽然较好但比较昂贵,还没有文献对皮下注射尼古丁的模型进行评价和模型特征的详细报道。我们参考有关文

献^[4]采用过 $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量对成年雄性和雌性 SD 大鼠进行造模预实验,但体质量相关指标与生理盐水组相比统计学差异较小,血清生化指标仅雄性组三酰甘油减少,脂肪称量仅皮下脂肪减少,故认为不合适。我们又选择了 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的尼古丁给药剂量(相当于人的每日 2 包烟的剂量^[5]),对 6 周龄未成年雄性 SD 大鼠进行模型制备预实验,得到了

与成年雄性大鼠相似的结果,鉴于成年大鼠有更广泛的应用价值,最终选择10~11周龄成年雄性大鼠进行模型制备和模型特征的深入研究。

首先,体质量相关指标显示,尼古丁给药后体质量下降,撤药后体质量增加是该模型的特征。这种变化可能原因为:(1)饮食量与体质量的变化相关。从饮食量的结果可见,尼古丁给药以后,食欲受到抑制,饮食量减少。这可能是由于下丘脑的神经肽和食欲素的上调,及血浆瘦素水平下调所致^[6],也可能与脑中神经递质5-羟色胺水平的改变相关^[7]。尼古丁撤药后食欲恢复,饮食量增加,可能与脑中硝基水平改变有关。Mannucci等^[8]给小鼠皮下注射尼古丁14 d后撤药,发现小鼠体质量增加,禁食24 h后2 h内饮食量增加,伴有下丘脑亚硝酸盐/硝酸盐水平增加和下丘脑神经元一氧化氮合酶活性的增强。(2)尼古丁活化白色脂肪和棕色脂肪的解耦联蛋白1(uncoupling protein 1,UCP 1)。UCP 1介导脂肪的生热行为,对机体适应性发热和能量消耗十分重要。Yoshida等^[4]研究发现给肥胖KK小鼠尼古丁治疗6个月后肥胖减轻,UCP 1的mRNA不仅在皮下、腹膜后的白色脂肪有表达,而且在腓肠肌、肩胛间的棕色脂肪也有表达。这说明尼古丁不仅活化白色脂肪的UCP 1,而且也活化棕色脂肪的UCP 1。(3)尼古丁可导致新陈代谢增加,基础和轻量活动时的能量消耗增加^[9];而尼古丁撤药后,能量消耗减少,可致体质量增加。这些可能部分由于尼古丁给药可升高血浆儿茶酚胺水平所致^[10]。

其次,血清生化指标显示,给药后均可见血清三酰甘油降低,胰岛素降低,HOMA-IR减少, β 细胞功能降低。三酰甘油的减少主要与脂肪减少有关。胰岛素的减少可能与胰岛 β 细胞功能减弱有关。尼古丁给药组HOMA-IR减少说明可能存在胰岛素敏感性增强,这也能部分解释三酰甘油和胰岛素水平减少而血糖并不改变的原因。尼古丁给药模型的HOMA-IR减少在我们后期的多次独立实验中被反复证实,不同于临床报道的吸烟人群易产生胰岛素抵抗。这一矛盾的结论可能与种属、给药途径、给药量、评价计算方式不同等多种因素有关。同时烟草中含有除尼古丁外的多种成分也会造成差异。尼古丁给药后饮食减少,脂肪质量减轻,这可能有助于防止肥胖或脂代谢紊乱引发的胰岛素抵抗^[11],但其胰岛素敏感性是否真的增强仍有待于进一步研究与证实。

最后,组织称量显示,尼古丁给药后皮下脂肪、内脏脂肪、主动脉血管周围脂肪质量减少,撤药后增加。其中内脏脂肪的变化幅度远大于皮下脂肪。腓

肠肌在3组间并无显著差异,说明尼古丁给药并不影响肌肉组织的质量,而主要影响脂肪的质量。本实验中特别考察了主动脉外膜脂肪的改变,因为血管外膜脂肪不再被认为仅仅是支持组织,其功能研究正逐渐成为热点,例如德国学者发现SD大鼠主动脉外膜脂肪组织能释放血管舒张因子^[12],血管外膜脂肪病变与高血压、血管功能损伤有关^[13]。尼古丁给药后胸主动脉和腹主动脉外膜脂肪均明显减少,这对于研究血管外膜脂肪功能和尼古丁对血管形态功能改变的机制具有一定的价值。

综上所述,我们制备的尼古丁给药和撤药模型是一种经济、稳定、特征明确的模型,对于研究尼古丁的多种药理作用,以及吸烟、戒烟对机体的影响具有重要意义。

[参考文献]

- [1] French K L, Granholm A C, Moore A B, Nelson M E, Bimonte-Nelson H A. Chronic nicotine improves working and reference memory performance and reduces hippocampal NGF in aged female rats[J]. *Behav Brain Res*, 2006, 169: 256-262.
- [2] Pisinger C, Jorgensen T. Waist circumference and weight following smoking cessation in a general population: the Inter99 study[J]. *Prev Med*, 2007, 44: 290-295.
- [3] Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Ito M, Sumie S, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102: 570-576.
- [4] Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, Kogure A, Kondo M, Kumamoto K, et al. Nicotine induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of obese mice[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23: 570-575.
- [5] Murrin L C, Ferrer J R, Zeng W Y, Haley N J. Nicotine administration to rats: methodological considerations[J]. *Life Sci*, 1987, 40: 1699-1708.
- [6] Li M D, Kane J K. Effect of nicotine on the expression of leptin and forebrain leptin receptors in the rat[J]. *Brain Res*, 2003, 991: 222-231.
- [7] Slotkin T A, Seidler F J. A unique role for striatal serotonergic systems in the withdrawal from adolescent nicotine administration[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2007, 29: 10-16.
- [8] Mannucci C, Catania M A, Adamo E B, Bellomo M, Caputi A P, Calapai G. Long-term effects of high doses of nicotine on feeding behavior and brain nitric oxide synthase activity in female mice[J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 98: 232-238.
- [9] Perkins K A, Epstein L H, Marks B L, Stiller R L, Jacob R G. The effect of nicotine on energy expenditure during light physical activity[J]. *N Engl J Med*, 1989, 320: 898-903.
- [10] Walker J F, Collins L C, Rowell P P, Goldsmith L J, Moffatt R J, Stamford B A. The effect of smoking on energy expenditure and plasma catecholamine and nicotine levels during light physical activity[J]. *Nicotine Tob Res*, 1999, 1: 365-370.
- [11] 赵军. 脂代谢紊乱对肥胖人群胰岛素抵抗的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2006, 14: 783-785.

[12] Löhn M, Dubrovskaja G, Lauterbach B, Luft F C, Gollasch M, Sharma A M. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor[J]. *FASEB J*, 2002, 16:1057-1063.

[13] Takemori K, Gao Y J, Ding L, Lu C, Su L Y, An W S, et al. Ele-

vated blood pressure in transgenic lipotrophic mice and altered vascular function[J]. *Hypertension*, 2007, 49:365-372.

[本文编辑] 曹 静

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00161

• 病例报告 •

胎盘部位滋养细胞肿瘤 1 例报告

Placental site trophoblastic tumor: a case report

张 慧, 徐明娟, 惠 宁, 崔 英

第二军医大学长海医院妇产科, 上海 200433

[关键词] 滋养细胞肿瘤; 胎盘肿瘤

[中图分类号] R 737.33

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2008)02-0161-01

1 病例资料 患者, 34岁, 因“停经 24⁺周, 下腹痛 10 h”于 2006年7月11日收入院, 孕 2产 1, 1996年顺产 1女, 2000年流产 1次。月经规律, 末次月经 2006年1月10日, 孕早期过程顺利。10 h前无明显诱因突感下腹疼痛, 疼痛进行性加重并向全腹弥漫, 伴恶心、呕吐, 无发热及阴道流血。查体: 体温 36.1℃, 脉搏 105/min, 血压 90/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 面色苍白, 表情痛苦, 心肺听诊无异常, 腹肌紧张, 肝脾及子宫轮廓触诊不清。WBC 22×10⁹/L, Hb 56 g/L。B超提示: 肝脾未见异常, 宫内活胎, 胎盘位于子宫前壁, 胎盘后未见明显液性暗区。腹腔内见大量游离液性暗区, 最大液平面达 64 mm。立即在 B超引导下在最大液平处穿刺, 抽出 5 ml 暗红色不凝血。此时患者突感腹痛如撕裂样加重, 随即意识丧失, 血压测不出, 腹部明显不规则隆起。立即行抗休克治疗并在全麻下行剖腹探查, 术中见: 腹腔内大量暗红色积血及凝血块, 共计约 4 500 ml, 子宫约孕 4个月大小, 前壁全层破裂, 破口长约 10 cm, 形态尚规则, 胎儿及大部分胎盘组织已流入腹腔, 部分胎盘附着于子宫前壁, 胎儿已死亡。清理子宫破口周围胎盘、胎膜组织, 见胎盘附着于子宫肌壁如鱼肉状, 切除部分子宫肌层组织送快速冰冻检查, 冰冻提示: (子宫) 倾向于胎盘部位滋养细胞肿瘤, 良恶性待石蜡切片检查。行子宫修补术, 术中、术后共输血 4 400 ml。术后病理报告: 子宫胎盘部位滋养细胞肿瘤 (PSTT)。术后连续复查人绒毛膜促性腺激素 (β-HCG) 均在正常范围, 胸片检查提示心、肺、膈未见异常, 术后 9 d 彩超提示: 子宫 8.5 cm×6.0 cm×8.2 cm, 肌层回声不均匀, 前壁偏右侧可见大小 7.2 cm×4.5 cm×4.0 cm 相对高回声团块, 边界不清, 回声不均, 可见多个散在分布的点状、短线条状强回声后方伴彗星尾征, 宫腔线后移。考虑肿瘤有继续生长侵蚀肌层可能, 因患者已无生育要求, 术后 12 d 再次行全子宫切除+双侧卵巢活检术+盆腔淋巴结清扫术。术中未见子宫外转移,

标本剖视: 子宫孕 2个月大小, 剖开宫体前壁见 5 cm×4 cm×3 cm 黑色坏死组织, 浸润 2/3 肌层, 宫腔粗糙, 病理报告提示双侧卵巢组织未累及。免疫组化: HCG (少量+), Ki-67 (少量+), p53 (-), p16 (-)。1周后出院密切随访, 血 β-HCG 均在正常范围, 盆腔 B超未提示有病灶复发。

2 讨论 PSTT 是一种罕见的滋养细胞疾病, 国外文献报道仅百余例, 国内报道发病率为 0.15%。PSTT 是来源于种植性中间型滋养细胞的肿瘤, 目前病因不详。主要见于育龄妇女, 偶有绝经后的病例报道。可继发于各种类型的妊娠, 其中以足月产和流产最常见, 最常见的临床表现为停经和阴道流血, 而像本例以肿瘤浸润子宫肌层导致子宫破裂为首发症状者非常罕见。PSTT 多数为良性, 约 10%~15% 出现恶变, 转移灶可见于肺、脑、阴道等处, 病死率约为 20%。PSTT 患者的血清 HCG 水平通常较其他类型妊娠滋养细胞疾病低, 其水平往往与肿瘤负荷不成比例。尽管胎盘泌乳素 (HPL) 免疫组化染色为阳性, 但血清 HPL 亦不高。本例患者由于病情危急术前未查 HCG, 术后多次复查 β-HCG 均正常, 考虑原因可能有两点: (1) PSTT 患者 β-HCG 水平一般低于其他妊娠滋养细胞疾病; (2) 患者腹腔内出血 4 500 ml, 术中、术后输血 4 400 ml, 无法正确反映体内 β-HCG 水平。PSTT 无论在临床表现、生化指标和影像学检查方面均缺乏特异性, 确诊主要依靠病理学检查, 中间型滋养细胞增生是其特异性病理表现。

PSTT 的治疗首选手术, 范围为全子宫加双侧附件切除术, 完全切除的病例预后通常较好; 对于要求保留生育功能的患者, 可行多次刮宫, 清除宫腔内所有病灶后给予化疗, 推荐首选的化疗方案为 EMA-CO (依托泊苷、甲氨蝶呤、放线菌素 D、环磷酰胺、长春新碱), 对于 β-HCG 下降不理想或胎盘 HPL 持续高者仍应切除子宫; 对于无生育要求的年轻患者, 术中证实卵巢无转移, 可保留双侧附件, 术后定期随访。

[本文编辑] 孙 岩

[收稿日期] 2007-07-01

[接受日期] 2007-12-17

[作者简介] 张 慧, 硕士, 讲师. E-mail: zhanghuitongtong@yahoo.com.cn