

179 例胃肠间质瘤临床病理特征及基因突变类型分析*

陈家驹¹, 沈朝勇¹, 陈卉娇², 尹源¹, 汤苏敏¹, 张波¹, 陈志新^{1△}

1. 四川大学华西医院 胃肠外科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 病理科(成都 610041)

【摘要】 目的 分析胃肠间质瘤(GIST)患者临床病理特征、基因突变类型和突变位点特征。**方法** 回顾性收集 2009 年 9 月至 2015 年 2 月四川大学华西医院收治的 179 例行基因检测的 GIST 患者并分析其各临床病理资料的特征。**结果** 所有患者中,肿瘤原发于胃 88 例(49.2%),小肠 70 例(39.1%),结直肠 7 例(3.9%),其它部位 14 例(7.8%);其中 CD117、CD34、DOG-1 阳性率分别为 94.4%、74.9%、93.3%。GIST 患者基因突变 *c-kit* 突变最为常见,共 151 例(84.4%),其次为 *PDGFRα* 突变 8 例(4.5%),野生型 20 例(11.2%)。*c-kit* 突变中,外显子 11 以缺失突变、点突变及缺失+插入突变为主(92.2%);外显子 9 突变共有 6 例(30%) A502-Y503 复制突变及 14 例(70%) Y403-F504 插入突变;外显子 13 突变为 1 例 K642Q 点突变,外显子 17 突变为 2 例 N822K 点突变。在 6 例 *PDGFRα* 外显子 18 突变患者中,分别有 5 例和 1 例发生点突变和缺失突变,点突变中 3 例为 D842V 突变。在 GIST 的基因分型中,*PDGFRα* 突变患者 DOG-1 阳性率低于 *c-kit* 突变及野生型患者($P=0.007$),而在 *c-kit* 各突变类型中,点突变患者 CD34 患者阳性率低于其它突变类型($P<0.001$),点突变和插入突变患者中高危患者比例低于缺失突变和缺失+插入突变($P=0.006$)。**结论** 胃和小肠是 GIST 最常见的发病部位;*c-kit* 外显子 11 是 GIST 最常见的基因突变类型;GIST 基因突变率高且突变类型多样,不同患者需提供个体化治疗。

【关键词】 胃肠间质瘤 临床病理特征 基因突变 基因分型

Characteristics of Clinicopathology and Genotype in 179 Cases with Gastrointestinal Stromal Tumor CHEN Jia-ju¹, SHEN Chao-yong¹, CHEN Hui-jiao², YIN Yuan¹, TANG Su-min¹, ZHANG Bo¹, CHEN Zhi-xin^{1△}. 1. Department of Gastrointestinal Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
△ Corresponding author, E-mail: chenzhixin@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To analyze the characteristics of the clinicopathology and genotypes in patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST). **Methods** The clinicopathological and genotypic data of 179 patients with GIST, who underwent treatment and genetic testing in the Hospital of West China from September 2009 to February 2009 were collected retrospectively. **Results** The tumor sites of the cases were located in stomach (88 cases, 49.2%), small intestine (70 cases, 39.1%), colorectum (7 cases, 3.9%) and the other sites (14 cases, 7.8%) respectively. 94.4%, 74.9% and 93.3% of GIST patients were positive for CD117, CD34 and DOG-1 immunophenotypes respectively. *C-kit* and *PDGFRα* mutations were found in 151 cases (84.4%) and 8 cases (4.5%) except for the wild types of the rest 20 cases (11.2%). Among all the *c-kit* mutation, 92.2% mutation types in exon 11 were deletion mutation, point mutation and hybrid mutations, and in exon 9 the mutation types were just involving A502_Y503dup ($n=6$) and Y403_F504ins ($n=14$), while the mutation type were K642Q in exon 13 ($n=1$) and N822K in 17 ($n=2$). There were 6 patients with the mutation types of *PDGFRα* in exon 18, and 3 of them were type of D842V. In the GIST genotyping, DOG-1 positive rate in *PDGFRα* mutation patients were significantly lower than that in *c-kit* mutation and wild type patients ($P=0.007$). In the various type of *c-kit* mutations, the positive rate of CD34 in point mutation patients were significantly lower than that in other mutation types ($P<0.001$). The rate of high-risk patients in point mutation and insertion mutation patients were lower than that in deletion mutation and deletion + insertion mutation patients ($P=0.006$). **Conclusion** The most common localizations of GISTs are the stomach and small intestine. The most frequent mutation type of GIST is *c-kit* exon 11. The individualized treatment is required for GIST patients because its high mutation rate and types.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor Clinicopathology Mutation Genotype

* 国家自然科学基金(No. 81572931)和四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2012SZ0006)资助

△ 通讯作者, E-mail: chenzhixin@medmail.com.cn

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)发病率低,年发病率约 1/10 万~2/10 万,占胃肠道恶性肿瘤的 1%~3%,是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,特征性表达干细胞因子受体(KIT)蛋白(阳性率约 95%),获得功能性突变的 KIT

和血小板源性生长因子受体- α (PDGFRA)受体酪氨酸激酶异常活化是其发病的关键因素。GIST 对常规化疗不敏感,主要的治疗手段是手术切除,进展转移及术后复发无法手术切除者预后极差,仅 6~18 个月的中位生存期,5 年生存率小于 10%^[1]。酪氨酸激酶受体抑制剂(TKI)用于对晚期患者治疗,也根据危险度分级应用于辅助治疗及术前治疗,明显改善了患者的预后。GIST 患者 *c-kit* 或 *PDGFR α* 基因突变率高达 80%~90%,常见的基因突变位点包括 *c-kit* 外显子 9、11、13、17(exon9、11、13、17), *PDGFR α* 基因包括外显子 12、18(exon12、18)。而在那些细胞内未检测到 *c-kit* 或 *PDGFR α* 突变,却高表达 KIT 蛋白,并且临床特征与 GIST 一致的患者,归为野生型(wild type,WT)^[2]。GIST 突变类型与 TKI 的治疗反应密切相关,与患者远期预后的关系尚存争论。有研究^[3-5]认为 GIST 的基因突变类型可作为原发于胃的 GIST 患者的独立预后指标,这将使现存的预后评估体系更加完善,提供更佳的治疗决策方案。因此,国人的基因突变类型数据库的建立、完善和随访,显得极其有必要。本研究旨在探讨 GIST 患者的各临床病理特征与基因突变类型的特点,以期加深对 GIST 个体化治疗的认识。

1 资料与方法

1.1 患者选择

收集四川大学华西医院自 2009 年 9 月至 2015 年 2 月期间诊治的 GIST 患者,所有患者均经病理组织学及基因检测确诊。收集所有患者的临床病例资料(包括性别、发病年龄、原发部位、肿瘤大小、核分裂象、危险度分级、CD117、CD34 及 DOG1 的表达)以及基因检测结果。

1.2 基因检测

c-kit/*PDGFR α* 基因检测按照试剂盒(E. Z. N. A. FFPE DNA Kit, Lot. D3399-01, OMEGA, USA)说明提取基因组 DNA 并保存于-20℃环境中,采用 PCR 扩增 *c-kit* 基因外显子 9、11、13、17 和 *PDGFR α* 基因外显子 12、18。反应条件为:初始变性 94℃ 5 min;94℃ 30 s, X℃ 30 s, 72℃ 20 s, 40 个循环;72℃ 延伸 10 min;4℃ 结束反应。PCR 产物经 30 g/L 琼脂糖凝胶电泳确定后,由 invitrogen(上海)用 ABI 公司的 3730XL 测序仪进行序列分析。应用 Chromas 软件在信/噪比>98%的条件下判断基因突变情况。

1.3 统计学方法

连续性变量采用中位数表示。 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法用以分析各临床病理特征之间基因突变分型的特点。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征

如表 1 所示,本研究共纳入 179 例行基因检测的 GIST 患者,其中男性 98 例(54.7%),女性 81 例(45.3),中位发病年龄 53(15~74)岁。肿瘤原发于胃 88 例(49.2%),小肠 70 例(39.1%),结直肠 7 例(3.9%),其它(包括腹膜、腹盆腔、

肾周、胰腺等)14 例(7.8%)。肿瘤中位直径为 7.0 cm,平均值(8.47 $\pm$ 5.05) cm,肿瘤直径范围 0.6~30 cm),其中 ≤ 2 cm、 $>2\sim 5$ cm、 $>5\sim 10$ cm、 >10 cm 分别有 5 例(2.8%)、44 例(24.7%)、95 例(52.8%)、35 例(19.7%)。核分裂象数 $\leq 5/50$ HPF 者 83 例(46.4%), $>5/50$ HPF 者 96 例(53.6%)。CD117、CD34、DOG-1 阳性率依次为 94.4%、74.9%、93.3%。Ki-67 指数 $\leq 5\%$ 、 $6\%\sim 8\%$ 、 $>8\%$ 者分别有 71 例(39.7%)、39 例(21.8%)、69 例(38.5%)。参照 2008 年改良 NIH 危险度分级标准,其中极低危、低危、中危、高危组分别有 2 例(1.1%)、20 例(11.2%)、30 例(16.8%)、127 例(70.9%)。

表 1 GIST 基因分型与临床病例特征[例数(%)]
Table 1 Genotypes and characteristics of clinicopathology [case(%)]

Clinicopathology	<i>c-kit</i>	<i>PDGFRα</i>	Wild type	<i>P</i>
Age (yr.)				0.302
≤ 55	79 (52.3)	5 (62.5)	14 (70.0)	
>55	72 (47.7)	3 (37.5)	6 (30.0)	
Sex				0.949
Male	82 (54.3)	5 (62.5)	11 (55.0)	
Female	69 (45.7)	3 (37.5)	9 (45.0)	
Primary tumor sites				0.395
Stomach	73 (48.3)	6 (75.0)	9 (45.0)	
Small bowel	60 (39.7)	1 (12.5)	9 (45.0)	
Colorectum	5 (3.3)	1 (12.5)	1 (5.0)	
Others	13 (8.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	
Tumor diameter (cm)				0.259
≤ 2	4 (2.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	
$>2\sim 5$	40 (26.5)	1 (12.5)	3 (15.0)	
$>5\sim 10$	75 (49.7)	5 (62.5)	15 (75.0)	
>10	32 (21.2)	2 (25.0)	1 (5.0)	
Mitotic count (/50 HPF)				0.088
≤ 5	65 (43.0)	6 (75.0)	12 (60.0)	
>5	86 (57.0)	2 (25.0)	8 (40.0)	
CD117 IHC staining				0.214
+	144 (95.4)	7 (87.5)	18 (90.0)	
-	7 (4.6)	1 (12.5)	2 (10.0)	
CD34 IHC staining				0.657
+	114 (75.5)	5 (62.5)	15 (75.0)	
-	37 (24.5)	3 (37.5)	5 (25.0)	
DOG-1 IHC staining				0.007
+	144 (95.4)	5 (62.5)	18 (90.0)	
-	7 (4.6)	3 (37.5)	2 (10.0)	
Ki-67 (%)				0.417
≤ 5	57 (37.7)	3 (37.5)	11 (55.0)	
6-8	32 (21.2)	2 (25.0)	5 (25.0)	
>8	62 (41.1)	3 (37.5)	4 (20.0)	
NIH risk classification				0.138
Very low risk	2 (1.3)	0	0	
Low risk	15 (9.9)	1 (12.5)	4 (20.0)	
Intermediate risk	24 (15.9)	4 (50.0)	2 (10.0)	
High risk	110 (72.8)	3 (37.5)	14 (70.0)	

2.2 基因突变类型及特点

所有患者中,发现 *c-kit* 突变 151 例(84.4%)共有 95 种不同突变,*PDGFR α* 突变 8 例(4.5%),野生型(WT)20 例(11.2%)。*c-kit* 突变以外显子 11 突变最为常见,共有 128 例患者涉及 83 种突变,其中缺失突变 56 例,集中在密码子 551~580 区,密码子(557~558)/557/558 缺失最常见共 22 例(39.3%);点突变共 30 例,涉及密码子 557、559、560、575、

576,579,最常见为密码子 559 共 14 例(46.7%);重复突变 1 例,发生在密码子 570~577;缺失+插入突变共 32 例,发生在密码子 550~591 区(表 2)。c-kit 外显子 9 突变共 20 例,其中插入突变 14 例(主要为密码子 503~504 区),复制突变 6 例(为密码子 502~503 区)。外显子 13 突变 1 例,为点突变 K642Q。外显子 17 突变 2 例均为点突变 N822K。PDGFR α 基因突变患者中外显子 18 突变共 6 例,其中点突变 D842V 有 3 例。

表 2 c-kit 外显子 11 突变类型与临床病理特征

Table 2 Genotype of c-kit exon 11 and characteristics of clinicopathology

Clinicopathology	Deletion	Point	Insertion	Duplication	Mixed *	P
Age (yr.)						0.329
≤55	31 (55.4)	12 (40.0)	5 (55.6)	0	20 (62.5)	
>55	25 (44.6)	18 (60.0)	4 (44.4)	1 (100)	12 (37.5)	
Sex						0.340
Male	27 (48.2)	16 (53.3)	5 (55.6)	1 (100)	22 (68.8)	
Female	29 (51.8)	14 (47.6)	4 (44.4)	0	10 (31.3)	
Primary tumor sites						0.298
Stomach	33 (58.9)	14 (46.7)	7 (77.8)	1 (100)	18 (56.3)	
Small bowel	18 (32.1)	8 (26.7)	1 (11.1)	0	13 (40.6)	
Colorectum	1 (1.8)	2 (6.7)	0	0	0	
Others	4 (7.1)	6 (20.0)	1 (11.1)	0	1 (3.1)	
Tumor diameter (cm)						0.446
≤2	0	1 (3.3)	0	0	2 (6.3)	
>2-	12 (21.4)	10 (33.3)	4 (44.4)	1 (100)	6 (18.8)	
>5-	31 (55.4)	12 (40.0)	4 (44.4)	0	17 (53.1)	
>10	13 (23.2)	7 (23.3)	1 (11.1)	0	7 (21.9)	
Mitotic count (/50 HPF)						0.007
≤5	22 (39.3)	20 (66.7)	3 (33.3)	1 (100)	8 (25.0)	
>5	34 (60.7)	10 (33.3)	6 (66.7)	0	24 (75.0)	
CD117 IHC staining						0.530
+	52 (92.9)	30 (100)	9 (100)	1 (100)	30 (93.8)	
-	4 (7.1)	0	0	0	2 (6.3)	
CD34 IHC staining						<0.001
+	46 (82.1)	14 (46.7)	9 (100)	1 (100)	28 (85.7)	
-	10 (17.9)	16 (53.3)	0	0	4 (12.5)	
DOG-1 IHC staining						0.233
+	55 (98.2)	29 (96.7)	8 (88.9)	1 (100)	29 (90.6)	
-	1 (1.8)	1 (3.3)	1 (11.1)	0	3 (9.4)	
Ki-67 (%)						0.410
≤5	18 (32.1)	14 (46.7)	5 (55.6)	0	10 (31.3)	
6-8	10 (17.9)	7 (23.3)	1 (11.1)	1 (100)	8 (25.0)	
>8	28 (50.0)	9 (30.0)	3 (33.3)	0	14 (43.3)	
NIH risk classification						0.006
Very low risk	0	1 (3.3)	0	0	0	
Low risk	3 (5.4)	5 (16.7)	3 (33.3)	1 (100)	1 (3.1)	
Intermediate risk	9 (16.1)	9 (30.0)	1 (11.1)	0	4 (12.5)	
High risk	44 (78.6)	15 (50.0)	5 (55.6)	0	27 (84.4)	

* Mixed= Deletion+ Insertion

3 讨论

本研究中,患者发病中位年龄为 53 岁(15~74 岁),男女比例为 1.2 : 1 与既往国内外报道一致;发病部位最常见与胃和小肠(88.3%),而胃略高于小肠,符合既往的报道结

2.3 基因突变类型与临床病理特征的关系

如表 1 所示,PDGFR α 突变患者 DOG-1 阳性率低于 c-kit 突变及野生型患者($P=0.007$),而在 c-kit 各突变类型中,如表 2 所示,点突变患者 CD34 阳性率低于其它突变类型($P<0.001$),点突变和插入突变患者中高危患者比例低于缺失突变和缺失+插入突变($P=0.006$)。而其余病理特征指标与基因突变分型及 c-kit 外显子 11 突变类型之间无明显关联($P>0.05$)。

果^[6]。

KIT 蛋白(CD117)属于酪氨酸激酶受体家族,与受体干细胞生长因子(stem cell factor,SCF)结合后形成同源或者非同源二聚体激活酪氨酸激酶活性及下游的细胞内信号转导通路对细胞的增殖分化及功能进行调控,95%的 GIST 患

者 CD117 呈阳性非均质表达,对其进行免疫组化检测是诊断 GIST 最有效的方法。DOG-1 是应用基因表达谱技术发现选择性表达于 GIST 的蛋白,在 GIST 中阳性表达率可达 95.0% 以上,总体敏感性几乎相同甚至高于 CD117,而且大部分 CD117 阴性 GIST 的 DOG-1 呈强阳性表达,联合用于 GIST 的诊断具有较好的互补性,尤其对于 CD117 阴性表达患者^[7]。在本研究资料中,CD117、DOG-1 阳性率为 94.4%、93.3%,总符合率 87.7%,阳性符合率 92.9%,其中 12 例 CD117 阴性患者 DOG-1 全部呈阳性表达。核分裂象数是评估肿瘤生物行为的基本指标之一,NIH 危险度分级标准根据其 $\leq 5/50$ HPF、 $(>5\sim 10)/50$ HPF、 $>10/50$ HPF 进行评估,在本研究资料中,大多数病理诊断结果核分裂象数目 $<10/50$ HPF,而患者核分裂象数 $>10/50$ HPF 仍存在分级空间,在今后的病理诊断中宜给出具体的核分裂象数,待进一步研究完善危险度分级标准。

NCCN 指南推荐 GIST 患者接受伊马替尼治疗前需检测 *c-kit* 基因外显子 11、9、13、17 和 *PDGFR α* 基因外显子 12、18 的突变情况作为制定合理用药方案的依据。中国 GIST 诊疗共识也确定上述基因检测为确诊 GIST 尤其是 CD117 及 DOG-1 均阴性表达的患者的重要辅助方法。我们的研究显示 *c-kit*、*PDGFR α* 及野生型突变率分别为 84.4%、4.5% 和 11.2%,这一结果与既往报道相一致^[8]。

GIST 突变种类繁多,尤以 *c-kit* 外显子 11 最为常见,本研究资料中上述各外显子共涉及 95 种突变,其中 *c-kit* 外显子 11 就涉及 83 种,突变几乎涉及该外显子中每一个密码子^[9]; *c-kit* 外显子 11 突变以缺失突变、点突变及混合突变(缺失+插入)为主(92.2%),缺失突变中(557~558)/557/558 缺失最常见共 22 例(39.3%),而复制突变只有 1 例(0.8%),不同于既往报道(11%~14%)。*c-kit* 编码酪氨酸激酶受体近膜区,抑制酪氨酸激酶受体的二聚化,既往研究提示 *c-kit* 外显子 11 突变最常发生于密码子 550~559,该区域内缺失突变与肿瘤侵袭进展行为相关,Wardelmann 等^[10]也报道了伴有(557~558)/557/558 缺失突变的 GIST 转移风险变大,预后不佳。

既往报道西方国家 GIST 中 *c-kit* 外显子 9 的 A502-Y503 复制突变发生率(6.6%)低于亚洲(32%)^[11],本研究中 A502-Y503 复制突变及 Y403-F504 插入突变分别有 6 例(30%)和 14 例(70%),与之相符。*c-kit* 外显子 13 突变为 K642Q 点突变,外显子 17 突变为 N822K 点突变,均为相应外显子的常见突变。在 6 例 *PDGFR α* 外显子 18 突变中,有 3 例为 D842V 突变,研究显示此突变类型的 GIST 对伊马替尼原发耐药^[12]。研究资料中 20 例野生型 GIST(WT-GIST)在各病理特征之间的分布与 *c-kit*、*PDGFR α* 基因型患者的分布基本相似。研究提示 WT-GIST 具有临床病理及生物学行为多样化、基因组异质性等特点,大部分表现为免疫组化上琥珀酸脱氢酶(SDH)缺陷,涉及 *BRAF* 或者 *KRAS* 突变、I 型神经纤维蛋白的缺失,通过激活 RAS/RAF/MAP-激酶旁路而致病^[13]。然而,WT-GIST 具有较高

的 CD117 阳性表达率,TKI 部分患者有效,这种与基因突变不一致的表现无从解释,田野等推测可能与存在除 *c-kit* 及 *PDGFR α* 中 6 个常规外显子外的突变相关^[14]。

对于临床病理特征基因分型及突变类型的关系,本文分别对 GIST 的基因分型及 *c-kit* 外显子 11 各突变类型进行了统计,其它外显子因病例数量少而未做研究。本研究资料显示在 GIST 的基因分型中,*PDGFR α* 突变患者 DOG-1 阳性率低于 *c-kit* 突变及野生型患者($P=0.007$);而在 *c-kit* 外显子各突变类型中,点突变患者 CD34 患者阳性率低于其它突变类型($P<0.001$),点突变和插入突变患者中高危患者比例低于缺失突变和缺失+插入突变($P=0.006$)。既往研究提示 GIST 中 *c-kit*、*PDGFR α* 基因突变率在不同部位之间存在差异^[6],而本研究并未得出此结论,可能与本研究样本量少有关,故尚需大样本多中心研究来证实同时发现各病理特征与基因突变类型的关系,以指导因医疗条件等原因不能检测基因的患者用药。Lasota 和 Joensuu 等^[4,15]相继报道 *PDGFR α* 突变较 *c-kit* 突变有更好的无复发生存率,*c-kit* 外显子 11 复制突变患者复发风险低;Wozniak 等^[3]更认为基因分型是胃 GIST 的独立预后因子。本研究未分析各基因突变分型 GIST 患者的疗效及预后,所有患者的预后资料正在回顾随访中,有待后续深入分析不同基因分型及突变类型患者预后的差异。

总而言之,GIST 基因状态的多样性是基因表达谱的高度异质性的反应,为肿瘤生物学行为、恶性潜能异质性提供分子基础。未来亟待更大的样本量以分析 GIST 基因突变的规律性,以及不同突变种类与肿瘤生物学行为、肿瘤治疗和患者最终预后的关系,为患者个体化治疗提供决策依据。

参 考 文 献

- 1 Frankel TL, Chang AE, Wong SL. Surgical options for localized and advanced gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol*,2011;104(8):882-887.
 - 2 Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*,2011;11(12):865-878.
 - 3 Wozniak A, Rutkowski P, Schoffski P, *et al.* Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on contica GIST. *Clin Cancer Res*,2014;20(23):6105-6116.
 - 4 Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, *et al.* KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol*,2015;33(6):634-642.
 - 5 Comandone A, Bognione A. The importance of mutational status in prognosis and therapy of GIST. *Recenti Prog Med*,2015;106(1):17-22.
 - 6 李艳艳,高 静,田 野等.827 例胃肠间质瘤 *c-kit* 或 *PDGFR α* 基因突变谱解读及其与临床病理特征的关系. *中华胃肠外科杂志*,2015;4:332-337. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.04.009.
 - 7 Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol*,2009;33(9):1401-1408.
- (下转第 282 页)

达最大运动阻滞所需时间。5 mL 以上生理盐水的 EVE 能缩短运动阻滞回退至改良 Bromage 评分为 0 分所需时间。运动阻滞时间的缩短可能是由于硬膜外生理盐水的压迫使脑脊液扩散得更广,脑脊液中麻醉药物的浓度相应降低而导致的。运动阻滞时间缩短可以降低术后患者的不适感,有利于患者术后早运动。

Doganci 等^[6]在下肢手术使用等比重布比卡因腰硬联合麻醉阻滞中对比了 0、5、10、15、20 mL 不同容量的 EVE 对感觉运动阻滞平面上升及持续时间的影响,发现存在天花板效应。即随着 EVE 容量的增加,感觉阻滞平面的高度、镇痛时间及感觉阻滞平面回退到 L1 平面的时间相应升高或延长,最大值出现在 EVE 为 15 mL 时,当 EVE 容量增加到 20 mL 时感觉阻滞平面的高度并未较 15 mL 组显著升高并且镇痛时间及感觉阻滞平面回退到 L1 平面的时间反而下降。对于镇痛时间及感觉阻滞平面回退到 L1 平面的时间下降,Doganci 的解释是由于 20 mL EVE 使脑脊液中局部麻醉药物浓度相应降低而导致的。但是本研究中并未观察到天花板效应。考虑到孕妇脑脊液体积的减少程度大于非孕妇^[8],EVE 对孕妇的影响比非孕人群可能更加显著,过大的 EVE 容量可能会引起血流动力学更剧烈的波动,故本研究并未设置 15 mL 以上的对照组,这可能会影响到 EVE 是否存在天花板效应的观察。

随着 EVE 容量的增加,术中缺氧肾上腺素的用量有增加的趋势,15 mL 组增加较显著。说明当 EVE 增加到 15 mL 时对血压有较大的影响,而这可能会影响术中母婴的安全。因此,10 mL 生理盐水的 EVE 容量是一个比较理想的容量。

参 考 文 献

- Blumgart CH, Ryall D, Dennison B, *et al.* Mechanism of extension of spinal anaesthesia by extradural injection of local anaesthetic. *Br J Anaesth*,1992;69(5):457-460.
- Takiguchi T, Okano T, Egawa H, *et al.* The effect of epidural saline ejection on analgesic level during combined spinal and epidural anesthesia assessed clinically and myelographically. *Anesth Analg*,1997;85(5):1097-1100.
- Lew E, Yeo SW, Thomas E. Combined spinal-epidural anesthesia using epidural volume extension leads to faster motor recovery after elective cesarean delivery: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesth Analg*,2004;98(3):810-814.
- Beale N, Evans B, Plaat F, *et al.* Effect of epidural volume extension on dose requirement of intrathecal hyperbaric bupivacaine at Caesarean section. *Br J Anaesth*,2005;95(4):500-503.
- Tyagi A. Epidural volume extension and role of baricity. *Eur J Anaesthesiol*,2008;25(7):609-610.
- Doganci N, Apan A, Tekin O, *et al.* Epidural volume expansion: is there a ceiling effect? *Minerva Anesthesiol*,2010;76(5):334-339.
- Higuchi H, Adachi Y, Kazama T. Effects of epidural saline injection on cerebrospinal fluid volume and velocity waveform: a magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology*,2005;102(2):285-292.
- Higuchi H, Takagi S, Onuki E, *et al.* Distribution of epidural saline upon injection and the epidural volume effect in pregnant women. *Anesthesiology*,2011;114(5):1155-1161.
- Capogna G, CeLLeno D, Laudano D, *et al.* Alkalinization of local anesthetics: which block, which local anesthetic? *Reg Anesth*,1995;20(5):369-377.
- Tyagi A, Kumar A, Sethi AK, *et al.* Epidural volume extension and intrathecal dose requirement: plain versus hyperbaric bupivacaine. *Anesth Analg*,2008;107(1):333-338.
(2015-08-12 收稿,2015-12-17 修回)
- Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*,2013;382(9896):973-983.
- Wang M, Xu J, Zhao W, *et al.* Prognostic value of mutational characteristics in gastrointestinal stromal tumors: a single-center experience in 275 cases. *Med Oncol*,2014;31(1):819.
- Wardelmann E, Losen I, Hans V, *et al.* Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer*,2003;106(6):887-895.
- Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic *KIT* and *PDGFRA* mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*,2008;53(3):245-266.
- Yoo C, Ryu MH, Jo J, *et al.* Efficacy of imatinib in patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res Treat*,2015;doi: 10.4143/ort.2015.015
- Agaram NP, Wong GC, Guo T, *et al.* Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer*,2008;47(10):853-859.
- 田野,高静,李健等.180 例野生型胃肠间质瘤患者的临床病理特征分析. *中华胃肠外科杂志*,2015;4:342-345. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.04.011.
- Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, *et al.* A great majority of GISTs with *PDGFRA* mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest*,2004;84(7):874-883.
(2015-11-03 收稿,2016-01-15 修回)

编辑 吕 熙

编辑 汤 洁

(上接第 278 页)