

- growth hormone-secreting pituitary adenoma harboring G protein alpha subunit mutation. *Neuro Endocrinol Lett*, 2010, 31(1): 147-154.
- [18] Hamid T, Malik MT, Millar RP, et al. Protein kinase A serves as a primary pathway in activation of Nur77 expression by gonadotropin-releasing hormone in the LbetaT2 mouse pituitary gonadotroph tumor cell line. *Int J Oncol*, 2008, 33(5): 1055-1064.
- [19] Sebolt-Leopold JS. Advances in the development of cancer therapeutics directed against the RAS-mitogen-activated protein kinase pathway. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(12): 3651-3656.
- [20] Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(1): 28-39.
- [21] Stoeger SM, Cowan KH. Characterization of kinase suppressor of Ras-1 expression and anticancer drug sensitivity in human cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(5): 807-818.
- [22] Cao W, Yang X, Zhou J, et al. Targeting 14-3-3 protein, di-fopein induces apoptosis of human glioma cells and suppresses tumor growth in mice. *Apoptosis*, 2010, 15(2): 230-241.
- [23] Yang X, Cao W, Zhou J, et al. 14-3-3 zeta positive expression is associated with a poor prognosis in patients with glioblastoma. *Neurosurgery*, 2011, 68(4): 932-938.
- [24] Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N. Engl. J. Med*, 2012, 366(10): 914-924.
- [25] Shi X, Tao B, He H, et al. MicroRNAs-based network: a novel therapeutic agent in pituitary adenoma. *Med Hypotheses*, 2012, 78(3): 380-384.
- [26] Chesnokova V, Zonis S, Zhou C et al. Lineage-specific restraint of pituitary gonadotroph cell adenoma growth. *PLoS One*, 2011, 25; 6(3): e17924.
- [27] 张慧, 范月超. 高迁移率蛋白 A2 与垂体腺瘤. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(1): 101-103.

MicroRNA let-7 与 HMGA2 在垂体腺瘤中的相互关系

颜丙超¹ 综述 范月超² 审校

1. 徐州医学院研究生学院, 江苏 徐州 221002

2. 徐州医学院附属医院神经外科, 江苏 徐州 221002

摘要: 高迁移率蛋白 A2 (high mobility group A2, HMGA2) 是一种非组蛋白染色体蛋白, 参与转录、分化和胚胎发育等生理过程, 同时还与许多人类肿瘤的发生发展密切相关。研究表明 HMGA2 蛋白过表达与垂体瘤侵袭性、级别和大小等有关。Let-7 是 microRNA 家族的成员之一, 正常生理情况下其与发育、肌肉形成、细胞粘附和基因调节有关, 同时还可以调节细胞周期原癌基因 RAS、CDC25a、cyclinD。Let-7 缺失或低表达后导致 HMGA2 过表达, 从而引起垂体瘤等多种人类肿瘤发生。本文将对 let-7 与 HMGA2 的相互关系及它们对垂体瘤的影响做一综述。

关键词: MicroRNA let-7; HMGA2; 垂体腺瘤

HMGA 是一个小分子非组蛋白染色体蛋白家族。HMGA 家族的成员包括 HMGA1a、HMGA1b、HMGA1c 和 HMGA2, 均含有三个 N 端 'AT-钩' 基序, 通过这一结构它们可以优先地结合 B 型 DNA 中富含 AT 的序列, 进而诱导构象变化促进 '增强子' 中转录因子复原。除了 AT-钩区域之外, HMGA 家族成员同样含有一个酸性尾部, 这可能对蛋白 -

蛋白之间相互作用和增强子特殊蛋白的恢复很重要^[1]。HMGA2 是 20 世纪 80 年代末新发现的, 位于 12 号染色体的 q15 区, 含有 5 个外显子和 4 个内含子, 长度约为 10kb。HMGA2 蛋白通常仅在胚胎时期表达, 正常成熟的组织中几乎检测不到, 对哺乳动物的生长和发育起着重要的作用。HMGA2 蛋白参与许多生物不同生理过程, 如调节转录、胚

收稿日期: 2012-10-30; 修回日期: 2012-12-17

作者简介: 颜丙超 (1983-), 男, 在读研究生, 研究方向: 垂体瘤的发病机制。

通讯作者: 范月超 (1968-), 男, 副教授, 徐医学院神经外科副主任, 医学博士, 研究方向: 脑肿瘤的临床和基础。

胎发生、分化、致瘤性转化以及病毒基因组的整合和表达^[2]。HMGI-c 基因敲除小鼠因间质组织发育不全而形成侏儒表型的研究和 HMGA2 在胚胎时高表达的研究均证明了 HMGA2 蛋白在胚胎发育过程中的生长起关键作用^[3]。

由于 HMGA2 编码基因位于许多肿瘤细胞染色体断裂点的簇集区,所以它的异常表达与肿瘤发生有关。HMGA1 和 HMGA2 的高水平表达与肿瘤高度恶性表现型、转移和低生存率有关,因此是一个不良预后指标^[4]。HMGA 基因作为原癌基因,在细胞内过表达时促进肿瘤的生长和转移,在许多恶性肿瘤中, HMGA 蛋白浓度与肿瘤的恶性程度呈正相关。HMGA2 参与间质肿瘤的起始,如脂肪瘤、子宫平滑肌瘤、肺软骨样错构瘤等^[5]。最近研究^[6]证实 HMGA2 与多种上皮源性恶性肿瘤的转化、生长和分化密切相关,如甲状腺癌、乳腺癌、口腔鳞癌及非小细胞肺癌。Piscuoglio 等^[7]发现在正常胰腺组织、胰腺上皮内瘤变和侵袭性胰腺癌中 HMGA1 和 HMGA2 的平均表达量逐渐增加,与肿瘤的恶性级别及进展呈正相关,并与新生物的分化和淋巴结转移高度相关。

在 HMGA2 转基因鼠垂体腺瘤、人类催乳腺瘤和无功能腺瘤中均发现 HMGA2 蛋白表达上调^[7],因此, HMGA2 可能成为参与垂体肿瘤发生的癌基因。事实上, HMGA2 基因在催乳素腺瘤中经常放大和过表达,而在无功能腺瘤中这一现象则相对少见,催乳素腺瘤中的 HMGA2 过表达是由该基因所在 12 号染色体的改变引起的^[8],而在无功能腺瘤中很少观察到 HMGA2 位点的改变。HMGA 蛋白过表达是人类垂体腺瘤的常见特点。在约 39% 的垂体腺瘤中发现 HMGA2 蛋白表达上调,其与预后因素如肿瘤级别、侵袭范围、肿瘤大小和细胞增殖标记物有关^[9]。HMGA2 蛋白通过调节 E2F1、cyclin A 和 p53 基因实现调控细胞生长和癌基因激活,这对于 HMGA2 蛋白控制细胞增殖期起关键作用^[4]。多项研究^[10,11]已经表明阻滞 HMGA2 蛋白合成可以负向调节肿瘤细胞增殖。

1 MicroRNAlet-7 家族

MicroRNA (miRNA) 是一种长度约为 22 个核苷酸的短单链 RNA, Let-7 是 miRNA 的基本成员之一。Let-7 最先在秀丽隐杆线虫中发现,其控制着秀丽隐杆线虫的细胞周期定时退出和终末分化。目前在人类中已经发现了 let-7 家族的 10 个成熟亚型:分别为 let-7a、let-7b、let-7c、let-7d、let-

7e、let-7f、let-7g、let-7i、miR-98 和 miR-202。人类、鼠类与秀丽隐杆线虫一样,在胚胎阶段很少检测到 let-7 的表达,但其在分化后和成年组织中的表达增加^[12]。作为一个调节因子, Let-7 对目的 mRNA 的作用原理是通过结合目的 mRNA 的 3' 非翻译区 (UTR) 来调节它们的表达,而 Let-7a 还可以通过作用于含有内部核糖体进入位点的 5' 或 3' UTRs 来调节 mRNA 表达^[13],这表明 let-7 除了可以结合目标 mRNA 的 3' UTR 外,还可以通过结合其他位点来发挥调节作用。此外,let-7 并不只是结合不翻译或非编码区,它同样可以直接结合编码区来限制 mRNA 的表达^[14]。Let-7a 通过结合并抑制翻译中的多核糖体来抑制 mRNA 的转录^[15]。脱腺苷化是 let-7 的另一个抑制基因转录和导致 mRNA 降解的途径,其中转录抑制作用要明显强于促使 mRNA 降解的作用,但是单独的脱腺苷化并不足以影响整个 mRNA 的表达^[16]。

在正常的生理情况下,let-7 主要与发育、肌肉形成、细胞粘附和基因调节有关。许多研究^[17]提示 let-7 是一个肿瘤抑制因子,在多种人类肿瘤中均出现 let-7 表达水平的不同程度下降甚至缺失,其下降水平与肿瘤的发展进程有关,这可能是导致肿瘤发生的一个原因。

在肺癌中,肺癌病人的术后生存时间与 let-7 的表达水平直接相关,let-7 低表达的病人生存时间短于那些 let-7 高表达的病人^[18,19]。有研究结果表明^[20],let-7 可以通过负向调节肺癌基因 RAS 来直接控制细胞增殖。Let-7 与人类 RAS 基因的 3'-UTR 的多个序列互补,在组织培养中,let-7 通过结合 3'-UTR 抑制 KRAS 和 NRAS 表达。此外,在肺鳞状细胞癌中,let-7 低表达与 RAS 高表达相关,这与体内试验中 let-7 负向调节 RAS 蛋白水平相符。Johnson 等的研究^[21]表明,let-7 直接或间接调节多种细胞增殖基因,进而说明 let-7 是调节细胞周期进展的一个关键调节因子。同时 let-7 还可以抑制少数关键细胞周期原癌基因的表达,如:RAS、CDC25a、CDK6、和 cyclin D,由于这些基因在肿瘤中过表达或是已知的癌基因,若 let-7 在肿瘤细胞中缺失或低表达,这些基因就可能上调,进而激活细胞周期和 DNA 合成,导致细胞开始分裂,肿瘤开始生长。

2 HMGA2 与 Let-7 的相互关系及两者对垂体瘤发生发展的影响

最近研究表明^[22,6], HMGA 蛋白表达水平由

miRNA 调节。作为 miRNA 家族成员之一, let-7 对 HMGA2 的调节主要是通过结合 HMGA2 的 mRNA 3'-UTR, HMGA2 的 3'-UTR 本身含有 let-7 的多个互补位点^[23], 实现在转录后水平上抑制 HMGA2 表达。然而在许多肿瘤中往往出现 HMGA2 表达脱离 let-7 的抑制, Mayr 等^[24] 研究表明截短的 HMGA2 脱离了 let-7 诱导的生长抑制, 而这些 HMGA2 蛋白在 NIH3T3 细胞 (小鼠成纤维细胞) 中表达是具有致癌特性, 而 NIH3T3 细胞本身表达正常水平的内源性 let-7, 体内实验中注射表达截短 HMGA2 蛋白后可以观察到相同的侵袭性。

HMGA2 高表达出现在多种良性和恶性肿瘤中, 并与肿瘤的高度恶性表现型有关, 是一个不良预后的指标。Lee 等^[6] 认为许多肿瘤中的 HMGA2 蛋白的过表达可能与两种机制有关: ①人类 HMGA2 基因是染色体重排的常见靶点^[3], 染色体重排导致 HMGA2 基因 mRNA 的 3'-UTR 的缺失, 从而使 let-7 对 HMGA2 基因的调节无法实现。②肿瘤中 let-7 本身的缺失或表达不足。有研究表明 HMGA2 通过增强 E2F1 活性诱导垂体肿瘤发生^[25]。HMGA2 与视网膜母细胞瘤蛋白 (pRB) 相互作用, 取代了 pRB/E2F1 复合物中的组蛋白脱乙酰基酶 1 (HDAC1), 增加了 E2F1 乙酰化和转录活性。除此之外 HMGA2 还可以直接作用于 E2F1 敏感元件, 增强 E2F1 与 DNA 结合能力。与上述结果一致, HMGA2 转基因和 E2F1 基因敲除杂种鼠中 E2F1 活性功能性的丢失明显的减少了垂体腺瘤的发生率^[25]。HMGA 诱导垂体瘤发生的另一个机制可能是上调 Pit-1 表达。pit-1 是一个与垂体细胞发育和分化有关的转录因子, 其高表达是人类 GH 和 PRL 腺瘤的一个恒定特点, 有研究表明 HMGA2 蛋白可以结合 pit-1 及其敏感 DNA 元件, 以此正向调节 pit-1 启动子, 同时 HMGA2 还可以与 pit-1 协同作用, 促进 pit-1 表达上调^[8]。此外, HMGA2 还可以上调 CCNB2 基因诱导垂体瘤发生。CCNB2 可以编码周期蛋白 B2, 与正常垂体组织相比, 它在垂体瘤中的表达要高出 8 倍^[26]。HMGA2 蛋白主要通过结合细胞周期蛋白 B2 基因启动子, 上调其活性, 诱导垂体瘤发生^[27]。通过以上机制, HMGA2 可能诱导垂体瘤发生。

Let-7 与 HMGA2 之间的关系在许多肿瘤研究中已经表明呈一种负相关的关系, 如卵巢癌^[28]、视网膜母细胞瘤^[29]、平滑肌肉瘤^[30] 和平滑肌瘤^[31]。

在食管癌细胞系 Eca109 中分别转染 let-7 类似物和抑制剂, 结果显示 let-7 的表达与 HMGA2 蛋白水平呈负相关, 而 HMGA2 mRNA 水平则无明显改变, 提示 HMGA2 可能由 let-7 在转录后水平负向调节^[32]。此外, 伴有淋巴结转移的病人 let-7 表达明显低于那些无淋巴结转移的病人^[32]。在垂体腺瘤中也发现类似的异常表达, 与正常垂体组织相比, 39% 的垂体腺瘤 Let-7 表达下调, 其表达下调和垂体腺瘤的级别有关。在 HMGA2 基因上有 6 个 Let-7 作用位点, HMGA2 基因的易位导致 Let-7 调节的减弱, 从而减少了对 HMGA2 表达的抑制, HMGA2 过表达, 促进肿瘤发生。在体外实验中发现, Let-7 不但可以抑制 HMGA2 的表达, 还可以破坏 HMGA2 在肿瘤转化中的作用。Qian 等^[3] 发现正常成人垂体前叶对 HMGA2 无免疫反应性, 核表达 HMGA2 常在除 GH 或 GH/PRL 混合细胞腺瘤之外的主要类型的垂体腺瘤中出现。高水平表达的 HMGA2 与肿瘤级别侵袭范围、肿瘤大小和更高的 ki-67 增殖指数相关, 这些数据支持 HMGA2 过表达是垂体肿瘤发生中的重要和常见的状况, 并与肿瘤细胞增殖和肿瘤进展有关, 并找到 HMGA2 癌基因和 let-7 miRNA 明显联系的病理学证据^[9]。Let-7 表达缺失或减少可能导致 HMGA2 蛋白表达升高, 致使垂体肿瘤发生和进展^[9]。除了 let-7 之外, Palmieri^[33] 等还发现 miRNA 家族中的其他成员也可以调节 HMGA 基因的表达, 它们的作用靶点同样位于该基因的 3'-UTRs, 这些成员主要有 miR-15、miR-16、miR-26 ab 和 miR-196 ab。

HMGA2 作为一种癌基因, 在许多的肿瘤组织中过表达, 其过表达与肿瘤的发生发展有关, 还与肿瘤的侵袭性、分级的高低密切相关。Let-7 是一种肿瘤抑制 miRNA, 很多研究已经表明其缺失可能与肿瘤的发生有关。Let-7 与 HMGA2 的表达之间是一种负相关关系, let-7 缺失会导致 HMGA2 过表达。而相当一部分垂体瘤中 HMGA2 过表达, 因此, 通过 let-7 抑制 HMGA2 过表达给垂体瘤的治疗提供了一个新的思路, 但两者之间的详细机制及对垂体瘤发生、发展的确切影响还有待进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Ashar HR, Chouinard RA Jr, Dokur M, et al. In vivo modulation of HMGA2 expression. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799(1-2): 55-61.

- [2] Qian ZR, Asa SL, Siomi H, et al. Overexpression of HMGA2 relates to reduction of the let-7 and its relationship to clinicopathological features in pituitary adenomas. *Modern Pathology*, 2009, 22: 431-441.
- [3] Chiappetta G, Avantiaggiato V, Visconti R, et al. High level expression of the HMGI-Y gene during embryonic development. *Oncogene*, 1996, 13: 2439-2446.
- [4] Fusco A, Fedele M. Roles of HMGA proteins in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 899-910.
- [5] Fedele M, Battista S, Manfioletti G, et al. Role of the high mobility group A proteins in human lipomas. *Carcinogenesis*, 2001, 22: 1583-1591.
- [6] Lee YS, Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene. *Genes Dev*, 2007, 21(9): 1025-1030.
- [7] Piscuoglio S, Zlobec I, Pallante P, et al. HMGA1 and HMGA2 protein expression correlates with advanced tumour grade and lymph node metastasis in pancreatic adenocarcinoma. *Histopathology*, 2012, 60: 397-404.
- [8] Fedele M, Palmieri D, Fusco A. HMGA2: A pituitary tumour subtype-specific oncogene? *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 326(1-2): 19-24.
- [9] Pierantoni GM, Finelli P, Valtorta E, et al. High-mobility group A2 gene expression is frequently induced in non-functioning pituitary adenomas (NFPAs), even in the absence of chromosome 12 polysomy. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(4): 867-874.
- [10] Fusco A, Fedele M. Roles of HMGA proteins in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 899-910.
- [11] Fedele M, Battista S, Kenyon L, et al. Overexpression of the HMGA2 gene in transgenic mice leads to the onset of pituitary adenomas. *Oncogene*, 2002, 21: 3190-3198.
- [12] Pentimalli F, Dentice M, Fedele M, et al. Suppression of HMGA2 protein synthesis could be a tool for the therapy of well differentiated liposarcomas overexpressing HMGA2. *Cancer Res*, 2003, 63: 7423-7427.
- [13] Lee YS, Kim HK, Chung S, et al. Depletion of human micro-RNA miR-125b reveals that it is critical for the proliferation of differentiated cells but not for the down-regulation of putative targets during differentiation. *J Biol Chem*, 2005, 280: 16635-16641.
- [14] Lytle JR, Yario TA, Steitz JA. Target mRNAs are repressed as efficiently by microRNA-binding sites in the 5' UTR as in the 3' UTR. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 9667-9672.
- [15] Forman JJ, Legesse-Miller A, Collier HA. A search for conserved sequences in coding regions reveals that the let-7 microRNA targets Dicer within its coding sequence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 14879-14884.
- [16] Nottrott S, Simard MJ, Richter JD. Human let-7a miRNA blocks protein production on actively translating polyribosomes. *Nat StructMol Biol*, 2006, 13: 1108-1114.
- [17] Wang X, Cao L, Wang Y, et al. Regulation of let-7 and its target oncogenes. *Oncol Lett*, 2012, 3(5): 955-960.
- [18] Beilharz TH, Humphreys DT, Clancy JL, et al. MicroRNA-mediated messenger RNA deadenylation contributes to translational repression in mammalian cells. *PLoS One*, 2009, 4: e6783.
- [19] Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res*, 2004, 64: 3753-3756.
- [20] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*, 2006, 9: 189-198.
- [21] Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell*, 2005, 120: 635-647.
- [22] Johnson CD, Esquela-Kerscher A, Stefani G, et al. The let-7 MicroRNA Represses Cell Proliferation Pathways in Human Cells. *Cancer Res*, 2007, 67(16): 7713-7722.
- [23] Boyerinas B, Park SM, Hau A, et al. The role of let-7 in cell differentiation and cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(1): F19-36.
- [24] Mayr C, Hemann MT, Bartel DP. Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation. *Science*, 2007, 315(5818): 1576-1579.
- [25] Fedele M, Visone R, De Martino I, et al. HMGA2 induces pituitary tumorigenesis by enhancing E2F1 activity. *Cancer Cell*, 2006, 9(6): 459-471.
- [26] De Martino I, Visone R, Palmieri D, et al. The Mia/Cd-rap gene expression is downregulated by the HMGA proteins in mouse pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14: 875-886.
- [27] De Martino I, Visone R, Wierinckx A, et al. HMGA proteins up-regulate CCNB2 gene in mouse and human pituitary adenomas. *Cancer Res*, 2009, 69(5): 1844-1850.
- [28] Mahajan A, Liu Z, Gellert L, et al. HMGA2: A biomarker significantly overexpressed in high-grade ovarian serous carcinoma. *Mod Pathol*, 2010, 23(5): 673-681.
- [29] Mu G, Liu H, Zhou F, et al. Correlation of overexpression of HMGA1 and HMGA2 with poor tumor differentiation, invasion, and proliferation associated with let-7 down-regulation in retinoblastomas. *Hum Pathol*, 2010, 41(4): 493-502.
- [30] Shi G, Perle MA, Mittal K, et al. Let-7 repression leads to HMGA2 overexpression in uterine leiomyosarcoma. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(9B): 3898-3905.

- [31] Peng Y, Laser J, Shi G, et al. Antiproliferative effects by Let-7 repression of high-mobility group A2 in uterine leiomyoma. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(4): 663-673.
- [32] Liu Q, Lv GD, Qin X, et al. Role of microRNA let-7 and effect to HMGA2 in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol*

Biol Rep, 2012, 39(2): 1239-1246.

- [33] Palmieri D, D'Angelo D, Valentino T, et al. Downregulation of HMGA-targeting microRNAs has a critical role in human pituitary tumorigenesis. *Oncogene*, 2012, 31(34): 3857-3865.

Arnold-Chiari 畸形 I 型脑脊液动力学研究进展

杨中鑫 综述 杨福兵 审校

泸州医学院附属医院神经外科, 四川 泸州 646000

摘要:在现代影像技术发展基础上,应用工程建模计算流体动力学及理想几何模型模拟体内外流体运动无创分析脑脊髓系统流体力学环境,发现 Arnold-Chiari 畸形 I 型(Arnold-Chiari malformation type I, ACM-I)对脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)动力学,如流向、流速、阻力、压力梯度及脑脊髓组织顺应性和力学性能有较大影响。研究脑脊液动力学对脑脊髓的影响,为研究病理病生、临床手术治疗提供依据。

关键词:Arnold-Chiari 畸形;脑脊液动力学;流体力学环境

Arnold-chiari 畸形(ACM)是小脑下部结构经枕大孔后部逐渐疝出的统称。1891年 Chiari 根据尸解结果首先提出此病。根据 ACM 病理解剖、临床表现及 MRI 特征分为四型,其中 I 型最常见,症状最轻,治疗效果最好,约 0.8% 的发生率^[1]。在现代影像技术发展基础上,工程建模技术的应用对该病有了更深入认识,它模拟并计算后颅窝、颅脊髓蛛网膜下腔几何空间大小,显示 CSF 动力学参数。现就其流向、流速、阻力、压力梯度及脑脊髓组织顺应性和力学性能综述如下:

1 CSF 动力学模型

在磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)研究基础上,工程师们采用计算流体动力学和理想几何模型模拟体内外流体运动无创分析脑脊髓系统流体力学环境。在流体场使用 Navier-Stokes 方程式数值模拟 CSF 可以计算出近似于水力学模型的流体动力学变量,如压力和速度。结合计算流体动力学和计算固体模型能更好地理解神经组织的固体应力是流体结构相互作用的结果^[2]。工程师们也采用激光多普勒测速仪、粒子图像测速

仪和压力传感器在体外模型获得不同截点速度,体外模型优点在于不需要复杂的数学方程式获得流体力场的特征,但模拟其他参数则较困难,如相匹配的粘性、弹性和组织多孔性。

2 体内 CSF 流速测量

Alperin 等^[3]发现体内 CSF 流速图近似于正弦曲线或不规则图案,并呈头尾双向流动。Haunhton 等^[4]对 ACM-I 患者及健康者心动周期 CSF 流速对比发现:心脏收缩期 ACM-I 患者术前 CSF 平均峰值速度明显高于健康人(3.1 cm/s: 2.4 cm/s)。Kröger 等^[25]测得颅颈交界处患者 CSF 峰值流速较健康人明显增高(15.5 ± 11.3: 4.7 ± 0.7 cm/s),且 CSF 呈混杂、喷射流和涡流等异常流动形态,其流动形态显著不同于健康者,可能是其独特特征。Linge 等^[5]也发现 ACM-I 患者 CSF 流速远远高于健康人。因此改善的 CSF 速度图对患者术后症状改善的预期估计是很有用的^[6]。

研究表明患者 CSF 流速差别可以区分疾病严重程度。Dolar 等^[7]发现心动周期中流速平均峰值尾向(3.4 ~ 2.4 cm/s)和头向(6.9 ~ 3.9 cm/s)

收稿日期:2012-08-18;修回日期:2012-12-10

作者简介:杨中鑫(1987-),男,在读研究生,住院医师,主要从事颅与椎管内肿瘤研究。

通讯作者:杨福兵(1964-),硕士,主任医师,教授,研究方向:脊柱、脊髓神经外科。