

文章编号:1000-5404(2013)21-2331-05

论著

EphrinB2/EphB4 在牙槽骨吸收-重建过程中的作用

雷利红, 黄玫, 吴燕岷, 陈莉丽 (310009 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院口腔科)

[摘要] 目的 初步探讨 EphrinB2/EphB4 信号在牙槽骨吸收及骨重建过程中的表达及其意义。方法 采用 RT-PCR 及 Western blot 方法分别检测小鼠 RAW264.7 细胞体外诱导前后、小鼠 MC3T3-E1 细胞骨吸收上清处理前后 EphrinB2 及 EphB4 的表达情况。以免疫组化(S-P)法、免疫荧光等方法检测大鼠实验性牙槽骨吸收模型牙体牙周联合标本中 EphrinB2、EphB4 的表达情况。结果 EphrinB2 和 EphB4 在小鼠 RAW264.7 细胞、MC3T3-E1 细胞中均有明显的表达,骨吸收上清作用于 MC3T3-E1 细胞后,分化的成骨细胞 EphrinB2 表达量(17.53 ± 0.43)较阴性对照组(15.67 ± 0.45)有显著升高($P < 0.01$);采用 E-LPS 注射法成功制备了稳定、可靠的实验性大鼠牙槽骨吸收模型,模型中免疫荧光结果可见 EphB4 和 EphrinB2 分别在牙槽骨缘成骨细胞及破骨细胞存在区的高信号。结论 EphrinB2/EphB4 信号参与了骨吸收-重建过程,成骨细胞和破骨细胞均可共表达 EphrinB2/EphB4 并可能存在成骨细胞间的 EphrinB2/EphB4 传导完成促进成骨活动。

[关键词] 成骨细胞;破骨细胞;EphrinB2/EphB4;牙槽骨吸收动物模型

[中图分类号] R322.71; R394.3; R780.2 **[文献标志码]** A

Role of EphrinB2/EphB4 during alveolar bone resorption and remodeling

Lei Lihong, Huang Mei, Wu Yanmin, Chen Lili (Department of Oral Medicine, Second Affiliated Hospital, School of Medicine of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang Province, 310009, China)

[Abstract] **Objective** To determine the potential effect of EphrinB2 and EphB4 in the alveolar bone resorption and remodeling. **Methods** Mouse RAW264.7 cell line was induced to osteoclast, and mouse MC3T3-E1 cell line was treated with bone resorption supernatant, which was collected before, then the expression of EphrinB2 and EphB4 at mRNA and protein levels were detected in the cells. An experimental rat model with alveolar bone resorption was established. The effect of established model were estimated through histological observation, tartrate resistant acid phosphatase (TRAP) staining, and TRAP stained osteoclast count of the tooth-periodontal samples. Expression of EphrinB2 and EphB4 were detected by immunohistochemical assay and immunofluorescent assay. **Results** Both EphrinB2 and EphB4 were expressed in the RAW264.7 and MC3T3-E1 cells, and the protein level of EphrinB2 in the MC3T3-E1 cells cultured with osteoclast bone absorbent supernatant was significantly higher than that in negative group (17.53 ± 0.43 vs 15.67 ± 0.45 , $P < 0.01$). There were obvious alveolar bone resorption and TRAP stained osteoclasts in the samples of E-LPS induced SD rat model, and the resorption was observed for at least 20 d. EphrinB2 were significantly noticed in the osteoblasts and osteoclasts, and more EphB4 was found in the osteogenic zone than the bone absorption area. **Conclusion** EphrinB2/EphB4 participates in the process of alveolar bone resorption and remodeling. Co-expression of EphrinB2 and EphB4 in mouse osteoclasts and osteoblast-like cells may promote the osteogenesis by potential EphrinB2-EphB4 communication between osteoblasts.

[Key words] osteoblasts; osteoclasts; EphrinB2/EphB4; rat model of periodontitis

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81271142) and the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY12H14005). Corresponding author: Chen Lili. Tel:86-571-87784576, E-mail: chenlili_1030@163.com

[基金项目] 国家自然科学基金(81271142);浙江省自然科学基金(LY12H14005)

[通信作者] 陈莉丽, 电话:(0571)87784576, E-mail:chenlili_1030@163.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130910.1409.006.html> (2013-09-10)

正常情况下牙槽骨内成骨细胞与破骨细胞的数量和功能通过各种因子和信号通路维持在稳定的水平,从而使骨形成和骨吸收处于平衡状态^[1]。牙周炎发生时,平衡状态被破坏,导致牙槽骨吸收。抑制牙槽

骨吸收,促进骨再生是治愈牙周炎的关键,因此研究牙槽骨改建机制具有重要的临床意义。以往有关骨平衡的研究主要集中于成骨细胞通过细胞和细胞间的接触调节破骨细胞的分化成熟^[2]。新近研究表明:破骨细胞除不但具有骨吸收功能,而且可正向和负向调控成骨细胞的功能^[3-4]。Zhao等^[5]发现成骨细胞表面表达的 EphB4 与破骨细胞表面的 EphrinB2 可互被对方激活,两者之间传导双向信号,通常是 EphrinB2 激活 EphB4 为正向信号,即破骨细胞可诱导成骨细胞分化; EphB4 激活 EphrinB2 为反向信号,即成骨细胞可抑制破骨细胞分化及其骨吸收活性。该双向信号的发现成功解释了骨重建中骨吸收向骨形成转化的有序性和同位置这两个关键问题,提示该信号转导是骨吸收和骨形成耦联的关键机制^[4,6]。

本研究旨在探讨 EphrinB2/EphB4 信号在破骨细胞、成骨细胞相互作用过程中的作用及其可能的机制,并通过实验性大鼠牙槽骨吸收模型观察 EphrinB2/EphB4 在牙周炎牙槽骨吸收、重建过程中的参与情况。

1 材料与方法

1.1 细胞培养

小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 RAW264.7、小鼠成骨样细胞株 MC3T3-E1 细胞(均购自中国科学院细胞库),分别用含 10% 胎牛血清的达尔伯克改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM, Gibco, 美国)和含 10% 胎牛血清的极限必需培养基(α -minimum essential medium, α -MEM, Gibco, 美国),于 37 °C, 5% CO₂ 条件下培养。每 3 天换液 1 次,至细胞增殖于对数生长期后,用 0.25% 胰蛋白酶室温消化后计数备用。

1.2 破骨细胞的诱导分化及鉴定

小鼠 RAW264.7 细胞以 2×10^4 个/孔接种于 6 孔板中,培养 24 h 后实验组用含终浓度为 50 μ g/L RANKL 和 50 μ g/L M-CSF 的 DMEM 诱导分化,对照组仅加 1.2 mL DMEM 完全培养基。经抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)染色和破骨细胞特异性基因检测鉴定为分化的破骨细胞^[7]。

1.3 体外破骨细胞骨吸收模型的建立及骨吸收上清液的收集

新鲜牛骨磨片加入分化后的 RAW264.7 破骨细胞,用添加了 RANKL 和 M-CSF 的含 10% 胎牛血清的 DMEM (Sigma) 培养基培养,成功构建了体外破骨细胞骨吸收模型^[7],收集 10d 后破骨细胞骨吸收上清液备用。小鼠 MC3T3-E1 细胞以 6×10^3 个/孔接种于 6 孔板中,培养 24 h 后,实验组加入 0.5 mL 前期实验收集的破骨细胞骨吸收上清液^[7]和 1.5 mL 的 α -MEM 共培养。对照组分别仅加 2 mL α -MEM 培养基及 2 mL DMEM 培养基,标准环境下孵育。前期实验发现该破骨细胞骨吸收上清液具有促进小鼠 MC3T3-E1 细胞分化和钙化成骨的作用^[7]。

1.4 成骨细胞、破骨细胞 EphrinB2、EphB4 mRNA 表达的检测

成骨细胞、破骨细胞实验组及对照组分别于培养 7 d 后以

逆转录聚合酶链反应(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)检测 EphrinB2、EphB4 mRNA 的表达。按 Trizol (Invitrogen, 美国)试剂盒说明进行实验组及对照组总 RNA 提取, M-MLV 试剂盒(Promega 公司, 美国)进行逆转录, PCR 反应条件为 94 °C 5 min 预热; 94 °C 30 s 变性, 56 °C 30 s 退火, 68 °C 60 s 延伸, 共 35 个循环; 70 °C 5 min; 4 °C 30 min 保持。EphrinB2 mRNA 扩增上游引物为: 5'-CCCTCTCTCAACTGTGCCAAACC-3', 下游引物为: 5'-CAGCAAGAGGACCAC-CAGCGTGAT-3', 扩增产物长度为 463 bp。EphB4 mRNA 扩增上游引物为: 5'-CGGCCAGGAACATCAGCCAGAC-3', 下游引物为: 5'-CACCTGCACCAATCACCTCTTCAATC-3', 扩增产物长度为 320 bp。内对照 β -肌动蛋白(β -actin)上游引物: 5'-TGGG-TATGGAATCCTGTGGC-3', 下游引物: 5'-CAGACAGCACTGTGTTGGC-3', 扩增产物片段 103 bp。引物均由上海英潍捷基贸易有限公司合成, PCR 反应试剂购自 TaKaRa (宝生公司, 大连)。置扩增产物在 2% 琼脂糖凝胶电泳, 紫外光图像分析仪分析。

1.5 Western blot 检测成骨细胞、破骨细胞 EphrinB2、EphB4 蛋白表达

成骨细胞、破骨细胞实验组及对照组均在培养 7 d 后离心收集细胞, RIPA 裂解液(碧云天公司, 江苏)裂解细胞, 4 °C 离心后提取总蛋白。按照 Pierce[®] BCA 法蛋白定量试剂盒(Thermo 公司, 美国)说明测定蛋白浓度。蛋白上样量为 60 μ g/孔, 10% SDS 聚丙烯酰胺凝胶(Bio-Rad 公司, 美国)电泳, 转 PVDF 膜(Bio-Rad 公司, 美国)2 h。转膜结束后, 放入 5% 小牛血清白蛋白 BSA 封闭液(Sigma 公司, 美国)室温下温和振荡 2 h。封闭结束后将膜放入稀释好的一抗中: 抗 EphrinB2 一抗 1:1 000, 抗 EphB4 一抗 1:100 (Abcam 公司, 美国), 内参为抗 β -肌动蛋白(β -actin)一抗 1:1 000 (Santa Cruz 公司, 美国)。4 °C 孵育过夜, 次日回收一抗在 TBST 液中洗膜 30 min, 将膜置于 1:5 000 稀释的二抗(Abmart 公司, 美国)中室温下温和振荡 1.5 h。化学发光、曝光、定影, 洗片。最后得出蛋白条带采用 IMAGEJ 软件测得灰度值, 内参校准。

1.6 大鼠牙槽骨吸收动物模型的建立及观察

以局部注射大肠杆菌内毒素(*Escherichia coli* lipopolysaccharide, E-LPS)方法建立大鼠牙槽骨吸收模型^[8]。分别于注药停止后 1(1D 组)、10(10D 组)、20(20D 组)、30 d(30D 组)处死大鼠, 每组 3 只, 取左、右上颌牙体牙周组织联合标本, 10% 甲醛液固定。通过组织病理学方法、破骨细胞计数检查牙槽骨吸收模型制备的效果^[8]。破骨细胞鉴定标准: 胞核数目 ≥ 2 , 胞浆强嗜酸性, 胞体大而不规则, 与牙槽骨表面直接接触或位于 Howship 陷窝内^[8]。计数在电子显微镜($\times 100$)下牙体-牙周联合标本短根周围固有牙槽骨表面的活性破骨细胞个数, 计数重复 3 次, 由同一人完成。

1.7 免疫组化、免疫荧光法检测牙槽骨吸收模型牙周组织中 EphrinB2 的表达

以免疫组化(S-P)法检测牙槽骨吸收模型牙周组织中 EphrinB2 的表达, 采用即用型快速免疫组化 MaxVision[™] 试剂盒。同时以免疫荧光方法观察牙周组织中 EphrinB2 与 EphB4 的表达情况。抗 EphrinB2、EphB4 一抗(Santa Cruz 公司, 美国)工作浓度为 1:100, 荧光素标记为 FITC。以组织病理明确骨吸收阳性片作为阳性对照, 以已知骨吸收阴性片作为阴性对照, 以

PBS 代替一抗作空白对照。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行分析,所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料经方差齐性检验方差齐后,组间两两比较采用独立样本 *t* 检验。

2 结果

2.1 成骨细胞、破骨细胞诱导前后 EphrinB2/EphB4 的表达

EphrinB2/EphB4 RT-PCR 及 Western blot 检测结果发现:小鼠 RAW264.7 及经 RANKL、M-CSF 诱导 10 d 后分化的破骨细胞均有 EphrinB2 及 EphB4 的表达,尤以 EphrinB2 表达较 EphB4 显著(图 1A、图 2),诱导前、后 2 组之间 EphrinB2/EphB4 表达量无明显差异(图 1、表 1);MC3T3-E1 细胞及经骨吸收上清处理的 MC3T3-E1 细胞 EphrinB2 及 EphB4 亦均有表达,而 EphB4 较 EphrinB2 表达量显著(图 1B、图 2);经破骨细胞骨吸收上清处理后的 MC3T3-E1 细胞 EphrinB2 表达量较阴性对照组有显著增多($P < 0.01$),而 EphB4 表达与对照组相比无显著差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 成骨细胞、破骨细胞诱导前后 EphrinB2/EphB4 的表达($n=3, \bar{x} \pm s$)

细胞		EphrinB2	EphB4
MC3T3-E1 细胞	阴性对照组	15.67 ± 0.45	21.08 ± 0.37
	实验组	17.53 ± 0.43 ^a	21.27 ± 0.08
RAW264.7 细胞	阴性对照组	17.34 ± 0.78	21.08 ± 0.19
	实验组	17.72 ± 1.37	21.48 ± 1.68

a: $P < 0.01$, 与阴性对照组比较

2.2 牙槽骨吸收动物模型的建立

大鼠牙体牙周组织联合标本制作组织切片后经 HE 染色可见,实验组大鼠牙体-牙周标本中局部有明显骨吸收活动,根周牙槽骨缘 Howship 陷窝明显,陷窝内可见多个多核、形态不规则的破骨细胞(图 3A、B)。TRAP 染色显示各实验组均可见大量胞浆红染,内有棕黄色颗粒,核蓝、多核的破骨细胞,骨吸收陷窝牙槽骨缘亦可见红染。且镜下 1D、10D 及 20D 组破骨细

胞数及骨吸收活动比 30D 组明显(图 3C、D、E、F)。阴性对照组牙周组织未见明显异常或阳性染色(图 3G、H)。

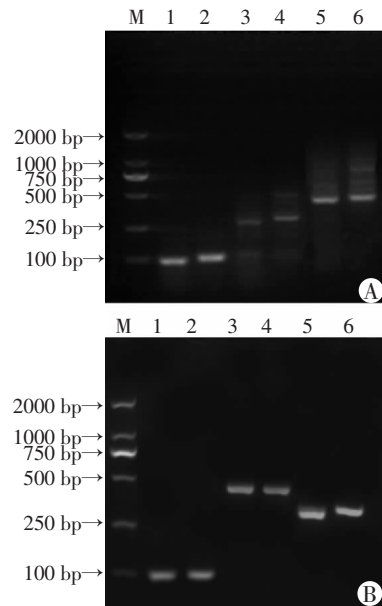


图 1 RT-PCR 检测细胞 EphrinB2/EphB4 的表达
A: RAW264.7 细胞 RT-PCR 结果 M:标准;1、2:分别为阴性对照组和实验组 β -actin (103 bp);3、4:分别为阴性对照组实验组 EphB4 (320 bp);5、6:分别为阴性对照组和实验组 EphrinB2 (463 bp);B:MC3T3-E1 细胞 RT-PCR 结果 M:标准;1、2:分别为阴性对照组和实验组 β -actin (103 bp);3、4:分别为阴性对照组和实验组 EphrinB2 (463 bp);5、6:分别为阴性对照组和骨吸收上清培养组 EphB4 (320 bp)

图 1 RT-PCR 检测细胞 EphrinB2/EphB4 的表达

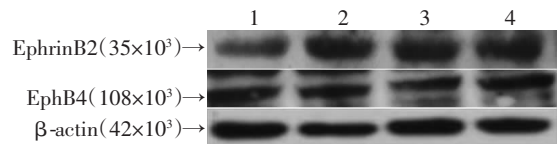


图 2 Western blot 检测细胞 EphrinB2/EphB4 的表达
1~2:分别为 MC3T3-E1 细胞阴性对照组和实验组;3~4:分别为 RAW264.7 细胞阴性对照组和实验组

图 2 Western blot 检测细胞 EphrinB2/EphB4 的表达

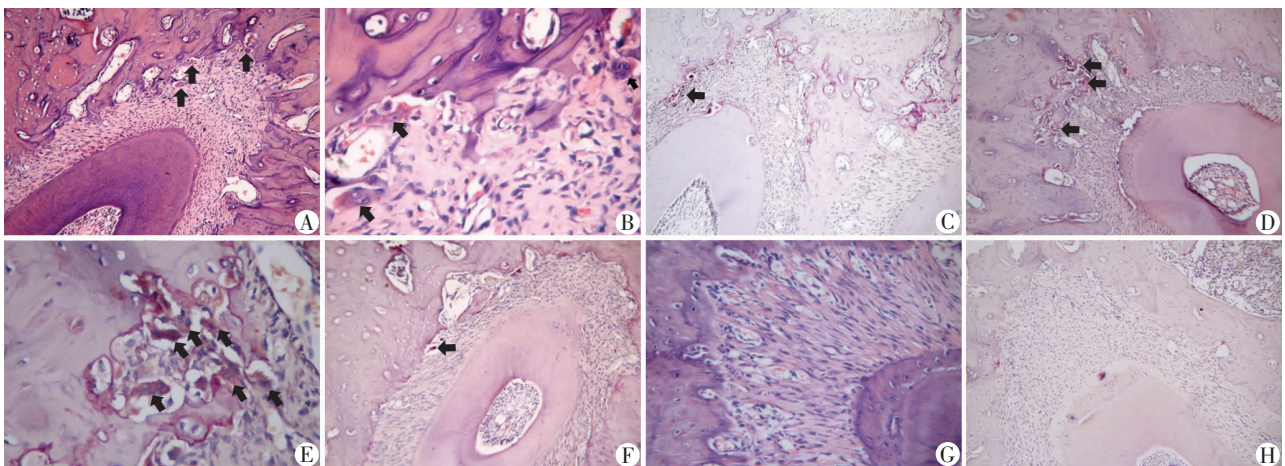
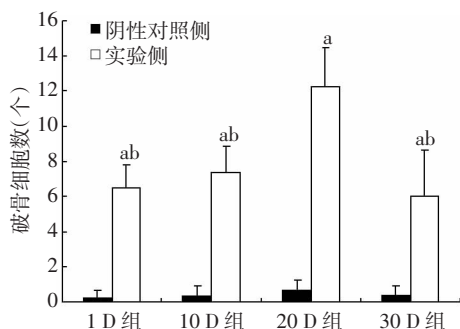


图 3 各组大鼠 E-LPS 局部注射牙周牙体标本 HE 及 TRAP 染色观察
A:实验 1D 组(HE ×100);B:实验 1D 组(HE ×400);C:实验 10D 组(TRAP ×100);D:实验 20D 组(TRAP ×100);E:实验 20D 组(TRAP ×400);F:实验 30D 组(TRAP ×100);G:阴性对照组(HE ×200);H:阴性对照组(TRAP ×100) ↑:示破骨细胞

图 3 各组大鼠 E-LPS 局部注射牙周牙体标本 HE 及 TRAP 染色观察

经 TRAP 染色后,实验组与阴性对照组比,牙根周破骨细胞数目明显增多,计数结果有统计学差异($P < 0.01$),20D 组实验侧根周破骨细胞数目明显多于 1D、10D、30D 组实验侧($P < 0.01$,图 4)。



a: $P < 0.01$, 与阴性对照侧比较; b: $P < 0.01$, 与 20D 组比较

图 4 各组大鼠牙周牙体联合标本破骨细胞计数比较

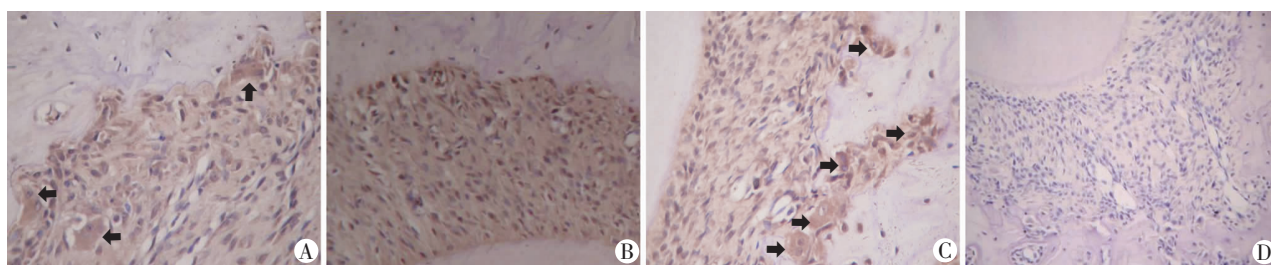
2.3 牙槽骨吸收动物模型中 EphrinB2/EphB4 的表达

免疫组化结果提示: EphrinB2 在牙周膜中有广泛表达,在骨吸收区域破骨细胞内有特征性高表达,牙周膜基质细胞 EphrinB2 表达较少,正常区域成骨细胞内也可见 EphrinB2 表达(图 5)。免疫荧光发现正常区域牙槽骨缘 EphB4 强荧光信号,而在骨吸收区域 EphB4 信号较弱。同一骨吸收破骨细胞存在区域可见 EphrinB2 高信号,破骨细胞特征性高表达 EphrinB2(图 6)。可见 EphrinB2 与 EphB4 均参与了牙槽骨吸收-重建过程。

3 讨论

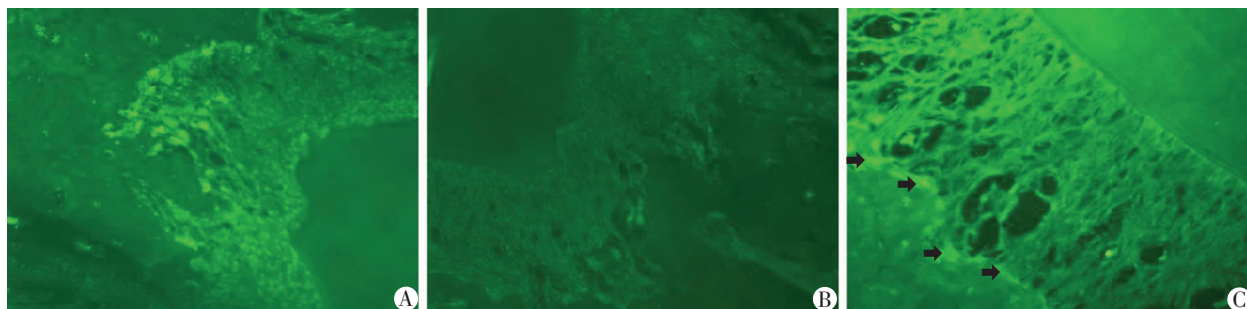
EphB4 是酪氨酸蛋白激酶受体家族中最大的亚家族 Eph 的成员, EphrinB2 是其配体^[9]。越来越多的研究认为 EphB4/EphrinB2 双向信号是骨重建位点促进

骨吸收向骨形成偶联的重要机制^[10]: 正向信号通过 EphrinB2 向 EphB4 传导可促进成骨细胞分化,反向 EphB4-EphrinB2 信号可抑制破骨细胞分化。我们建立的牙槽骨吸收动物模型中也发现,在牙槽骨缘成骨细胞及破骨细胞存在区分别有 EphB4 和 EphrinB2 高荧光信号,表明牙槽骨吸收-重建过程中有 EphB4 和 EphrinB2 的参与。Zhao 等^[5] 研究发现 EphrinB2、EphB4 分别由破骨前体细胞及成骨前体细胞表达,而本研究结果与其不尽相同,我们对成骨细胞前体细胞/成骨细胞、破骨前体细胞/破骨细胞 EphrinB2 及 EphB4 表达情况的 RT-PCR 检测发现: RAW264.7 破骨前体细胞、破骨细胞及 MC3T3-E1 成骨前体细胞、成骨细胞均可表达 EphrinB2 及 EphB4,且破骨类细胞 EphrinB2 表达量高于 EphB4 的表达量,成骨细胞 EphB4 表达较 EphrinB2 显著。EphrinB2 的免疫组化实验结果也可见破骨细胞和成骨细胞中均有 EphrinB2 的高表达。近年国外也有学者发现了成骨细胞可共表达 EphrinB2 和 EphB4^[11],而对于破骨细胞是否有两种因子共表达的情况以及本实验中破骨细胞共表达 EphrinB2 和 EphB4 是否与细胞来源有关等问题尚需进一步的研究。值得一提的是,本实验以前期提取的骨吸收模型上清作用于 MC3T3-E1 细胞后,促成了 MC3T3-E1 细胞向成熟的成骨细胞分化^[7],分化前后细胞均可同时表达 EphB4 及相对少量的 EphrinB2,但分化后的成骨细胞表达 EphrinB2 量有明显升高($P < 0.01$)。我们已知该骨吸收上清有促成骨细胞分化的作用,但不明其具体机制。而 EphrinB2 和 EphB4 是膜



A: 实验组($\times 400$); B: 阴性对照组($\times 200$); C: 实验组($\times 400$); D: PBS 空白对照组($\times 200$) ↑: 示破骨细胞

图 5 EphrinB2 在各组大鼠牙体牙周标本中的表达 (S-P)



绿色示 FITC 标记 EphrinB2/EphB4 A: 实验组 EphrinB2; B: 实验组 EphB4; C: 阴性对照组 EphB4 ↑: 示牙槽骨缘 EphB4 高信号

图 6 EphrinB2/EphB4 在各组牙体牙周标本中的表达 (免疫荧光 $\times 200$)

结合蛋白,必须通过细胞间接触或者人为地通过抗体成簇后才具有活性^[12-13],在成骨细胞可共表达 EphrinB2、EphB4 (EphB4 表达显著、EphrinB2 量相对较少)的条件下,EphrinB2 的表达增多就可促进相互接触的成骨细胞间 EphrinB2 向 EphB4 传达的正向信号,从而促进成骨细胞的分化,提示骨吸收上清促成骨类细胞分化可能就是通过成骨细胞间 EphrinB2-EphB4 信号传导实现。

综上所述,EphrinB2/EphB4 参与了牙周炎动物模型牙槽骨吸收、骨重建过程,成骨细胞和破骨细胞均可共表达 EphrinB2/EphB4 并可能存在同种细胞间的 EphrinB2/EphB4 传导完成促进成骨活动。前期实验证实的破骨细胞骨吸收模型上清液促进成骨细胞分化的作用可能通过促进成骨细胞表达 EphrinB2、促成 EphrinB2 向 EphB4 的正向信号而实现,但尚需 EphrinB2/EphB4 信号阻断试验进行进一步验证。

参考文献:

[1] 赵秀敏,艾红军,常新. 成骨细胞和破骨细胞的传导通路和相关因子[J]. 中国实用口腔科杂志, 2009, 2(3): 176-179.
[2] Nakahama K. Cellular communications in bone homeostasis and repair [J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(23): 4001-4009.
[3] Luiz-de-Freitas P H, Li M, Ninomiya T, et al. Intermittent PTH administration stimulates pre-osteoblastic proliferation without leading to enhanced bone formation in osteoclast-less c-fos^{-/-} mice[J]. J Bone

Miner Res, 2009, 24(9): 1586-1597.

[4] Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication[J]. Arch Biochem Biophys, 2008, 473(2): 201-209.
[5] Zhao C, Irie N, Takada Y, et al. Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis[J]. Cell Metab, 2006, 4(2): 111-121.
[6] Matsuo K, Otaki N. Bone cell interactions through Eph/ephrin; bone modeling, remodeling and associated diseases [J]. Cell Adh Migr, 2012, 6(2): 148-156.
[7] 陈莉丽,王凯,章洁,等. 破骨细胞骨吸收上清液对成骨活动影响的实验研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(1): 32-37.
[8] 唐琪,王仁飞,陈莉丽. 实验性牙槽骨吸收动物模型的建立[J]. 浙江实用医学, 2008, 13(1): 11-12, 25.
[9] Edwards C M, Mundy G R. Eph receptors and ephrin signaling pathways: a role in bone homeostasis[J]. Int J Med Sci, 2008, 5(5): 263-272.
[10] Martin T J, Allan E H, Ho P W, et al. Communication between ephrinB2 and EphB4 within the osteoblast lineage[J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 658: 51-60.
[11] Allan E H, Hausler K D, Wei T, et al. EphrinB2 regulation by PTH and PTHrP revealed by molecular profiling in differentiating osteoblasts[J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(8): 1170-1181.
[12] Pasquale E B. Eph receptor signalling casts a wide net on cell behaviour[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(6): 462-475.
[13] Vearing C J, Lackmann M. Eph receptor signaling; dimerisation just isnt enough[J]. Growth Factors, 2005, 23(1): 67-76.

(收稿:2013-05-03;修回:2013-07-19)

(编辑 汪勤俭)

(上接 2319 页)

2 讨论

近年来双侧中线旁丘脑梗死(bilateral paramedian thalamic infarction, BPTI)国外报道较多,国内也有少数病例报道。本病的危险因素主要有吸烟、高血压、动脉粥样硬化、心房纤颤、糖尿病、冠心病及后交通动脉瘤、血液动力学改变、二尖瓣脱垂及不明原因等^[1]。本例患者可能与体型极度肥胖、高血压病、心脏病、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征以及脑血管畸形有关。本病主要由诱发因素和丘脑穿通动脉解剖变异共同作用所致,法国神经病学家 Percheron^[2]最早提出丘脑穿通动脉存在4种变异,其中由一侧大脑后动脉 P1 段发出的单一动脉供应双侧丘脑,称为 II B 型 Percheron 动脉。大脑后动脉 P1 节段发育不良或闭塞更易发生 BPTI^[3]。

波动性意识障碍、Koesakoff 遗忘综合征及垂直性注视麻痹为本病的三大主要临床表现^[4]。目前关于上述症状的原因已很明确,波动性意识障碍表现为清醒-嗜睡-无动-缄默交替,正常的睡眠觉醒周期需要完整的丘脑结构,中脑网状激活系统纤维经过板内核中继,因此双侧中线旁丘脑梗死使此联系中断,引起昏睡现象。Koesakoff 遗忘综合征表现为远近记忆力均受损害,伴虚构成分,还可伴有皮质下痴呆及丘脑性失语,记忆受损是由于丘脑背内侧核邻近区域受损,虚构是由于乳头丘脑束受

损。垂直性注视麻痹是由于双侧丘脑内部至中脑的纤维连接中断。本例患者有典型的临床表现。BPTI 预后相对较好。CT、MRI 及脑血管造影对 BPTI 诊断具有确诊价值,尤其是 MRI^[5]。脑血管造影对了解本病的血管解剖变异有帮助。

参考文献:

[1] Saez-de-Ocariz M M, Nader J A, Santos J A. Thalamic vascular lesions. Risk factors and clinical course for infarcts and hemorrhages [J]. Stroke, 1996, 27(9): 1530-1536.
[2] Percheron G. The anatomy of the arterial supply of the human thalamus and its use for the interpretation of the thalamic vascular pathology[J]. Z Neurol, 1973, 205(1): 1-13.
[3] Forster A, Nolte I, Wenz H, et al. Anatomical Variations in the Posterior Part of the Circle of Willis and Vascular Pathology in Bilateral Thalamic Infarction[J]. J Neuroimaging, 2013, [Epub ahead of print].
[4] Monet P, Garcia P Y, Saliou G, et al. Bithalamic infarct; is there an evocative aspect? Radioclinical study[J]. Rev Neurol (Paris), 2009, 165(2): 178-184.
[5] Lamboley J L, Le-Moigne F, Have L, et al. Artery of Percheron occlusion: Value of MRI. A review of six cases[J]. J Radiol, 2011, 92(12): 1113-1121.

(收稿:2013-07-20;修回:2013-08-01)

(编辑 王小寒)