NF-κB-pathway 相联系。也可能提出另一种肿瘤耐药机制，也为解决临床化疗耐药提供新的靶点和线索。

本研究以酵母双杂交技术，首次以 MRP2 胞内 C 末端 220 个氨基酸为诱饵蛋白从成人肝 cDNA 文库筛选到了 3 个相互作用的蛋白。关于这 3 个蛋白在体内与 MRP2 相互作用的真实性，以及它们的相互作用可能潜在的意义有待进一步的功能研究与证实。

参考文献：

[1] Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily[J]. Genome Res, 2001, 11(7): 1156-1166.
[2] Gerk P M, Vore M. Regulation of expression of the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) and its role in drug disposition[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302(2): 407-415.
[3] Stelzl U, Worm U, Lalowski M, *et al*. A human protein-protein interaction network: a resource for annotating the proteome[J]. Cell, 2005, 122(6): 957-968.
[4] Rual J F, Venkatesan K, Hao T, *et al*. Towards a proteome-scale map of the human protein-protein interaction network[J]. Nature, 2005, 437(7062): 1173-1178.
[5] Nofer J R, Remaley A T, Feuerborn R, *et al*. Apolipoprotein A-I activates CDC42 signaling through ABCA1 transporter[J]. J Lipid Res, 2006, 47(4): 794-803.
[6] Szakacs G, Paterson J K, Ludwig J A, *et al*. Targeting multidrug resistance in cancer[J]. Nat Rev Drug Discov, 2006, 5(3): 219-234.
[7] Geisler M, Girin M, Brandt S, *et al*. Arabidopsis immunophilin-like TWD1 functionally interacts with vacuolar ABC transporters[J]. Mol Biol Cell, 2004, 15(7): 3393-3405.
[8] Ortiz D F, Moseley J, Calderon G, *et al*. Identification of HAX-1 as a protein that binds bile salt export protein and regulates its abundance in the apical membrane of Madin-Darby canine kidney cells[J]. J Biol Chem, 2004, 279(31): 32761-32770.
[9] Carry J M, Whalan R, Hunt D M, *et al*. An ABC transporter containing a forkhead-associated domain interacts with a serine-threonine protein kinase and is required for growth of Mycobacterium tuberculosis in mice[J]. Infect Immun, 2005, 73(8): 4471-4477.
[10] Nakanishi C, Toi M. Nuclear factor-kappaB inhibitors as sensitizers to anticancer drugs[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(4): 297-309.
[11] HAYDEN M S, GHOSH S. Signaling to NF-kappaB[J]. Genes Dev, 2004, 18(18): 2195-2224.

（编辑 张大春）

文章编号：1000-5404(2007)04-0299-01

个案与短篇

胃肠道神经内分泌肿瘤1例

阴 绯[1]，陈东风[2]，史洪涛[2]（[1]四川省西昌市凉山州第二人民医院消化内科，凉山 615000；[2]第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科，重庆 400042）

1 临床资料

患者，男性，37岁，因反复上腹胀痛4年，反酸3个月于2005-11-20收入我院普通外科。患者4年前因上述症状在当地某医院行胃镜检查诊断为“胃炎”，仅给予对症处理，3个月前再次出现上腹部烧灼感、反酸，在某医院行胃镜检查提示“胃炎、十二指肠球炎”，治疗（不详）无缓解；于2005-11-08来我院胃镜检查，见胃底贲门下2个大小约0.4 cm × 0.2 cm × 0.2 cm息肉样隆起，表面粗糙，活检结果为腺癌；4 d后复查胃镜，活检结果为神经内分泌癌。

既往史：患者从幼年起即有反复发作性舌炎及口腔溃疡。2003年因记忆力下降、行为异常入我院，诊断为急性播散性脑炎，治疗10 d缓解出院。2005-11-01因反复左下肢无力12年，加重1个月入脑二科；入院后查有轻度巨细胞性贫血（HB 123 g/L），血浆维生素B_{12}为98 pg/ml（正常223～1 132 pg/ml）明显低下，铁和叶酸正常；给予补充血浆维生素B_{12}、叶酸、营养周围神经，改善血循环等对症处理后，症状明显缓解；于11月11日出院，出院诊断为多发性神经病，巨细胞性贫血。

家族史：父母无症状，兄妹6人，除患者外反复发作性口腔溃疡3人，其中贫血1人，3人均无消化道症状；其中2人在患者确诊后行常规胃镜检查，均无异常发现。3人在服用B族维生素及叶酸后，口腔溃疡的发作次数及范围均有减轻。

入院后查体：浅表淋巴结无肿大，心肺未见异常，中上腹压痛，未扪及包块，余无异常。辅助检查：三大常规、肝肾功、腹部B超及CT均正常。

11月23日行胃癌根治术。术后病理报告：胃早期神经内分泌癌，癌组织在全胃黏膜层广泛浸润性生长，但不超过黏膜下层。免疫组化：CK(cytokerations)(+/-) Syn突触素(++) CgA嗜铬蛋白A(++) NSE神经细胞特异性烯醇酶(+/-)。

2 讨论

神经内分泌肿瘤是一类可以发生于很多器官的肿瘤，因有某种特定的生物学特征，而被划为一类。它们均起源于神经内分泌细胞，有特有的内分泌功能，常常以某种分泌综合征表现出来。最近美国研究显示，年检出率为3/100 000，1/3发生于消化道，20%发展为癌[1,2]。大多数神经内分泌肿瘤是散发的，也有少许的家族倾向，可能是一些复杂的家族性内分泌肿瘤中的一部分，如多发性内分泌肿瘤（multiple endocrine neoplasia, MEN）1型、2型。

（下转303页）

作者简介：阴 绯（1973-），女，四川省西昌市人，主治医师，主要从事消化内科方面的研究。电话：13981523076

收稿日期：2006-10-17；修回日期：2006-11-15

参考文献：

[1] Couzin J. Cancer biology. A new cancer player takes the stage[J]. Science, 2005, 310(5749): 766-767.

[2] Yamashita K, Dai T, Dai Y, *et al*. Genetics supersedes epigenetics in colon cancer phenotype[J]. Cancer Cell, 2003, 4(2): 121-131.

[3] Chen W, Cooper T K, Zahnow C A, *et al*. Epigenetic and genetic loss of Hic1 function accentuates the role of p53 in tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2004, 6(4): 387-398.

[4] Pennisi E. Behind the scenes of gene expression[J]. Science 2001, 293(5532): 1064-1067.

[5] Jenuwein T, Allis C D. Translating the histone code[J]. Science, 2001, 293(5532): 1074-1080.

[6] 王　燕，郭乔楠，章　波，等. 大鼠肠上皮细胞系IEC-6的恶性转化研究[J]. 第二军医大学学报，2006，28(4)：291-293.

[7] Bachman K E, Park B H, Rhee I, *et al*. Histone modifications and silencing prior to DNA methylation of a tumor suppressor gene[J]. Cancer Cell, 2003, 3(1): 89-95.

[8] Zhu P, Martin E, Mengwasser J, *et al*. Induction of HDAC2 expression upon loss of APC in colorectal tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2004, 5(5): 455-463.

[9] Xu W S, Perez G, Ngo L, *et al*. Induction of polyploidy by histone deacetylase inhibitor: a pathway for antitumor effects[J]. Cancer Res, 2005, 65(17): 7832-7839.

[10] Holliday R. Epigenties come of age in twenty first century[J]. Mutat Res, 2001, 483(Suppl 1): 53.

[11] Shi H, Wei S H, Leu Y W, *et al*. Triple Analysis of the cancer epigenome: an integrated microarray system for assessing gene expression, DNA methylation, and histone acetylation[J]. Cancer Res, 2003, 63(9): 2164-2171.

[12] Ju R, Muller M T. Histone deacetylase inhibitors activate $p21^{WAF1}$ expression *via* ATM[J]. Cancer Res, 2003, 63(11): 2891-2897.

[13] Siavoshian S, Segain J P, Kornprobst M, *et al*. Butyrate and trichostatin A effects on the proliferation/differentiation of human intestinal epithelial cells: induction of cyclin D3 and p21 expression[J]. Gut, 2000, 46(4): 507-514.

[14] Toyota M, Ohe-Toyota M, Ahuja N, *et al*. Distinct genetic profiles in colorectal tumors with or without the CpG island methylator phenotype[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(2): 710-715.

（编辑　王　红）

（上接299页）

多数胃肠道的神经内分泌肿瘤是无症状的，或表现出一些阻塞症状；肿瘤转移至肝脏后可释放出多种激素，而出现类癌综合征。诊断需要根据临床症状、激素水平、放射性核医学检查，并由组织学免疫组化染色确诊；据肿瘤大小、核有丝分裂像的个数及生长、浸润方式，分为良性、低度恶性和高度恶性，并以此判断预后。实验室检查包括血、尿5-羟色胺代谢物（5-HIAA）浓度检测，以及各种激素水平测定。定位检查及肝转移灶的检查包括内镜、CT、MRI、PET及放射性核素扫描。对于可切除者尽可能手术切除病灶使疾病根治，症状消失；不能切除者治疗的目的是尽可能提高生活质量，治疗方案包括控制症状、化疗、放疗、消融等。控制症状除对症治疗外，主要在于生长抑素类似物的应用。生长抑素受体存在于70%～95%的神经内分泌肿瘤中，可以通过生长抑素类似物与神经内分泌细胞膜表面受体结合而抑制多种激素和神经递质的释放。目前可以使用的生长抑素类似物除短效制剂奥曲肽外，长效制剂如Sandostatin LAR、Lanreotide Autogel均为每月1次注射，在改善患者生活质量及疗效上有明显提高[3]。全身化疗作用有限，常选择链脲霉素（streptozotocin）、5-FU、阿霉素在内的联合方案。神经内分泌肿瘤是一类生长缓慢的肿瘤，其生存期取决于组织学类型、核分裂相的比率、浸润深度、肿瘤大小（>3 cm者预后差）及肝内病灶存在与否和淋巴结的转移。原发灶和肝转移灶的全部切除，5年生存率为83%。

该患者在出现维生素B_{12}缺乏的表现后10余年才发现胃神经内分泌癌，并且患者及其家庭成员中共4例有口腔溃疡症状，且补充维生素B_{12}后症状有明显好转，其中2人胃镜均无异常发现。虽然患者其他家庭成员均未做维生素B_{12}定量检测，但我们可以推测患者是先发生萎缩性胃炎，造成维生素B_{12}缺乏，并出现相关症状后，同时因为胃黏膜萎缩造成胃酸分泌减少，胃泌素反射性分泌增加，而胃泌素又为神经内分泌细胞生长的刺激物，长此以往导致神经内分泌细胞过度生长，最终癌变。故我们可以对其家庭成员长期随访以验证我们的推断正确与否。但患者的萎缩性胃炎发生原因我们并不清楚，是否为A型萎缩型胃炎需查壁细胞抗体及内因子抗体确诊。其中有人提出胃神经内分泌癌分3型，Ⅰ型为合并萎缩性胃炎、高胃泌素血症，起源于肠嗜铬细胞，转移率低，该型许多病例只需适当监控，或行局限性内镜下切除；Ⅱ型合并高胃泌素血症和Zollinger-Ellison综合征，常合并MEN 1型；Ⅲ型常为散发病例，与高胃泌素血症无关，并有更多恶性进程[4]。本例比较符合Ⅰ型胃神经内分泌癌，是否可以仅仅给予内镜下局部切除，现在我们已不得而知，但考虑到患者术后病理提示癌组织在全胃黏膜层广泛浸润性生长，故还是以全胃切除术加胃泌素三角切除术（包括胃窦、十二指肠球部、胰头）进行治疗较为安全。

关键词：神经内分泌癌；消化道

中图法分类号：R735　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] Levi F, Te V C, Randimbison L, *et al*. Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974-97[J]. Br J Cancer, 2000, 83(7): 952-955.

[2] Quaedvlieg P F, Visser O, Lamers C B, *et al*. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients[J]. Ann Oncol, 2001, 12(9): 1295-1300.

[3] Garland J, Buscombe J R, Bouvier C, *et al*. Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-year experience[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17(3): 437-444.

[4] Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, *et al*. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids[J]. Gut, 1998, 43(2): 223-228.

（编辑　龙　亮）