肿瘤的多药耐药是导致化疗效果不满意、有效率低的一个原因。本实验中成功地构建了TSG101基因的小干扰RNA(TSG101-siRNA)的真核表达载体,并成功转染于QGY/CDDP细胞,RT-PCR实验结果表明TSG101-siRNA能有效抑制TSG101基因的转录,阻断mRNA向蛋白质的信息传导,进而达到对目的蛋白表达的抑制。通过Western blot实验,我们观察到其对TSG101基因蛋白表达有明显的下调作用,MTT检测结果显示TSG101-siRNA$_1$对转染的QGY/CDDP细胞的增殖有抑制作用,对各种药物浓度顺铂的反应性明显增强,加强了化疗药物对细胞增殖的抑制作用,逆转QGY/CDDP对顺铂的耐药性。

总之,通过成功构建TSG101-siRNA表达载体,沉默TSG101基因后,能逆转QGY/CDDP对顺铂的耐药性,发现TSG101基因与肝癌细胞株QGY/CDDP的耐药相关。

参考文献:

[1] Gupta S, Schoer R A, Egan J E, *et al*. Inducible, reversible, and stable RNA interference in mammalian cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(7): 1927-1932.

[2] 向 征, 张才全, 汤为学. 奥沙利铂抗人结肠癌细胞株HT29增殖及其机制的研究[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(7): 606-609.

[3] Fresno-Vara J A, Casado E, De-Castro J, *et al*. PI3K/Akt signalling pathway and cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2004, 30(2): 193-204.

[4] Bergstrom C T, McKittrick E, Antia R. Mathematical models of RNA silencing: unidirectional amplification limits accidental self-directed reactions[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(20): 11511-11516.

[5] Li L, Cohen S N. Tsg101: a novel tumor susceptibility gene isolated by controlled homozygous functional knockout of allelic loci in mammalian cells[J]. Cell, 1996, 85(3): 319-329.

[6] Zhu G, Gilchrist R, Borley N, *et al*. Reduction of TSG101 protein has a negative impact on tumor cell growth[J]. Int J Cancer, 2004, 109(4): 541-547.

[7] Shen H, Pan Y, Han Z, *et al*. Reversal of multidrug resistance of gastric cancer cells by downregulation of TSG101 with TSG101siRNA[J]. Cancer Biol Ther, 2004, 3(6): 561-565.

(编辑 龙 亮)

文章编号:1000-5404(2008)02-0173-01

个案与短篇

垂体促甲状腺素瘤1例

张星光,吕肖锋,焦秀敏 (北京军区总医院内分泌科,北京 100700)

垂体促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone,TSH)瘤是一种罕见的垂体肿瘤。我院确诊垂体TSH瘤1例,现报告如下。

1 临床资料

患者,男性,18岁,以"间断性头痛、视力下降2个月"于2006-04-12入院。患者入院2个月前出现头痛症状,呈间断性,可自行缓解,无发热、恶心、呕吐、抽搐及肢体功能障碍,伴右眼视力减退。查体:体温36.2 ℃,脉搏96次/min,呼吸18次/min,血压115/70 mmHg。神志清楚,语言功能无障碍。视力:左眼1.2,右眼0.15,视野粗测正常。心率96次/min,律齐,肺、腹未见明确异常,腋毛及阴毛明显减少。双下肢无浮肿。神经系统无明显阳性体征。甲状腺功能检查结果:TSH 7.8(0.35~5.50) μIU/ml,FT_3 4.8(2.3~4.2) pg/ml, FT_4 2.69(0.89~1.76) ng/dl。头颅CT可见直径约3.0 cm略高密度影。诊断:垂体瘤。2006-04-21行全麻下经额颞入路开颅垂体瘤切除术。术后病理免疫组化:TSH(+)。最后诊断:垂体促甲状腺素(TSH)瘤。

作者简介:张星光,男,吉林省榆树市人,硕士,主治医师,主要从事糖尿病大血管并发症及骨质疏松发病机制方面的研究,发表论文7篇。
E-mail:star88@126.com

收稿日期:2007-08-30;修回日期:2007-11-20

2 结果

患者术后精神、饮食差,考虑为垂体功能低下。甲状腺功能检查结果:TSH 0.29(0.35~5.50) μIU/ml,TT_3 0.19(0.61~1.81) ng/ml, TT_4 5.7(4.5~10.9) μg/dl, FT_3 1.16(2.3~4.2) pg/ml, FT_4 0.73(0.89~1.76) ng/dl。皮质醇节律正常,给予甲状腺片20 mg,1次/d,口服。患者病情逐步平稳,精神、饮食恢复,于2006-05-08好转出院。

3 讨论

垂体TSH瘤是罕见的垂体糖蛋白激素分泌瘤。垂体TSH瘤可发生于任何年龄,无性别差异,占垂体腺瘤的比例不到1%,总体人群发病率约为百万分之一[1]。本病在临床上大多的症状和体征与Graves病相似,多数患者病程较长,抗甲状腺药物疗效差,经常误诊为Graves病,但一般无突眼及胫前黏液水肿。国外文献[2]报道,与Graves病不同,94%的垂体TSH患者有甲状腺肿大,甲状腺球蛋白抗体和过氧化酶抗体出现较少,仅有8%,74例中仅有3例出现TSH受体抗体,突眼的发生率也较低,约占6%。垂体TSH瘤临床诊断主要条件:抗甲状

(下转178页)

性,从而更有效抑制破骨细胞对骨的破坏,是迄今发现的抑制骨吸收能力最强的双膦酸盐药物。它不但对溶骨性病变有效,对成骨性如前列腺癌骨转移也有效[2]。同时它能诱导肿瘤细胞的凋亡,抑制肿瘤新生血管的形成达到抗肿瘤的目的。双膦酸盐可引起肾脏毒性,这与高剂量双膦酸盐快速肾脏排泄有关,有研究表明唑来膦酸的肾毒性仅为临床常用的帕米膦酸的1/3.8,说明其肾脏耐受性好。虽然唑来膦酸治疗的起点和终点,即什么时候开始用药和停药时间还不确定,但许多研究表明治疗恶性肿瘤骨转移唑来膦酸与其他同类药物相比,具有疗效高、给药剂量小、安全性较好的特点[3-5]。

有报道使用双膦酸盐联合化疗治疗肿瘤骨转移,疼痛可得到一定缓解,但化疗带来的副反应却使部分患者生活质量下降。联合同位素治疗可提高止痛有效率,活动能力也有改善,但具有严重骨髓抑制、全血减少的危险,并加重患者的经济负担。国内有学者利用放疗和双膦酸盐在空间和时间上的互补作用,采用第3代双膦酸盐艾本联合多次分割放疗治疗骨转移癌发现联合组较单纯放疗组缓解骨痛起效快,疼痛缓解率高,持续时间更长,而毒副反应并无明显增加[6]。本临床观察运唑来膦酸联合单次分割放疗和多次分割放疗治疗单发或多发骨转移所致疼痛取得了较满意的止痛效果,疼痛缓解率分别为91.7%和92%,活动能力改善总有效率为89.6%和90.0%,两组比较无显著性差异($P>0.05$),而一过性骨痛、轻度恶心、腹部不适、疲乏、白细胞下降等毒副反应发生率相似,患者对治疗的耐受性好。目前骨转移癌放疗的最佳技术和剂量与分割还不确定,仍在探讨之中。国内绝大多数放疗医务人员对骨转移患者中预计生存期短,患者活动困难,体质差者用单次大剂量放疗,而预计生存期长,患者一般情况尚可,则常采用多次分割放疗。国外临床随机研究结果证明,对所有骨转移患者单次大剂量放疗在疼痛缓解和患者预后等因素方面较多次分割放疗毫不逊色[7],本临床试验中联合唑来膦酸也得到相同的结果。因此我们推荐唑来膦酸联合单次分割放疗治疗骨转移所致疼痛,其安全、有效、经济、方便。

参考文献:

[1] Vakaet L A, Boterberg T. Pain control by ionizing radiation of bone metastasis[J]. Int J Dev Biol, 2004, 48(5-6): 599-606.

[2] Saad F, Gleason D M, Murray R, *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(19): 1458-1468.

[3] Wellington K, Goa K L. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases and hypercalcaemia of malignancy[J]. Drugs, 2003, 63(4): 417-437.

[4] Rosen L S, Gordon D, Tchekmedyian N S, *et al*. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase Ⅲ, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Cancer, 2004, 100(12): 2613-2621.

[5] Carteni G, Bordonaro R, Giotta F, *et al*. Efficacy and safety of zoledronic acid in patients with breast cancer metastatic to bone: a multicenter clinical trial[J]. Oncologist, 2006, 11(7): 841-848.

[6] 刘 莉, 陆 海, 丁 乾, 等. 艾本联合放疗治疗骨转移癌的疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(3): 185.

[7] van-den-Hout W B, van-der-Linden Y M, Steenland E, *et al*. Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(3): 222-229.

(编辑 郭建秀)

(上接173页)

腺治疗(药物、手术、放疗)甲亢反复复发,血清T_3、T_4增高伴TSH浓度正常或增高,CT或MRI检查示垂体肿瘤征象,垂体TSH分泌对TRH兴奋或T_3抑制试验无反应,肿瘤免疫组化染色为TSH分泌细胞。但就垂体瘤诊断原则,应用垂体激素抗体作免疫组化鉴定,TSH阳性即可确定诊断[3]。目前临床报道的病例大都具有典型顽固的多年甲亢症状,但本例在术前无典型甲亢及其他内分泌激素紊乱的临床表现,目前尚无类似报道。

目前垂体TSH瘤治疗首选方法[4]为手术切除。一般选用经蝶窦腺瘤手术切除,大腺瘤可以经颞手术切除。单纯手术治疗的治愈率为35%,综合治疗(手术加放疗)治愈率则提高到57%。如果手术有禁忌证,可行垂体放疗。生长抑素治疗具有一定效果,但不能根治,主要作为术前准备或术后及放疗后的辅助治疗。由于手术和放疗会影响垂体其他激素分泌,术后应测定其他垂体激素,尤其是促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)。部分患者术后TSH降低到很低水平,临床可能表现中枢性甲减,需要暂时或永久性甲状腺素治疗。

关键词:促甲状腺素,垂体肿瘤
中图法分类号:R736.4 文献标识码:B

参考文献:

[1] Ness-Abramof R, Ishay A, Harel G, *et al*. TSH-secreting pituitary adenomas: follow-up of 11 cases and review of the literature[J]. Pituitary, 2007, 10(3): 307-310.

[2] Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, *et al*. Thyrotropin-secreting pituitary tumors[J]. Endocr Rev, 1996, 17(6): 610-638.

[3] 廖二元, 超楚生. 内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 183.

[4] 戴维信. 垂体促甲状腺激素分泌瘤的诊断和治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(22): 1833-1834.

(编辑 郭建秀)