到转染SHIP的K562细胞能够有效地抑制K562细胞的生长,表明外源性 *ship* 基因转染表达出的SHIP蛋白是有功能的,能够抑制K562细胞增殖。其作用机制可能是 *ship* 基因抑制了蛋白激酶B的磷酸化水平,从而减少了 bcl-X_L、cyclin D1 和 $NF\kappa B$ 等重要的肿瘤基因的转录。本研究应用膜联蛋白Ⅴ/碘化丙啶染色及TUNEL检查的结果显示:SHIP对K562细胞的影响主要是抑制细胞周期进展和促进细胞凋亡。由此推测 *ship* 基因缺失在白血病发病机制中可能具有重要作用,对其后继事件,如影响哪些下游信号转导通路等等,有待我们进一步研究。

参考文献:

[1] Geier S J, Algate P A, Carlberg K, *et al*. The human SHIP gene is differentially expressed in cell lineages of the bone marrow and blood [J]. Blood, 1997,89(6):1876-1885.

[2] Liu Q, Sasaki T, Kozieradzki I, *et al*. SHIP is negative regulator of growth factor receptor-mediated PKB/Akt activation and myeloid cell survival[J]. Genes Dev, 1999,13(7):786-791.

[3] Xu Q, Simpson S E, Scialla T J, *et al*. Survival of acute myeloid leukemia cells requires PI3 kinase activation[J]. Blood, 2003,102(3):972-980.

[4] Kisseleva M V, Cao L, Majerus P W. Phosphoinositide-specific inositol polyphosphate 5-phosphatase Ⅳ inhibits Akt/protein kinase B phosphorylation and leads to apoptotic cell death[J]. J Biol Chem, 2002, 277(8):6266-6272.

[5] Helgason C D, Antonchuk J, Bodner C, *et al*. Homeostasis and regeneration of the hematopoietic stem cell pool are altered in SHIP-deficient mice[J]. Blood, 2003,102(10):3541-3547.

[6] Luo J M, Yoshida H, Komura S, *et al*. Possible dominant-negative mutation of the SHIP gene in acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2003,17(1):1-8.

[7] 罗建民,刘泽林,郝洪岭,等.急性白血病细胞 *ship* 基因的突变分析[J].中华血液学杂志,2004,25(7):385-388.

[8] 张苏江,李建勇,施静艺,等.急性髓系白血病患者PDGFRβ和 *ship* 基因突变及其单核苷酸多态性研究[J].中华血液学杂志,2006,27(6):383-385.

[9] 刘小军,罗建民,杨 琳,等.慢性粒细胞性白血病中SHIP1基因的表达变化及机制探讨[J].解放军医学杂志,2008,33(6):701-703.

[10] 任金海,罗建民,杨敬慈,等.白血病细胞内 *ship* 基因表达及其对AKT磷酸化的影响[J].中华血液学杂志,2007,28(12):844-845.

[11] 任金海,罗建民,杜行严,等.伊马替尼对K562细胞内SHIP基因表达的影响及促凋亡作用[J].肿瘤,2007,27(11):853-856.

(编辑 汪勤俭)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2009)15-1470-01

吲哚美辛联合对氨基苯甲酸治疗15例早期阴茎硬结症临床观察

张水文,臧 桐,孙凤岭,张国晖,张 勇,郭岩杰,郑清友 (北京军区总医院泌尿外科,北京 100700)

2001年3月至2007年12月,选择本科病程<1年的阴茎硬结症患者15例,采用吲哚美辛联合对氨基苯甲酸治疗,报告如下。

1 资料与方法

本组15例患者,年龄32~64岁,平均48岁,病程<1年。临床表现均有阴茎局部触痛、硬结、勃起时疼痛,影响性交快感,6例为阴茎勃起弯曲。体格检查:阴茎斑块最大为0.6 cm×0.5 cm×2.7 cm,最小者0.3 cm×0.3 cm×0.6 cm。斑块位于阴茎前段5例,中段7例,阴茎末段及根部3例。阴茎结节单发11例,多发3例,条索状1例。B超检查提示阴茎海绵体纤维化,X线均未见钙化及骨化阴影。

15例患者均给予吲哚美辛肠溶片(25 mg,3/d)联合对氨基苯甲酸(6 g,2/d)治疗,连续服用6个月,随访1~6年。

作者简介:张水文,男,湖北省黄石市人,博士,副主任医师,主要从事前列腺、阴茎等男性学方面的研究。E-mail: zhang180308@163.com

收稿日期:2008-10-22;修回日期:2009-02-24

2 结果

15例患者均觉疼痛不同程度减轻,其中11例硬结明显软化缩小,4例硬结也有不同程度软化;13例患者阴茎勃起后无明显不适,随访1~6年,3例复发。6例阴茎勃起弯曲者经治疗后5例弯曲角度纠正满意,1例仍影响性交,选择手术治疗。

3 讨论

阴茎硬结症是阴茎白膜结缔组织纤维化成为纤维瘢痕、斑块或有钙化,常局限于阴茎筋膜与白膜之间,其间纤维细胞增殖及慢性炎症细胞浸润,是一种良性的慢性病变[1]。其病因目前尚不清楚,阴茎外伤和侵入性检查以及免疫异常、维生素E缺乏、糖尿病、痛风、高血压、动脉粥样硬化等全身性疾病[2]等均可能诱发本病。

本病多见于中年人,有发展缓慢的阴茎体部硬结,早期常

(下转1474页)

至今在哺乳动物中已鉴定出15种PLC亚型,根据其不同的氨基酸序列分为6大类:PLCβ、PLCγ、PLCδ、PLCε和新近发现的PLCζ[5]及PLCη[6]。其中PLCβ有PLCβ1、PLCβ2、PLCβ3和PLCβ4 4种亚型;PLCγ有PLCγ1和PLCγ2 2种亚型;PLCδ有PLCδ1、PLCδ2、PLCδ3和PLCδ4 4种亚型;PLCη有PLCη1、PLCη2 2种亚型;PLCε有PLCε1、PLCε2 2种亚型。随着对PLC分类的细化,何种PLC亚型在GSIS中发挥作用呢? Akgoz[3]和Kim等[4]指出大鼠胰岛β细胞有PLCβ1表达。

基础研究显示,INS-1细胞胰岛素分泌阈、最大分泌强度和分泌曲线的趋势与人类胰岛β细胞相似,所以广泛用于研究GSIS机制。Kibbey等[7]用INS-1细胞研究线粒体GTP在GSIS中发挥的作用,Pi等[8]以INS-1细胞为对象研究发现活性氧簇是GSIS信息转导途径中重要的调节因子。因此,本实验以INS-1细胞为研究对象,拟探讨PLCβ1在葡萄糖刺激胰岛素分泌信息传递中的作用。首先本实验设定了葡萄糖刺激的浓度梯度和时间梯度,检测在各个刺激条件下INS-1细胞培养上清液中胰岛素含量,绘制INS-1细胞胰岛素分泌曲线,曲线显示40 mmol/L葡萄糖刺激INS-1细胞60 min,胰岛素分泌量最大;其次构建了PLCβ1真核表达载体,瞬时转染到INS-1细胞中,40 mmol/L葡萄糖刺激60 min后,测细胞培养上清液中胰岛素含量,结果显示过表达PLCβ1显著提高INS-1细胞的胰岛素分泌。由此推断,在GSIS信息传递机制中,PLCβ1发挥了一定的作用。

参考文献:

[1] Zawalich W S, Bonnet-Eymard M, Zawalich K C. Insulin secretion, inositol phosphate levels, and phospholipase C isozymes in rodent pancreatic islets[J]. Metabolism, 2004, 49(9): 1156-1163.

[2] Thore S, Dyachok O, Gylfe E, *et al*. Feedback activation of phospholipase C *via* intracellular mobilization and store-operated influx of Ca^{2+} in insulin-secreting beta-cells[J]. J Cell Sci, 2005, 118(Pt 19): 4463-4471.

[3] Akgoz M, Azpiazu I, Kalyanaraman V, *et al*. Role of the G protein gamma subunit in beta gamma complex modulation of phospholipase Cbeta function[J]. J Biol Chem, 2002, 227(22): 19573-19578.

[4] Kim S S, Jun K, Jeong M, *et al*. Immunohistochemical localization of eight phospholipase C isozymes in pancreatic islets of the mouse[J]. Exp Mol Med, 2001, 33(3): 164-168.

[5] Swann K, Saunders C M, Rogers N T, *et al*. PLCzeta (zeta): a sperm protein that triggers Ca^{2+} oscillations and egg activation in mammals[J]. Semin Cell Dev Biol, 2006, 17(2): 264-273.

[6] Zhou Y, Wing M R, Sondek J, *et al*. Molecular cloning and characterization of PLC-eta2[J]. Biochem J, 2005, 391(Pt 3): 667-676.

[7] Kibbey R G, Pongratz R L, Romanelli A J, *et al*. Mitochondrial GTP regulates glucose-stimulated insulin secretion[J]. Cell Metab, 2007, 5(4): 253-264.

[8] Pi J, Bai Y, Zhang Q, *et al*. Reactive oxygen species as a signal in glucose-stimulated insulin secretion[J]. Diabetes, 2007, 56(7): 1783-1791.

(编辑 栾 嘉)

(上接1470页)

无感觉,临床症状主要有阴茎疼痛、弯曲和无力完成性生活。体检可见阴茎背侧或两侧部有硬结,有轻度触压痛感,结节与周围皮肤无粘连,形态常不规则,边界清楚,呈团块状、条索状,多发者可呈不平整的串珠状结节。阴茎硬结症通常会影响性功能,导致勃起功能异常的主要原因是严重畸形、连痂状阴茎、心理因素影响以及阴茎血管功能受损[3]。根据病史和体检较容易诊断。

本病的治疗方法较多,但目前尚无公认疗效确切的方法。由于本病有自愈倾向,有报道高达50%以上,对早期患者首选保守治疗。我们采用吲哚美辛联合对氨基苯甲酸治疗早期阴茎硬结症患者15例,总体疗效比较满意。由于性交时疼痛是本病患者最大的心理负担,心理负担过重的患者肯定影响治疗效果,自愈概率也相对减少,所以疼痛的缓解可以明显增加患者战胜疾病的信心。吲哚美辛是非甾体抗炎药,是最强的前列腺素(PG)合成酶抑制剂之一,它可以抑制红细胞和血小板凝集而发挥止痛和抗炎作用,而且吲哚美辛还可以增加胶原蛋白酶的合成,从而软化硬结,改善症状的目的。而对氨基苯甲酸治疗阴茎硬结症报道很多,疗效尚可,作用机制不明,可能是通过增加组织对氧的利用,增加单胺氧化酶的活性,减少组胺的释放从而减少纤维组织的形成。两者联合应用则可以显著地缓解患者的疼痛,软化疤痕,从而达到治疗的目的。但复发的患者第2次采用相同的方案治疗效果欠佳,而且复发的患者大多病情较重,原因不清,仍需我们进一步探讨。

关键词:吲哚美辛;对氨基苯甲酸;阴茎硬结症
中图法分类号:R697.17 **文献标识码**:B

参考文献:

[1] Hauck E W, Hauptmann A, Haag S M, *et al*. New insights into the etiological pathogenesis of Peyronie's disease[J]. Aktuelle Urol, 2003, 34(6): 387-391.

[2] Levine L A, Estrada C R, Storm D W, *et al*. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results[J]. J Androl, 2003, 24(1): 27-32.

[3] Deveci S, Palese M, Parker M, *et al*. Erectile function profiles in men with Peyronie's disease[J]. J Urol, 2006, 175(5): 1807-1811.

(编辑 汪勤俭)