论著

文章编号:1000-5404(2010)10-1038-05

细胞周期蛋白A及P21在子宫内膜异位症患者在位和异位内膜组织中的表达

龙行涛,唐良荟,周 敏,张 婧 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院妇产科)

[摘要] **目的** 探讨细胞周期蛋白A(Cyclin A)及P21在子宫内膜异位症发生、发展中的作用。**方法** 采集子宫内膜异位症患者(观察组)在位内膜(25例)和异位子宫内膜(28例)以及其他良性疾病患者的子宫内膜(对照组35例),用免疫印迹、RT-PCR、免疫组化的方法检测Cyclin A和P21表达。**结果** cyclin A mRNA在异位内膜增生期与分泌期表达量(1.24±0.10)、(1.33±0.21)均明显高于在位内膜(0.72±0.26)、(0.42±0.22)及对照组(0.68±0.09)、(0.35±0.06)($P<0.05$)。Cyclin A蛋白在异位内膜增生期与分泌期表达量(0.95±0.10)、(0.91±0.18)均明显高于在位内膜(0.53±0.08)、(0.27±0.11)及对照组(0.47±0.11)、(0.22±0.09)($P<0.05$)。在位内膜Cyclin A表达量与对照组相比均无显著性差异($P>0.05$)。P21 mRNA在对照组内膜增生期与分泌期表达量(0.21±0.01)、(0.54±0.35)均明显高于在位内膜(0.09±0.06)、(0.28±0.02)及异位内膜(0.06±0.01)、(0.13±0.00)($P<0.05$)。P21蛋白在对照组内膜增生期与分泌期表达量(0.74±0.13)、(1.13±0.15)均明显高于在位内膜(0.59±0.21)、(0.62±0.29)及异位内膜(0.40±0.36)、(0.43±0.33)($P<0.05$)。Cyclin A在对照组内膜增生期表达高于分泌期($P<0.05$),P21在对照组内膜分泌期表达高于增生期($P<0.05$),而两者在异位内膜表达均失去周期性($P>0.05$),两者在异位内膜中表达呈显著负相关($r=-0.738$,$P<0.01$)。**结论** Cyclin A及P21异常表达可能在子宫内膜异位症异位内膜增殖中起重要作用。

[关键词] 子宫内膜异位症;细胞周期蛋白A;子宫内膜

[中图法分类号] R711.710.2; R341; R394.3 **[文献标志码]** A

Expressions of Cyclin A and P21 in ectopic and eutopic endometrial tissues of endometrtosis patients

Long Xingtao, Tang Liangdan, Zhou Min, Zhang Jing (Department of Gynecology and Obstetrics, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the possible roles of Cyclin A and P21 in the pathogenesis and development of endometriosis. **Methods** Twenty-five specimens of eutopic endometrium and twenty-eight specimens of ectopic endometrial tissues were obtained from 28 patients with endometriosis (observation group). Thirty-five specimens of endometrium were also obtained from women with other benign diseases (control group). Cyclin A and P21 were detected by Western blotting, RT-PCR and immunohistochemistry. **Results** The expression level of cyclin A mRNA in ectopic endometrium were (1.24±0.10) at the proliferative phase and (1.33±0.21) at the secretory phase, significantly higher than that in the eutopic endometrium tissues (0.72±0.26, 0.42±0.22), control group (0.68±0.09, 0.35±0.06) ($P<0.05$). Its protein expression was (0.95±0.10) at the proliferative phase, and (0.91±0.18) at the secretory phase, which were significantly higher than those of the eutopic endometrium (0.53±0.08, 0.27±0.11), and control group (0.47±0.11, 0.22±0.09) ($P<0.05$). The expression level of Cyclin A in proliferative phase and secretory phase of the eutopic endometrium had no significant difference compared with those of the control group ($P>0.05$). The expression level of P21 mRNA in control group were (0.21±0.01) at the proliferative phase and (0.54±0.35) at the secretory phase, significantly higher than that in the eutopic endometrium tissues (0.09±0.06, 0.28±0.02) and in the ectopic endometrium (0.06±0.01, 0.13±0.00) ($P<0.05$). The expression level of P21 protein in control group were (0.74±0.13) at the proliferative phase and (1.13±0.15) at the secretory phase, significantly higher than that in the eutopic endometrium tissues(0.59±0.21, 0.62±0.29)and in the ectopic endometrium(0.40±0.36, 0.43±0.33) ($P<0.05$). The expression level of Cyclin A in proliferative phase of the control group was significantly higher than secretory phase. The

[基金项目] 国家自然科学基金(30772034);重庆市科委计划项目(2007BB5316)

[通信作者] 唐良荟,电话:(023)89011092,E-mail:ldtang2002@yahoo.com.cn

expression level of P21 in secretory phase of the control group was significantly higher than proliferative phase. But the expression level of Cyclin A and P21 in the proliferative phase and secretory phase of the ectopic endometrium had no significant difference ($P > 0.05$). In the ectopic endometrium they had negatively spearman correlation ($r = -0.738$, $P < 0.01$). **Conclusion** The abnormality expression of Cyclin A and P21 in the ectopic endometrium may be involved in the proliferation of endometrium in endometriosis.

[Key words] endometriosis; Cyclin A; P21; endometrium

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30772034) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2007BB5316). Corresponding author: Tang Liangdan, Tel: 86-23-89011092, E-mail: ldtang2002@yahoo.com.cn

子宫内膜异位症(简称内异症)主要发生于生育期年龄妇女。发病率近来逐渐升高,其发病率为 7%~15%[1]。目前确切病因尚不清楚,内异症虽是一种良性疾病,却表现出与恶性肿瘤相似的一些生物学特征,病理表现为细胞增生、浸润、转移及复发。目前已从分子水平揭示了癌症和子宫内膜异位症之间的相似性[2]。细胞周期调节蛋白在肿瘤的增生和恶性转化行为中起了重要作用,并且与内异症的发生密切相关[3]。Zhang 等[4]采用蛋白质组学技术发现内异症患者异位内膜组织中类似 Cyclin A 蛋白点高表达峰。Cyclin A 是细胞周期 G_2/M 期限制点重要的正性调节因子[5],P21 是一种广谱负性调节因子[6]。因此,为了探讨两者在内异症发生、发展中的作用,我们采用 PT-PCR、免疫印迹及免疫组化的方法检测两者在内异症患者在位及异位内膜中表达,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机选择重庆医科大学附属第一医院妇产科 2008 年 5 月-2009 年 1 月住院行开腹或者腹腔镜手术治疗的内异症患者 28 例(观察组)。征得重庆医科大学伦理委员会通过并与患者达成协议。于手术时取其异位子宫内膜组织及同时刮取子宫在位内膜组织。获得异位内膜组织 28 例(卵巢子宫内膜异位囊肿 23 例,腹壁子宫内膜异位囊肿 5 例,其中增生期 17 例,分泌期 11 例)。在位内膜组织 25 例(增生期 15 例,分泌期 10 例)。患者平均年龄 38 岁。临床分期依据 1985 年美国生育协会修订的子宫内膜异位症分期法(r-AFS)全部为Ⅱ、Ⅲ期病例。另取同期因其他良性疾病行手术治疗的 35 例子宫内膜组织作为对照(对照组)(增生期 19 例,分泌期 16 例)。患者平均年龄 41 岁。两组年龄无统计学意义($P > 0.05$)。全部病例均经组织病理学检查证实,排除了内膜合并其他病变的病例。所有患者有规则月经周期,术前 3 个月均未接受激素治疗,均未妊娠及哺乳。排除了合并子宫腺肌病、功血、多囊卵巢综合征等其他激素依赖性疾病病例。

1.2 实验方法

1.2.1 cyclin A 及 P21 mRNA 检测 用 Trozel (Gibco) 抽提组织总 RNA,逆转录,PCR 扩增 Cyclin A 及 P21,并扩增 hGAPDH 作为内参物,引物均由宝生物工程(大连)有限公司合成。Cyclin A 引物序列:上游:5′-GTTCCTGTCTTCCATGTCAGTG-3′ 下游:5′-ACTTGAGGTATGGGTCAGCATC-3′,扩增片段长度 326 bp。反应条件:94 ℃ 3 min,94 ℃ 30 s,56.5 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s,扩增 35 个循环,72 ℃ 10 min。P21 引物序列:上游:5′-ACTTCGACTTTGTCACCGAGA-3′ 下游:5′-GGAGTGGTAGAAATCTGTCATGC-3′,扩增片段长度 311 bp。反应条件:94 ℃ 3 min,94 ℃ 30 s,58 ℃ 30 s,72 ℃ 40 s,扩增 32 个循环,72 ℃ 10 min。hGAPDH 引物序列:上游:5′-GAGCCAAAAGGGTCATCATCTC-3′下游:5′-AAAGGTGGAGGAGTGGGTGTC-3′,扩增片段长度 542 bp。PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳分离。对结果进行灰度扫描分析,计算各组间灰度值的比值。

1.2.2 Cyclin A 及 P21 蛋白检测 裂解组织以每孔 27 μg 上样,行聚丙烯酰胺凝胶电泳,电转移至 PVDF 膜,依次加入兔抗人 Cyclin A(BS1083,稀释度 1∶700),P21(BS1269,稀释度 1∶800)多克隆抗体(Bioworld Technology)和辣根过氧化酶物标记羊抗兔 IgG,化学荧光发光法(ECL)显影(碧云天公司)。操作过程按说明书进行。用凝胶成像系统成像,对结果进行灰度扫描分析,相对表达量以 Cyclin A 及 P21 灰度面积积分分别与内参的比值计算。

1.2.3 Cyclin A 及 P21 细胞内定位 4% 甲醛固定组织标本,常规石蜡包埋,组织切片厚 4 μm,HE 染色后镜下观察到典型子宫内膜组织者为入选标本。免疫组化步骤按 SABC 试剂盒(武汉博士德)说明书操作,二氨基联苯胺(DAB)显色。阳性结果判定标准:光镜下每张切片选取 5 个有代表性高倍镜视野,计数 1 000 个细胞,计算阳性细胞百分率。阴性,无阳性染色细胞或者阳性染色细胞数 <5%;阳性,阳性染色细胞数 >5%;弱阳性,阳性染色细胞≤25%,强阳性,阳性染色细胞 >50%[7]。

1.3 统计学处理

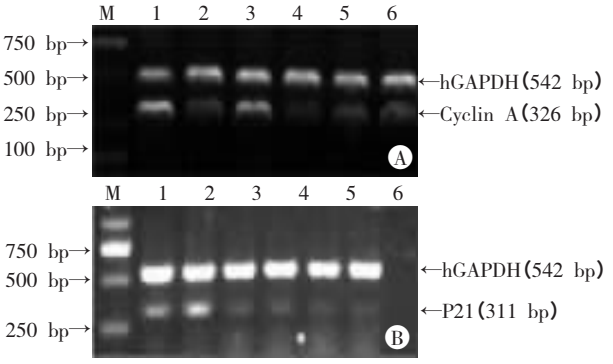
统计分析运用 SPSS 11.5 统计软件进行统计学分析,实验数据为正态分布,所有数据方差具有齐同性,采用独立样本 t 检验进行比较分析。采用直线相关分析法进行相关分析。

2 结果

2.1 cyclin A 和 P21 mRNA 表达

cyclin A mRNA 在异位内膜中阳性表达率为 100.0%,在位内膜为 36.0%(9/25),对照组为 31.4%(11/35);P21 mRNA 在异位内膜阳性表达率 21.4%(6/28),在位内膜为 28.0%(7/25),对照组为 45.7%(16/35)。在整个月经周期中,cyclin A mRNA 在异位内中表达量均明显高于在位内膜及对照组($P < 0.05$),而在位内膜的表达量也高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。P21 mRNA 在观察组在位及异位内膜中表达量均明显低于对照组($P < 0.05$)。cyclin A mRNA 在对照组内膜增生期表达量明显高于分泌期($P < 0.05$),P21 mRNA 在对

照组内膜分泌期表达量明显高于增生期($P<0.05$),而两者在异位内膜增生期与分泌期表达均无差异性($P>0.05$)。各组患者 cyclin A 和 P21 mRNA 的表达量见图 1 及表 1。



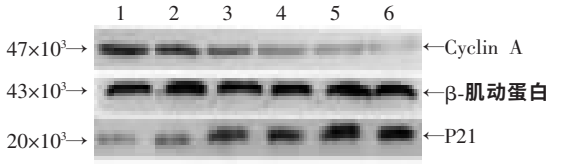
A: Cyclin A　M: DNA 标准; 1:增生期内异症患者异位内膜; 2:增生期内异症患者在位内膜; 3:分泌期内异症患者异位内膜; 4:分泌期内异症患者在位内膜; 5:增生期对照组内膜; 6:分泌期对照组内膜

B: P21　M:DNA 标准; 1:增生期对照组内膜; 2:分泌期对照组内膜; 3:增生期内异症患者在位内膜;4:分泌期内异症患者在位内膜; 5:增生期内异症患者异位内膜; 6:分泌期内异症患者异位内膜

图 1　RT-PCR 检测 cyclin A 和 P21 mRNA 在各组患者不同时期内膜组织中的表达

2.2　Cyclin A 和 P21 蛋白定量的检测

Cyclin A 蛋白在异位内膜中阳性表达率为 100%,在位内膜为 32%(8/25),对照组为 25.7%(9/35)。P21 蛋白在异位内膜中阳性表达率为 17.9%(5/28),在位内膜为 32%(8/25),对照组内膜为42.8%(15/35)。在整个月经周期中,CyclinA 蛋白在异位内中表达量均明显高于在位内膜及对照组($P<0.05$),而在位内膜的表达量也高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。P21 蛋白在观察组在位及异位内膜中表达量均明显低于对照组($P<0.05$)。Cyclin A 蛋白在对照组内膜增生期表达量明显高于分泌期($P<0.05$),P21 蛋白在对照组内膜分泌期表达量明显高于增生期($P<0.05$),而两者在异位内膜增生期与分泌期表达量均无差异性($P>0.05$)。各组患者 Cyclin A 和 P21 蛋白的表达量见图 2 及表 1。



1:增生期对照组内膜;2:分泌期对照组内膜;3:增生期内异症患者在位内膜;4:分泌期内异症患者在位内膜;5:增生期内异症患者异位内膜;6:分泌期内异症患者异位内膜

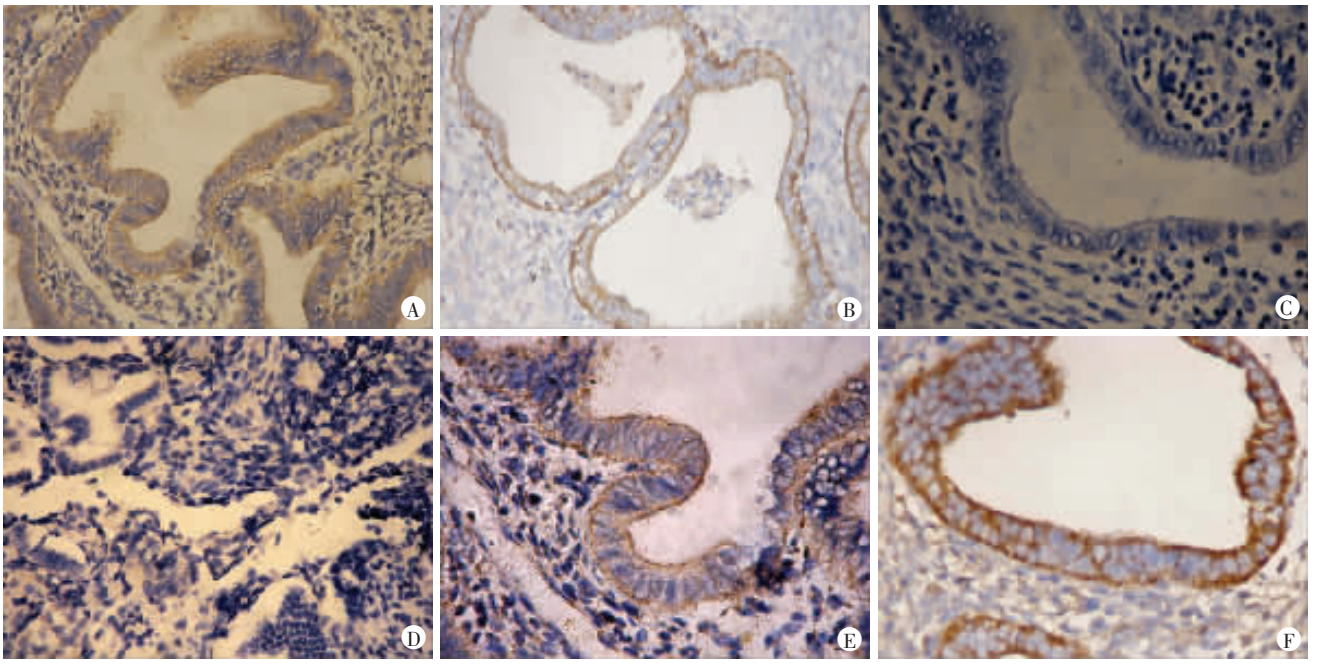
图 2　Cyclin A 和 P21 蛋白在各组患者不同时期内膜组织中的表达

2.3　免疫组化结果

观察组和对照组 Cyclin A 、P21 蛋白表达主要位于腺细胞的细胞核,见图 3。Cyclin A 蛋白在异位内膜中呈强阳性表达,在位内膜及对照组内膜中呈弱阳性表达或者不表达。而 P21 在对照组中呈强阳性表达,在位内膜及观察组异位内膜中呈弱阳性表达或者不表达。

2.4　Cyclin A 与 P21 的相关性分析

对免疫印迹实验结果进行灰度扫描分析,相对表达量以 Cyclin A 及 P21 蛋白灰度面积分别与内参 β-肌动蛋白的比值计算,其结果见表 1。运用 Pearson 相关分析,Cyclin A 与 P21 蛋白在观察组异位内膜中表达呈负相关($r=-0.738$,$P<0.01$)。



A、D:异位内膜;B、E:在位内膜;C、F:对照组内膜;A ~ C:Cylin A; D ~ F:P21

图 3　Cylin A 及 P21 蛋白在不同子宫内膜组织中免疫组化表达　(ABC ×200)

表 1 各组患者不同时期内膜组织 cyclin A、P21 蛋白及 mRNA 相对表达量($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Cyclin A 蛋白		cyclin A mRNA		P21 蛋白		P21 mRNA	
		增生期	分泌期	增生期	分泌期	增生期	分泌期	增生期	分泌期
内异症组									
异位内膜	28	0.95 ± 0.10[a]	0.91 ± 0.18[a]	1.24 ± 0.10[a]	1.33 ± 0.21[a]	0.40 ± 0.36[a]	0.43 ± 0.33[a]	0.06 ± 0.01[a]	0.13 ± 0.00[a]
在位内膜	25	0.53 ± 0.08[b]	0.27 ± 0.11[b]	0.72 ± 0.26[b]	0.42 ± 0.22[b]	0.59 ± 0.21	0.62 ± 0.29	0.09 ± 0.06	0.28 ± 0.02
对照组	35	0.47 ± 0.11[c]	0.22 ± 0.09	0.68 ± 0.09[c]	0.35 ± 0.06	0.74 ± 0.13[c]	1.23 ± 0.15	0.21 ± 0.01[c]	0.54 ± 0.35

a：$P<0.05$，与对照组比较；b：$P<0.05$，与异位内膜组比较；c：$P<0.05$，与分泌期比较

3 讨论

3.1 Cyclin A 和 P21 特性及在内异症患者子宫内膜中表达的变化和意义

内异症发病机制目前仍处于探索阶段，它虽是一种良性疾病，却表现出与恶性肿瘤相似的一些生物学特征[8]。目前已经在多种肿瘤组织中发现了 Cyclin A 的高表达和 P21 的低表达，并且其表达量与肿瘤患者预后呈明显负相关[9,10]。Cyclin A 位于染色体 4q27 上，产生于细胞周期 G_1/S 期转换阶段，其含量逐渐增高直至分裂前期，呈周期性表达。在 G_1/S 及 G_2/M 转换中均发挥重要作用，与细胞周期蛋白依赖性激酶 2（CDK2）形成复合物促进细胞由 S 期进入 G_2 期[11-13]。P21 蛋白作为一种广谱细胞周期负调控因子，可抑制 Cyclin A CDK2 等激酶复合物活性[14]。

本研究显示，异位子宫内膜组织中 Cyclin A 、P21 在 mRNA 转录以及蛋白翻译水平均存在明显变化。在整个月经周期中，Cyclin A 在观察组异位内膜中表达量明显高于在位内膜和对照组。P21 在对照组中表达量明显高于观察组在位和异位内膜。Cyclin A 在对照组内膜增生期表达高于分泌期，P21 在对照组内膜分泌期表达高于增生期，而两者在异位内膜表达均失去周期性，两者在异位内膜中表达呈负相关。我们推测异位子宫内膜细胞可能具有更强的增殖活性，异常高表达的 Cyclin A 与 CDK2 不断结合形成复合物促进细胞由 S 期进入 G_2 期，同时低表达的 P21 降低了对 Cyclin A CDK2 等激酶复合物活性的抑制，从而使细胞增殖。Cyclin A 在异位内膜中持续性地高表达及 P21 持续性的低表达使整个月经周期中凋亡作用减弱和细胞增殖活跃，使异位内膜具有较高的活力，从而有助于内异症的发生和发展。Nasu 等[15]研究发现经蟾毒灵处理后的体外卵巢子宫内膜异位囊肿细胞表达 P21 蛋白明显上升和 Cyclin A 蛋白下调，从而导致 G_0/G_1 期细胞周期停滞，能明显抑制异位内膜细胞的增殖和 DNA 的合成。已经有研究表明采用 siRNA 干扰技术沉默 Cyclin A 基因能明显抑制癌细胞的生长和诱导凋亡[16]。这为我们今后从分子靶向方面来治疗子宫内膜异位症提供了又一个新的靶点。

3.2 Cyclin A、P21 在内异症患者中的表达与月经周期关系

内异症是一种激素依赖性疾病，其患者血清雌激素水平呈上调状态，同异位组织中细胞周期蛋白表达量呈显著正相关性[17]。陈世荣等[18]已研究证实异位子宫内膜组织中雌激素表达量明显高于正常内膜，且表达失去周期性，同时有研究证实雌激素参与调节细胞周期进程中 Cyclin A 及 P21 表达而影响细胞增殖[19,20]。本研究结果显示，Cyclin A 在对照组内膜增生期表达高于分泌期，P21 在对照组内膜分泌期表达高于增生期，而两者在异位内膜表达均失去周期性。我们推测内异症患者体内的高激素水平可能通过 Cyclin A 及 P21 来调节内膜细胞的生长。可能在月经周期的增生期，内异症患者的在位子宫内膜经经血逆流进入腹腔后，在高雌激素作用下，腹腔内的异位内膜细胞表达较高浓度的 Cyclin A，促使细胞跨越 G_1/S 及 G_2/M 期调控点，从而获得强大的增殖能力。这进一步从增殖通路证实子宫内膜异位症是一种激素依赖性疾病。

综上所述，细胞周期所经历的是一个连续动态过程，也是多阶段、多因子参与的精确而有序的调控过程。Cyclin A 及 P21 可能参与了异位及在位内膜组织的局部增殖调控，Cyclin A 异常高表达和 P21 异常低表达有促进异位症患者子宫内膜的异常增殖的作用。但这种增殖与恶性肿瘤细胞的无限度增殖失控是有区别的，肿瘤细胞增殖是一类渐进性细胞周期调控机制的障碍疾病[21]，因此，对两者在细胞周期增殖方面研究还需要继续探索，在内异症的发病机制中的具体作用尚待进一步研究阐明。

参考文献：

[1] Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1127: 92-100.

[2] Varma R, Rollason T, Gupta J K, *et al*. Endometriosis and the neoplastic process[J]. Reproduction, 2004, 127(3): 293-304.

[3] Goumenou A G, Matalliotakis I M, Tzardi M, *et al*. p16, retinoblastoma (pRb), and cyclin D1 protein expression in human endometriotic and adenomyotic lesions[J]. Fertil Steril, 2006, 85 Suppl 1: 1204-1207.

[4] Zhang H, Niu Y, Feng J, *et al*. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls[J]. Fertil Steril, 2006, 86 (2): 274-282.

[5] 卢洁，盛光耀，邹湘，等. FLT3 靶向 RNA 干扰对 THP-1 细胞增殖的影响及其可能机制[J]. 第三军医大学学报，2007，29(12)：1207-1210.

[6] Hohla F, Buchholz S, Schally A V, *et al*. GHRH antagonist causes DNA damage leading to P21 mediated cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer cells[J]. Cell Cycle, 2009, 8(19): 3149-3156.

[7] 朱淑玲, 杨清绪. 免疫组化染色结果分析[J]. 中国现代医生, 2007, 45(16): 120-121.
[8] 马玉霞,王琳,孔燕,等. 巴马香猪腹腔皮下种植子宫内膜建立子宫内膜异位症模型的研究[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(6): 530-532.
[9] Baldini E, Camerini A, Sgambato A, *et al*. Cyclin A and E2F1 overexpression correlate with reduced disease-free survival in node-negative breast cancer patients[J]. Anticancer Res, 2006, 26(6B): 4415-4421.
[10] 阎晓初, 柳凤轩, 贺光友, 等. 大肠癌 P21WAF1/CIP1 和 P53 蛋白表达及其与预后的关系[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(8): 915-917.
[11] Choi H J, Lim-do Y, Park J H. Induction of G1 and G2/M cell cycle arrests by the dietary compound 3, 3′-diindolylmethane in HT-29 human colon cancer cells[J]. BMC Gastroenterol, 2009, 9: 39.
[12] Pagano M, Pepperkok R, Verde F, *et al*. Cyclin A is required at two points in the human cell cycle[J]. EMBO J, 1992, 11(3): 961-971.
[13] De-Boer L, Oakes V, Beamish H, *et al*. Cyclin A/cdk2 coordinates centrosomal and nuclear mitotic events[J]. Oncogene, 2008, 27(31): 4261-4268.
[14] Schulman B A, Lindstrom D L, Harlow E. Substrate recruitment to cyclin-dependent kinase 2 by a multipurpose docking site on cyclin A[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(18): 10453-10458.
[15] Nasu K, Nishida M, Ueda T, *et al*. Bufalin induces apoptosis and the G0/G1 cell cycle arrest of endometriotic stromal cells: a promising agent for the treatment of endometriosis[J]. Mol Hum Reprod, 2005, 11(11): 817-823.
[16] Cho N H, Choi Y P, Moon D S, *et al*. Induction of cell apoptosis in non-small cell lung cancer cells by cyclin A1 small interfering RNA[J]. Cancer Sci, 2006, 97(10): 1082-1092.
[17] Tang L, Wang T T, Wu Y T, *et al*. High expression levels of cyclin B1 and Polo-like kinase 1 in ectopic endometrial cells associated with abnormal cell cycle regulation of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2009, 91(4): 979-987.
[18] 陈世荣, 赵轩, 历芳, 等. 子宫内膜异位症在位及异位内膜中雌激素含量的变化[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(4): 379.
[19] Gaben A M, Saucier C, Bedin M, *et al*. Mitogenic activity of estrogens in human breast cancer cells does not rely on direct induction of mitogen-activated protein kinase/extracellularly regulated kinase or phosphatidylinositol 3-kinase[J]. Mol Endocrinol, 2004, 18(11): 2700-2713.
[20] Watanabe J, Kamata Y, Seo N, *et al*. Stimulatory effect of estrogen on the growth of endometrial cancer cells is regulated by cell-cycle regulators[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 107(3-5): 163-171.
[21] Kastan M B, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer[J]. Nature, 2004, 432(7015): 316-323.

(**收稿**:2009-11-16;**修回**:2009-12-28)
(编辑 王 红)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2010)10-1042-01

A型肉毒毒素治疗腿痛趾动综合征1例

张 慧 (400038 重庆,第三军医大学西南医院神经内科)

[关键词] 腿痛趾动综合征;肉毒毒素;加巴喷丁
[中图法分类号] R741.05 **[文献标志码]** B

1 临床资料

患者,女性,56岁,因"左足趾不自主活动1年余"入院。患者1年前出现无明显诱因左足趾不自主活动,主要是左拇趾、第二足趾不自主反复屈伸,行走时明显,休息时缓解,后逐渐发展为持续性,且伴左侧足背及足内缘疼痛,偶伴左下肢麻木、疼痛,在入睡后和刚醒时症状完全消失,心情放松时症状可缓解,精神紧张时明显。当地医院就诊,MRI示腰椎间盘突出,骨质增生。给予营养神经、抗癫痫药等对症治疗,病情好转。后来患者仍反复出现上述症状故来我院诊治,既往史个人史家族史无特殊,查体:左侧Chaddock征、Babinski征可疑阳性,左足趾不自主屈伸运动,余未见明显异常。肌电图、脑电图均无明显异常。焦虑自评量表(self-rating anxiety scale,SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale,SDS)评分示重度焦虑和抑郁。诊断:①焦虑症;②局限性肌张力障碍。给予盐酸氟西汀、巴氯芬、心得安口服1周无效,加用加巴喷丁胶囊(100 mg,3次/d)口服2周,左侧足背及足内缘疼痛减轻,左足趾不自主活动仍无缓解。考虑"腿痛趾动综合征",增加加巴喷丁用量(300 mg,3/d),予注射用A型肉毒毒素100 U多点分散注射法肌肉注射,本例患者在望诊和触诊肌张力最大的左胫前肌和左足拇长屈肌分别注射30 U,其他次要肌肉共40 U,3 d后疼痛明显减轻,脚趾不随意运动幅度和频率明显减少;两周后再次予注射用A型肉毒毒素100 U肌肉注射,左下肢麻木疼痛消失,左侧足背及足内缘疼痛显著减轻,左足趾不随意运动大幅度减少。治疗1个月后患者出院。复查2个月,左下肢疼痛麻木消失,左足内侧轻度疼痛,左足趾稍有不自主运动。

2 讨论

腿痛趾动综合征(painful legs and moving toes,PLMT)是一种罕见的疾病状态。病因各异,病理目前尚不明确,其临床表现是:脚或下肢疼痛,同时伴有足或足趾的不随意运动,一侧或双侧下肢受累,也可两侧下肢交替出现[1]。典型的PLMT疼痛常为首发症状,日积月累出现运动失调,当然,秩序也有相反的[2]。

(下转1046页)

[通信作者] 张 慧,电话:(023)68773072,E-mail:36244718@qq.com