文章编号:1000-5404(2010)04-0397-03

短篇论著

芳香化酶在涎腺黏液表皮样癌组织中的表达及意义

田宝民[1],张英怀[2],贾志宇[2] (071000 河北 保定,河北大学附属医院口腔科[1];050000 石家庄,河北医科大学附属第二医院口腔颌面外科[2])

[摘要] **目的** 观察人涎腺黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma,MEC)组织中芳香化酶的表达与分布,为黏液表皮样癌的内分泌治疗提供依据。**方法** 采用免疫组织化学方法,检测40例涎腺MEC组织和17例正常涎腺组织芳香化酶的表达情况。**结果** MEC组织中芳香化酶的表达率分别为55%(22/40)和17.65%(3/17),有显著性差异($P<0.05$)。**结论** 涎腺MEC组织中过高表达的芳香化酶局部催化产生的雌激素可能对涎腺MEC的发生和发展起一定的作用,涎腺MEC可能是雌激素依赖性肿瘤。芳香化酶抑制剂可能成为一种治疗涎腺黏液表皮样癌的新方法。

[关键词] 芳香化酶;涎腺黏液表皮样癌;激素依赖性;免疫组织化学
[中图法分类号] R345;R730.23;R739.87 **[文献标志码]** A

近年来有研究表明,涎腺黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma,MEC)组织中存在雌激素受体,性激素代谢紊乱可能与涎腺MEC的发生、发展有关[1,2]。但涎腺MEC是否为激素依赖性肿瘤目前仍存在争议。雌雄激素的转化中,细胞色素P450芳香化酶(Cytochrome P450 aromatase)起着关键的作用,它能够催化雄激素转化为雌激素,并调节各种雌雄激素的功能。本研究采用免疫组织化学方法,对MEC组织中的芳香化酶的表达和分布进行研究,旨在探讨涎腺MEC是否为激素依赖性肿瘤。

1 资料与方法

1.1 病例选择

实验组选取河北医科大学第二医院病理科存档的经福尔马林固定、石蜡包埋的涎腺MEC标本40例,切片后进行HE染色并重新阅片、分组。其中高分化型18例,中分化型12例,低分化型10例;男性患者16例,女性患者24例;年龄10~78(37.2±16.8)岁;标本来源于腮腺18例,颌下腺6例,舌下腺2例,口腔内小涎腺14例。另外对照组选取正常涎腺组织的标本17例。其中男性8例,女性9例;年龄28~66(48.2±9.0)岁;标本来源于腮腺7例,颌下腺5例,舌下腺2例,口腔内小涎腺3例。以上正常涎腺组织均来自良性肿瘤、囊肿旁以及颈清扫术时切除的涎腺组织。

1.2 试剂

多克隆兔抗人胎盘芳香化酶抗体(R-11-4)由美国Houpman-woodward医学研究所提供,使用浓度为1∶500。SP9000通用型试剂盒为北京中山生物技术有限公司产品,与DAB显色剂、多聚赖氨酸(Poly-L-Lysine)防脱片剂等均购自北京中山生物技术有限公司。

[通信作者] 张英怀,E-mail:zhyh787@yahoo.com.cn

1.3 方法

采用免疫组织化学S-P法(过氧化物酶标记的链酶卵白素法),免疫组化步骤严格按照试剂盒操作,常规设立阳性对照和阴性对照。

1.4 实验结果判定

以细胞质中出现淡黄到棕黄色细颗粒状物质,着色高于背景底色为阳性,无阳性细胞为阴性。

1.5 统计学处理

所有数据经SPSS 11.5统计软件处理完成。组间指标表达率的比较用χ^2检验。

2 结果

2.1 芳香化酶在涎腺MEC组织和正常涎腺组织的表达

结果见表1。MEC组织和正常涎腺组织均有芳香化酶的表达。在MEC组织中,芳香化酶主要表达在癌巢中肿瘤细胞的黏液样细胞的细胞质中,黏液样肿瘤细胞周围的黏液湖中也呈芳香化酶染色阳性,而癌细胞中的表皮样细胞和中间细胞无芳香化酶的表达(图1)。在正常涎腺组织中,芳香化酶主要表达于腺泡上皮细胞和导管上皮细胞的细胞质中,浆液性腺泡和黏液性腺泡的上皮细胞均有表达(图2)。

表1 芳香化酶在MEC组织和正常涎腺组织的表达

组别	例数	阳性数	阴性数	阳性率(%)
xMEC组	40	22	18	55.00
正常涎腺组	17	3	14	17.65

$\chi^2=6.760$, $P=0.009$

2.2 芳香化酶在涎腺MEC组织中的表达与患者临床病理学特征的关系

芳香化酶在涎腺MEC组织中的表达与患者的性别、涎腺来源以及肿瘤的分化程度无明显差异($P>0.05$,表2)。

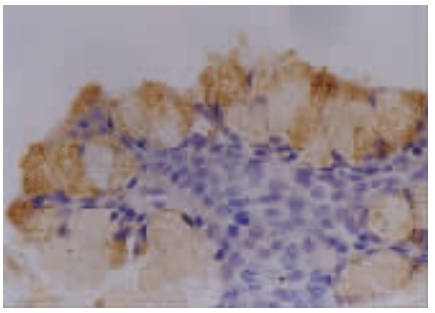


图1 芳香化酶在MEC组织中的表达 （S-P ×400）

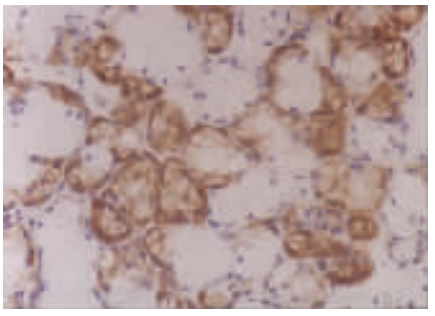


图2 芳香化酶在正常涎腺组织的表达 （S-P ×400）

表2 芳香化酶在涎腺MEC组织中的表达与患者临床病理学特征的关系

临床病理参数	例数	阳性数	阴性数	阳性率(%)	χ^2值	*P*值
性别						0.551
男性	16	8	8	50.00		
女性	24	14	10	58.33	0.356	
涎腺来源						0.949
腮腺	18	10	8	55.56		
颌下腺	6	4	2	66.67		
舌下腺	2	1	1	50.00		
小涎腺	14	7	7	50.00	0.004	
分化程度						0.894
高分化	18	10	8	55.56		
中分化	12	6	6	50.00		
低分化	10	6	4	50.00	0.224	

3 讨论

芳香化酶（Aromatase）即雌激素合成酶，它催化雄激素转化为雌激素，是雌激素生物合成中的限速酶，它能够使雄激素A环芳香化，形成雌激素特征性苯酚A环，这是雌激素局部合成的关键步骤[3]。芳香化酶是一种多成分酶的复合体，由位于人染色体组的15P21.1区带的CYP19基因编码产生，属于细胞色素P450超家族成员[4]，故又叫芳香化酶细胞色素P450（Aromatase Cytochrome P450）。芳香化酶主要分布在胎盘和卵巢细胞的内质网中，并广泛表达于大脑、脂肪、肝脏、肌肉、骨及毛囊等组织中[5]。经由芳香化酶催化雄激素转化而来的雌激素不仅作用于生殖系统和生殖行为，也影响肿瘤的发生。芳香化酶与乳腺癌和子宫内膜癌的关系研究较多并且其作用已得到肯定，但目前对芳香化酶在涎腺MEC中的作用还不清楚。研究涎腺MEC肿瘤组织中芳香化酶的表达情况，有助于了解涎腺MEC局部性激素的代谢情况，从而为涎腺MEC雌激素依赖性的研究提供帮助。

许多研究表明，涎腺黏液表皮样癌的发生和发展与雌激素有一定关系，并且已经检测到雌激素受体在涎腺黏液表皮样癌细胞系的表达。体外实验证实，17β_2雌二醇能上调人涎腺黏液表皮样癌Mc3细胞CyclinD$_1$的表达以及降低P27^{Kip1}的表达，促进Mc3细胞系细胞周期G_1/S期的转换，使处于S期的细胞量增加，加速S期细胞DNA合成，从而加快Mc3细胞系细胞增殖速率，促进黏液表皮样癌的发生、发展[6]。

本实验采用免疫组织化学技术，对芳香化酶在正常涎腺和涎腺MEC组织中的表达定位，发现正常涎腺和涎腺MEC组织均有表达，但涎腺MEC组织中芳香化酶的表达率较正常涎腺组织显著增高，而且在涎腺MEC组织中芳香化酶只在黏液样肿瘤细胞中表达。值得注意的是，虽然未发现芳香化酶在涎腺黏液表皮样癌组织中的表达与性别、涎腺来源及肿瘤的分化程度有显著性差异，但我们注意到在高/中分化的涎腺MEC组织中，虽然黏液样肿瘤细胞含量较多，但只有部分黏液样细胞表达芳香化酶，而在低分化的涎腺MEC组织中，尽管黏液样肿瘤细胞含量较少，但几乎所有黏液样肿瘤细胞都有芳香化酶的表达。我们推测，在涎腺MEC组织中，过高表达的芳香化酶使局部雄激素转化为雌激素的过程加剧，雌激素合成量增加，造成局部组织的雌激素浓度升高，从而在涎腺黏液表皮样癌的发生中起作用。本研究结果提示，涎腺黏液表皮样癌可能是雌激素依赖性肿瘤。但是，为何在涎腺MEC组织的3种肿瘤细胞中只有黏液样细胞表达芳香化酶以及其催化而来的雌激素是通过何种方式作用于另外两种肿瘤细胞的还需进一步研究。我们在黏液样肿瘤细胞周围的黏液湖中检测到芳香化酶的表达，这部分芳香化酶可能也是来源于黏液样肿瘤细胞。

另外，本实验对照组中有3例正常涎腺组织表达芳香化酶，而性激素的靶器官正常子宫内膜却没有芳香化酶的表达[7]。为何正常涎腺组织会有芳香化酶的表达，其合成的雌激素 究竟有何作用，由于样本较小，仅有17例正常涎腺组织，尚不能说明芳香化酶在正常涎腺组中的作用以及其合成的雌激素是否参与了全身性激素代谢，其作用还需进一步研究。

本实验中，虽然未发现芳香化酶在涎腺MEC组织中的表达与患者的性别、涎腺来源以及肿瘤的分化程度有关，但其是否对不同临床病理情况下肿瘤细胞的增殖程度是否有影响还需进一步的研究。

芳香化酶为雌激素合成过程最后一步限速酶，本研究结果显示，芳香化酶的表达与涎腺黏液表皮样癌有一定关系，可能为促成涎腺黏液表皮样癌发生的因

素之一。芳香化酶抑制剂很早就用于乳腺癌[8,9]、子宫内膜异位症[10]等性激素依赖性疾病的治疗,近年来国内亦有报道芳香化酶抑制剂治疗芳香化酶表达阳性的肺腺癌患者具有一定的临床价值[11]。故可以考虑芳香化酶抑制剂可能成为治疗涎腺黏液表皮样癌的一个新途径,但目前还少有此方面的研究,尚需进一步探讨。

综上所述。涎腺黏液表皮样癌组织中过高表达的芳香化酶局部催化产生的雌激素可能对涎腺黏液表皮样癌的发生和发展起一定的作用,涎腺黏液表皮样癌可能是雌激素依赖性肿瘤,芳香化酶抑制剂可能成为一种治疗涎腺黏液表皮样癌的新方法。

参考文献:

[1] 刁桂香, 胡永生, 张学斌, 等. 涎腺黏液表皮样癌中雌激素受体和孕激素受体的表达和意义[J]. 中华口腔医学杂志, 1995, 30(1): 61.
[2] Jeannon J P, Soames J V, Bell H, *et al*. Immunohistochemical detection of oestrogen and progesterone receptors in salivary tumours[J]. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1999, 24(1): 52 - 54.
[3] Simpson E R, Mahendroo M S, Means G D, *et al*. Tissue-specific promoters regulate aromatase cytochrome P450 expression[J]. Clin Chem, 1993, 39(2): 317 - 324.
[4] 何海琼, 王金发. 人雄激素芳香化酶基因(CYP19)结构及其表达调控研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 1998, 25(6): 492 - 496.
[5] Shozu M, Zhao Y, Bulun S E, *et al*. Multiple splicing events involved in regulation of human aromatase expression by a novel promoter, I. 6[J]. Endocrinology, 1998, 139(4): 1610 - 1617.
[6] 李晓霞, 吴军正, 李巧青, 等. 17β-雌二醇对人涎腺黏液表皮样癌Mc3增殖周期的影响[J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(5): 441 - 442.
[7] 邹雪梅, 吴凯, 徐竹鸿. 芳香化酶P450在子宫内膜癌中的表达及其意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2007, 19(3): 157 - 158, 161.
[8] Bajetta E, Zilembo N, Buzzoni R, *et al*. Formestane: effective therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer[J]. Ann Oncol, 1994, (5 Suppl 7): S15 - S17.
[9] Beretta K R, Hoeffken K, Kvinnsland S, *et al*. CGS 16949A, a new aromatase inhibitor in the treatment of breast cancer--a phase Ⅰ study[J]. Ann Oncol, 1990, 1(6): 421 - 426.
[10] Takayama K, Zeitoun K, Gunby R T, *et al*. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor[J]. Fertil Steril, 1998, 69(4): 709 - 713.
[11] 周向东, 蔡文琴, 肖岚, 等. 17β-雌二醇睾酮三苯氧胺和氨鲁米特对肺腺癌细胞株A549生长增殖的影响[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(2): 91 - 94.

(**收稿**:2009-09-26;**修回**:2009-11-09)
(编辑 王 红)

文章编号:1000-5404(2010)04-0399-02

短篇论著

经口前路寰椎椎弓根螺钉的应用解剖学研究

郑 轶,吴增晖,章 凯,马向阳,尹庆水, 詹 翼 (510010 广州,广州军区广州总医院骨科医院)

[摘要] **目的** 通过60具寰椎标本的观察和测量,建立经口前路寰椎椎弓根螺钉的置钉技术。**方法** 60具成年人体寰椎干骨标本,观察并确定前路寰椎椎弓根螺钉的安全进钉点,测量其与寰椎上关节面、前正中矢状面及与横突孔内侧壁的距离,寰椎侧块宽度,侧块长度,前路寰椎椎弓根螺钉的骨性钉道长度,椎弓根厚度,安全的进钉方向(向外倾斜角度)。**结果** 经口前路寰椎椎弓根螺钉的安全进钉点为:与前正中矢状面的距离为(14.1 ± 1.0) mm, 寰椎侧块长度为(20.8 ± 2.8) mm,宽度(19.6 ± 2.4) mm;与横突孔内侧壁的距离为(10.1 ± 2.0) mm。前路寰椎椎弓根的骨性钉道长度为(28.8 ± 1.8) mm,椎弓根的高度为(5.6 ± 0.8) mm。安全置钉方向为向外倾斜(9° ± 3°)。**结论** ①经口前路寰椎椎弓根螺钉的最佳进钉点为距离前正中失状面14 mm处;②安全进钉方向为向外倾斜9°置入的寰椎椎弓根螺钉均位于骨性钉道内,安全可靠。

[关键词] 寰椎;椎弓根螺钉;解剖学;经口前路
[中图法分类号] R323.1;R681.5;R687.3 **[文献标志码]** A

难复性寰枢椎脱位是临床常见的上颈椎损伤,常由齿状突畸形、颅底凹陷、感染性炎症所引起,临床上治疗较为棘手。经口前路寰枢椎切开复位内固定术可以直接到达病灶,起到一期减压、复位、固定的作用。临床上寰椎的内固定通常为后路侧块固定或椎弓根内固定。作者通过60具干燥寰椎标本的观察、测量,结合临床实践,测定前路寰椎椎弓根螺钉的相关解剖学数据,确定最佳进针点和安全进针的范围。

1 材料与方法

1.1 标本和测量工具

60具成年人体寰椎标本(南方医科大学人体解剖学教研室和广州中医药大学人体解剖教研室提供),年龄性别不限,外观无畸形,骨结构完整无损,角度测量精度1°,距离测量采用精度0.02 mm的国产游标卡尺。

[通信作者] 郑 轶,电话:(020)36653534,E-mail:hctzy1101@163.com