根据本组 8 例病理特点并结合文献归纳两者鉴别诊断要点如下：AOT 呈膨胀性生长，具有完整的包膜，与周围正常组织分界清楚，AOT 内的实性细胞团周围细胞为柱状上皮，呈花瓣样结构，无中心星网状细胞。造釉细胞瘤主要由纤维间质中的牙源性上皮岛构成，边缘的基底细胞呈高柱状，中央细胞呈星网状疏松排列；造釉细胞瘤内无腺管结构，也无嗜伊红均质样物。

参考文献：

[1] Abrams A M, Melrose R J, Howell F V. Adenoameloblastoma. A clinical pathologic study of ten new cases[J]. Cancer, 1968, 22(1): 175 - 185.
[2] Barnes L, Eveson J W, Reichart P, *et al*. 世界卫生组织肿瘤分类：头颈部肿瘤病理学和遗传学[M]//刘红刚，高岩，译. 北京：人民卫生出版社，2006：354 - 356.
[3] Philipsen H P, Reichart P A, Siar C H, *et al*. An updated clinical and epidemiological profile of the adenomatoid odontogenic tumour: a collaborative retrospective study[J]. J Oral Pathol Med, 2007, 36(7): 383 - 393.
[4] 郑亚鸽，赵业，吴兰雁. 牙源性腺样瘤的临床病理及其分子表达研究[J]. 国际口腔医学杂志，2007，34(5)：355 - 357.
[5] Philipsen H P, Reichart P A. Adenomatoid odontogenic tumour: facts and figures[J]. Oral Oncol, 1998, 35(2): 125 - 131.
[6] 韩红梅. 牙源性腺样瘤 10 例临床病理分析[J]. 实用医院临床杂志，2007，4(4)：83.
[7] 吴俊培，余杨. 牙源性腺样造釉细胞瘤 25 例[J]. 江苏医药，2000，26(3)：225.
[8] Gadewar D R, Srikant N. Adenomatoid odontogenic tumour: tumour or a cyst, a histopathological support for the controversy[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2010, 74(4): 333 - 337.
[9] Dayi E, Gurbuz G, Bilge O M, *et al*. Adenomatoid odontogenic tumour (adenoameloblastoma). Case report and review of the literature[J]. Aust Dent J, 1997, 42(5): 315 - 318.
[10] Juan Rosai. 阿克曼外科病理学[M]//回允中，译. 北京：北京大学医学出版社，2006：288.
[11] Kallel R, Ayadi L, Gouiaa N, *et al*. Extrafollicular adenomatoid odontogenic tumour: report of two cases[J]. Rev Med Brux, 2009, 30(5): 511 - 514.

（收稿：2010-12-15 修回：2011-01-20）
（编辑 王 红）

文章编号：1000-5404(2011)12-1249-01

个案与短篇

Peutz-Jeghers 综合征 1 例及其基因诊断

于妍妍[1,3]，郭 洪[1]，石 彦[2]，刘 丹[1]，许雪青[1]，白 云[1]（第三军医大学：基础部医学遗传学教研室[1]，西南医院全军普通外科中心，微创胃肠外科中心[2]，学员旅 17 队[3]）

【关键词】 Peutz-Jeghers 综合征；STK11；基因诊断；突变
【中图法分类号】 R596.1 【文献标志码】 B

Peutz-Jeghers 综合征(PJS)是一种常染色体显性遗传病，现行的临床诊断条件为消化道 2 个或 2 个以上经组织学证实的错构瘤性息肉、皮肤或黏膜色素沉着以及家族史[1]。研究[2]发现 STK11 基因是 PJS 的致病基因，主要参与调控细胞周期、代谢和极性等。由于 PJS 患者的临床表现存在异质性，因此其确诊需借助于基因诊断。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者来自四川省某县，汉族，女性，16 岁，曾于 2005 年和 2008 年分别发现肛门以及直肠息肉，并在外院接受息肉切除治疗，病理检查均为错构瘤。2010 年 8 月因黑便、恶心、呕吐乏力、便后晕厥等症状赴西南医院再次就诊。家系调查未发现其他类似临床表现的患者。

1.2 基因诊断

取得家系成员知情同意并签署知情同意书之后，分别抽取患者及其父母和 10 名健康对照外周静脉血并提取基因组 DNA。采用 PCR 对 STK11 基因的 9 个外显子进行扩增，纯化测序，将测序结果与参考序列进行比对。

2 结果

2.1 患者临床表现

查体发现患者口唇、指(趾)端以及会阴部明显黑色素沉着，胃镜检查见胃体多发息肉及十二指肠巨大息肉，病理检查显示为腺瘤(图 1)。患者父母体健，未见黑色素沉着以及消化道症状。

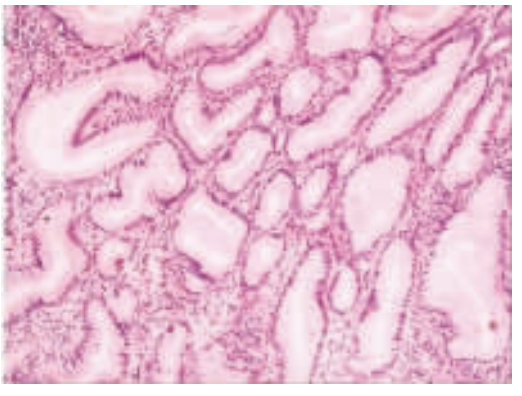


图 1 PJS 患者十二指肠球部腺瘤病理学观察 (HE ×400)

(下转 1257 页)

【通信作者】 白 云，电话：(023)68752258，E-mail：baiyungene@gmail.com

异显著。说明 HLA-DRB1＊0901、HLA-DQA1＊0101、HLA-DQB1＊0301 与肺结核的易感性密切相关，可能是肺结核的易感基因。HLA-DRB1＊1301/1302、HLA-DQA1＊0501 在肺结核组的等位基因频率明显低于正常对照组，两者相比差异显著。说明 HLA-DRB1＊1301/1302、HLA-DQA1＊0501 与肺结核的保护性密切相关，可能是肺结核的抗性基因。

总之，本研究表明 HLA-DRB1＊0901、HLA-DQA1＊0101、HLA-DQB1＊0301 可能为肺结核的易感基因，HLA-DRB1＊1301/1302、HLA-DQA1＊0501 可能为肺结核的抗性基因，进一步说明 HLA 与机体对结核分枝杆菌免疫反应有着密切的关系，可能影响着结核分枝杆菌感染的临床转归。至于 HLA 等位基因成为肺结核的易感基因或抗性基因的机制有待于进一步研究。了解 HLA 基因在肺结核发病中的作用，对肺结核的分子遗传学基础具有重要的理论和实际意义。

参考文献：

[1] Bellamy R. Susceptibility to mycobacterial infections：the importance of host genetics[J]. Genes Immun, 2003, 4(1)：4－11.
[2] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2)：70－74.
[3] 蒋业贵, 王宇明. 乙型肝炎患者人类白细胞抗原-DRB1、-DQA1、-DQB1 等位基因多态性分析[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(4)：337－340.
[4] 李斌, 潘启英. 西藏结核病控制项目工作 13 年效果评价[J]. 中国公共卫生管理, 2009, 25(6)：632－634.
[5] Bellamy R. Genome-wide approaches to identifying genetic factors in host susceptibility to tuberculosis[J]. Microbes Infect, 2006, 8(4)：1119－1123.
[6] Amirzargar A A, Yalda A, Hajabolbaghi M, *et al*. The association of HLA-DRB, DQA1, DQB1 alleles and haplotype frequency in Iranian patients with pulmonary tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2004, 8(8)：1017－1021.
[7] Lombard Z, Dalton D L, Venter P A, *et al*. Association of HLA-DR, -DQ, and vitamin D receptor alleles and haplotypes with tuberculosis in the Venda of South Africa[J]. Hum Immunol, 2006, 67(8)：643－654.
[8] Dubaniewicz A, Moszkowska G. Analysis of occurrence of DRB and DQ alleles in sarcoidosis and tuberculosis from Northern Poland[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2007, 75(1)：13－21.
[9] Yuliwulandari R, Sachrowardi Q, Nakajima H, *et al*. Association of HLA-A, -B, and -DRB1 with pulmonary tuberculosis in western Javanese Indonesia[J]. Hum Immunol, 2010, 71(7)：697－701.
[10] 罗开军, 王晓红, 侯娟, 等. HLA-DRB1 基因与湘西土家族人群肺结核的易感性分析[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(8)：1122－1124.
[11] 叶世辉, 刘孟黎, 贺晨, 等. HLA-DRB1＊等位基因与肺结核的相关性研究[J]. 中国输血杂志, 2007, 20(1)：42－43.
[12] 李红, 蔡善君, 蒋模, 等. HLA-DR/DQ, HLA-A/B 与肺结核相关性研究[J]. 贵州医药, 2010, 34(2)：108－110.
[13] 王喜, 刘玉彩, 贺鹏, 等. HLA-DQB1 基因多态性与新疆维吾尔族人群结核病易感性的相关性研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(5)：494－496.

（收稿 2010-12-23 修回 2011-02-23）
（编辑 王 红）

（上接 1249 页）

2.2 基因诊断

测序结果发现，患者 STK11 基因编码区＋1062 位碱基由 C 突变为 G，为 CG 杂合子，编码区其余部分以及侧翼区未见突变，父母以及正常对照中未见突变，该位点均为 CC 纯合子。氨基酸序列预测发现，该突变导致 STK11 蛋白第 354 位氨基酸由苯丙氨酸变为亮氨酸。

3 讨论

PJS 是一种少见的常染色体显性遗传病，以口唇、黏膜等处的黑色素斑以及胃肠道多发性息肉为显著特征[1]。目前 PJS 的诊断主要依赖于患者的临床表现，随着分子生物学的发展，基因诊断可以为该疾病的确诊提供依据。STK11 基因为 PJS 公认的致病基因，多种突变方式包括缺失、点突变或者插入等均可能导致 STK11 蛋白内氨基酸的改变或者终止信号的提前出现，从而使其激酶活性或者其他功能发生改变。

STK11 基因位于 19p13.3，是一种肿瘤抑制基因，编码一种 433 个氨基酸组成的丝/苏氨酸蛋白激酶。本研究在该患者发现 STK11 基因编码区＋1062 位碱基出现了一个 C 到 G 的错义突变，Forcet 等[3]在一个法国 PJS 家系中报道了一个同样的突变位点。本研究氨基酸序列分析发现，该突变导致 STK11 蛋白的第 354 位氨基酸由苯丙氨酸变为亮氨酸，此处位于其 C 末端非催化区。Forcet 等的研究发现，该区域的突变不会影响其激酶活性，而主要与细胞极性的形成和 AMPK 信号转导通路的激活有关。对于具有极性的肠上皮细胞而言，STK11 蛋白 C 末端变异时，细胞极性的丢失是息肉、肿瘤发生甚至恶变的促发因素之一，这可能也是该家系基因的改变导致家系成员 PJS 发生的原因之一[4]。

参考文献：

[1] Beggs A D, Latchford A R, Vasen H F, *et al*. Peutz-Jeghers syndrome：a systematic review and recommendations for management[J]. Gut, 2010, 59(7)：975－986.
[2] Nakada D, Saunders T L, Morrison S J. Lkb1 regulates cell cycle and energy metabolism in haematopoietic stem cells[J]. Nature, 2010, 468(7324)：653－658.
[3] Forcet C, Etienne-Manneville S, Gaude H, *et al*. Functional analysis of Peutz-Jeghers mutations reveals that the LKB1 C-terminal region exerts a crucial role in regulating both the AMPK pathway and the cell polarity[J]. Human Molecular Genetics, 2005, 14(10)：1283－1292.
[4] Fan D, Ma C, Zhang H. The molecular mechanisms that underlie the tumor suppressor function of LKB1[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2009, 41(2)：97－107.

（收稿 2011-03-28 修回 2011-04-22）
（编辑 王 红）