这2条多肽的标记率提高到94%以上,不需纯化即可用于后续研究工作;文献[13]及本结果均提示,A549细胞高表达VEGFR,故我们选用该细胞进行细胞增殖及体外受体竞争结合实验,结果提示:多肽QKRKRKKSRKKH、RKRKRKKSRYIVLS经HYNIC修饰后,其抑制肿瘤细胞增殖的生物学活性未受影响;被放射性核素$^{99}Tc^{m}$标记后仍具有良好的VEGFR结合活性。且该标记物体外稳定性良好,为下一步的药代动力学、体内分布、肿瘤靶向性研究、肿瘤的分子显像及靶向治疗研究奠定了良好的实验基础。

参考文献:

[1] 胡国栋, 杨千姣, 景云荣, 等. 以VEGFR为靶点的小分子抗肿瘤药物的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2010, 20(5): 434-441.

[2] Backer M V, Levashova Z, Patel V, *et al*. Molecular imaging of VEGF receptors in angiogenic vasculature with single-chain VEGF-based probes[J]. Nat Med, 2007, 13(4): 504-509.

[3] Ivy S P, Wick J Y, Kaufman B M. An overview of small-molecule inhibitors of VEGFR signaling[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2009, 6(10): 569-579.

[4] Hsu A R, Cai W, Veeravagu A, *et al*. Multimodality molecular imaging of glioblastoma growth inhibition with vasculature-targeting fusion toxin VEGF121/rGel[J]. J Nucl Med, 2007, 48(3): 445-454.

[5] 黄定德, 李前伟, 刘广元, 等. $^{99}Tc^{m}$标记多肽VEGF125-136及其生物学分布[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(17): 1660-1662.

[6] Rao P S, Thakur M L, Pallela V, *et al*. $^{99}Tc^{m}$ labeled VIP analog: evaluation for imaging colorectal cancer[J]. Nucl Med Biol, 2001, 28(4): 445-450.

[7] 靳存敬, 史继云, 刘妍, 等. $^{99}Tc^{m}$标记的PEG4/2PEG4修饰的环状RGD二聚体体内外性质的对比[J]. 核化学与放射化学, 2010, 32(5): 287-292.

[8] Jia H, Jezequel S, Lohr M, *et al*. Peptides encoded by exon 6 of VEGF inhibit endothelial cell biological responses and angiogenesis induced by VEGF[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 283(1): 164-173.

[9] Qin Z X, Li Q W, Liu G Y, *et al*. Imaging targeted at tumor with (188)Re-labeled VEGF(189) exon 6-encoded peptide and effects of the transfecting truncated KDR gene in tumor-bearing nude mice[J]. Nucl Med Biol, 2009, 36(5): 535-543.

[10] 杨明福, 刘广元, 李前伟. $^{99}Tc^{m}$-MAG3-K237的制备及其在健康动物体内的药代动力学和分布研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(5): 482-485.

[11] 王玲, 梁志清, 侍立峰, 等. $^{99}Tc^{m}$标记VEGFR-3高亲和融合多肽在荷人卵巢癌裸鼠体内的分布和显像研究[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(21): 2050-2052.

[12] 全欣, 张燕, 贾兵, 等. $^{99}Tc^{m}$-HYNIC-β-Ala-BBN(7-14)NH2的制备及其初步生物分布[J]. 同位素, 2007, 20(2): 77-82.

[13] Liu W, Xu J, Wang M, *et al*. Tumor-derived vascular endothelial growth factor (VEGF)-a facilitates tumor metastasis through the VEGF-VEGFR1 signaling pathway[J]. Int J Oncol, 2011, 39(5): 1213-1220.

(**收稿**:2011-08-22;**修回**:2011-09-19)

(编辑 汪勤俭)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2012)01-0028-01

鼻腔NK/T细胞型淋巴瘤活检病理诊断19例

施祝良,黄 洁 (315040 浙江 宁波,解放军第113医院耳鼻咽喉科)

[**关键词**] 非霍奇金淋巴瘤;NK/T细胞型淋巴瘤;临床病理

[**中图法分类号**] R739.62 [**文献标志码**] B

1 资料与方法

2005年6月至2010年6月,我科对26例怀疑鼻腔内NK/T细胞型淋巴瘤患者进行病理活检检查。其中7例反复活检5次以上,并临床观察12个月以上,排除该病;19例确诊为NK/T细胞型淋巴瘤。19例患者中,男性12例,女性7例,年龄21~73岁,平均53.3岁。

对坏死组织堆积患者,由前向后清除部分坏死组织。在肉眼所见"正常组织"与坏死组织交界处用活检钳取2块组织,并使2个创面上下相连,然后在创面处再取1块组织,共3块组织送病理检查。对鼻部长期黏膜溃疡的疑似患者,同法在"正常组织"与溃疡面交界处取活检。对肿瘤已穿透软腭的疑似患者,从口腔入路,清除空透处坏死组织,在边缘切1块大小约3 mm×3 mm×3 mm的组织送病理。如怀疑肿瘤,则进行免疫组化检查;如未发现肿瘤细胞,在原石蜡块中再取3个切片进行病理检查;如仍未发现肿瘤细胞,按上述方法反复病理检查。所有切片用快捷免疫组织化学染色法进行TIA-1、CD56、CD3、CD20、CK染色,TIA-1、CD56、CD3阳性,CD20和CK阴性,是诊断NK/T细胞淋巴瘤的可靠依据[1-2]。

2 结果

所有患者在取活检3次内确诊,其中首次切片报告阳性9例,占47%,首次活检石蜡切块中再次切片后确诊3例,占16%;第2次活检首次确诊4例,占21%,第2次活检再次切片确诊1例,占5%;第3次活检首次切片确诊2例,占11%。

3 讨论

NK/T细胞型淋巴瘤是鼻腔鼻窦最为常见的非霍奇金淋巴

[**通信作者**] 黄 洁,E-mail:15336602662@qq.com

(下转38页)

通路中重要信号分子——FAK的酪氨酸磷酸化之间存在相互联系[11]。因此我们有理由推测:整合素信号通路和EGFR通路之间存在交叉反应。

本研究使用Fn刺激胃癌细胞SGC7901细胞后,迅速出现FAK和其下游分子p130cas酪氨酸磷酸化;EGF刺激SGC7901细胞后,迅速出现ERK磷酸化,与预期结果相符合。但是,我们的结果同时显示Fn可以引起ERK磷酸化,而EGF可以激活FAK和其下游分子p130cas酪氨酸磷酸化,说明了Fn-整合素-FAK-p130cas和EGF-EGFR-ERK这2条经典的信号通路之间存在交叉反应。

FAK是整合素信号通路下游关键信号分子,也是现有文献中提到的最有可能的关键信号分子。因此本研究设计并使用RNA干扰技术降低FAK的表达,然后使用EGF和Fn分别刺激SGC7901细胞,观察细胞生长代谢和侵袭力的改变,发现2种生物学行为均出现下降。使用Fn刺激SGC7901/FAKBLOCK细胞,出现下游p130cas Y410磷酸化的降低,证实了FAK是整合素下游和p130cas上游的关键信号分子;同时EGF下游ERK也出现磷酸化下降,则说明整合素通路通过FAK对EGFR信号通路产生影响。使用EGF刺激SGC7901/FAKBLOCK细胞,出现下游p130cas Y410磷酸化的降低,同样说明了EGFR信号通路是通过FAK和整合素信号通路发生作用的。

总之,本研究以交叉反应为重点,说明了Fn-整合素-FAK和EGF-EGFR-ERK信号通路的交叉反应对细胞生长代谢和侵袭有着重要的影响,同时验证了FAK是两条信号通路的交叉分子,阻断FAK的表达可以同时抑制2条信号通路的交叉反应。此发现为联合抑制多信号通路,治疗胃癌打下基础。

参考文献:

[1] Hida T, Ogawa S, Park J C, *et al*. Gefitinib for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2009, 9(1): 17 – 35.

[2] Boysen M, Longson C, Stevens A. Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1): 15 – 16.

[3] 梁秀菊, 高明, 周云. 胃癌组织EGFR、HER-2与TopoIIα的表达及临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(22): 2443 – 2445.

[4] 张功员, 关文池, 李晟磊, 等. 沉默EC9706细胞NS基因对裸鼠移植瘤组织中EGF、EGFR基因表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(13): 1370 – 1373.

[5] Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser C M, *et al*. Phase Ⅱ trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(30): 4922 – 4927.

[6] Guan J L. Integrin signaling through FAK in the regulation of mammary stem cells and breast cancer[J]. IUBMB Life, 2010, 62(4): 268 – 276.

[7] Yun S P, Ryu J M, Han H J. Involvement of β1-integrin *via* PIP complex and FAK/paxillin in dexamethasone-induced human mesenchymal stem cells migration[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(3): 683 – 692.

[8] Li D, Ding J, Wang X, *et al*. Fibronectin promotes tyrosine phosphorylation of paxillin and cell invasiveness in the gastric cancer cell line AGS[J]. Tumori, 2009, 95(6): 769 – 779.

[9] Ricono J M, Huang M, Barnes L A, *et al*. Specific cross-talk between epidermal growth factor receptor and integrin alphavbeta5 promotes carcinoma cell invasion and metastasis[J]. Cancer Res, 2009, 69(4): 1383 – 1391.

[10] 李丹, 丁健, 吴文飞 等. 纤维连接蛋白-paxillin通路对人胃癌细胞系AGS体外侵袭力的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(9): 984 – 988.

[11] Kim S H, Kim S H. Antagonistic effect of EGF on FAK phosphorylation/dephosphorylation in a cell[J]. Cell Biochem Funct, 2008, 26(5): 539 – 547.

(**收稿**:2011-09-11;**修回**:2011-10-28)

(编辑 王 红)

(上接28页)

瘤,肿瘤多发于面中线附近,肿瘤组织侵犯周边毛细血管,引起组织坏死及大量反应性组织细胞、炎性肉芽组织增生。临床上以鼻中隔溃疡坏死最为常见,多伴有鼻出血,鼻部恶臭[3]。NK/T细胞型淋巴瘤由于肿瘤组织坏死与侵袭交替推进,肿瘤细胞位于正常组织与坏死组织交界线上,临床上活检难以准确获取,即使取得病变组织,由于肿瘤细胞带状分布,病理切片时常不能切到。常常是临床上高度怀疑鼻腔NK/T细胞型淋巴瘤,病理却不能很快确诊,延误治疗时机[4]。我们的体会是:①由于鼻部血供很丰富,如出现黏膜溃疡、坏死,则应引起高度重视,需除外鼻部肿瘤可能。②鼻腔NK/T细胞型淋巴瘤取活检不在多,关键在选取部位准确,送病理检查的组织块中,坏死组织及炎性渗出物越多,切片后发现肿瘤细胞的可能性越小。③怀疑鼻腔淋巴瘤的病理切片,多取不同角度切片,第1次切片未发现肿瘤细胞,可用原石蜡块做第2次切片检查,也可能发现肿瘤细胞。④在软腭等处如能用尖刀切块,病理阳性率较高。⑤坏死溃疡边缘常有活跃的鳞状上皮巢,部分甚至可形成角化珠,酷似分化好的鳞状细胞癌。免疫组织化学检查注意与炎症、高分化鳞状细胞癌及其他类型淋巴瘤鉴别[5]。

参考文献:

[1] 何小金, 田澄, 杨冬梅, 等. 耳鼻咽喉头颈部216例结外非霍奇金淋巴瘤的临床病理分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(19): 878 – 880.

[2] 梅开勇, 林汉良, 苏祖兰, 等. 结外鼻型T/NK细胞淋巴瘤23例临床病理分析[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(3): 410 – 412.

[3] 周梁, 董频. 临床耳鼻咽喉头颈肿瘤学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2008: 317 – 324.

[4] 李红, 王选琴, 李明红, 等. 头颈部非霍奇金淋巴瘤68例临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(7): 641 – 642.

[5] 陆明深, 李凡彩, 侯巧燕. 鼻型NK/T细胞淋巴瘤23例临床病理分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(2): 57 – 59.

(**收稿**:2011-08-10;**修回**:2011-11-13)

(编辑 张 维)