论著

文章编号:1000-5404(2012)01-0034-05

表皮生长因子受体和整合素通路交叉作用对胃癌细胞侵袭的影响

丁 健[1],李 丹[2],林 纳[2],王小众[2],王承党[1],吴 婷[1] (350005 福州,福建医科大学附属第一医院消化内科[1];350001 福州,福建医科大学附属协和医院消化内科[2])

[摘要] **目的** 了解表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和整合素信号通路在胃癌细胞SGC7901中的交叉反应和对细胞侵袭增殖的影响。**方法** 使用EGF和Fn刺激SGC7901细胞,免疫沉淀和蛋白质电泳检测ERK、FAK和p130cas总蛋白和FAK Y397、p130cas Y410和ERK总酪氨酸磷酸化的改变;使用改良Boyden小室法检测胃癌细胞侵袭力;MTT法检测细胞增殖的改变;使用RNA干扰降低FAK表达,观察FAK低表达对交叉反应和胃癌侵袭增殖的影响。**结果** ERK、FAK和p130cas总蛋白在刺激前后无变化($P>0.05$)。Fn刺激后,ERK总酪氨酸磷酸化增强了2.90倍($P<0.05$),细胞侵袭力增强了2.36倍($P<0.05$),24 h MTT值升高了1.68倍($P<0.05$);EGF刺激后,FAK Y397磷酸化增强了2.75倍($P<0.05$),p130cas Y410磷酸化增强了4.33倍($P<0.05$),细胞侵袭力增强了1.50倍($P<0.05$),24 h MTT值分别升高了1.76倍($P<0.05$)。转染FAK siRNA组细胞,FAK Y397磷酸化表达只有对照组的0.30倍($P<0.05$);Fn刺激后,ERK总磷酸化表达只有对照组的0.66倍($P<0.05$),细胞侵袭力只有对照组的0.37倍($P<0.05$),24 h MTT值只有对照组的0.63倍($P<0.05$);EGF刺激后,p130 Y410磷酸化只有对照组的0.49倍($P<0.05$),细胞侵袭力只有对照组的0.48倍($P<0.05$),24 h MTT值只有对照组0.77倍($P<0.05$)。**结论** EGFR和整合素信号在胃癌细胞中发生交叉反应,FAK是其中的关键信号分子,阻断FAK表达可以有效抑制两条信号通路引起的胃癌细胞侵袭和增殖。

[关键词] 胃癌;表皮生长因子受体;整合素;交叉反应;侵袭
[中图法分类号] R322.81;R329.28;R743.31 [文献标志码] A

Effect of crosstalk between EGFR and integrin signaling pathways on invasion of gastric cancer cells

Ding Jian[1], Li Dan[2], Lin Na[2], Wang Xiaozhong[2], Wang Chengdang[1], Wu Ting[1] ([1]Department of Enterology, First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian Province, 350005; [2]Department of Enterology, Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian Province, 350001, China)

[**Abstract**] **Objective** To understand crosstalk between epidermal growth factor receptor (EGFR) and integrin signaling pathways and effect of the crosstalk on cell invasion and proliferation in human gastric cancer cell SGC7901. **Methods** Human gastric cancer cells SGC7901 were stimulated with EGF and Fn, respectively. Protein expressions of total and phosphorylated ERK, FAK (Y397) and p130cas (Y410) were measured by immunoprecipitation and Western blotting. Invasion and proliferation of gastric cancer cells were detected by modified Boyden chamber and MTT assay. RNA interference was used to block FAK expression, and the effect of low level of FAK on cross reaction, cell invasion and proliferation were testified. **Results** Expressions of total ERK, FAK and p130cas had no significant change before and after stimulation. After stimulation with Fn, tyrosine phosphorylated ERK increased 2.90 times ($P<0.05$); cell invasiveness enhanced 2.36 times ($P<0.05$); and MTT value at 24 h increased 1.68 times ($P<0.05$). After stimulation with EGF, phosphorylated FAK (Y397) increased 2.75 times ($P<0.05$); phosphorylated p130cas (Y410) increased 4.33 times ($P<0.05$); cell invasiveness increased 1.50 times ($P<0.05$); and MTT value at 24 h increased 1.76 times ($P<0.05$). In cells transfected with FAK siRNA, FAK (Y397) phosphorylation was only 0.30 times of the control ($P<0.05$). After stimulation with Fn, ERK tyrosine phosphorylation was only 0.66 times of the control ($P<0.05$); cell invasiveness was only 0.37 of the control ($P<0.05$); and MTT

[基金项目] 福建省自然科学基金(2009J01148);福建省卫生厅创新基金(2009-CXB-14);福建医科大学苗圃科研基金(2010MP033)
[通信作者] 李 丹,电话:(0591)83357896-8482,E-mail: doclidan@yahoo.com.cn

value at 24 h was only 0.63 times of the control ($P<0.05$). After stimulation with EGF, p130 (Y410) phosphorylation was only 0.49 times of the control ($P<0.05$); cell invasiveness was only 0.48 times of the control ($P<0.05$); and MTT value at 24 h was only 0.77 times of the control ($P<0.05$). **Conclusion** There is a crosstalk between EGFR and integrin signaling pathways in human gastric cancer cell SGC7901. FAK, which is a key module in the crosstalk, its inhibition can reduce invasion and proliferation of human gastric cancer cells induced by crosstalk between EGFR and integrin.

[**Key words**] gastric cancer; epidermal growth factor; integrin; crosstalk; invasion

Supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (2009J01148), the Innovative Fund of Fujian Provincial Department of Health (2009-CXB-14) and the Nursery Research Fund of Fujian Medical University (2010MP033). Corresponding author: Li Dan, Tel: 86-591-83357896-8482, E-mail: doclidan@yahoo.com.cn

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)属于酪氨酸激酶Ⅰ型受体家族。通过 RAS/RAF/ERK/MAPK 和 PI3K/PDK1/Akt(PKB)信号通路,调节细胞生长、凋亡[1-2]。EGFR 表达异常和胃癌、食管癌等多种恶性肿瘤侵袭增殖密切相关[3-4]。但是使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗胃癌的Ⅱ期临床实验结果欠佳[5]。出现这一现象可能与细胞内另一条信号途径:整合素(integrin)通路有关。整合素是一类重要的细胞膜表面糖蛋白受体家族分子,通过整合素/粘着斑激酶/p130cas 和 paxillin 信号通路,调节肿瘤的侵袭转移、血管生长和凋亡等生物学行为[6-8]。有研究表明这 2 条信号通路之间可能存在交叉反应,进而影响 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的疗效[9]。为了解答这个问题,本实验检测胃癌细胞 SGC7901 中整合素受体和 EGFR 信号通路的交叉反应,及其对胃癌侵袭和增殖的影响,寻找交叉反应的关键信号分子,并试图提出解除交叉反应影响的可行方法。

1 材料与方法

1.1 材料

纤维连接蛋白(fibronectin, Fn)和 EGF 是 Sigma 公司产品。脂质体 Lipofectamine 2000 购自美国 Invitrogen 公司;SGC7901 细胞株购自中国典型培养物保藏中心。RPMI1640 和胎牛血清购自 Gibco 公司。兔抗人粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和兔抗人 FAK 磷酸化抗体(抗 FAK Y397)、兔抗人 p130cas 抗体、抗 p130cas 磷酸化抗体(抗 p130cas Y410)、抗 ERK 总抗体、抗 ERK 总磷酸化抗体购自 ABCAM 公司,电化学发光法检测试剂盒(包括二抗)购自武汉博士德公司。FAK siRNA 由上海生工生物公司合成,Millicell chamber 购自 Millipore 公司。人工基质胶购自 Becton-dickinson 公司。其余试剂均为国产或进口分析纯。

1.2 方法

1.2.1 EGFR 和整合素信号通路的交叉反应

1.2.1.1 细胞培养 SGC7901 细胞以 RPMI1640 加 10% 的小牛血清培养液,置于 37 ℃、100% 湿度和 5% CO_2 的培养箱中培养。

1.2.1.2 免疫沉淀和蛋白质电泳检测 细胞无血清培养过夜后,分别将含有 10 μg/L Fn 和100 μg/L EGF 的培养液加入到 3 组细胞中,进行免疫沉淀和蛋白质电泳法实验[10]。最后分别加入抗 FAK、p130cas 和 ERK 总蛋白和磷酸化抗体,以电化学发光法试剂盒(包含二抗)进行检测,观察 FAK、p130cas 和 ERK 总蛋白和磷酸化表达情况,每组实验重复 3 次。

1.2.2 EGFR 和整合素信号通路对胃癌细胞侵袭增殖的影响

1.2.2.1 使用改良的 Boyden 小室法 用人工基质胶覆盖 Millicell Chamber 滤膜上的微孔,向小室内加入 1×10^5 个细胞,每组 5 个小室,上室培养液中分别含有 10 μg/L 的 Fn 和 100 μg/L 的 EGF,置于 24 孔板上,于 37 ℃、5% CO_2 的细胞培养箱中培养 24 h。将下室面的细胞刮下,涂片,使用常规 HE 染色计数细胞个数。

1.2.2.2 使用 MTT 比色法检测细胞增殖 使用胰蛋白酶消化 SGC7901 细胞,以每孔 10^4 个细胞的密度将细胞接种于 96 孔板中,培养液中分别含有 10 μg/L 的 Fn 和 100 μg/L 的 EGF,每孔体积 200 μl,每组接种 5 孔。置于 37 ℃、5% CO_2 细胞培养箱中,分别于 12、24、36、48、60、72 h 每孔加入 5 mg/ml 的 MTT 溶液 20 μl,继续置于细胞培养箱中 4 h,吸去上清液,每孔加入 DMSO 150 μl,振荡 10 min,使结晶物充分溶解。在酶联免疫监测仪上,使用 595 nm 的波长进行检测,记录光密度值。以时间为横坐标,光密度值为纵坐标绘制细胞生长曲线。

1.2.3 阻断 FAK 表达对 EGFR 和整合素通路信号传导的影响

1.2.3.1 siRNA 的设计和合成 根据 GenBank 检索人 FAK mRNA 序列,使用美国 Ambion 公司 siRNA 设计软件设计,靶序列为:5′-GUGUGCUCUUGGUUCAAGCTT-3′。使用 Lipofectamine 2000 将 FAK siRNA 转染胃癌细胞株 SGC7901,为了方便阐述,将此临时转染后细胞株称之为 SGC7901 FAKBLOCK。使用 Silencer™ negative control siRNA 作为对照组。

1.2.3.2 阻断 FAK 表达对 EGFR 和整合素下游分子的影响 使用 10 μg/L 的 Fn 和 100 μg/L 的 EGF 分别刺激 SGC7901 FAKBLOCK,并执行实验步骤 1.2.1.2,检测降低 FAK 表达对 2 条信号通路下游分子的影响。

1.2.3.3 阻断 FAK 表达对交叉通路促胃癌细胞侵袭和增殖的影响 使用 10 μg/L 的 Fn 和 100 μg/L 的 EGF 分别刺激 SGC7901 FAKBLOCK,并执行实验步骤 1.2.2,检测阻断 FAK 表达对交叉通路引起胃癌细胞侵袭和增殖的影响。

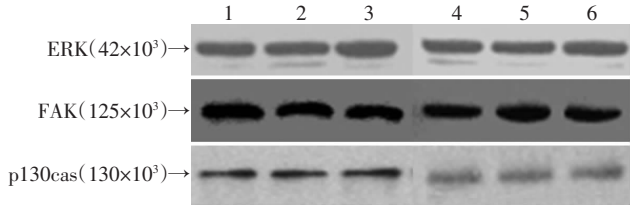
1.3 统计学分析

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 进行方差分析和成组 t 检验。

2 结果

2.1 SGC7901和SGC7901 FAKBLOCK细胞中ERK、FAK和p130cas总蛋白的表达

SGC7901和SGC7901 FAKBLOCK细胞中ERK、FAK和p130cas总蛋白的表达量在分别接受EGF和Fn刺激前后无差异($P>0.05$,图1)。



1:SGC7901细胞刺激前;2:SGC7901细胞EGF刺激后;3:SGC7901细胞Fn刺激后;4:SGC7901 FAKBLOCK细胞刺激前;5:SGC7901 FAKBLOCK细胞EGF刺激后;6:SGC7901 FAKBLOCK细胞Fn刺激后

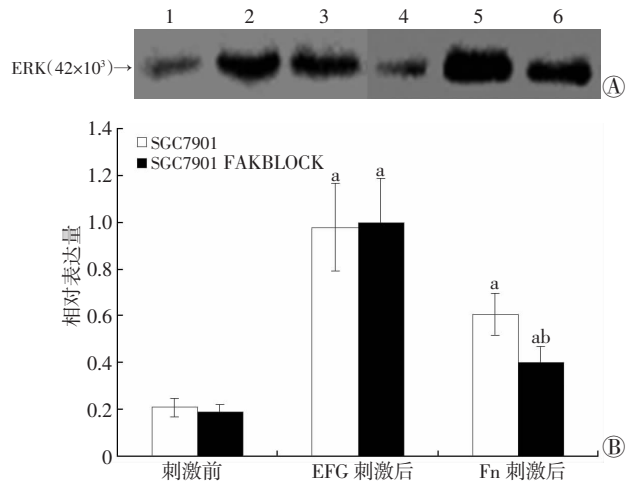
图1 EGF和Fn刺激后免疫沉淀和蛋白质电泳检测ERK、FAK和p130cas总蛋白的表达

2.2 SGC7901和SGC7901 FAKBLOCK细胞中FAK表达差异

鉴定结果显示:SGC7901 FAKBLOCK中FAK表达只有对照组SGC7901细胞的0.30倍。而SGC7901与转染Silencer™ negative control siRNA组FAK表达无差异。

2.3 整合素通路对EGFR下游信号分子酪氨酸磷酸化的影响

使用100 μg/L EGF刺激后ERK酪氨酸磷酸化增强4.38倍($P<0.05$);使用10 μg/L Fn对SGC7901细胞刺激后,ERK总酪氨酸磷酸化增强了2.90倍($P<0.05$),EGF作用强于Fn($P<0.05$)(图2)。



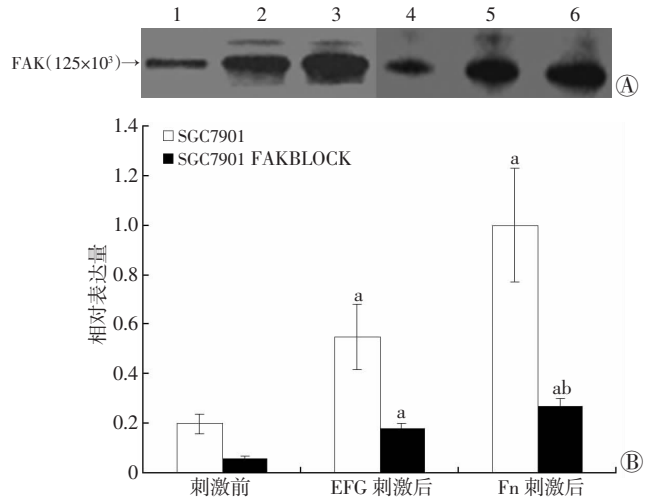
1:SGC7901细胞刺激前;2:SGC7901细胞EGF刺激后;3:SGC7901细胞Fn刺激后;4:SGC7901 FAKBLOCK细胞刺激前;5:SGC7901 FAKBLOCK细胞EGF刺激后;6:SGC7901 FAKBLOCK细胞Fn刺激后

A:免疫沉淀和蛋白质电泳检测结果;B:半定量分析结果 a:$P<0.05$,与刺激前比较;b:$P<0.05$,与对应SGC7901细胞比较

图2 EGF和Fn刺激后免疫沉淀和蛋白质电泳检测ERK磷酸化在SGC7901和SGC7901 FAKBLOCK中的变化

2.4 EGFR对整合素下游信号分子酪氨酸磷酸化的影响

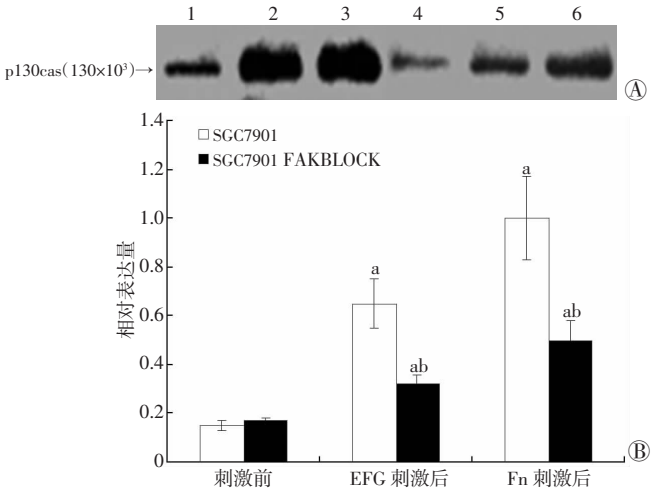
使用100 μg/L EGF对SGC7901细胞刺激后,FAK Y397磷酸化增强了2.75倍($P<0.05$);p130cas Y410磷酸化增强了4.33倍($P<0.05$);使用10 μg/L Fn刺激后FAK酪氨酸磷酸化增强5.00倍;p130cas Y410磷酸化增强了6.67倍,Fn作用强于EGF($P<0.05$,图3、图4)。



1:SGC7901细胞刺激前;2:SGC7901细胞EGF刺激后;3:SGC7901细胞Fn刺激后;4:SGC7901 FAKBLOCK细胞刺激前;5:SGC7901 FAKBLOCK细胞EGF刺激后;6:SGC7901 FAKBLOCK细胞Fn刺激后

A:免疫沉淀和蛋白质电泳检测结果;B:半定量分析结果 a:$P<0.05$,与刺激前比较;b:$P<0.05$,与对应SGC7901细胞比较

图3 EGF和Fn刺激后免疫沉淀和蛋白质电泳检测FAK磷酸化在SGC7901和SGC7901 FAKBLOCK中的变化



1:SGC7901细胞刺激前;2:SGC7901细胞EGF刺激后;3:SGC7901细胞Fn刺激后;4:SGC7901 FAKBLOCK细胞刺激前;5:SGC7901 FAKBLOCK细胞EGF刺激后;6:SGC7901 FAKBLOCK细胞Fn刺激后

A:免疫沉淀和蛋白质电泳检测结果;B:半定量分析结果 a:$P<0.05$,与刺激前比较;b:$P<0.05$,与对应SGC7901细胞比较

图4 EGF和Fn刺激后p130cas磷酸化在SGC7901和SGC7901 FAKBLOCK中的变化

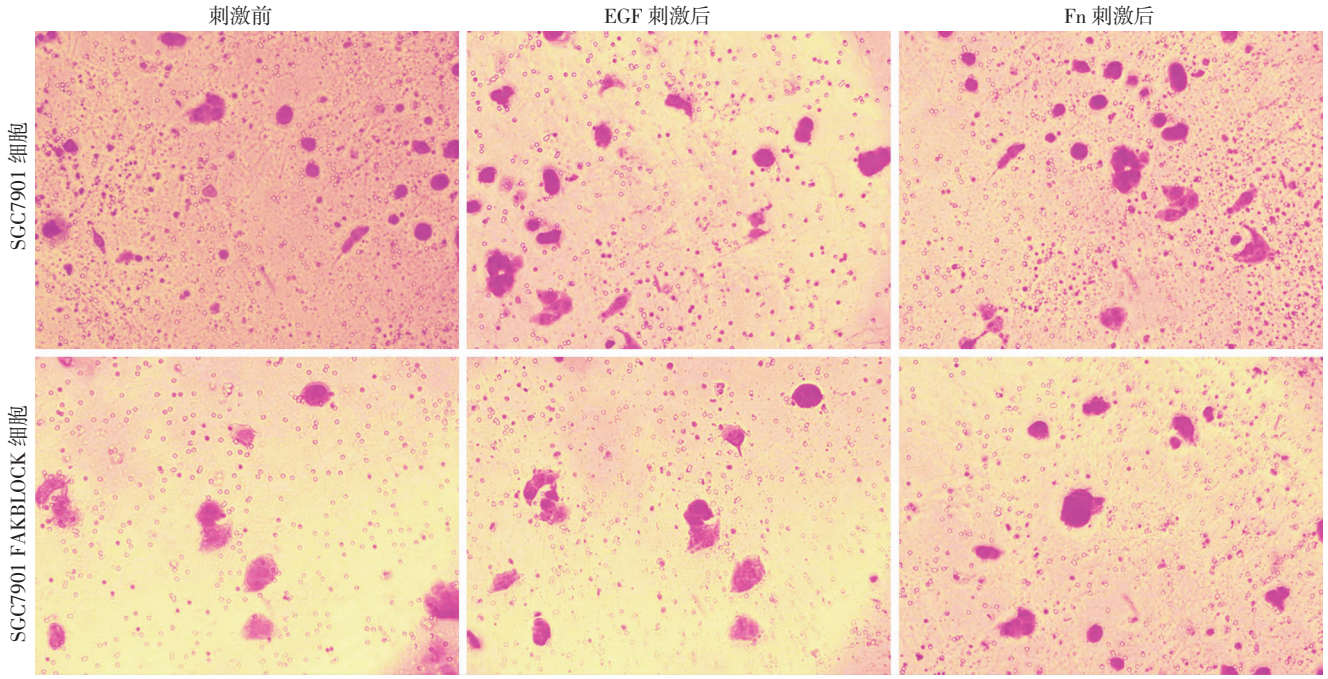


图 5　EGF 和 Fn 刺激前、后 SGC7901 和 SGC7901 FAKBLOCK 细胞的病理变化　(HE ×200)

2.5　阻断 FAK 表达对两条信号通路下游分子酪氨酸磷酸化的影响

SGC7901 FAKBLOCK 细胞中,FAK Y397 磷酸化只有对照组 SGC7901 细胞的 0.30 倍($P<0.05$),使用 EGF 和 Fn 刺激后磷酸化程度均有升高($P<0.05$),但是分别只有对照组的 0.32 和 0.27 倍($P<0.05$,图 3)。在此基础上,使用 10 μg/L Fn 刺激后,有 ERK 总磷酸化的升高($P<0.05$),但是升高的程度远较对照组弱,只有对照组 SGC7901 细胞的 0.66 倍($P<0.05$)(图 2)。使用 100 μg/L EGF 进行刺激后,p130 Y410 磷酸化同样有显著升高($P<0.05$),但也较对照组 SGC7901 细胞弱,只有对照组 0.49 倍($P<0.05$,图 4)。

2.6　EGFR 和整合素通路对胃癌细胞侵袭和增殖的影响

SGC7901 细胞在使用 100 μg/L EGF 和 10 μg/L Fn 刺激后,均出现了细胞侵袭力的增加,分别升高了 1.50 倍和 2.36 倍($P<0.05$)。Fn 促侵袭的作用强于 EGF($P<0.05$,图 5、表 1)。使用 EGF 和 Fn 刺激后,SGC7901 细胞在 24、36、48、60 h 和 72 h 均出现细胞增殖加强,以 24 h MTT 数值为例进行比较,发现 Fn 刺激组和 EGF 刺激组数值均高于对照组($P<0.05$),同时 EGF 刺激后细胞增殖程度强于 Fn 组($P<0.05$,表 2)。

2.7　阻断 FAK 表达对两条信号通路促胃癌细胞侵袭和增殖的影响

在 SGC7901 FAKBLOCK 细胞中,在使用 10 μg/L Fn 和 100 μg/L EGF 刺激后,均出现了细胞侵袭力的增加($P<0.05$),与对照组不同,2 组增强幅度没有统计学差异($P>0.05$)。但分别只有 SGC7901 组的 0.48 倍和 0.37 倍($P<0.05$,表 1)。在 SGC7901 FAKBLOCK 组,EGF 和 Fn 刺激后,自 12 h 后,在 24、36、48、60 h 和 72 h 均出现细胞增殖加强,24 h MTT 数值显示,EGF 刺激后增强了 1.76 倍($P<0.05$),Fn 刺激后增强了 1.68 倍($P<0.05$),EGF 作用强于 Fn,但分别只有 SGC7901 组的 0.77 和 0.63 倍($P<0.05$,表 2)。

表 1　EGF 和 Fn 刺激前后 SGC7901 和 SGC7901/FAKBLOCK 细胞侵袭力的变化($n=5$, $\bar{x}\pm s$)

细胞	刺激前	EGF 刺激后	Fn 刺激后
SGC7901 细胞	26.90 ± 4.68	40.33 ± 7.99[a]	63.60 ± 12.66[ab]
SGC7901/FAKBLOCK 细胞	10.33 ± 2.45	19.35 ± 4.17[a]	23.64 ± 6.51[ac]

a:$P<0.05$,与刺激前比较;b:$P<0.05$,与 EGF 刺激后比较;c:$P<0.05$,与对应 SGC7901 细胞比较

表 2　EGF 和 Fn 刺激后 24 h SGC7901 和 SGC7901/FAKBLOCK 细胞增殖的变化[$D(595)$, $n=5$, $\bar{x}\pm s$]

细胞	刺激前	EGF 刺激后	Fn 刺激后
SGC7901 细胞	0.433 ± 0.055	0.766 ± 0.088[a]	0.729 ± 0.037[ab]
SGC7901/FAKBLOCK 细胞	0.303 ± 0.035	0.593 ± 0.046[ac]	0.461 ± 0.052[abc]

a:$P<0.05$,与刺激前比较;b:$P<0.05$,与 EGF 刺激后比较;c:$P<0.05$,与对应 SGC7901 细胞比较

3　讨论

信号通路间的交叉反应是目前国内国外研究的重点和热点。现有传统的信号传导理论认为 EGFR 下游有 2 条信号通路:Ras/Raf/MEK/ERK/MAPK 和 PI3K/PDK1/Akt(PKB)[1-2]。而整合素下游与细胞侵袭密切相关的信号通路是:整合素/FAK/paxillin 和 p130cas[6-8]。有学者研究胰腺癌细胞 EGFR 通路时发现:使用 EGF 刺激胰腺癌细胞可以激活整合素-粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)-Src-p130cas 信号通路[9]。另外有研究发现 EGF 作用和整合素信号

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)