论著

文章编号:1000-5404(2012)04-0298-05

RON及Claudin-4在人膀胱移行细胞癌中的表达及临床意义

罗华铭,唐 伟,郭 毅,何 犇 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院泌尿外科)

[摘要] **目的** 研究RON(recepteur d'origine naetais)及Claudin-4在人膀胱移行细胞癌(bladder transitional cell carcinoma,TCCB)中的表达及临床意义,探讨两者在肿瘤中的作用。**方法** 收集人正常膀胱移行上皮组织标本16例,膀胱移行细胞癌标本36例,按照病理分级、临床分期、性别、年龄、单发与多发、初发与复发进行分组,分别用Western blot和RT-PCR检测RON、Claudin-4蛋白和mRNA的表达,分析两者与TCCB的病理分级、临床分期、性别、年龄、单发与多发、初发与复发间的关系。**结果** ①TCCB组中的RON表达水平明显高于正常膀胱移行上皮组织($P=0.000$),TCCB组低级别与高级别、非肌层浸润(T_1)与肌层浸润($T_{2\sim4}$)间表达差异有统计学意义($P=0.003$,$P=0.000$),而在年龄、初发与复发、单发与多发组间表达差异无统计学意义($P>0.05$)。②TCCB组中的Claudin-4表达水平明显高于正常膀胱黏膜组织($P=0.003$),TCCB组T_1与$T_{2\sim4}$间表达差异有统计学意义($P=0.018$),而在低级别与高级别、年龄、初发与复发、单发与多发组间表达差异无统计学意义($P>0.05$)。③TCCB组RON与Claudin-4蛋白及基因表达水平均呈增高趋势,且两者呈正相关($r=0.560$,$P<0.05$)。**结论** TCCB组中RON与Claudin-4蛋白及基因表达上调提示两者在TCCB的发展和浸润中起促进作用,且RON与Claudin-4在TCCB中呈正相关。

[关键词] 膀胱移行细胞癌;RON;Claudin-4;逆转录聚合酶链反应;印迹法,蛋白质

[中图法分类号] R394.3;R737.14;R730.23 [文献标志码] A

Expression and clinic significance of RON and claudin-4 in bladder transitional cell carcinoma

Luo Huaming, Tang Wei, Guo Yi, He Ben (Department of Urology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the expression and clinic significance of recepteur d'origine naetais (RON) and claudin-4 in bladder transitional cell carcinoma (TCCB) and investigate their possible role in progression and invasion of TCCB. **Methods** A total of 36 patients with pathological identified TCCB undergoing radical cystectomy in our department during March 2010 to May 2011 were recruited in this study. Their clinical data including pathological grades, clinical stages, single and multiple foci, primary and recurrence tumor were collected. The expression of RON and claudin-4 in the tissue samples of 16 normal bladder tissues and these 36 TCCB were tested by Western blotting and reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) at protein and mRNA levels, respectively. The relationships between RON and claudin-4 with pathological grades, clinical stages, sex, age, single and multiple foci, primary and recurrence tumor were also analyzed. **Results** The expression of RON in TCCB was significantly higher than in normal bladder tissues ($P=0.000$), and significant differences were found in low-grade and high grade differentiation, and in non-muscle invasion and muscle-invasive tumors ($P=0.003$, $P=0.000$), but not in different sex, age, primary and recurrence tumor, and single and multiple foci ($P>0.05$). The expression of claudin-4 in TCCB was significantly higher than in normal bladder tissues ($P=0.003$), and significant difference was found between non-muscle invasion and muscle-invasive tumors ($P=0.018$), but not in low-grade and high grade differentiation, sex, age, primary and recurrence tumor, and single and multiple foci ($P>0.05$). Both the protein and mRNA levels of RON and claudin-4 were higher in TCCB than those in normal bladder tissues, and were positively correlated ($r=0.560$, $P<0.05$). **Conclusion** RON and Claudin-4 are up-regulated and positively correlated in TCCB, indicating that they may exert a positive regulatory effect on the progression and invasion.

[通信作者] 唐 伟,电话:(023)89011122,E-mail:tangwei2060@yahoo.com.cn

[**Key words**] bladder transitional cell carcinoma; recepteur d'origine naetais; claudin-4; reverse transcriptase polymerase chain reaction; blotting, western

Corresponding author: Tang Wei, Tel: 86-23-89011122, E-mail: tangwei2060@yahoo.com.cn

膀胱肿瘤是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤,且呈逐年增高趋势,其恶性程度较高,有易浸润和转移等特点。目前关于膀胱肿瘤的发生、发展、侵袭、转移的具体机制仍不十分清楚。新近研究表明 RON(recepteur d'origine naetais)作为一原癌基因,在肿瘤的发生、发展、有丝分裂、浸润、转移及抗凋亡等环节中起重要作用[1-2]。而目前普遍认为细胞间黏附力丧失可导致细胞连接的破坏,与肿瘤的转移和浸润有密切关系[3]。上皮细胞间的黏附主要依靠两种连接方式:黏附连接和紧密连接。Claudins 是紧密连接的主要封闭蛋白,可能参与了肿瘤的浸润、转移[4]。有报道称 Claudins 参与了细胞间的信号转导[5],还发现 RON 在 MDCK(Madin-Darby canine kidney)细胞系中增多,可使 Claudin-1 表达减少,Claudin-3、Claudin-4 增多并重排[6]。因此推测 RON 引起肿瘤的侵袭力增强可能是通过某信号通路改变了上皮细胞间 Claudins 的表达来实现的,然而关于这两种分子在人膀胱移行细胞癌(bladder transitional cell carcinoma, TCCB)中的表达及关系尚不明确。本实验采用 Western blot 及 RT-PCR 法在蛋白和 mRNA 水平对 RON 和 Claudin-4 在 TCCB 中的表达、关系及可能的机制进行研究。

1 资料与方法

1.1 标本来源

收集2010年3月至2011年5月本科行手术切除全膀胱的病例36例,均经病理检查证实为 TCCB(TCCB 组),包括男性29例,女性7例,年龄42~83(65±10)岁。病理分级根据世界卫生组织(WHO)2004年分类标准:低级别组12例、高级别组24例。临床分期根据国际抗癌协会(UICC)2002年第6版 TNM 分期标准:非肌层浸润性肿瘤(T_1)20例、肌层浸润性肿瘤($T_{2\sim4}$)16例。>60岁26例,≤60岁10例;单发16例,多发20例;初发24例,复发12例。收取16例正常膀胱移行上皮组织标本作对照组,均取自在此期间住院行全膀胱切除的患者,将据肿瘤5 cm外的黏膜组织视为正常组织。

1.2 主要试剂

兔抗 RON(1830-1)单克隆抗体购自美国 Epitomics 公司,兔抗 Claudin-4(P192)多克隆抗体购自 Bioworld 公司,山羊抗兔和抗鼠的二抗均购自北京中杉金桥生物工程公司。RNAiso Plus 总 RNA 提取剂 Trizol(D9108S)、逆转录试剂盒 Prime Script RT reagent Kit(DRR037S)、PCRMIX、DL 1 000 DNA 标准(D526A)购自大连宝生物工程有限公司。鼠抗 β-ACTIN 抗体、RIPA 裂解液、PMSF、BCA 法蛋白定量试剂盒、凝胶配制试剂盒、脱脂奶粉、ECL 显影剂均购自碧云天生物技术有限公司,PVDF 膜购自北京鼎国昌盛生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 RT-PCR 法检测 RON、Claudin-4 mRNA 的表达 总 RNA 的提取严格按照 TaKaRa 说明书操作,①总 RNA 纯度的鉴定:取1 μl 总的 RNA 提取液在 Nano Drop 2 000 下测定 $D(260)/D(280)$ 值。$D(260)/D(280)$ 值为1.8~2.0 视为纯度合格。②总 RNA 完整性的鉴定:以5 μl 总的 RNA 加上1 μl 6×loading buffer 在2%琼脂糖凝胶中电泳,以可见5、18、28 s 3处条带视为完整。RT-PCR 反转录条件严格按照 TaKaRa 说明书操作。引物序列均采用上海生工合成,RON 上游引物:5′-CTGGTCAATGGGACTGAGTGT-3′,下游引物:5′-TCGGACCACATATTCAGGAAG-3′,扩增产物为345 bp。Claudin-4 上游引物:5′-GTCATCATCAGCATCGTG-3′,下游引物:5′-CACCGGCACTATCACCATAAG-3′,扩增产物159 bp。GAPDH 上游引物:5′-AGAAGGCTGGGGCTCATTTG-3′,下游引物:5′-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3′,扩增产物258 bp。RON 与 GAPDH 的反应条件均为预变性94 ℃ 5 min→变性94 ℃ 30 s→退火温度59 ℃ 30 s→延伸72 ℃ 30 s,循环35次,最后延伸72 ℃ 7 min;Claudin-4 的反应条件为预变性94 ℃ 5 min→变性94 ℃ 30 s→退火温度60 ℃ 30 s→延伸72 ℃ 30 s,循环35次,最后延伸72 ℃ 7 min。RT-PCR 凝胶电泳,以 GAPDH 为内参照,在美国 Bio-Rad 凝胶成像分析系统上观察并拍照,保存图像。结果采用 Quantity One 软件进行图像分析。实验重复3次。RON 或 Claudin-4 mRNA 指数(RI) = RON 或 Claudin-4 mRNA 产物扫描值/GAPDH mRNA 产物扫描值。

1.3.2 Western blot 检测 RON、Claudin-4 蛋白的表达 蛋白质的提取严格按照说明书操作,用 BCA 法测定蛋白的浓度。配置不同浓度的 SDS-PAGE→电泳→转膜→5%的脱脂奶粉封闭1.5 h→4 ℃孵育一抗工作液过液(RON 稀释比例为1∶3 000,Claudin-4 及 β-actin 稀释比例均为1∶1 000)-TBS-T 洗涤10 min×3次→37 ℃孵育二抗工作液(抗兔或抗鼠的二抗稀释比例均为1∶4 000)1.5 h→TBS-T 洗涤10 min×3次→ECL 化学发光、显影、定影→凝胶图像分析。以凝胶图像上出现 22×10^3 的 Claudin-4 蛋白及 180×10^3 的 RON 蛋白视为阳性,用 Quantity One 软件进行数据分析。RON 或 Claudin-4 蛋白指数(RI) = RON 或 Claudin-4 蛋白扫描值/β-actin 蛋白扫描值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件,RT-PCR 结果采用独立样本的 t 检验,Western blot 结果则采用独立样本的 t 检验及 Pearson 简单相关分析。

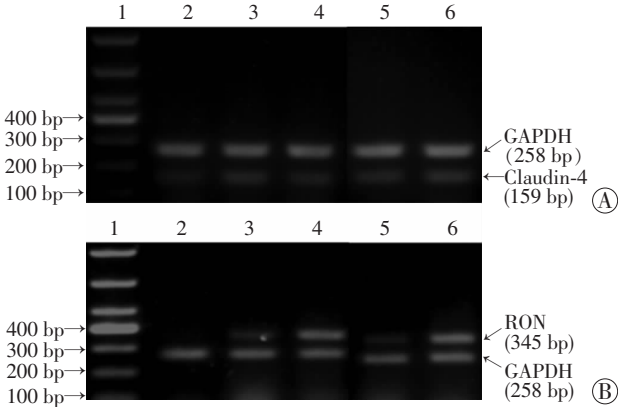
2 结果

2.1 RON mRNA 及 Claudin-4 mRNA 在正常组与 TCCB 组的表达

2.1.1 RON mRNA 的表达 TCCB 组 RON mRNA 表达水平

明显高于正常组($P=0.000$),且在TCCB组中低级别与高级别组、T_1与$T_{2\sim4}$组中的表达水平呈明显升高趋势($P=0.003$, $P=0.000$),而在单发与多发、初发与复发、年龄组间无明显差异($P>0.05$),见图1,表1。

2.1.2 Claudin-4 mRNA的表达 TCCB组Claudin-4 mRNA表达水平明显高于正常组($P=0.003$),TCCB组T_1与$T_{2\sim4}$间比较有显著性差异($P=0.018$),而在低级别与高级别、单发与多发、初发与复发、年龄组间无显著差异($P>0.05$),见图1,表1。



A:Claudin-4 mRNA 1:标准;2:正常组;3:低级别组;4:高级别组;5:T_1组;6:$T_{2\sim4}$组;B:RON mRNA 1:标准;2:正常组;3:低级别组;4:高级别组;5:T_1组;6:$T_{2\sim4}$组

图1 RON、Claudin-4 mRNA在正常膀胱组织与TCCB中的表达

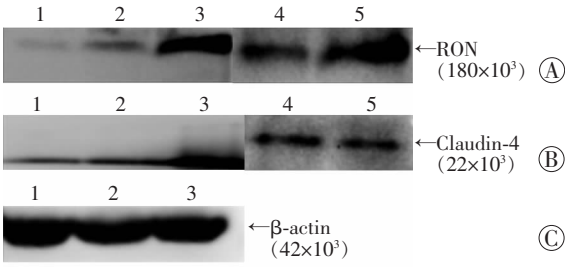
表1 RT-PCR法分析RON mRNA、Claudin-4 mRNA在各组中的表达

组别	n	RON mRNA	P值	Claudin-4 mRNA	P值
正常组	16	0.29±0.14	0.000	0.37±0.10	0.003
TCCB组	36	0.73±0.35		0.56±0.23	
病理分级					
低级别组	12	0.51±0.26	0.003	0.48±0.11	0.119
高级别组	24	0.84±0.34		0.60±0.26	
临床分期					
T_1组	20	0.56±0.28	0.000	0.48±0.20	0.018
$T_{2\sim4}$组	16	0.95±0.31		0.66±0.23	
年龄					
≤60岁组	10	0.88±0.38	0.154	0.59±0.35	0.775
>60岁组	26	0.67±0.33		0.56±0.17	
单发组	16	0.64±0.29	0.164	0.56±0.19	0.945
多发组	20	0.80±0.39		0.59±0.26	
初发组	24	0.78±0.33	0.248	0.54±0.25	0.406
复发组	12	0.62±0.39		0.60±0.18	

2.2 Western blot检测RON及Claudin-4蛋白在正常组及TCCB组的表达

2.2.1 RON蛋白的表达 TCCB组RON蛋白的表达水平明显高于正常组($P=0.000$),且在TCCB组中低级别与高级别、T_1与$T_{2\sim4}$组间的表达水平呈明显升高趋势(P值均为0.000),而在单发与多发、初发与复发、年龄两组间无明显差异($P>0.05$),见图2,表2。

2.2.2 Claudin-4蛋白的表达 TCCB组Claudin-4蛋白的表达水平明显高于正常组($P=0.000$),且在TCCB组中T_1与$T_{2\sim4}$的表达水平呈明显升高趋势($P=0.000$),而在低级别与高级别、单发与多发、初发与复发、年龄两组间比较无显著性差异($P>0.05$),见图2,表2。



A:RON蛋白 1:正常组;2:低级别组;3:高级别组;4:T_1组;5:$T_{2\sim4}$组;B:Claudin-4蛋白 1:正常组;2:T_1组;3:$T_{2\sim4}$组;4:低级别组;5:高级别组;C:β-actin 1:正常组;2、3:TCCB组

图2 RON及Claudin-4蛋白在正常膀胱组织与TCCB中的表达

表2 Western blot分析RON蛋白、Claudin-4蛋白在各组中的表达

组别	n	RON蛋白	P值	Claudin-4蛋白	P值
正常组	16	0.02±0.01	0.000	0.04±0.02	0.000
TCCB组	36	0.09±0.28		0.14±0.03	
病理分级					
低级别组	12	0.06±0.01	0.000	0.13±0.02	0.155
高级别组	24	0.10±0.03		0.14±0.03	
临床分期					
T_1组	20	0.07±0.01	0.000	0.12±0.02	0.000
$T_{2\sim4}$组	16	0.11±0.00		0.16±0.02	
年龄					
≤60岁组	10	0.08±0.02	0.891	0.13±0.03	0.412
>60岁组	26	0.09±0.03		0.14±0.03	
单发组	16	0.09±0.03	0.238	0.13±0.03	0.207
多发组	20	0.08±0.03		0.14±0.03	
初发组	24	0.09±0.03	0.057	0.14±0.03	0.226
复发组	12	0.07±0.02		0.13±0.03	

2.2.3 TCCB组中RON与Claudin-4蛋白表达的相关性分析 利用Western blot结果分析RON蛋白及Claudin-4蛋白在TCCB中的相关性,两者呈正相关($r=0.560$, $P<0.05$)。

3 讨论

3.1 RON与TCCB的关系

RON是一种跨膜蛋白,于1993年被发现,与Stk、MET、c-sea均为酪氨酸激酶受体的亚族[1]。RON作为一癌基因,能够诱导细胞转化和上皮细胞癌变[7-8]。在人类上皮细胞来源的肿瘤中,RON在乳腺癌中的阳性表达率为47.3%(35/74)[9],在结肠癌癌中表达率为59.2%(29/49)[10],而在胃、肾、大脑、肝、卵巢、前列腺的肿瘤中呈低表达[11]。本研究发现RON的表达在TCCB组中明显高于对照组,且在病理分级和临床分期中均有统计学意义。可见RON的过表达在TCCB的发生、发展及浸润转移中起着重要作用。Koo等[4]发现RON及与其相结合的配体MSP(macrophage-stimulating protein)同定位于染色体3P21.3,这个区域常为膀胱肿瘤扩增的区域。表达上调的RON通过与其

配体 MSP 相结合后可发生磷酸化,激活一系列信号通路,其中包括 PI3-K 通路,从而起到调节细胞间的黏附、运动、生长及抗凋亡的作用[7,12]。由此可见,RON 的过表达参与了肿瘤的发生与发展过程。

3.2 Claudin-4 与 TCCB 的关系

Claudins 蛋白是紧密连接的主要封闭蛋白[13]。最近有报道称 Claudins 蛋白参与了细胞间的信号转导[4]。很多学者发现 Claudin-3、Claudin-4 在肿瘤中的表达上调,可作为肿瘤诊断的生物学标记。Santin 等[14]发现 Claudin-4 是宫颈浆液性乳头状癌诊断和治疗的分子标志。Rangel 等[15]发现 Claudin-4 蛋白的表达与恶性肿瘤相关。而 Michl 等[16]则认为 Claudin-4 是胰腺癌细胞的侵袭和转移表型的潜在抑制剂。Boireau 等[17]发现 Claudin-4 在人类膀胱癌中表达是增高的(26/39),在 G_1、G_2期增高最明显,在 G_3期和转移性肿瘤中有所降低,部分 Claudin-4 蛋白在肿瘤中发生了重分布。本研究发现 TCCB 中的 Claudin-4 的表达水平明显高于对照组,在 $T_{2\sim4}$组中的表达水平明显高于 T_1组,在临床分期中有显著性差异,但在病理分级中差异无明显统计学意义。同时还发现部分肿瘤患者的 Claudin-4 蛋白发生重分布,部分位于细胞质内。与 Boireau 等的研究较符合,说明 Claudin-4 与 TCCB 发展及浸润有密切关系。

3.3 RON 与 Claudin-4 在 TCCB 中的关系

本研究发现 RON 与 Claudin-4 在 TCCB 中的发展、侵袭中有一定相关性。Wagh 等[18]发现 β-catenin 在 RON 介导的乳腺癌中是必要的。Park 等[19]发现 MSP-RON 是通过 MAPK、AP-1 和 NF-κB 使 uPAR 上调,从而引起胃癌细胞的浸润。Michl 等[16]研究发现特异性抑制 MAPK 信号通路中的关键酶可使 Claudin-4 的表达下调,而 MAPK 信号通路又可被 RON 与其配体结合后激活,故可推断 RON 与 Claudin-4 有明显相关,RON 可调节 Claudin-4 的表达水平。本研究也证实它们在 TCCB 中均表达上调,且具有相关性,故推测两者参与的信号通路可能是 TCCB 的发生、发展及侵袭中的一条重要通路。其可能的机制是:MSP 与 RON 相结合后发生一系列磷酸化,激活 PI3-K 途径,一是通过激活 MAPK 通路,使核糖体 S6 激酶磷酸化,激活 NF-κB 信号通路,通过增强 Claudin-4 启动子活性及抑制转录抑制因子 Snail 的表达作用于 Claudin-4 的转录水平,使 Claudin-4 表达上调;二是通过激活 AKT/PKB,使 Wnt 通路激活,一方面作用于 β-catenin,促进其与 LEF/TCF 相结合,有利于肿瘤发生转移,另一方面可使 E-cadherin 的表达下调,与 Claudin-4 一起导致紧密连接发生改变,有利于肿瘤发生进展、浸润。

3.4 RON 与 Claudin-4 在 TCCB 中表达的临床意义

Wang 等[20]指出 c-MET/RON 络氨酸激酶受体是肿瘤分子治疗的潜在靶点。RON 与 Claudin-4 在膀胱移行细胞癌中的表达水平明显高于正常膀胱黏膜组织,因此可以将 RON 与 Claudin-4 作为新的分子生物学标记用于 TCCB 的诊断与治疗。O'Toole 等[21]发现人免疫球蛋白(IMC-41A10)能特异性的与 RON 结合,阻止 RON 与其配体 MSP 结合,以抑制 RON 相关信号通路的激活,从而抑制肿瘤的发展、浸润。而 Claudin-4 亦是一种产气荚膜梭菌(CPE)的高亲和受体,CPE 与细胞表面 claudin-4 结合后能诱导细胞溶解。Michl 等[22]研究发现,CPE 能治疗 Claudin-4 高表达瘤细胞,并呈剂量依赖性。本研究结果显示 RON 和 Claudin-4 在 TCCB 中均呈过量表达,为将 IMC-41A10、CPE 用于人膀胱移行细胞癌的治疗奠定了一定的实验基础。

参考文献:

[1] Ronsin C, Muscatelli F, Mattei M G, *et al*. A novel putative receptor protein tyrosine kinase of the met family[J]. Oncogene, 1993, 8(5): 1195 - 1202.

[2] Tamagnone L, Comoglio P M. Control of invasive growth by hepatocyte growth factor (HGF) and related scatter factors[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 1997, 8(2): 129 - 142.

[3] Sawada N, Murata M, Kikuchi K, *et al*. Tight junctions and human diseases[J]. Med Electron Microsc, 2003, 36(3): 147 - 156.

[4] Koo S H, Kwon K C, Ihm C H, *et al*. Detection of genetic alterations in bladder tumors by comparative genomic hybridization and cytogenetic analysis[J]. Cancer Genet Cytogenet, 1999, 110(2): 87 - 93.

[5] Ishida M, kushima R, Okabe H. Claudin expression in rectal well-differentiated endocrine neoplasms(carcinoid tumors)[J]. Oncol Rep, 2009, 21(1): 113 - 117.

[6] Zhang K, Yao H P, Wang M H. Activation of RON differentially regulates claudin expression and localization: role of claudin-1 in RON-mediated epithelial cell motility[J]. Carcinogenesis, 2008, 29(3): 552 - 559.

[7] Peace B E, Hughes M J, Degen S J, *et al*. Point mutations and over-expression of Ron induce transformation, tumor formation, and metastasis[J]. Oncogene, 2001, 20(43): 6142 - 6151.

[8] Chen Y Q, Zhou Y Q, Fisher J H, *et al*. Targeted expression of the receptor tyrosine kinase RON in distal lung epithelial cells results in multiple tumor formation: oncogenic potential of RON *in vivo*[J]. Oncogene, 2002, 21(41): 6382 - 6386.

[9] Maggiora P, Marchio S, Stella M C, *et al*. Overexpression of RON gene in human breast carcinoma[J]. Oncogene, 1998, 16(22): 2927 - 2933.

[10] Zhou Y Q, He C, Chen Y Q, *et al*. Altered expression of the RON receptor tyrosine kinase in primary human colorectal adenocarcinomas: generation of different splicing RON variants and their oncogenic potential[J]. Oncogene, 2003, 22(2): 186 - 197.

[11] Wang M H, Lee W, Luo Y L, *et al*. Altered expression of the RON receptor tyrosine kinase in various epithelial cancers and its contribution to tumourigenic phenotypes in thyroid cancer cells[J]. J Pathol,

2007, 213(4): 402 – 411.
[12] Danilkovitch A, Donley S, Skeel A, *et al*. Two independent signaling pathways mediate the antiapoptotic action of macrophage-stimulating protein epithelial cells[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(6): 2218 – 2227.
[13] Angelow S, Ahlstrom R, Yu A S. Biology of claudins[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 295(4): F867 – F876.
[14] Santin A D, Zhan F, Cane' S, *et al*. Gene expression fingerprint of uterine serous papillary carcinoma: identification of novel molecular markers for uterine serous cancer diagnosis and therapy[J]. Br J Cancer, 2005, 92(8): 1561 – 1573.
[15] Rangel L B, Sherman-Baust C A, Wemyj R P, *et al*. Characterization of novel human ovarian cancer-specific transcripts (HOSTs) identified by serial analysis of gene expression[J]. Oncogene, 2003, 22(46): 7225 – 7232.
[16] Michl P, Barth C, Buchholz M, *et al*. Claudin-4 expression decreases invasiveness and metastatic potential of pancreatic cancer[J]. Cancer Res, 2003, 63(19): 6265 – 6271.
[17] Boireau S, Buchert M, Samuel M S, *et al*. DNA-methylation-dependent alterations of claudin-4 expression in human bladder carcinoma[J]. Carinogenesis, 2007, 28(2): 246 – 258.
[18] Wagh P K, Gray J K, Zinser G M, *et al*. β-Catenin is required for Ron receptor-induced mammary tumorigenesis[J]. Oncogene, 2011, 30(34): 3694 – 3704.
[19] Park J S, Park J H, Khoi P N, *et al*. MSP-induced RON activation upregulates uPAR expression and cell invasiveness *via* MAPK, AP-1 and NF-κB signals in gastric cancer cells[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(2): 175 – 181.
[20] Wang M H, Padhye S S, Guin S, *et al*. Potential therapeutics specific to c-MET/RON receptor tyrosine kinases for molecular targeting in cancer therapy[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(9): 1181 – 1188.
[21] O'Toole J M, Rabenau K E, Burns K, *et al*. Therapeutic implications of a human neutralizing antibody to the macrophage-stimulating protein receptor tyrosine kinase (RON), a c-MET family member[J]. Cancer Res, 2006, 66(18): 9162 – 9170.
[22] Michl P, Gress T M. Bacteria and bacterial toxins as therapeutic agents for solid tumors[J]. Curr Cancer Drug Target, 2004, 4(8): 689 – 702.

(**收稿**:2011-09-11;**修回**:2011-11-22)
(编辑 龙 亮)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2012)04-0302-01

种植体植入鼻腭管导致失败1例

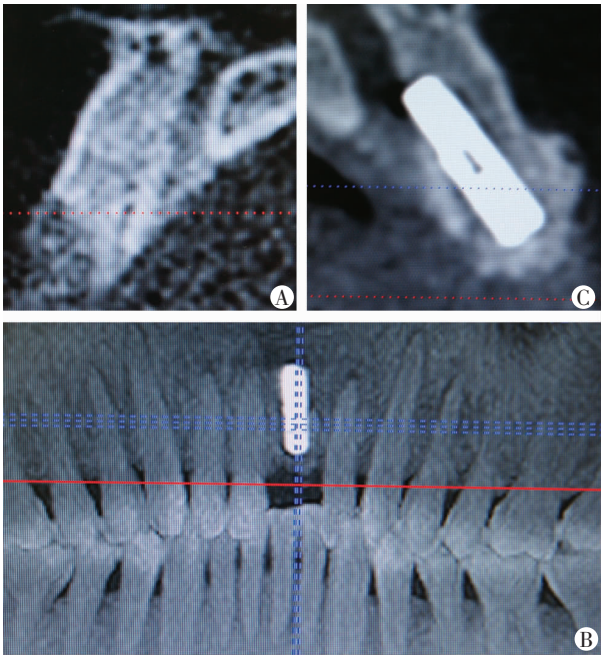
白 石,徐 鹏,李晓东 (401147 重庆,重庆医科大学附属口腔医院种植科)

[**关键词**] 种植;失败;鼻腭管
[**中图法分类号**] R782.12 [**文献标志码**] B

口腔颌面部的一些解剖结构限制了种植体的植入,鼻腭管就是其中之一。鼻腭管位于上颌骨前部,内有鼻腭动脉和鼻腭神经通过。种植手术中严重损伤鼻腭管,会导致前部腭侧组织麻木[1],还可能造成种植床骨壁的丧失和软组织的长入,导致种植骨结合失败[2]。但国外的学者持有不同观点,鼻腭管长度从4~26 mm,如果采用骨挤压,可以容纳10~13 mm的种植体[3-4]。Peñarrocha等[5]认为在上颌骨严重吸收的情况下,为了使种植体达到初期的稳定性,可以借用鼻腭管来辅助固位。Peñarrocha等[6]还做了大量关于上颌前部严重萎缩后,靠腭侧植入以取得种植体固位。我科观察到1例种植体的早期失败,考虑是由于植入了鼻腭管,软组织干扰了骨结合而导致的失败,现报告如下。

1 临床资料

患者,男性,40岁,全身情况良好,口腔卫生情况佳。因11缺失要求种植修复。术前CT检查显示,11处骨宽度为7 mm,手术中植入osstem直径3.5 mm、长度11.5 mm的种植体。种植体初期稳定性良好,力矩达到35 N·cm,术后CT显示种植体进入鼻腭管(图1)。术后4个月患者无明显不适,但在进行2期牙龈成型时,发现种植体松动,遂拔出。种植体根部与骨组织间有一明显软组织膜性结构,送病理检查,发现为纤维结缔组织。考虑为鼻腭管内软组织张入形成(图2)。



A:植入前;B:植入后;C:植入后CBCT显示种植体进入鼻腭管

图1 种植体植入鼻腭管前后CBCT表现

[**通信作者**] 李晓东,E-mail: cqimplant@yahoo.com.cn

(下转310页)