的hFIST/HIPK2 △C蛋白也可见到，见图2B所示。

hFIST/HIPK2 WT及其变异型蛋白的苏氨酸、酪氨酸残基未被磷酸化，其丝氨酸残基被广泛磷酸化；hFIST/HIPK2蛋白第221位上的Lysine（K）被Alanine（A）取代即为hFIST K221A，但该蛋白丝氨酸残基的自我磷酸化程度远远不及其它3个蛋白，这类似于haPKM K221W：haPKM的ATP结合域中的第221位赖氨酸残基（lysine，K）被色氨酸残基（Tryptophan，W）取代后（即K221W），PKM的蛋白激酶活性即丧失。抗磷酸化丝氨酸抗体只能识别其后为Lysine（赖氨酸），Proline（脯氨酸）的Serine（丝氨酸）残基，即识别-ser-lys-，或-ser-pro-氨基酸残基序列。hFIST/HIPK2的新功能、新特性正在进一步深入探讨中。

参考文献：

[1] O'Connell J, Bennett M W, O'Sullivan G C, *et al*. The Fas counterattack: cancer as a site of immune privilege[J]. Immunol Today, 1999, 20(1): 46-52.
[2] Li X, Wang Y, Debatin KM, *et al*. The serine/threonine kinase HIPK2 interacts with TRADD, but not with CD95 or TNF-R1 in 293T cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 277(2): 513-517.
[3] Hofmann T G, Moller A, Sirma H, *et al*. Regulation of p53 activity by its interaction with homeodomain-interacting protein kinase-2[J]. Nat Cell Biol, 2002, 4(1): 1-10.
[4] Cross T G, Scheel-Tollner D, Henriquez N V, *et al*. Serine/threonine protein kinases and apoptosis[J]. Exp Cell Res, 2000, 256(1): 34-41.
[5] Hofmann T G, Mincheva A, Lichter P, *et al*. Human homeodomain-interacting protein kinase-2 (HIPK2) is a member of the DYRK family of protein kinases and maps to chromosome 7q32-q34[J]. Biochimie, 2000, 82(12): 1123-1127.
[6] Ashkenazi A, Dixit V M. Death receptors: signaling and modulation[J]. Science, 1998, 281(5381): 1305-1308.
[7] Rogers S, Wells R, Rechsteiner M. Amino acid sequence common to rapidly degraded proteins: the PEST hypothesis[J]. Science, 1986, 234(4774): 364-368.
[8] Cillo C, Faiella A, Cantile M, *et al*. Homeobox genes and cancer[J]. Exp Cell Res, 1999, 248(1): 1-9.
[9] Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system[J]. Annu Rev Biochem, 1998, 67: 425-479.
[10] Komitzer D, Ciechanover A. Modes of regulation of ubiquitin-mediated protein degradation[J]. J Cell Physiol, 2000, 182(1): 1-11.
[11] Kim Y H, Choi C Y, Lee S J, *et al*. Homeodomain-interacting protein kinases, a novel family of co-repressors for homeodomain transcription factors[J]. J Biol Chem, 1998, 273(40): 25875-25879.
[12] Kim Y H, Choi C Y, Kim Y. Covalent modification of the homeodomain-interacting protein kinase 2 (HIPK2) by the ubiquitin-like protein SUMO-1[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(22), 12350-12355.
[13] Trost M, Kochs G, Haller O. Characterization of a novel serine/threonine kinase associated with nuclear bodies[J]. J Biol Chem, 2000, 275(10): 7373-7377.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2003)14-1265-01

个案与短篇

多发原始神经外胚瘤1例

A case report of primitive neuroectodermal tumor

吴盛荣[1]，黄晓龙[1]，高伯元[2]（[1]解放军第324医院神经外科，重庆 400020；[2]第三军医大学附属西南医院神经外科，重庆 400038）

原始神经外胚瘤（Primitive neuroectodermal tumors，PNETs）又称蓝色瘤（Blue tumors），是一组未分化的小细胞恶性肿瘤，1993年版修订的WHO中枢神经系统肿瘤的组织学分类中将原始神经外胚叶肿瘤单独提出来，列入神经上皮源性胚胎性肿瘤内[1]。我院收治1例罕见老年性多发性的原始神经外胚瘤病人，现报告如下。

患者，男，70岁，因头昏及行走不稳2个月，于1999年5月23日收住院，既往无头痛和家族性肿瘤病史，查体：酒醉步态，易右偏，双眼底正常，眼震（－），左下肢肌力Ⅳ级，肌张力低，右侧指鼻试验（＋），跟膝胫试验不准，昂伯征（＋），其他神经系统查体正常。增强头颅CT扫描：右顶叶及右小脑半球类圆形低密度影伴周围脑水肿，考虑脑转移性肿瘤；头颅MRI扫描：右顶叶及右小脑半球各见长T1长T2不均匀信号灶，有较厚的等T1，稍短T2壁，周围见不规则水肿带，增强扫描均有强化，考虑为：①脑转移瘤；②脑脓肿？胸片（－），术前诊断：颅内多发转移癌，脑脓肿待除外。于1999年6月17日行右顶叶立体定向病灶活检术，病检报告为右顶叶原始神经外胚瘤，于1999年6月28日行右小脑半球肿瘤切除术，术后病理诊断为：右小脑半球原始神经外胚瘤。术后予以口服化疗药甲环亚硝脲（MeCCNU）200 mg口服抗肿瘤，每8周1次，共4次，辅以增强营养，升白细胞及对症支持等综合治疗，随访1年8个月，病人行走正常，生活质量良好。

讨论

原始神经外胚瘤的诊断主要靠病理，临床表现与其侵犯部

（下转1268页）

作者简介：吴盛荣（1963－），男，重庆市江津市人，主治医师，主要从事神经外科颅脑外伤方面的研究。电话：（023）68762065

收稿日期：2002-06-11；修回日期：2003-01-22

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨论

20世纪80年代即发现传统中药苦参碱对大小鼠肿瘤细胞生长具有明显抑制作用[4]。最近，几家实验室均报道苦参碱能抑制人白血病细胞K562的增殖，同时可诱导其分化，促进其凋亡[2,3]。目前，关于中药抑制肿瘤细胞增殖、影响肿瘤细胞周期进展机制的研究很少，作者曾用细胞凋亡基因芯片方法研究苦参碱诱导前后的K562细胞，发现BCL-2、Caspas10等多个促凋亡基因表达上调[5]，而用细胞周期cDNA点阵来研究苦参碱的抗癌机制，国内外尚属首次。

本研究结果显示，苦参碱可以下调促进细胞增殖、阻碍细胞分化及凋亡的相关基因表达，如CCNB1、cyclin D1、TFDP1、PCNA等。CCNB1及cyclin D1均属于细胞周期素(Cyclins)家簇，这些分子可通过与特定的细胞周期素依赖性蛋白激酶(Cyclin-dependent kinases，CDKs)分子结合形成复合物来调控细胞周期[6]。PCNA则可分别与CDK4/cyclin D1复合物及CDK2/cyclin E复合物结合，通过磷酸化调节细胞周期的一套底物，如pRb，P_{107}，P_{130}等，促进细胞增殖。PCNA同时还是DNA聚合酶的附属蛋白，其表达与细胞增殖密切相关，其表达上调是细胞进入S期的主要标志[7]；一个细胞增殖周期能否顺利进行，主要取决于该细胞能否顺利通过若干个关卡(Check-Points)，其中最重要的关卡有两个，即G_1/S转换和G_2/M转换，前者称启动点(Start point)，后者称限制点(Restriction point)。CCNB1是调节细胞顺利通过G_2/M关卡的特异分子[6]，若CCNB1表达下调有可能使K562细胞周期受阻于G_2/M期。PCNA是DNA聚合酶辅因子，其表达与细胞增殖密切相关，是细胞进入S期标志之一。基因芯片检测发现苦参碱可诱导K562细胞PCNA表达显著下调，这一结果用Western blotting方法在蛋白质水平得到了进一步证实，在苦参碱诱导的肝癌细胞系中也得到了同样的结果[8]。提示，苦参碱抑制不同种类细胞增殖可能与诱导PCNA表达下调这一共有途径有关，这一机制在苦参碱抑制K562细胞增殖过程中发挥了较为重要的作用。B细胞淋巴瘤-6(BCL-6)高特异地表达于大B细胞淋巴瘤及滤泡性淋巴瘤的肿瘤细胞中[9,10]，苦参碱可诱导原本不表达BCL-6的K562细胞高表达具有转录抑制活性的BCL-6表达，此时PCNA表达下调[3]，说明PCNA可能是BCL-6的下游分子。CDKN2D属细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制剂(Cyclins dependent kinases inhibitors，CKIs)家族分子，主要功能是抑制CDKs分子活性，促使细胞退出增殖周期。肿瘤细胞从增殖周期中退出后主要走向以下两条途径：一条是向下分化，另一条是凋亡[9]，所以苦参碱的抗白血病作用的主要机制可能与干预白血病细胞周期的cyclins-CDKs-CKIs网络调控系统基因表达有关。

参考文献：

[1] Ku Y R, Chang L Y, Lin J H, *et al*. Determination of matrine and oxymatrine in Sophora subprostata by CE[J]. J Pharm Biomed Anal, 2002, 28(5): 1005-1010.

[2] Zhang L P, Jiang J K, Tam J W. Effects of Matrine on proliferation and differentiation in K-562 cells[J]. Leuk Res, 2001, 25(9): 793-800.

[3] 张永清，黄高升，郭 英，等. 苦参碱诱导K562细胞凋亡相关基因bcl-6表达上调[J]. 第四军医大学学报，2001，22(3)：封2.

[4] Tao S C, Wang J Z. Pharmacological function of matrine[J]. ACTA Pharmacological Sinica, 1992, 27(3): 201-204.

[5] 张永清，黄高升，冯骥良，等. cDNA表达点阵研究苦参碱诱导K562细胞凋亡基因表达改变[J]. 第四军医大学学报，2002，23(9)：封2.

[6] 张晓辉，黄高升，王文亮. 细胞周期网络调节系统Cyclins-CDKs-CKIs与肿瘤发生的关系[J]. 国外医学肿瘤学分册，1997，24(2)：77-80.

[7] Pich A, Ponti R, Valente G. MIB-1, Ki67, and PCNA scores and DNA flow cytometry in intermediate grade malignant lymphomas[J]. J Clin Pathol, 1994, 47(1): 18-22.

[8] 司维柯，张广运，马立强. 苦参碱对HepG2细胞系增殖力的影响[J]. 第三军医大学学报，2000，22(5)：451-458.

[9] 张永清，黄高升，王 哲，等. BCL-6在反应增生淋巴组织及不同类型淋巴瘤中表达[J]. 第四军医大学学报，2002，23(8)：685-688.

[10] Pileri S A, Gaidano G, Zinzani P L, *et al*. Primary mediastinal B-Cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins[J]. Am J Pathol, 2003, 162(1): 243-253.

(编辑 张大春)

(上接1265页)

位有关。大脑的PNETs大多在幕上中线部位，大脑半球深部；小脑的PNETs多见于儿童，青年人也可见，老年人罕见。本病病理上见密集小细胞，胞质少，胞核深染，核分裂像多，可有或无菊形团结构[2]。徐庆中[2]认为，中枢神经系统神经上皮性胚胎性肿瘤中一组肿瘤是原始神经外胚叶肿瘤，其中发生于儿童小脑半球的髓母细胞瘤，其实质上是一种发生于小脑的原始神经外胚叶肿瘤。PNETs临床上呈高度恶性，平均存活期1.5年[3]。本例原始神经外胚瘤发生于70岁老年病人，幕上幕下多发病灶，影像学提示生长在大脑和小脑半球表浅部位，经手术及病理证实，文献检索未见报道。

关键词：神经外胚瘤；手术治疗
中图法分类号：R730.264 文献标识码：B

参考文献：

[1] Kleihues P, Burger P C, Scheithauer B W. Histological typing of tumors of the central nervous system[M]. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag, 1993. 27-30.

[2] 徐庆中. 原始神经外胚叶肿瘤[J]. 中华病理学杂志，1999. 28(3). 227-228.

[3] 史玉泉，陈意生. 现代外科病理学[M]. 北京：人民军医出版社，1998. 838.

(编辑 张 宁)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net