DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.09.002

种,严重创伤时它也会作出过度反应,因而,这时产生的过量HSP90与正常生理和一般性应激反应情况下的HSP90可能存在着功能性的差异,有可能反而会给机体带来损害。

有研究显示,激素抵抗型哮喘患者的外周血单核细胞有HSP70、HSP90表达,随着炎症程度的加重和持续时间的延长,它们的表达越强,而且HSP90基因表达水平越高,地塞米松越难以抑制淋巴细胞的增殖,从而表明HSPs的高表达对机体反而不利[6]。Bucci等[7]发现,HSP90的特异性阻断剂geldanamycin具有一定的抗炎能力,其抗炎作用可以被GR的拮抗剂RU486阻断,提示HSP90能够通过影响GR而诱导炎症发生。所以,严重烫伤后HSP90在细胞浆中的过高表达可能也会影响GR的活性与功能。

实验中通过免疫组织化学染色分析显示,HSP90α在48 h左右还出现胞核内异位高表达。由于HSP90与GR结合而使后者处于失活状态,因此一般情况下HSP90都存在于胞浆中,如果在胞核内有HSP90的大量出现,必然会影响GR的转录激活作用,同时也会使GR潴留在细胞核内,阻碍其循环再利用[8,9]。所以,虽然我们对本实验所发现的HSP90α在严重烫伤后的高表达不能完全断定其利弊,但从对GR的影响来看HSP90α在细胞核内异位高表达会影响GR抗炎功能的发挥。

综合以上分析,可以推测HSP90的过高表达和在胞核内的异位表达可能参与了严重创伤后GR表达和功能改变过程。有关这方面的研究还需要进一步的分析与探讨。

参考文献:

[1] Pratt W B, Dalman F C, Meshinchi S, *et al*. The relationship between glucocorticoid receptor binding to Hsp90 and receptor function[J]. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi, 1990, 66(12): 1185-1197.
[2] Hansen L K, Houchins J P, O'Leary J J. Differential regulation of HSC70, HSP70, HSP90 alpha, and HSP90 beta mRNA expression by mitogen activation and heat shock in human lymphocytes[J]. Exp Cell Res, 1991, 192(2): 587-596.
[3] Fukuda A, Osawa T, Oda H, *et al*. Oxidative stress response in iron-induced acute nephrotoxicity: enhanced expression of heat shock protein 90[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 219(1): 76-81.
[4] Mestril R, Chi S H, Sayen M R, *et al*. Expression of inducible stress protein 70 in rat heart myogenic cells confers protection against simulated ischemia-induced injury[J]. J Clin Invest, 1994, 93(2): 759-767.
[5] Planas A M, Soriano M A, Estrada A, *et al*. The heat shock stress response after brain lesions: induction of 72 kDa heat shock protein (cell types involved, axonal transport, transcriptional regulation) and protein synthesis inhibition[J]. Prog Neurobiol, 1997, 51(6): 607-636.
[6] 姚 彬, 佟万成, 朱元珏, 等. 热休克蛋白70.90基因在糖皮质激素抵抗型哮喘患者血单个核细胞中的表达[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21(5): 289.
[7] Bucci M, Roviezzo F, Cicala C, *et al*. Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor *in vivo*[J]. Br J Pharmacol, 2000, 131(1): 13-16.
[8] Kojika S, Sugita K, Inukai T, *et al*. Mechanisms of glucocorticoid resistance in human leukemic cells: implication of abnormal 90 and 70 kDa heat shock proteins[J]. Leukemia, 1996, 10(6): 994-999.
[9] Kang K I, Meng X, Devin-Leclerc J, *et al*. The molecular chaperone Hsp90 can negatively regulate the activity of a glucocorticosteroid-dependent promoter[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(4): 1439-1444.

(编辑 陈聪连)

文章编号:1000-5404(2003)09-0749-01

个案与短篇

乳腺癌肉瘤1例

A case report of breast carcinosarcoma

杨新征,郭乔楠,柳凤轩,于冬梅 (第三军医大学附属西南医院病理学研究所,重庆 400038)

患者,女,49岁,2个月前发现左侧乳房有一"鸡蛋"大小包块,无疼痛,皮肤无红肿及破溃,乳头无溢血、溢液。20 d前,偶感疼痛,呈隐痛,劳动后加剧,于2002年4月18日来我院就诊。

入院查体,左乳无红肿,未见皮肤破溃,无橘皮样外观,乳头无溢血、溢液,外上象限扪及大小为4 cm×4 cm×4 cm包块,质韧,边界不清,活动性差,稍压痛,表面不光滑,腋窝未扪及肿大淋巴结。B超示右乳外上象限探及一3.5 cm×4 cm不均质实性包块,考虑为乳腺恶性肿瘤。穿刺病理结果:左侧乳腺浸润性导管癌。遂行乳腺癌改良根治术。病理检查:切除一侧乳房,大小15 cm×4 cm×4 cm,乳腺外上象限见一4.5 cm×3 cm×4 cm大小肿块,边界不清,质地中等,切面灰白灰褐色相间,脂肪组织中找见绿豆大淋巴结9枚,切面灰褐色,质地中等。

光镜检查:部分肿瘤细胞为圆形、卵圆形,深染,可见病理性核分裂像,胞质丰富、红染,部分胞质空化,肿瘤细胞呈巢团状、条索状排列;部分肿瘤细胞呈短梭形,核为不规则形、深染,核分裂像易见,可见少量多核巨细胞及大量肿瘤性骨样基质,并见肿瘤细胞直接成骨现象,两种肿瘤成分无明显移行。9枚淋巴结均未见肿瘤转移。病理诊断:右乳腺癌肉瘤。

(下转752页)

作者简介:杨新征(1978-),男,辽宁省阜新市人,医师。电话:(023)68754434
通信作者:郭乔楠,电话:(023)68754497
收稿日期:2002-05-18;修回日期:2002-09-30

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

由于细菌等原核细胞的 DNA 中含有大量的未甲基化 CpG 基元，而在真核细胞的 CpG 基元出现频度很低而且80%为甲基化状态，因此哺乳动物巨噬细胞可通过识别 CpG 基元来判断是否有细菌入侵[6,7]。

本研究中使用的 CpG ODN 序列在许多微生物的基因组中都存在，而且出现频率较高，是多数学者用来研究 CpG 基元作用的序列[8]。我们的研究结果显示 CpG ODN 与 EC DNA 一样可以导致动物的死亡，而 CpG 序列颠倒的寡核苷酸和 CT DNA 却不能导致动物的死亡。CpG ODN 和 CpG 序列颠倒的 Non-CpG ODN 尽管只是 C 与 G 序列的颠倒，但是其作用却完全不同，说明有无 CpG 基元对细菌诱导 TNF-α 等细胞因子释放具有重要作用，这与文献[9,10]报道的一致。

为进一步说明 CpG ODN 诱导 SIRS 发生的作用机制，我们观察了与 SIRS 发生密切相关的细胞因子变化情况，其中 TNF-α、IL-6 水平的升高常被作为 SIRS 发生中细胞因子级联反应的启动及其严重程度的标志[11]。结果发现细菌 EC DNA、CpG ODN 可诱导 TNF-α、IL-6、IL-1 的升高，但 CT DNA、CpG 序列颠倒的寡核苷酸则无此作用，进一步说明 CpG 序列在细菌 DNA 引起的细胞因子释放中具有重要作用，是引起动物死亡和细胞因子大量释放的物质基础。

LPS 是引起 SIRS 发生的重要物质，在自然界中无处不在，为排除 LPS 在实验中的干扰，本研究中所用物品均经去热原处理，细胞培养用血清为 Hyclone 公司的去热原小牛血清，细胞培养上清经鲎试剂检测，内毒素含量均小于 50 pg/ml，有效保证了实验结果的可靠性。

参考文献：

[1] 潘文东，周 红，郑 江，等. 大肠杆菌 DNA 对小鼠致死作用的初步研究[J]. 第三军医大学学报，2001，23(4)：395－397.

[2] Pan W D，Zhou H，Zheng J，*et al*. Role of *E. coli* DNA in systemic inflammatory response syndrome[J]. J Med Coll PLA，2002，17(3)：210－213.

[3] Neujahr D C，Reich C F，Pisetsky D S. Immunostimulatory properties of genomic DNA from different bacterial species[J]. Immunobiology，1999，200(1)：106－119.

[4] Sparawasser T，Miethke T，Lipford G B，*et al*. Bacterial DNA causes septic shock[J]. Nature，1997，386(6623)：336－337.

[5] Hiroaki H，Osamu Takeuchi，Taro Kawai，*et al*. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA[J]. Nature，2000，408(6813)：740－745.

[6] Sparawasser T，Miethke T，Lipford G B，*et al*. Macrophage sense pathogens *via* DNA motifs：induction of tumor necrosis factor-alpha-mediated shock[J]. Eur J Immunol，1997，27(7)：1671－1679.

[7] Bauer M，Heeg K，Wagner H，*et al*. DNA activates human immune cells through a CpG sequence-dependent manner[J]. Immunology，1999，97(4)：699－705.

[8] Lipford G B，Sparwasser T，Bauer M，*et al*. Immunostimulatory DNA：sequence-dependent production of potentially harmful or useful cytokines[J]. Eur J Immunol，1997，27(12)：3420－3426.

[9] Schwartz D A，Quinn T J，Thorne P S. CpG motifs in bacterial DNA cause inflammation in the lower respiratory track[J]. J Clin Invest，1997，100(1)：68－73.

[10] Elkins K L，Rhinehart Jones T R，Stibitz S，*et al*. Bacterial DNA containing CpG motifs stimulates lymphocyte-dependent protection of mice against lethal infection with intracellular bacteria[J]. J Immunol，1999，162(4)：2291－2298.

[11] 陈基岱，景炳文，李 萍，等. 多系统器官衰竭及败血症患者肿瘤坏死因子和白介素6的水平和意义[J]. 中国危重病急救医学，1993，5(6)：325－327.

（编辑 薛国文）

（上接749页）

讨论

癌肉瘤是一种非常少见的肿瘤[1]。Wargotz 等[2]认为癌肉瘤为化生性癌的一种亚型，但有人主张癌肉瘤这一名称应仅限于用来指癌与肉瘤成分分别起源于上皮与间叶的乳腺肿瘤，也有人认为该肿瘤是叶状囊肉瘤中的癌[3]。它好发于中年以上妇女，表现为乳腺内肿块，大小不等，质地硬，边界清楚，多数可活动，少数肿块与皮肤粘连，腋窝淋巴结常不肿大，发病时间自几周至数十年不等。组织学上，癌的成分常为浸润性导管癌，肉瘤成分常是纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、多形性肉瘤、脂肪肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、两种或两种以上的肉瘤成分混合[4]。

癌肉瘤需与肉瘤化癌、叶状囊肉瘤、产生基质的癌相鉴别。癌肉瘤的癌与肉瘤的成分分别来自上皮与间叶组织，它的肉瘤样区 Cytokeratin 表达阴性，Vinmentin 表达阳性，S-100 表达阳性，网状纤维染色肉瘤细胞见大量网状纤维，癌的成分也很明显，癌与肉瘤的成分无明显移行；肉瘤化癌的肉瘤样区 Cytokeratin 表达阳性，网状纤维染色癌细胞间无网状纤维，癌细胞巢周围有网状纤维包绕，癌与肉瘤样区之间有移行；叶状囊肉瘤是由良性上皮成分和异型间叶成分构成，当其上皮成分发生恶变时，可诊断为癌肉瘤；如果肿瘤从癌的成分直接移行为软骨和(或)骨基质而没有梭形细胞介于中间，应诊断为产生基质的癌[2]。

本例癌的成分为明确的浸润性导管癌，肉瘤成分为骨肉瘤，两者之间无明显移行，癌肉瘤的诊断是明确的。在乳腺癌肉瘤中，肉瘤成分是骨肉瘤的尚少见，而不同的肉瘤成分与预后的关系目前尚无定论。此病一经确诊，应立即手术，手术以乳腺癌改良根治术为主要手术方式，同时应辅助放疗、化疗等综合治疗方法。本病预后较化生性癌的其他亚型稍差，5年生存率为49%，临床病期和初次切除时肿瘤的大小是影响预后的关键。研究表明：当肿块的大小为4 cm 时，复发率显著增高；TNM 分期Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期5年生存率分别为100%、63%、35%[2]。

关键词：乳腺；癌肉瘤
中图法分类号：R737.9 文献标识码：B

参考文献：

[1] Tsekeris P，Dimou S. Endometrial carcinosarcoma and breast carcinoma：a case report[J]. Eur J Gynaecol，2000，21(3)：309－310.

[2] Wargotz E S，Norri H J. Metaplasic carcinomas of the breast Ⅲ：cacinosarcoma[J]. Cancer，1989，64(7)：1490－1499.

[3] 许中良. 乳腺病理学[M]. 上海：上海医科大学出版社，1999. 177－178.

[4] 刘复生. 中国肿瘤病理学分类[M]. 北京：科学技术文献出版社，2001. 407－408.

（编辑 王 红）

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