DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.04.022

成,提高增殖能力,与肿瘤恶性程度有关。同时,ToPo Ⅱ是多种抗癌药物的靶酶,耐药细胞通过不同环节调节其酶的表达量和活性,维持耐药表型[6]。在一些恶性肿瘤,如肺癌、宫颈癌、结肠癌中ToPo Ⅱ高表达,并且在前列腺、结肠组织中可根据其表达程度不同区分非肿瘤性病变、腺瘤及癌[7,8]。本研究发现骨肉瘤Topo Ⅱ阳性率为65.0%(26/40),且各型骨肉瘤中的ToPo Ⅱ表达没有明显差异,而术前化疗组Topo Ⅱ阳性表达率为38.5%(5/13),显著高于术前未化疗组77.8%(21/27)($P<0.05$)。提示Topo Ⅱ表达与化疗药物诱导激活有关,不仅参与原发性耐药,同时也参与继发性耐药。牟江洪等通过实验得到的结果与本实验结果相似。

在多种恶性肿瘤中,耐药基因的高表达与患者的生存率密切相关。Linn等[9]发现MDR1基因表达产物P糖蛋白高表达是乳腺癌预后差的指标之一。王华英等[10]研究表明宫颈癌MDR和GST-π表达组化疗有效率明显低于未表达组。本研究显示骨肉瘤患者存活2年以内组GST-π、Topo Ⅱ阳性表达率分别为92.3%(24/26)、69.2%(18/26),均显著高于存活2年以上组64.3%(9/14)、21.4%(3/14)($P<0.05$, $P<0.01$),另外,骨肉瘤内GST-π、Topo Ⅱ表达的高低与其复发转移和生存时间的长短呈负相关,提示GST-π、Topo Ⅱ是影响骨肉瘤预后的重要因素,可能成为评估骨肉瘤预后有价值的指标。

参考文献:

[1] Gottesman M M, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter[J]. Annu Rev Biochem, 1993, 63: 385-427.
[2] Coles B, Ketterer B. The role of glutathione and glutathione transferases in chemical carcinogenesis[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 1990, 25: 47.
[3] Wunder J S, Bull S B, Aneliunas V, *et al*. MDR1 gene expression and outcome in osteosarcoma: a prospective, multicenter study[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(14): 2685-2694.
[4] Maraldi N M, Zini N, Santi S, *et al*. P-glycoprotein subcellular localization and cell morphotype in MDR1 gene-transfected human osteosarcoma cells[J]. Biol Cell, 1999, 91(1): 17-28.
[5] Toffoli G, Viel A, Tumiotto L, *et al*. Expression of glutathione-S-transferase-π in human tumors[J]. Eur J Cancer, 1992, 28A: 1441.
[6] Scgbeuder E, Hsiang Y H, Liu L F. DNA topoisomerase as anticancer drug targets[J]. Adv Pharmacol, 1990, 21: 149-183.
[7] Iino K, Sasano H, Yabuki N, *et al*. DNA topoisomerase Ⅱ alpha and Ki-67 in human adrenocortical neoplasms: a possible marker of differentiation between adenomas and carcinomas[J]. Mod Pathol, 1997, 10: 9901-9907.
[8] Fogt F, Nikulasson S T, Holden J A, *et al*. Topoisomerase Ⅱ alpha expression in normal, inflammatory, and neoplastic conditions of the gastric and colonic mucosa[J]. Mol Pathol, 1997, 10: 4296-4302.
[9] Linn S C, Honkoop A H, Hoekman K, *et al*. p53 and P-glycoprotein are often co-expression and are associated with poor prognosis in breast cancer[J]. Br J Cancer, 1996, 74(1): 63-68.
[10] 王华英, 施达仁, 陆洪芬. MDR、GST-π与宫颈癌化疗敏感性及预后的关系[J]. 中国癌症杂志, 2001, 11(4): 305-308.
[11] 郭乔楠, 陈意生. 96例人骨肉瘤预后影响因素的研究[J]. 第三军医大学学报, 1999; 21(2): 116-118.

(编辑 张大春)

文章编号:1000-5404(2002)04-0427-01

个案与短篇

宫颈小细胞癌1例

A case report of small cell carcinoma of the cervix

王 军[1],徐惠成[2],常青[2] ([1]解放军78425部队卫生所,重庆 400074;[2]第三军医大学附属西南医院妇产科,重庆 400038)

患者,女,29岁,孕2产1存1,月经史13/9-10/24-28。因无痛性阴道出血1月于2000年8月31日就诊于中山医科大学肿瘤医院,行宫颈活检示宫颈小细胞未分化癌,于2000年9月9日就诊于本科。入院查体心、肺、腹部均无异常。妇科检查:外阴无异常,阴道前后穹隆均可扪及硬结,与宫颈关系密切,阴道上端1cm有硬结,其余部分正常,宫颈重度糜烂,呈菜花状,质硬,触血,宫旁无增厚,双附件未扪及。初步诊断为子宫颈癌累及阴道上1/3,宫旁无浸润,临床分期为Ⅱa期。于2000年9月12日在全麻下行次广泛子宫切除术和盆腔淋巴结清扫术,术中见腹腔内无腹水,子宫大小正常,表面光滑,双侧附件正常,宫旁无增厚,直肠窝未扪及结节。手术后剖开标本见宫颈上唇病变组织硬,3cm×2cm大小,病变深1.5cm,达宫颈边缘。病理检查示宫颈糜烂处见癌细胞,癌细胞体积小,短梭形,胞浆少,大小较一致,排列呈巢团状及乳头状,浸润至肌层。宫体内膜显增生期改变。右髂外淋巴结4枚,一枚有癌细胞浸润,左髂内淋巴结3枚为慢性炎症,左髂外、左右腹股沟、右闭孔组织为纤维脂肪组织。免疫组化染色:细胞角蛋白(CK)低分子量局部细胞阳性,铬粒素(CgA)阳性。病理诊断为宫颈小细胞癌伴右髂外淋巴结转移1/4(病理号20007508)。手术后半月予5FU和顺铂化疗。2000年10月9日开始盆腔放疗。后分别于2001年1月和2000年2月化疗一次,使用药物为顺铂和VP-16,期间未发现明显转移征象。2001年5月患者双下腹出现肿块,并迅速增长,伴腹部胀痛,后相继出现左侧肢体麻木、静脉淤血、活动受限等症状。2001年6月就诊于本院,查腹软,左下腹扪及3cm×2cm大小包块,边界不清,质硬,不活动,无压痛,右下腹扪及7cm×6cm包块,性质同左下腹包块,肝脾均未扪及,左下肢静脉曲张。查CT平扫示右侧髂骨前方见6.8cm×8cm大小软组织块影,密度不均,右侧髂肌受累,邻近骨质未见破坏征象,左侧髂骨前方见结节状软组织块影,左侧腰大肌增粗,与外侧界限不清。胸片正常。考虑为宫颈癌术后复发、转移。因经济原因,患者放弃治疗。

(下转430页)

作者简介:王 军(1974),女,陕西省西安市人,医师,主要从事妇产科学方面的研究。电话:(023)62851450
收稿日期:2001-08-07;修回日期:2001-11-03

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

3 讨论

在分子克隆实验中，常常需要把酶切产生的粘性末端用 SI 外切核酸酶削成平头末端，再与其它的平端进行连接。SI 外切核酸酶从 3′→5′方向水解 DNA 单链。在反应中酶的用量及反应时间较难掌握，很容易产生“星号”活性，导致双链 DNA 的水解。因为这些原因影响了 SI 外切核酸酶的应用。我们在大量的实验中摸索出了可控制其活性的使用方法：首先，被 SI 外切核酸酶处理的 DNA 片段用量尽量大一些；其次，把 SI 外切核酸酶稀释至 1 U/μl（试剂公司售出的 SI 外切核酸酶通常为 100 U/μl），以便于酶量的准确吸取；另外，严格控制消化时间，终止反应时立即加入饱和酚混匀，以便将酶完全、快速灭活，然后再进行后续纯化步骤处理核酸。经此处理的 DNA 片段在克隆实验时效果理想。

据文献报道，IL-16 的全长 mRNA 是一个 2.6 kb 分子，编码 80×10^3 无生物活性的蛋白质前体，之后经加工修饰产生 C 端 130 个氨基酸的分泌型多肽，并进一步自聚成有生物活性的四聚体。关于 IL－16 抑制 HIV 复制的活性是 1995 年 Bauer 等[2] 首次报道的。他们发现 rIL-16C 端 130 个氨基酸能抑制人免疫缺陷病毒（HIV）及其相关病毒－猴免疫缺陷病毒（SIV）的活性。此后 Zhou 等将 IL－16 C 端这 130 个氨基酸的 cDNA 导入 HIV-1 敏感的 CD_4^+ jurkat 细胞后，发现在这种稳定表达和分泌 IL-16 的细胞中，HIV-1 病毒虽可侵染，但几乎不能复制，因而引起了人们对 IL-16 的极大关注。

此外，目前认为 IL-16 还是一个早期的促炎细胞因子，在过敏性哮喘病人及类肉瘤病人的肺泡灌洗液，类天疱疮病人的水疱液中都检测到了高水平的 IL-16[8]。在炎症反应中，IL-16 可作为趋化因子吸引 CD_4^+ T 淋巴细胞、嗜酸性细胞和单核细胞等，诱导它们表达 IL-2R 并释放细胞因子，从而加强炎症过程。IL-16 的促炎作用提示以 IL-16 为靶标筛选其特异性抑制剂有可能用于 IL-16 为主要炎症介质疾病的防治有重要意义。

本研究成功地将 IL-16 cDNA 克隆至原核融合表达载体 Pinpoint™ Xa 上，得到重组质粒 Pinpoint™ X-IL-16，再将重组质粒转化至大肠杆菌 JM 109 中，得到的工程菌经 IPTG 诱导表达，表达的重组蛋白经 Western 免疫印迹检测，确有与 IL-16 抗体结合，分子量约为 33×10^3 的新增蛋白带出现。这为后面的 IL-16 的功能和活性的研究打下了良好的基础。

参考文献：

[1] Cruikshank W W, Center D M, Nisar N, *et al*. Molecular and functional analysis of a lymphocyte chemoattractant factor: Association of biologic function with CD_4 expression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(11): 5 109－5 113.

[2] Baier M, Warner A, Bannert N, *et al*. HIV suppression by interleukin-16 [J]. Nature, 1995, 378(6 557): 563.

[3] Center D M, Kornfeld H, Cruikshank W W. Interleukin-16 and its function as a CD_4 ligand[J]. Immunology Today, 1996, 17(10): 476－481.

[4] Mathy N L. Cutting edge: CD_4 is not required for the function activity of IL-16[J]. J Immunol, 2000, 164(9) 4 429－4 432.

[5] 卢圣栋，马清钧，刘德培，等. 现代分子生物学实验技术[M]. 第 2 版. 北京：中国协和医科大学出版社. 1999, 12: 128－129; 111－112.

[6] Zhang Y, Center D M, Wu D M, *et al*. Processing and activation of pro-interleukin 16 by caspase-3[J]. J Biol Chem, 1998, 273(2): 1 144－1 149.

[7] Krautwald S. IL-16 activates the SAPK signaling pathway in CD_4^+ Macrophage[J]. J Immunol, 1998, 160(12): 5 874－5 879.

[8] Kazatchkine M D. Terminology: Interleukin 16(IL-16)[J]. Clin Immunol Immunopathol, 1996, 80(1): 102－103.

（编辑 汪勤俭）

（上接 427 页）

讨论

宫颈小细胞癌（SCCC）是一种罕见而独特的原发恶性肿瘤，属于神经内分泌系统肿瘤，是最侵袭性的妇科恶性肿瘤，占宫颈恶性肿瘤的 1%6%[1]，国内尚未见相关的病例报道。宫颈小细胞癌主要症状为不规则阴道流血或排液或月经间期出血。目前 SCCC 的临床诊断主要依赖光镜检查，其镜下表现与小细胞肺癌相似，细胞体积小，短梭形或圆形，大小较一致，胞浆少，核浓染，染色质呈细颗粒状，无核仁或核仁不明显，电镜下可见胞浆内电子高密度核心的膜被神经内分泌颗粒。免疫组化可有神经内分泌标记阳性结果，如神经特异性烯醇化酶（NSE）、CgA、突触素（Syn）和 CD57 等，也通常有上皮性标记物阳性，如 CK。近年已有针对膜抗原 CD56 的单克隆抗体 123C3，据报道诊断 SCCC 敏感性达 99%[2]。鉴别诊断主要包括淋巴瘤、类癌和分化良好的神经内分泌肿瘤。细胞神经内分泌癌增殖快，倍增时间短，易早期发生转移，可转移至骨、肺、肝、脑、膀胱、尿道、胰腺等。早期患者盆腹腔淋巴结转移及淋巴血管受侵率明显高于常见类型宫颈癌[3]。本例患者术后诊断为Ⅱb 期，右髂外淋巴结有转移。

由于 SCCC 发病率低，恶性程度高，迄今尚无较统一的治疗方案。传统宫颈癌治疗方法即手术及放疗对 SCCC 的疗效差，目前多主张综合治疗，即手术联合放化疗，化疗多采用 VAC/PE 和 PDD＋5FU 方案。但总体疗效仍不理想，5 年生存率仅为 14%[3]。影响预后的因素主要有淋巴结有无转移和病灶大小，有淋巴结转移和病灶直径＞2 cm 者生存时间显著缩短[4]。本例患者盆腔淋巴结有转移，尽管对其进行了手术联合放化疗治疗，术后 8 月即出现复发。对 SCCC 的治疗尚需进行更多的研究。

关键词：宫颈小细胞癌
中图法分类号：R737.33 文献标识码：B

参考文献：

[1] Sheridan E, Lorigan P C, Goepel J, *et al*. Small cell carcinoma of the cervix[J]. Clin Oncol (R-Coll-Radiol), 1996, 8(2): 102－105.

[2] Kaufmann O, Georgi T, Dietel M. Utility of 123c3 monoclonal antibody against CD56(NCAM) for the diagnosis of small cell carcinomas on paraffin sections[J]. Hum Pathol, 1997, 28(12): 1 373－1 378.

[3] Chang T C, Hsueh S, Lai C H, *et al*. Phase Ⅱ trial of neoadjuvant chemotherapy in early-stage small cell cervical cancer[J]. Antican Drug, 1999, 10(7): 641－646.

[4] Park T K, Kim S N, Kim S W, *et al*. Concurrent chemotherapy and radiotherapy in invasive cervical cancer patients with high risk factors[J]. J Korean Med Sci, 2000, 15(4): 436－441.

（编辑 汪勤俭）

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