有关细胞周期调控因子与大肠癌预后关系的报道甚少。Cyclin D1作为细胞周期正调节因子，可促进肿瘤的发生与发展，本实验结果显示Cyclin D1不仅与大肠癌发生相关，而且对大肠癌预后也有一定的影响，我们通过生存曲线分析，发现Cyclin D1阳性表达，尤其是强阳性表达者，其3年、5年生存率显著低于阴性组。提示Cyclin D1蛋白过度表达患者预后较差。而P16蛋白阳性和阴性表达对大肠癌术后生存时间影响不大，两组3年、5年生存率比较接近（$P>0.05$）。PCNA与恶性肿瘤预后的关系，多数观点认为PCNA表达增强者，其预后一般较差[10]。本研究结果显示PCNA标记指数高的大肠癌，其3年、5年生存率较PCNA指数低者显著降低，证实PCNA过度表达与大肠癌预后较差有关。

参考文献：

[1] Hortwell L H, Kastan M B. Cell cycle control and cancer[J]. Science, 1994, 266(5192): 1 821—1 828.
[2] Wang A, Yoshimi N, Ino N, *et al*. Overexpression of cyclin B1 in human colorectal cancers[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1997, 123(2): 124—127.
[3] Yasui W, Akama Y, Yokozaki H, *et al*. Expression of p21WAF1/CIP1 in colorectal adenomas and adenocarcinomas and its correlation with p53 protein expression[J]. Pathol Int, 1997, 47(7): 470—477.
[4] Maeda K, Chung Y S, Kang S M, *et al*. Overexpression of cyclin D1 and p53 associated with disease recurrence in colorectal adenocarcinoma[J]. Int J Cancer, 1997, 74(3): 310—315.
[5] 郑 杰，周传农，萧 风，等. P16、Rb和细胞周期素D1蛋白在食管癌中的表达及其意义[J]. 中华病理学杂志，1996，25(6)：336—339.
[6] Mate J L, Ariza A. Cyclin D1 overexpression in non-small cell lung carcinoma: correlation with Ki67 labeling index and poor cytoplasmic differentiation[J]. J Pathol, 1996, 180(4): 395—399.
[7] Bartkowa J, Lukas J, Muller H, *et al*. Cyclin D1 protien expression and function in human breast cancer[J]. Int J Cancer, 1994, 57(3): 353—361.
[8] 池田公正，门田卓士，迁江正树，等. 大肠癌における cyclin D, CDK4, inhibitor(p16) の发现[J]. 日本临床，1996，54(4)：353—361.
[9] Arber N, Hibshoosh H, Moss S F, *et al*. Increased expression of cyclin D1 is an early event in multistage colorectal carcinogenesis [J]. Gastrenterology, 1996, 110(3): 669—674.
[10] 吴建农，王懿龄. 大肠癌增殖细胞核抗原的表达与淋巴结转移关系[J]. 临床与实验病理学杂志，1997，13(3)：244—245.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2000)06-0537-01

经验与短篇

鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤颅中窝侵犯1例报告

A case report of inverted papilloma of nasal cavity and sinus with middle cranial extension

杨 桦，孟祥贵，李 红，邓安春 （第三军医大学附属新桥医院耳鼻咽喉科，重庆 400037）

鼻腔内翻性乳头状瘤累及颅内临床少见，现将我院收治的1例累及颅中窝报告如下。患者男性，33岁。因鼻衄，鼻阻5年，左侧头痛40 d，于1995年3月6日入院。患者13年前曾因左侧鼻腔内翻性乳头状瘤行鼻内途径肿瘤摘除术。查体：左眼上睑下垂，视力为右眼5.0，左眼4.8，双眼视野检查无缺损。双鼻腔通气差，左鼻腔充满灰白色，表面呈桑椹状，质硬的新生物。鼻窦CT冠状位扫描显示，左侧鼻腔内见软组织块影，最大层面积2 cm×5 cm，累及左上颌窦、筛窦、蝶窦、蝶鞍，左上颌窦窦壁及左侧蝶鞍骨质破坏，并向颅内侵犯，鞍旁软组织影包绕颈内动脉及挤压海绵窦。患者入院后左侧头痛进一步加剧，球结膜水肿，眼球运动受限，出现海绵窦综合症。入院诊断鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤（侵犯左上颌窦、筛窦、蝶窦及颅中窝）。于1995年3月28日全麻下行鼻左侧切开经路肿瘤摘除手术，术中见肿瘤灰白色，无包膜。基底位于筛窦内侵犯左侧上颌窦致上颌窦内侧破坏，破坏鼻中隔后上份抵右侧鼻腔和前组筛窦一部分，蝶窦前壁及中隔破坏，充满肿瘤组织，蝶窦顶壁骨质破坏约1.2 cm×1.0 cm，破损处仍见肿瘤组织。因肿瘤与海绵窦及颈内动脉密切贴附故蝶鞍及中颅窝肿瘤未能彻底摘除。病

（下转540页）

作者简介：杨 桦（1959—），男，广东省汕头市人，硕士，主治医师，主要从事耳鼻咽喉科方面的研究，发表论文7篇。电话：(023)68755495

收稿日期：2000-03-09；修回日期：2000-05-08

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

2.3 pNHE-1 中目的片段的测序结果

测序结果表明我们所克隆的目的片段与 Sardet 等人于1989年报道的几乎完全一致，只是在－360 和－364 分别有 C 和 G 插入。

3 讨论

实验结果表明，我们已经成功地克隆了目的片段，并将该片段反向插入到逆转录病毒载体 pLXSN 上，成功构建了 NHE-1 的反义表达载体 pNHE-1。测序结果显示所克隆的目的片段与他人报道的 NHE-1 相应序列有细微差异，这种差异可能与肿瘤组织细胞 NHE-1 基因突变有关；亦不排除为 PCR 扩增时所产生的错配所致，但我们扩增的序列不足 500 bp，2 个碱基的差异以前者的可能性更大。因此直接从肿瘤细胞克隆 NHE-1 基因片段并构建其反义表达载体，对肿瘤细胞基因表达的抑制可能具有一定的选择性。

以往采用 PCR 克隆基因及构建其反义表达载体均从 mRNA 入手，而 RNA 提取条件严格，还需逆转录步骤，耗时耗力。由于在反义技术中，一般针对基因 cDNA 的任何序列均可产生抑制效应，因此，在本实验中我们设计引物直接从基因组 DNA 扩增对应于 NHE-1 cDNA 的序列，而该序列含 5′ 端非翻译区和翻译起始密码子，并从基因组直接转录而来，不经剪接加工。这样既可获得反义抑制的最有效靶序列，又省时省力。我们在引物设计时还加入了酶切位点，使 NHE-1 基因片段按反向插入要求连接到 pLXSN 上，从而也使重组载体构建工作高效简便。目前，以缺陷病毒为载体在有机整体中表达外源基因，仍然是肿瘤基因治疗的活跃领域。近年我们的研究发现，人肺癌组织细胞的 NHE-1 基因 mRNA 表达较正常肺组织增高约 12 倍[5]；在细胞培养的实验中亦证明，针对 NHE-1 的反义寡聚脱氧核苷酸对人肺癌细胞具有抑制 NHE-1 活性，酸化肿瘤细胞的作用，并能诱导肺癌细胞的凋亡[6]。因此，NHE-1 基因反义表达载体的构建，为将来实施 NHE-1 基因抑制的肿瘤治疗研究奠定了基础。我们相信这一工作将具有重要价值。

参考文献：

[1] Garcia-Canero R, Trilla C, Perez de Diego J, *et al*. Na^+/H^+ exchange inhibition induces intracellular acidosis and differentially impairs cell growth and viability of human and rat hepatocarcinoma cells[J]. Toxicol Lett, 1999, 106(2－3): 215－228.

[2] Strazzabosw M, Poci C, Zsembery A, *et al*. Intracellular pH regulation in Hep G2 cells: effects of epidermal growth factor, transforming growth factor-α and insulinlike growth factor-Ⅱ in Na^+/H^+ exchange activity[J]. Hepatology, 1995, 22(2): 588－597.

[3] 黄桂君，钱桂生. pH 对细胞凋亡的调控及 pH 调节的肿瘤治疗研究[J]. 科学，1997，228(8)：51－52.

[4] Sardet C, Franchi A, Pouyssegur J. Molecular cloning, primary structure, and expression of the human growth factor-activatable Na^+/H^+ antiport[J]. Cell, 1989, 56: 271－280.

[5] 黄桂君，厉为良，钱桂生，等. 人肺癌组织细胞 NHE-1mRNA 表达及其意义的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志，1998，21(10)：636.

[6] Wu Guoming, Huang Guijun, Qian Guisheng, *et al*. Acidification and apoptosis of human lung cancer cells induced with antisense nucleotides against NHE-1[J]. J Med Coll PLA, 1998, 13(4): 291－293.

（编辑 王 红）

（上接 537 页）

理诊断为内翻性乳头状瘤，无恶变。术后患者左侧头痛无缓解，并发生左眼视力逐渐下降。术后 20 d 左眼视力无光感，并有Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ脑神经症状，出现左侧眶尖综合症。随即采取放射治疗。放射剂量为连续放射，每次 1.7 Gy，每周 5 次，总剂量为 70 Gy。放疗 10 次后，患者头痛逐渐缓解。右眼视力开始恢复，放疗 18 次后，头痛基本消失，左眼视力已恢复到 4.4(0.25)。左眼上睑下垂减轻。放疗结束时，病情稳定准予出院。随访 4 年，情况良好。

讨论

鼻腔和鼻窦的内翻性乳头状瘤侵入颅内罕见，Van[1] 1988 年和卜国铉[2] 1987 年各报道 1 例肿瘤侵入前颅窝，但肿瘤侵入中颅窝未见报道，我科 1995 年 3 月收治 1 例。此病的病理特征为鼻粘膜基底细胞增生并向粘膜下层浸润，呈内翻性生长，容易破坏鼻及鼻腔骨质向周围蔓延，多起于单侧，少数在晚期可波及对侧，手术后易复发，本例为复发。累及颅中窝并与海绵窦，颈内动脉关系密切，术中颅内部分难予彻底切除，国外有报道放射治疗鼻腔内翻性乳头状瘤有一定疗效[3]，本例术后采用放疗，效果满意，故作者认为该病侵犯颅内，手术切除困难时，放疗不失为一治疗手段。

关键词：鼻腔；内翻性乳头状瘤；颅内侵犯
中图法分类号：R739.62 文献标识码：B

参考文献：

[1] Van Olphen A F, Lubsen H, Van' T Verlaat. An inverted papilloma with intracranial extension[J]. J Laryngology Otol, 1988, 102(6): 534－537.

[2] 卜国铉，樊 忠 主编. 耳鼻咽喉神经外科学[M]. 长春：吉林科学技术出版社，1992. 132－133.

[3] Menderhall W N, Million R P, Cassisi N J, *et al*. Biologicall aggressive papilloma of the nasal cavity: The role of radiation therapy[J]. Laryngoscope, 1985, 95(4): 344－346.

（编辑 冷怀明）

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