

表3 治疗前后两组各部位骨丢失率 (%) ($\bar{X} \pm S$)

组别	时间	例数	腰椎	股骨颈
A 组	治疗 24 周	11	- 4.15 ± 1.41	- 2.93 ± 1.37
	停药 6 个月	11	- 3.02 ± 1.15	- 2.13 ± 1.04
	停药 12 个月	11	- 1.45 ± 0.98	- 0.87 ± 0.49
B 组	治疗 24 周	13	- 2.39 ± 1.18*	- 1.75 ± 1.08*
	停药 6 个月	13	- 1.75 ± 0.72	- 1.12 ± 0.88
	停药 12 个月	13	- 0.44 ± 0.31	- 0.28 ± 0.36

注: 表中负值表示骨密度下降, 两组比较 $P < 0.05$

3 讨论

大量研究表明持续应用 GnRH-a 可有效地治疗内异症, 但其造成药物性卵巢切除状态可导致骨密度丢失, 而关于停止药物治疗后骨密度恢复的情况则报道不一^[1,2]。这是因为在种族、药物的种类和剂量、治疗时间、测定手段和部位等方面的不同, 使各实验之间缺乏可比性, 所以目前还没有在骨丢失的确切程度、受累骨骼的部位、骨丢失的可逆性方面达成一致^[3]。使用双能量 X 线吸收仪测定的数据可准确地反映 GnRH-a 治疗期间骨丢失的程度及治疗后骨重吸收^[4]。用 GnRH-a 联合低剂量雌激素的激素反加疗法可预防低雌激素副作用, 且不影响治疗效果, 这亦为多家研究证实^[5,6]。关于反加疗法的具体用药及方法有多种, 且对骨密度的影响也报道不一, 特别是对停药后的骨密度能否完全恢复报道甚少, 普遍认为雌、孕激素联合应用是最有效的反加替代治疗。本研究采用 GnRH-a 联合结合型雌激素 0.3mg+ 安宫黄体酮 5mg, 1 次/日反加疗法治疗内异症, 已证实与单独使用 GnRH-a 一样可有效地治疗内异症, 而且能最大限度的降低低雌激素副作用^[7]。用药后两组血 FSH、LH、E2 及 P 水平均显著降低, 降至绝经期水平, 其中血 E2 水平, GnRH-a 组比联合反加疗法组下降更明显, 说明雌二醇水平降至 110~165pmol/L 阈值范围内疗效相同。以往研究表明 GnRH-a 最先引起腰椎及股骨近端的骨质丢失, Ward's 三角及粗隆间变化不明显^[7]。因此, 本研究用双能量 X 线吸收仪测定用药前、用药 24 周及停药后 6 个月、12 个月腰椎 (L₂₋₄) 前后径、左髌部 (股骨

颈) 骨密度, 发现用 GnRH-a 治疗 24 周腰椎和股骨颈骨密度下降 4.15% 和 2.93%, 停药 12 个月缓慢恢复, 与治疗前比较分别下降 1.45% 和 0.87%; 而应用联合激素反加疗法者用药 24 周腰椎和股骨颈骨密度下降仅为 2.39% 和 1.75%, 停药后 6 个月、12 个月, 腰椎、股骨颈骨密度逐渐上升, 停药 6 个月骨密度值与 GnRH-a 组停药 12 个月值相似, 且治疗 12 个月骨密度值基本恢复到治疗前水平。总之, 用 GnRH-a 联合激素反加疗法可有效地治疗内异症, 而且能最大限度的降低低雌激素副作用, 特别是使骨密度下降更缓慢, 停药 1 年即可恢复至治疗水平, 为内异症的反复治疗提供了可靠的依据和保证。

参 考 文 献

- 1 Stevenson JC, Lees B, Gardner R, et al. A comparison of skeletal effects of goserelin and danazol in premenopausal women with endometriosis. *Horm Res*, 1989, 32 (1 Suppl): 161~165.
- 2 Dodin S, Lemay A, Maheux R, et al. Bone mass in endometriosis patients treated with GnRH agonist implant or danazol. *Obstet Gynecol*, 1991, 77 (Pt 3): 410~415.
- 3 高劲松, 王友芳. GnRH 激动剂在子宫肌瘤中的应用. *国外医学妇产科分册*, 1999, 26 (1): 32~36.
- 4 Reichel RP, Schweppe KW. Goserelin (Zoladex) depot in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*, 1992, 57 (6): 1197~1202.
- 5 Franke HR, Weijer PH, Pennings TM, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril*, 2000, 74 (30): 534~539.
- 6 Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, et al. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*, 1998, 69(6): 1056~1062.
- 7 何春妮, 宋岩峰, 黄惠娟, 等. 长效促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症的疗效观察. *世界医学杂志*, 2001, 5 (5): 47~48.

EB 病毒潜伏膜蛋白 LMP1 与 P53 在鼻咽癌中表达的意义

庄严¹ 赵知仁¹ 林庆瑞¹ 杨善民² 陈佩琼¹ 杨萌霓¹

【摘要】目的 探讨 EB 病毒潜伏感染和抑癌基因 P53 异常表达与鼻咽癌的关系。**方法** 用免疫组化 S-P 方法对 59 例鼻咽癌 (NPC) 和 12 例鼻咽部正常或慢性炎症组织进行单克隆抗体 LMP1、P53 标记, 并结合组织学类型、分化程度、发病年龄进行分组研究。**结果** 正常和慢性炎症的鼻咽粘膜均呈阴性表达。NPC 中, LMP1 阳性率 69.49% (41/59), P53 阳性率 44.06% (26/59), 双阳性率 30.51% (18/59)。LMP1 在非角化性癌、低分化癌及青年组 NPC 中高表达; 在鳞癌、高分化癌及老年组中低表达。P53 在低分化癌中高表达; 但与 NPC 组织学类型、发病年龄不存在明显相关性。**结论** 在 NPC 发生、发展过程中 EBV 潜伏感染起主导作用, P53 基因异常表达可能起协同作用。EB 病毒潜伏感染是 NPC 发病年龄年轻化的主要原因之一。

¹ 厦门市第一医院 361003

² 厦门大学抗癌研究中心 361005

【关键词】 鼻咽癌; EB病毒; LMP1; P53蛋白; 免疫组化

【中图分类号】 R739.63 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2003)01-0008-03

Expressions of Epstein-Barr Virus Latent Membrane Lmp1 and P53 Protein in Nasonpharyngeal Carcinoma and their Clinical Significance

Zhuang Yanzhen*, Zhao Zhiren, Yang Shenmin, et al. * Xiamen No. 1 Hospital, Xiamen 361003, China

【Abstract】 Objective To study the correlation of Epstein Barr Virus Latent infection and suppressor gene P53 mutation with the human nasonpharyngeal Carcinoma (NPC). **Methods** The nasonpharyngeal bioptic tissue of 59 cases of NPC and 12 cases of normal and chronic inflammation were examined to observe the Lmp-1 and P53 protein expression by using immunohistochemistry technique (S-P methods). **Results** In 59 cases of NPC, Lmp-1 positive rate is 69.49%, P53 44.06% and both P53 and Lmp-1 30.51%. Statistically positive expression of Lmp1 was correlated with histologica type and differentiation degree of NPC, and age of illness. Statistically positive expression of P53 was correlated with low differentiation tumor. There are no significant differences in positive expression of P53 among various ages and histological type. **Conclusions** In the course of tumorigenesis of NPC, Epstein-Barr Virus latent infection plays the major role and P53 mutation plays the coordination role. Epstein-Barr Virus latent infection is the main course that young people get ill.

【Key words】 Nasopharyngeal Carcinoma; Epstein-Barr Virus; Lmp1; P53 protein; Immunohistochemistry

鼻咽癌是我国南方常见的恶性肿瘤,本地区亦属高发,随着对NPC研究的逐渐深入,人们已经确信EBV感染与NPC的关系密切。近年来的研究已深入到基因领域,我们采用免疫组化技术检测NPC病人活检组织中EB病毒潜伏感染膜蛋白LMP1和P53蛋白表达情况,并结合组织学类型、分化程度、发病年龄等临床资料进行研究,以探讨EBV潜伏感染与P53过度表达在NPC发生、发展过程中的作用、相互关系及其意义。

1 材料和方法

1.1 材料来源: 59例NPC、12例正常和慢性炎症对照组标本均取自厦门市第一医院病理科1999年1月~2000年1月收验的石蜡包埋组织。患者年龄25~76岁,中位年龄44.2岁。男=42,女=17。

1.2 诊断标准和分组: 石蜡包埋组织常规切片、HE染色,按宗永生等著组织学类型标准^[1]和黄腾波等制定的癌前病变形态标准^[2]重新阅片诊断。分三组进行: (1) 组织学类型: 角化性癌(鳞癌),非角化性癌和腺癌。(2) 分化程度: 分化好(高分化角化性癌,分化型非角化性癌和高分化腺癌)和分化差(中-低分化鳞癌,未分化型和混合型非角化性癌,低分化腺癌)。(3) 患者发病年龄分为三个年龄段: 老年组(60岁以

上)11例,中年组(46~59岁)14例,青年组(45岁以下)34例。

1.3 免疫组化: 石蜡包埋组织每例每组切片两张,厚4 μ m(分别用于酶标和阴性对照),常规脱蜡、水化及微波处理。试剂购自福州迈新生物技术有限公司。一抗工作浓度: LMP1CS-1-4 1:50, P53 DO-7 1:50。采用S-P法,按迈新公司试剂说明书步骤依次进行。

1.4 判断标准: LMP1阳性癌细胞胞浆,胞膜呈黄棕色颗粒状,阳性细胞数>5%; P53阳性癌细胞胞核呈黄棕色颗粒状,阳性细胞>5%。

1.5 统计学处理: 卡方检验。

2 结果

2.1 LMP1和P53在NPC和对照组粘膜中的表达: 59例NPC中,41例LMP1阳性,阳性率为69.49%,26例P53阳性,阳性率为44.06%。腺癌1例两项均呈阴性。LMP1阳性颗粒位于癌细胞胞浆和胞膜,呈黄棕色。P53阳性颗粒位于癌细胞胞核,呈黄棕色。2例正常、慢性炎症粘膜上皮及6例单纯增生/化生的粘膜上皮LMP1和P53均为阴性,4例异型增生/化生的粘膜上皮呈弱阳性,且多分布于基底层上皮细胞,见表1。

表1 LMP1、P53在NPC和对照组鼻咽粘膜的表达

组别	n	LMP1			P53		
		+	+/-	-	+	+/-	-
正常粘膜上皮	2	0/2		2/2	0/2		2/2
单纯性增生	6	0/6		6/6	0/6		6/6
异型性增生	4		3/4			4/4	
鼻咽癌	59	41 (69.49)		18 (30.51)	26 (44.06)		33 (55.93)

2.2 LMP1、P53表达与NPC组织学类型、分化程度、发病年龄的关系: 59例NPC中,鳞癌14例,其中高分化4例,中-低分化10例;非角化性癌44例,包括分化型5例,未分化型28例和混合型非角化性癌11例,腺癌1例(高分化粘液表

皮样癌)。(1) LMP1的表达在非角化性癌组为84.09%(37/44),高于角化性癌组的28.57%(4/14)($P < 0.001$);在低分化癌组的表达为79.59%(39/49),高于高分化癌组的20%(2/10)($P < 0.001$);在中、青年组的表达为78.57%(11/14)

14)、76.47% (26/34), 高于老年组的 36.36% (4/11) ($P < 0.05$)。 (2) P53 在低分化癌组表达为 51.02% (25/49), 高于

高分化癌 10% (1/10) ($P < 0.05$); 但 P53 在不同组织学类型、不同年龄组病例中的表达无明显差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 LMP1、P53 表达与 NPC 组织学类型、分化程度、发病年龄的关系

组别	LMP1		P 值	P53		P 值
	+	-		+	-	
组织学类型	角化性癌	4 (28.57)	10 (71.43)	8 (57.14)	6 (42.84)	> 0.05
	非角化癌	37 (84.09)	7 (15.91)	18 (40.91)	26 (59.09)	
	腺 癌	0	1	0	1	
分化程度	分化好	2 (20.00)	8 (80.00)	1 (10.00)	9 (90.00)	< 0.001
	分化差	39 (79.59)	10 (20.41)	25 (51.02)	24 (48.98)	
发病年龄	老年组	4 (36.36)	7 (63.64)	6 (54.55)	5 (45.45)	> 0.05
	中年组	11 (78.57)	3 (21.43)	8 (57.14)	6 (42.86)	
	青年组	26 (76.47)	8 (23.53)	12 (35.29)	22 (64.71)	

2.3 LMP 与 P53 蛋白在 NPC 中表达的关系: 59 例 NPC 中, LMP1 阳性表达为 69.49% (41/59), P53 阳性表达仅为 44.06% (26/59), LMP1 与 P53 之间存在交叉阳性, 双阳性表达率 30.51% (18/59), 其中 P53+/LMP1- (8/18), P53+/LMP1+ (18/41), P53-/LMP1+ (23/41), P53-/LMP1- (10/18), 两因素之间统计学处理无明显相关性 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 LMP1 表达与 P53 表达的关系

组别	LMP1		合计	
	+	-		
P53	+	18 (69.23)	8 (30.77)	26 (44.07)
	-	23 (69.70)	10 (30.30)	33 (55.93)
合计	41 (69.49)	18 (30.51)	59 ($P > 0.05$)	

3 讨论

LMP1 是 EB 病毒潜伏感染时表达的一种重要转化膜蛋白, 是目前惟一被证实具有癌基因编码蛋白特征的 EB 病毒基因产物, 类似于活化的受体, 其 N-末端与胞浆内肿瘤坏死因子受体结合的因子 (TRAF) 结合, 持续传递刺激生长信号, 通过 TRAF3 激活核转录因子 NF- κ B 和诱导上皮生长因子受体 (EGFR) 的表达^[3]。体外实验亦表明 LMP1 能诱导转基因小鼠皮肤表皮增生, 并可抑制表皮细胞的终末分化^[4,5]。抑癌基因 P53 可抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡和分化, 有转录活化因子和负生长调节因子作用, 从而维持细胞基因组的稳定性, 而突变型的 P53 具促癌作用, 其蛋白降解缓慢, 代谢半衰期长, 可造成肿瘤中大量突变蛋白的积聚。在以往的研究中, EB 病毒在 NPC 中的致瘤作用已得到了较广泛研究, 但对 NPC 中是否存在 P53 突变及其与 EB 病毒潜伏感染的关系存在较多的争议^[6~8]。

本组实验如表 1 所示, 59 例 NPC 中, 角化性癌 (鳞癌) 14 例, 非角化性癌 44 例, 腺癌 1 例, 其中非角化性癌占总病例数的 74.58%, 与文献中 NPC 非角化性癌居多的报道一致。LMP1 表达在非角化性癌组为 84.09% (37/44 例), 明显高于角化性癌组的 28.57% (4/14 例), 两组之间有非常显著

性差异 ($P < 0.001$); 在低分化癌组为 79.59% (39/49 例), 明显高于高分化癌组的 20% (2/10 例), 两组之间也有非常显著差异 ($P < 0.001$)。59 例 NPC 标本中, P53 蛋白阳性率为 44.47% (26/59 例), P53 在低分化癌组表达为 51.02% (25/49), 明显高于非角化性癌 10% (1/10) ($P < 0.05$); 在不同组织学类型、不同年龄的病例中表达无明显差异。提示: EB 病毒潜伏感染与鼻咽癌中占比例最大的非角化性癌关系密切; LMP1 和 P53 的过度表达均与 NPC 分化程度呈负相关, 即两者均具促癌及抑制癌细胞终末分化作用。

LMP1 与 P53 异常表达在 NPC 发生发展中的关系本组实验如表 2 所示, 59 例 NPC 中 LMP1 阳性表达为 69.49% (41/59), P53 阳性表达仅为 44.06% (26/59), LMP1 与 P53 之间存在交叉阳性, 双阳性表达率 30.51% (18/59), 但两因素之间统计学处理无明显相关性 ($P > 0.05$)。结合上述 LMP1、P53 在不同组织学类型和不同分化程度 NPC 中表达的特点, 我们认为在 NPC 多因素多阶段的发生发展中, EBV 潜伏感染起主导作用。病毒基因可能直接使 P53 基因突变, 或通过 LMP1 影响细胞信号传导, 诱导表皮细胞生长和抑制细胞终末分化; 或通过 LMP1 与 P53 的结合, 增加 P53 蛋白的稳定性, 致 P53 蛋白异常积聚在肿瘤早期起协同致瘤作用。

本组实验还注意到: (1) 59 例 NPC 病例中, 中年组 14 例、青年组 34 例, LMP1 阳性率分别为 78.57% (11/14 例)、76.47% (26/34 例), 老年组 11 例, LMP1 阳性率 36.36% (4/11 例)。中、青年组 LMP1 表达明显高于老年组, 两组之间有显著差异 ($P < 0.05$), 提示 EBV 感染是青年 NPC 发病的主要病因之一, 也是本地区 NPC 发病年龄年轻化的原因。(2) LMP1、P53 在癌旁和异型增生上皮上均可见不同程度弱阳性表达, 并以基底细胞为多见, 而正常和化生粘膜上皮均未见阳性表达。这一现象可用于发现早期病变。

参 考 文 献

- 宗永生, 吴秋良, 梁小曼, 等. 鼻咽原发癌的组织学类型 30 年经验总结. 临床与实验病理学杂志, 2000, 16 (3): 238~243.
- 黄腾波, 汪慧民, 李景廉, 等. 鼻咽癌高危人群、癌前病变的确立. 癌症, 1997, 16 (2): 81~83.
- Miller WE, Chesire JL, Baldwin AS Jr. The NPC derived C15

LMP1 protein confers enhanced activation of NF- κ B and induction of the EGFR in epithelial cells. *Oncogene*, 1998, 16 (14): 1869~1877.

4 Millere WE, Earp HS, Raab TN. The Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces expression of the epidermal growth factor receptor. *J Virol*, 1995, 69 (7): 4390.

5 Fahracus S, Rymo L, Rhem JS, et al. Morphological transformation of human keratinocytes expressing the LMP gene of Epstein-Barr virus. *Nature*, 1990, 345: 447.

6 Spruch CH, Tsai YC, Huang DP, et al. Absence of P53 gene mutations in primary nasopharyngeal carcinomas. *Cancer Res*, 1992, 52: 4787~4790.

7 Sheu LF, Chen A, Tseng HH, et al. Expression of P53 protein in nasopharyngeal carcinomas. *J pathol*, 1994, 172: 294~296.

8 Furukawa M, Nagayama I, Muroto S, et al. Interaction between Epstein-Barr virus (EBV) gene expression and antibodies to EBV in nasopharyngeal carcinomas. *Rinsho Byori*, 1996, (9): 832~837.

前列地尔脂微球载体制剂 (PGE₁) 治疗肺心病心力衰竭及对肺动脉压力的影响

福建医科大学附属协和医院心内科 (350001) 胡榕 郑行春 王一波 陈协兴

【摘要】目的 观察前列地尔脂微球载体制剂(PGE₁)对肺心病心力衰竭患者的临床疗效及对肺动脉压力的影响。**方法** 将40例肺心病患者随机分为两组,治疗组25例,在心衰的常规治疗基础上加用PGE₁20 μ g/天,共14天;对照组15例,为心衰常规治疗。观察治疗前后各组及组间心功能分级、心率、超声心动图及肺动脉压力的变化。**结果** 各组治疗后较治疗前相比心功能均有不同程度的改善,但治疗组更为明显,差异有显著性。同时治疗组肺动脉压力显著降低。**结论** 前列地尔脂微球载体制剂对肺心病心力衰竭患者有明显疗效,同时能显著降低肺动脉压力,使用方便安全。

【关键词】 前列地尔脂微球载体制剂; 肺心病; 心力衰竭; 肺动脉压力

【中图分类号】 R972; R541.5 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2003)01-0010-02

Efficacy of Lipo-prostaglandin E₁ on Cor Pulmonale with Heart Failure and Pulmonary Pressure

Hu Rong, Zheng Xingchun, Wang Yibo, et al. Department of Cardiology, The Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective To evaluate clinical therapeutic effects of lipo-prostaglandin E₁ (PGE₁) on Cor Pulmonale with heart failure and Pulmonary Hypertension. **Methods** 40 patients with Cor Pulmonale were randomly divided into a treatment group (n= 25, Lipo PGE₁20 μ g/day, 14days, iv drip add conventional therapy) and a control group (n= 15, conventional therapy). The changes of clinical manifestation (NYHA functional class), heart rate, echocardiography and pulmonary pressure were measured before and after treatment. **Results** The improvement of NYHA class and echocardiography were significant in both group, the more significant in the treatment group, The pulmonary pressures were decreased significantly in the treatment group. **Conclusion** The effects of Lipo PGE₁ on heart failure and pulmonary pressure of Cor Pulmonale were remarkable and safety.

【Key words】 Lipo-prostaglandin E₁; Cor Pulmonale; Heart Failure; Pulmonary Pressure

肺心病是临床上常见的疾病,其后期均有心力衰竭(下称心衰)及不同程度的肺动脉高压,严重影响患者生活质量,需积极有效治疗。本研究旨在观察前列地尔脂微球载体制剂注射液(PGE₁)对肺心病心衰患者的临床疗效及对肺动脉压力的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选择:收集本院1999年1月~2001年12月慢性肺心病心衰住院患者40例,其中男性30例,女性10例;年龄60~76岁,平均68.4岁。40例患者均符合1980年第三次全国肺心病专业会议修订的慢性肺心病诊断标准。心功能按照美国NYHA学会制定的心功能分级标准进行分级,40例患

者均为Ⅱ级。入院后详细询问病史并行体格检查和实验室检查,包括胸片、心电图、肝肾功能、超声心动图等,然后将40例病人随机分为治疗组(25例)及对照组(15例)。

1.2 治疗方法:两组均采用肺心病心衰患者的常规治疗,如吸氧、抗感染、ACEI、利尿剂、洋地黄等;治疗组在此基础上加用前列地尔20 μ g+NS 20ml, iv, 每日1次,共14天(北京泰德制药有限公司生产)。

1.3 临床疗效判定标准:显效:心功能改善Ⅱ级,症状体征消失;有效:心功能改善Ⅲ级,症状体征及各项检查有所改善;无效:心功能无明显变化或加重。