

肝细胞癌:细胞凋亡与治疗

· 综述 ·

于继徐 综述 高志芹, 王滨 审核

【中图分类号】R815; R735.7 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2003)08-0614-04

研究已表明肝癌组织不仅表现细胞增殖与分化异常,同时也存在细胞凋亡(apoptosis)异常。细胞凋亡又称程序化细胞死亡(programmed cell death, PCD),是多细胞有机体为调控机体发育,维护内环境稳定,由基因控制的细胞主动死亡过程,与细胞病理性死亡(necrosis)有本质区别。本文就细胞凋亡对于肝癌的发生、发展及治疗有关的问题作一综述。

细胞凋亡与肝癌

Kerr等^[1]1972年首次提出了细胞凋亡的概念,细胞凋亡是通过细胞内固有的生理、生化反应或某种酶的活化而引起正常死亡,因而是具有生理性和选择性的。凋亡的细胞散在于正常细胞中,无炎症反应,不遗留瘢痕,细胞碎片很快被巨噬细胞或邻近细胞清除,不影响其它细胞的正常功能^[2]。1984年Columbano的研究小组发现肝脏肿瘤组织中存在细胞凋亡的现象^[3]。自此人们开始研究细胞凋亡在肿瘤发生中的作用,并试图用细胞凋亡理论来阐明肿瘤发生的机制。

现在许多研究表明许多人类恶性肿瘤不仅是一种细胞增殖失控的疾病,而且是一种细胞死亡异常的疾病,甚至有些肿瘤(如淋巴瘤),其增殖率并不比正常细胞高,但其死亡过程却严重受阻,从而导致肿瘤细胞在数量上无限制增加。机体内正常调节细胞增殖/死亡之间平衡的机制一旦被破坏,肿瘤就因此发生。这种平衡失调通常是由细胞凋亡的调节率紊乱引起的,细胞凋亡受到抑制对肿瘤的发生具有重要意义。同时研究发现,大多数肿瘤也发生凋亡现象,甚至癌前病灶中细胞凋亡率比周围正常组织高许多,尤其实体瘤组织内部由于缺氧等因素存在凋亡更明显。发生这种现象的机制是,细胞凋亡对肿瘤细胞的生长具有选择压力,特别对于那些获得了基因改变(如P⁵³突变)的细胞克隆,通过凋亡筛除了一些老化的肿瘤细胞或肿瘤细胞增殖过程中可能产生的一些表型类似正常的细胞,选择更具侵袭力、增殖旺盛的细胞克隆,促进肿瘤发生发展^[2]。

成熟肝细胞尽管寿命长,很少进行有丝分裂,但仍有部分肝细胞因衰老或受到内源性或外源性损害而需清除。在正常情况下,这种清除受损肝细胞的方式通过细胞凋亡方式完成,以维持机体内环境的稳定性。在多种致癌因素的作用下,可抑制受损肝细胞或癌前病变的细胞凋亡,从而导致肿瘤的发生。

细胞凋亡的调控

细胞凋亡受诸多因素的调节,细胞凋亡调控基因的调控尤为重要。

bcl-2是B细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell lymphoma/leukemia-2)的缩写,也是研究最早的与凋亡有关的基因。1988年Vaux^[4]首先报道 bcl-2 蛋白功能,认为 bcl-2 的过度表达使前 B 细胞在去除生长因子后寿命增加。根据 bcl-2 蛋白高表达能抑制细胞死亡而不是使细胞增生,认为 bcl-2 基因是一种对细胞凋亡具有明显抑制作用的癌基因。Bcl-2 的过表达除了在缺乏生长因子状态下延缓细胞的死亡外,还能显著阻止或减少由各种刺激引起的细胞杀伤。Huang等^[5]研究三种高分化肝癌细胞系 Hep3B、huH7 和 HepG2,给予转化生长因子- β (TGF- β)后,发现细胞内过氧化物增加,并且谷胱甘肽-S 转移酶的表达受到抑制,细胞凋亡增加,然而在 bcl-2 过表达的细胞系,发现细胞凋亡受到抑制,从而可以推论 bcl-2 过表达可以干扰过氧化物产生的信号传递途径,从而阻止 TGF- β 介导的细胞凋亡。随着研究的深入,bcl-2 基因家族不断扩大,它们有的对凋亡起抑制作用,有的则为凋亡的促进者,这些基因均与 bcl-2 有较高的同源性,如 bcl-x、bax、bad。现已知道 bcl-x 有两种基因产物 bcl-xl 和 bcl-xs, bcl-xl 能阻抑细胞凋亡, bcl-xs 能促进细胞凋亡。Takehara等^[6]发现在人类肝癌细胞系 HepG2、Hep3B 和 Huh7 中 bcl-xl 有高水平表达,并且降低 bcl-xl 的水平可以激活肝癌细胞凋亡。Baba等^[7]将 bcl-xs 质粒注入小鼠肝脏内,发现 bcl-xs 可以抑制小鼠肝细胞癌的发生和发展。Beerheide^[8]观察到,在肝癌中 bcl-xs 与 bax 减少,与正常肝组织相比, bcl-2 家族促凋亡基因与抑凋亡基因的比率下降。Bax 的生物学作用是拮抗 bcl-2, 促进细胞凋亡, bax 转录产物 α RNA 编码的一种 21kDa 蛋白质,其单体以及形成 bax/bax 形式的同源二聚体均有促凋亡作用。bax 又可与 bcl-2 形成异源二聚体, bcl-2 和 bax 蛋白水平高低与凋亡调控直接相关: bax 增高,促进细胞凋亡; bcl-2 增高,抑制细胞凋亡。此外, bax 的促凋亡也受 bad 和 bcl-xl 调节, bax 通过结合 bcl-xl 及 bad 以增加 bax/bax 总量来实现其促凋亡作用^[9]。

P⁵³基因是一种抑癌基因,不仅与肿瘤发生密切相关,而且参与细胞生长、分化及死亡的调控。研究认为人类 P⁵³蛋白存在两种形式——野生型(wtp53)和突变型(mtp53)。大量研究表明 wtp53 在调节细胞凋亡过程中起重要作用。一方面缺失 P⁵³基因及功能时细胞凋亡受到显著影响;另一方面,采用基因转移和表达技术重建 P⁵³基因的表达和生物学活性时,也同样可以对细胞凋亡产生重要影响。Reiser等^[10]利用腺病毒介导野生型 P⁵³基因治疗肝癌细胞株,结果发现 P⁵³蛋白可以诱导 P⁵³和 bax 表达,抑制 HCC 细胞增殖,诱导癌细胞凋亡,并且还可以诱导 Fas/FasL 细胞溶解途径所引起的细胞凋亡。另外, P⁵³基因可与多种癌基因和生长因子协同调节 PCD。P⁵³基因产物 P⁵³蛋白是一个转录激活蛋白,作为“基因警卫”负责维持细胞基因的完整性, DNA 损伤的修复和细胞周期的正常运转。

Fas/FasL Fas 是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,

* 山东省教育厅资助课题(编号 J99K58)

作者单位: 266011 山东, 青岛市立医院放射科(于继徐); 261031 山东, 潍坊医学院附属医院影像中心(王滨); 261031 山东, 潍坊医学院细胞生物学教研室(高志芹)
作者简介: 于继徐(1974~), 男, 山东郯城人, 住院医师, 硕士生, 主要从事消化系统影像学诊断和介入治疗工作。

TNF受体和神经生长因子(NGF)受体家族的细胞表面分子。Fas配体(Fas ligand, FasL)是TNF家族的细胞表面分子。FasL与其受体Fas结合导致携带Fas的细胞凋亡。抗Fas抗体,表达FasL的细胞和可溶性的Fas与Fas交联均产生细胞凋亡信息。Ito等^[11]检测50例不同分化程度的肝癌标本中Fas抗原的表达情况。正常肝细胞及胆管细胞Fas表达率较高,在肝癌细胞随着分化程度的降低其表达率也降低。许多作者发现在正常肝细胞、胆管细胞和癌周正常肝细胞中Fas/FasL表达率较高,慢性活动性肝炎、暴发性肝炎Fas/FasL表达增高,从而导致弥漫性的肝细胞死亡。但是在肝癌细胞中Fas/FasL表达率降低,并且随着分化程度的降低而降低。这与肝细胞癌的发生,肝癌细胞凋亡率下降有一定关系。

除上述3种与肝细胞凋亡密切相关的因素外,其它一些因素如c-myc、jun、fos、myd、caspase也与肝细胞凋亡关系密切。原癌基因myc家族被认为与人类各种恶性疾病的发生有关,最近研究发现,c-myc的表达与细胞凋亡有关,c-myc主要作用是参与转录,而在转录过程中可以是激活启动而诱导细胞周期进程和分化,也可以是抑制启动而阻止细胞分化或导致程序死亡,因此它既是激活子又是抑制子,此现象在肝细胞中也已发现。Jun基因是一种癌基因,分为人类c-jun基因和病毒v-jun基因。c-jun基因促进细胞的增殖、分化,诱导细胞凋亡。C-fos基因表达与细胞凋亡存在一定的关系。Myb也是一个凋亡相关基因,同样在细胞的增殖、分化与凋亡过程中发挥重要的调节作用。Caspase是近年来细胞凋亡分子生物学研究的主要发现,目前发现至少有14种caspase,其表达产物为一类蛋白水解酶。在Fas/FasL介导及化疗药物诱导的细胞凋亡中起重要作用。Caspase3是最重要的效应性蛋白裂解酶,在许多肿瘤中均有caspase3过表达,激活的caspase3能裂解大量的底物,包括抗凋亡成分及结构或蛋白,并诱导细胞凋亡。

细胞凋亡的诱导与肝癌的治疗

细胞凋亡的诱导因素复杂多样,PCD与细胞生理性调节和病理性过程密切相关。胚胎发育的组织和器官不需要的细胞消亡、胸腺细胞的成熟过程以及肿瘤组织未经任何治疗时出现的细胞凋亡等现象是机体自发产生的,目的是为了达到机体的一种稳态。而在某些病理情况下细胞发生的凋亡,也是通过细胞受外界刺激而激活内在的信号转导系统,发生由基因调控的自主性程序化细胞死亡,是为了更好地适应生存环境而主动采取的一种死亡方式。目前研究表明PCD诱导因子可概括为4大类:①生理性诱导因子,如TNF及FasL;②与损伤有关的因子,如热休克、原癌基因(myc)、抑癌基因(wtp53)、自由基、缺血、缺氧;③与治疗相关的因子,如化疗、放疗、生物治疗、中药治疗等;④其它:某些细胞毒性药物,如乙醇、氧化砷等。

生理性诱导因子:在多细胞生物体中,细胞数量的生物稳态是通过细胞增殖和细胞死亡之间的平衡来维持的。细胞凋亡与细胞的生长、分化一样属于各具特征的细胞学事件或过程,它们决定着细胞和组织的基本特征和命运,这些过程都受到了来自细胞内和细胞外的诸多信号的调控。TNF是具有多

种生物学活性的细胞因子,TNF通过与细胞膜TNF受体(TNFR)结合,引起细胞内贮存 Ca^{2+} 释放,致使细胞内游离 Ca^{2+} 浓度升高,从而激活 Ca^{2+} 依赖性核酸内切酶,引起DNA片段化和细胞凋亡,从而维持机体内生物稳态。

损伤相关诱导因子:①氧化应激与自由基:哺乳动物细胞的生存要求适当的氧化与抗氧化平衡,而活性氧中间产物等自由基则可破坏此平衡,但在细胞凋亡中却起了重要作用。生物体内各种物质代谢过程中均可产生自由基。最近研究表明氧自由基可以诱导细胞凋亡。Shen等^[12]利用Selenith与谷胱甘肽反应产生氧自由基—超氧阴离子 O_2^- ,诱导HepG2细胞株凋亡。当Selenite作用于HepG2细胞后,可以检测到 O_2^- 产生,细胞凋亡发生,并且在激活caspase-3和DNA断裂之前,可以看到细胞色素C释放和线粒体去极化。如果抑制线粒体去极化,细胞凋亡就会受到抑制。因此,笔者认为超氧阴离子 O_2^- 可以通过线粒体途径诱导细胞凋亡。许多作者研究^[13-15]细胞内活性氧(ROS) H_2O_2 可以激活某些特异性基因如p53表达,从而致使细胞凋亡。另外,电离辐射、化疗、紫外线、 γ -干扰素等诱导细胞凋亡的作用也可能与产生自由基有关。②缺血、缺氧对脑、心、肾等代谢旺盛的器官较为敏感。在缺血性损伤研究中,脑、心、肝、肾等脏器的细胞死亡与细胞凋亡有关。研究表明人肝癌细胞系HepG2在缺氧状态下处理24h,TUNEL法检测细胞凋亡率增加,同时c-jun、c-fos表达也增高^[16]。因此,缺氧可导致HepG2细胞凋亡调控基因c-jun、c-fos表达增高,从而致使细胞凋亡增加。Koumenis等^[17]研究证明缺氧性应激可以诱导p⁵³蛋白表达增高,从而使p⁵³依赖性细胞凋亡增多。Rudiger和Clavien^[18]观察到在小鼠肝脏缺血性模型中,TNF- α 在肝细胞凋亡中起了重要作用,如果给予小鼠TNF- α 抑制剂,则肝细胞凋亡率下降。缺血、缺氧是造成肝癌细胞凋亡的一个重要因素。③热休克是一种以基因表达和调控变化为主的细胞应激反应。热休克反应不仅能为热损伤所诱导,而且可以为许多其它损伤因素及应激刺激,包括物理、化学及机械刺激所诱导。热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)作为一种在进化过程中有高度保守性的应激蛋白,对维持机体的自身稳定性起着重要作用。研究表明,体外培养的肝癌细胞系HepG2经41.8℃处理60min后,流式细胞仪检测HSP70和HSP90均比对照组升高^[19]。

治疗相关诱导因子:许多学者认为,诱导肿瘤细胞凋亡将成为肿瘤治疗(包括放疗、化疗、生物治疗等)的新目标和筛选抗癌新药的标准。大多数化疗药物均能干扰肿瘤细胞生长、代谢及增殖等过程,以及最终触发肿瘤PCD通路,导致细胞凋亡。Jiang等^[20]应用5-Fu和顺铂在体外诱导治疗5株人肝癌细胞系,经处理后,测定其细胞凋亡率均有增加。Luo等^[21]研究表明,通过降低bcl-2表达水平,可以增加肝癌细胞株QGY-7703对化疗药物如紫杉醇和阿霉素的敏感性。韦长元等^[22]运用透射电镜观察经顺铂化疗后二期手术切除的肝细胞癌的形态学特征,发现细胞表面微绒毛消失,细胞接触松弛,细胞核缩小、碎裂、胞质空虚。内质网膜表面核糖体减少或缺乏,糖原颗粒减少,线粒体空泡化或出现絮状物,并见凋亡小体。由此表明经顺铂化疗

后肝癌细胞的超微结构形态学改变符合PCD的过程,顺铂可以诱导肝癌细胞发生凋亡。肝动脉化疗栓塞术利用化疗和栓塞治疗诱导肝癌细胞凋亡和坏死,从而达到治疗的目的。细胞凋亡现象在放射生物学中也进行了深入的研究,辐射是肿瘤治疗中的一种有效手段。另外,放射线、生物治疗及中药治疗均可以引起细胞凋亡,对肝癌的综合治疗有较大的进展。

细胞毒性物质如乙醇、三氧化二砷等在诱导肝癌细胞凋亡方面也有学者作了大量的研究。Castaneda等^[23,24]研究小剂量乙醇对于人肝癌细胞株HepG2和正常小鼠肝细胞增殖和凋亡的效应,结果发现小剂量乙醇(相当于1mmol)能明显抑制HepG2癌细胞增殖并促进其凋亡,而对于正常小鼠肝细胞作用甚微。作者同时用多细胞肿瘤球(MCTS)模拟体内肿瘤,同样可以看到小剂量乙醇抑制增殖诱导凋亡的效应。因此利用小剂量乙醇(1mmol)治疗肝细胞癌可以杀伤肿瘤细胞,而避免损伤周围正常组织。Nakayama^[25]在研究乙醇诱导肝癌细胞凋亡机制的实验中,在乙醇治疗肝细胞癌过程中,细胞内Ca²⁺增多,caspase被激活,线粒体释放细胞色素C,在给予caspase抑制剂和Ca²⁺螯合剂后,可以抑制乙醇所诱导的细胞凋亡。Castaneda和Kinne^[26]研究认为在小剂量乙醇导致的肝细胞癌凋亡过程中,Fas受体及caspase-8的激活起了重要作用。砷及其化合物长期以来一直被认为仅仅是剧毒物质,并有致癌、致畸作用,但近年的研究认为砷与其它微量元素一样,低浓度时对人体有益,可以促进细胞生长和繁殖。陈惠英等^[27]在三氧化二砷诱导肝癌细胞株凋亡的实验研究中发现,三氧化二砷在一定的浓度和作用时间下对肝癌细胞株抑制作用较强,凋亡率增加,并且检测到bcl-2表达下调,bax表达上调,符合细胞凋亡基因调控机制。上述研究表明乙醇、三氧化砷等细胞毒性物质在一定浓度和作用时间可以诱导人、鼠肝癌细胞株凋亡,这是临床治疗肝癌的基础。

随着细胞凋亡的深入研究,必将为肝细胞癌的发生学和病理学提供新的理论基础,对于肝细胞癌的防治提供新的方法和思路。

参考文献:

- [1] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257.
- [2] 刘倩, 王文奇. 肝癌[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 130.
- [3] Columbano A, Ledda-Columbano GM, Rao PM, et al. Occurrence of cell death (apoptosis) in preneoplastic and neoplastic liver cells. A sequential study[J]. *Am J Pathol*, 1984, 116(3): 441-446.
- [4] Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells [J]. *Nature*, 1988, 335(6189): 440-442.
- [5] Huang YL, Chou CK. Bcl-2 blocks apoptotic signal of transforming growth factor-beta in human hepatoma cells[J]. *J Biomed Sci*, 1998, 5(3): 185-191.
- [6] Takehara T, Liu X, Fujimoto J, et al. Expression and role of Bcl-xL in human hepatocellular carcinomas[J]. *Hepatology*, 2001, 34(1): 55-61.
- [7] Baba M, Iishi H, Tatsuta M. Transfer of bcl-xs plasmid is effective in preventing and inhibiting rat hepatocellular carcinoma induced by N-nitrosomorpholine[J]. *Gene Ther*, 2001, 8(15): 1149-1156.
- [8] Beerheide W, Tan YJ, Teng E, et al. Downregulation of proapoptotic proteins Bax and Bcl-X(S) in p53 overexpressing hepatocellular carcinomas[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 273(1): 54-61.
- [9] Yang E, Zha J, Jockel J, et al. Bad, a heterodimeric partner for bcl-xl and bcl-2, displaces bax and promotes cell death[J]. *Cell*, 1995, 80(2): 285-291.
- [10] Reiser M, Neumann I, Schmiegel W, et al. Induction of cell proliferation arrest and apoptosis in hepatoma cells through adenoviral-mediated transfer of p53 gene[J]. *J Hepatol*, 2000, 32(5): 771-782.
- [11] Ito Y, Takeda T, Umeshita K, et al. Fas antigen expression in hepatocellular carcinoma tissues[J]. *Oncol Rep*, 1998, 5(1): 41-44.
- [12] Shen HM, Yang CF, Ding WX, et al. Superoxide radical-initiated apoptotic signalling pathway in selenite-treated HepG2 cells: mitochondria serve as the main target[J]. *Free Radic Biol Med*, 2001, 30(1): 9-21.
- [13] Ren JG, Zheng RL, Shi YM, et al. Apoptosis, redifferentiation and arresting proliferation simultaneously triggered by oxidative stress in human hepatoma cells[J]. *Cell Biol Int*, 1998, 22(1): 41-49.
- [14] Li J, Huang CY, Zheng RL, et al. Hydrogen peroxide induces apoptosis in human hepatoma cells and alters cell redox status[J]. *Cell Biol Int*, 2000, 24(1): 9-23.
- [15] Huang C, Li J, Zheng R, et al. Hydrogen peroxide-induced apoptosis in human hepatoma cells is mediated by CD95 (APO-1/Fas) receptor/ligand system and may involve activation of wild-type p53[J]. *Mol Biol, Rep*, 2000, 27(1): 1-11.
- [16] Bae SK, Baek JH, Lee YM, et al. Hypoxia-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells: a possible involvement of the 6-TG-sensitive protein kinase(s)-dependent signaling pathway[J]. *Cancer Lett*, 1998, 126(1): 97-104.
- [17] Koumenis C, Alarcon R, Hammond E, et al. Regulation of p53 by hypoxia: dissociation of transcriptional repression and apoptosis from p53-dependent transactivation[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(4): 1297-1310.
- [18] Rudiger HA, Clavien PA. Tumor necrosis factor alpha, but not Fas, mediates hepatocellular apoptosis in the murine ischemic liver[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(1): 202-210.
- [19] Schueller G, Paolini P, Friedl J, et al. Heat treatment of hepatocellular carcinoma cells: increased levels of heat shock proteins 70 and 90 correlate with cellular necrosis[J]. *Anticancer Res*, 2001, 21(1A): 295-300.
- [20] Jiang S, Song MJ, Shin EC, et al. Apoptosis in human hepatoma cell lines by chemotherapeutic drugs via Fas-dependent and Fas-independent pathways[J]. *Hepatology*, 1999, 29(1): 101-110.
- [21] Luo D, Cheng SC, Xie H, et al. Chemosensitivity of human hepatocellular carcinoma cell line QGY-7703 is related to bcl-2 protein levels[J]. *Tumor Biol*, 1999, 20(6): 331-340.
- [22] 韦长元, 陈建思, 刘剑仑, 等. 应用顺铂后肝癌细胞超微结构的研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(2): 89-90.

- [23] Castaneda F, Kinne RK. Short exposure to millimolar concentrations of ethanol induces apoptotic cell death in multicellular HepG2 spheroids[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2000, 126 (6): 305-310.
- [24] Castaneda F, Kinne RK. Cytotoxicity of millimolar concentrations of ethanol on HepG2 human tumor cell line compared to normal rat hepatocytes in vitro[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2000, 126 (9): 503-510.
- [25] Nakayama N, Eichhorst ST, Muller M, et al. Ethanol-induced apoptosis in hepatoma cells proceeds via intracellular Ca^{2+} elevation,

activation of TLCK sensitive proteases, and cytochrome c release [J]. Exp Cell Res, 2001, 269(2): 202-213.

- [26] Castaneda F, Kinne RK. Apoptosis induced in HepG2 cells by short exposure to millimolar concentrations of ethanol involves the Fas-receptor pathway[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2001, 127 (7): 418-424.
- [27] 陈惠英, 刘文虎, 秦叔逵. 三氧化砷对肝癌细胞株凋亡的诱导作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(5): 532-535.

(2002-12-09 收稿)

肺炎症性肌纤维母细胞瘤一例

• 病例报道 •

胡晓明, 向立勇, 周燕发

【中图分类号】R814; R734.2 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2003)08-0617-01

肺炎症性肌纤维母细胞瘤是由细菌或病毒感染后形成的肌纤维母细胞和多种炎性细胞成分组成的肺内瘤样团块病变。较多见于儿童和青少年, 现报道 1 例如下。

病例资料 患者, 女, 11 岁, 2002 年 1 月上旬因咳嗽、胸闷就诊。胸片示左上肺内带见一 3cm×2cm 团块样病变, 当地医院诊断为肺门淋巴结结核, 给予抗结核治疗半年, 症状有所缓解。2002 年 8 月中旬因感胸闷、咳嗽、发热入院。查体: 左上肺呼吸音低。实验室检查: RBC $3.56 \times 10^{12}/L$, WBC $8.8 \times 10^9/L$, N 80%, 血沉 10mm/h。复查胸片显示左中上野内带呈一约 7cm×5cm 类圆形高密度块影, 其内可见 2.5cm×1.2cm 团片状钙片, 肿块外缘呈分叶状改变, 边界较光整, 内缘与心左缘分界不清(图 1)。CT 片显示病灶位于左上肺, 与前纵隔及前胸壁相粘连, 其内见团片状钙化, 纵隔内未见淋巴结肿大(图 2)。手术: 肿块位于左肺上叶, 瘤体巨大, 约 6cm×6cm, 部分向外生长, 呈半球形, 与前纵隔少量纤维索条粘连。病理检查: 镜下见梭形细胞疏松排列, 核圆或椭圆形, 两端钝圆。在梭形细胞间及间质内可见浆细胞、淋巴细胞、组织细胞等(图 3)。病理诊断: 左上肺炎症性肌纤维母细胞瘤。

讨论 肺炎症性肌纤维母细胞瘤, 其病理诊断以典型的组织学改变为主要依据。组织学上主要由增生的纤维母细胞和肌纤维母细胞组成。肌纤维母细胞呈梭形、胞浆呈轻度嗜酸性, 可见核仁。病变组织还可见其它的炎性细胞散在分布, 多为淋巴细胞、组织细胞、嗜酸性粒细胞等。

肺炎症性肌纤维母细胞瘤在影像学上表现为肺内类圆形

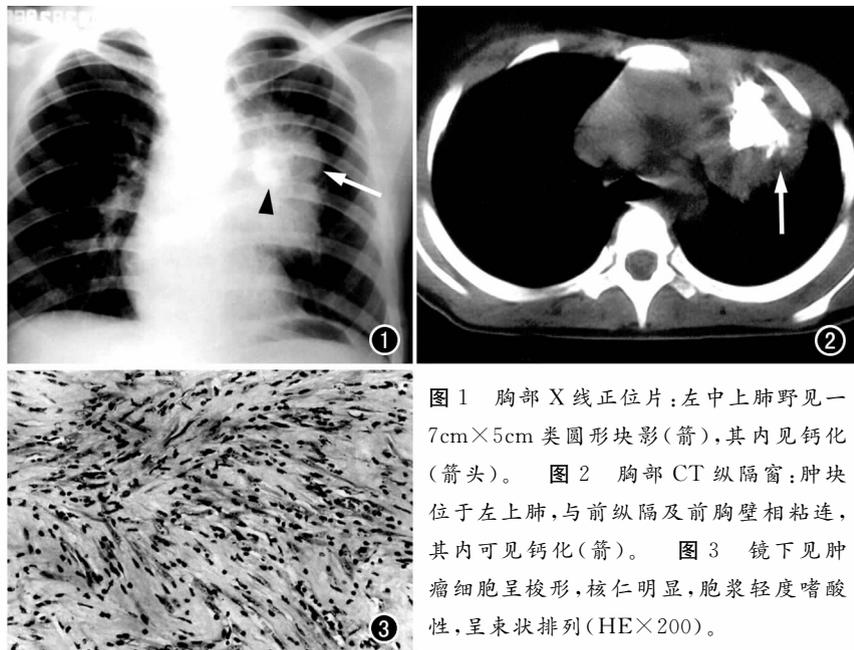


图 1 胸部 X 线正位片: 左中上肺野见一 7cm×5cm 类圆形块影(箭), 其内见钙化(箭头)。图 2 胸部 CT 纵隔窗: 肿块位于左上肺, 与前纵隔及前胸壁相粘连, 其内可见钙化(箭)。图 3 镜下见肿瘤细胞呈梭形, 核仁明显, 胞浆轻度嗜酸性, 呈束状排列(HE×200)。

软组织块影, 肿物较大, 周围组织易受侵犯粘连, 且肿块内见团片状钙化。本病例发生在左上纵隔旁, 并与纵隔相粘连, 这需与纵隔实性畸胎瘤相鉴别。后者好发于前纵隔中部, 多呈混杂密度结块影(脂肪密度、水样密度及软组织密度), 其内常可见毛发团、钙化和骨化。

肺炎症性肌纤维母细胞瘤常见于儿童和青少年。病史长、症状不明显, 且肿块呈缓慢生长, 在临床和影像表现上都无特异性, 诊断只能依靠手术病理证实。

参考文献:

- [1] 赵川, 普萃, 冯毓正. 男性乳腺肌纤维母细胞瘤 1 例[J]. 临床与实验病理学, 1999, 15(3): 232.
- [2] 周燕发. 胸部 X 线、CT、MRI 诊断学[M]. 北京: 科学出版社, 1999. 512-513.
- [3] 曹丹庆, 蔡祖龙. 全身 CT 诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1996. 344.

(2002-12-17 收稿 2003-02-18 修回)

作者单位: 443700 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科(胡晓明, 进修医师, 原单位 435100 湖北, 大冶中医医院放射科; 向立勇, 进修医师, 原单位 443700 湖北, 兴山县医疗中心放射科)
作者简介: 胡晓明(1971~), 男, 湖北人, 主治医师, 主要从事放射影像诊断工作。