

肺癌的分子生物学因素及其影像医学相关性研究的进展

王琳娜, 吕申, 陈福刚 综述

【中图分类号】R734.2; Q74; R81 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2007)01-0099-03

肺癌是严重威胁人类健康的疾病,其发生率和死亡率逐年上升。肺癌的早期诊断、早期治疗可提高肺癌的生存率,故肺癌的发病机制及术前影像学诊断尤为重要。随着影像学技术的迅猛发展,对肺癌影像研究已从单纯的形态学扩展到分子生物学。因此,在基因水平上加强影像医学的认识,通过影像分析,可以评价肺癌的生物学趋向和预后。

肿瘤的增殖和凋亡与肺癌的影像学表现

增殖是细胞最重要的生物学行为之一,肿瘤细胞具有旺盛的增殖活性,而增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, PCNA)与细胞 DNA 合成关系密切,在细胞增殖的启动上起重要作用,是反映细胞增殖状态的良好指标^[1]。周晓琳等^[2]研究了周围型非小细胞性肺癌 CT 表现和 PCNA 的关系。发现周围型 NSCLC 瘤体直径大于 3 cm、深分叶征、棘状突起、坏死、空洞、淋巴结转移等 CT 征象与 PCNA 表达增强有关,即随着 PCNA 的增强,更易见到上述征象,有这些征象的肺癌恶性程度更高。许冬明等^[3]探讨了原发性肺癌 MRI 增强信号强度与 PCNA 的相关性,发现增殖活性较低(PCNA < 50%)的肿瘤,可吸收较多的 Gd-DTPA,其 MRI 信号强度增加值明显大于增殖活性较高(PCNA > 50%)的肿瘤。而肿瘤的形态学特征(即肿块直径、分叶征、毛刺征、瘤体坏死)与 PCNA 的表达程度无关。因此 MRI 信号强度在一定程度上可以反映肿瘤细胞的增殖情况,从而间接地反映肿瘤细胞的生物学行为。

Fas 抗原是细胞凋亡过程中重要的信号传递分子,具有诱导细胞凋亡的能力。Fas/FasL 有诱发细胞凋亡、维持机体自身稳定和保持内环境平衡等重要作用。Fas/FasL 异常表达或功能紊乱在肿瘤的生长、转移和肿瘤细胞逃避免疫监视等方面发挥着重要作用。越来越多的资料表明,Fas/FasL 在肿瘤细胞中的异常表达与肿瘤的发生瘤细胞的分化程度、侵袭性及临床过程中密切相关。同时 FasL 在肺腺癌的表达阳性率显著高于肺鳞癌,推测 FasL 表达具有较恶性的生物学特性,可能是预后不良的因素之一。但近年来的研究表明 Fas 表达水平下调与组织学分级、癌灶大小及淋巴结转移等密切相关。我们由此可以推测 Fas 的低表达,肿瘤可能更易出现坏死、空洞,侵袭性可能会更强。

肿瘤的侵袭能力与肺癌的影像学表现

肿瘤的浸润和转移是恶性肿瘤的主要生物学特性,从原位

增殖性肿瘤到侵袭性转移癌演变过程中,肿瘤细胞必须具备降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和穿透基底膜的能力。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是 4 类降解细胞外基质的蛋白水解酶之一。基质金属蛋白酶是一族高度同源的可降解细胞外基质、破坏基底膜的完整性,导致肿瘤浸润和转移的蛋白水解酶,肿瘤细胞从原发灶到转移器官必须多次穿透基底膜,这些基底膜主要由 IV 胶原构成,IV 型胶原酶对基底膜成分的破坏是肿瘤转移过程中的一个重要环节。而 MMP-2 和 MMP-9 是降解 IV 型胶原最主要的酶。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族中分子量最大的酶,它以前酶原的形式存在,MMP-9 基因的正常表达具有调控和维持正常组织功能的特点,但在恶性组织中这一调控作用消失。

研究发现随着肿瘤病理分级的降低和 TNM 分期的增高,MMP-2、MMP-9 表达有增高趋势。文献^[4]报导,血清 MMP-2 和(或)MMP-9 水平在多种肿瘤均有提高。与肺癌的转移和预后密切相关,由此可见,IV 型胶原酶 MMP-2,9 可作为一个重要的预测临床预后的指标。目前 IV 型胶原酶与影像关系的研究国内少见类似报道。但根据基质金属蛋白酶上述生物学特性,我们可以初步推测其与肿瘤周边的毛刺征、分叶征、棘状突起及淋巴结转移等密切相关。

癌基因及抑癌基因的表达与肺癌影像学表现

与肺癌有关的癌基因多达 40 多种,如 Ras 家族、Myc 家族、C-erbB-2、bcl-2、Mdm-2 和细胞周期蛋白 D₁ 等。激活的 Ras 基因是人类肿瘤已明确的最主要的致癌基因。Ras 癌基因家族包括 3 个成员:H-Ras、K-Ras、N-Ras,与肺癌有关的主要是 K-Ras 基因的改变,该基因突变见于 23% 的肺鳞癌和 40% 的肺腺癌。Ras 阳性的肿瘤趋向低分化往往具有体积小而分化差的病理特点。Myc 家族包括 3 个密切相关的基因:C-myc、N-myc、L-myc,肿瘤中如发现 c-myc 基因扩增,则其中位生存期缩短。N-myc 表达增强者对化疗不敏感,生存期缩短,提示肿瘤浸润性强。L-myc 基因扩增和过度表达与肺癌的预后、转移、多个原发癌的发生密切相关。C-erbB-2 主要是基因扩增导致产物的过度表达,与肺癌的组织类型有关,是肺癌恶化转移和预后不良可靠指标。罗良平等报道肺鳞癌和肺腺癌影像学表现与 c-erbB-2 及 bcl-2 表达水平相关。结论是肺鳞癌的肿块大小、肺门淋巴结肿大与 cerbB-2 表达水平呈正相关,而与 bcl-2 表达水平呈负相关。腺癌肿块的大小与 cerbB-2 表达水平呈负相关。

肺癌发生发展的另外一个重要的分子生物学因素就是抑癌基因的失活,抑癌基因又称隐性癌基因,包括 P⁵³、Rb、P¹⁶、PTEN 等。野生型 P⁵³ 蛋白是细胞生长周期中的负调控因子,与细胞周期调控、DNA 修复、细胞分化、细胞凋亡等重要生物

作者单位:116031 辽宁,大连医科大学附属第二医院北院放射科(王琳娜),实验中心(吕申),医院科(陈福刚)

作者简介:王琳娜(1965-),女,天津人,硕士,主任医师,主要从事肺癌方面的研究工作。

学功能有关。P⁵³定位于第17对染色体短臂,生物学功能为G1期DNA损伤的检测点,当发现细胞分化过程的DNA损伤时,即启动修复系统,并予足够时间进行修复;若修复失败,则P⁵³通过诱导细胞凋亡来触发细胞死亡阻止具有癌变的基因突变细胞的产生;当P⁵³因点突变,丢失或重排而失活时,损伤的DNA不能修复,遗传不稳定,突变积累,重排加快,促进细胞向恶性转变。突变型不仅引起P⁵³抑癌性丧失,反而具有促进恶性转化的活性由抑癌基因转为癌基因,P⁵³是肿瘤中最常见的突变基因之一。突变型则具有致癌特性,是肿瘤形成的主要原因。P⁵³与肺癌的关系国内外有不同的报道,Niklinski等^[5]报道P⁵³发生在肺癌早期,随着疾病进展,P⁵³突变率逐渐上升,而与患者的性别,年龄和病理类型无关。Kakolyrts等报道P⁵³阳性的肺癌细胞中VEGF阳性表达率低,而P⁵³阳性的肺癌细胞中VEGF阳性表达率高。彭秀斌等^[6]研究周围型肺癌的CT征象与P53基因结构关系认为分叶、细毛刺、棘状突起、增强值大小及淋巴结转移等与P⁵³蛋白异常表达呈正相关。Rb基因定位于染色体的13q14上,编码一种DNA结合蛋白,后者与细胞分化程度有关,具有抑制细胞转化的功能,现已发现,在所有视网膜母细胞瘤、部分肺癌、膀胱癌、食管癌等组织中均存在Rb基因缺陷。P¹⁶蛋白在细胞增殖周期中起负调控作用,在细胞生长过程中维持着细胞的正常增殖和分化。目前研究发现,在肺癌等一些恶性肿瘤中,基因启动子区的异常甲基化是P¹⁶基因失活的主要原因^[7,8];当P¹⁶基因失活即P¹⁶蛋白表达缺失或功能异常时,细胞增殖的负调控减弱,从而导致细胞的过度增殖和恶变。P¹⁶基因失活和肺癌的发生、发展关系密切,在众多研究中已得到证实。SCLC主要见于Rb蛋白表达缺失,而NSCLC则以P¹⁶基因异常为主。PTEN是近年才发现的一个具有磷酸酶活性的抑癌基因,定位于10q23.3上,共有9个外显子,PTEN基因的缺失、突变或表达产物的失活等影响着肿瘤的发生与发展。最新研究提示,PTEN通过下调Ras介导的丝裂酶原激活蛋白激酶活化而对细胞的周期调控有影响,并对生长增殖、浸润和迁移等多方面起调控作用^[9,10]。张尚福等^[11]的研究结果显示,PTEN蛋白阳性表达与肺癌患者的性别及发病部位无明显关系;与肺癌组织类型及分化密切相关;在良性病变支气管黏膜上皮细胞与肺癌及各亚型比较,其差异有显著性。nm-23是近期发现的转移抑癌基因,定位于人17号染色体长臂远端。近年来,国内外的文献报道了nm-23-H1基因在肿瘤的转移抑制中发挥着重要作用。Tomita等认为nm23-H1表达水平与肺癌的临床分期、肿块大小、病理分型、患者的性别和年龄无关。大多数学者认为周围型肺癌的深分叶征、毛刺征及纵隔淋巴结转移与nm-23密切相关,而有无胸膜凹陷征不影响其表达水平。

肿瘤血管生成(angio genesis)与肺癌影像学表现

血管生成与肺癌的发生、生长及转移密切相关。肺癌的恶性转化需要有新生血管的生成,血管生成是其生长和转移的解剖学和生理学基础。肿瘤细胞能够分泌多种生物活性物质,直接或间接作用于血管内皮细胞,促进血管生长和形成,而

VEGF被认为是作用最强,特异性最高的血管生成调控因子。VEGF作用于血管内皮细胞膜上两种Ⅲ型酪氨酸激酶受体,FLK-1,FL+1,促进不同来源的内皮细胞分裂、增殖及血管构建作用。VEGF一方面通过其受体直接刺激血管内皮细胞增殖来促进微血管形成;另一方面,通过提高血管的通透性,加速肿瘤生长速度,而肺癌的不同血管增殖状态可有不同的CT表现。肿瘤的生长方式和生长速度决定肿瘤灶周边缘结构的影像学表现。车国卫等^[12]研究发现:VEGF表达水平随分期进展而升高,随癌细胞分化程度增高而降低,组织学类型以腺癌表达最高,鳞癌次之,腺鳞癌最低,与肺癌原发部位,组织学类型等无明显关系,而与原发肿瘤大小、淋巴结转移状态、癌细胞分化程度等有密切关系。刘士远等^[13]认为高MVD意味着预后不良。CT增强检查有助于肺癌的诊断,尤其是强化峰值在2min以后,强化幅度超过20HU者。时间—密度曲线可以更加准确地反映结节内血供特点。大量国内外研究表明,肺癌的CT强化程度和模式直接与MVD和微血管基底膜完整性有关,肺癌的强化程度与MVD正相关,毛细血管基底膜完整性影响结节的强化模式。上述研究结果表明,肿瘤CT和MRI强化表现与癌细胞是否表达VEGF,MVD之间存在一定相关性,通过CT、MRI增强扫描,可判断肿瘤新生血管形成情况,为评估肿瘤生物学行为和预后等,提供有价值的影像学依据。

各种研究表明,影像表现和预后与上述各种因素,均有不同程度的相关。通过影像分析,可以评价肺癌的生物学趋向和预后,尤其是近年来出现的分子影像学是影像学从宏观形态学向微观形态学,生物代谢,基因成像等方面发展的一个重要动向,开拓了影像医学的一个新领域。

参考文献:

- [1] 李德芬. 增殖细胞核抗原与肺癌的关系[J]. 哮喘与肺部疾病杂志, 2000, 2(1): 34-35.
- [2] 周晓琳, 曾纪珍, 赵欣, 等. 周围型非小细胞肺癌CT征象与增殖细胞核抗原表达的相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2000, 16(6): 331-335.
- [3] 许冬明, 顾伟中, 叶强. 原发性支气管肺癌MRI相对信号强度与PCNA相对性的研究[J]. 临床放射学杂志, 2000, 19(7): 423-426.
- [4] Hrabec E, Strek M, Nowak D, et al. Elevated Level of Circulating Matrix Metalloproteinase-Sin Patients with Lung Cancer[J]. Jrespiratory Medicine, 2001, 95: 14.
- [5] Niklinski J, Niklinska W, Chyczewski L, et al. Molecular Genetic Abnormalities in Premalignant Lung Lesions: Biological and Clinical Implications[J]. Eur J Cancer Prev, 2001, 10(3): 213-226.
- [6] 彭秀斌, 林远青, 罗云辉, 等. 周围型肺癌的CT征象与P53基因结构及表达异常的关系[J]. 中国医学影像学杂志, 2000, 8(): 210-212.
- [7] Niklinska W, Chyczewski L, Niklinski J. New Molecular Approaches to Lung Cancer, Biological and Clinical Implications of P⁵³, P¹⁶ and K-Ras Studies[J]. Folia Histochem Cytobid, 2001, 39(2): 99-103.
- [8] Zochbauer-muller S, Fong KM, Vimani AK, et al. Aberrant Promoter methylation of Multiple Genes in Non-small Cell Lung Cancers[J]. Cancer Res, 2001, 61(1): 249-255.

- [9] 陈国庭. PTEN 基因的研究进展[J]. 国外医学遗传学分册, 2001, 24(1):71-74.
- [10] 常青, 郭丽娜. PTEN/MMAC1/TEPI 基因研究进展[J]. 国外医学:肿瘤学分册, 2000, 27(4):193-195.
- [11] 张尚福, 苏学英, 谢斌, 等. 肺癌中 PTEN 蛋白的表达[J]. 中华病理学杂志, 2000, 29(3):220-221.

- [12] 车国卫, 周清华, 唐梦琳, 等. 肺癌中的血管生成极其临床意义探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(9):609-612.
- [13] 刘士远, 周康荣, 肖湘生, 等. 周围型肺癌微血管密度与 CT 增强的关系[J]. 中华放射学杂志, 1999, 33(10):694-698.

(收稿日期:2006-03-23 修回日期:2006-06-28)

腰大肌脓肿一例

· 病例报道 ·

陈文书, 叶江霞

【中图分类号】R445; R322.7⁺4 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2007)01-0101-01

病例资料 患者,女,34岁,主因干咳,发热20天,在当地医院行青霉素,口服抗结核药治疗半月无效而入院。体检:体温38.5°,脉搏80次/分,呼吸20次/分,血压10.4/90kPa。神志清,发育正常,营养不良。血常规:WBC $12.2 \times 10^9/L$, RBC $3.9 \times 10^{12}/L$, HB 103 g/L, 中性核左移,血沉105 mm/h, OT 试验弱阳性。尿常规未见明显异常。行胸片检查两侧肺纹理增多、紊乱。查子宫附件B超时发现脊柱旁液性占位,腰大肌略肿胀,行腰椎平片、CT、MRI检查。

X线片示腰₃₋₄椎间隙狭窄,腰₂₋₄椎体骨质硬化(图1a)。CT示两侧腰大肌旁可见大量液性密度影。CT值为12.5~22.5 HU,腰₂₋₄椎体前缘及附件骨质明显硬化(图1b)。MRI示腰椎两侧及前方均可见长T₁、长T₂液体信号,腰椎体前缘见长T₁、短T₂信号, L₂椎体前缘可见小片状长T₁、长T₂信号,冠状位腰大肌内可见长T₁、长T₂信号脓肿(图1c、d)。术前诊断腰椎结核,术中吸出大量脓液,细菌培养见金黄色葡萄球菌。

讨论 脊柱化脓性骨髓炎亦称化脓性脊柱炎。本病比较少见,占骨关节化脓性炎症的5%^[1]。而以椎旁脓肿为主,椎体及间盘改变少的病例更少。临床起病急骤,主要症状及体征:持续高热、寒战及神志模糊等严重中毒症状。局部局痛,腰肌痉挛,脊柱活动受限。病变大多发生于椎体,其次是附件。病理特点为骨质破坏和新骨形成同时进行。早期以破坏为主,后期以增生为主,病变多首先侵犯椎体中心或边缘部位,后向椎间盘及上下椎体扩散,也可在椎弓-椎旁软组织扩散,引起间盘、椎旁软组织炎症,甚至椎旁脓肿。后期椎旁大量新生骨形成骨桥及椎间融合^[2]。附件的发病率远比脊柱结核为高。致病菌以金黄色葡萄球菌最多见,其次为白色葡萄球菌、链球菌、大肠杆菌等。

MR发现与诊断化脓性脊柱炎明显优于X线平片甚至CT。早期椎体呈斑点状或虫蚀状骨质破坏,长T₁、长T₂信号,随着病程进展,病灶范围扩大,同时可见增生的小骨赘及硬化呈长T₁、短T₂信号灶,感染波及间盘时,可破坏其结构,椎间隙狭窄,MR可清晰显示感染向椎旁蔓延及椎旁脓肿等改变呈树胶样围绕椎体,呈长T₁、长T₂信号。随着疾病的发展,可发现椎旁脓肿、椎间隙变窄、椎板破坏,最后,椎体硬化骨形成。4~

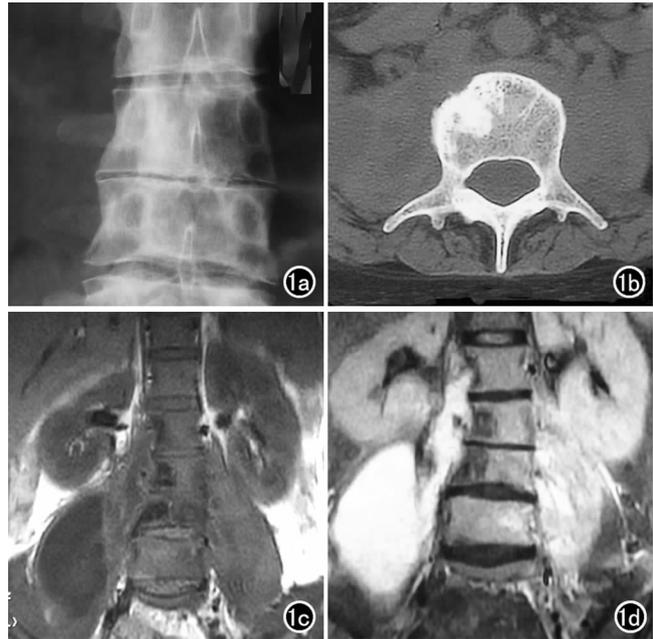


图1 a) X线片示腰₃₋₄椎间隙狭窄,腰₂₋₄椎体骨质硬化; b) CT两侧腰大肌旁可见大量液性密度影,腰₂₋₄椎体前缘及附件骨质明显硬化; c) MRI冠状面T₁WI示腰椎两侧可见低液体信号,腰椎体前缘见低信号, L₂椎体前缘可见小片状低信号,腰大肌内可见低信号脓肿; d) 冠状面T₂WI示腰椎两侧及前方均可见高液体信号,腰椎体前缘见低信号, L₂椎体前缘可见小片状高信号,腰大肌内可见高信号脓肿。

6个月后可见骨桥形成及椎体间的骨性融合病变后期病变椎体及附近椎体骨质增生至椎体形态不完整,信号减低,椎间隙狭窄甚至消失。椎体间可形成骨桥或融合。本病例发现较晚,可能与剖宫产麻醉有关,也就要求手术时密切注意消毒,防止继发感染的可能性。

参考文献:

- [1] 江浩. 骨与关节MRI[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999. 111.
- [2] 李年忠. 脊柱疾病影像诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999. 131.

(收稿日期:2006-04-19)

作者单位:050700 石家庄,河北省新乐市人民医院CT室(陈文书);073000 河北,定州市武警8640部队医院外科(叶江霞)
作者简介:陈文书(1975-),男,四川乐山人,医师,主要从事CT及MR诊断及研究工作。