

物或溶瘤病毒在治疗实体瘤中也取得了杰出的成就。这种方法可以明显提高回输细胞的功能活性,增强机体持续抗肿瘤效应,与其他治疗方法的结合应用时还应注意结合患者的具体情况,以选择最佳的治疗方法。总之随着科学家的不断努力和关键问题的解决,一定会有更多的新方法新技术出现,来提高肿瘤过继性免疫治疗的疗效,肿瘤过继性细胞免疫治疗必定能为肿瘤患者提高生活质量和治愈肿瘤带来希望。

参考文献

- 1 陈雪. 小胶质细胞对肿瘤的免疫监视作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(12): 1145 - 1148
- 2 周健, 陶磊. IL - 10 在肿瘤中的作用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2013, 40(03): 181 - 184
- 3 Budhu S, Wolchok J, Merghoub T, *et al.* The importance of animal models in tumor immunity and immunotherapy. [J]. Curr Opin Genet Dev, 2013, 29(24): 46 - 51
- 4 Benjamin D, Landon S, Franco R, *et al.* Regulatory T cells as immunotherapy [J]. Front Immunol, 2014, 11, (5): 46 - 56
- 5 Siena L, Pace E, Ferraro M, *et al.* Gemcitabine sensitizes lung cancer cells to Fas/FasL system - mediated killing[J]. Immunology, 2014, 141(2): 242 - 255
- 6 Mesiano G, Todorovic M, Gammaitoni L, *et al.* Cytokine - induced killer (CIK) cells as feasible and effective adoptive immunotherapy for the treatment of solid tumors [J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12(6): 673 - 684
- 7 Niu Q, Wang W, Li Y, *et al.* Cord blood - derived cytokine - induced killer cells biotherapy combined with second - line chemotherapy in the treatment of advanced solid malignancies [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(4): 449 - 456
- 8 Jin CG, Chen XQ, Li J, *et al.* Moderating effects and maintenance of lung cancer cellular immune functions by CIK cell therapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6): 3587 - 3592
- 9 Shi SB, Ma TH, Li CH, *et al.* Effect of maintenance therapy with den-

dritic cells: cytokine - induced killer cells in patients with advanced non - small cell lung cancer [J]. Tumori, 2012, 98(3): 314 - 319

- 10 Wang S, Du W, Zhang H, *et al.* Biological characteristics and antitumor activity of CIK cells activated by recombinant human fibronectin for human lung cancer cell lines in vitro [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2010, 13(4): 277 - 281
- 11 张毅. 肿瘤的细胞免疫治疗[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2011, 46(2): 165 - 169
- 12 Daniel - Meshulam I, Ya'akobi S, Ankri C, *et al.* How (specific) would like your T - cells today. Generating T - cell therapeutic function through TCR - gene transfer [J]. Front Immunol, 2012, 6(3): 186 - 199
- 13 Dock JN, Effros RB. Role of CD8 T cell replicative senescence in human aging and in HIV - mediated immunosenescence [J]. Aging Dis, 2011, 2(5): 382 - 397
- 14 Spanholtz J, Tordoir M, Eissens D, *et al.* High log - scale expansion of functional human natural killer cells from umbilical cord blood CD34 - positive cells for adoptive cancer immunotherapy [J]. Plos One, 2010, 5(2): e9221
- 15 Nakamura S, Suzuki M, Sugimoto A, *et al.* IL - 2 - independent generation of FOXP3 + CD4 + CD8 + CD25 + cytotoxic regulatory T cell lines from human umbilical cord blood [J]. Exp Hematol, 2007, 35(2): 287 - 296
- 16 Motoyuki S, Makoto T, Kazue TT, *et al.* Relevance of nuclear receptor expression in a TcHreg cell line, HOZOT: RXR α and PPAR γ negatively regulate IFN - γ production. [J] Results Immunol, 2012, 19(2): 158 - 165
- 17 Arata H, Michiko H, Masanori H, *et al.* Generation of induced pluripotent stem cells in rabbits. [J] J Biol Chem, 2010, 285(41): 31362 - 31369
- 18 Riddell SR, Sommermeyer D, Berger C, *et al.* Adoptive therapy with chimeric antigen receptor - modified T cells of defined subset composition [J]. Cancer J, 2014, 20(2): 141 - 144

(收稿日期: 2014 - 03 - 26)

(修回日期: 2014 - 03 - 31)

乳腺大汗腺癌与雄激素受体表达的相关性

陈 琢 肖 敏 蔡秀明 滕晓丹 黄元夕

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

乳腺癌大汗腺癌是乳腺癌的少见类型, 是一种

激素依赖性肿瘤。乳腺大汗腺癌主要是由大汗腺分化的细胞构成的恶性肿瘤, 在乳腺大汗腺癌中雄激素受体呈现高表达。目前很多实验研究发现, 雄激素受体的表达与乳腺大汗腺癌的发生发展有着密切联系。

作者单位: 150081 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院临床医学系 (陈琢、蔡秀明、滕晓丹), 乳腺外科 (肖敏、黄元夕)

通讯作者: 黄元夕, 教授, 硕士生导师, 电子信箱: rxwk@163.com

一、乳腺癌大汗腺癌

1. 乳腺大汗腺癌的定义标准:乳腺大汗腺癌的定义标准比较模糊,Ewing 首先在 1928 年报道并详细描述乳腺大汗腺癌^[1]。新一版的 WHO 分类,将乳腺大汗腺癌定义为 90% 以上肿瘤细胞呈大汗腺细胞特征的癌,只有绝大多数的细胞有大汗腺分化才能诊断为大汗腺癌,未达到这个标准的只能诊断为大汗腺化生的乳腺癌^[2]。但是由于诊断标准并未完全统一,有关文献报道乳腺大汗腺癌的“发生率”为 0.3%~72.0%^[2~4]。这种浮动明显的原因,主要表现在电镜结果和 HE 镜下结果,或侧重巨囊性病液体蛋白-15 (gross cystic disease fluid protein, GCDP-15) 的标记结果^[2,5]。有文献报道,约有 50% 的乳腺浸润性癌可伴有大汗腺的化生^[6]。将含有大汗腺化生的浸润性乳腺癌纳入到大汗腺癌的诊断中,也可能是使得报道发生率有所改变的原因。

2. 乳腺大汗腺癌的临床表现:乳腺大汗腺癌在临床上属于少见类型,据统计,在我国该类型的乳腺癌占外科手术例数的 0.32%^[7]。临床多以无痛性肿物为首要表现,可伴有乳头血性溢液及乳头内陷,亦可伴有乳腺癌常见的橘皮样改变、酒窝征等表现,肿块的位置不定,多单发,也可多灶性发病,可伴有淋巴结的转移。有研究认为,乳腺大汗腺癌的临床表现如年龄分布、发病部位、肉眼形态、影像学表现与非大汗腺乳腺癌没有差异^[4]。但是也有报道说明,超声发现肿块内部见双线样管壁结构回声,应高度考虑怀疑大汗腺癌的可能,其原因可能是乳腺导管阻塞所致^[8]。对于乳腺 MRI 的大汗腺癌表现鲜有报道。

3. 乳腺大汗腺癌的病理表现及免疫表型:大汗腺癌肉眼观多呈实性,棕褐色,浸润性生长,部分肿瘤边界清楚,偶尔伴微囊形成。显微镜下其组织结构与其他非特殊类型的乳腺癌相似,大汗腺癌的细胞形态学表现为其特征表现^[9,10]:①细胞大,呈立方形、柱状或楔形,胞界清楚;②胞质丰富,多数呈嗜伊红染的颗粒状或同质状,但亦可空泡化或透明化,即在胞质内出现境界欠清的细小空泡或胞质淡染如毛玻璃状,后两种情况可以很突出。常可见小的半球状至球状顶浆突起;③核大,核的面积约为正常大汗腺细胞核的 3 倍或更大,中度空泡状,核仁大,境界清楚,嗜酸性,偶为嗜碱性,少数核多形深染,内部结构不清,核分裂象多少不一;④可见肿瘤性坏死,多见于粉刺型。大汗腺癌的免疫表型:瘤细胞表达细胞角蛋白 (cytokeratin, CK)、癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen,

CEA)、人表皮生长因子受体-2 (Her-2),不表达 S-100 蛋白。75% 的大汗腺癌 GCDP-15 阳性,单克隆抗体 B72.3 较 GCDP-15 在诊断乳腺大汗腺癌中敏感度更高^[11]。雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 低表达,雄激素受体 (androgen receptor, AR) 高表达。其中 GCDP-15 为大汗腺上皮的特异性分子表面标志物,用于鉴别与诊断,AR 在大多数乳腺大汗腺癌中表达,但是有研究显示,AR 并不局限于乳腺大汗腺癌中表达,在其他类型的乳腺癌中 AR 都有可能呈现阳性表达^[4,12]。Kimihiko 等^[13]研究发现大汗腺癌中 ER 与 PR 的阳性率分别为 16% 和 21%,结合 441 例病例及文献统计 ER 及 PR 的阳性率为 21% 和 20%,提示 ER、PR 在乳腺大汗腺癌中表达较低。相关研究者认为 AR 阳性,ER、PR 阴性是大汗腺细胞(良性和恶性)有别于其他乳腺病变的特征性免疫表型,这种特征性的免疫表型可以直接影响临床实验室的检测及临床治疗^[14]。

二、雄激素及雄激素受体

雄激素是一种甾体类化合物,雄激素是通过与雄激素受体结合而发挥其功能的,雄激素受体作为雄激素作用的中介物质,如果不存在雄激素受体,那么雄激素对组织则无刺激反应。AR 存在于细胞核中,其基因编码位于 X 染色体的 (Xq11.2~12) 区域,长约 90kb,含有 7 个内含子和 8 个外显子。AR 属于核受体超家族成员,分为具有转录活性的 N 端转录调节区 (外显子 A)、DNA 结合区 (B~C) 及配体结合区 (D~H) 的 3 个功能区。N 端的转录调节区含酸性氨基酸残基类似于糖皮质激素受体,含有的信号序列对转录活性起着至关重要的作用;DNA 结合区富含半胱氨酸,其锌指结构能识别靶基因并与雄激素反应因子 (ARE) 结合;位于 C 端的配体结合区雄激素与其氨基酸相互作用后与 AR 相结合发挥作用,AR 的 N 末端和 C 末端抑制未形成配位体的受体的核转运,这种抑制作用直到受体与雄激素结合或受体的雄激素主要结合区域缺失才释放。这些作用表明 3 个功能区各行其责各功能区是协同作用调控基因转录。

三、雄激素受体与大汗腺癌

1. 雄激素受体与大汗腺癌发生发展的关系:文献报道,AR 在浸润性大汗腺癌中表达率较高,约为 56%~100%^[15]。有研究显示,雄激素代谢增高与大汗腺分泌损伤有关。另外,在大汗腺分化的上皮组织

中雄激素受体呈现阳性反应,在汗腺囊中也呈现较高浓度的雄激素及其他生长因子。较多证据表明,在乳腺癌的发生发展中,AR 信号通路具有排除 ER 影响的重要作用^[16]。有研究者认为,根据雄激素的受体状态及其他生长因子的影响,会间接或直接刺激和抑制一些乳腺癌细胞系,从而影响癌细胞的发生发展。这是否预示着,在汗腺的分泌及其化生的过程中,雄激素起着不可忽视的作用。

2. 雄激素受体在乳腺大汗腺癌中表达的临床意义:由于乳腺大汗腺癌临床表现与非大汗腺癌表现没有明显的差异,其影像学诊断表现也不能作为特殊的诊断标准,临床上诊断大多数依靠于病理学及免疫表型来作为其判定标准。肿块大小和淋巴结转移情况作为评定大汗腺癌的预后因素的从而指导临床,已被许多学者所接受。鉴于 AR 在大多数乳腺癌中都有表达,在大汗腺癌中呈高表达,而且 AR 阳性与组织学分级相关,与淋巴结转移呈负相关,与 5 年生存率呈正相关。淋巴结转移数目越多,AR 阳性率越低,证明 AR 阳性的乳腺癌有着较好的生物学活性,因此,AR 表达较高的乳腺癌淋巴结转移程度较低,或者是较少发生转移。Marsuo 等对大汗腺癌患者的发病年龄做出过报道,其发病年龄为 30~78 岁,平均年龄 61 岁,其中 79% 为绝经后期的妇女,明显高于浸润性导管癌的患者平均年龄及绝经后期比例。另外,大汗腺癌相对于非大汗腺癌 TNM 分期较早,也是指导临床的良好指标。

3. 雄激素受体对乳腺大汗腺癌的治疗及预后的影响:对于大汗腺癌首选手术治疗,术后辅助以化疗及放疗,其方法与非大汗腺癌的治疗方法无明显差别。大汗腺癌通常为 ER、PR 阴性表达,HER-2 阳性表达,对于内分泌辅助治疗效果不明显,或许应采取针对于 HER-2 阳性表达的靶向治疗。然而鉴于 AR 表达,提示是否可以针对于雄激素受体的大汗腺癌的激素治疗。乳腺大汗腺癌的预后表现为异质性,主要与组织病理学分类有关。组织病理学分 3 类:①浸润型;②导管内癌播散型;③腺瘤相关型。第 2 类及第 3 类预后好,第 1 类预后差。根据免疫组化表型来看,乳腺大汗腺癌 AR 高表达,ER、PR 常不表达,其多数属于非 Luminal 型,提示预后较差,但从随访来看其预后却好于非乳腺大汗腺癌,其原因可能与 ER-mRNA 存在于阴性的 ER、PR 大汗腺癌,且蛋白不能合成有关,提示完好的 ER 基因转录与常规 ER 阴性的意义有所不同。有研究者指出,部分 ER 阳性的患

者内分泌治疗无效,而 ER 阴性的患者内分泌治疗却有效,有研究证明乳腺癌患者检测 AR 的表达可以作为独立的指标来指导内分泌治疗。综上可证,AR 在恶性程度低的肿瘤中高表达,因此,AR 可作为辅助的预后因子,癌组织表达或高表达 AR,则预后较好,癌组织不表达或低表达 AR,则预后较差,并且 AR 表达阳性的患者发生远处转移的风险较 AR 表达阴性的患者低。Ogiya 等发现淋巴结阳性的大汗腺癌患者并且接受化疗的预后较非大汗腺癌的患者预后要好。对于其他常规实验室检测项目,抑癌基因 P53、Her-2、肿瘤增殖抗原 Ki67 对于大汗腺癌的预后的影响存在争议,但有研究者认为对于中、高组织学分级的大汗腺癌,Her-2、Ki67 表达率明显升高。在 Matsuo 等的研究中,认为 P53 可能是大汗腺癌患者淋巴结阴性一个预后因素。

四、展 望

乳腺大汗腺癌为乳腺癌的少见类型,临床病理资料较少,目前尚且无综合规范的诊治手段,然而通过研究,可以明确关于 AR 的高表达对于大汗腺癌的特殊意义,并且在乳腺癌的发展转移方面有了很大的进展。因此,通过探索 AR 与大汗腺癌的关系,并且通过研究其分子作用机制与乳腺癌的发生发展的关系,从而展开针对以 AR 的表达为切入点的大汗腺癌的研究,进而对大汗腺的诊断及临床治疗提供明确的指导意义,相信随着 AR 的深入研究可以为乳腺大汗腺的研究提供一个新的突破点。

参考文献

- 1 Mossler JA, Barton TK, Brinkhous AD, *et al.* Apocrine differentiation in human mammary carcinoma[J]. *Cancer*, 1980, 46(11): 2463-2471
- 2 The International Agency for Research on Cancer, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs[M]. Lyon: Iarc Press, 2003
- 3 Tavassoli FA, Schnitt SJ. Pathology of the Breast[M]. Stamford: Appleton & Lange, 1999
- 4 Rosen PP. Rosen's breast pathology[M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001
- 5 Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases[J]. *American Journal of Clinical Pathology*, 1990, 94(4): 371
- 6 Celis JE, Gromova I, Gromov P, *et al.* Molecular pathology of breast apocrine carcinomas: a protein expression signature specific for benign apocrine metaplasia[J]. *FEBS Letters*, 2006, 580(12): 2935-2944
- 7 栾同芳, 林惠忠, 姜海毅, 等. 3361 例乳腺肿块临床与病理学研究分析[J]. *中国实用外科杂志*, 1997, 17(7): 416-417

- 8 张艳华, 李洁冰, 王雷. 乳腺大汗腺癌超声表现 1 例[J]. 中华超声影像学杂志, 2006, 14(11): 846-846
- 9 肖萍, 薛玲, 彭建军, 等. 乳腺大汗腺癌临床病理分析及鉴别诊断[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(4): 272-273
- 10 龚西骥. 乳腺大汗腺癌[J]. 临床与实验病理学杂志, 2001, 17(1): 75-76
- 11 Naoko H, Kaiyo T, Tomio A, *et al.* Comparative study of monoclonal antibody B72.3 and gross cystic disease fluid protein-15 as markers of apocrine carcinoma of the breast[J]. APMIS, 2006, 114(10): 712-719
- 12 Moirar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, *et al.* Androgen receptor frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies[J]. Cancer, 2003, 98(4): 703-711
- 13 Tanaka K, Imoto S, Wada N, *et al.* Invasive apocrine carcinoma of the Breast: clinicopathologic features of 57 patients[J]. Breast, 2008, 14(2): 164-168
- 14 邵牧民, 孟刚, 龚西骥. 乳腺大汗腺癌的形态学与免疫表型特征[J]. 临床与实验病理学杂志, 2005, 21(1): 14-19
- 15 O'Malley FP, Bane A. An update on apocrine lesions of the breast[J]. Histopathology, 2008, 52(1): 3-10
- 16 Nahleh Z. Androgen receptor as a target for the treatment of hormone receptor-negative breast cancer: an uncharted territory[J]. Future Oncol, 2008, 4(1): 15-21

(收稿日期: 2014-04-01)

(修回日期: 2014-04-16)

创伤后应激障碍的预防与治疗

李晓娟 张 婕 王锁英

摘 要 创伤后应激障碍是一种较常见和可预见精神障碍, 对个体的社会家庭活动和职业功能造成长期破坏性影响, 随着全球范围内国际冲突、恐怖主义及严重的自然灾害等不断发生, PTSD 已成为危害人类健康的重大疾病。目前 PTSD 的发病机制并不明确, PTSD 的预防和治疗也是目前的研究热点, 本文就有关 PTSD 预防和治疗进行介绍。

关键词 创伤后应激障碍 心理治疗 药物治疗 预防
[中图分类号] R74 [文献标识码] A

创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)是一种较常见和可预见性的精神障碍, 它是由于异乎寻常的灾难性的心理创伤, 导致延迟出现和长期持续性精神障碍, 主要表现为病理性重现、易激惹、持续性、警觉性增高和回避等, 常引起明显的心理和社会功能损害, 对个体的社会家庭生活和职业功能造成长期破坏性影响^[1]。PTSD 是军事医学中最重要的课题之一, 随着军事手段的革新和军事技术的进步, 未来的战争将更加紧张、激烈、残酷和危险, 军人作为直接面临战争的一个特殊群体, 所经历的创伤事件和承受的应激强度也将愈发严重和增大, 而其对经历者的影响也将愈发显著^[2]。

流行病学研究显示社区普通人群中 PTSD 的终生患病率男性为 3.4%, 女性为 8.5%, 至少 1/3 以上的患者终身丧失工作和生活能力, 自杀率为普通人群的 6 倍^[3]。最近报道显示美国每年有约 770 万成人

患 PTSD, 澳大利亚的年患病率达 1.33%, 欧洲达 0.9%~1.1%^[4]。随着全球范围内重大自然灾害、严重突发事件发生, PTSD 成为威胁人类健康的重大疾病。加强 PTSD 的预防和治疗显得尤为重要, 本文就有关 PTSD 预防和治疗进行介绍。

一、预防与早期干预

目前 PTSD 的早期干预研究, 都基于重大事件发生后, 尚缺乏在应激事件之前进行的干预。虽然有一些证据支持早期干预可以有效的防止 PTSD 的发生, 但是有效的预防体制还有待建立。虽然目前研究提出早期干预的方法有很多, 但大致可分心理干预和药物干预两大类, 现回顾如下:

1. 心理疏泄和应激诱因疏泄治疗: 心理疏泄(psychological debriefing, PD)是创伤后应激障碍常用的心理治疗方法之一, 早在 20 世纪 70 年代就用于 PTSD 的防治, 基本原则是让求诊者将内心纠结挣扎的思想矛盾倾诉出来, 以减轻或解除其心理负担, 阻止心理后遗症的发生和加重。应激诱因疏泄治疗(critical incidence stress debriefing, CISD)是最普遍使用的 PD 模式, 也是对于灾难的危机干预的一种最为

作者单位: 212000 镇江, 江苏大学附属医院儿科

通讯作者: 王锁英, 主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: wsy8083@163.com