

- [4] 袁涛. 浅析现代医院知识型人才的激励机制[J]. 中国医学创新, 2010, 7(9): 171-172.
- [5] 周立萍. 谈边疆地区卫生人才流失问题的原因与对策[J]. 中国医学创新, 2011, 8(12): 179-180.
- [6] 陈虹, 陈增萍. 聘用护士离职原因分析及对策[J]. 西藏医学, 2014, 35(2): 43-45.
- [7] 陈翠萍. 聘用护士离职现状分析及对策[J]. 人力资源管理, 2011, 5(1): 18.
- [8] 梁德雄. 加强城乡医院对口支援的实践与思考[J]. 中国医院管理, 2007, 16(4): 41.
- [9] 康兴发. 城市医院对口支援县级医院长效机制探讨[J]. 临床合理用药, 2013, 6(3): 169-170.
- [10] 任伶俐, 何开莲, 李泉清, 等. 临床护理人员对我国现有护理队伍分工模式认可度的调查[J]. 中国实用护理杂志, 2014, 30(15): 23-26.
- [11] 俞春兰. 编外护士离职原因调查分析及对策[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(23): 244-245.
- (收稿日期: 2016-03-02 修回日期: 2016-05-15)

• 临床探讨 •

血小板源性生长因子及血管内皮生长因子与食管鳞状细胞癌肿瘤血管生成的关系研究

石 红, 陈 盈

(山东省肥城市中医医院病理科 271600)

摘 要:目的 探讨血小板源性生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)与食管鳞状细胞癌(ESCC)肿瘤血管生成的关系。**方法** 2013 年 9 月至 2015 年 8 月于该院行 ESCC 根治术的患者 93 例, 以手术切除的食管癌组织作为观察组, 以 30 例正常食管上皮组织作为对照组。采用免疫组化法检测食管组织 PDGF、VEGF 表达, 计算微血管密度(MVD), 分析 PDGF、VEGF 表达与 ESCC 病理特征及 MVD 的关系。**结果** 观察组 PDGF、VEGF 表达阳性率及 MVD 水平高于对照组($P < 0.05$)。PDGF、VEGF 的表达与 ESCC 分化程度、淋巴结转移、浸润深度等病理特征相关, MVD 与 ESCC 肿瘤直径、肿瘤淋巴结转移(TNM)分期、浸润深度等病理特征相关($P < 0.05$)。ESCC 组织 PDGF、VEGF 的表达与 MVD 呈正相关($P < 0.05$)。**结论** PDGF、VEGF 可能参与了 ESCC 肿瘤血管生成, 对 ESCC 发生、发展有重要作用。

关键词:食管鳞状细胞癌; 血小板源性生长因子; 血管内皮生长因子; 微血管密度

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.050 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)13-1864-03

食管癌是一种常见的消化道恶性肿瘤。在中国, 90% 的食管癌患者病理组织学类型为鳞状细胞癌, 每年约有 15 万患者因病死亡^[1]。肿瘤血管与肿瘤生长、侵袭、转移密切相关, 血管形成不仅促进肿瘤细胞生长, 还会导致癌细胞通过新生成的血管进入血流, 向远处转移^[2]。有研究显示, 血小板源性生长因子(PDGF)参与了多种肿瘤的发生、发展, 是重要的血管生长因子和促细胞分裂原^[3]。血管内皮生长因子(VEGF)可促进血管发生和淋巴微管形成, 被证实与宫颈癌、食管癌、肝癌和直肠癌等恶性疾病相关^[4-5]。本研究检测了食管癌组织和正常食管上皮组织 PDGF、VEGF 表达水平和微血管密度(MVD), 旨在探讨食管鳞状细胞癌(ESCC)组织 PDGF、VEGF 表达水平与肿瘤血管生成的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 9 月至 2015 年 8 月于本院行 ESCC 根治术的患者 93 例, 男 52 例、女 41 例, 年龄 49~77 岁, 平均(58.63±4.18)岁; 组织分化程度: 低分化 29 例, 中分化 36 例, 高分化 28 例; 浸润程度 T1 22 例, T2 27 例, T3 24 例, T4 20 例; 肿瘤淋巴结转移(TNM)分期: I 期 18 例, II 期 29 例, III 期 26 例, IV 期 20 例; 淋巴结转移 42 例, 未转移 51 例。以手术切除的 93 例患者食管癌组织标本作为观察组, 30 例 ESCC 患者正常食管上皮组织标本作为对照组。两组标本对应的患者性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 试剂 PDGF 与 VEGF 单克隆抗体(简称单抗)均为鼠抗人单抗, 购自美国 Santa Cruz 公司。鼠抗人原始造血细胞(CD34+)单抗购自北京中杉金桥生物技术公司。链霉素-生

物素(SP)免疫组化试剂盒及二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒购自博士德公司。

1.3 方法

1.3.1 免疫组化染色 所有组织标本石蜡包埋, 厚度 4 μ m 连续切片, 二甲苯溶液脱蜡, 梯度乙醇溶液脱水; 滴加 3% 过氧化氢去离子水孵育 5 min, 灭活内源性过氧化物酶, 磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次, 每次 2 min; 分别滴加稀释的 PDGF 与 VEGF 单抗, 孵育 1 h, PBS 冲洗 3 次, 每次 2 min; DAB 显色, 蒸馏水冲洗, 苏木精复染 3 min, 脱水, 透明, 封固。以 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.3.2 CD34 染色 sDAB 显色后, 水流冲洗止显色反应停止, 将切片置于 0.5% 高碘酸溶液中氧化 10 min; 水冲洗 2 min 后置于 Schiff 液中染色 20 min, 蒸馏水冲洗 3 次, 每次 1 min, 苏木精复染, 盐酸乙醇溶液分化、返蓝, 脱水, 透明, 封固。

1.3.3 结果判定 (1)免疫组化染色结果判定: 由两位具有 3 年以上工作经验的病理医师读片评定。PDGF、VEGF 均以细胞质或细胞膜呈棕黄色为阳性。采取二次计分法, 即按染色强度和阳性细胞数占肿瘤细胞总数百分比的乘积计分^[6]。染色强度计分: 无色计 0 分, 淡黄色计 1 分, 棕黄色计 2 分, 棕褐色计 3 分; 阳性细胞百分比计分: 阴性计 0 分, 阳性细胞少于 10% 计 1 分, 11%~50% 计 2 分, 51%~75% 计 3 分, >75% 计 4 分。二者乘积小于或等于 1 判为阴性, 大于 1 为阳性。(2)微血管密度(MVD)计算: 在低倍镜($\times 100$)下观察切片, 确定肿瘤内血管密度最高处; 再在高倍镜($\times 400$)观察, CD34 染色呈棕色、与其他组织可明显分开的血管内皮细胞或血管内皮细胞簇记为 1 个微血管, 结构不相连的分支结构记为 1 个微血

管。记录 3 个视野内的 MVD,计算平均值。每张切片由有 2 位具有 3 年以上工作经验的病理科医师分别判定结果,如果判定的结果差异超过 10%,重新计数^[7-8]。

1.4 统计学处理 采用 Excel 2007 软件建立数据库,采用 SPSS18.0 统计学软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。等级计量资料组间比较采用非参数检验(Z 检验)。相关性分析采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PDGF、VEGF 表达及 MVD 组间比较 观察组 PDGF、VEGF 阳性率及 MVD 均高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 PDGF、VEGF 及 MVD 与 ESCC 病理特征的关系 PDGF、VEGF 的表达与 ESCC 分化程度、淋巴结转移、浸润深

度等病理特征相关($P < 0.05$),MVD 与 ESCC 的肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度等病理特征相关($P < 0.05$),见表 2。

表 1 PDGF、VEGF 表达及 MVD 组间比较						
组别	<i>n</i>	PDGF		VEGF		MVD (个, $\bar{x} \pm s$)
		阳性例数	阳性率	阳性例数	阳性率	
		(<i>n</i>)	(%)	(<i>n</i>)	(%)	
观察组	93	72	77.42	65	69.89	28.34 ± 7.25
对照组	30	11	36.67	14	46.67	11.96 ± 3.82
χ^2/t	—	14.855		8.314		5.026
<i>P</i>	—	0.000		0.002		0.006

注:—表示无数据。

表 2 PDGF、VEGF 及 MVD 与 ESCC 病理特征的关系

病理参数	病理特征	PDGF			VEGF			MVD	
		<i>n</i>	阳性例数(<i>n</i>)	<i>P</i>	<i>n</i>	阳性例数(<i>n</i>)	<i>P</i>	检测结果(个, $\bar{x} \pm s$)	<i>P</i>
性别	男	52	40	0.957	34	30	0.736	28.51 ± 7.28	1.034
	女	41	32		31	28		27.96 ± 7.33	
年龄(岁)	<60	43	34	0.882	32	31	0.694	28.33 ± 7.40	1.152
	≥60	50	38		33	40		27.92 ± 7.35	
肿瘤大小(cm)	<5	39	30	0.759	28	25	0.816	21.97 ± 4.66	4.714
	≥5	54	42		37	34		29.67 ± 7.83	
TNM 分型	I + II	47	37	1.061	34	26	0.995	15.73 ± 3.90	7.028
	III + IV	46	35		31	24		28.68 ± 7.54	
分化程度	中 + 高	64	15	8.245	39	13	9.104	24.08 ± 6.37	5.226
	低	29	21		26	19		29.15 ± 7.68	
浸润深度	T1 + T2	49	25	10.584	35	17	7.538	13.66 ± 3.79	15.082
	T3 + T4	44	41		30	28		29.80 ± 7.91	
淋巴结转移	有	42	40	4.937	28	25	5.331	21.73 ± 5.46	11.724
	无	51	34		37	20		30.25 ± 7.95	

2.3 PDGF、VEGF 与 MVD 的相关性 Spearman 相关分析结果显示,PDGF 和 VEGF 的表达呈正相关(相关系数为 0.855, $P = 0.006$)。PDGF、VEGF 表达阴性和阳性组织标本 MVD 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 PDGF、VEGF 表达与 MVD 的相关性				
生长因子	表达	<i>n</i>	MVD(个, $\bar{x} \pm s$)	<i>P</i>
PDGF	阴性	21	19.04 ± 5.38	5.176
	阳性	72	28.36 ± 7.51	
VEGF	阴性	28	20.82 ± 5.63	4.903
	阳性	65	28.09 ± 7.24	

3 讨 论

恶性肿瘤是危害人类健康与生命的严重疾病^[9]。中国是食管癌高发国家,以鳞状细胞癌为主要病理组织类型。肿瘤血管的生成在恶性肿瘤生长、转移方面有着非常重要的作用,血管不但为肿瘤的生长提供了养分,也为肿瘤细胞的浸润和转移提供了输送通道。肿瘤血管的生成受到多种血管生成因子的

调控。PDGF 是重要的血管生长因子及强有力的促细胞分裂原,参与多种肿瘤的发生、发展。肿瘤细胞通过释放 PDGF 诱导细胞迁移和增殖,同时通过激活下游的核因子- κ B(NF- κ B)信号转导通路上调 VEGF 表达水平,间接诱导血管生成^[10]。齐博等^[11]的研究显示,ESCC 组织 PDGF 表达水平与 MVD 呈正相关,认为 PDGF 的表达和 MVD 可能均与 ESCC 发生、发展密切相关。赵林等^[7]的研究还显示,PDGF 的表达与胃癌组织分化程度、浸润深度及淋巴结转移相关。VEGF 具有促进血管内皮细胞生长、基底膜基质降解及对巨噬细胞的趋化作用,可促进血管内皮细胞有丝分裂而最终生成新的血管^[12]。此外,VEGF 还可引起内皮细胞内钙离子浓度的上升,改变细胞形态,促进细胞的分裂及新生血管的构建^[13]。刘汉忠等^[14]的研究表明,VEGF 阳性表达的 ESCC 组织分化程度低,说明 VEGF 在 ESCC 组织血管生成中有重要作用。李超等^[15]认为,VEGF 的表达与肿瘤分化程度、浸润深度和淋巴结转移均呈正相关。Uutela 等^[16]的研究也显示,肿瘤组织在缺氧状态下,可迅速释放 VEGF 和 PDGF 等血管生成因子,促进微血管生成,从而保证肿瘤组织的氧来源。

本研究结果显示,ESCC 组织 VEGF 和 PDGF 表达阳性率

和 MVD 均高于正常食管上皮组织 ($P<0.05$), 与类似研究结果一致, 说明 VEGF 和 PDGF 均参与了 ESCC 组织血管的生成。此外, PDGF、VEGF 的表达与 ESCC 组织分化程度、淋巴结转移、浸润深度等病理特征相关 ($P<0.05$), MVD 与 ESCC 肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度等病理特征相关 ($P<0.05$), 与李超等^[15]的研究结果一致, 说明 PDGF、VEGF 参与了 ESCC 的发展、转移。ESCC 组织中, PDGF 和 VEGF 表达呈正相关, 且二者在胃癌、宫颈癌、肝癌等恶性肿瘤组织中的表达均呈正相关^[7-9]。

综上所述, ESCC 组织 PDGF、VEGF 表达与 MVD 呈正相关, PDGF、VEGF 可能参与了 ESCC 组织血管生成, 对 ESCC 发生、发展有重要作用。

参考文献

[1] 刘叶果. 老年食管鳞状细胞癌放疗疗效及影响预后因素研究[J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(2): 137-139.

[2] 李东峰, 徐慧萍, 王忠民. 基质金属蛋白酶 2 在食管鳞状细胞癌中的表达[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(9): 839-841.

[3] Chen KT, Lin JD, Liou MJ, et al. An aberrant autocrine activation of the platelet-derived growth factor alpha-receptor in follicular and papillary thyroid carcinoma cell lines[J]. Cancer Lett, 2006, 23(2): 192-205.

[4] Mitsuhashi A, Suzuka K, Yamazawa K, et al. Serum vascular endothelial growth factor(VEGF) and VEGF-C levels as tumor markers in patients with cervical carcinoma [J]. Cancer, 2005, 103(4): 724-730.

[5] Kimura H, Kato H, Tanaka N, et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) levels predict recurrence in patients with esophageal cancer[J]. Anticancer Res, 2008, 28(1): 165-169.

[6] 宋文庆, 俞岚, 武世伍, 等. 食管鳞状细胞癌血管生成拟态、血管内皮生长因子的表达及其与预后的相关性[J].

• 临床探讨 •

中国老年学杂志, 2013, 33(23): 5855-5857.

[7] 赵林, 张才全, 何发明, 等. PDGF-D/PDGFR 在胃癌中的表达及与血管形成的关系[J]. 生命科学研究, 2012, 16(6): 516-520.

[8] 夏会新, 朱莉, 张春树, 等. PDGF-D 和 VEGF 在宫颈鳞癌中的表达及其意义[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(2): 296-298.

[9] 齐元富, 李慧杰, 李静. 六神丸对 H22 肝癌腹水移植瘤 PDGF 与 VEGF 表达的影响及相关机制探讨[J]. 世界中医药, 2013, 8(1): 69-71.

[10] 陈旭升, 孙丹. PDGF 和 PDGFR 与肿瘤的关系及其靶向治疗研究进展[J]. 国医论坛, 2012, 39(15): 1134-1136.

[11] 齐博, 赵宝生, 李汉臣. 血小板源性生长因子在食管鳞状细胞癌中的表达及其与肿瘤血管生成的关系[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(12): 984-985.

[12] 张泽高, 阿依古丽·依布拉音, 杨杰. 食管癌放疗后患者血清 VEGF 检测预测复发价值分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(23): 1838-1840.

[13] 赵芳芳, 汪万英, 俞岚. VEGF、KDR 和结核菌 L 型感染在前列腺癌中的表达及临床意义[J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(2): 137-139.

[14] 刘汉忠, 杨继洲, 肖兰, 等. 食管鳞状细胞癌中 VEGF、P53 及 Ki-67 的表达及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(4): 385-387.

[15] 李超, 徐小玲, 王玲, 等. 食管鳞状细胞癌组织中 Perostin、VEGF 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(12): 1350-1352.

[16] Uutela M, Lauren J, Bergsten E, et al. Chromosomal location, exon structure, and vascular expression patterns of the human PDGFC and PDGFC genes [J]. Circulation, 2001, 103(18): 2242-2247.

(收稿日期: 2016-03-05 修回日期: 2016-05-18)

血栓弹力图肝素酶对比试验对心外科大血管手术患者合理用血的指导作用

金 悦, 刘风华

(哈尔滨医科大学附属第一医院输血科, 哈尔滨 150001)

摘 要:目的 探讨血栓弹力图(TEG)肝素酶对比试验(hmTEG)对心外科大血管手术患者合理用血的指导作用。**方法** 选择心外科心脏大血管手术患者 49 例, 术后进行枸橼酸化高岭土激活样品 TEG(CK-TEG)检测和枸橼酸化高岭土激活样品肝素酶杯 TEG(CKH-TEG)检测, 比较不同方法各参数检测结果, 以及临床申请输血情况与 hmTEG 指导用血情况。**结果** 44 例患者 CK-TEG 和 CKH-TEG 检测 R 值、K 值、Angle 角、CI 值比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), MA 值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。临床申请用血与 hmTEG 指导用血情况比较结果显示, 血浆用量比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** hmTEG 检测可有效反映心外科大血管手术患者术后体内肝素残留情况, 对临床合理用血具有一定的指导意义。

关键词: 血栓弹力图; 心外科; 大血管手术; 合理用血

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 13. 051 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)13-1866-03

心外科大血管手术患者需在术中体外循环时输注低分子肝素(LMWH)抗凝^[1]。虽然同时使用鱼精蛋白可中和患者体内残留的肝素, 但难以判断中和结果, 以及是否会引起凝血功

能障碍。心外科大血管术后患者引流量和出血量大, 因此需要判断患者是否需接受输血治疗。传统的凝血功能检查指标, 如凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等, 只能