

- (10):1072-1074.
- [10] 沈杰,董榕,张富军,等.七氟醚复合麻醉与异丙酚复合麻醉老年患者术后认知功能的比较[J].中华麻醉学杂志,2015,35(3):287-289.
- [11] 刘宁.七氟醚复合丙泊酚静脉麻醉对老年患者腹腔镜胆囊切除术后早期认知功能的影响[J].中国临床医生,2015,43(2):69-72.
- [12] 王桂兰,廖林,李应清.不同全身麻醉方法对老年患者术后认知功能的影响分析[J].医学综述,2014,20(7):1304-1305.
- [13] Hu N, Wang C, Zheng Y, et al. The role of the Wnt/ β -catenin-Annexin A1 pathway in the process of sevoflurane-induced cognitive dysfunction [J]. J Neurochem, 2016,137(2):240-252.
- [14] Tachibana S, Hayase T, Osuda M, et al. Recovery of post-operative cognitive function in elderly patients after a long duration of desflurane anesthesia: a pilot study [J]. J Anesth, 2015, 29(4):627-630.
- [15] Shu AH, Wang Q, Chen XB. Effect of different depths of anesthesia on postoperative cognitive function in laparoscopic patients: a randomized clinical trial [J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(10):1883-1887.

(收稿日期:2016-10-04 修回日期:2016-12-10)

• 临床探讨 •

肺腺癌 CT 增强值与弗林蛋白酶、基质金属蛋白酶-14 表达的关系

杨海涛

(辽宁省人民医院胸外科,沈阳 110016)

摘要:目的 观察肺腺癌患者 CT 增强值与术后癌组织中弗林蛋白酶(Furin)和基质金属蛋白酶-14(MMP-14)表达的关系。**方法** 选择在该院确诊为肺腺癌的患者 97 例作为研究对象,均行 CT 增强扫描,术后标本应用免疫组化方法检测 Furin 和 MMP-14 的表达。**结果** 肿瘤中 CT 增强值、Furin 和 MMP-14 的阳性率在不同肿瘤的最大径、胸膜侵犯和 Ki67 增殖指数均表现出了明显差异,其病理状况越差,肿瘤中 CT 增强值、Furin 和 MMP-14 的阳性率越高($P < 0.05$)。表达强度中,Furin 和 MMP-14 表达强度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),且病理状况越差,强阳性与阳性例数所占比例越高($P < 0.05$)。肺腺癌中 CT 增强值与 Furin($r = 0.45, P = 0.0485$)、MMP-14($r = 0.49, P = 0.0341$)均呈显著正相关($P < 0.05$)。**结论** 肺腺癌患者 CT 增强值及 Furin 和 MMP-14 与肿瘤病况有密切关联,术前进行 CT 扫描可一定程度上反映 Furin 和 MMP-14 的表达。

关键词:肺腺癌; 螺旋 CT; 弗林蛋白酶; 基质金属蛋白酶-14

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.035 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)04-0545-03

肺腺癌是临床常见疾病,影像学上有特异性表现。CT 作为常规检查方法,对其诊断具有重要意义,尤其是增强扫描^[1-2]。弗林蛋白酶(Furin)是一种常见的前体蛋白加工酶,与其依附的底物较多,可能具有多通路的功能,近年来发现 Furin 的异常表达与肿瘤的发生和进展有关^[3-4]。基质金属蛋白酶-14(MMP-14)是基质金属蛋白酶家族的经典成员,不仅可以促进细胞外基质和基底膜的降解,还对肿瘤间质血管生成有一定促进作用^[5]。本研究观察了肺腺癌患者术前 CT 增强值与术后组织中 Furin 和 MMP-14 表达的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 4 月至 2013 年 12 月在本院确诊为肺浸润性腺癌的患者 97 例,均经病理医师进行病理组织阅片后确诊,均对术后切除的肿瘤组织进行判定,由病理科主治医师进行评定,观察肿瘤的最大径、胸膜侵犯和 Ki67 增殖指数。排除标准:术前接受过放化疗的患者;有结核病史的患者;有肺部手术史的患者。其中男 50 例,女 47 例,年龄 45~79 岁,平均(58.6±9.3)岁。

1.2 影像学检查 CT 为放射科西门子 CT 机 SOMATOM Definition AS64/128,造影剂为碘海醇(300 mg/100 mL),注射速度 3~5 mL/s。开始注射后 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 min 时进行病灶的扫描,扫描准值 3 mm,螺距 1.0~1.2。测量 CT 增强扫描前、后病灶区域最大面积的平均 CT 值。CT 增强值=最大 CT 值-平扫 CT 值,以增强值作为观察指标。

1.3 Furin 和 MMP-14 表达的检测 Furin 和 MMP-14 蛋白的检测应用免疫组化二步法^[6],两种抗体的浓缩液来自武汉博

士德生物工程公司。试验前依据不同比例进行稀释,选择最理想的染色浓度进行正式试验。均由同一位病理科主管技师完成,严格按说明书操作,严格质控。

1.4 结果评定标准 磷酸缓冲盐溶液(PBS)代替一抗作为阴性对照,用已知阳性组织切片作为阳性对照。阅片时 2 个病理科的医师双盲法观察。MMP-14 蛋白的阳性表达在细胞膜,Furin 蛋白的阳性表达在细胞质。表达阳性率计算方法:每张切片选 5 个视野,每个视野计取 100 个细胞,得出阳性细胞数的百分比即为阳性率。表达强度计算方法:采用半定量积分法,即对每张切片的阳性细胞率及阳性细胞染色强度分别进行分级积分,然后根据两项之和确定表达强度;染色强度阴性、弱(浅黄色)、中(棕黄色)、强(棕褐色)分别为 0、1、2、3 分;阳性细胞率 0%~5%、6%~50%、>50%分别为 1、2、3 分;两项之和等于 3 分为弱阳性(+),4~5 分为阳性(++),6 分为强阳性(+++),无论染色强度为多少,只要染色细胞数小于 5%即为阴性(-)^[7]。

1.5 统计学处理 采用 SAS6.12 进行数据处理及统计分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,呈正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。相关分析采用 Pearson 相关。

2 结果

2.1 螺旋 CT 增强值 共 97 例患者,螺旋 CT 增强值的范围为 21~52 Hu,平均(38.9±6.5)Hu。

2.2 Furin 和 MMP-14 的阳性率与表达强度 97 例患者

Furin 表达的阳性率为 5%~95%, 平均(55.9±16.4)%, 表达阴性 5 例(5.15%), 弱阳性 35 例(36.08%), 阳性 38 例(39.18%), 强阳性 19 例(19.59%)。MMP-14 表达的阳性率为 6%~80%, 平均(48.6±19.0)%, 表达阴性 8 例(8.25%), 弱阳性 40 例(41.24%), 阳性 32 例(32.99%), 强阳性 17 例(17.53%)。Furin 与 MMP-14 的阳性表达率、表达强度比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 CT 增强值、Furin 和 MMP-14 表达的阳性率与肺腺癌临床病理特征的关系

临床病理特征	例数 (<i>n</i>)	CT 增强值 (Hu)	Furin 表达强度(<i>n</i>)				Furin 阳性率 ($\bar{x}\pm s, \%$)	MMP-14 表达强度(<i>n</i>)				MMP-14 阳性率 ($\bar{x}\pm s, \%$)
			—	+	++	+++		—	+	++	+++	
肿瘤最大径												
<4 cm	37	30.47±4.67	5	20	9	3	50.86±13.23	8	20	7	2	45.53±12.53
≥4 cm	60	42.57±5.65*	0*	15*	29*	16*	65.44±13.32*	0*	20*	25*	15*	54.46±13.35*
胸膜侵犯												
无	59	34.23±4.45	5	29	18	7	47.45±12.36	8	31	14	6	41.42±9.57
有	38	46.31±4.32*	0	6*	20*	12*	70.46±11.46*	0	9*	18*	11*	60.45±13.48*
Ki67 增殖指数												
<25%	42	33.46±4.97	5	24	11	2	46.42±12.13	7	23	9	3	35.18±8.31
≥25%	55	42.57±4.42*	0*	11*	27*	17*	62.46±11.40*	1*	17*	23*	14*	59.70±11.25*

注:与同项目不同病理特征比较,* $P<0.05$ 。

2.4 肺腺癌中 CT 增强值与 Furin、MMP-14 表达强度的关系 对肺腺癌患者术前 CT 增强值与 Furin、MMP-14 的表达进行线性相关分析,结果显示肺腺癌中 CT 增强值与 Furin($r=0.45, P=0.0485$)、MMP-14($r=0.49, P=0.0341$)均呈显著正相关($P<0.05$)。

3 讨 论

肺腺癌间质组织富含血管,肿瘤在生长过程中血管伴随生长。因此血管生长及足够的血流量对病变进展至关重要。近年来以血管内皮生长因子(VEGF)为代表的血管促进因子成为学者研究的关注点,同时证实了 CT 影像与其中的相关性^[8-9]。同时也发现了多种其他相关因子与血管生长的相关性,这些因子也同时与 VEGF 具有关联性。Furin 可以调节肿瘤的生物功能,对多肽的合成和分泌、细胞膜相关受体的成熟过程、相关级联蛋白的激活有重要作用^[10-11]。也有观点认为 Furin 可以调节肿瘤进展过程中的血管生成及相关的黏附作用,促进肿瘤的生长及迁移^[12-13]。MMP-14 是基质金属蛋白酶家族的重要成员,其发挥作用主要是溶解基底膜并促进肿瘤的迁移^[14-15]。MMP-14 还可以使胶原重塑为平行束,形成微小管道,变形穿过细胞外基质扩散到周围组织中,引起组织细胞浸润^[16-17]。有学者研究认为 MMP-14 可以促进 VEGF 的表达,也可以引发 CD34、CD105 为标记的血管形成,促进肿瘤间质的血管新生^[18]。

本研究对 97 例肺腺癌患者术前行 CT 扫描,分析 CT 增强值与术后癌组织中 Furin 和 MMP-14 表达的关系,结果显示肺腺癌患者 CT 增强值、Furin 和 MMP-14 的表达与肿瘤的最大径、胸膜侵犯和 Ki67 增殖指数密切相关,提示肺腺癌中 Furin 和 MMP-14 高表达不仅能促进肿瘤的进展。结果显示研究组中 CT 增强值均与 Furin 和 MMP-14 表达的阳性率存在显著正相关,提示术前 CT 在一定程度上可以反映 Furin 和 MMP-14 的表达。由于 Furin 和 MMP-14 可以在一定程度上反映肺腺癌的预后,因此 CT 增强值的升高,可能在一定程度

2.3 CT 增强值、Furin 和 MMP-14 表达与肺腺癌临床病理特征的关系 肿瘤中 CT 增强值、Furin 和 MMP-14 的阳性率在不同肿瘤的最大径、胸膜侵犯和 Ki67 增殖指数均表现出了明显差异,其病理状况越差,肿瘤中 CT 增强值、Furin 和 MMP-14 的阳性率越高($P<0.05$)。表达强度中,Furin 和 MMP-14 表达强度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),且病理状况越差,强阳性与阳性例数所占比例越高($P<0.05$)。见表 2。

上反映肺腺癌的预后特征。

CT 增强值与 Furin 和 MMP-14 的关系可能与 2 种蛋白促血管生成有关。肺腺癌 CT 增强值主要反映局部血供特征,由于血流的增强,肿瘤局部微循环中的血流量增强,使造影剂注射后迅速进入病灶内,因此形成良好的 CT 图像,同时得到较理想的增强值。而 Furin、MMP-14 对血管的生成均有促进作用,因此 CT 增强值、Furin、MMP-14 三者的作用通过血管生成联系在一起,为临床观察肿瘤血管新生、预后判断提供了新的思路^[19-20]。

综上所述,由于肺腺癌患者 CT 增强值与 Furin 和 MMP-14 存在正相关,术前积极进行螺旋 CT 增强扫描,可对病变有更深入的了解。

参考文献

[1] 谭理连,李扬彬,李树欣,等. 肺癌细胞分化、螺旋 CT 增强程度及纵隔淋巴结转移与 MVD、VEGF 关系研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2006,4(4):41-43.

[2] 黄遥,吴宁,王小艺,等. 周围型小肺癌的动态 CT 增强扫描:CT-病理对照研究[J]. 癌症进展杂志,2006,4(2):124-130.

[3] Anders L, Mertins P, Lammich S, et al. Furin-, ADAM 10-, and gamma-secretase-mediated cleavage of a receptor tyrosine phosphatase and regulation of beta-catenin/ s transcriptional activity[J]. Mol Cell Biol, 2006, 26(10): 3917-3934.

[4] 才保加,祁玉娟,周为,等. 老年胃腺癌患者癌组织 Nanog、Oct-4 和 Furin 的表达及意义[J]. 中国老年学杂志,2014,34(11):2939-2942.

[5] 涂燕君,陈军,刘昌盛,等. 侵袭性垂体腺瘤 MRI 表现与 MMP-9、MMP-14、VEGF 表达的相关性研究[J]. 武汉大学学报(医学版),2010,31(5):671-675.

- [6] 郭玉娥,杨尧华. MMP-14 在宫颈鳞癌中的表达及临床意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(2): 223-226.
- [7] 田振囡,李阳,胡杨,等. MMP-2、MMP-14 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 实用肿瘤学杂志, 2010, 24(5): 447-450.
- [8] Ahmed MB, Nabih ES, Louka ML, et al. Evaluation of nestin in lung adenocarcinoma: relation to VEGF and Bcl-2[J]. Biomarkers, 2014, 19(1): 29-33.
- [9] Hu P, Wang G, Cao H, et al. Haemoptysis as a prognostic factor in lung adenocarcinoma after curative resection[J]. Br J Cancer, 2013, 109(6): 1609-1617.
- [10] Dragulescu-Andrasi A, Liang G, Rao J. In vivo bioluminescence imaging of furin activity in breast cancer cells using bioluminogenic substrates [J]. Bioconjug Chem, 2009, 20(8): 1660-1666.
- [11] Levesque C, Fugere M, Kwiatkowska A, et al. The Multi-Leu peptide inhibitor discriminates between PACE4 and furin and exhibits antiproliferative effects on prostate cancer cells[J]. J Med Chem, 2012, 55(23): 10501-10511.
- [12] Arsenault D, Lucien F, Dubois CM. Hypoxia enhances cancer cell invasion through relocalization of the proprotein convertase furin from the trans-Golgi network to the cell surface[J]. J Cell Physiol, 2012, 227(2): 789-800.
- [13] Kumar V, Behera R, Lohite K, et al. p38 kinase is crucial for osteopontin-induced furin expression that supports cervical cancer progression[J]. Cancer Res, 2010, 70(24): 10381-10391.
- [14] Bodnar M, Szyberg L, Kazmierczak W, et al. Differentiated expression of membrane type metalloproteinases (MMP-14, MMP-15) and pro-MMP2 in laryngeal squamous cell carcinoma. A novel mechanism [J]. J Oral Pathol Med, 2013, 42(3): 267-274.
- [15] Hernandez-Perez M, El-hajahmad M, Massaro J, et al. Expression of gelatinases (MMP-2, MMP-9) and gelatinase activator (MMP-14) in actinic keratosis and in situ and invasive squamous cell carcinoma [J]. Am J Dermatopathol, 2012, 34(7): 723-728.
- [16] Adley BP, Gleason KJ, Yang XJ, et al. Expression of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MMP-14) in epithelial ovarian cancer: high level expression in clear cell carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(2): 319-324.
- [17] Oblander SA, Zhou Z, Gálvez BG, et al. Distinctive functions of membrane type 1 matrix-metalloprotease (MT1-MMP or MMP-14) in lung and submandibular gland development are independent of its role in pro-MMP-2 activation[J]. Dev Biol, 2005, 277(1): 255-269.
- [18] Haeusler G, Walter I, Helmreich M, et al. Localization of matrix metalloproteinases, (MMPs) their tissue inhibitors, and vascular endothelial growth factor (VEGF) in growth plates of children and adolescents indicates a role for MMPs in human postnatal growth and skeletal maturation[J]. Calcif Tissue Int, 2005, 76(5): 326-335.
- [19] Parker MW, Hellman LM, Xu P, et al. Furin processing of semaphorin 3F determines its anti-angiogenic activity by regulating direct binding and competition for neuropilin[J]. Biochemistry, 2010, 49(19): 4068-4075.
- [20] Basak A, Lotfipour F. Modulating furin activity with designed mini-PDX peptides: synthesis and in vitro kinetic evaluation[J]. FEBS Lett, 2005, 579(21): 4813-4821.

(收稿日期: 2016-09-13 修回日期: 2016-11-18)

• 临床探讨 •

1 506 例高危妊娠孕产妇住院分娩情况分析

杨素芬¹, 杨苗苗², 何丽莲²

(广西壮族自治区民族医院: 1. 妇产科门诊; 2. 产科, 南宁 530001)

摘 要:目的 探讨高危妊娠孕产妇住院分娩情况, 分析高危妊娠围产期的优质护理模式。方法 选择 2013 年 1—12 月该院住院分娩的高危妊娠孕产妇, 根据不同时期产妇产后对护理服务的需求制定不同的护理计划, 对其实施围产期全程的个性化护理。结果 高危妊娠孕产妇的高危因素: 高龄产妇(38.30%)、瘢痕子宫(13.14%)、妊娠期糖尿病(11.02%)等; 高危妊娠孕产妇的剖宫产率较正常妊娠者高($P < 0.05$), 而产后出血、新生儿 Apgar 评分及病死率等方面与正常妊娠者比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 高危妊娠孕产妇提供围产期的优质护理, 对高危因素可早发现早处理, 有效降低孕产妇及新生儿的病死率, 提高母婴健康水平, 护理模式值得临床推广。

关键词: 高危妊娠; 优质护理; 因素分析; 临床结局

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.036 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)04-0547-03

高危妊娠是指女性妊娠期由于某些不良因素的影响或在妊娠期并发对健康不利的某些合并症, 而导致母婴健康受损的情况^[1]。随着社会经济、文化的发展, 以及医疗诊断技术的提高, 近年来高危妊娠的发病率呈逐渐上升之势^[2-3]。众多研究表明, 高危妊娠会加大妊娠不良结局的风险, 如产后出血、产褥期感染、围产儿病死、新生儿窒息及体格发育异常等情况^[4-7]。高危妊娠不仅是危害母婴健康的重要因素, 更给家庭和社会带

来沉重的经济负担, 值得广大医务工作者关注。现对高危妊娠的早发现早处理及对围产期的高危孕产妇提供优质的个性化护理, 降低了产后出血、产妇产后病死率及新生儿病死率, 效果显著, 提高了母婴健康水平。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1—12 月, 该院产科门诊建卡者 2 360 例, 其中高危者 903 例; 该院住院分娩者 3 642 例, 其中属