

C 组中的 4 例超声器械折断是由于金属疲劳或操作时使用了不适当的力所导致。这说明超声根管器械对于操作者的熟练程度有一定要求。

综上所述,回旋手机夹 C 锉配合 EDTA 等根管润滑冲洗剂是塑化根管再疏通的首选治疗方法,加上二者成本大大低于镍钛器械和显微超声器械,且操作简单方便,易于掌握,建议临床推广使用。

参考文献

1 张志刚,陆玉,侯本祥,等. 牙髓塑化治疗后再治疗原因分析. 北京口腔医学,2008,16(1):32-34

2 高学军. 对塑化治疗术临床实践的回顾与思考. 中华口腔医学杂志,2003,38(3):163-165
3 Gerald N. 21st - Century Endodontics. J Am Dent Assoc,2000,131(1):39-46
4 樊明文. 牙体牙髓病学. 北京:人民卫生出版社,2008:255
5 边专. 现代牙髓病学. 北京:人民卫生出版社,2008:243
6 樊明文. 牙体牙髓病学. 北京:人民卫生出版社,2008:256
7 陈菁,夏凌云. 根管治疗术中镍钛器械折断因素的研究进展. 牙体牙髓牙周病学杂志,2008,18(3):177-180

(收稿:2010-11-17)

(修回:2011-05-16)

FHIT、survivin、PTEN 在上皮性卵巢癌中的表达及其临床意义

宣樟标 洪丽华

摘要 目的 探讨上皮性卵巢癌中 FHIT、survivin 和 PTEN 的表达情况及其与卵巢癌临床病理特征、预后的关系。**方法** 运用免疫组化 S-P 法检测 60 例上皮性卵巢癌、52 例正常卵巢组织中 FHIT、survivin 和 PTEN 蛋白表达情况。**结果** 上皮性卵巢癌中 FHIT、survivin 和 PTEN 阳性表达率分别为 51.7%、73.3%、53.3%,正常卵巢组织中分别为 84.6%、15.4%、76.9%;随着卵巢癌临床分期增高、分化程度减低、有淋巴结转移 survivin 表达呈上升趋势,而 FHIT、PTEN 表达呈下降趋势;FHIT 与 survivin 呈负相关($r = -0.624, P < 0.01$),与 PTEN 呈正相关($r = 0.719, P < 0.01$)。**结论** FHIT、survivin 和 PTEN 异常表达与上皮性卵巢癌的发生发展密切相关,3 项指标的联合检测可作为上皮性卵巢癌早期诊断及预测预后具有较高临床参考价值的指标。

关键词 FHIT survivin PTEN 上皮性卵巢癌

Expression and Clinical Significance of FHIT, Survivin and PTEN in Epithelial Ovarian Cancer. Xuan Zhangbiao, Hong Lihua. Zhejiang Zhuji Maternal and Child Care Service Center, 311800 Zhejiang, China

Abstract Objective To detect the expression of FHIT, survivin and PTEN genes in epithelial ovarian cancer, and to investigate their relationship with clinicopathologic significance and prognosis. **Methods** FHIT, survivin and PTEN protein were detected in 60 cases of epithelial ovarian cancer, 52 normal ovarian tissue by immunohistochemistry using streptavidin - peroxidase (SP) method. **Results** The positive expression rate of FHIT, survivin and PTEN were respectively 51.7%, 73.3%, 53.3% in epithelial ovarian cancer cases, 84.6%, 15.4%, 76.9% in normal ovarian tissue. The expression of FHIT, survivin and PTEN was significantly correlated with clinicopathologic stages, levels of differentiation and lymphnode metastasis. The FHIT and survivin factors were negative correlative, and the expression of PTEN was positive correlative in epithelial ovarian neoplasm. **Conclusion** The abnormal expression of FHIT, survivin and PTEN may play an important role in the initiation and development of epithelial ovarian cancer. The combined detection of FHIT, survivin and PTEN is helpful for the early diagnosis and evaluating the prognosis of the disease.

Key words FHIT; survivin; PTEN; Epithelial ovarian cancer

卵巢恶性肿瘤是女性生殖器官三大恶性肿瘤之一,它的病死率居女性生殖系统恶性肿瘤首位。上皮性卵巢癌占全部卵巢原发性恶性肿瘤的 85% ~

90%,恶性程度高、病情发展快、预后差,大部分上皮性卵巢癌发现于晚期,5 年生存率仅为 30% ~ 40%,已成为严重威胁妇女健康和生命的主要肿瘤^[1]。卵巢癌的发生是多基因、多步骤的复杂过程,癌基因的激活、抑癌基因的失活、细胞周期调节紊乱均可导致卵巢癌的发生发展。FHIT 基因是一种与组氨酸三联

体(FHIT)蛋白具有高度同源性抑癌基因,主要通过参与细胞周期调控和凋亡发挥作用。生存素(survivin)是近年来发现的一种凋亡抑制基因,具有调节细胞分化、抑制细胞凋亡的功能;PTEN是一种具有磷酸酶活性的抑癌基因,在调控细胞生长和凋亡过程中发挥重要作用;研究采用免疫组织化学S-P法检测了脆性组氨酸三联体蛋白(FHIT)、survivin和PTEN在上皮性卵巢癌中的表达并分析三者在上皮性卵巢癌发生发展及预后中的作用,以期为上皮性卵巢癌的治疗、预后判定提供有价值的分子检测指标。

资料与方法

1. 对象:2008年1月~2010年6月笔者医院住院妇科切除手术标本经病理科确诊为上皮性卵巢癌60例和正常上皮来源卵巢组织52例作为对照组。上皮性卵巢癌分类按国际妇产科联盟(FIGO,2000年)标准进行手术-病理分期:I期23例、II期19例、III期11例、IV期7例;60例上皮性卵巢癌患者中,每例均有详细的临床资料、手术记录,所有病人均无远处转移,术前均未接受化疗和放疗。

2. 方法:(1)免疫组织化学S-P法:FHIT、survivin、PTEN鼠抗人单克隆抗体,SP试剂盒,DAB显色剂均购自北京中杉公司。用已知阳性切片作阳性对照,用PBS液代替一抗做阴性对照,实验步骤参照试剂盒说明书。(2)阳性结果判断标准:survivin阳性染色主要定位于卵巢上皮细胞质,PTEN和FHIT阳性物质主要定位于细胞核,三者的阳性物质均呈棕黄色颗粒,阳性判定方法:于高倍镜下随机取10个不同视野,各记数100个细胞,结果进行半定量分析。对阳性细胞染色强度进行评分(无色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分);再对阳性细胞所占百分比进行评分(阳性细胞≤5%为0分,6%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分;)。PTEN和FHIT结果取两者评分之乘积,染色强度与阳性细胞百分比的乘积>3分判为免疫阳性,乘积为0~3分判为阴性。survivin评分略改动,只记为阴性与阳性,乘积<1分为阴性,其余均为阳性。

3. 统计学分析:采用的SPSS 16.0软件分析,数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计量资料组间比较采用完全随机设计的 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料采用率描述,率的比较采用 χ^2 检验;相关分析用Pearson相关分析。

结 果

1. FHIT、survivin和PTEN蛋白在不同卵巢组织中的阳性表达结果:60例卵巢癌组织中FHIT蛋白阳性表达率为51.7% (31/60)与正常卵巢上皮组织之间阳性表达率84.6% (44/52)比较差异有统计学意义($\chi^2 = 13.671, P < 0.01$);survivin蛋白阳性表达率为73.3% (44/60)与正常卵巢上皮组织之间阳性表达率15.4% (8/52)比较差异有统计学意义($\chi^2 = 31.610, P < 0.01$);PTEN蛋白异常表达率为53.3% (32/60)与正常卵巢上皮组织之间阳性表达率76.9% (40/52)比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.752, P < 0.01$) (表1)。

表1 FHIT、survivin和PTEN在不同卵巢组织中的表达(n)

组别	FHIT		survivinFHIT		PTENFHIT	
	+	-	+	-	+	-
卵巢癌组	31	29	44	16	32	28
正常对照组	44	8	8	44	40	12
χ^2	13.671		37.610		6.752	
P	<0.01		<0.01		<0.01	

2. FHIT、survivin和PTEN蛋白在卵巢癌组织中表达及与卵巢癌患者临床病理特征的关系:随着卵巢癌临床分期增高、分化程度减低、有淋巴结转移survivin表达呈上升趋势,而FHIT、PTEN表达呈下降趋势(表2)(因为未、低分化统计没有意义,中、高分化统计也没有意义,故将其合并;临床病理分期情况也是一样)。

表2 卵巢癌组织中FHIT、survivin和PTEN的表达与临床病理特征的关系[$n(\%)$]

临床病理特征		n	FHIT	χ^2	survivin	χ^2	PTEN	χ^2
分化程度	未、低	42	18(42.8)	4.351*	34(80.9)	4.156*	18(42.8)	6.173*
	中、高	18	13(72.2)		10(55.6)		14(77.8)	
临床病理分期	I~II期	41	26(63.4)	7.156 Δ	25(61.0)	10.11 Δ	27(65.6)	4.450*
	III~IV期	19	5(26.3)		19(100)		7(36.8)	
淋巴结转移	无	34	22(64.7)	5.342*	21(61.7)	5.370*	24(70.6)	9.386 Δ
	有	26	9(34.6)		23(88.5)		8(30.8)	

* $P < 0.05$, $\Delta P < 0.01$

3. FHIT蛋白表达与survivin和PTEN蛋白表达的关系:卵巢癌组织中FHIT的阳性表达与survivin

呈负相关($r = -0.624, P < 0.01$),与PTEN呈正相关($r = 0.719, P < 0.01$) (表3)。

表 3 FHIT 与 survivin、PTEN 表达的相关性

组别	FHIT		<i>r</i>	<i>P</i>
	-	+		
survivin 表达				
-	3	13	- 0. 624	< 0. 01
+	26	18		
PTEN 表达				
-	26	2	0. 719	< 0. 01
+	3	29		

讨 论

由于卵巢深居盆腔,卵巢癌早期症状没有特异性且不明显,卵巢上皮性癌发展迅速,易于转移和广泛播散,就诊时超过 70% 的患者处于Ⅲ/Ⅳ期,且多有腹腔积液及盆腹腔广泛的种植转移,使之始终占据卵巢恶性肿瘤病死率的首位;而且近年来发病率呈上升趋势,因此研究上皮性卵巢癌发生的分子机制、寻找新的有效的治疗靶点具有重大的现实意义。目前认为抑癌基因 FHIT、PTEN 和癌基因 survivin 在卵巢上皮肿瘤中的表达异常,与卵巢上皮肿瘤的发生和发展具有重要作用,是卵巢癌发生的重要原因之一。

脆性三联组氨酸(FHIT)基因是 Ohta M 等^[2]于 1996 年用差异显示分析探针和外显子捕获法确定的一个候选抑癌基因,它定位于人类染色体 3p14.2。FHIT 基因结构及表达的异常见于多种类型的肿瘤细胞株和原发瘤组织,卵巢上皮性肿瘤中 FHIT 基因或表达的异常已有少量研究。有研究发现,FHIT 异常表达是卵巢恶性、交界性肿瘤的重要特征,正常 FHIT 表达丧失与卵巢癌的进展密切相关^[3]。本实验结果显示,FHIT 在上皮性卵巢癌中出现特异性表达丧失,丢失率为 48.3%,远高于正常卵巢上皮组织的 13.0%,与 Hong FZ 等^[3]研究结果相符,这提示 FHIT 的特异性表达丧失可能与上皮性卵巢癌的发生发展有关。为进一步探讨 FHIT 蛋白在上皮性卵巢癌进展中的作用,我们还分析了 FHIT 的表达与临床病理参数间的关系。结果表明 FHIT 蛋白在组织分型组卵巢癌中阳性表达率差异无显著性,但与卵巢癌的病理分级、临床分期及有无淋巴结转移呈显著性相关,本实验结果提示 FHIT 蛋白是与上皮性卵巢癌的恶性进展相关的重要抑癌蛋白,其失表达预示肿瘤恶性程度高、病人预后不良。

survivin 是新近发现的一种结构独特的哺乳类凋亡抑制蛋白(IAP),广泛表达于人类各种肿瘤组织,具有抑制细胞凋亡和调节细胞有丝分裂的双重作用,选择性地表达于一般的人类肿瘤,正常成人组织中不

表达。survivin 蛋白是一种位于细胞核-质之间的穿梭蛋白,在上皮性卵巢癌中表达上调,与细胞增生关系密切,对上皮性卵巢癌的发生发展中起重要作用,survivin 的细胞核高表达与上皮性卵巢癌患者的预后不良密切相关^[4]。本实验研究表明,survivin 蛋白在上皮性卵巢癌组织中过表达,阳性表达率为 73.3%,显著高于正常卵巢组织中的 15.4% ($P < 0.01$)。Liguang Z 等^[5]检测 114 例上皮性卵巢癌组织中 survivin 的表达阳性率为 73.0%,明显高于正常卵巢组织的 19.0%,与我们的研究结果大致相符。临床病理分析显示,survivin 蛋白表仅与临床分期、分化程度和有无淋巴结转移相关,而与组织分型无明显相关性,据此可推断,上皮性卵巢癌分期越晚、组织分化恶性度越低、有淋巴结转移时 survivin 的表达越强,检测 survivin 的表达水平对于判断上皮性卵巢癌的恶性程度及预测预后具有一定的临床参考价值。

PTEN 基因是迄今发现的第一个具有特异性磷酸酶活性抑癌基因,在细胞生长发育、信号转导和凋亡中起重要作用,其突变失活与人类多种恶性肿瘤的发生密切相关。PTEN 在不同肿瘤中如子宫内膜癌、卵巢癌和乳腺癌等经常变异调节。PTEN 可通过多种途径抑制肿瘤细胞的浸润和转移,PTEN 发挥主要途径是脂质磷酸酶活性,每种导致 PTEN 蛋白丧失功能的突变同时都伴随有脂质磷酸酶活性的丧失。这表明脂质磷酸酶活性对于细胞生长起重要作用。PTEN 蛋白通过使 PIP₃ 去磷酸化,拮抗了 PKB/Akt 信号系统,从而阻断了 Akt 及其下游激酶的活性,抑制了细胞分裂增殖,诱导细胞凋亡,从而发挥抑癌作用^[6]。

目前关于 PTEN 与卵巢癌的确切关系,研究结果不一。Kurose 等^[7]认为卵巢上皮性癌中存在 PTEN 基因突变,但该基因突变在卵巢上皮性癌的发生发展中无重要作用。而 Saito 等^[8]的研究结果提示 PTEN 蛋白表达缺失可能在卵巢癌的发病中是一个晚期事件。本研究发现,PTEN 蛋白在正常卵巢组织和上皮性卵巢癌中的阳性表达率呈逐渐下降趋势 ($P < 0.01$);推测 PTEN 蛋白表达可能是正常卵巢组织生长的必要因素之一,而 PTEN 蛋白表达下降或缺失可能使卵巢组织生长失控,最终导致癌变的发生。通过分析 PTEN 蛋白表达与上皮性卵巢癌临床病理指标的关系表明,PTEN 在上皮性卵巢癌的失表达与临床病理分期、分化程度和有无淋巴结转移有关,而与组织学分级无关,与 Qiao 等^[9]研究相一致。由此可见,

PTEN 蛋白表达与否能够预示上皮性卵巢癌患者的预后。

FHIT 和 survivin 均参与细胞周期调控和细胞凋亡,但生物学效应相反。本研究结果提示,survivin 的表达在正常卵巢组织和上皮性卵巢癌中有逐渐上升的趋势,PTEN 的表达有逐渐下降的趋势,FHIT 和 survivin 表达呈负相关;而 FHIT 和 PTEN 表达呈正相关,在所检测的卵巢组织中 PTEN 基因表达随着 FHIT 基因表达降低而下降。因此,推测 FHIT 可能通过协同 PTEN 转录而参与卵巢癌的发生及演进,它们可能协同在卵巢上皮性癌中发挥作用。因此,联合检测卵巢癌组织中 FHIT、survivin 和 PTEN 基因,将有望为卵巢癌的早期诊断、早期治疗及预后判断提供必要的理论依据,并制定合理的治疗方案。

参考文献

- 1 丰有吉,沈铿. 妇产科学. 6 版,北京:人民卫生出版社,2005:330 - 343
- 2 Ohta M, Inoue H, Coticelli MG, *et al.* The human FHIT gene, spanning the chromosome 3P^{14.2} fragile site and renal cell carcinoma associated translocation breakpoint, is abnormal in digestive tract cancer [J]. *Cell*, 1996, 84; 587 - 597

- 3 洪凡真,王波,李晓明,等. 上皮性卵巢癌组织脆性组氨酸三联基因甲基化和 3p14 的等位基因丢失[J]. *中华病理学杂志*, 2005, 34 (5): 257 - 261
- 4 Wang JJ, Zheng Y, Yang F, *et al.* Survivin small interfering RNA transfected with a microbubble and ultrasound exposure inducing apoptosis in ovarian carcinoma cells [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20 (4): 500 - 506
- 5 Liguang Z, Peishu L, Honglun M, *et al.* Survivin expression in ovarian cancer [J]. *Exp Oncol*, 2007, 29 (2): 121 - 125
- 6 Downes CP, Perera N, Ross S, *et al.* Substrate specificity and acute regulation of the tumour suppressor phosphatase, PTEN [J]. *Biochem Soc Symp*, 2007, 74 (1): 69 - 80
- 7 Kurose R, Zhou XP, Araki T, *et al.* Frequent loss of PTEN expression in linked to elevated phosphorylated Akt levels, but not associated with p27 and cyclin D1 expression, in primary epithelial ovarian carcinomas [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158 (6): 2097 - 2106
- 8 Saito M, Okamoto A, Kohno T *et al.* Allelic imbalance and mutations of the PTEN gene in ovarian cancer [J]. *Int J Cancer*, 2000, 85: 160 - 165
- 9 乔玉环,程佳,郭瑞霞,等. 卵巢上皮性癌组织中磷酸化蛋白激酶 B 和 PTEN 蛋白的表达及其意义 [J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42 (5): 325 - 329
(收稿:2010 - 07 - 28)
(修回:2011 - 04 - 26)

右美托咪啶辅助颈丛神经阻滞在甲状腺手术中的应用

于带弟 徐道妙

摘要 目的 观察右美托咪啶辅助颈丛神经阻滞在甲状腺手术中的应用。**方法** 60 例甲状腺手术病人分为 4 组,每组 15 例,A 组为生理盐水对照组;B 组为氟芬合剂对照组;C、D 组为右美托咪啶组,C 组负荷量 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后以 0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 维持;D 组负荷量后以 0.7 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 维持。监测和记录病人颈丛神经阻滞前(T0)、颈丛阻滞 5min(T1)、10min(T2)、切皮时(T3)、分离甲状腺上极时(T4)、缝皮时(T5)的收缩压、舒张压、心率、心电图、脉搏血氧饱和度;在 T0、T3、T4、T5 评估镇静程度(Ramsay 评分法);记录术中高血压、心动过速、心动过缓、低血压、呼吸抑制等不良反应的发生情况。**结果** A、B 两组麻醉后 HR、SBP、DBP 明显升高,C、D 两组术中 HR、SBP、DBP 较平稳,差异有统计学意义($P < 0.05$)。C、D 组 T3、T4、T5 的 Ramsay 评分较 A、B 组高($P < 0.05$),镇静效果好。4 组均未见严重不良反应。**结论** 两种右美托咪啶持续输注辅助颈丛神经阻滞麻醉应用于甲状腺手术时,病人的应激反应减轻,血压、心率平稳,术中镇静效果好,且无呼吸抑制。

关键词 右美托咪啶 颈丛神经阻滞 甲状腺手术

The Application of Dexmedetomidine as a Supplement to Cervical Plexus Block for Thyroidectomy. Yu Daidi, Xu Daomiao. Department of Anesthesia, The People's Hospital of Qiyang Country, Hunan 426100, China

Abstract Objective To observe the effect of dexmedetomidine infusion as a supplement to cervical plexus block for thyroidectomy. **Methods** Sixty thyroidectomy patients were divided randomly into four groups with 15 patients for each. In group A and B, patients got intraoperative continuous infusion of 0.9% saline or mixture of fentanyl and droperidol auxilarily as control after anesthesia respectively. In

作者单位:426100 湖南省祁阳县人民医院麻醉科(于带弟);410078 长沙,中南大学湘雅医院重症医学科(徐道妙)

通讯作者:徐道妙,电子信箱:XuDaomiao@medmail.com.cn