

Ki-67 在下咽鳞状细胞癌中的表达及其与放射敏感度的关系

黄春梅 李 嵘 罗 娟

摘 要 **目的** 探究 Ki-67 在下咽鳞状细胞癌组织中的表达情况及其与下咽鳞癌患者放射敏感度的关系。**方法** 收集 180 例放疗前经活检诊断为下咽鳞状细胞癌的肿瘤组织标本,另取 20 例正常下咽黏膜组织标本,采用免疫组化方法检测组织标本中 Ki-67 蛋白表达情况。采用 6MV-X 线直线加速器对下咽鳞癌患者进行常规放射治疗,放疗结束后根据 X 线片评价标准评估疗效。分析 Ki-67 表达与患者临床病理特征及单纯放疗疗效的关系。采用 Kaplan-Meier 法评估 Ki-67 表达与患者放疗后生存率间的关系。**结果** Ki-67 在下咽鳞癌组织中的蛋白表达强度(97.7%)显著高于正常下咽黏膜组织(0.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$);Ki-67 表达与下咽鳞癌患者临床分期、淋巴结转移有关($P < 0.05$),与患者性别、年龄、原发肿瘤直径及组织分化程度等差异均无统计学意义($P > 0.05$);Ki-67 表达强度与近期放疗疗效呈正相关($P < 0.05$);Ki-67 表达强度与远期 PFS 和 OS 均有关($P > 0.05$)。多元 Logistic 回归分析表明临床分期、淋巴结转移、Ki-67 表达强度与放疗疗效相关。**结论** Ki-67 的表达能反映出下咽鳞状细胞癌放射敏感度,可作为预测下咽鳞癌放疗效果的重要指标。

关键词 Ki-67 下咽部 鳞状细胞癌 放射敏感度 免疫组化

中图分类号 R739.63

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.12.027

Ki-67 Expression in Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma and Its Relationship with Radiosensitivity. Huang Chunmei, Li Rong, Luo Juan. Department of Oncology, Meishan City People's Hospital, Sichuan 620000, China

Abstract **Objective** To explore Ki-67 expression in hypopharyngeal squamous cell carcinoma and its relationship with radiosensitivity of patient with hypopharyngeal squamous cell carcinoma. **Methods** Totally 180 cases of tumor tissue specimen of hypopharyngeal squamous cell carcinoma diagnosed by biopsy before radiotherapy, and another 20 cases of normal hypopharyngeal mucosa tissue specimens were selected. The expression of Ki-67 protein in tissue specimens was detected by using SP immunohistochemical method, and routine radiotherapy was on patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma by using 6MV-X ray linac, and after radiotherapy, curative effect was evaluated by X ray evaluation criteria. The relationship between Ki-67 expression and clinical pathological features and radiotherapy alone was analyzed. Relationship between Ki-67 expression and survival rate after radiotherapy was evaluated by using Kaplan-Meier method. **Results** Ki-67 protein expression intensity in hypopharyngeal squamous cell carcinoma (97.7%) was significantly higher than that (0.0%) in normal hypopharyngeal mucosa, with statistically significant difference ($P < 0.05$). Ki-67 expression was related to clinical stage and lymph node metastasis of hypopharyngeal squamous cell carcinoma ($P < 0.05$). There was no significant correlation between Ki-67 expression and sex, age, tumor size, and tumor differentiation ($P > 0.05$). The expression intensity of Ki-67 was positively correlated with short-term radiotherapy efficacy ($P < 0.05$). The expression intensity of Ki-67 was also positively correlated with long-term PFS and OS ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that clinical stage, lymph node metastasis and the expression intensity of Ki-67 were related to the radiotherapy efficacy. **Conclusion** Ki-67 expression can reflect radiosensitivity of hypopharyngeal squamous cell carcinoma. It can be used as an important index to predict the effect of radiotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma.

Key words Ki-67; Hypopharynx; Squamous cell carcinoma; Radiosensitivity; Immunohistochemistry

下咽癌即喉咽癌,是头颈部并不常见的恶性肿瘤,其中大部分为鳞状细胞癌。因其发病部位隐蔽,

早期无明显症状且易发生颈部淋巴结转移,患者确诊时常为晚期,预后极差,5 年生存率不足 30%^[1,2]。下咽癌由于发病位置限制,无法大面积手术切除,临床上首选放射治疗,以保证疗效的同时保留喉咽的呼吸、吞咽、发音等功能^[3]。肿瘤细胞的放射敏感度与其增殖活跃度、分化程度关系密切,一般增殖活跃度

基金项目:四川省卫生厅科研基金资助项目(140039)

作者单位:620000 眉山市人民医院肿瘤科

通讯作者:黄春梅,电子信箱:huangchunmei1983@126.com

越高、分化程度越低对放射越敏感^[4]。若治疗前能正确预测下咽癌的放射敏感度,对制定个体针对性治疗方案有很好的参考价值。研究表明,Ki-67 抗原在肿瘤细胞的生长、增殖、迁移和凋亡过程中发挥重要作用,Ki-67 表达水平高低关系着肿瘤的分化程度、浸润转移能力,目前已被广泛应用于多种恶性肿瘤的增殖活性测定^[5,6]。因此,本研究采用 SP 免疫组化染色技术检测下咽鳞癌组织中 Ki-67 的表达,并分析其与下咽鳞癌患者放射敏感度的关系,以期为患者个性化放射治疗提供理论指导。

资料与方法

1. 临床资料:选取笔者医院耳鼻咽喉头颈外科 2010 年 3 月~2015 年 3 月收治经病理组织学检测初次确诊为下咽鳞癌患者 88 例,其中男性 76 例,女性 12 例,患者年龄 37~76 岁,平均年龄 56.5 ± 16.4 岁。根据肿瘤位置:梨窝状癌 68 例,喉咽后壁癌 11 例,环状软骨后癌 9 例。根据肿瘤临床分期:I 期 4 例,II 期 7 例,III 期 19 例,IV 期 58 例。根据肿瘤 TNM 分级(T 指原发肿瘤范围,N 指区域淋巴结是否转移及范围,M 指远处转移是否存在):T₁ 期 8 例,T₂ 期 32 例,T₃ 期 25 例,T₄ 期 23 例;N₀ 期 18 例,N₁ 期 19 例,N₂ 期 48 例,N₃ 期 3 例;M₀ 期 88 例。肿瘤分化程度:高分化 12 例,中分化 53 例,低分化 23 例。取自 20 例正常下咽黏膜组织作为对照组,其中男性 17 例,女性 3 例,年龄 35~73 岁,平均年龄 54.5 ± 17.6 岁。本研究经笔者医院伦理委员会批准进行,标本采集符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

2. 主要试剂:苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining,HE)染色液购自北京索莱宝科技有限公司。兔抗人 Ki-67 单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记链霉卵白素(streptavidin-peroxidase,SP)免疫组化试剂盒、浓缩型二氨基联苯胺(diaminobenzidine,DAB)显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

3. 放射治疗(以下简称放疗):全部患者原发灶均利用直线加速器 10 MVX 线照射,1 周 5 次,每次 2Gy,进行 6~8 周,总剂量 68~76Gy,中位剂量 70Gy;除 18 例无颈淋巴结转移者外,其余 70 例颈部淋巴结均利用直线加速器 8~12 MVX 线照射,每次 2Gy,每周 5 次,进行 6~8 周,总剂量 60~74Gy,中位剂量 70Gy。放疗结束后,由 2 位经验丰富的医生用鼻咽纤维镜检查原发灶肿瘤、颈部淋巴结消退情况,并结合影像学进行检查(42 例 MRI,46 例 CT),结果评定分为完全缓解和部分缓解。

4. HE 染色:所有患者放疗前下咽活检组织标本蜡块以 4 μ m 的厚度进行连续切片,每例标本制作 3~5 张,置于 60℃ 恒温箱中烤片 2h,以防脱片。分别进行 HE 染色和 Ki-67 免疫组化染色。HE 染色:切片用二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化;苏木素染色 5~10s;水冲洗后 1% 盐酸乙醇分化 5~10s;水冲洗后伊红溶液染色 1~2min;常规脱水透明;最后用中性树胶封片。光学显微镜观察并进行常规组织病理学检测。

5. 免疫组化染色:切片用二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化;浸入柠檬酸缓冲液中高压修复抗原,冷却后 PBS 冲洗;3% H₂O₂ 室温封闭 10min,PBS 冲洗;用山羊血清工作液封闭 10~15min;滴加一抗:兔抗人 Ki-67 单克隆抗体按 1:200 稀释,4℃ 孵育过夜;次日滴加生物素标记的二抗,37℃ 孵育 30~60min,PBS 冲洗;加入 SP 复合工作液室温孵育 20~30min,PBS 冲洗;DAB 显色 3~10min,充分显色后终止;水冲洗后,苏木素染核并脱水透明;最后用中性树胶封片,光镜观察并行常规组织病理学检测。实验中以 PBS 代替一抗作为阴性对照。

6. Ki-67 阳性评判标准:由 2 位经验丰富的病理医师采用双盲法阅片。Ki-67 蛋白主要定位于细胞核内,故核内出现棕黄色颗粒的为阳性细胞,蓝色为阴性细胞。每张切片通过光镜选择 5 个典型高倍视野($\times 400$),统计每个视野内阳性细胞数与细胞总数,计算 5 个视野中阳性细胞的平均百分率。阳性细胞所占百分率(N)分为 4 个等级:“N=0”为阴性(-),“0<N $\leq$ 25%”为弱阳性(+),“25%<N $\leq$ 50%”为中度阳性(++),“50%<N $\leq$ 75%”为高度阳性(+++),“N>75%”为强阳性(++++)。根据 Ki-67 表达水平进行评分:N $\leq$ 50% 为低表达,N>50% 为高表达。

7. 放疗效果评价:近期疗效根据世界卫生组织(WHO)肿瘤疗效评定标准^[7],完全缓解指肿瘤病变全部消失,且维持 4 周以上;部分缓解指肿瘤病灶的最大径与其最大垂直径的乘积减小一半以上,至少维持 4 周,并没有出现新的病变。远期疗效用无进展生存期(progress free survival,PFS)和总生存期(overall survival,OS)进行评价。PFS 指由放疗开始至肿瘤发生进展或患者死亡的时间;OS 指由放疗开始到患者死亡或最后一次随访的时间。

8. 统计学方法:本研究利用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,t 检验;计数资料用率描述,用 χ^2 检验;利用

Spearman 进行相关性分析;多元 *Logistic* 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 下咽鳞癌的病理组织学:HE 染色结果显示,88 例下咽癌组织均为鳞状细胞癌,其中 12 例高分化,53 例中分化,23 例低分化(图 1)。

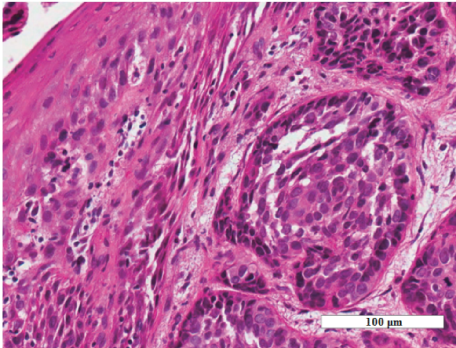


图 1 下咽鳞状细胞癌(HE 染色结果,×200)

2. Ki-67 在下咽鳞癌组织中的表达:免疫组化结果显示,Ki-67 蛋白的阳性表达主要位于下咽鳞癌组织细胞核内,呈现为棕黄色颗粒(图 2 中箭头所示),而在阴性对照中没有棕黄色颗粒出现(图 2)。本研究中 88 例下咽鳞癌组织中,Ki-67 蛋白阳性表达者 86 例,阴性表达者 2 例,阳性率为 97.7%;在 20 例正常下咽黏膜组织中均无 Ki-67 蛋白阳性表达。下咽鳞癌组与正常下咽黏膜组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

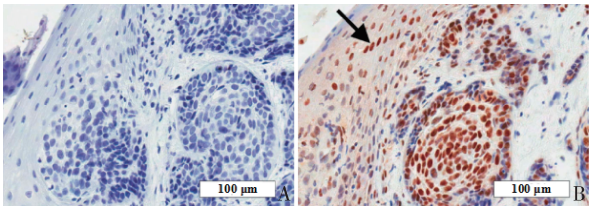


图 2 下咽鳞状细胞癌中 Ki-67 的免疫组化结果(×200)

A. 阴性对照;B. Ki-67 阳性染色

表 1 Ki-67 蛋白免疫组化染色结果

组别	<i>n</i>	-	+	++	+++	++++	阳性率(%)
下咽鳞癌组	88	2	9	20	29	28	86(97.7)
正常下咽组	20	20	0	0	0	0	0(0)

$\chi^2 = 95.950, P = 0.000$

3. Ki-67 表达强度与下咽鳞癌临床病理特征的关系:Ki-67 表达与下咽鳞癌患者临床病理特征的关系经 *Spearman* 统计学分析发现,88 例下咽鳞癌中

Ki-67 表达与临床分期、N 分期均呈正相关($P < 0.05$),与患者性别、年龄、T 分期及组织分化程度等无关($P > 0.05$,表 2)。

表 2 Ki-67 表达强度与下咽鳞癌临床病理特征的关系

临床病理特征	<i>n</i>	-	+	++	+++	++++	<i>P</i>
性别							
男性	76	2	7	16	25	26	>0.05
女性	12	0	2	4	4	2	
年龄(岁)							
<50 岁	15	0	2	3	6	4	>0.05
≥50 岁	73	2	7	17	23	24	
临床分期							
I	4	0	1	1	2	0	<0.05
II	7	1	1	2	2	1	
III	19	1	3	5	6	4	
IV	58	0	4	12	19	23	
T 分期(原发肿瘤直径)							
T ₁	8	0	2	3	1	2	>0.05
T ₂	32	1	5	7	11	8	
T ₃	25	1	0	5	10	9	
T ₄	23	0	2	5	7	9	
N 分期(颈淋巴结转移)							
N ₀	18	0	1	8	6	3	<0.05
N ₁	19	1	3	2	5	8	
N ₂	48	1	5	9	17	16	
N ₃	3	0	0	1	1	1	
分化程度							
高	4	2	1	1	0	0	>0.05
中	70	0	7	17	25	21	
低	14	0	1	2	4	7	

4. Ki-67 表达强度与近期放疗效果的关系:88 例下咽鳞癌患者经放射治疗后,下咽部肿瘤完全缓解者 54 例,部分缓解者 34 例;其中 70 例颈部淋巴结转移完全缓解者 45 例,部分缓解者 25 例,Ki-67 表达强度与根治放疗后下咽部肿瘤直径和颈部淋巴结转移消退情况呈正相关($P < 0.05$,表 3)。

表 3 Ki-67 表达强度与近期放疗效果的关系

放疗部位	缓解程度	<i>n</i>	-	+	++	+++	++++
下咽肿瘤	完全缓解	54	2	7	12	16	17
	部分缓解	34	0	2	8	13	11
颈淋巴结	完全缓解	45	1	5	7	13	19
	部分缓解	25	1	2	5	7	10

P 均 < 0.05

5. Ki-67 表达强度与远期放疗效果的关系:本研究 88 例下咽癌患者中有 78 例可评价 PFS 和 OS。Ki-67 低表达者 28 例,中位 PFS 为 5.74 个月(95%

CI:14.23 ~ 16.94), 中位 OS 为 20.83 个月 (95% CI: 19.18 ~ 53.92); Ki-67 高表达者 50 例, 中位 PFS 为 3.75 个月 (95% CI: 15.34 ~ 15.28), 中位 OS 为 12.06 个月 (95% CI: 18.72 ~ 51.83)。用 Kaplan-Meier 法绘制两组 PFS 和 OS 生存曲线, 两组 PFS 差异和 OS 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 图 3)。

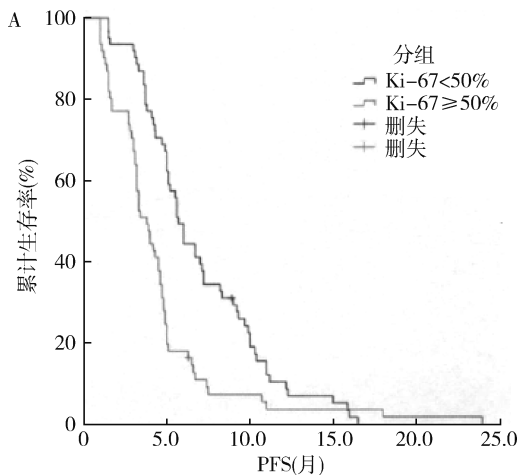


图 3 Ki-67 高、低表达组和 PFS 的生存曲线

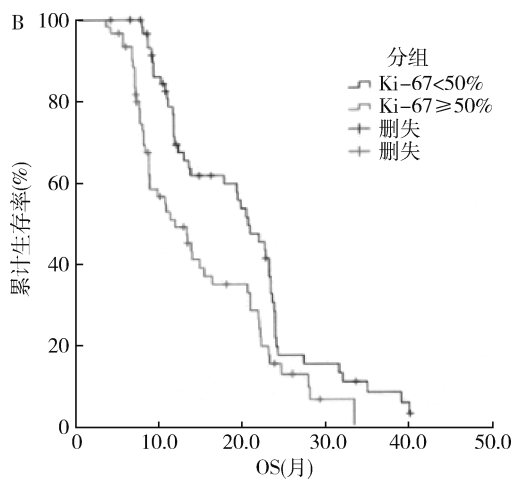


图 4 Ki-67 高、低表达组和 OS 的生存曲线

6. 影响下咽癌放疗疗效的多元分析: 将下咽鳞癌患者的性别、年龄、肿瘤位置、临床分期、T 分期、N 分期、Ki-67 表达强度和放疗剂量全部进行非条件多元 Logistic 回归分析, 结果发现显著影响放疗疗效的因素依次为临床分期、N 分期、Ki-67 表达强度, 说明临床分期、淋巴结转移、Ki-67 表达强度与放疗疗效相关 (表 4)。

讨 论

下咽癌在头颈部恶性肿瘤中较为少见, 其发生率约占各种头颈部癌症的 3% ~ 5%, 仅次于口腔癌、鼻咽癌及喉癌。在全球范围内, 下咽癌男性患者远多于

表 4 下咽鳞癌放疗效果影响因素的参数估计值及检验

变量名	回归系数	标准误	Wald	P
常数项	19.915	6.354	8.758	0.005
临床分期	2.796	1.098	6.087	0.014
N 分期	2.128	0.985	7.432	0.009
Ki-67 表达	1.988	0.867	7.129	0.021

女性患者, 过度饮酒、吸烟、流感病毒、营养不良等都被认为是诱发下咽癌的独立危险因素, 但其具体病因尚不清楚^[8-10]。下咽癌最常见发病部位是梨状窝, 然后依次为喉咽后壁、环状软骨后区^[11]。本研究中 88 例下咽癌患者中有 68 例梨状窝癌, 11 例喉咽后壁癌, 9 例环状软骨后癌。下咽癌最常见病理类型为鳞状细胞癌, 约占 95%^[11]。本研究 88 例下咽癌患者经病理组织学证实均为鳞状细胞癌。下咽癌的早期症状没有特异性, 患者仅有咽部疼痛、异物感以及耳痛等症状。随着肿瘤的不断生长, 患者会出现声音沙哑、吞咽受阻、颈部肿块甚至呼吸困难等严重症状。因其发病部位较为隐蔽, 早期无明显症状, 患者确诊时常为晚期, 且下咽癌易发生颈部淋巴结甚至远处转移, 其在头颈部恶性肿瘤中的预后最差^[12-14]。本研究 88 例下咽鳞癌患者中临床 III ~ IV 期的患者占 87.5% (77/88), 发生颈部淋巴结转移者占 79.5% (70/88)。

由于喉咽具有维持人体正常生理活动如呼吸、吞咽、发音等重要功能, 下咽鳞癌患者不适宜进行大面积外科手术治疗, 因此放射治疗成为下咽癌患者首选疗法^[15]。目前临床上根据相同的肿瘤病理类型和放射敏感度来制定放疗方案, 可是相同病理类型的肿瘤间也存在放射敏感度差异, 显著影响了放射治疗肿瘤的效果, 那么寻找预测下咽癌放射敏感度的可靠指标至关重要。研究表明, 一般情况下肿瘤细胞的增殖活跃度越高, 分化程度越低, 对放射治疗越敏感^[16]。Ki-67 核抗原属于磷酸酶家族成员, 能在除静止细胞外的细胞周期活动期增殖细胞中表达, 其在 G₁ 晚期开始出现, S 期至 G₂ 期逐渐升高, 在 M 期达到高峰, G₀ 期则消失, G₁ 期其主要在核仁外周区, 随后也出现在核基质内, 因半衰期较短, 仅有 90min 左右, 故 Ki-67 分布以及表达情况能很好地反映细胞周期和细胞增殖过程^[17,18]。研究表明, Ki-67 参与癌细胞的生长、增殖、迁移和凋亡等生理过程, 其表达水平与癌细胞的增殖活性呈正相关, 但其发挥功能的具体机制尚不明确^[19]。衡量肿瘤恶性程度的关键分子生物学依据是不可控的细胞增殖和分裂, 有研究显示肿瘤

细胞中 Ki-67 表达指数越高肿瘤恶性程度就越高, Ki-67 表达水平可灵敏反映出癌细胞增殖能力,被认为是肿瘤治疗方案制定和预后的关键参数^[20]。近年来 Ki-67 核抗原在头面部肿瘤研究领域尤其是下咽肿瘤的治疗和预后方面的作用广受关注。

本研究采用免疫组化染色法检测下咽鳞癌组织中 Ki-67 的表达,结果发现 Ki-67 蛋白的阳性表达主要位于下咽鳞癌组织细胞核内,呈现为棕黄色颗粒,88 例下咽鳞癌组织中 Ki-67 蛋白阳性表达率为 97.7%,正常下咽黏膜组没有 Ki-67 蛋白表达。目前 Ki-67 表达与肿瘤临床病理特征、肿瘤细胞放射敏感度关系的研究结果不一致,仍存在争议。钟伟铭等^[20]认为 Ki-67 表达强度与鼻咽癌的临床分期、放射敏感度无关。杨萍丽等^[21]认为 Ki-67 表达强度与鼻咽癌的临床分期、肿瘤组织学分级相关,与淋巴结转移无关,与 p27 表达呈负相关,与 cyclin D1 表达呈正相关。郭珍珍等^[22]认为 Ki-67 表达与喉鳞状细胞癌患者两年内复发、无病、生存期的长短均不相关。本研究经 Spearman 统计学分析发现, Ki-67 蛋白表达与下咽鳞癌患者临床分期、N 分期均呈正相关,与患者性别、年龄、T 分期及组织分化程度等无关。临床分期为下咽鳞癌病情的综合性指标,所以当 Ki-67 表达与 N 分期有关、与 T 分期无关时, Ki-67 表达是有可能与临床分期有关的。经多元 Logistic 回归分析发现, Ki-67 表达强度与根治放疗后下咽部肿瘤直径和颈部淋巴结转移消退情况呈正相关。

目前关于 Ki-67 蛋白对恶性肿瘤的作用及其导致肿瘤的机制尚未研究清楚,其是否与其他功能蛋白互作来影响肿瘤的恶化程度需深入研究。但是本研究表明 Ki-67 蛋白在下咽鳞癌组织中的表达明显高于正常下咽黏膜组织,且在下咽鳞癌组织中 Ki-67 蛋白表达与患者临床分期、颈部淋巴结转移情况显著相关,可作为下咽鳞癌淋巴结是否转移的相关指标, Ki-67 阳性高表达患者可能有淋巴结转移的发生,放疗时要注意颈部淋巴结的清扫。Ki-67 在治疗后可作为淋巴结是否转移、肿瘤是否复发的监测指标,为后续治疗提供指导。有文献报道头颈部肿瘤中 Ki-67 蛋白含量越高放射敏感度也越高。本研究结果显示 Ki-67 表达强度与放疗后下咽部肿瘤直径和颈部淋巴结转移消退情况呈正相关,即 Ki-67 表达强度与下咽部肿瘤放射敏感度呈正相关,与增殖率越高肿瘤放射敏感度也越高的一般规律相符。另外,本研究结果显示 Ki-67 表达强度与根治放疗后患者的

PFS 和 OS 均有关,说明 Ki-67 表达可能还可以作为下咽癌放疗预后的预测指标。Ki-67 表达与恶性程度呈正比,肿瘤组织分化程度与恶性程度理论上也是相关的,本研究与既往研究的结果不一致的原因可能在于肿瘤类型、研究对象、患者确诊时间、样本量等的不同。

综上所述,本研究采用 SP 免疫组化染色技术检测下咽鳞癌组织中 Ki-67 的表达, Ki-67 蛋白在下咽鳞癌组织中的表达明显高于正常下咽黏膜组织, Ki-67 表达与下咽鳞癌临床分期、颈部淋巴结转移有关, Ki-67 表达强度与下咽部肿瘤放射敏感度呈正相关。然而,下咽鳞癌发生发展的相关因素很多、相关机制复杂, Ki-67 能否在临床上指导下咽鳞癌的放射治疗,还需扩大样本、延长治疗后追踪时间进一步探究。

参考文献

- 1 连欣,季文樾. 97 例下咽癌临床特点分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(6):542-546
- 2 裘世杰,黄琦,叶栋,等. 胸大肌肌皮瓣在放疗后喉癌及咽喉癌术后咽瘘中的应用[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(1):10-13
- 3 曹晶杰,兰胜民. 下咽癌调强放疗疗效及对咽喉功能的观察[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(14):93-95
- 4 Banasiak D, Barnetson AR, Odell RA, et al. Comparison between the clonogenic, MTT, and SRB assays for determining radiosensitivity in a panel of human bladder cancer cell lines and a ureteral cell line[J]. Radiat Oncol Investigat, 2015, 7(2):77-85
- 5 钱震,董亮,张登才,等. CD44 和 Ki-67 在喉鳞状细胞癌组织中的表达及临床病理学意义[J]. 西北国防医学杂志, 2015, 36(4):242-246
- 6 Sahin AA, Ro J, Ro JY, et al. Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis. [J]. Cancer, 2015, 68(3):549-557
- 7 丁婕,戴旭,孟宪运,等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(9):1150-1152
- 8 Masuda M, Hirakawa N, Nakashima T, et al. Cyclin D1 overexpression in primary hypopharyngeal carcinomas[J]. Cancer, 2015, 78(3):390-395
- 9 嵇庆海. 口腔癌、喉癌、下咽癌的防与治[J]. 抗癌, 2016, 29(2):19-19
- 10 Kamijo T, Onitsuka T, Yokota T, et al. Treatment course for unresectable locally advanced hypopharyngeal carcinoma[J]. Jap J Head Neck Cancer, 2017, 43(1):33-38
- 11 姚长玉,刘业海. 下咽癌的诊断治疗与误诊分析[J]. 中国保健营养, 2016, 26(33):56-57
- 12 单珊,崔兰珍,苗玉花,等. 二甲双胍抑制下咽癌裸鼠移植瘤生长的实验研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(21):1680-1684

(下转第 176 页)

NO 生成不足,减弱了阴茎舒张能力继而致 BPH 患者发生 ED。有研究显示,ED 发生的另一个重要危险因素是高龄,ED 的发生率在老年人群中明显增高充分说明了这一点^[15,16]。老年人群随着年龄的增加,体内的性激素水平却逐渐下降,最终可导致 ED。再者,老年人群中如心血管系统、内分泌系统、泌尿生殖系统等各种疾病的患病率增加,而这些疾病可引起人体各器官的功能下降,包括 ED^[17]。本研究结果显示,BPH 和 ED 都是和男性老龄化密切相关、影响身心健康的疾病,而且 ED 在 BPH 的患者中有着很高发生率,ED 的严重程度与患者的年龄呈正比。在本研究各个 ED 组中 ED 的发生率随着 IPSS 的增加而加重($P < 0.05$),在 IIEF-5 正常组及轻、中、重度 ED 组间的比较中,IPSS 评分差异有统计学意义。NO 含量及 NOS 活性明显减少($P < 0.05$)。BPH 患者 ED 发生率较高,并且 ED 严重程度与 IPSS 评分之间呈正相关。但其确切、复杂的内部联系性和相关性有待于进一步研究。

综上所述,ED 严重影响了老年男性的夫妻关系和生活质量,所以目前众多研究重点是关于 ED 的流行病学和发病机制。BPH 患者往往伴有不同程度的性功能障碍,高龄的 BPH 患者所伴随的排尿症状有可能会加重患者的性功能障碍,继而影响患者的生活质量。临床泌尿外科医生应重视对 BPH 患者排尿症状及其性功能的评估,在治疗 BPH 患者排尿症状的同时,密切关注其性功能障碍,最终提高患者的生活质量。

参考文献

- 1 王桃英,申键.经直肠超声在前列腺疾病诊断中的应用价值分析[J].西南国防医药,2016,26(4):429-432
 - 2 Niels V, Trisha J, Tracy M, *et al.* Comparison of holmium laser pro-
-
- (上接第119页)
- 13 姚遥,刘业海,吴开乐,等. Focus 超声刀在下咽癌及颈淋巴结清扫术中的临床应用价值[J]. 中华解剖与临床杂志, 2015, 20(2):123-126
 - 14 Putten VDL, Bree DR, Doornaert PA, *et al.* Salvage surgery in post-chemoradiation laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: outcome and review[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2015, 35(3):162-172
 - 15 陈杰,黄文孝,周晓,等. 晚期喉癌下咽癌术后缺损的修复[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2016, 22(2):120-124
 - 16 尹丽,朱广迎. 肿瘤放射敏感性影响因素的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(8):629-633
 - 17 Luporsi E, André F, Spyrtos F, *et al.* Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(3):895-915

tate enucleation outcomes in patients with or without preoperative urinary retention[J]. J Urol, 2016, 195(4): 1021-1026

- 姜滔,小剂量他达拉非治疗勃起功能障碍的临床观察[J]. 医药前沿,2017,7(33):151
- 4 黄程,雷艳萍,李晓媚,等. 内源性一氧化氮合酶抑制物在糖尿病大鼠勃起功能障碍中的作用[J]. 中国病理生理杂志,2017,33(9):1654-1661
- 5 陈伟光. 双极与单极经尿道前列腺电切术对患者排尿和勃起功能的影响[J]. 中国当代医药,2013,20(33):63-64,66
- 6 郭亚雄,贺文彦. 前列腺增生患者下尿路症状对勃起功能的影响分析[J]. 中国性科学,2017,26(7):14-17
- 7 姚金良,张士更. 长期饮酒、吸烟对前列腺增生患者勃起功能及血清一氧化氮合酶与一氧化氮水平影响的研究[J]. 中国性科学,2015,24(5):5-7
- 8 刘俊峰,刘春晓,谭朝晖,等. 经尿道双极等离子前列腺剝除术与电切术后尿失禁发生率的随机对照研究[J]. 中华男科学杂志,2014,20(2):165-168
- 9 隆电熙,吴莉红,初铭彦,等. 前列腺增生症患者勃起功能障碍及其影响因素分析[J]. 海南医学,2011,22(9):48-49
- 10 李金洪. 阴茎勃起功能障碍发病机制的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志,2017,37(3):449-452
- 11 Silva CN, Nunes KP, Torres FS, *et al.* PnPP-19, a synthetic and non-toxic peptide designed from a phoneutria nigriventer toxin, potentiates erectile function via NO/cGMP[J]. J Urol, 2015, 194(5):1481-1490
- 12 Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Nitric oxide and penile erectile function[J]. Pharmacol Ther, 2005, 106(2):233-266
- 13 马春涛,贾金铭. 一氧化氮及一氧化氮合酶与良性前列腺增生[J]. 国外医学:老年医学分册,2000,21(2):88-89,96
- 14 金重睿,俞建军,徐月敏,等. 大鼠前列腺增生模型阴茎海绵体内nNOS、eNOS表达研究[J]. 中国男科学杂志,2011,25(10):12-16
- 15 刘岚冰,岳东民,戴小凡,等. 吉林市50岁以上男性性功能调查研究[J]. 中国实用医药,2016,11(19):114-116
- 16 胡瑞义. 老年男性功能障碍危险因素[J]. 中国老年学杂志,2013,33(17):4240-4241
- 17 丁旭萍,金镇华,唐婷玉,等. OSAHS患者性激素水平与性功能障碍的研究[J]. 医学研究杂志,2015,44(5):81-85

(收稿日期:2018-02-23)

(修回日期:2018-03-16)

(上接第 119 页)

- 13 姚遥,刘业海,吴开乐,等. Focus 超声刀在下咽癌及颈淋巴结清扫术中的临床应用价值[J]. 中华解剖与临床杂志, 2015, 20(2):123-126
- 14 Putten VDL, Bree DR, Doornaert PA, *et al.* Salvage surgery in post-chemoradiation laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: outcome and review[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2015, 35(3):162-172
- 15 陈杰, 黄文孝, 周晓, 等. 晚期喉癌下咽癌术后缺损的修复[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2016, 22(2):120-124
- 16 尹丽, 朱广迎. 肿瘤放射敏感性影响因素的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(8):629-633
- 17 Luporsi E, André F, Spyrtos F, *et al.* Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(3):895-915

- 18 Wang W, Wu J, Zhang P, *et al.* Prognostic and predictive value of Ki-67 in triple - negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21):31079-31087
 - 19 Saito K, Mori S, Tanda N, *et al.* Expression of p53 protein and Ki-67 antigen in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. [J]. *J Periodontol*, 2015, 70(6):581-6
 - 20 钟伟铭,马丽萍,蔡永林,等. Ki-67 表达与鼻咽癌放射敏感性的关系[J]. *肿瘤防治研究*,2010,37(2):195-197
 - 21 杨萍丽,彭心宇,刘戈然. cyclinD1、p27 和 ki-67 在鼻咽鳞癌组织中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*,2012,20(6):1158-1160
 - 22 郭珍珍,王春,孙振柱. P53 和 Ki-67 在喉鳞状细胞癌中的表达及与短期预后的关系[J]. *临床与病理杂志*,2017,37(3):552-556
- (收稿日期:2017-09-04)
- (修回日期:2017-09-19)

(收稿日期:2017-09-04)

(修回日期:2017-09-19)