

Stathmin-1、Ki-67 在子宫平滑肌肿瘤中的表达及意义

胡仙清 林中民 郑小冬 冯国飞 潘琼慧 朱雪琼

摘要 目的 探讨 Stathmin-1、Ki-67 在子宫平滑肌肿瘤中的表达及其在子宫平滑肌肿瘤发生、发展中的作用。方法 选取 2013 年 1 月~2016 年 6 月于温州市人民医院及温州医科大学附属第一医院、第二医院的 72 例手术患者。根据组织病理学结果分为普通型子宫平滑肌肿瘤及瘤旁正常肌层组织 30 例,子宫富于细胞平滑肌肿瘤 24 例,子宫平滑肌肉瘤 18 例。采用免疫组化 Envision 二步法研究 Stathmin-1、Ki-67 在各组中的表达及临床病理学特征的相关性。结果 Stathmin-1 表达于细胞质,子宫平滑肌肉瘤组阳性表达率及染色分值高于另外 3 组(P 均 <0.05)。Ki-67 表达于细胞核,子宫平滑肌肉瘤组阳性表达率及染色分值高于另 3 组(P 均 <0.05)。Stathmin-1 与 Ki-67 染色分值在子宫平滑肌肉瘤组中存在正相关($r_s=0.795, P=0.000$)。Stathmin-1 与 Ki-67 在子宫平滑肌肿瘤中的表达与患者年龄、肿瘤直径、数目等临床病理学特征均无相关(P 均 >0.05)。Stathmin-1 联合 Ki-67 检测子宫平滑肌肉瘤的敏感度 77.78%,特异性 90.04%。结论 Stathmin-1 及 Ki-67 在子宫平滑肌肉瘤中的高表达可能与子宫平滑肌肉瘤的发生相关。联合检测 Stathmin-1 与 Ki-67 有助于早期辅助诊断子宫平滑肌肉瘤。

关键词 子宫平滑肌肿瘤 肉瘤 Stathmin-1 Ki-67

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.027

Expression and Significance of Stathmin-1 and Ki-67 in Uterine Smooth Muscle Tumour. Hu Xianqing, Lin Zhongmin, Zheng Xiaodong, et al. Department of Gynaecology and Obstetrics, The People's Hospital of Wenzhou, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To explore the expression of Stathmin-1 and Ki-67 in uterine smooth muscle tumour and their role in the development of uterine smooth muscle tumour. **Methods** Envision System immunohistochemistry (IHC) was used to examine Stathmin-1 and Ki-67 expression in uterine specimens ($n=72$) who undergone operation containing normal leiomyoma of uterus ($n=30$) and adjacent normal smooth muscular tissue of uterus ($n=30$), cellular leiomyoma of uterus ($n=24$) and leiomyosarcoma of uterus ($n=18$), which were collected from three hospitals including the People's Hospital of Wenzhou, the First and Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University between January 2013 and June 2016. Then we analysed expression of Stathmin-1 and Ki-67 with the clinical pathological characteristics of patients. **Results** The positive expression rate and staining marks of Stathmin-1 which was expressed in cytoplasm in leiomyosarcoma of uterus group were all statistically significantly higher than the other three groups (all $P<0.05$). The positive expression rate and staining marks of Ki-67 which was expressed in nucleus in leiomyosarcoma of uterus group were all statistically significantly higher than the other three groups (all $P<0.05$). The expression of Stathmin-1 was positive associated with the expression of Ki-67 in leiomyosarcoma of uterus group ($r_s=0.795, P=0.000$). The expression of Stathmin-1 and Ki-67 had no relationship with the clinical pathological characteristics of the patients in uterine smooth muscle tumour such as the age, tumour size, and tumour number. When the positive expression of Stathmin-1 and Ki-67 in uterine smooth muscle tumour as a malignant prediction factor, the sensitivity and specificity achieved 77.78% and 90.04%. **Conclusion** The high expression of Stathmin-1 and Ki-67 in leiomyosarcoma of uterus may be concerned with the genesis. The combined detection of Stathmin-1 and Ki-67 expression may have some clinical significance in early auxiliary diagnosis leiomyosarcoma of uterus.

Key words Uterine smooth muscle tumour; Leiomyosarcoma; Stathmin-1; Ki-67

子宫平滑肌肿瘤是妇女中最常见肿瘤,分为良性

平滑肌肿瘤和恶性平滑肌肉瘤及特殊类型平滑肌肿瘤。子宫富于细胞平滑肌肿瘤是一种常见的特殊类型子宫平滑肌瘤^[1]。目前子宫富于细胞平滑肌肿瘤及子宫平滑肌肉瘤主要依据病理鉴别,但是单纯根据细胞形态学鉴别有时有困难。微管解聚相关蛋白 Stathmin-1 (STMN1),广泛存在于细胞质中,参与微

基金项目:浙江省温州市科技局科技计划项目(Y20160361)

作者单位:325000 温州市人民医院妇产科(胡仙清、郑小冬、潘琼慧),病理科(冯国飞);325000 温州医科大学附属第一医院病理科(林中民);325000 温州医科大学附属第二医院妇产科(朱雪琼)

通讯作者:朱雪琼,电子信箱:zjwzqxq@163.com

管与纺锤体的组装,有促进肿瘤细胞增殖、分化、侵袭的作用^[2]。Ki-67是一种存在于增殖细胞核的与细胞增殖密切相关的核蛋白,为评价增殖细胞的标志物。Stathmin-1及Ki-67在有丝分裂纺锤体形成、细胞有丝分裂中有着重要作用,其表达异常与肿瘤的发生、发展密切相关。国外仅一篇Stathmin-1在子宫平滑肌肿瘤表达的研究,国内外关于Ki-67在子宫平滑肌肿瘤中的报道较多,尚未见Stathmin-1与Ki-67两者相关性的研究^[3-5]。本研究旨在通过检测瘤旁正常子宫肌层组织、子宫普通型平滑肌肿瘤、子宫富于细胞平滑肌肿瘤、子宫平滑肌肉瘤组织中Stathmin-1及Ki-67的表达水平,来研究Stathmin-1及Ki-67的表达与子宫平滑肌肿瘤发生、发展的关系,了解Stathmin-1联合Ki-67的检测对子宫平滑肌肉瘤的辅助诊断意义。

资料与方法

1. 一般资料:选取2013年1月~2016年6月在温州市人民医院及温州医科大学附属第一医院、第二医院的72例手术患者。普通型子宫平滑肌肿瘤及子宫富于细胞平滑肌肿瘤患者行子宫肌瘤剔除术或子宫切除术,子宫平滑肌肉瘤患者行全子宫+双附件切除,有或无盆腔淋巴结切除术。患者多以月经改变或腹部包块等就诊,均无肌瘤剔除病史。

2. 分组:72例患者据组织病理学结果分为4组,分别是子宫肌瘤旁正常肌层组织(normal smooth muscular tissue of uterus, M)组30例,相应普通型子宫平滑肌肿瘤(normal leiomyoma of uterus, UL)组30例,子宫富于细胞平滑肌肿瘤(cellular leiomyoma of uterus, CL)组24例,子宫平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma of uterus, LMS)组18例。

3. 方法:调取病理科存档蜡块(其中子宫平滑肌肉瘤标本取自温州医科大学附属第一医院11例,温州医科大学附属第二医院4例,其余标本均来自温州市人民医院),4 μ m厚度连续切片,1张切片经HE染色以复核诊断外,其余留作免疫组化用。病理诊断标准:普通型子宫平滑肌肿瘤:镜下可见由梭行平滑肌细胞和不等量纤维结缔组织构成。肌细胞大小均匀,排列成漩涡状或吻合成束,核为杆状。子宫富于细胞平滑肌肿瘤:梭形细胞胞质稀少,束状排列消失,细胞核增大,两端圆顿或呈梭行,染色质细腻、分散,核仁小,缺乏肿瘤细胞坏死,并且分裂象少见。子宫平滑肌肉瘤:由具有丰富嗜酸性胞浆突起的梭行细胞束组成。细胞核为纺锤形,通常两端圆形,染色深带有粗

染色质并且核仁明显,核分裂象明显(超过15个/10个高倍镜),出现凝固性肿瘤细胞坏死。

4. 免疫组化Envision二步法:采用Envision二步法检测,实验分别采用阳性对照及阴性对照。Stathmin-1组采用子宫平滑肌肉瘤组织阳性对照,Ki-67采用乳腺癌组织阳性对照,两个指标均采用PBS代替一抗作为阴性对照。一抗分别为兔抗人单克隆抗体Stathmin-1原液(1:250)购自英国Abcam公司,鼠抗人单克隆抗体Ki-67工作液购自北京中杉金桥生物技术有限公司。二抗为免疫组化PV-8000试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

5. 免疫组化结果判定:每张切片随机选择有代表性5个400倍高倍镜视野。Stathmin-1染色组将每个视野均进行染色强度计分与阳性细胞百分比计分后相乘,结果取平均值^[3]。显色度按细胞着色深度计分:无染色,0分;淡黄色,1分;棕黄色,2分;棕褐色,3分。根据阳性细胞数所占百分比计分: $\leq 5\%$,0分;6%~25%,1分;26%~50%,2分;51%~75%,3分;>75%,4分。两者相乘所得计为染色分值:0分为阴性,1~4分为弱阳性,5~8分为中度阳性,9~12分为强阳性。Ki-67组仅进行阳性细胞百分比计分,结果取平均值计为染色分值: $\leq 15\%$,阴性;16%~30%,弱阳性;>30%强阳性^[6,7]。

6. 统计学方法:应用SPSS 22.0统计学软件对数据进行统计分析。计量资料进行正态性检验;正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异比较首先进行方差齐性检验,若方差齐性,采用LSD比较;非正态分布的计量资料采用中位数(P25~P75)表示,组间差异比较采用Kruskal Wallis检验,若存在差异,进一步Nemenyi法两两比较;计数资料采用频数和百分比(%)表示,组间差异比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用Spearman秩相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:由表1可见,3组患者的年龄比较,差异有统计学意义($H = 13.250$, $P = 0.001$),3组患者的孕次、产次比较差异无统计学意义($H = 0.053$, $P = 0.762$; $H = 2.576$, $P = 0.276$)。

2. Stathmin-1、Ki-67蛋白表达情况:由图1可见,Stathmin-1蛋白阳性反应主要定位于肿瘤细胞的细胞质,为浅黄或棕黄褐色颗粒;由图2可见,Ki-67蛋白阳性反应主要定位于肿瘤细胞的细胞核,为浅黄或棕黄褐色颗粒。

表 1 3 组患者一般情况比较[M(P25 ~ P75)]

组别	年龄(岁)	孕次	产次
普通型子宫平滑肌瘤组	45.5(42~49)	3(2~4)	2(1~2)
子宫富于细胞平滑肌瘤组	45.5(39~48)	3(2.25~4.00)	2(1~2)
子宫平滑肌肉瘤组	50.5(48~53)	4(2~4)	2(2~2)

因肌瘤旁正常肌层组与普通型子宫平滑肌瘤瘤取自同一患者,未列入统计

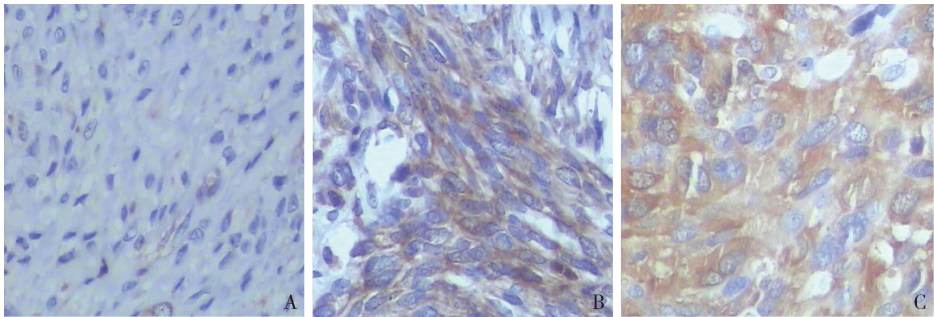


图 1 Stathmin - 1 在各种子宫平滑肌肿瘤中的表达(免疫组化 Envision 二步法, ×400)

A. 普通型子宫平滑肌瘤, 阴性; B. 子宫富于细胞平滑肌瘤, 中度阳性; C. 子宫平滑肌肉瘤, 强阳性

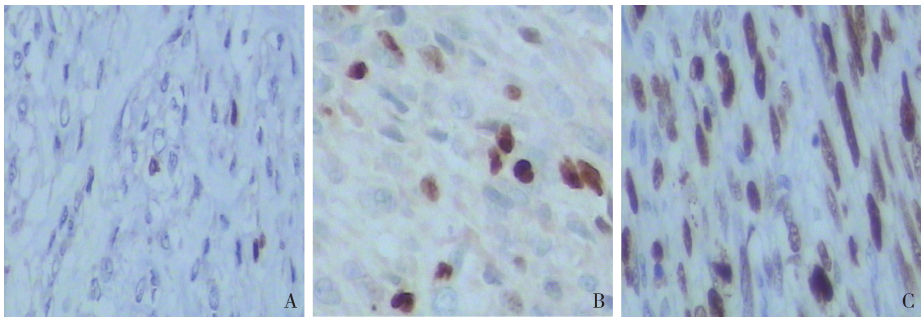


图 2 Ki - 67 在各种子宫平滑肌肿瘤中的表达(免疫组化 Envision 二步法, ×400)

A. 普通型子宫平滑肌瘤, 阴性; B. 子宫富于细胞平滑肌瘤, 弱阳性; C. 子宫平滑肌肉瘤, 强阳性

3. Stathmin - 1 蛋白的表达: 由表 2 可见, Stathmin - 1 在子宫平滑肌肉瘤中阳性率 100.00%, 经 χ^2 检验, 4 组阳性率的比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.72, P = 0.008$), 进一步两两比较, M 组、UL 组、CL 组相互间两两比较差异均无统计学意义 ($\chi^2_{M,UL} = 1.76, P = 0.18; \chi^2_{M,CL} = 0.98, P = 0.30; \chi^2_{UL,CL} = 0.07, P = 0.79$), 而 LMS 组 Stathmin - 1 阳性表达高于 M 组、UL 组、CL 组, 差异均有统计学意义 ($\chi^2_{M,LMS} = 11.86, P = 0.001; \chi^2_{UL,LMS} = 6.65, P = 0.01; \chi^2_{CL,LMS} = 7.47, P = 0.001$)。4 组 Stathmin - 1 染色分值服从非正态分布, 经 *Kruskal Wallis* 检验, 差异有统计学意义 ($H = 38.11, P = 0.000$), 详见图 3。进一步使用 *Nemenyi* 计算法两两比较, 显示 Stathmin - 1 染色分值在 UL 组、CL 组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2_{UL,CL} = 0.21, P > 0.05$), 但均高于 M 组, 差异有统计学意义

($\chi^2_{M,UL} = 75.67, P < 0.05; \chi^2_{M,CL} = 59.92, P < 0.05$); LMS 高于 M 组、UL 组、CL 组, 差异有统计学意义 ($\chi^2_{M,LMS} = 668.93, P < 0.05; \chi^2_{UL,LMS} = 336.04, P < 0.05; \chi^2_{CL,LMS} = 321.42, P < 0.05$)。

表 2 Stathmin - 1 在 4 组的表达情况

组别	n	阴性	阳性	阳性率(%)
子宫肌瘤旁正常肌层组织组	30	14	16	53.33
普通型子宫平滑肌瘤组	30	9	21	70.00
子宫富于细胞平滑肌瘤组	24	8	16	66.67
子宫平滑肌肉瘤组	18	0	18	100.00

4. Ki - 67 蛋白的表达: 由表 3 可见, Ki - 67 在子宫平滑肌肉瘤中阳性率 77.78%。4 组阳性率的比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 48.89, P = 0.000$)。进一步两两比较显示, M 组、UL 组阳性率比较差异无统计学

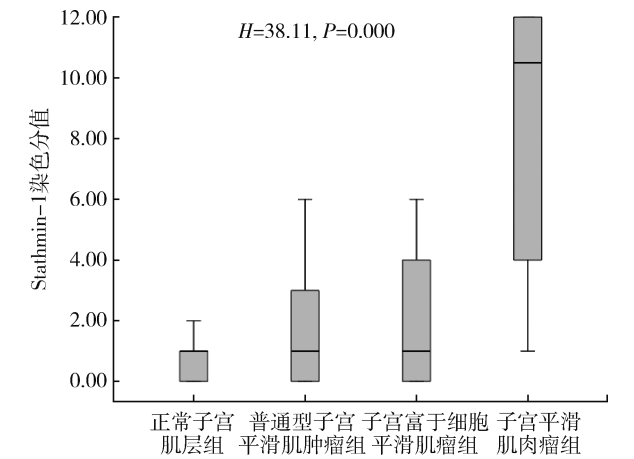


图3 Stathmin-1在各组的染色分值箱线图

意义($P_{M,UL}=1.000$),CL组阳性率高于M组、UL组,差异有统计学意义($P_{M,CL}=0.005$; $P_{UL,CL}=0.036$),而LMS组阳性率高于M组、UL组、CL组,差异均有统计学意义($\chi^2_{M,LMS}=32.94, P=0.000$; $\chi^2_{UL,LMS}=29.02, P=0.000$; $\chi^2_{CL,LMS}=11.49, P=0.001$)。4组Ki-67染色分值服从非正态分布,经Kruskal Wallis检验,差异有统计学意义($H=58.94, P=0.000$),详见图4。进一步使用Nemenyi计算法两两比较,Ki-67染色分值在UL组、CL组间比较,差异无统计学意义($\chi^2_{UL,CL}=5.07, P>0.05$),但均高于M组,差异有统计学意义($\chi^2_{M,UL}=81.57, P<0.05$; $\chi^2_{M,CL}=20.69, P<0.05$);LMS组高于M组、UL组、CL组,差异有统计学意义($\chi^2_{M,LMS}=53.16, P<0.05$; $\chi^2_{UL,LMS}=26.85, P<0.05$; $\chi^2_{CL,LMS}=8.86, P<0.05$)。

表3 Ki-67在4组中的表达情况				
组别	n	阴性	阳性	阳性率(%)
子宫肌瘤旁正常肌层组织组	30	30	0	0.00
普通型子宫平滑肌肿瘤组	30	29	1	3.33
子宫富于细胞平滑肌肿瘤组	24	18	6	25.00
子宫平滑肌肉瘤组	18	4	14	77.78

5. Stathmin-1、Ki-67的表达与临床病理特征的关系:子宫平滑肌肉瘤组按FIGO分期分为I~IV期。由表4可见,子宫肌瘤旁正常肌层组织Stathmin-1、Ki-67的表达与患者年龄无关($P>0.05$),普通型子宫平滑肌肿瘤及子宫富于细胞平滑肌肿瘤Stathmin-1、Ki-67的表达与患者年龄、肌瘤直径、肌瘤数目均无关(P 均 >0.05),子宫平滑肌肉瘤Stathmin-1、Ki-67的表达与患者年龄、肿瘤期别均无关(P 均 >0.05)。

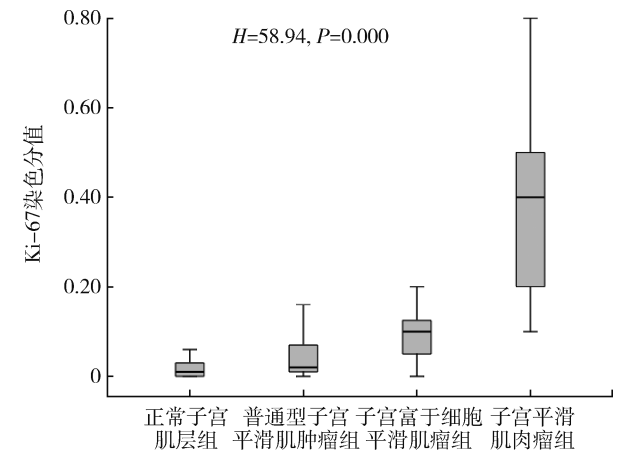


图4 Ki-67在各组的染色分值箱线图

表4 Stathmin-1、Ki-67在子宫平滑肌肿瘤中的表达与临床病理特征的关系				
项目	Stathmin-1		Ki-67	
	r_s	P	r_s	P
子宫肌瘤旁正常肌层组织				
年龄	0.163	0.389	0.012	0.951
普通型子宫平滑肌肿瘤				
年龄	0.075	0.693	-0.113	0.553
肿瘤直径	-0.210	0.265	0.299	0.109
肿瘤数目	0.238	0.205	-0.288	0.122
子宫富于细胞平滑肌肿瘤				
年龄	-0.194	0.363	-0.357	0.087
肿瘤直径	-0.040	0.854	-0.160	0.456
肿瘤数目	0.252	0.235	0.165	0.442
子宫平滑肌肉瘤				
年龄	0.414	0.088	0.285	0.252
肿瘤期别	0.414	0.088	0.316	0.202

多发肌瘤患者肌瘤直径取自最大肌瘤的直径

6. Stathmin-1与Ki-67相关性分析:由表5可见,Stathmin-1及Ki-67染色分值在子宫肌瘤旁正常肌层组织、普通型子宫平滑肌肿瘤、子宫富于细胞平滑肌肿瘤组中均无相关性(P 均 >0.05);子宫平滑肌肉瘤组中呈正相关($P<0.05$)。

表5 Stathmin-1及Ki-67染色分值相关性分析				
项目	子宫肌瘤旁正常肌层组织	普通型子宫平滑肌肿瘤	子宫富于细胞平滑肌肿瘤	子宫平滑肌肉瘤
r_s	0.338	-0.092	0.108	0.795
P	0.068	0.631	0.614	0.000

7. Stathmin-1与Ki-67在子宫平滑肌肿瘤中的恶性预测价值:由表6可见,Stathmin-1联合Ki-67检测子宫平滑肌恶性肿瘤敏感度为77.78%,特异性为90.04%,阳性预测值为73.68%,阴性预测值为92.45%。

表 6 Stathmin - 1 及 Ki - 67 表达检测子宫平滑肌肿瘤的恶性预测价值

项目	表达	良性肿瘤	恶性肿瘤	敏感度(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
Stathmin - 1	阳性	37	18	100.00	31.48	32.73	100.00
	阴性	17	0				
Ki - 67	阳性	7	14	77.78	87.04	66.67	92.16
	阴性	47	4				
Stathmin - 1	阳性	5	14	77.78	90.74	73.68	92.45
联合 Ki - 67	阴性*	49	4				

* 表示 Stathmin - 1 及 Ki - 67 两者中有 1 项阴性列入阴性

讨 论

子宫平滑肌肿瘤是妇科最常见的肿瘤,其组织学分为良性子宫平滑肌瘤、子宫平滑肌肉瘤和交界性子宫平滑肌瘤,其中子宫富于细胞平滑肌肿瘤是最常见的交界性子宫平滑肌瘤。子宫富于细胞平滑肌肿瘤镜下表现瘤细胞丰富,排列紧密,呈编织状,细胞大小形态尚一致,无异型性或仅个别细胞有异型性,核分裂象(0~4)个/10 倍高倍镜下,但无病理性核分裂,无凝固性坏死。高度子宫富于细胞平滑肌肿瘤有时与子宫平滑肌肉瘤难以鉴别。子宫平滑肌肉瘤虽少见,恶性程度高,占子宫恶性肿瘤的 2%~4%,占女性生殖道恶性肿瘤的 1%,大多数预后极差^[8]。探索新的鉴别诊断指标,提高肿瘤的诊断准确度,预测肿瘤的预后等成为当今的研究方向。

细胞周期调控异常、染色体的不稳定一直是肿瘤学研究的热点之一。微管解聚蛋白 Stathmin - 1 是一种细胞调节因子,通过磷酸化调节自身活性来改变微管系统的动力平衡。Stathmin - 1 有促进肿瘤细胞增殖、分化、侵袭的作用,与肿瘤预后相关^[9~11]。Stathmin - 1 在卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、输卵管癌等患者中过度表达,其表达水平与紫杉醇类化疗药物治疗效果及预后呈负相关^[12~17]。Ki - 67,细胞周期调节蛋白,作为增殖性细胞核的标志物,可视为反映肿瘤增殖率的指标。随着 Ki - 67 表达水平的升高,肿瘤细胞增殖活性也随之增高。细胞的过度分裂与增殖已被证实是肿瘤恶变的重要环节。Ki - 67 在卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌中均呈高表达,与患者肿瘤期别、组织学类型、肿瘤分化、肌层浸润等侵袭性病理因素正相关,与患者预后负相关^[18]。

本研究揭示了 Stathmin - 1 及 Ki - 67 在子宫平滑肌肿瘤中的表达以及与临床特征的相关性。首先,采用免疫组化 Envision 二步法研究 Stathmin - 1 及 Ki - 67 在子宫平滑肌肿瘤中的表达,结果显示 Stathmin - 1 及 Ki - 67 在普通子宫肌层、普通子宫平滑肌

瘤、子宫子宫富于细胞平滑肌肿瘤中均呈低水平表达,子宫平滑肌肉瘤中高表达。进一步将 Stathmin - 1 及 Ki - 67 在子宫平滑肌肿瘤中的表达与患者年龄、肿瘤直径、恶性肿瘤期别等进行相关性分析,结果显示无临床相关性。本研究同时进行了 Stathmin - 1 及 Ki - 67 相关性的分析,结果显示 Stathmin - 1 与 Ki - 67 在子宫平滑肌肉瘤中表达呈正相关, $r_s = 0.795, P = 0.000$ 。本研究中,Stathmin - 1 阳性表达在子宫平滑肌肿瘤中诊断子宫平滑肌肉瘤的敏感度达 100%,特异性为 31.48%,与 2015 年美国 Allen 等^[3]的研究相符。虽然大多数病例病理学诊断上主要依据标本 HE 染色,但遇到特殊类型子宫平滑肌肿瘤,如子宫高度富于细胞平滑肌肿瘤,子宫恶性潜能不确定平滑肌肿瘤等,辅助的免疫组化参数有助于病理专家提高诊断的准确性。Stathmin - 1 表达在子宫平滑肌肉瘤诊断的敏感度高,但特异性低,相较 Allen 等单纯检测 Stathmin - 1 与子宫平滑肌肿瘤的研究,本研究进一步联合检测 Ki - 67 及 Stathmin - 1 提高辅助早期诊断子宫平滑肌肉瘤及鉴别诊断子宫富于细胞平滑肌肿瘤及子宫平滑肌肉瘤的特异性。

综上所述,本研究结果初步提示 Stathmin - 1 及 Ki - 67 在子宫平滑肌肉瘤中的高表达可能与子宫平滑肌肉瘤的发生相关。Stathmin - 1 及 Ki - 67 在子宫平滑肌肉瘤中的表达有一致性,联合检测 Stathmin - 1 与 Ki - 67 在早期辅助诊断子宫平滑肌肉瘤上有一定的临床意义。

参考文献

1 刘旭初. 子宫富于细胞型平滑肌瘤 29 例临床病理分析[J]. 基层医学论坛, 2013, 71(4): 495 - 496

2 Rana S, Maples PB, Senzer N, et al. Stathmin 1: a novel therapeutic target for anticancer activity[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8(9): 1461 - 1470

3 Allen MM, Douds JJ, Liang SX, et al. An immunohistochemical analysis of Stathmin - 1 expression in uterine smooth muscle tumor: differential expression in leiomyosarcomas and leiomyomas[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 2795 - 2801

- 4 Zhang Q, Kanis MJ, Ubago J, *et al.* The selected biomarker analysis in five types of uterine smooth muscle tumors[J]. *Hum Pathol*, 2017, 12: 5
- 5 Momtahan S, Curtin J, Mittal K. Current chemotherapy and potential new targets in uterine leiomyosarcoma[J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8(3): 181 – 189
- 6 Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki – 67 in early breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 7212 – 7220
- 7 Jonat W and Arnold N. Is the Ki – 67 labelling index ready for clinical use? [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22: 500 – 502
- 8 谢幸. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 310
- 9 Lin X, Liao Y, Chen X, *et al.* Regulation of oncoprotein 18/Stathmin – 1 signaling by ERK concerns the resistance to taxol in non-small cell lung cancer cells[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2016, 31(2): 37 – 43
- 10 Golouh R, Cufer T, Sadikov A, *et al.* The prognostic value of Stathmin – 1, S100A2, and SYK proteins in ER – positive primary breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen monotherapy: an immunohistochemical study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 110(2): 317 – 326
- 11 Miceli C, Tejada A, Castaneda A, *et al.* Cell cycle inhibition therapy that targets Stathmin – 1 in vitro and in vivo models of breast cancer [J]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20(5): 298 – 307
- 12 Su D, Smith SM, Preti M, *et al.* Stathmin – 1 and tubulin expression and survival of ovarian cancer patient receiving platinum treatment with and without paclitaxel[J]. *Cancer*, 2009, 115: 2453 – 2463
- 13 Sonego M, Schiappacassi M, Lovisa S, *et al.* Stathmin – 1 regulates mutant p53 stability and transcriptional activity in ovarian cancer[J]. *Embo Mol Med*, 2013, 5(5): 707 – 722
- 14 Trovik J, Wik E, Stefansson IM, *et al.* Stathmin – 1 overexpression identifies high – risk patients and lymph node metastasis in endometrial cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(10): 3368 – 3377
- 15 Werner HM, Trovik J, Halle MK, *et al.* Stathmin protein level, a potential predictive marker for taxane treatment response in endometrial cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90141
- 16 Xi W, Rui W, Fang L, *et al.* Expression of stathmin/op18 as a significant prognostic factor for cervical carcinoma patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(6): 837 – 846
- 17 Novak M, Lester J, Karst AM, *et al.* Stathmin – 1 and p16INK4A are sensitive adjunct biomarker for serous tubal intraepithelial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(1): 104 – 111
- 18 Yang B, Shan B, Xue X, *et al.* Predicting lymph node metastasis in endometrial cancer using serum CA125 combined with immunohistochemical markers PR and Ki67, and a comparison with other prediction models[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155145

(收稿日期:2018 – 06 – 06)

(修回日期:2018 – 06 – 23)

胆囊切除术后残留胆总管结石的临床特点及腹腔镜治疗

熊良昆 马 鹏 汪茂鸣 刘 浩 余开焕

摘 要 **目的** 探讨胆囊切除术后残留胆总管结石的临床特点和腹腔镜手术的疗效。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月 ~ 2017 年 12 月笔者医院收治的 14 例胆囊切除术后残留胆总管结石患者,分析其临床表现、既往手术史、实验室检查、影像学表现和手术相关指标。**结果** 14 例患者首次出现症状与初次手术间隔时间为 1 ~ 22 个月,中位间隔时间为 11 个月。其中 9 例以右上腹疼痛伴恶心、呕吐、发热为主要症状,5 例以梗阻性黄疸为主要表现,且有 2 例患者并发急性胰腺炎。既往 8 例为择期腹腔镜手术,4 例为急诊腹腔镜手术,2 例为急诊开腹手术。12 例次谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高,5 例次总胆红素、直接胆红素升高,2 例次血、尿淀粉酶及脂肪酶升高。所有患者均经过 MRCP 检查证实胆总管结石。所有患者无中转开腹病例,术后无严重并发症发生。手术时间 75 ~ 164min,中位手术时间 90min;手术出血量 15 ~ 154ml,中位出血量 48ml;术后住院时间 5 ~ 14 天,中位住院时间 7 天。**结论** 患者胆囊切除术后原症状不缓解或再次出现类似症状时,甚至发热、黄疸、并发急性胰腺炎时均应考虑胆总管结石残留可能,且腹腔镜手术治疗残留胆总管结石安全而有效。

关键词 残留胆总管结石 胆囊切除术 腹腔镜**中图分类号** R657.4**文献标识码** A**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.028

Clinical Features and Laparoscopic Management of Residual Choledocholithiasis after Cholecystectomy. Xiong Liangkun, Ma Peng, Wang Maoming, *et al.* Department of General Surgery, the Eastern Hospital of Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

作者单位:430060 武汉大学人民医院东院

通讯作者:余开焕,电子邮箱:13517282628@163.com