

· 论 著 ·

宫颈癌患者化疗前后骨桥蛋白水平变化*

蒋沛月¹, 李晶华²

(1. 吉林大学白求恩第一医院妇产科, 长春 130022; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院妇产科, 北京 100050)

摘要:目的 检测宫颈癌患者化疗前后骨桥蛋白(OPN)表达水平,探讨其在化疗疗效评价中的临床价值。方法 对 90 例宫颈鳞癌患者采用 TP 化疗方案治疗,通过免疫组化法对化疗前后 OPN 表达情况进行检测,研究 OPN 在宫颈癌化疗疗效评价中的意义。结果 化疗前组织中 OPN 表达阳性率为 85.56%,化疗后为 62.22%,化疗前后 OPN 表达阳性率差异有统计学意义($\chi^2=14.118, P<0.05$);化疗有效组化疗前 OPN 表达阳性率为 78.69%,化疗后为 47.54%,化疗前后差异有统计学意义($\chi^2=20.840, P<0.05$);化疗无效者化疗前 OPN 表达阳性率为 100.00%,化疗后为 96.56%,化疗前后差异无统计学意义($\chi^2=3.046, P>0.05$)。OPN 表达阴性的患者完全缓解(CR)率为 100%(13/13),OPN 表达阳性的患者 CR 率为 45.46%(35/77),两组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 OPN 在宫颈癌组织中表达水平与化疗的效果及肿瘤对化疗药物的敏感性有关。

关键词:宫颈癌;骨桥蛋白;TP 化疗方案;疗效评价

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)01-0027-03

Evaluation of the changes of osteopontin level after chemotherapy in patients with cervical cancer*

Jiang Peiyue¹, Li Jinghua²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Bethune First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130022, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Beijing Tiantan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: Objective To detect osteopontin (OPN) expression level of cervical cancer patients before and after chemotherapy, and explore the clinical value in the evaluation of chemotherapy efficacy. **Methods** 90 cases of cervical squamous cell carcinoma were treated with TP regimen, immunohistochemical method was used to detect OPN expression before and after chemotherapy, and studied the significance of OPN evaluation on curative effect in cancer chemotherapy. **Results** Before chemotherapy the positive expression rate of OPN of tissue was 85.56%, and that after chemotherapy was 62.22%, the positive rate of OPN expression has significant difference before and after chemotherapy conclusion($\chi^2=14.118, P<0.05$). The positive expression rate of OPN of effective chemotherapy group before chemotherapy was 78.69%, and that after chemotherapy was 47.54%, there were significant differences($\chi^2=20.840, P<0.05$). Before chemotherapy, the positive expression rate of OPN in ineffective chemotherapy was 100%, after chemotherapy, it was 96.56%, there were no significant difference($\chi^2=3.046, P>0.05$). Patients with OPN negative expression rate of CR was 100% (13/13), OPN patients with positive expression rate of CR was 45.46% (35/77), compared two groups with statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of OPN in cervical cancer tissue in the tumor is related with chemotherapy sensitivity and effect of chemotherapy.

Key words: cervical carcinoma; OPN; TP chemotherapy; therapeutic evaluation

宫颈癌是临床上常见的妇科恶性肿瘤,其发病率较高,其中宫颈鳞癌发病率最高^[1]。临床上多采用新辅助化疗治疗宫颈癌,并取得了令人满意的效果;但是仍有部分患者对化疗无效,对于此类患者如果继续给予化疗可能会延误患者其他治疗的最佳时机^[2]。因此选择合适的指标进行疗效评估,可以及时调整治疗方案,避免患者延误病情。有研究称,宫颈癌患者骨桥蛋白(OPN)表达水平明显升高,但是研究多集中于宫颈癌的早期诊断或预防^[3]。本文对宫颈癌患者化疗前后 OPN 表达水平进行分析,以期对宫颈癌疗效评价提供参考指标,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 6 月至 2012 年 6 月在吉林大学白求恩第一医院住院治疗的 90 例宫颈癌患者作为研究对象,患者年龄 28~67 岁,平均(46.2±13.1)岁。所有患者住院前未接受任何肿瘤治疗,且经过病理学证实均为宫颈鳞癌 I b~

II a 期,其中 I b 期 53 例,II a 期 37 例。

1.2 方法

1.2.1 所有患者均采用 TP 治疗方案^[4] 紫杉醇 135~175 mg/m² 溶于 500 mL 生理盐水中静脉滴注,间隔 3 h 给予卡铂 200~400 mg/m²,3 周为 1 个疗程。治疗期间密切监测患者体征,并给予止吐、利尿等对症处理。化疗 2 个疗程后再行子宫切除术及盆腔淋巴结清扫术。取化疗前及化疗 3 周后患者组织样本进行免疫组化检查。

1.2.2 疗效评价标准 化疗前后通过测量病灶大小评价治疗效果,疗效评价参考 WHO 标准^[5],完全缓解(CR):宫颈癌病灶完全消失;部分缓解(PR):瘤体体积缩小 50%以上;稳定(NC):瘤体体积缩小比率低于 50%或体积增加低于 25%;进展(PD):瘤体体积增加 25%以上或发现新病灶。其中有效=完全缓解+部分缓解;无效=稳定+进展。

1.2.3 检测方法 采用免疫组化法(三步法)对化疗前后患者

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81101969)。 作者简介:蒋沛月(1985—),医师,博士,主要从事妇科肿瘤的研究。

组织样本中 OPN 表达水平进行检测^[6],具体操作步骤:样本用 10%甲醛固定,石蜡包埋;免疫组化染色前将石蜡切片,平均片厚 2 μm;将蜡切片脱蜡至水,用 3% H₂O₂ 室温孵育 5~10 min,消除内源性过氧化物酶的活性;蒸馏水冲洗 3 次后放入磷酸盐缓冲液(PBS)浸泡 5 min,95 ℃左右保持 15 min,室温冷却 30 min。切片加入鼠抗人 OPN 抗体,37 ℃孵育 1~2 h, PBS 冲洗,清除 PBS,滴加适量生物素标记二抗于切片标本上, 37 ℃孵育 30 min;PBS 冲洗,清除 PBS,将新配制的 DAB 液滴加于切片上,显微镜下显色 3min,蒸馏水充分冲洗,苏木紫复染,脱水,透明,封片。

1.2.4 检测结果评价标准 OPN 阳性信号为细胞质呈出现黄色着色,细胞核内不着色。评分标准按照半定量积分法^[7],按照染色强度,无染色:0,轻微染色:1,中度染色:2,强染色:3。按照细胞染色面积,无染色:0;<25%:1;25%~50%:2;>50%:3。综合两种标准,判定积分之和,参考标准,一:0 分,+:1~2 分,++:3~4 分,+++ :5~6 分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析,组间率比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗结果 所有患者均完成 2 个疗程化疗,总有效率为 67.78%(61/90),其中 CR 48 例(53.33%)。有效组在第 1 个化疗疗程后病灶缩小大于 50%以上,第 2 个疗程后有 23 例病灶消失。无效组在第 1 个化疗疗程后病灶缩小小于 50%,追加第 2 个疗程病灶仍无明显缩小。

2.2 化疗前后组织中 OPN 表达水平对比 化疗前组织中 OPN 表达阳性率为 85.56%,化疗后为 62.22%,化疗前后 OPN 表达阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=14.118, P<0.05$),见表 1。

时段	OPN 表达水平				阳性率(%)
	—	+	++	+++	
化疗前	13	24	31	22	85.56
化疗后	34	17	26	13	62.22*

*: $P<0.05$,与化疗前比较。

2.3 化疗有效组及无效组化疗前后 OPN 表达水平对比 化疗有效组化疗前 OPN 表达阳性率为 78.69%,化疗后为 47.54%,化疗前后差异有统计学意义($\chi^2=20.840, P<0.05$);化疗无效者化疗前 OPN 表达阳性率为 100.00%,化疗后为 96.56%,化疗前后差异无统计学意义($\chi^2=3.046, P>0.05$),见表 2。

时段	OPN 阳性表达[n(%)]	
	有效组(n=61)	无效组(n=29)
化疗前	48(78.69)	29(100.00)
化疗后	29(47.54)	28(96.56)
χ^2	20.840	3.046
P	<0.05	>0.05

2.4 OPN 表达水平与化疗疗效之间关系 所有患者中,OPN 表达阴性的患者 CR 率为 100%(13/13),OPN 表达阳性的患

者 CR 率为 45.46%(35/77),两组相比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表达强度	n	疗效(n)			
		CR	PR	NC	PD
—	13	13	0	0	0
+	24	9	15	0	0
++	31	16	11	3	1
+++	22	10	7	3	2

3 讨 论

宫颈癌根据临床分期不同选择治疗方法也不同,目前临床上对 I、Ⅱ期宫颈癌主要以手术切除为主,Ⅲ、Ⅳ期主要采用放射治疗。对于 I、Ⅱ期宫颈癌患者,由于瘤体体积较大,手术切除比较困难;此外手术还可能存在浸润转移的危险,因此需要考虑在手术前缩小瘤体的体积。随着化疗药物的不断涌现,人们发现,I、Ⅱ期宫颈癌手术联合放疗可以显著延长患者的生存期,提高手术成功率,减少手术创伤^[8]。本研究采用 TP 方案(紫杉醇联合卡铂),治疗后总有效率为 67.78%,其中 CR 48 例(53.33%),这说明化疗对宫颈癌有一定抑制作用。并非所有患者对化疗均能产生理想的治疗效果,特别是对化疗不敏感的患者,继续给予化疗可能会延误患者其他治疗方案的最佳时机,影响患者的预后。如何预测化疗中的疗效,防止延误合适的治疗时机就显得尤为重要。

影响宫颈癌化疗的因素很多,如肿瘤的分期、组织学的分型、化疗药物的选择及给药方式等^[9-10]。OPN 是存在于实体瘤中与肿瘤的发生、发展密切相关的磷酸糖蛋白,它通过影响各种基因的表达来影响肿瘤的生长。有报道称,OPN 可以提高宫颈癌的侵袭能力,在宫颈鳞癌的组织中可以检测出 OPN 异常高表达^[11]。郝筱诗等^[12]也证实,OPN 是导致宫颈癌的独立危险因素,与宫颈的侵袭、转移、发展有显著相关性。李博等^[13]采用放射免疫法检测宫颈组织中 OPN 表达水平,发现其与肿瘤的分期和病理分级密切相关,与组织学类型无关。临床分期越晚,OPN 表达阳性率越高。因此,作者认为可以通过 OPN 的检测来预测宫颈癌化疗的效果。本研究中,对 90 例宫颈鳞癌的患者化疗前后进行 OPN 免疫组化检测,结果发现化疗前组织中 OPN 表达阳性率为 85.56%,化疗后为 62.22%,化疗前后 OPN 表达阳性率差异有统计学意义($\chi^2=14.118, P<0.05$);说明化疗抑制了宫颈癌细胞的生长以及浸润转移,导致组织中 OPN 表达阳性率降低。化疗有效组化疗前 OPN 表达阳性率为 78.69%,化疗后为 47.54%,化疗前后差异有统计学意义($\chi^2=20.840, P<0.05$);化疗无效者化疗前 OPN 表达阳性率为 100.00%,化疗后为 96.56%,化疗前后差异无统计学意义($\chi^2=3.046, P>0.05$),这一结果提示 OPN 表达强度与宫颈癌细胞对化疗药物的敏感性有关。此外所有患者中,OPN 表达阴性的患者 CR 率为 100%(13/13),OPN 表达阳性的患者 CR 率为 45.46%(35/77),两组相比差异有统计学意义($P<0.05$),由此可见,OPN 阳性表达率越高,CR 率越低。这说明 OPN 表达水平可以作为宫颈癌化疗疗效的评价指标之一,对预测化疗疗效、及时调整治疗方案有积极的参考作用。综合实验结果,作者认为,(1)化疗后 OPN 阳性表达率降低,提示本化疗方案可以抑制宫颈癌的浸润、转移,延缓疾病的进展。

(2)OPN 表达强度与化疗效果密切相关,化疗前进行 OPN 检测,可以预测宫颈癌对化疗的敏感性。

综上所述,OPN 宫颈癌的发生、发展、转移密切相关,通过 OPN 表达强度检测,可以预测化疗的疗效,为临床治疗提供参考。但是由于本研究样本量偏少、研究时间有限,需要进一步研究 OPN 与宫颈癌远期生存率、局部复发率之间的关系,更好地为临床诊疗提供依据。

参考文献:

[1] Terada T,Tateoka K. Primary pure squamous cell carcinoma of the endometrium;a case report[J]. Int J Clin Exp Pathol,2013,6(5):990-993.

[2] Gao Y,Gao F,Liu Z, et al. Treatment results of incomplete chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer[J]. Onco Targets Ther,2013,6:297-302.

[3] Xu Q,Yuan B,Xue F, et al. OPN gene polymorphisms are associated with susceptibility and clinicopathological characteristics of cervicalcancer in a Chinese cohort[J]. Cancer Biomark,2011,10(5):233-9.

[4] 于海英,高绍英,郝云霞,等. TP 方案联合华蟾素治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志,2012,27(1):55-57.

[5] Ryu HS,Koh JS,Park S, et al. Classification of thymoma by fine needle aspiration biopsy according to who classification;A cytological algorithm for stepwise analysis in the classification of thymoma[J]. Acta Cytologica, 2012, 56(5):487-494.

[6] 周新刚,沈冰,滕晓英,等. 免疫组化法检测原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性肝炎肝组织中浆细胞 IgM 和 IgG 的意义探讨[J]. 中华内科杂志,2010,49(12):1043-1044.

[7] 姜文玲,彭佑铭,刘虹,等. IgA 肾病患者尿足细胞数及肾

组织 podocalyxin 表达与临床病理的相关分析[J]. 中华肾脏病杂志,2010,26(8):589-593.

[8] Saitoh J,Ohno T,Sakurai H, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy with computed tomography-based treatment planning for patientswith locally advanced uterine cervical carcinoma[J]. J Radiat Res,2011,52(4):490-495.

[9] 王丹,吴鸣,任彤,等. 化疗前血红蛋白及血小板水平对子宫颈癌新辅助化疗后手术患者化疗疗效及预后的影响[J]. 中华妇产科杂志,2012,47(8):577-581.

[10] 杨琳琳,杨宏英,杨谢兰,等. 两种新辅助化疗方案辅助治疗 86 例局部晚期宫颈癌的疗效观察[J]. 重庆医学,2013,42(2):199-201.

[11] Vercellino L,Groheux D,Thoury A, et al. Hypoxia imaging of uterine cervix carcinoma with (18) F-FETNIM PET/CT[J]. Clin Nucl Med,2012,37(11):1065-1068.

[12] 郝筱诗,安燕,王立岩,等. 骨桥蛋白在宫颈组织中的表达及与宫颈癌进展的相关性研究[J]. 中国实验诊断学,2012,16(1):65-67.

[13] 李博,高志安,李辉,等. 骨桥蛋白在宫颈癌组织中的表达及其相关因素[J]. 山东医药,2012,52(1):48-49.

[14] Fu RT. Therapeutic Efficacy Evaluation of Rabbit Anti-thymocyte Globulin Combined with Cyclosporine A in Children with Aplastic Anemia[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi,2013,21(2):426-430.

[15] Ganjoo S,Thappa DM. Dermoscopic evaluation of therapeutic response to an intralesional corticosteroid in the treatment of alopecia areata[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol,2013,79(3):408-417.

(收稿日期:2013-08-01 修回日期:2013-09-21)

(上接第 26 页)

疗机构必须以先进的管理理念为指导、先进管理方法为措施、结合自身特点,通过医院管理理论创新、观念创新、管理手段创新、系统化管理体系创新,从医院管理、人才建设、学科发展出发,坚持科学发展、注重品质与安全,倾力打造一流医院。

3.2 医疗环节管控是目前医疗机构采用的医疗质量管控手段,但是单一的环节管控措施并不能够有效的对医疗风险进行预防^[12]。本院联合性把戴明循环引入系统化体系管控医疗投诉,以失效模式和效应分析为主要手段有效预防不良事件发生,构建了以急危重症救治、院感管控、输血安全、医疗不良事件预防、医疗投诉处理为主的综合性医院医疗质量关键环节管控体系,确保了医院品质与安全的提升。

参考文献:

[1] 李景波,张勇,吴昊,等. 大型综合性医院医疗质量管理的思考[J]. 中华医院管理杂志,2010,26(4):276-279.

[2] 马中立,邹志康. 构建医疗质量持续改进长效机制的基本要素[J]. 中华医院管理杂志,2011,27(10):737-738.

[3] 聂广孟,辛有清,潘习龙,等. 综合医院医疗质量评价的对比研究[J]. 中华医院管理杂志,2011,27(10):734-736.

[4] 董军,刘亚平,周亚春,等. 学习 JCI 标准推进医院质量管理体系建设[J]. 中华医院管理杂志,2010,26(5):321-

324.

[5] 张静,赵琦,曹艳佩. 戴明循环和质量分析图在护理管理中的应用[J]. 中华医院管理杂志,2011,27(8):600-602.

[6] 毕玉田,蔺武军,程晓斌. 戴明循环在医院医疗投诉管控中的应用[J]. 中华医院管理杂志,2011,27(2):115-117.

[7] 谢春梨,廖维芬,唐素荣,等. 应用失效模式与效应分析提高防范针刺伤的效果[J]. 中华护理杂志,2013,48(3):230-231.

[8] Lu Y,Teng F,Zhou J, et al. Failure mode and effect analysis in blood transfusion;a proactive tool to reduce risks[J]. Transfusion,2013,53(12):3080-3087.

[9] 黄晓文. 军队医院文化建设的实践与探索[J]. 中国医院管理,2013,8(33):66-67.

[10] 胡玉莲,张志英,刘敏. 288 名医护人员医疗纠纷防范认知调查[J]. 中华医院管理杂志,2013,29(1):45-47.

[11] 程晓斌,毕玉田,黄坚,等. 严重创伤病人院内早期救治问题分析及建议[J]. 中华医院管理杂志,2012,28(8):636-638.

[12] 周永,赵宁志,王家政,等. 加强医疗环节质量管理控制的策略[J]. 解放军医药杂志,2013,25(3):88-90.

(收稿日期:2013-09-20 修回日期:2013-11-12)