

致神经细胞能量代谢障碍,各种因素可以协同加速和加重神经细胞的损伤,最后导致细胞坏死,外源性单唾液酸四己糖神经节苷脂可通过血-脑屏障嵌入细胞膜,促进受损的神经纤维或组织的再生及修复,减轻缺氧、缺血后脑损伤^[5]。在全身给予单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗脑梗死,可减轻脑组织缺血后运动神经功能和记忆力功能障碍。有文献报道川芎嗪联合胞二磷胆碱治疗急性脑梗死^[6];胞二磷胆碱和维脑路通联合治疗急性脑梗死^[7];维脑路通、胞二磷胆碱治疗急性缺血性脑血管病^[8],其治疗组临床疗效与神经功能缺损评分减少程度均明显大于对照组。与本组研究结果一致。

3.2 在中枢神经系统发生缺血后,如能早期进行有效的治疗,就能减轻缺血引起的继发性损伤,降低病死率和致残率,提高生活质量,减轻社会和家庭负担。血塞通粉针加入低分子右旋糖酐联合神经节苷脂在治疗急性脑梗死中,使用方便,疗效满意,未见明显副作用。但也有低分子右旋糖酐导致过敏性休克的报道^[9],临床应用中需加以重视,对有过敏体质者可先行皮试阴性后使用更为安全。

参考文献

- 1 李绍发,梁柯,李登星,等.依达拉奉联合早期高压氧疗对急性脑梗患者血清 S-100B 和 NSE 水平及 NIHSS 评分的影响[J].中国临床新医学,2011,4(3):221-223.
- 2 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议.各项脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379.
- 3 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- 4 栗秀初,吴保仁,黄运桂.新编神经病学[M].西安:第四军医大学出版社,2002:292.
- 5 杨玲,冀建伟.神经节苷脂治疗急性脑梗死疗效观察[J].中国实用神经疾病,2010,13(11):45-46.
- 6 王雪景.川芎嗪、胞二磷胆碱治疗急性脑梗死的疗效观察[J].中国实用神经疾病,2006,9(6):74-75.
- 7 王德青,潘林光,盖青.胞二磷胆碱和维脑路通联合治疗急性脑梗塞的疗效观察[J].康复与疗养,1992,(3):47-48.
- 8 刘学宏.46例维脑路通、硫酸镁复和液和胞二磷胆碱治疗急性缺血性脑血管病的疗效报告[J].中国当代医药,2009,16(21):136-137.
- 9 高国燕.一例低分子右旋糖酐导致过敏性休克的护理[J].内蒙古中医,2013,32(26):159-160.

[收稿日期 2014-04-24][本文编辑 韦所苏]

临床研究·论著

P21^{WAF1}在胃肠道间质瘤中表达的临床及病理意义

顾国建, 顾凤华, 练玲芝

作者单位: 215400 江苏,苏州大学附属太仓市第一人民医院病理科

作者简介: 顾国建(1976-),男,大学本科,学士学位,副主任医师,研究方向:消化道肿瘤病理诊断。E-mail: zlhggj@163.com

通讯作者: 顾凤华(1965-),女,大学本科,学士学位,副主任医师,研究方向:消化道肿瘤病理诊断。E-mail: gufenhua@yeah.net

[摘要] 目的 探讨 P21^{WAF1}在胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)中表达的临床及病理意义。方法 应用免疫组化 Maxvision 方法检测 50 例 GIST 瘤组织中 P21^{WAF1}的表达情况。结果 50 例 GIST 瘤组织中 P21^{WAF1}阳性率为 48.0%,明显低于瘤旁组织阳性率 76.2%。结论 P21^{WAF1}与 GIST 发生发展有关,可作为 CD117 外的 GIST 的补充指标,对于明确诊断 GIST 有重要意义。

[关键词] 胃肠道间质瘤; 免疫组化; P21^{WAF1}蛋白

[中图分类号] R 57 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)11-1036-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.11.14

The clinical and pathological significance about expression of P21^{WAF1} in human gastrointestinal stromal tumors GU Guo-jian, GU Feng-hua, LIAN Ling-zhi. Department of Pathology, the First People's Hospital of Taicang Affiliated to Suzhou University, Jiangsu 215400, China

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of P21^{WAF1} in human gastrointestinal stromal tumors (GIST). **Methods** Fifty cases of GIST were evaluated for P21^{WAF1} protein expression by immunohistochemical method. **Results** The positive expression level of P21^{WAF1} was 48.0% in human GIST, which was lower than in the adjacent tissues (76.2%). **Conclusion** P21^{WAF1} is related to GIST, and can be used as a supplemental index of CD117. It is helpful for the diagnosis of GIST.

[Key words] Gastrointestinal stromal tumors; Immunohistochemistry; P21^{WAF1} protein

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是消化系统常见的一种间叶性肿瘤^[1]。研究初始由于认识有限,常将其混淆为间叶组织来源的其他肿瘤,随着特异蛋白的研究和分子生物学技术的发展,现已明确 C-KIT 基因和 PDGFRa 基因是 GIST 致病过程的主要分子事件^[2]。CD117 阳性表达是目前诊断 GIST 的金标准,但有少部分 GIST 的瘤细胞不表达 CD117,所以仍需要寻找其他指标辅助诊断。2008-01 ~ 2013-12 我们采用 Maxvision 免疫组化法检测了 50 例 GIST 组织和 21 例瘤旁组织中的 P21^{WAF1},探讨 P21^{WAF1} 蛋白表达与 GIST 的临床、病理特征的联系,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床病理资料 选取我院 2008-01 ~ 2013-12 收治的 50 例原发性 GIST 病例,其中男 21 例,女 29 例,年龄 35 ~ 79 岁,平均 60.3 岁。GIST 原发于肠道 11 例,胃 39 例。病理检查肿块直径为 0.5 ~ 15 cm,切面灰红或灰白,局部可见囊性变或出血,结节状或多结节状,质地嫩。参照 Miettinen 组织学分型,梭形细胞为主型 35 例,上皮样细胞为主型 11 例,梭形-上皮样细胞混合型 4 例。按 Fletcher 分级标准进行分级,极低危险程度 10 例,低危险程度 8 例,中度危险程度 26 例,高危险程度 6 例。随机选取瘤旁组织 21 例作为对照研究。

1.2 试剂与方法 免疫组化一抗为 P21^{WAF1} (均为即用型),为鼠单克隆抗体。所有标本经中性福尔马林液固定,常规石蜡包埋,免疫组化采用 Maxvision 试剂盒,连续切片厚度为 3 μ m,染色过程、步骤按说明书进行,免疫组化一抗等主要试剂购于福州迈新生物技术公司。

1.3 免疫组化结果判定 瘤细胞核出现棕黄色颗粒且着色明显高于背景为阳性细胞,不着色或着色与背景相同为阴性细胞。每例切片阳性细胞数平均 $\geq 10\%$ 为阳性,否则为阴性。读片过程采用双盲法,两位病理科医师独立观察后一起做出判断。

1.4 统计学方法 应用 SPSS14.0 统计软件进行数据处理,计数资料组间比较采用 χ^2 检验, Fletcher 分级各组比较应用确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 GIST 中 P21^{WAF1} 免疫组织化学染色表现 GIST 中 P21^{WAF1} 免疫组织化学阳性细胞为细胞核出现棕黄色颗粒(见图 1);阴性为细胞核无棕黄色颗粒(见图 2)。

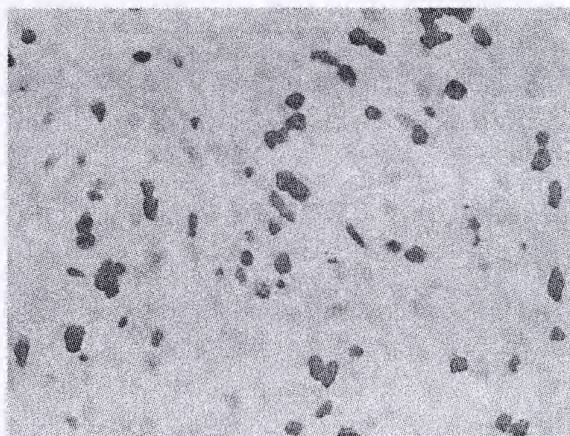


图 1 P21^{WAF1} 在 GIST 细胞核中阳性表达(免疫组化染色 $\times 200$)



图 2 P21^{WAF1} 在 GIST 细胞核中阴性表达(免疫组化染色 $\times 200$)

2.2 P21^{WAF1} 在各 GIST 肿瘤组织及瘤旁组织中的阳性表达情况 P21^{WAF1} 蛋白在 GIST 组织中阳性率为 48.0% (24/50), 瘤旁组织阳性率为 76.2% (16/21), 两者比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.7778, P = 0.0288$)。高危险程度组与极低危险程度组相比较, $P = 0.1189$; 高危险程度组与低危险程度组相比较,

$P=0.1375$; 高危险程度组与中度危险程度组相比较, $P=0.3704$; 肠道和胃部相比较, $\chi^2=0.2421$, $P=0.6227$; 男女相比较, $\chi^2=0.3837$, $P=0.5356$ 。见表 1。

表 1 P21^{WAF1}在各 GIST 肿瘤组织及瘤旁组织中的阳性表达情况[$n(\%)$]

分类与分期	例数	P21 ^{WAF1} 阳性(%)
组织分类		
GIST	50	24(48.0)
瘤旁组织	21	16(76.2)
Fletcher 分级		
极低危险程度	10	7(70.0)
低危险程度	8	5(62.5)
中度危险程度	26	11(42.3)
高危险程度	6	1(16.7)
原发部位		
肠道	11	6(54.5)
胃部	39	18(46.2)
性别		
男	21	9(42.9)
女	29	15(51.7)

3 讨论

3.1 P21^{WAF1}基因是一种抑癌基因,定位于人染色体 6p21.2,相对分子质量为 20832。有学者研究表明,P21^{WAF1}可能作用机制为:(1)可通过与相应的 Cyclin-CDK 复合物结合并抑制其活性,使 Rb 基因不能磷酸化,使细胞被阻滞在 G1 期,不能进入 S 期,起到细胞周期负调节作用。(2)P21^{WAF1}蛋白通过与增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)相结合,抑制 PCNA 的活性,进而抑制细胞增殖过程中的 DNA 复制^[3,4]。

3.2 P21^{WAF1}蛋白在 GIST 组织中表达的平均细胞阳性率为 48.0%,明显低于瘤旁组织阳性率 76.2%,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 GIST 的发生与 P21^{WAF1}降低有关。孙洁等^[5]报道,P21^{WAF1}蛋白表达与危险程度分级密切相关,低危组、中危组阳性率明

显高于高危组。本研究表明,P21^{WAF1}蛋白表达阳性率随细胞分化程度降低有逐渐降低的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。经研究分析,可能与样本量过少有关,需扩大样本量进一步研究。P21^{WAF1}蛋白表达与性别、年龄无关($P>0.05$)。研究表明,P21^{WAF1}在乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌、卵巢癌等多种肿瘤中低表达,且与肿瘤的预后有关,P21^{WAF1}低表达的患者预后不良^[3-8]。赵化波等^[9]运用 RNA 激活技术,使其上调 P21^{WAF1}基因的表达,结果发现胆囊癌细胞的增殖、侵袭及迁移能力下降,P21^{WAF1}有望成为肿瘤基因治疗的新靶点。

综上所述,我们认为 P21^{WAF1}在 GIST 发生发展中可能起一定作用,P21^{WAF1}表达降低,可作为预示 GIST 恶性转化的指标,检测 P21^{WAF1}可作为 CD117 以外的判定 GIST 的补充指标。

参考文献

- 1 Dei Tos AP, Laurino L, Bearzi I, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the histology report [J]. Dig Liver Dis, 2011, 43(Suppl 4): S304-S309.
- 2 陈平,宗亮.胃肠道间质瘤的分子学认识进展[J].中国临床新医学,2010,3(4):390-392.
- 3 秦瑞,刘俊宝,曹璐,等.卵巢上皮性癌组织中 P21 蛋白的表达及其临床意义[J].吉林大学学报(医学版),2012,38(1):98-101.
- 4 Sherr CJ. Cancer cell cycles [J]. Science, 1996, 274(5293):1672-1677.
- 5 孙洁,宦大为,王翠芳.胃肠道间质瘤中 P21^{WAF1}及 Cyclin D1 的表达和意义[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2009,18(3):291-294.
- 6 田兴松,王新刚,周文红,等.乳腺癌细胞中 P16、P21^{WAF1}、CyclinD1 的表达及临床意义[J].山东大学学报(医学版),2005,43(6):532-535.
- 7 陈惠新,许岸高,刘集鸿,等. P21^{WAF1}在胃癌癌变多阶段组织中的表达及其意义[J].中国医师杂志,2006,8(5):687-688.
- 8 潘琦,陈福春,陈洪雷,等.人非小细胞肺癌组织中 Survivin 的表达及与 Caspase-3 和 P21^{WAF1}表达的意义[J].中华肿瘤防治杂志,2006,13(2):97-100.
- 9 赵化波,刘会春,王永森. RNA 激活技术上调 P21^{WAF1}基因表达对胆囊癌细胞增殖、侵袭与迁移能力的影响[J].肝胆外科杂志,2012,20(3):208-211.

[收稿日期 2014-06-23][本文编辑 蓝斯琪]