

与血糖水平的统计学差异,可能与收集病例数量有限有关,需要进一步完善研究。

综上所述,幽门螺杆菌感染与急性脑梗死的发生密切相关,可能参与急性脑梗死患者中血脂的代谢,增高血脂水平,从而促进脑梗死的发生。

参考文献

- 1 Elkind MS, Luna JM, Moon YP, et al. Infectious burden and carotid plaque thickness; the northern Manhattan study[J]. Stroke, 2010, 41(3): e117 - e122.
- 2 张欣, 吴海琴. 幽门螺杆菌感染与脑梗死的相关性研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(1): 100 - 102.
- 3 樊慧丽, 陈玉梅. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病发病机制的研究进展[J]. 中国全科医学, 2011, 14(6): 577 - 580.
- 4 王集华. 幽门螺杆菌感染与颈动脉粥样硬化关系研究[J]. 临床

内科杂志, 2016, 33(3): 192 - 194.

- 5 孙旭红, Trouillas P, Berthiller M, 等. 急性脑梗死静脉溶栓治疗中凝血相关指标变化[J]. 中国临床神经科学, 2011, 19(5): 504 - 509, 523.
- 6 吴青, 吕永楠, 徐万洲, 等. 血浆 D-二聚体检测对急性缺血性脑卒中的临床意义[J]. 微循环学杂志, 2014, 24(4): 73 - 74.
- 7 Niemelä S, Karttunen T, Korhonen T, et al. Could Helicobacter pylori infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? [J]. Heart, 1996, 75(6): 573 - 575.
- 8 Satoh H, Saijo Y, Yoshioka E, et al. Helicobacter Pylori infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects [J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(10): 1041 - 1048.
- 9 Gerig R, Ernst B, Wilms B, et al. Gastric Helicobacter pylori infection is associated with adverse metabolic traits in severely obese subjects [J]. Obesity (Silver Spring), 2013, 21(3): 535 - 537.

[收稿日期 2017-03-17][本文编辑 蓝斯琪]

课题研究 · 论著

实时荧光定量 PCR 检测 TMPRSS4 mRNA 在 41 例肺腺癌中的表达及临床意义

李受南, 吴正球, 卢强昌, 雷敬富, 罗德丰

基金项目: 南宁市科学研究与技术开发计划项目(编号:20143180)

作者单位: 530405 广西, 宾阳县人民医院胸外科

作者简介: 李受南(1969 -), 男, 研究生学历, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 心胸外科疾病的诊治。E-mail: 13597100246@163.com

[摘要] **目的** 探讨通过实时荧光定量 PCR 法检测临床切除的肺腺癌、癌旁组织及正常肺组织中的 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶(TMPRSS4) mRNA 的表达与非小细胞肺癌患者关系。**方法** 采用 RQT-PCR 法检测 41 例非小细胞肺癌及其配对癌旁组织和 12 例良性疾病肺组织中 TMPRSS4 mRNA 表达情况。**结果** 非小细胞肺癌组织 TMPRSS4 mRNA 表达明显高于配对癌旁组织($P < 0.01$), TMPRSS4 mRNA 在配对癌旁组织的相对表达量显著高于正常肺组织($P < 0.01$)。TMPRSS4 mRNA 表达与非小细胞肺癌淋巴结转移、临床分期相关($P < 0.05$); 与患者年龄、性别及病理分化程度无关。**结论** TMPRSS4 在非小细胞肺癌中的表达与肿瘤发生、转移密切相关, 高表达的 TMPRSS4 mRNA 提示肺腺癌有转移风险更高及预后更差的可能, 检测 TMPRSS4 mRNA 有助于提高非小细胞肺癌恶性程度的判断。

[关键词] II 型跨膜丝氨酸蛋白酶; 实时荧光定量 PCR; 肺腺癌

[中图分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2017)08 - 0740 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2017.08.08

Expressions of TMPRSS4 mRNA in 41 cases with lung adenocarcinoma using real-time fluorescence quantitative detection and its clinical significances LI Shou-nan, WU Zheng-qiu, LU Qiang-chang, et al. Department of Cardiothoracic Surgery, the People's Hospital of Binyang County, Guangxi 530405, China

[Abstract] **Objective** To explore the expressions of TMPRSS4 mRNA in lung adenocarcinoma tissues and their correlations with lung adenocarcinoma. **Methods** The expressions of TMPRSS4 mRNA in cancerous tissues of

41 patients with lung adenocarcinoma, and their matched adjacent tissues, and the expressions of lung tissues of 12 cases with benign pulmonary disease were detected using real-time fluorescent quantitative PCR. **Results** The expressions of TMPRSS4 mRNA in lung adenocarcinoma tissues were higher than those in the matched adjacent tissues ($P < 0.01$). The expressions of TMPRSS4 mRNA in the normal lung tissues were lower than those in the matched adjacent tissues ($P < 0.01$). There was significant correlation between the expression of TMPRSS4 mRNA and the lymph node metastasis, and TNM stage of lung adenocarcinoma ($P < 0.05$). There was no significant correlation between the expression of TMPRSS4 mRNA and age, gender and the degree of pathological differentiation. **Conclusion** TMPRSS4 expression in lung adenocarcinoma is closely related to the tumor occurrence and metastasis. Higher expression of TMPRSS4 mRNA indicates higher risk of tumor metastasis and the possibility of a worse prognosis in the patients with lung adenocarcinoma.

[**Key words**] Transmembrane protease serine 4 (TMPRSS4); Real-time fluorescent quantitative PCR; Lung adenocarcinoma

我国癌症中心 2016 年发布的最新文献显示,我国 2015 年有 4 292 000 例新发癌症病例和 2 814 000 例癌症死亡病例,肺癌是最常见的癌症类型和最主要的癌症死亡原因^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)占全部肺癌的 75% ~ 80%^[2],其中腺癌又是 NSCLC 中的主要类型。有研究指出,导致肺癌患者术后生存率低下的主要原因是肺癌的再发与远处转移^[3]。因此,找出一个与肿瘤复发和转移的肿瘤标志物来检测早期 NSCLC 患者术后的治疗效果,有可能提高 NSCLC 患者的临床治疗效果和术后生存率^[4]。有研究表明,细胞表面蛋白酶在癌症进展和转移中发挥重要作用^[5]。II 型跨膜丝氨酸蛋白酶(TMPRSS4)是一个具有丝氨酸蛋白酶结构特征并且具有胰蛋白酶活性的蛋白质,与肺癌关系较大,大多数研究专注于肺癌的 TMPRSS4 蛋白质含量而不是 TMPRSS4 mRNA 的表达,而且很少检测在正常肺组织中 TMPRSS4 mRNA 的表达,临床特征的相关分析较少。本研究采用实时荧光定量 PCR 法检测 TMPRSS4 mRNA 在肺腺癌、癌旁组织和正常肺组织的表达情况,分析 TMPRSS4 mRNA 表达与肺腺癌患者的临床特征、淋巴结转移情况、分化程度及临床分期等之间的关系,探讨 TMPRSS4 mRNA 在不同肺腺癌患者中的表达及临床意义。

1 资料与方法

1.1 标本来源 收集 2014-01 ~ 2016-06 我院胸外科手术切除、经我院病理科确诊为肺腺癌的肺癌组织标本 41 例(份),取距离癌组织 > 5 cm 的肺组织作为癌旁组织。其中高分化 6 例,中-低分化 35 例。按国际抗癌联盟(UICC)2009 年标准分期属 I 期 18 例,II 期 9 例,III 期 12 例,IV 期 2 例。所有肺腺癌患者均为初治,同时收集我院胸外科同期肺部良性疾病肺组织标本 12 例(份)作为对照组。肺良性疾病

包括肺大疱、支气管扩张、炎性假瘤、结核球。所有标本均为手术过程中采集,采集后于 15 min 内放置于 -80 °C 冰箱中保存。

1.2 标本的 TMPRSS4 mRNA 检测 取冻存标本约 50 mg,低温状态下粉碎后使用 mRNA 提取试剂盒(购自 TIGEN 公司)按照说明书步骤提取组织总 mRNA,随后用紫外分光光度计检验提取的 RNA 质量并测定 RNA 的浓度。将提取的 mRNA 使用 TIGEN 公司的逆转录试剂盒逆转录成 cDNA。最后用购自 TIAN-GEN 公司的 SuperReal 荧光定量预混试剂增强版按照说明书加样后,实时荧光定量 PCR 法检测提取标本中的 TMPRSS4 mRNA, TMPRSS4 引物及内参均由武汉金开瑞生物工程有限公司设计并合成。TMPRSS4 上游引物为 5'-GGATAACTGATGGCAGTAAATGTGG-3';下游引物为 5'-TCAACGCTCTGATCTTTGATTGTG-3';GAPDH 上游引物为 5'-ATTCCACCCATGGCAAATTC-3';下游引物为 5'-GATGGGATTTCATTGATGACA-3'。反应条件:95 °C 预变性 15 min,95 °C 变性 10 s,60 °C 退火/延伸 32 s,共 40 个循环。

1.3 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺腺癌组织、癌旁组织及正常肺组织中 TMPRSS4 mRNA 的表达情况 检测结果提示,肺腺癌组织中 TMPRSS4 mRNA 的表达量($2^{-\Delta\Delta Ct}$)与配对癌旁组织相比差异有统计学意义($P < 0.01$),肺腺癌组织中 TMPRSS4 mRNA 的表达量与正常肺组织相比,差异有统计学意义($P < 0.01$)。肺腺癌旁组织中的 TMPRSS4 mRNA 的表达量与正常肺组织相比,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表1 肺腺癌组织、癌旁组织及正常肺组织中 TMPRSS4 mRNA 的表达情况($\bar{x} \pm s$)

组织类型	例数	TMPRSS4 mRNA(ΔCt)
癌组织	41	2.456 ± 0.837
癌旁组织	41	4.413 ± 1.104*
正常肺组织	12	6.068 ± 0.614**

注:与癌组织比较,* $P < 0.01$;与癌旁组织比较,** $P < 0.01$

2.2 肺腺癌患者癌组织 TMPRSS4 mRNA 的表达与淋巴结转移及临床分期的相关性 肺腺癌患者癌组织中 TMPRSS4 mRNA 的表达与淋巴结转移及临床分期的相关性结果表明,肺腺癌患者癌组织中 TMPRSS4 mRNA 的表达与淋巴结转移及临床分期相关($P < 0.05$),但与患者的年龄、性别及病理分化程度无关($P > 0.05$)。见表2。

表2 肺腺癌中 TMPRSS4 mRNA 的表达量与非小细胞肺腺癌的相关关系($\bar{x} \pm s$)

临床生物学特征	例数	TMPRSS4 mRNA(ΔCt)	t	P
年龄(岁)				
≤60	24	2.593 ± 0.853	1.257	0.216
>60	17	2.262 ± 0.799		
性别				
男	30	2.514 ± 0.879	0.737	0.465
女	11	2.296 ± 0.725		
病理分化程度				
中-低分化	35	2.468 ± 0.853	0.226	0.822
高分化	6	2.383 ± 0.806		
淋巴结转移				
无	22	2.830 ± 0.809	0.772	0.001
有	19	2.023 ± 0.652		
临床 TNM 分期				
I ~ II 期	27	2.654 ± 0.822	2.203	0.034
III ~ IV 期	14	2.074 ± 0.753		

3 讨论

肺癌是威胁全人类社会健康和生存质量的常见恶性肿瘤,中国居民肺癌的发病率和病死率一直呈持续上升趋势^[6]。腺癌作为 NSCLC 中最常见的类型,其侵袭转移是一个连续、渐进的多因素、多步骤的动态过程,也是导致生存时间相对其他肿瘤较低的主要原因。有研究表明,TMPRSS4 的蛋白表达在一些癌症研究中得到证实^[7],但缺乏 TMPRSS4 mRNA 表达的研究资料。在本实验中,我们检测了 41 例腺癌组织及其配对癌旁组织中的 TMPRSS4 mRNA 的

表达水平[(2.456 ± 0.837) vs (4.413 ± 1.104)], $P < 0.01$],TMPRSS4 mRNA 在肿瘤组织表达水平的升高,与胰腺癌^[8]、甲状腺癌^[9]及转移性癌^[10]的结果相同。实验结果得出 TMPRSS4 mRNA 在腺癌标本中的表达相比于癌旁组织得到了增强。同时 TMPRSS4 mRNA 在癌旁组织中的表达与正常肺组织相比也得到了增强。TMPRSS4 过表达的意义现在尚不明确,但通常认为和肿瘤的侵袭和转移有关,这个结果在本次实验中也得到证实。TMPRSS4 同时也与上皮间质转化(epithelial mesenchymal transitions, EMT)证明有关联^[11]。EMT 参与多种上皮来源肿瘤的转移,其中上皮间质转化所致的肿瘤细胞之间的黏附能力下降,是导致癌细胞转移的重要步骤,通过这个步骤可使癌细胞从原发病灶脱落,通过各种途径实现肿瘤细胞的转移。EMT 与 NSCLC 癌细胞恶性特征的获得密切相关,Jung 等^[11]的体外侵袭力和动物实验也提示通过过表达 TMPRSS4,可明显增强结肠癌细胞的侵袭能力与体内多处转移的能力。研究证实 TMPRSS4 表达在某些癌组织的细胞表面,有可能改变细胞外基质及该细胞的形态功能,进而促进肿瘤细胞的迁移能力并发生远处转移。

综上所述,本研究提示 TMPRSS4 mRNA 在肺腺癌组织中呈现高表达,而在癌旁组织及正常肺组织中呈现一种较低的表达,提示 TMPRSS4 mRNA 在腺癌组织中的高度表达在某种程度上提高了腺癌细胞的分化、迁移及转移的能力。而且因为 TMPRSS4 在正常肺组织中呈现低表达状态,提示针对在癌组织中高表达的 TMPRSS4 mRNA 进行干预,可能会为肺腺癌患者的治疗提供可靠的治疗依据。通过检测 TMPRSS4 mRNA 的表达情况,筛查出肺腺癌患者中有高复发风险及转移倾向的患者,为患者个体化治疗提供更为及时的临床干预。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- 高利娟,董宁征,吴庆宇. II 型跨膜丝氨酸蛋白酶的 latest 研究进展[J]. 基础医学与临床,2013,33(7):915-918.
- 刘红雨,陈军. 肺癌转移进展[J]. 中国肺癌杂志,2008, 11(1):40-42.
- 姜克家,丁明东,秦少云. 肺癌化疗前后 CEA、CYFRA21-1 和 NSE 水平变化及其临床意义[J]. 中国临床新医学,2009,2(2):122-124.
- Netzel-Arnett S, Hooper JD, Szabo R, et al. Membrane anchored serine proteases: a rapidly expanding group of cell surface proteolytic enzymes with potential roles in cancer[J]. Cancer Metastasis Rev,

- 2003,22(2-3):237-258.
- 6 覃国亮,洗磊.非小细胞肺癌化疗疗效预测基因 ERCC1 的研究进展[J].中国临床新医学,2013,6(5):499-502.
 - 7 陈志康,李宜雄. II型跨膜丝氨酸蛋白酶与人类肿瘤[J].中国普通外科杂志,2009,18(11):1191-1194.
 - 8 Wallrapp C, Hähnel S, Müller-Pillasch F, et al. A novel transmembrane serine protease (TMPRSS3) overexpressed in pancreatic cancer[J]. Cancer Res, 2000, 60(10):2602-2606.
 - 9 Kebebew E, Peng M, Reiff E, et al. ECMI and TMPRSS4 are diagnostic markers of malignant thyroid neoplasms and improve the accuracy of fine needle aspiration biopsy[J]. Ann Surg, 2005, 242(3):353-361.
 - 10 Riker AI, Enkemann SA, Fodstad O, et al. The gene expression profiles of primary and metastatic melanoma yields a transition point of tumor progression and metastasis [J]. BMC Med Genomics, 2008,(1):13.
 - 11 Jung H, Lee KP, Park SJ, et al. TMPRSS4 promotes invasion, migration and metastasis of human tumor cells by facilitating an epithelial-mesenchymal transition[J]. Oncogene, 2008, 27(18):2635-2647.

[收稿日期 2017-03-28][本文编辑 黄晓红]

博硕论坛·论著

经皮氧分压和踝肱指数测定对糖尿病足 下肢动脉病变诊断的意义

徐国玲, 颜晓东, 玉颜庆

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院内分泌代谢科

作者简介: 徐国玲(1981-),女,医学硕士,主治医师,研究方向:糖尿病及代谢性骨病的诊治。E-mail:xuguoling@yeah.net

【摘要】目的 探讨经皮氧分压和踝肱指数(ABI)在糖尿病足下肢动脉病变诊断中的意义。**方法** 选取2015-01~2016-06在该院内分泌科住院的496例2型糖尿病患者,男295例,女201例,平均年龄(59.84±11.66)岁,糖尿病病程为0.1~35年。分为无糖尿病周围神经病变和下肢动脉病变组(CO组,95例)、糖尿病周围神经病变而无下肢动脉病变组(DPN组,139例)、下肢动脉病变而无糖尿病周围神经病变组(LEAD组,83例)、糖尿病周围神经病变和下肢动脉病变组[(N+A)组,179例]。分析各组经皮氧分压与ABI的差异。**结果** 各组之间年龄、血压、BMI差异均无统计学意义($P>0.05$)。DPN组与LEAD组的病程相比差异无统计学意义($P>0.05$),其余两组之间病程比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。CO组与DPN组、LEAD组与N+A组糖化血红蛋白相比差异无统计学意义($P>0.05$),其余两组之间比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。CO组与DPN组相比,经皮氧分压、ABI差异无统计学意义($P>0.05$),其余两组之间经皮氧分压、ABI比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析提示TcPO₂诊断下肢动脉病变优于ABI。**结论** TcPO₂能很好地反映糖尿病患者的下肢微循环状态,其诊断下肢动脉病变优于ABI。

【关键词】 经皮氧分压; 糖尿病; 下肢动脉病变; 微循环

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2017)08-0743-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.08.09

Significance of transcutaneous oxygen pressure and ankle brachial index in the diagnosis of lower extremity atherosclerotic disease in diabetic foot XU Guo-ling, YAN Xiao-dong, YU Yan-qing. Department of Endocrinology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】Objective To investigate the significance of transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂) in the diagnosis of lower extremity atherosclerotic disease in diabetic foot by comparison with ankle brachial index (ABI). **Methods** 496 inpatients with type 2 diabetes were collected in our department during January 2015 and June 2016, including 295 males and 201 females, with an average age of (59.84±11.66) years, and a duration of diabetes being 0.1 to 35 years. According to the different diagnoses, the patients were divided into CO group (with no diabetic peripheral neuropathy and no lower extremity atherosclerotic disease, n=95), DPN group (with diabetic peripheral