

in trauma[J]. J Am Coll Surg, 2020,230(5):798-808.

[8] Konstantinidi A, Sokou R, Parastatidou S, et al. Clinical application of thromboelastography/thromboelastometry (TEG/TEM) in the neonatal population; a narrative review[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(5):449-457.

[9] Kohli R, Shingina A, New S, et al. Thromboelastography parameters are associated with cirrhosis severity[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(9):2661-2670.

[10] Sepúlveda MP, Salgado UA, Barriga GJ, et al. Usefulness of the thromboelastogram in children: correlation with habitual coagulation tests[J]. Rev Chil Pediatr, 2019, 90(6):617-623.

[11] Coppel J, Gilbert-Kawai E, Bottomley T, et al. The effect of normobaric hypoxic exposure on coagulation as measured by thromboelastography[J]. Thromb Res, 2019, 184:105-109.

[12] Noorman F, Hess JR. The contribution of the individual blood elements to the variability of thromboelastographic measures[J]. Transfusion, 2018, 58(10):2430-2436.

[13] Subramanian M, Kaplan LJ, Cannon JW. Thromboelastography-guided resuscitation of the trauma patient[J]. JAMA Surg, 2019, 154(12):1152-1153.

[14] 陈 祺, 黄 辉, 唐长玖, 等. 两种不同凝血功能检测方法的相

关性和一致性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(6):1820-1824.

[15] 周末元, 胡玲琴, 朱晓夏. 凝血常规四项与血栓弹力图检测凝血功能的比较分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(30):104-105.

[16] Drumheller BC, Stein DM, Moore LJ, et al. Thromboelastography and rotational thromboelastometry for the surgical intensivist: a narrative review[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2019, 86(4):710-721.

[17] Burton AG, Jandrey KE. Use of thromboelastography in clinical practice[J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2020, 50(6):1397-1409.

[18] Yoon JU, Cheon JH, Choi YJ, et al. The correlation between conventional coagulation tests and thromboelastography in each phase of liver transplantation[J]. Clin Transplant, 2019, 33(3):e13478.

[收稿日期 2021-05-10][本文编辑 韦所苏 韦 颖]

本文引用格式

张浩荡, 殷世武, 潘升权. TEG 与常规凝血试验检测下肢深静脉血栓患者凝血功能结果的相关性和一致性研究[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(10):1032-1035.

博硕论坛 · 论著

伴平滑肌分化的胃肠间质瘤临床病理特征研究

伍金凤, 秦亚萍, 陈灵凤, 陈姿含, 陶海群, 唐 娟

基金项目: 广西卫健委科研课题(编号:Z20180104)

作者单位: 541100 广西, 桂林医学院第二附属医院病理科

作者简介: 伍金凤(1985-), 女, 在读硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤基础研究. E-mail: 1820659396@qq.com

通信作者: 唐 娟(1985-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 恶性肿瘤的发生发展机制. E-mail: juan283tang@163.com

[摘要] **目的** 探讨伴平滑肌分化的胃肠间质瘤(GISTs)的临床病理特征。**方法** 回顾性分析2016年4月至2019年11月桂林医学院第二附属医院收治的65例GISTs患者的病历资料。所有患者通过手术方法切除病灶, 采用免疫组化链霉亲和素-生物素复合物(SABC)法检测平滑肌源性标志物高分子量钙调结合蛋白(H-caldesmon)、结蛋白(desmin)及平滑肌肌球蛋白重链(SMMHC)的表达情况, 并分析其表达情况与患者病理特征的关联性。**结果** 65例GISTs中, 有43例(66.15%)伴有平滑肌方向分化, 其中H-caldesmon阳性30例(46.15%), desmin阳性7例(10.77%), SMMHC阳性6例(9.23%)。H-caldesmon与肿瘤直径、危险分级情况存在显著关联性($P<0.05$)。desmin和SMMHC与性别、年龄、肿瘤直径、核分裂数、危险分级等情况均无显著关联($P>0.05$)。联合三个指标而言, GISTs伴平滑肌方向分化情况与肿瘤直径、核分裂数和危险分级情况存在显著关联性($P<0.05$), 而与年龄、性别无显著关联($P>0.05$)。**结论** 伴有平滑肌方向分化的GISTs患者可能有较好的预后。

[关键词] 胃肠间质瘤; 平滑肌源性标志物; 病理特征

[中图分类号] R 735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)10-1035-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.10.18

A study on clinicopathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors with smooth muscle differentiation

WU Jin-feng, QIN Ya-ping, CHEN Ling-feng, et al. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi 541100, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinicopathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with smooth muscle differentiation. **Methods** The medical records of 65 patients with GISTs admitted to the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical College from April 2016 to November 2019 were retrospectively analyzed. The lesions were surgically excised in all the patients, and the immunohistochemical streptavidin-biotin complex (SABC) method was used to detect the expressions of smooth muscle-derived markers H-caldesmon, desmin and smooth muscle myosin heavy chain (SMMHC). The correlations between their expressions and the patients' pathological characteristics were analyzed.

Results Among the 65 cases of GISTs, 43 cases (66.15%) were accompanied by smooth muscle differentiation. Of the 43 cases, 30 cases (46.15%) were positive for H-caldesmon, 7 cases (10.77%) positive for desmin, and 6 cases (9.23%) positive for SMMHC. H-caldesmon was significantly correlated with tumor diameter and risk grade ($P < 0.05$). Desmin and SMMHC were not significantly correlated with gender, age, tumor diameter, mitotic number and risk grade ($P > 0.05$). In combination of the three indicators, GISTs with smooth muscle differentiation were significantly correlated with tumor diameter, mitotic number and risk grade ($P < 0.05$), but were not significantly correlated with age and gender ($P > 0.05$).

Conclusion GISTs patients with smooth muscle differentiation may have a better prognosis.

[Key words] Gastrointestinal stromal tumors (GISTs); Smooth muscle-derived markers; Pathological characteristics

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是起源于Cajal间隙细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)的非上皮源性肿瘤,是消化道最常见的间叶性肿瘤,约占消化道肿瘤的3%。GISTs可以发生在胃肠道的任何部位,但大部分发生于胃和小肠^[1-2]。GISTs患者年龄分布广泛,其中以40~80岁为高发年龄阶段,且男性发病率略高于女性。GISTs的生物学行为极其复杂,是一种良恶性较难界定的肿瘤。已有研究发现,间叶源性肿瘤包括GISTs、平滑肌肉瘤等都表现出肌分化的特点^[3],且高分子量钙调结合蛋白(H-caldesmon)、结蛋白(desmin)或平滑肌肌球蛋白重链(smooth muscle myosin heavy chain, SMMHC)^[4]呈不同程度的阳性表达。本研究将通过分析平滑肌源性标志物H-caldesmon、desmin及SMMHC在GISTs中的表达情况来评估GISTs伴平滑肌方向分化的情况,总结伴有平滑肌方向分化GISTs的临床病理特征,为GISTs的诊治提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过医院病历系统收集2016年4月至2019年11月桂林医学院第二附属医院收治的65例GISTs患者的病历资料。年龄35~85(55.83 ± 6.52)岁;男34例,女31例;病史(1.21 ± 0.26)年。患者均通过手术方法切除病灶,65例GISTs发生在胃部27例(41.54%),小肠部18例(27.69%),结肠部5例(7.69%),十二指肠部6例(9.23%),直肠部9例(13.85%)。根据美国国立卫生署(National Institutes of Health, NIH)2008改良版的原发GISTs切除术后危

险度评估分级标准^[5]:极低-低危44例(67.69%),中危15例(23.08%),高危6例(9.23%)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)病历资料完整;(2)符合GISTs的诊断标准^[6],组织学形态符合典型的GISTs;CD117和Dog1免疫组化表达阳性。排除标准:(1)病理诊断不明确;(2)已行化疗、放疗等治疗手段。

1.3 免疫组化检测方法 采用链霉亲和素-生物素复合物(streptavidin-biotin complex, SABC)法对组织芯片进行处理,60℃烤片1h,将芯片脱蜡,蒸馏水清洗3次,再使用磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS)浸泡5min,后将芯片浸入柠檬酸缓冲液并置于高压锅内加热修复抗原(其中SMMHC使用胰酶+柠檬酸修复,H-caldesmon及desmin使用乙二胺四乙酸二钠缓冲液修复),冷却以PBS进行冲洗。3%双氧水室温孵育10min, PBS重复冲洗3次,滴加一抗,4℃孵育过夜后使用PBS冲洗,再滴加生物素标记后的二抗,室温孵育30min以PBS进行冲洗,滴加二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色液孵育15min后以自来水冲洗,最后使用苏木精复染,酒精脱水后使用二甲苯进行透明,封片并进行观察。以上所用试剂均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.4 观察指标及评判标准

1.4.1 免疫组化阳性评判标准 H-caldesmon、desmin和SMMHC阳性信号均着色于细胞质内,呈明显的棕褐色或棕黄色。每例芯片均选择10个以上高倍镜视野(high power field, HPF)进行分析后取平均值。

以阳性细胞数大于总观察细胞数的 25% 判定为阳性, 否则为阴性^[7]。以 3 个标志物中任一指标呈阳性判定为伴有平滑肌方向分化。

1.4.2 核分裂象计数^[8-9] 评估系统均采用 50 HPF [根据美国病理学家协会 (College of American Pathologists, CAP) 和世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的定义, 50 HPF 相当于 5 mm²], 使用莱卡 DM1000 显微镜在热点区域连续计数 50 个视野, 最终统计核分裂总数, 核碎裂或凋亡不计入核分裂象。

1.5 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件对数据

进行分析。计数资料以例数 (百分率) [$n(\%)$] 表示, 采用 χ^2 检验进行比较。等级资料采用秩和检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 65 例 GISTs 平滑肌源性标志物 H-caldesmon、desmin、SMMHC 的表达情况 在 65 例 GISTs 中, 有 43 例 (66.15%) 伴有平滑肌方向分化, 其中 H-caldesmon 阳性 30 例 (46.15%), desmin 阳性 7 例 (10.77%), SMMHC 阳性 6 例 (9.23%)。免疫组化结果见图 1。

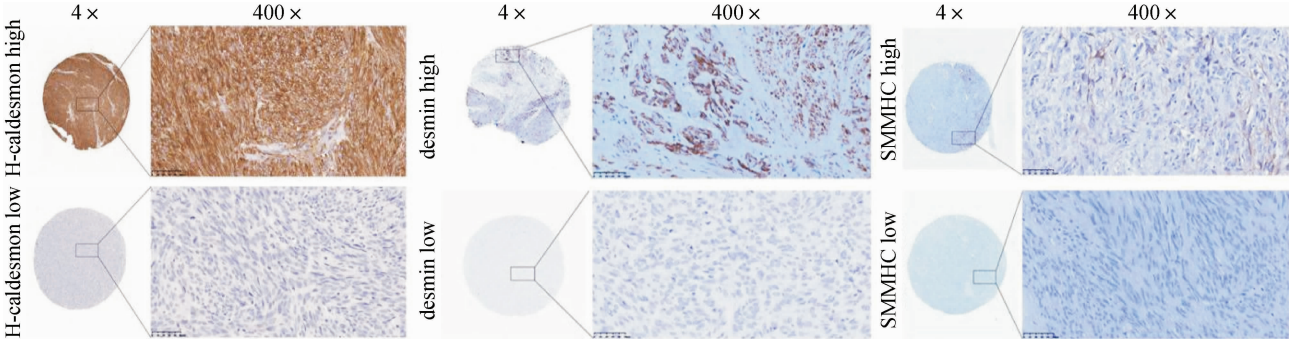


图1 GISTs 免疫组化结果图

2.2 平滑肌源性标志物 H-caldesmon、desmin、SMMHC 与患者临床病理特征的关联性分析结果 H-caldesmon 与肿瘤直径、危险分级情况存在显著关联性 ($P < 0.05$)。

而 desmin 和 SMMHC 与性别、年龄、肿瘤直径、核分裂数、危险分级等情况均无显著关联 ($P > 0.05$)。见表 1。

表1 平滑肌源性标志物 H-caldesmon、desmin、SMMHC 与患者临床病理特征的关联性分析结果 (n)

临床病理特征	H-caldesmon		χ^2/Z	P	desmin		χ^2/Z	P	SMMHC		χ^2/Z	P
	阳性	阴性			阳性	阴性			阳性	阴性		
性别			0.711	0.399			0.451	0.502			0.000	1.000
男	14	20			5	29			3	31		
女	16	15			2	29			3	28		
年龄 (岁)			0.074	0.786			0.231	0.631			0.000	1.000
>60	17	21			3	35			4	34		
≤60	13	14			4	23			2	25		
肿瘤直径 (cm)			7.990	0.018			0.414	0.813			0.873	0.646
≤5	26	19			5	40			5	40		
5.1~9.9	3	11			1	13			1	13		
≥10	1	5			1	5			0	6		
核分裂数			2.757	0.097			0.000	1.000			0.097	0.756
<5 个/50 HPF	29	28			6	51			6	51		
≥5 个/50 HPF	1	7			1	7			0	8		
危险分级			2.503	0.012			1.119	0.263			0.909	0.363
极低-低危	25	19			6	38			5	39		
中危	4	11			1	14			1	14		
高危	1	5			0	6			0	6		

2.3 GISTs 伴平滑肌分化方向情况与临床病理特征的关联性分析结果 GISTs 伴平滑肌方向分化情况与肿瘤直径、核分裂数和危险分级情况存在显著

关联性 ($P < 0.05$), 而与年龄、性别无显著关联 ($P > 0.05$)。见表 2。

表2 GISTs 伴平滑肌分化方向情况与临床病理特征的
关联性分析结果(n)

临床病理特征	伴平滑肌方向分化		χ^2/Z	P
	是(n=43)	否(n=22)		
性别			0.067	0.796
男	22	12		
女	21	10		
年龄(岁)			0.367	0.545
>60	24	14		
≤60	19	8		
肿瘤直径(cm)			12.533	0.002
≤5	36	9		
5.1~9.9	5	9		
≥10	2	4		
核分裂数			4.964	0.026
<5个/50 HPF	41	16		
≥5个/50 HPF	2	6		
危险分级			3.943	0.000
极低-低危	36	8		
中危	6	9		
高危	1	5		

3 讨论

3.1 GISTs 是消化道常见的间叶组织源性肿瘤^[10-11]，其主要分型有以下4类：(1)平滑肌分化型；(2)神经分化型；(3)平滑肌和神经双向分化型；(4)未分化型。有研究^[12-13]发现，间叶源性肿瘤包括 GISTs、平滑肌肉瘤等都表现出肌分化的特点。对于 ICC 起源的研究^[14]表明，平滑肌细胞和 C-kit 表达阳性的 ICC 起源于共同的祖细胞。上述研究结果提示伴有平滑肌方向分化的 GISTs 具有分化成熟的特点，其肿瘤恶性程度较低。

3.2 大部分的 GISTs 都具有无法确定的恶性潜能，因此，疾病复发风险的评估显得尤为重要。常用的风险评估方法是基于原发肿瘤的部位、肿瘤大小和核分裂指数来进行评估^[15]，其在临床应用中的可行性在一些大型的回顾性研究^[15-16]中也得到了验证。根据预后分级标准，本研究中 65 例 GISTs 患者中，极低-低危 44 例(67.69%)，中危 15 例(23.08%)，高危 6 例(9.23%)。

3.3 GISTs 可以向平滑肌方向分化。据文献^[17]报道，在电镜下观察到 ICC 具有向平滑肌分化的超微结构，如丰富的线粒体、高尔基复合体、光面内质网、粗面内质网和中间丝。约 18%~40% 的 GISTs 可不同程

度地表达 H-caldesmon 和 α-SMA 等平滑肌源性标志物，提示 GISTs 具有向平滑肌分化的潜能^[18-20]。本研究选取了 3 个特异性较高的平滑肌源性标志物 H-caldesmon、desmin 及 SMMHC。结果显示，在 65 例 GIST 中，有 43 例(66.15%)伴有平滑肌方向分化，其中 H-caldesmon 阳性 30 例(46.15%)，desmin 阳性 7 例(10.77%)，SMMHC 阳性 6 例(9.23%)。有研究^[21]指出，H-caldesmon 与血管内膜平滑肌的成熟有关，并与急性冠脉综合征的疾病进展具有关联性。另外，也有研究报道^[22]显示，H-caldesmon 可作为乳腺癌细胞迁移和上皮细胞间质化转型的标志物，并与患者的预后具有关联性。本研究结果显示，H-caldesmon 与 GISTs 肿瘤直径和危险分级具有关联性，肿瘤直径越大，危险分级越高，H-caldesmon 的阳性表达率越低，提示 H-caldesmon 对 GISTs 患者预后的预测具有指导意义。另外，本研究结果显示，desmin 和 SMMHC 与性别、年龄、肿瘤直径、核分裂数、危险分级等情况均无显著关联，分析原因可能与本研究例数较少有关。联合 H-caldesmon、desmin 和 SMMHC 这 3 个标志物时可提高 GISTs 平滑肌方向分化的检出率，并显示出与肿瘤直径、核分裂数和危险分级情况的关联性。

综上所述，部分 GISTs 伴有平滑肌方向分化，平滑肌源性标志物 H-caldesmon、desmin、SMMHC 与肿瘤直径、核分裂数和危险分级情况具有关联性，对患者的预后判断具有指导意义。

参考文献

[1] Min KW, Leabu M. Interstitial cells of Cajal (ICC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST): facts, speculations, and myths [J]. J Cell Mol Med, 2006, 10(4):995-1013.

[2] Kang G, Bae BN, Sohn BS, et al. Detection of KIT and PDGFRA mutations in the plasma of patients with gastrointestinal stromal tumor [J]. Target Oncol, 2015, 10(4):597-601.

[3] Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(12):865-878.

[4] 黄海花, 吴秀浅, 郑志超, 等. 胃肠道及胃肠道外间质瘤的临床病理及免疫组化分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(2):95-99, 109.

[5] Koo DH, Ryu MH, Kim KM, et al. Asian consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor [J]. Cancer Res Treat, 2016, 48(4):1155-1166.

[6] CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识 (2013 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(11):1025-1032.

[7] Alkhasawneh A, Reith JD, Toro TZ, et al. Interobserver variability of mitotic index and utility of PHH3 for risk stratification in gastrointestinal stromal tumors [J]. Am J Clin Pathol, 2015, 143(3):385-392.

[8] Uguen A, Conq G, Doucet L, et al. Immunostaining of phospho-

histone H3 and Ki-67 improves reproducibility of recurrence risk assessment of gastrointestinal stromal tumors[J]. Virchows Arch, 2015, 467(1):47-54.

[9] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4(1):31-43.

[10] Yoo C, Ryu MH, Ryoo BY, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of imatinib dose escalation to 800 mg/day in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. Invest New Drugs, 2013, 31(5):1367-1374.

[11] GD D. Gastrointestinal stromal tumor, In De Vita VT Jr, Lawrence TS; Rosenberg SA[S]. Cancer: Principles and Practice of Oncology 9 the ed, 2011, 20: 238-250.

[12] 蹇顺海, 文 彬, 黄一凡, 等. 胃肠道间质瘤新版风险分级方案的应用与评价[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(14):859-862.

[13] Rossi S, Gasparotto D, Miceli R, et al. KIT, PDGFRA, and BRAF mutational spectrum impacts on the natural history of imatinib-naive localized GIST: a population-based study[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(7):922-930.

[14] Yan L, Zou L, Zhao W, et al. Clinicopathological significance of c-KIT mutation in gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2015, 5:13718.

[15] Serrano C, George S. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors[J]. Ther Adv Med Oncol, 2014, 6(3):115-127.

[16] 姜 铀, 耿艳丽, 刘 岩, 等. 胃肠道间质瘤 67 例临床特征与预后分析[J]. 医学与哲学, 2015, 36(20):45-48.

[17] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival[J]. Ann Surg, 2000, 231(1):51-58.

[18] 陈慰峰. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000:66-78.

[19] 罗 娟. 肌源性标志物 caldesmon 在胃肠道间质瘤中的表达及其意义[D]. 湖北: 华中科技大学, 2016.

[20] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites[J]. Semin Diagn Pathol, 2006, 23(2):70-83.

[21] Hashimoto H, Kurata A, Nashiro T, et al. Smooth muscle immaturity in the carotid arterial neointima as a prognostic marker for systemic atherogenic cardiovascular events in the Asian male[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11):14630-14639.

[22] De Marchi T, Timmermans AM, Smid M, et al. Annexin-A1 and caldesmon are associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor positive recurrent breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(3):3098-3110.

[收稿日期 2020-12-12][本文编辑 余 军 韦 颖]

本文引用格式

伍金凤, 秦亚萍, 陈灵凤, 等. 伴平滑肌分化的胃肠间质瘤临床病理特征研究[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(10):1035-1039.

枕骨髁骨折二例

• 病例报告 •

刘孟军, 庾劲松

作者单位: 404500 重庆, 云阳县人民医院脊柱外科
作者简介: 刘孟军(1986-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 脊柱退行性疾病、脊柱创伤、骨质疏松骨折诊治。E-mail: liumengjun2013@126.com
通信作者: 庾劲松(1980-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 脊柱内镜及脊柱创伤、骨质疏松骨折诊治。E-mail: yjs9911@163.com

[关键词] 枕骨髁; 骨折; 治疗
[中图分类号] R 683 [文章编号] 1674-3806(2021)10-1039-03
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.10.19

1 病例介绍

病例1 患者, 男, 58 岁, 入院前 4 h 驾三轮摩托车与对向行驶小汽车相撞后出现头颈部、胸背部、颜面部、双上肢疼痛, 并出现颜面部、头部、双上肢活动性出血。双上肢乏力及麻木。颈后部软组织肿胀, 颈部多椎体棘突压痛及叩击痛, 颈部屈伸及旋转活

动受限, 双上肢感觉减退及肌力降低。薄层 CT 显示右枕骨髁骨折(occipital condylar fracture, OCF), 寰枢关节双侧间隙不等宽。其他损伤: 颈 6 椎体骨折, 颈 5、6 棘突骨折, 胸椎骨折伴附件骨折(胸 6、7、9、10、11), 多发肋骨骨折, 上颌窦骨折, 鼻骨骨折, 上颌骨骨折, 皮肤裂伤多处, 胸腔积液。另外合并颈椎