动物模型建模研究工作的不断进展[13],本课题组将在后续的实验中将 FITC-TAT-Smad7-HA 融合蛋白作用于瘢痕疙瘩动物模型的瘢痕组织局部,预期所纯化的治疗肽可以较高的转导效率转导入细胞膜,发挥抑制 TGF-β 信号转导通路的功能,并将有可能进一步推广应用到 TGF-β 乃至其超家族的信号转导及功能研究之中,为 Smad7 治疗肽在瘢痕疙瘩预防和治疗的临床应用奠定实验和理论基础。

参考文献:

[1] Greenhalgh D G. Frontiers in wound healing[J]. Problems in General Surgery, 2003, 20(1):70 - 79.

[2] 王丹茹, 刘 伟, 武晓莉, 等. 人 Smad7 腺病毒表达载体的构建及体外表达[J]. 生物医学工程学杂志, 2005, 22(4): 769 - 772.

[3] Kopp J, Preis E, Said H, *et al*. Abrogation of transforming growth factor-beta signaling by SMAD7 inhibits collagen gel contraction of human dermal fibroblasts[J]. J Biol Chem, 2005, 280(22):21570 - 21576.

[4] Langedijk J P, Olijhoek T, Schut D, *et al*. New transport peptides broaden the horizon of applications for peptidic pharmaceuticals[J]. Mol Divers, 2004, 8(2): 101 - 111.

[5] Cutroneo K R. TGF-beta-induced fibrosis and SMAD signaling: oligo decoys as natural therapeutics for inhibition of tissue fibrosis and scarring[J]. Wound Repair Regen, 2007, 15(Suppl 1): S54 - S60.

[6] Gao Z, Wang Z, Shi Y, *et al*. Modulation of collagen synthesis in keloid fibroblasts by silencing Smad2 with siRNA[J]. Plast Reconstr Surg, 2006, 118(6): 1328 - 1337.

[7] Polo M, Smith P D, Kim Y J, *et al*. Effect of TGF-beta2 on proliferative scar fibroblast cell kinetics[J]. Ann Plast Surg, 1999, 43(2): 185 - 190.

[8] Heldin C H, Miyazono K, ten-Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins[J]. Nature, 1997, 390(6659): 465 - 471.

[9] Colwell A S, Faudoa R, Krummel T M, *et al*. Transforming growth factor-beta, Smad, and collagen expression patterns in fetal and adult keratinocytes[J]. Plast Reconstr Surg, 2007, 119(3): 852 - 857.

[10] 孙 燚, 宋建星, 汪滋民, 等. TGF-βRⅠ、Smad2、Smad3 及 Smad7 在瘢痕疙瘩中的表达[J]. 中华整形外科杂志, 2006, 22(5): 368 - 370.

[11] 虞海燕, 陈大方, 方 青. 瘢痕疙瘩皮损中抑制型 SMAD mRNA 的低表达[J]. 浙江大学学报:农业与生命科学版, 2006, 32(1): 92 - 95.

[12] Yu H, Bock O, Bayat A, *et al*. Decreased expression of inhibitory SMAD6 and SMAD7 in keloid scarring[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2006, 59(3): 221 - 229.

[13] 倪云志, 郭树忠. 瘢痕动物模型的研究进展[J]. 中国美容医学, 2005, 14(3): 377 - 379.

(编辑 张 维)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2008)23-2202-01

50 例妊娠期妇女凝血指标变化及其意义

唐固平[1], 李 波[2] ([1] 达州市第二人民医院妇产科, 四川 达州 635000; [2] 泸州医学院肝胆外科, 四川 泸州 646000)

与非妊娠妇女相比,妊娠期妇女的凝血功能会发生变化[1]。我院 2004 年以来妊娠期妇女进行凝血 4 项检测,结果如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

非妊娠期妇女组 50 例,年龄 18 ~ 34 岁,均为健康体检者,无出血、血栓性和肝脏疾病及家族史;正常妊娠妇女组 50 例,年龄 21 ~ 37 岁,均为妊娠中晚期住院待产孕妇,无出血、血栓性和肝脏疾病及家族史疾病。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 全部为清晨空腹采静脉血 1.8 ml,加入含 0.2 ml 109 mmol/L 枸橼酸钠的真空抗凝管(IMPROVE)中立即混匀,3 000 r/min 离心 15 min 后取血浆,上机 2 h 内检测。

1.2.2 试剂与仪器 用日本 SYSMEX 公司生产的 CA-1500 型全自动血液凝固仪检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(Fbg),采用原装试剂盒,每天都做严格的质控,测定值均在当日质控通过的情况下进行检测。

1.3 统计学处理

测定结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验。

2 结果

妊娠组与非妊娠组比较,PT、APTT 和 TT 无差异,但是 Fbg 增加,有显著性差异($P < 0.01$)。

表 1 妊娠期与非妊娠期妇女凝血 4 项检测结果($n = 50$)

组别	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	Fbg(g/L)
妊娠组	14.24 ± 1.27	35.93 ± 2.75	15.24 ± 1.27	5.65 ± 0.67
非妊娠组	14.78 ± 1.43	34.68 ± 3.86	15.33 ± 2.51	3.42 ± 0.34
t	0.44	0.46	0.92	0.00
P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

3 讨论

正常人体内凝血与抗凝血呈动态平衡状态。在妊娠期妇女体内激素水平发生变化,血清雌、孕激素水平逐渐升高,这些

(下转 2206 页)

作者简介:唐固平,女,四川省达州市人,主治医师,主要从事妇科方面的研究,发表论文 9 篇。E-mail:271612038@qq.com

通信作者:李 波,电话:13518371998

收稿日期:2008-08-27;修回日期:2008-09-21

亡,抑制卵巢肿瘤的生长。GSPE 抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖和诱导凋亡是否与 survivin 有关系,是本研究需要回答的另一个问题。同一浓度不同时间段与 GSPE 作用后,RT-PCR 和 Western blot 都同时发现:GSPE 可明显的下调 survivin 在分子和蛋白水平的表达。

survivin 抑制凋亡的机制与 IAP 家族其他成员一样,可直接作用于细胞色素 C 从线粒体向细胞质释放过程的末期。细胞凋亡调控中最关键的分子群是 Caspase 家族。国外研究表明:survivin 与 Caspase 特异性结合,抑制 Caspase-3、Caspase-7 的活性,从而阻断各种刺激(如 Fas、Caspase、Bax 或某些化疗药物)诱导的细胞凋亡过程[8]。另一方面:survivin 也可通过 p21 间接抑制 Caspase,survivin 与细胞周期调控因子 CDK4 结合形成 survivin-CDK4 复合体,使 p21 从 CDK4 复合体中释放出来,p21 进而与线粒体 Caspase-3 结合,抑制其活性,阻断细胞的凋亡过程。目前国外的研究表明,GSPE 可以对于人口腔鳞癌细胞[9]、急性髓性白血病[10]、前列腺癌[11]和结肠直肠癌[12]等多种肿瘤细胞通过激活细胞凋亡基因家族中的 Caspase-3 家族,从而启动细胞的凋亡过程。GSPE 虽然可以下调卵巢癌 SKOV3 细胞中 survivin 的表达,但是否通过激活 Caspase 家族发挥作用还需要进一步的研究。

综上所述,葡萄籽提取物原花青素在体外可以明显抑制卵巢癌细胞 SKOV3 细胞的增殖并诱导其凋亡,其机制可能与下调卵巢癌细胞中 survivin 的表达有关。为卵巢癌化疗的新药物选择提供了新的参考,但尚需进一步研究其抗肿瘤的机制及其在体内的详细药理过程。

参考文献:

[1] Bagchi D, Bagchi M, Stohs S J, *et al*. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention[J]. Toxicology, 2000, 148 (2-3):187-197.

[2] Zhang Y J, Nagao T, Tanaka T, *et al*. Antiproliferative activity of the main constituents from Phyllanthus emblica[J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(2): 251-255.

[3] Bagchi D, Bagchi M, Stohs S, *et al*. Cellular protection with proanthocyanidins derived from grape seeds[J]. Ann NY Acad Sci, 2002, 957: 260-270.

[4] Yamakoshi J, Saito M, Kataoka S, *et al*. Safety evaluation of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds[J]. Food Chem Toxicol, 2002, 40(5):599-607.

[5] Sui L, Dong Y, Ohno M, *et al*. Survivin expression and its correlation with cell proliferation and prognosis in epithelial ovarian tumors[J]. Int J Oncol, 2002, 21(2):315-320.

[6] 陈 莹,钟 玲,王 勇,等. RNA 干扰沉默 survivin 基因在抑制卵巢癌裸鼠移植瘤中的作用[J]. 第三军医大学学报,2007,29(6):530-533.

[7] McKay T R, Bell S, Tenev T, *et al*. Procaspase 3 expression in ovarian carcinoma cells increases survivin transcription which can be countered with a dominant-negative mutant, survivin T34A; a combination gene therapy strategy[J]. Oncogene, 2003, 22(23):3539-3547.

[8] Altieri D C. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer[J]. Oncogene, 2003, 22(53): 8581-8858.

[9] Ito H, Kobayashi E, Takamatsu Y, *et al*. Polyphenols from Eriobotrya japonica and their cytotoxicity against human oral tumor cell lines[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2000, 48(5):687-693.

[10] Hu H, Qin Y M. Grape seed proanthocyanidin extract induced mitochondria-associated apoptosis in human acute myeloid leukaemia 14.3D10 cells[J]. Chin Med J (Engl), 2006, 119(5): 417-421.

[11] Kaur M, Agarwal R, Agarwal C. Grape seed extract induces anoikis and caspase-mediated apoptosis in human prostate carcinoma LNCaP cells: possible role of ataxia telangiectasia mutated-p53 activation [J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(5):1265-1274.

[12] Kaur M, Singh R P, Gu M, *et al*. Grape seed extract inhibits *in vitro* and *in vivo* growth of human colorectal carcinoma cells[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(20 Pt 1):6194-6202.

(编辑 王小寒)

(上接2202页)

激素影响肝脏的代谢、合成和分泌功能,从而导致孕妇体内某些功能发生变化。在妊娠妇女体内绝大多数凝血因子,如因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ浓度增加,导致机体凝血功能增强。本研究结果显示妊娠期妇女 PT、APTT 和 TT 与对照组相比无显著性差异,但血浆 Fbg 增加,这一方面是生理性合成增加用于孕妇分娩时消耗;另一方面为随着妊娠进展孕妇体内纤溶恬性逐渐降低所致,虽然 Fbg 增加了,但由于纤溶恬性下降,纤维蛋白原降解产物并不增多,故 TT 无明显变化[1]。血浆 Fbg 含量升高,可使血液黏度增高,红细胞聚集增高,血小板聚集增高,Fbg 在血小板的聚集过程中起着重要作用,血小板被激活时,其膜上形成 Fbg 受体 GPIb/Ⅲa,通过 Fbg 的连接作用形成血小板聚集体,最终成为血栓[2]。妊娠期妇女凝血功能有增强的趋势,血液处于高凝状态,有利于产后快速有效止血,但是有可能发展成妊高征,也可能发生弥散性血管内凝血(DIC)或栓塞,甚至危及母婴生命[3]。妊娠期妇女要密切注意血栓前状态的出现。我们认为,不易普及检测凝血因子的单位, PT、APTT、TT 和 Fbg 是监测妊娠期妇女凝血状态的有效指标。

关键词: 妊娠;凝血酶原时间;活化部分凝血酶时间;凝血酶时间;纤维蛋白原

中图法分类号: R714.12 **文献标识码:** B

参考文献:

[1] 张一鸣,虞 斌,傅云峰,等. 正常妊娠期和产褥期妇女凝血功能的调查分析[J]. 镇江医学院学报, 2001, 11(5): 606-607.

[2] 林向华,梁穆兴,段朝晖,等. 妊娠期妇女凝血指标变化的临床意义[J]. 血栓与止血学, 2003, 9(1): 21-22.

[3] 高建钢,张丽英,周银锁,等. 妊娠期凝血指标临床观察[J]. 内蒙古医学院学报,2004, 26(1): 32-33.

(编辑 龙 亮)