文章编号:1000-5404(2011)11-1195-03

短篇论著

护理实习面试学员心理健康与个性、应对方式相关研究

张庆玲 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院护理部)

【摘要】 目的 了解参加临床实习面试护理学员心理健康状况及其与个性、应对方式的关系。**方法** 应用症状自评量表(self-report symptom checklist 90,SCL-90)、应对方式问卷和艾森克个性问卷(Eysenck personality questionnai, EPQ)对四川省某市3所医学院校261名参加临床实习面试的护理学员进行问卷调查。**结果** 参加实习面试的护理学员SCL-90总分、躯体化、人际关系、抑郁、敌对及偏执的因子分均显著低于全国常模($P<0.01$),只有精神病性因子分显著高于全国常模($P=0.01$)。SCL-90筛查阳性学员与阴性学员的应对方式和EPQ各项因子分有明显不同,SCL-90筛查阳性组的退避、幻想、自责和合理化、精神质和神经质因子的得分均显著高于阴性组($P<0.05$,$P<0.01$);而求助和解决问题、内外向和掩饰因子分却显著低于阴性组($P<0.05$,$P<0.01$)。**结论** 受试护理专业学生的心理健康状况优于常模,心理健康状况受应对方式和性格特征的影响。

【关键词】 心理健康;症状自评量表;应对方式问卷;艾森克个性问卷;常模
【中图法分类号】 R192.6;R395.6 **【文献标志码】** A

目前对护理专业大学生的心理健康状况的研究很少,为增进对来院实习的护理学员的心理健康状况及其与个性、应对方式的相关性的了解并有针对性地开展心理健康教育和心理辅导,特别对来参加实习面试的学员进行了心理健康状况、应对方式及艾森克个性问卷调查,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采取整群抽样法于2010年11月19、20日对四川省某市3所医学院校参加临床实习面试的护理专业学员进行问卷调查,共发放问卷271份,获得有效问卷261份,有效率为96.31%。其中男性21名(8.05%),女性240名(91.95%),年龄18~23(20.51±0.94)岁。本科生93名,专科生168名,来自城市的70名,来自农村的191名。独生子女99名。

1.2 方法

1.2.1 测量工具 ①症状自评量表(SCL-90):该表是用于反映受试者心理症状及严重程度的自陈量表,共有90个项目,每个项目评分从1~5分别表示没有症状到症状严重,包括10个因子,各因子分数越高说明症状越严重。按照全国常模结果,总分超过160分,或阳性项目数超过43项,或任一因子分超过2分者可考虑筛选阳性。②应对方式问卷:由肖计划等[1]参照国内外应对研究的问卷内容以及有关"应对"的理论,根据我国文化背景编制而成,共62个条目,为自陈式个体应对行为评定量表,包括6个分量表,分别为解决问题、自责、求助、幻想、退避、合理化6个因子。其中解决问题和求助为成熟型应对方式;退避、幻想和自责为不成熟的应对方式;合理化为中间型应对方式。③艾森克个性问卷[2](Eysenck personality questionnai, EPQ):由龚耀先修订,分内外向、神经质、精神质和掩饰4个维度。

1.2.2 实施程序 面试前1周由学校老师告诉学员面试的时间及医院,符合医院面试条件者自愿报名参加面试。采用团体测试,在教室完成问卷,人数最少时是39名,最多时有117名,所有测试使用统一指导语,由1名2级心理咨询师带2名助手在现场,在面试前向受试者介绍测评目的和方法,并向受试者说明此调查仅供研究使用,与面试结果无关。在问卷中增加了性别、年龄、文化程度、来自农村还是城市、是否独生子女几个一般项目。问卷完成后当场收回。

1.3 统计学分析

SCL-90和EPQ问卷调查结果采用上海惠诚心理测评系统4.0版处理,将数据录入Excel,使用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,其中率的比较采用χ^2检验,均数的比较采用t检验。

2 结果

2.1 参加临床实习面试的护理学员SCL-90特点

参加面试学员SCL-90总分、躯体化、人际关系、抑郁、敌对性及偏执的因子分均非常显著低于全国常模($P<0.01$),只有精神病性因子分显著高于全国常模($P=0.01$)(表1)。按照上述筛选阳性的标准,可考虑筛选阳性的学员有76名,占完成测评人数的29.1%,筛选阳性者总均分117~257(153.84±30.41),阳性项目数为20~76(44.36±12.45),主要的阳性因子是强迫、人际关系、焦虑、其他和抑郁,这几项因子阳性的人数分别为57、29、24、18、15名。躯体化因子阳性的只有7名,另外4项中,恐怖因子有10名阳性,其余3项均为13名阳性。

2.2 SCL-90筛查阳性与阴性学员应对方式的比较

SCL-90筛查阳性组与阴性组在年龄、性别、生源地、学历等方面没有明显的差别,但阳性组的独生子女率显著低于阴性组($P=0.003$)。2组应对方式有明显不同(表2),其中SCL-90筛查阳性组的退避、幻想、自责和合理化因子的得分均显著高于阴性组($P<0.05$,$P<0.01$);而求助和解决问题因子分却显著低于阴性组($P<0.05$)。

【通信作者】 张庆玲,E-mail:zhangqling@yahoo.com.cn

表1 261名学员的SCL-90测评结果（$\bar{x} \pm s$）

人群	n	总分	阳性项目数	躯体化	强迫	人际关系	抑郁	焦虑	敌对性	恐怖	偏执	精神病性
学员	261	122.48±27.73	25.09±16.43	1.17±0.30	1.64±0.45	1.51±0.42	1.32±0.36	1.41±0.42	1.28±0.41	1.26±0.32	1.29±0..33	1.34±0.33
常模	1 388	129.96±38.76	24.92±18.41	1.37±0.48	1.62±0.58	1.65±0.61	1.50±0.59	1.39±0.43	1.46±0.55	1.23±0.41	1.43±0.57	1.29±0.42
P		0.000	0.866	0.000	0.546	0.000	0.000	0.462	0.000	0.193	0.000	0.010

表2 SCL-90筛查阳性与阴性组应对方式EPQ的比较（$\bar{x} \pm s$）

应对方式因子分	筛选阳性者（n=76）	筛选阴性者（n=185）	P
退避	0.46±0.18	0.37±0.16	0.000
幻想	0.56±0.20	0.44±0.19	0.000
自责	0.25±0.19	0.18±0.15	0.001
求助	0.68±0.20	0.73±0.16	0.028
合理化	0.37±0.14	0.34±0.13	0.035
解决问题	0.83±0.12	0.87±0.13	0.030
EPQ标准分			
内外向	61.25±9.42	64.59±7.30	0.007
精神质	45.86±7.89	41.65±6.54	0.000
神经质	48.03±10.03	37.74±8.97	0.000
掩饰	44.47±9.54	49.86±9.58	0.000

2.3 SCL-90筛查阳性与阴性学员EPQ结果的比较

SCL-90筛查阳性学员与阴性学员的EPQ各项因子分有明显不同（表2），其中SCL-90筛查阳性组的精神质和神经质因子的得分均显著高于阴性组（$P<0.01$）；而内外向和掩饰因子分却显著低于阴性组（$P<0.05$，$P<0.01$）。

3 讨论

本研究中，参加面试的护理学员SCL-90总分及包括躯体化、人际关系、抑郁、敌对和偏执在内的5项因子分均低于常模，且有极其显著的统计学差异。除精神病性因子分高于常模外，其他几项因子分与常模没有显著差别。这个结果在一定程度上印证了童辉杰[3]对20年来大学生心理健康状况的结论提出的质疑。以往大多数的研究结果是大学生SCL-90总分及因子分高于常模，很多研究者根据这个结果得出了大学生心理健康状况水平令人堪忧或大学生被试的心理健康状况显著低于常模的结论[4-5]。但是本研究结果却不支持这个结论。是大学生的心理健康水平提高了呢还是本研究的调查结果不可信呢？反复回顾了测评细节，似乎没有理由不相信这个测评结果。作者也曾设想，为了通过面试，这些学生可能会有意选择得分低的项目。但是据了解参加测试的学生对这个量表了解并不多，而且后来的面试也证实了量表反映的一些情况。在面试时发现有相当数量的学生非常紧张，相应的测评结果也显示这些学生焦虑因子得分较高。因此，至少本研究中的被试健康水平高于常模。还有一个可能的原因是本研究的女性较多（240名，占总人数的91.95%），近年的研究表明，女生的心理状况呈现出优于男生的势态[6]。另外一个可能的理由是现在护理专业的学生毕业后就业率非常高，这些被试可能没有太多就业的压力。

应对方式是影响个体心理健康的一个重要因素，作为中介机制，应对方式起着重要的调节作用[7]。本研究中，SCL-90筛查阳性学员与阴性学员应对方式问卷各分量表得分的相关分析表明应对方式对个体的心理健康有着显著的影响。积极成熟的应对方式（求助和解决问题）有利于提高个体处理问题的能力及改善情绪等作用；而消极不成熟的应对方式（退避、幻想和自责）则容易导致个体不良情绪的产生。经常采用自责等消极应对的学生容易挫伤自尊心，增加消极情绪体验，不仅不利于应对挫折反而会加剧对应激的主观感受[8]。因此习惯于使用消极不成熟的应对方式的个体遇到问题和挫折时易导致不健康的心理状态。本研究结果中，SCL-90筛查阳性学员不成熟应对方式因子分显著高于阴性组，成熟应对方式因子分显著低于阴性组也证明了这点。

良好的性格特征可以在生活事件对健康的消极影响中起到缓冲作用[9]。本研究提示，SCL-90筛查阳性组EPQ精神质和神经质因子的得分分别为（45.86±7.89）和（48.03±10.03），显著高于阴性组得分，分别为（41.65±6.54）和（37.74±8.97）；筛查阳性组的内外向和掩饰因子分分别为（61.25±9.42）和（44.47±9.54），显著低于阴性组得分，分别是（64.59±7.30）和（49.86±9.58）。从上述结果可以看出，SCL-90筛查阴性组的性格特征为典型的多血质，即外向稳定型；阳性组的性格特征为倾向外向，神经质属于中间型，因此情绪稳定性较阴性组差。掩饰量表并没有划分有无掩饰的确切标准，一般来说成人的此项得分随年龄而升高，本研究中阳性组学员的得分低于阴性组，可能提示阴性组较阳性组学员更成熟老练。

本研究还发现阳性组的独生子女比率显著低于阴性组，独生子女的SCL-90总分、阳性项目数和因子分均低于非独生子女。独生子女的人际关系、抑郁、敌对、恐怖因子分显著低于非独生子女。这与张小远等[10]的报道相吻合，张小远[10]的研究表明独生子女在安全感总分、人际安全因子、控制因子的得分显著高于非独生子女。本研究结果表明：为了提高个体心理健康水平，我们应该注重引导和培养个体积极地采用解决问题和善于求助的成熟的应对方式，注重个体养成稳定的性格特征。另外，研究结果也提醒我们在关注独生子女心理健康的同时更多关注非独生子女的心理健康。

参考文献：

[1] 肖计划，许秀峰.“应付方式问卷”效度与信度研究[J]. 中国心理卫生杂志，1996，10(4)：164－168.
[2] 汪向东，王希林，马弘. 心理卫生评定量表手册：增订版[M]. 北京：中国心理卫生杂志社，1993：40－42.
[3] 童辉杰. 对20年来有关大学生心理健康研究的质疑与验证[J]. 思想理论教育，2007，(9)：81－83.
[4] 刘瑾辉. 应用SCL-90对427例大学生心理健康状况的分析及对策探讨[J]. 国家林业局管理干部学院学报，2009，(1)：31－35.
[5] 孙海娅. 463名护理专业大学生心理健康状况的调查[J]. 中国校医，2010，24(8)：580－581.
[6] 金艾裙，苏国红. 安徽省大学生心理健康现状调查及思考[J]. 皖西学院学报，2010，26(2)：120－123.
[7] Hinrichsen H, Wright F, Waller G, *et al*. Social anxiety and coping strategies in the eating disorders[J]. Eat Behav, 2003, 4(2): 117－126.
[8] 薛朝霞，卢莉，梁执群. 大学新生生活应激调查研究[J]. 中国健康心理学杂志，2009，17(1)：4－5.
[9] 胡光涛，冯正直，王军，等. 执行维稳任务军人个性、应对方式、状态－特质焦虑与心理健康的相关性研究[J]. 第三军医大学学报，2010，32(19)：2118－2120.
[10] 张小远，俞守义，赵久波，等. 独生子女与非独生子女大学生心理健康状态和素质的对照研究[J]. 南方医科大学学报，2007，27(4)：482－484.

（收稿：2011-01-25 修回：2011-03-08）
（编辑 张 维）

文章编号：1000-5404(2011)11-1197-03

短篇论著

原发性高血压患者血清apelin水平变化及临床意义

李庆辉[1,2]，杨天伦[1]，谭碧峰[3]，周 环[1]（410008 长沙，中南大学湘雅医院心内科[1]；410128 长沙，湖南农业大学医院心内科[2]；418000 湖南 怀化，怀化医学高等专科学校附属怀化市第三人民医院心内科[3]）

【摘要】 目的 观察原发性高血压(essential hypertension，EH)患者血清apelin-13水平的变化，并探讨apelin-13在EH中的作用及相关影响因素。**方法** 选取EH患者35例和健康人32例，用酶联免疫吸附法测定两组血清apelin-13的水平，并测定血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、脂联素(APN)等指标进行分析。**结果** ①EH患者血清apelin-13浓度显著低于健康对照组[(17.61±6.52) pg/ml *vs* (29.58±15.19) pg/ml；$P<0.01$]；②经多元线性回归分析显示，EH患者血清apelin-13与收缩压呈显著负相关，与APN、HDL-C呈正相关。**结论** EH患者血清apelin-13水平降低，并与HDL-C呈正相关和收缩压呈负相关，提示apelin-13可能通过影响血脂代谢而参与高血压的病理生理过程。

【关键词】 高血压病；apelin-13；脂联素；脂肪细胞因子
【中图法分类号】 R544.1；R446.62 **【文献标志码】** A

原发性高血压病(essential hypertension，EH)是严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题[1]。apelin是日本学者Tatemoto等[2]于1998年利用“孤儿受体策略”提取并纯化的一种新的心血管活性多肽，具有循环激素、旁/自分泌功能。其受体是G蛋白耦联受体-血管紧张素Ⅱ1型(AT1)受体相关的受体蛋白(APJ)。研究发现[3]：apelin是由脂肪细胞分泌的一种脂肪细胞因子，具有降压、抗炎、抗动脉硬化、扩张血管、增强心肌收缩力等多种生物学效应。目前，apelin在EH发生、发展中的具体作用机制尚不明确。本实验旨在研究EH患者及健康人血清apelin-13水平的变化，初步探讨apelin-13在EH中的作用及其相关影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选标准：原发性高血压诊断标准参照《2005年中国高血压防治指南》非同日收缩压(SBP)≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP)≥90 mmHg，或正在接受抗高血压药物治疗。排除标准：继发性高血压；3级高血压；严重肝、肾功能损害者；严重充血性心力衰竭；冠心病；糖尿病；血液系统疾病；妊娠及哺乳期妇女；高钾血症；慢性结缔组织病；肿瘤；脑血管疾病；年龄>70岁者。

选择2009年7月至2010年1月在中南大学湘雅医院心内科门诊及住院并确诊为原发性高血压的患者35例，其中3例中途失访未列入统计。故实际纳入研究者为32例(EH组)，男性15例，女性17例，年龄(56±10)岁。所有入选患者近2周未服用调脂药物及抗炎类药物。健康组为同期我院健康体检中心体检者32例，男性14例，女性18例，年龄(53±9)岁。无冠心病、高血压、糖尿病及肝、肾疾病史；体格检查、肝肾功能、血脂、电解质、血糖、心电图、胸片和心脏B超等检查均正常。以上入选者均为自愿参加本研究工作并签署知情同意书，两组间年龄、性别具有可比性($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 临床参数及检验方法 测量身高、体质量、腰围、臀围，计算体质量指数(BMI)及腰臀比，血压测量采用标准汞柱式

【通信作者】 杨天伦，电话：(0731)84327250，E-mail：tianluny@163.com

表1 两组一般资料及检测指标比较($n=32$, $\bar{x}\pm s$)

组别	男/女	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	腰臀比	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	FPG(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
EH组	15/17	56±10	23.98±1.32^b	0.96±0.05^b	147.6±5.4^a	90.1±6.6^a	4.93±0.67	2.10±0.58	4.39±0.48^b	1.86±0.34	1.92±0.10^b
健康组	14/18	53±9	20.47±1.82	0.89±0.07	110.1±7.1	71.8±7.1	4.81±0.47	2.06±0.35	3.99±0.72	1.95±0.17	1.56±0.23

a:$P<0.01$,b:$P<0.05$,与健康组比较

血压计以Korotkoff法非同日2次或2次以上测定(坐位)双上臂血压并询问病史。同时空腹采静脉血测定血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、空腹血糖(FPG)等生化指标。

1.2.2 酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清apelin-13和APN含量 两组对象均取清晨空腹静脉全血3 ml,置于含抑肽酶40 μl的试管中,混匀,4 ℃,3 000 r/min,离心10 min,分离血清,置于-70℃低温冰箱中待测。apelin-13和APN试剂盒由美国Phoenix Pharmaceu- ticals Inc提供,批内差异<3.5%,批间差异<9.5%,检测方法严格按试剂盒说明书要求进行。

1.3 统计学方法

数据以$\bar{x}\pm s$表示,应用SPSS 17.0统计软件,非正态分布数据正态化(自然对数转化法)后进入分析,正态分布资料的组间比较采用t检验,apelin-13和APN与各检验参数间的关系判定采用pearson相关分析及多元线性逐步回归分析。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

EH组腰臀比、BMI明显高于健康对照组,提示肥胖是高血压的危险因素,并参与了高血压的发生发展。两组间TG、HDL-C、FPG差异无统计学意义,EH组TC、LDL-C较健康对照组增高($P<0.05$),提示高血压患者多存在脂代谢紊乱。见表1。

2.2 两组血清apelin-13和APN水平比较

EH组血清apelin-13显著低于健康对照组[(17.61±6.52) *vs* (29.58±15.19) pg/ml,$P<0.01$];血清APN显著低于健康对照组[(197.55±54.48) *vs* (248.29±35.32) μg/L,$P<0.01$]。

2.3 两组血清apelin-13及APN与血脂的相关性分析

经Pearson相关分析发现,EH患者血清apelin-13与HDL-C呈显著正相关($r=0.412$,$P=0.007$),APN则与TG呈显著负相关($r=-0.532$,$P=0.029$),而在健康对照组中apelin-13和APN与血脂无相关性。

2.4 EH患者血清apelin-13影响因素的多元线性回归分析

将EH患者apelin-13(取对数值)作为因变量,以BMI(X_1)、SBP(X_2)、DBP(X_3)、MAP(X_4)、TC(X_5)、TG(X_6)、HDL-C(X_7)、LDL-C(X_8)、FPG(X_9)及APN(X_{10})为自变量,校正性别、年龄因素后做多元线性回归分析,得直线回归方程:$\lg apelin\text{-}13 = -20.884 - 0.078X_2 + 7.785X_7 + 1.674X_{10}$(偏回归系数经t检验,均$P<0.05$)。结果显示,在EH患者中SBP、APN、HDL-C水平是血清apelin-13的重要影响因素。

3 讨论

心血管活性调节因子的异常与高血压发生、发展的关系十分密切[4]。apelin是孤儿G蛋白耦联受体APJ的天然配体,apelin-APJ的mRNA及蛋白广泛分布于哺乳动物和人的多种组织中。有研究表明,心内膜和血管内皮系系产生apelin的主要组织,尤其是大血管的内皮细胞及血管平滑肌细胞[5]。目前已证实经纯化的apelin活性多肽片段有:长肽apelin-36,-31,-28,短肽apelin-19,-17,-13,-12,其中apelin-13与EH关系密切[3,6]。研究表明[7-8],apelin可以扩张血管并参与血压的调控。其对血压的调控主要有以下2种机制:①中枢机制:apelin作为一种利尿神经肽,在室上核及室旁核内均有表达,它可以作用于血管加压素神经元的特异性受体,通过抑制精氨酸血管加压素(arginine vasopressin, AVP)神经元的活性及AVP的释放,从而调节血压及维持体液平衡。②血管的自身调节作用:apelin对血管的舒缩具有双向调节作用。本研究结果发现,EH患者BMI、腰臀比、TC、LDL-C明显高于健康组($P<0.05$),提示肥胖尤其是中心型肥胖是高血压的危险因素,EH患者apelin-13和APN水平显著低于健康人群($P<0.01$),推测高血压患者血清apelin-13和APN水平降低可能与肥胖时脂肪细胞对apelin-13和APN的表达降低有关。

本研究发现EH患者血清apelin与APN呈正相关,提示apelin可能通过影响脂肪细胞因子的平衡而促进了高血压病的发生、发展。国外研究表明[9],EH患者血浆APN水平显著降低,低APN血症为高血压的独立危险因素($P<0.001$)。然而,是否apelin与APN在高血压病的发生中存在协同作用?仍然有待进一步研究证实。本研究相关分析发现,EH患者血清apelin-13与HDL-C呈显著正相关($P<0.01$),而APN与TG呈负相关($P<0.05$),但在健康对照组中却没有观察到这些相关性,这说明在血压升高的情况下,apelin与脂代谢紊乱的发生具有一定关系。

参考文献:

[1] Kearney P M, Whelton M, Reynolds K, *et al*. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data[J]. Lancet, 2005, 365(9455): 217-223.

[2] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, *et al*. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 251(2): 471-476.

[3] Maguire J J, Kleinz M J, Pitkin S L, *et al*. [Pyr1]apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in human heart: vasoactive mecha-

nisms and inotropic action in disease [J]. Hypertension, 2009, 54 (3): 598 - 604.
[4] 龚永生,范小芳,高钰琪, 等. 缺氧致大鼠心肺组织中 apelin 的表达降低[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(11): 1188 - 1190.
[5] Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, *et al*. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo[J]. J Biol Chem, 2004, 279(25): 26274 - 26279.
[6] Kalea A Z, Batlle D. Apelin and ACE2 in cardiovascular disease[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2010, 11(3): 273 - 282.
[7] Azizi M, Iturrioz X, Blanchard A, *et al*. Reciprocal regulation of plasma apelin and vasopressin by osmotic stimuli [J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(5): 1015 - 1024.
[8] Jia Y X, Lu Z F, Zhang J, *et al*. Apelin activates L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in rat aortas [J]. Peptides, 2007, 28(10): 2023 - 2029.
[9] Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, *et al*. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension[J]. Am J Hypertens, 2003, 16(1): 72 - 75.

(收稿:2010-11-03;修回:2010-11-29)
(编辑 汪勤俭)

文章编号:1000-5404(2011)11-1199-03

短篇论著

双重免疫组化技术检测乳腺癌 STAT5 和 ER 相关表达的意义

刘华庆[1],匡晓燕[2] (563003 贵州 遵义,遵义医学院附属医院病理科[1];563002 贵州 遵义,遵义医药高等专科学校病理教研室[2])

【摘要】 **目的** 优化双重免疫组织化学技术,检测乳腺癌中 STAT5 和 ER 蛋白表达的相关性,并分析两者联合检测在乳腺癌治疗方案的制定及预后评估中的参考意义。**方法** 用不同染色顺序优化双重免疫组织化学技术,并用优化的方法检测 50 例乳腺癌组织中 STAT5 和 ER 蛋白的共表达。**结果** 染色顺序为 STAT5→NBT/BCIP 显色→ER→DAB 显色者阳性对比明显,双标记效果理想;乳腺癌肿瘤细胞 STAT5-ER 双标记阳性率、ER 单标记阳性率均高于 STAT5 单标记阳性率,差异有显著性($P<0.05$),而双标记阳性率和 ER 单标记阳性率比较无显著性差异。**结论** 应用优化的双重免疫组织化学技术检测乳腺癌组织中 STAT5 和 ER 的相关表达,有助于指导临床预测乳腺癌的内分泌治疗反应及其预后。

【关键词】 双重免疫组织化学;乳腺癌;STAT5;ER
【中图法分类号】 R730.43;R737.9 **【文献标志码】** A

多种生物标记物的异常表达在乳腺癌的发生、演进中具有重要作用,如 ER、PR、HER2、Ki-67、P53、nm23 等。本研究应用优化的双重免疫组织化学技术,检测乳腺癌组织中信号转导子和转录激活子 5(signal transducers and activator of transcription-5, STAT5)和 ER 蛋白的共表达,为重要肿瘤标记物的检测提供有效的技术手段,并为乳腺癌临床病情评估、预后判断及用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 标本及实验材料

50 例原发性乳腺浸润性导管癌石蜡包埋组织,均取自 2010 年 1 月 - 2010 年 6 月遵义医学院附属医院病理科临床送检标本。STAT5 兔抗人多克隆抗体为美国 Santa Cruz 公司进口产品,ER(SP1)兔抗人单克隆抗体以及双染检测试剂盒、DAB 显色剂、NBT/BCIP 显色剂购于北京中杉金桥公司。

1.2 双重免疫组织化学染色

石蜡切片 4 μm,脱蜡至水洗,高压抗原修复,冷却后水洗,3% H_2O_2 10 min,PBS 洗 3 次 ×5 min;分别加一抗 ER(1∶100)、STAT5(1∶100)。预实验将切片分 4 组:①加 ER→DAB 显色→STAT5→NBT/BCIP 显色;②加 ER→NBT/BCIP 显色→STAT5→DAB 显色;③加 STAT5→DAB 显色→ER→NBT/BCIP 显色;④加 STAT5→NBT/BCIP 显色→ER→DAB 显色。镜下控制显色,水洗;常规脱水、透明、封固。预实验成功后,选用最佳结果的 1 组大批实验,用已知阳性的乳腺癌标本作阳性对照,用 PBS 代替一抗作空白对照。两个指标还需分别单独做免疫组织化学,即抗原修复后的切片分别加 ER/STAT5→二抗→DAB 显色。

1.3 阳性结果判断

双重免疫组织化学染色可观察到 3 种不同着色特征的细胞[1]:仅 STAT5 阳性即 S 型,细胞核呈蓝黑色;仅 ER 阳性即 E 型,细胞核呈棕黄色;STAT5-ER 共表达阳性即 SE 型,细胞核呈黄蓝色。每张切片在高倍镜(400 ×)下选择 5 个代表性视野,各视野观察 100 个肿瘤细胞,双标记阳性细胞百分数即计 SE 型细胞所占比率。SE 型细胞所占百分比 < 25% 为双标记阴性(-),25% ~50% 为双标记弱阳性(+),51% ~75% 为双标记中度阳性(++),> 75% 为双标记强阳性(+++)[2]。单标记染色 STAT5 和 ER 阳性位于细胞核呈棕黄色,阳性细胞所占的比率即为 STAT5、ER 蛋白表达阳性细胞百分数。以阳性细胞所占百分比 < 5% 为阴性或(-),5% ~25% 为弱阳性(+),26% ~75% 为阳性(++),> 75% 为强阳性(+++)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 12.0 统计软件进行 χ^2 检验,α 取 0.05。

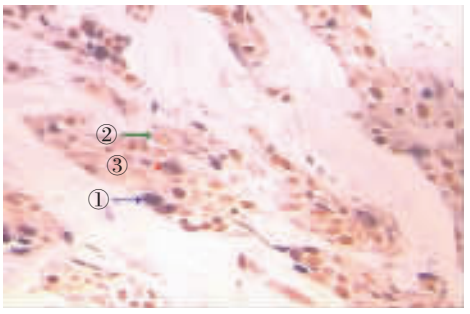
2 结果

①组 ER 棕黄色阳性被 STAT5 蓝黑色覆盖,双标记对比不明显;②组 ER 阳性蓝黑色较强,STAT5 棕黄色偏弱,两者对比不明显;③组 STAT5 阳性棕黄色被 ER 阳性蓝黑色覆盖,双标

【通信作者】 刘华庆,电话(0852)8608053,Email:liuhuaqing818@163.com

记对比不明显；④组 STAT5 阳性蓝黑色与 ER 棕黄色阳性对比明显，双标记效果理想。

双重免疫组织化学染色结果镜下观，见 3 种阳性显色的肿瘤细胞，分别为 STAT5 阳性表达位于细胞核，呈蓝黑色；ER 阳性表达位于细胞核，呈棕黄色；STAT5-ER 双标记阳性则同一细胞中胞核呈黄蓝色（图 1）。



① S 型癌细胞核呈蓝黑色，仅 STAT5 阳性表达；② E 型癌细胞核呈棕黄色，仅 ER 阳性表达；③ SE 型癌细胞核呈黄蓝色，STAT5-ER 双标阳性表达

图 1 乳腺癌细胞 STAT5-ER 双重免疫组化表达 （双重 IHC 染色 ×400）

50 例乳腺癌组织中双标记阳性表达 13 例（26.0%），STAT5、ER 单标记阳性表达分别为 4 例（8.0%）、14 例（28.0%）。双标记阳性率和 ER 单标记阳性率均高于 STAT5 单标记阳性率，差异有显著性（$\chi^2 = 5.741$、$P = 0.017$；$\chi^2 = 6.775$、$P = 0.009$），而双标记阳性率和 ER 单标记阳性率比较无显著性差异（$\chi^2 = 0.051$、$P = 0.822$）（表 1）。

表 1 乳腺癌中 STAT5-ER 双重免疫组织化学的表达（$n = 50$）

表达指标	阳性表达情况			
	+	++	+++	合计（%）
STAT5 单表达	0	3	1	4（8.0%）
ER 单表达	2	8	4	14（28.0%）
STAT5-ER 双表达	3	7	3	13（26.0%）

3 讨论

STAT 的组成性活化可刺激细胞增殖、阻止细胞凋亡，与多种肿瘤的发病机制相关[3]。近年来某些国内外研究[4-5]相继报道 STAT5 在乳腺上皮细胞增生、分化及恶性转化中的重要作用。Fox 等[6]研究发现，乳腺癌细胞中存在 STAT5 与 ER、ERFR 之间的信号整合作用。E2 通过 ER 刺激 STAT5 介导的磷酸化和转录，而 E2 诱导的 STAT5 转录活化又需要 EGFR 激酶活化。Yamashita 等[7]报道乳腺癌中 STAT5 表达程度与 ER 和 PR 表达程度、癌组织分化程度正相关，且 ER 阳性乳腺癌中，STAT5 阳性组的内分泌治疗有效率、复发后治疗生存率均显著高于 STAT5 阴性组。Walker 等[8]发现乳腺癌中 STAT5 对 STAT3 具有显性效应作用。另有[9-10]报道乳腺癌的发病机制也涉及催乳素（PRL）及其受体（PRLr）关联的 JAK2/STAT5 信号传导活化。

以上研究结果均显示乳腺癌中 STAT5 与 ER、PR 信号传导途径之间存在重要关联，与激素依赖性乳腺癌的发生、发展密切相关，STAT5 可作为乳腺癌辅助诊断、预测预后，以及选择治疗靶向的重要指标。

目前 ER、PR 和 HER-2 已成为乳腺癌患者选择化疗方案的 3 项常规参考指标，ER、PR（+）是预测内分泌疗效的重要依据。然而，ER（+）患者应用内分泌治疗的有效率为 50% ~60%[11]，相当一部分 ER 和 PR 高水平表达的乳腺癌患者对内分泌治疗无反应。仅以 ER、PR 的表达水平作为判断乳腺癌内分泌疗效及预后的指标，有局限性，联合检测 STAT5 更利于临床筛选内分泌治疗敏感的病例，制定优化的个体化治疗方案。

本研究设计应用优化的双重 IHC 技术，检测乳腺浸润性导管癌中 STAT5 和 ER 蛋白的共表达。STAT5-ER 双标记阳性表示对三苯氧胺和芳香化酶抑制剂等内分泌疗效肯定，STAT5 单标记阳性可考虑选择酪氨酸激酶抑制剂针对 STAT 途径靶向治疗[12]，ER 单标记阳性者后续其他检测指标和相应治疗方案。

双重免疫组织化学能在同一张切片上同时显示 2 种抗原，有助于了解两种蛋白分子表达、转运或代谢途径的相关性[7]。在进行双重免疫组织化学染色之前，每种抗体须先单独做实验，摸索各种抗体的抗原修复条件、抗体稀释浓度及孵育时间；观察抗原定位、着色深浅以及阳性率[13]。在石蜡切片上使用时必须注意：不是任意 2 个抗体都能在同一组织中定位，必须考虑所选择的 2 个抗体的修复方法应该一致或 1 个抗体的修复对另一个抗体的染色结果没有影响。本实验中 STAT5 和 ER 都需用高压修复，这保证了抗原修复的一致性，使结果准确可靠。

本实验对双重免疫组织化学技术进行了摸索优化。在预实验中，若先用 DAB 显色，后用 NBT/BCIP 显色，则棕黄色易转为灰黑色，与 NBT/BCIP 的蓝黑色产物相混淆，降低对比度；先做 ER，后做 STAT5 对比也不明显。所以先做 STAT5，用 NBT/BCIP 显色后再做 ER，用 DAB 显色，这样乳腺癌肿瘤细胞 STAT5 阳性呈蓝黑色，ER 阳性呈棕黄色，STAT5 和 ER 共同阳性细胞呈黄蓝色，对比明显。

本实验应用优化的双重免疫组织化学技术，检测 50 例原发性乳腺浸润性导管癌中 STAT5 和 ER 蛋白表达的相关性。结果显示，双标记共表达的阳性率显著高于 STAT5 单标记阳性率，也验证了 STAT5 和 ER 在乳腺癌中活化表达的正相关性。而 ER 单标记阳性率也显著高于 STAT5 单标记阳性率，且与 STAT5-ER 双标记阳性率比较无显著差异，这也提示在乳腺癌的发病机制中，除 STAT5 以外，还存在其他作用于 ER 信号途径的复杂分子机制，有待全面、深入的研究。

参考文献：

[1] 黄阗，何韶衡，李明才，等. 应用双重免疫组化技术研究肥大细胞亚

型与食管癌的相关性[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(15): 881 - 883.
[2] 李孟圈, 刘娟娟, 李靖若, 等. mTOR 在乳腺癌发生发展中的作用及其与 C-erbB-2 的关系[J]. 山东医药, 2009, 49(13): 59 - 61.
[3] Quesnelle K M, Boehm A L, Grandis J R. STAT-mediated EGFR signaling in cancer[J]. J Cell Biochem, 2007, 102(2): 311 - 319.
[4] Barash I. Stat5 in the mammary gland: controlling normal development and cancer[J]. J Cell Physiol, 2006, 209(2): 305 - 313.
[5] 张秀忠, 任泽强, 张静. STAT5 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 徐州医学院学报, 2009, 29(7): 444 - 447.
[6] Fox E M, Bernaciak T M, Wen J, *et al*. Signal transducer and activator of transcription 5b, c-Src, and epidermal growth factor receptor signaling play integral roles in estrogen-stimulated proliferation of estrogen receptor-positive breast cancer cells[J]. Mol Endocrinol, 2008, 22(8): 1781 - 1796.
[7] Yamashita H, Nishio M, Ando Y, *et al*. Stat5 expression predicts response to endocrine therapy and improves survival in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2006, 13(3): 885 - 893.
[8] Walker S R, Nelson E A, Zou L, *et al*. Reciprocal effects of STAT5 and STAT3 in breast cancer[J]. Mol Cancer Res, 2009, 7(6): 966 - 976.
[9] Fang F, Rycyzyn M A, Clevenger C V. Role of c-Myb during prolactin-induced signal transducer and activator of transcription 5a signaling in breast cancer cells[J]. Endocrinology, 2009, 150(4): 1597 - 1606.
[10] Galbaugh T, Feeney Y B, Clevenger C V. Prolactin receptor-integrin cross-talk mediated by SIRPα in breast cancer cells[J]. Mol Cancer Res, 2010, 8(10): 1413 - 1424.
[11] 王雅杰. ER、PR 和 HER-2 与乳腺癌个体化治疗[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(2): 97 - 100.
[12] Silva C M, Shupnik M A. Integration of steroid and growth factor pathways in breast cancer: focus on signal transducers and activators of transcription and their potential role in resistance[J]. Mol Endocrinol, 2007, 21(7): 1499 - 1512.
[13] 戴艳枝, 刘勇, 杨梅青. P504S/P63 免疫组化双标记法对前列腺疾病的诊断意义[J]. 实验与检验医学, 2008, 26(1): 76, 84.

(收稿: 2010-11-02 修回: 2011-01-04)
(编辑 邓强庭)

文章编号: 1000-5404(2011)11-1201-02

短篇论著

10 例原发性气管肿瘤临床分析

陈爱平[1,2], 黄光武[1], 苏纪平[1] (530021 南宁, 广西医科大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科; 257000 山东 东营, 胜利油田中心医院耳鼻咽喉科[2])

【摘要】 目的 回顾性分析 10 例原发性气管肿瘤患者的临床资料, 总结原发性气管肿瘤的临床诊疗经验。**方法** 回顾性分析 2001 年 1 月 - 2006 年 12 月在我院住院治疗的 10 例原发性气管肿瘤患者的临床资料。年龄 2 ~ 75 岁, 平均 41.5 岁。良性肿瘤 3 例(乳头状瘤 2 例, 平滑肌瘤 1 例), 恶性肿瘤 7 例(鳞状细胞癌 3 例, 腺样囊性癌 2 例, 黏液表皮样癌和腺鳞癌各 1 例)。气管袖状切除端端吻合 5 例, 内镜下肿瘤切除 4 例, 单纯放射治疗 1 例。**结果** 5 例行气管袖状切除, 均顺利完成手术。2 例儿童气乳头状瘤行硬性气管镜下切除肿瘤, 术后均复发。2 例恶性肿瘤行软性支气管镜高频电刀电切术。1 例鳞癌经单纯放射治疗后呼吸困难缓解。**结论** 手术治疗是气管肿瘤的首选治疗, 气管袖状切除 + 端端吻合术式可靠, 术后并发症少。

【关键词】 气管肿瘤; 临床表现; 诊断; 手术; 放疗
【中图法分类号】 R734.1
【文献标志码】 A

原发性气管肿瘤指发生于环状软骨以下和气管隆突以上的肿瘤。原发性气管肿瘤罕见, 气管肿瘤占上呼吸道肿瘤 2%[1]。该病发生部位隐蔽, 缺乏特异性表现, 早期漏诊率和误诊率相当高。广西医科大学第一附属医院 2001 年 1 月 - 2006 年 12 月收治了 10 例原发性气管肿瘤临床资料, 现回顾性分析并报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

10 例原发性气管肿瘤患者中, 男性 6 例, 女性 4 例。年龄 2 ~ 75 岁, 平均 41.5 岁。良性肿瘤 3 例(乳头状瘤 2 例, 平滑肌瘤 1 例。恶性肿瘤 7 例(鳞状细胞癌 3 例, 腺样囊性癌 2 例, 黏液表皮样癌和腺鳞癌各 1 例。临床表现为气短、呼吸困难 9 例, 咳嗽 7 例, 咳痰 6 例, 痰中血丝 4 例, 胸痛 3 例, 声音嘶哑 2 例, 呛咳 1 例。

1.2 诊断和治疗方法

气管镜检查 9 例, CT 检查 7 例, 胸片检查 5 例。气管袖状切除端端吻合 5 例, 所有恶性肿瘤术后均给予放疗。内镜下肿瘤切除 4 例, 单纯放射治疗 1 例。

2 结果

5 例曾被误诊, 误诊为支气管炎 3 例, 误诊为支气管异物、哮喘各 1 例, 误诊率为 50%, 误诊时间 1 ~ 14 个月。气管镜检查 9 例, 均证实气管肿瘤诊断。CT 检查 7 例, 有 1 例气管隆突处肿瘤漏诊。胸片检查 5 例, 4 例漏诊。5 例行气管袖状切除, 切除后气管缺损长度 3 ~ 5 cm, 均顺利完成一期无张力气管端端吻合。术后并发喉返神经牵拉损伤 1 例、吻合口肉芽增生 1 例。2 例儿童气管内乳头状瘤行硬性气管镜下切除乳头状瘤,

【通信作者】 黄光武, E-mail: hgw1288@yahoo.com.cn

术后均复发。2例恶性肿瘤行软性支气管镜气管内高频电刀电切术，1例因术中出血终止手术，另1例术后呼吸困难缓解。1例鳞癌经单纯放射治疗3月后发生左侧锁骨上淋巴结转移。本组总随访率为70%（7/10），失访按死亡计算。3例（1例失访）良性肿瘤随诊5～8年。1例儿童气管内乳头状瘤发生气管内、肺内广泛播散，术后1个月死亡，1例平滑肌瘤无瘤生存。7例（2例失访）恶性肿瘤随诊4～9年，2例鳞癌发生局部复发和肺内转移，分别于术后7个月、22个月死亡。1例黏液表皮样癌存活时间为40个月。2例无瘤生存。用Kaplan-Meier法计算生存率，恶性肿瘤患者的3年和5年生存率分别为42.9%和28.6%。

3 讨论

气管肿瘤早期表现为呼吸道黏膜刺激症状，多为刺激性干咳。如果肿瘤破溃则有痰中带血，有的病例咯血为唯一的早期表现。鳞状细胞癌容易破溃出血[2]。呼吸道肿瘤生长缓慢，直到肿瘤阻塞呼吸道75%始出现呼吸困难症状。所以难以早期发现，从发病到确诊的平均时间为15～18个月[1]。本组以呼吸困难就诊的8例。从症状出现到确诊的时间为1～14个月，明显短于文献报道，可能与本组病例恶性肿瘤居多，病程较短有关。恶性肿瘤晚期可累及食管、喉返神经和远处转移等。

原发性气管肿瘤的非特异性表现使得该病容易误诊为哮喘、慢性阻塞性肺病和支气管炎等，儿童气管肿瘤非常容易误诊为气管异物[3]。本组数据误诊率为50%，误诊时间1～14个月。常规X线片对气管肿瘤的诊断率很低，即使大的肿瘤X线片显示率仅为23%～45%，本组数据胸片检查5例，4例漏诊。相比之下CT对诊断气管肿瘤的诊断率明显高，而且有助于了解病变的范围。气管镜检查可以直视肿瘤并进行活组织检查。本组数据亦说明CT和气管镜检查对气管肿瘤有较高的诊断率。

手术是气管肿瘤的首选治疗，对于不能手术的病例，为了缓解呼吸道阻塞症状可以选择内镜下肿瘤切除术、放疗、化疗、气管内支架术等。手术能彻底解除呼吸道阻塞，治愈良性和早期恶性肿瘤。大量淋巴结局部转移、纵隔侵犯、曾行根治性放疗、远处转移等为手术禁忌证[4]。手术方式有：全喉＋气管上段切除、气管袖状切除等，临床应用以气管袖状切除端端吻合应用居多。手术治疗气管肿瘤的关键问题是呼吸道的修复和重建。气管袖状切除后造成环形缺损，如果缺损长度4.5～6.0 cm，可行气管的端端吻合，必要时行喉或（和）肺门的松解[5]。本组数据肿瘤切除后气管缺损长度为3～5 cm均顺利完成气管无张力吻合。术后辅助放疗可以有效地控制局部复发率，尤其是切缘阳性的病例。本组恶性肿瘤术后均给予放疗（60 Gy）。

最常见的手术并发症是气管狭窄。手术以后的吻合口肉芽增生和术后辅助放疗是导致气管狭窄的主要原因。本组1例患者出现吻合口肉芽增生，在内镜下行高频电刀电切术2次后治愈。最致命的并发症是动脉出血。我们认为术中妥善止血是预防术后气管内出血的关键，无张力吻合是防止吻合口裂开的关键，术后颏部与颈部之间缝牵引线对预防吻合口裂开非常重要。喉返神经损伤率为20%，我们认为术中细致轻柔解剖喉返神经加以保护，避免对喉返神经的过度牵拉是预防喉返神经损伤的关键。若术后出现声嘶应及时应用神经营养药、糖皮质激素等。

对于良性肿瘤和晚期恶性肿瘤可以在内镜下切除肿瘤。肿瘤内镜切除的方法有：活检钳、电凝法、冷冻疗法、激光、高频电刀等。本组4例施行气管镜下气管内肿瘤切除术，其中2例晚期恶性肿瘤在软性气管镜下行气管内高频电刀电切术，1例为复发腺样囊性癌，手术后呼吸困难解除。另1例鳞癌术中出血，经应用止血药、气管内插管抢救成功。气管内肿瘤切除术最棘手的问题是术中出血，大量的出血可以瞬间窒息。若遇出血应用止血药、紧急气管内插管。2例小儿乳头状瘤行硬性气管镜下肿瘤切除术。小儿气管乳头状瘤多散在分布，复发率很高。本组1例先后8次复发入院手术治疗，最终气管内、肺内广泛播散而死亡。目前认为内镜下局部切除联合激光或微波烧灼术是治疗儿童气管肿瘤的一线方法[6]。

我们认为气管肿瘤最理想的治疗效果是既根治病灶又解除呼吸道梗阻。当两者不能同时满足时，首先要通过各种方法解除呼吸道梗阻，保证患者生命安全。

参考文献：

[1] Schneider P, Schirren J, Muley T, *et al*. Primary tracheal tumors: experience with 14 resected patients[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2001, 20(1): 12－18.

[2] Gaissert H A, Grillo H C, Shadmehr M B, *et al*. Long-term survival after resection of primary adenoid cystic and squamous cell carcinoma of the trachea and carina[J]. Ann Thorac Surg, 2004, 78(6): 1889－1896.

[3] 刘大波，钟建文，周丽枫，等. 儿童原发性气管肿瘤的诊断与手术治疗[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2009，4(44)：337－338.

[4] Grillo H C. Primary tracheal tumors[M]//Grillo ? H C. Surgery of the trachea and bronchi. London: BC Decker, 2004: 208－247.

[5] 李正江，唐平章，徐震刚. 颈段气管肿瘤的诊治经验[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2006，41(3)：208－210.

[6] Mierzwinski J, Zwierz A, Jaworski A, *et al*. The use of Nd-Yag laser in the treatment of tracheal tumor in 14 years old child with mukopolisacharydosis type II[J]. Otolargngol Pol, 2006, 60(4): 603－606.

（收稿 2010-11-10 修回 2010-12-12）

（编辑 吴培红）