doi:10.11659/jjssx.12E018078

·临床研究·

BMI1 基因在肝细胞癌患者中的基因富集分析及临床意义

江爱俊[1],汪 泓[1],车河龙[1],张 坤[2],杨和君[2],黄 荣[1] (1.解放军联勤保障部队第908医院普通外科,江西 鹰潭 335000;2.解放军联勤保障部队第900医院肝胆外科,福建 福州 350025)

[摘 要] **目的** 探讨B细胞特异的莫洛尼白血病毒插入位点1基因(BMI1)在肝细胞癌(HCC)中表达上调及其与患者预后的关系。**方法** 生物信息学分析BMI1与肝癌患者的临床资料及预后的关系。采用实时定量PCR检测HCC组织中BMI1表达情况,验证BMI1表达水平与患者临床病理学特征关系。从GEO数据库中下载肝癌基因表达数据GSE56140,分析BMI1高表达在HCC中的生物学功能。**结果** linkedomics在线分析结果显示,BMI1与377例肝癌患者的病理学N分期、种族、总生存期具有相关性($P<0.05$),BMI1主要表达于细胞核中。Kaplan-Meier plotter分析结果为HR=1.46,95% *CI*:1~2.13,log rank $P=0.048$。BMI1高表达组与低表达组相比,差异具有统计学意义($P<0.05$);BMI1的高表达组与肿瘤直径、血管侵犯、TNM分期、Edmonson分级、肿瘤无包膜显著相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。Kaplan-Meier结果显示BMI1高表达的HCC患者预后比BMI1低表达的患者预后差;基因富集分析结果显示BMI1可能通过细胞周期、RNA降解、剪接体、DNA复制、氧化磷酸化、错配修复等生物学过程促进肝癌细胞增殖。**结论** BMI1可能参与HCC的发生和发展过程,并与预后相关。

[关键词] 肝细胞癌;BMI1;临床表型;预后;基因;富集分析

[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-12-19

Clinical significance and gene enrichment analysis of BMI1 gene in patients with hepatocellular carcinoma

JIANG Ai-jun[1], WANG Hong[1], CHE He-long[1], ZHANG Kun[2], YANG He-jun[2], HUANG Rong[1] (1. Department of General Surgery, 908th Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Yingtan Jiangxi 335000, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou Fujian 350025, China)

Abstract: Objective To investigate the up-regulation of B-cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site1 (BMI1) in hepatocellular carcinoma (HCC) and its relationship with prognosis. **Methods** Bioinformatics was used to analyze the correlation between BMI1 and clinical data of patients with liver cancer. Real-time quantitative PCR was used to verify the expression of BMI1 in HCC tissues, and the relationship between BMI1 expression level and clinicopathological features was analyzed. The liver cancer gene expression data GSE56140 was downloaded from GEO database to analyze the biological function of BMI1 high expression in HCC. **Results** The online analysis of linkedomics showed that BMI1 was associated with pathological N stage, race and overall survival of 377 patients with HCC ($P<0.05$); BMI1 was mainly expressed in the nucleus. The Kaplan-Meier plotter analysis showed: HR=1.46, 95% *CI*: 1~2.13 and log rank $P=0.048$. The difference between the BMI1 high expression group and the low expression group was statistically significant ($P<0.05$). At the same time, the high expression group of BMI1 was significantly associated with tumor size, vascular invasion, TNM stage, Edmonson classification, tumor-free capsule, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Kaplan-Meier results showed that patients with high expression of BMI1, the prognosis was worse than that of patients with low BMI1 expression. Gene enrichment analysis indicated that BMI1 may promote malignant transformation of liver cancer cells via cell cycle, RNA degradation, splice, DNA replication, oxidative phosphorylation, mismatch repair and other biological processes. **Conclusion** BMI1 may be involved in the occurrence and development of HCC and is associated with disease prognosis in HCC patients.

Keywords: hepatocellular carcinoma; BMI1; clinical phenotype; prognosis; gene; enrichment analysis

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)简称肝癌,是全世界第六大常见恶性肿瘤,每年诊断出约600 000例新病例[1]。由于缺乏早期诊断方法,即使采用根治性手术治疗,大约70%的患者会在5年内复发或转移。HCC的发展是一个多阶段、多步骤的过程,确切的机制仍然未知。许多基因参与HCC的发生、进展、侵袭和转移。为了显著改善HCC的治疗效果,我们需要更深入地了解癌基因之间的关系以及这些基因与HCC的发生和进展之间的关系,确定HCC预防和治疗的有效目标[2]。B细胞特异的莫洛尼白血病毒插入位点1基因(B-cell-specific moloney murine leukemia virus integration site1, BMI1)是蛋白质polycomb组(PcG)的成员[3]。BMI1抑制CDKN2A(编码肿瘤抑制

[基金项目] 福建省自然科学基金重点项目(2015J01406);联勤保障部队第900医院军民融合研究专项基金(2018J02)

[通信作者] 黄 荣,E-mail:457572090@qq.com

因子 p16INK4a 和 p19Arf 的基因),并诱导端粒酶活性以调节细胞周期进程、细胞凋亡、衰老和永生化[4]。大量研究表明,在前列腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等肿瘤中检测到 BMI1 的异常过表达[5-7]。BMI1 与这些癌症的发生和进展密切相关,并且通常表现预后不良[2]。体外干扰 BMI1 表达可显著抑制肿瘤细胞增殖,因此也将其定位为原癌基因[8]。目前对 BMI1 和 HCC 之间的关系以及作用机制的研究相对较少。本研究结合美国国立生物技术信息中心(NCBI)基因表达汇编(gene expression omnibus,GEO)公共数据集,探讨BMI1 mRNA在 HCC 中的表达情况与 HCC 患者临床病理特征和预后关系,并探寻 BMI1 参与 HCC 发生发展的作用机制,为 HCC 的基础及临床研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2012 年 6 月至 2013 年 12 月在解放军联勤保障部队第 908 医院行手术切除的 103 例 HCC 患者的 HCC 组织,并对患者相应临床资料进行回顾性分析。所有患者术后均经病理证实为原发性肝癌。本研究采取双盲,临床数据分析医生不清楚 HCC 样本中 BMI1 的表达水平,实验室和分析人员不了解患者和临床资料。本研究经解放军联勤保障部队第 908 医院伦理委员会批准实施,患者及家属知情同意。纳入标准:①术前未行任何肿瘤相关治疗;②肝功能 Child-Pugh 分级 A/B 级;③排除术后 1 个月内因非 HCC 致死的患者。

从 2012 年 6 月随访至 2017 年 12 月,主要通过电话和门诊复查等方式,详细记录 HCC 患者术后的无瘤生存时间、肿瘤复发时间、肿瘤复发部位、患者死亡时间,3 个月内未到门诊随访或电话无回音者视为失访。

1.2 方法

1.2.1 预测 BMI1 与 377 例肝癌患者临床资料的相关性

利用 linkedomics 在线分析 linkedomics 数据库(http://www.linkedomics.org/)TCGA (The Cancer Genome Atlas) 中 BMI1 与 377 例肝癌患者临床资料的相关性[9]。

1.2.2 肝癌组织 BMI1 表达及生存分析

利用人类蛋白质图谱(THPA)数据库(https://www.proteinatlas.org/)查询 BMI1 在肝癌组织中高低表达的免疫组化图片[10]。生存分析利用 Kaplan-Meier plotter(https://kmplot.com/)分析 BMI1 与肝癌患者预后的关系。根据 BMI1 的表达高低分为 2 组,比较 2 组患者的总生存率,计算风险比(hazard rate,HR)及其 95% 置信区间和 log rank P 值。

1.2.3 实时荧光定量 PCR 检测

根据试剂盒说明书使用 Trizol 试剂(中国上海 Invitrogen 公司)从组织或细胞中提取总 RNA。然后使用 RevertAidc DNA 合成试剂盒将总 RNA 反转录为 cDNA,用 SYBR Green PCR Master Mix(Takara)在 ABI 7500 实时 PCR 系统上检测靶分子 mRNA 的表达。使用 GAPDH 作为参考基因。引物设计与合成由中国上海 Invitrogen 公司完成。GAPDH 正向引物:5′-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3′,反向引物:5′-TGGTGAAGACGCCAGTGGA-3′;BMI1 正向引物:5′-AGCAGCAATGACTGTGATGC-3′,反向引物:5′-CAGTCTCAGGTATCAACCAG-3′。使用 $2^{-\triangle\triangle CT}$ 法分析 mRNA 表达水平。

1.2.4 GEO 数据收集

在 NCBI 上的 GEO(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)公共数据库中下载 GSE56140 的系列矩阵数据文件。GSE56140 包含69 例样本数据集(肝癌 35 例,非肝癌 34 例)(BMI1 探针:ILMN_1700915),数据集以探针信号强度反映 BMI1 mRNA 的相对表达量。

1.2.5 基因富集分析

基因富集分析(Gene Set Enrichment Analysis,GSEA) 在 GSEA 网站(http://software.bmadinstitute.org/gsea/index.isp)下载 GSEA-3.0 (JAVA 版本),分别将 GSE56140 数据集导入 GSEA 软件。参照基因集由 GSEA 网站 MSigDB 数据库中提供与生物信号传导相关的基因集,按照缺省加权富集统计法,每次分析重复 1 000 次。GSEA 分析结果包括 4 个关键统计量,分别为富集得分(enrichmentscore,ES),标准化富集得分(normalized enrichmentscore,NES),错误发现率(falsediscoveryrate,FDR)和 P 值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件和 GraphPad Prism 5.0 软件处理,正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验。计数资料用百分率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。用 Kaplan-Meier 方法计算患者生存期,组间生存期比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。在 GSEA 基因富集分析中,FDR(BH)由 BH (Benjamini-Hochberg 方法)计算,NOM $P<0.05$ 以及 FDR $q<0.25$的基因集作为显著基因集结果。

2 结果

2.1 linkedomics 在线分析 TCGA 数据库中 BMI1 与肝癌患者临床资料的相关性

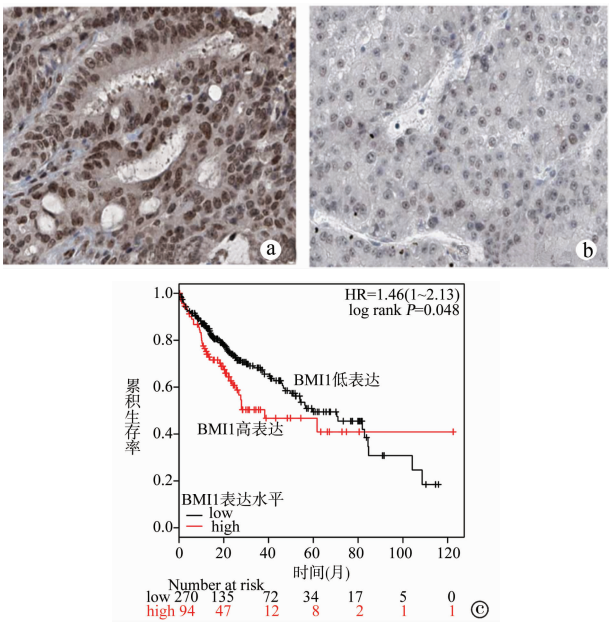
linkedomics 在线分析结果显示 BMI1 与 377 例肝癌患者的病理学 N 分期(Wilcox 检验),种族(Kruskal-Wallis 检验),总生存期(Cox 回归)具有相关性($P<0.05$),而与其他指标无显著相关性($P>0.05$),见表 1。

表 1 linkedomics 在线分析 TCGA 数据库中 BMI1 与 377 例肝癌患者临床资料的相关性

临床项目(统计方法)	统计分析值	P	FDR (BH)
年龄(Spearman)	0.037	0.507	0.619
肿瘤纯度(Spearman)	0.023	0.677	0.677
病理分期(Kruskal-Wallis)	3.570	0.312	0.601
病理学 T 分期(Kruskal-Wallis)	3.077	0.380	0.601
病理学 N 分期(Wilcox)	0.117	0.024	0.088
病理学 M 分期(Wilcox)	-0.069	0.570	0.627
放射治疗(Wilcox)	-0.027	0.253	0.601
残留肿瘤(Kruskal-Wallis)	1.824	0.402	0.601
种族(Kruskal-Wallis)	9.790	0.020	0.088
族群(Wilcox)	-0.010	0.437	0.601
总生存期(Cox)	0.342	0.017	0.088

2.2 肝癌组织 BMI1 表达及在线生存分析

利用 THPA 数据库查找到 BMI1 在肝癌组织中高低表达的免疫组化图片,从图 1a、b 可以看出 BMI1 主要表达于细胞核中。生存分析利用在线 Kaplan-Meier plotter 分析 BMI1 与肝癌患者预后的关系。根据差异基因的表达高低分为高表达组(94 例)和低表达组(270 例),2 组比较显示 BMI1 在肝癌组织中差异表达与肝癌患者预后相关,差异具有统计学意义(log rank $P=0.048$),见图 1c。



a:BMI1 高表达的免疫组化(×400);b:BMI1 低表达的免疫组化(×400);c:BMI1 高表达与 364 例肝癌患者的不良预后相关

图 1 肝癌组织 BMI1 表达及在线生存分析

2.3 HCC 患者 BMI1 表达与临床指标的相关性

BMI1 的高表达组与肿瘤直径、血管侵犯、TNM 分期、Edmonson 分级、肿瘤包膜之间有显著相关性,($P<0.05$),见表 2。

表 2 BMI1 的阳性表达与肝癌临床病理学参数的相关性(例)

临床资料		n	阴性组($n=51$)	阳性组($n=52$)	P	χ^2
性别	男	92	48	44	0.106	2.473
	女	11	3	8		
年龄	≤50 岁	58	26	32	0.324	1.167
	>50 岁	45	25	20		
肿瘤直径	≤5.0 cm	59	36	23	0.01	7.31
	>5.0 cm	44	15	29		
AFP	≤400 μg/L	63	35	28	0.09	2.368
	>400 μg/L	40	16	24		
TNM 分期	Ⅰ~Ⅱ	60	38	22	0	10.979
	Ⅲ~Ⅳ	43	13	30		
Edmonson 分级	Ⅰ~Ⅱ	60	37	23	0.01	8.49
	Ⅲ~Ⅳ	43	14	29		
血管侵犯	无	61	37	24	0.01	7.428
	有	42	14	28		
肿瘤包膜	无	70	40	30	0.03	5.086
	有	33	11	22		
肿瘤个数	单发	67	32	35	0.39	0.236
	多发	36	19	17		
肿瘤位置	左	20	8	12	0.243	0.899
	右	83	43	40		

2.4 BMI1 表达与 HCC 患者的生存预后

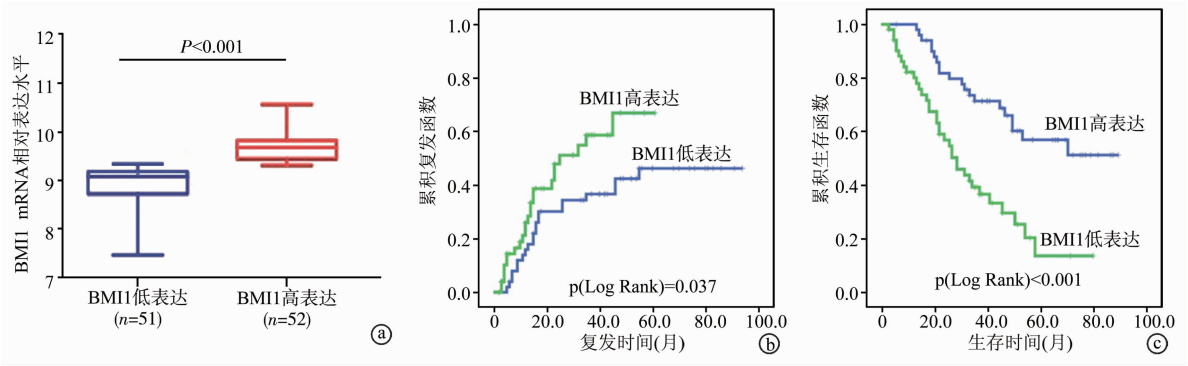
103 例患者均完成随访。BMI1 表达中位值为 9.30,将 103 例 HCC 患者根据 BMI1 表达中位值分为 BMI1 高表达组($n=52$)和低表达组($n=51$),BMI1 表达水平的差异有统计学意义($P<0.001$),见图 2a;Kaplan-Meier 生存分析发现 BMI1 高表达组患者预后比 BMI1 低表达组预后差,差异有统计学意义($P<0.05$),进一步验证了 Kaplan-Meier plotter 和 linkedomics 在线分析结果(图 2b、c)。

2.5 基于 BMI1 高表达的 GSEA 基因富集分析

BMI1 高表达组主要富集了泛素介导的蛋白水解,细胞周期,RNA 降解,剪接体,碱基切除修复,核苷酸切除修复,卵母细胞减数分裂,DNA 复制,葡糖基 GPI 锚生物合成,同源重组,氧化磷酸化,错配修复,RNA 聚合等,提示 BMI1 高表达可能通过以上生物学过程促进肝癌细胞增殖,影响肝癌患者临床预后,结果均有统计学意义(NOM $P<0.05$;FDR $q<0.25$),见图 3 和表 3。

3 讨论

肝细胞癌是全世界最普遍的恶性疾病[11],一些细胞生物学现象,如肿瘤微环境、炎症、氧化应激和肿瘤缺氧与各种分子事件协同作用均可以促进肿瘤的发生、进展和转移[12]。HCC 以其高侵袭性和转移潜能为



a:qRT-PCR 定量分析 HCC 组织中 BMI1 高表达组与低表达组的差异; b、c:2 组 HCC 患者 5 年总体复发(OR)和总生存(OS)比较

图 2 BMI1 表达与 HCC 患者的生存预后

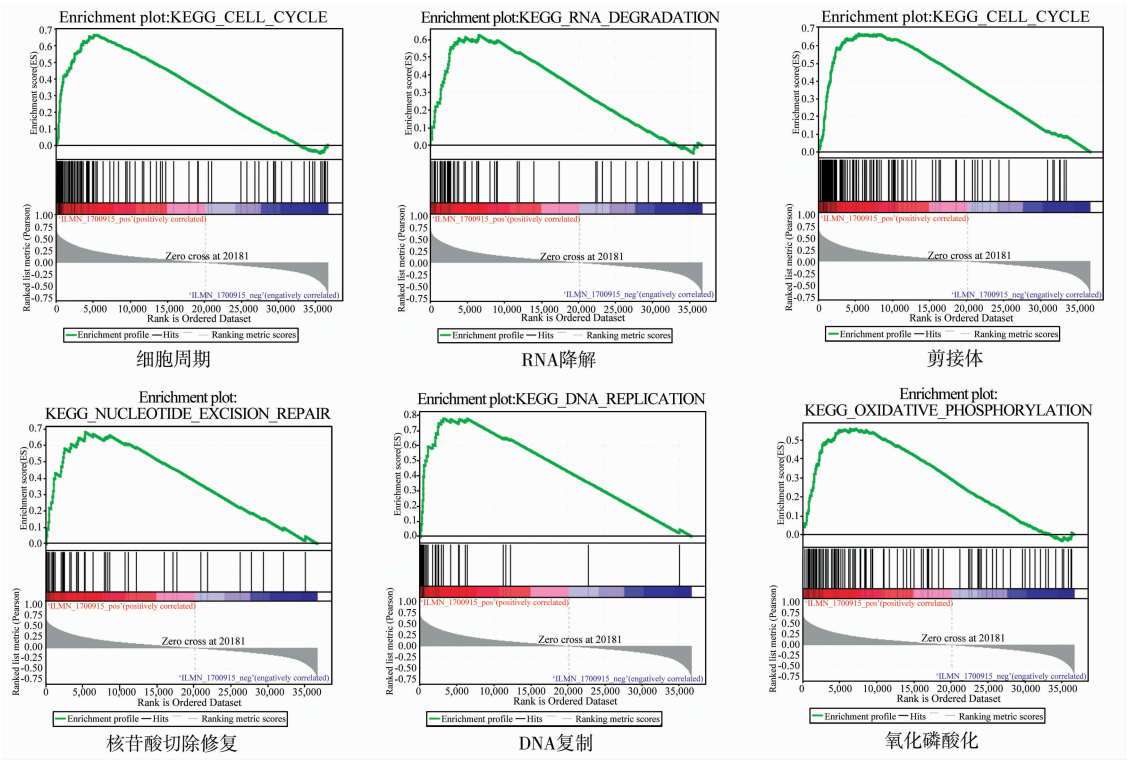


图 3 BMI1 高表达的 GSEA 基因富集分析

表 3 BMI1 高表达在肝癌患者基因表达谱的相关基因通路的富集分析

KEGG 富集信号通路	富集值(ES)	标准富集值(NES)	NOM *P*	FDR *q*
泛素介导的蛋白水解	0.592	2.243	<0.001	<0.001
细胞周期	0.667	2.126	<0.001	0.002
RNA 降解	0.627	2.068	<0.001	0.003
剪接体	0.669	2.031	0.002	0.005
碱基切除修复	0.713	2.010	<0.001	0.005
核苷酸切除修复	0.680	1.951	0.002	0.010
卵母细胞减数分裂	0.518	1.937	<0.001	0.011
DNA 复制	0.780	1.924	0.004	0.012
葡糖基 GPI 锚生物合成	0.682	1.919	0.002	0.011
同源重组	0.687	1.916	0.006	0.011
氧化磷酸化	0.557	1.913	<0.001	0.010
错配修复	0.759	1.860	0.002	0.015
RNA 聚合酶	0.661	1.807	0.008	0.025

特征,当 HCC 被诊断出来时,大多已进展到晚期,故患者的 5 年生存率相当低[13]。因此需要用综合的方法来寻找新的术前肿瘤标志物,并找到更有效的治疗策略来改善 HCC 诊断与治疗。

在既往研究中,BMI1 是调节干细胞自我更新和增殖活动因子的关键。作为转录抑制因子家族(polycomb group,PcG)的成员,BMI1 可导致组蛋白 H2A 泛素并导致靶基因沉默[2]。相反,在过表达 BMI1 后,细胞的增殖、集落形成和侵袭能力显著增强[14]。有研究显示,BMI1 和泛素特异性肽酶 22(ubiquitin specific peptidase 22,USP22)的共表达可能成为 HCC 预后的新预测因子,可能有助于指导临床治疗[2]。已证实 BMI1 在人乳腺上皮细胞中的异常表达导致细胞周期调节因子 p16ink4a/p19ARF 的下调,端

粒酶的上调[15]。BMI1 在 HCC 进展中起作用的分子机制尚不完全清楚。Wu 等[16]的研究结果表明,microRNA-200b 在 HCC 细胞中被激活,而 BMI1 表达明显下调;在 HCC 中 miRNA-200b 可以直接靶向 BMI1 抑制肿瘤进展。在 HBV 相关 HCC 患者的肝活检样本中发现了 BMI1 大量表达,但在没有 HBV 感染背景的 HCC 样本中未发现。研究结果表明,在慢性 HBV 感染期间,BMI1 可能是与肿瘤进展有关的致癌基因[3]。在化学诱导的肝癌发生小鼠模型中,BMI1 被证明是肝肿瘤发展所必需的基因[17]。将强制性 BMI1 表达 HPC 植入裸鼠中产生了表现出低分化 HCC 组织学特征的肿瘤[14]。总之,这些发现表明 BMI1 在肝癌发生过程中的重要性,但很少有关于 BMI1 表达与 HCC 患者临床病理特征相关性报道,本研究先利用 linkedomics 在线分析,结果显示 BMI1 与 377 例肝癌患者的病理学 N 分期、种族、总生存期均具有相关性。进一步实验结果提示,BMI1 在肝癌组织中高表达与肝癌患者的肿瘤大小、血管侵犯、TNM 分期、Edmonson 分级、肿瘤无包膜等临床指标均显著相关。生物信息学分析结果和实验结果大致类似,均说明了 BMI1 表达与 HCC 患者临床病理特征具有相关性,BMI1 参与了 HCC 疾病进展。

大量研究表明,在前列腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等肿瘤中均检测到 BMI1 的异常过表达,BMI1 与这些癌症的发生发展密切相关,并且通常表明预后不良[2,5-7]。基于 BMI1 在 HCC 中致病机制的认识,我们探讨了 BMI1 表达与 HCC 患者预后的关系。利用在线 Kaplan-Meier plotter 分析 BMI1 与肝癌患者预后的关系,结果发现 BMI1 高表达肝癌患者的无进展生存期和总生存期明显差于 BMI1 低表达组肝癌患者。qRT-PCR 定量分析 HCC 组织中 BMI1 的表达,进一步验证了 Kaplan-Meier plotter 和 linkedomics 在线分析结果。本研究结果与既往研究一致,即 BMI1 表达与 HCC 患者的不良预后有关[2]。

目前没有关于 HCC 中 BMI1 高表达的 GSEA 基因富集分析的相关研究,因此我们选择 GEO 数据集中进行 BMI1 高表达的基因富集分析(GSEA),结果显示 BMI1 高表达组主要富集了泛素介导的蛋白水解、细胞周期、RNA 降解、剪接体、碱基切除修复、核苷酸切除修复、卵母细胞减数分裂、DNA 复制、葡糖基 GPI 锚生物合成、同源重组、氧化磷酸化、错配修复、RNA 聚合酶等,这些都是 HCC 进展过程中常见的生物学活动[18-19]。GSEA 结果提示 BMI1 高表达可能通过以上生物学过程促进肝癌细胞增殖,影响肝癌患者临床预后。

本研究先通过生物信息学分析预测 BMI1 的表达及功能后,再用实验进行验证,结果提示 BMI1 在 HCC 中起着致癌基因的作用,其高表达可能影响 HCC 患者的预后,可以作为 HCC 患者预后不良的指标。由于本研究为单中心回顾性研究,因此上述结论仍需大样本及多中心临床研究进一步证实;同时 BMI1 在 HCC 复发中的调控机制还未明确,BMI1 高表达的基因富集分析结果有待深入研究。

[参考文献]

[1] Michielsen P, Ho E. Viral hepatitis B and hepatocellular carcinoma[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2011, 74(1): 4-8.

[2] Zhai R, Tang F, Gong J, et al. The relationship between the expression of USP22, BMI1, and EZH2 in hepatocellular carcinoma and their impacts on prognosis[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 6987-6998. doi: 10.2147/ott.s110985.

[3] Zhang R, Real CI, Liu C, et al. Hepatic expression of oncogenes Bmi1 and Dkk1 is up-regulated in hepatitis B virus surface antigen-transgenic mice and can be induced by treatment with HBV particles or lipopolysaccharides in vitro[J]. Int J Cancer, 2017, 141(2): 354-363. doi: 10.1002/ijc.30742.

[4] Dimri GP, Martinez JL, Jacobs JJ, et al. The Bmi-1 oncogene induces telomerase activity and immortalizes human mammary epithelial cells[J]. Cancer Res, 2002, 62(16): 4736-4745.

[5] Maynard MA, Ferretti R, Hilgendorf KI, et al. Bmi1 is required for tumorigenesis in a mouse model of intestinal cancer[J]. Oncogene, 2014, 33(28): 3742-3747. doi: 10.1038/onc.2013.333.

[6] Gialmanidis IP, Bravou V, Petrou I, et al. Expression of Bmi1, FoxF1, Nanog, and gamma-catenin in relation to hedgehog signaling pathway in human non-small-cell lung cancer[J]. Lung, 2013, 191(5): 511-521. doi: 10.1007/s00408-013-9490-4.

[7] Paranjape AN, Balaji SA, Mandal T, et al. Bmil regulates self-renewal and epithelial to mesenchymal transition in breast cancer cells through Nanog[J]. BMC cancer, 2014, 14(1): 785. doi: 10.1186/1471-2407-14-785.

[8] Alkema MJ, Jacobs H, Van LM, et al. Pertubation of B and T cell development and predisposition to lymphomagenesis in Emu Bmi1 transgenic mice require the Bmi1 RING finger[J]. Oncogene, 1997, 15(8): 899-910. doi: 10.1038/sj.onc.1201262.

[9] Vasaikar SV, Straub P, Wang J, et al. Linked Omics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(D1): D956-D963. doi: 10.1093/nar/gkx1090.

[10] Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer[J]. Chest, 2013, 143(5 Suppl): e278S-e313S. doi: 10.1378/chest.12-2359.

[11] Zong L, Peng H, Sun C, et al. Breakdown of adaptive immunotolerance induces hepatocellular carcinoma in HBsAg-tg mice[J]. Nature communications, 2019, 10(1): 221. doi: 10.1038/s41467-018-08096-8.

doi:10.11659/jjssx.01E019028

·临床研究·

改进盆底重建术联合 TVT-O 在盆腔器官脱垂伴下尿路症状患者中的应用

杨翠荣[1],胡 豪[1],章晓华[2],袁盛丽[1] (1.襄阳市妇幼保健院妇科,湖北 襄阳 441021;2.襄阳市第一人民医院中医科 ,湖北 襄阳 441021)

[摘 要] **目的** 观察盆腔器官脱垂(POP)伴下尿路症状患者经改进盆底重建手术(PRS)后的排尿情况及下尿路症状变化,探讨术中联合应用经闭孔尿道中段无张力悬吊带术(TVT-O)对下尿路症状的影响及其临床价值。**方法** 回顾性分析襄阳市妇幼保健院妇产科于2014年1月至2017年2月收治的112例行盆腔器官脱垂手术患者的临床资料。根据患者术式不同分为对照组38例、观察Ⅰ组36例和观察Ⅱ组38例。对照组采用单纯改进盆底重建手术,观察Ⅰ组和观察Ⅱ组在对照组的基础上分别行TVT-O、TVT-O网片吊带置入术。比较3组患者的一般情况、围术期相关指标和手术前后的下尿路症状发生率;用盆腔器官脱垂定量检查法(POP-Q)评估患者术前和术后6个月的盆底器官脱垂程度;采用PFDI-20盆底功能障碍调查问卷随访患者手术前、术后6个月排尿情况和主观POP症状,评价这3种术式对患者下尿路症状的影响。**结果** 3组患者术后24 h最高体温、肛门排气时间、尿管留置时间及术后住院时间等指标差异无统计学意义($P>0.05$);3组患者的下尿路症状在术后6个月的发生率较术前明显降低($P<0.05$);术后6个月观察Ⅰ组、观察Ⅱ组患者下尿路症状发生率均低于对照组($P<0.05$);观察Ⅰ组、观察Ⅱ组患者手术时间及术中出血量均明显多于对照组,但术后残余尿量少于对照组($P<0.05$)。术后6个月,观察Ⅰ组、观察Ⅱ组患者的C点距离、D点距离、阴道总长度均显著大于对照组($P<0.05$);术后6个月下尿路症状改善率:对照组71.1%、观察Ⅰ组83.3%、观察Ⅱ组92.1%,观察Ⅱ组优于观察Ⅰ组,对照组最低,组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 改进盆底重建手术对盆腔器官脱垂伴下尿路症状患者有较好的疗效,在术中加行TVT-O技术治疗能有效改善患者的下尿路症状。

[关键词] 盆腔器官脱垂;下尿路症状;TVT-O技术;盆底重建术

[中图分类号] R711.23 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-01-05

Application of improved pelvic floor reconstruction combined with TVT-O in patients with urinary tract symptoms and pelvic organ prolapse

YANG Cui-rong[1], HU Hao[1], ZHANG Xiao-hua[2], YUAN Sheng-li[1] (1. Gynecology Department, Xiangyang Maternal and Child Health Hospital, Xiangyang Hubei 441021, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, First People's Hospital of Xiangyang City, Xiangyang Hubei 441021, China)

Abstract: Objective To observe the changes of urination and lower urinary tract symptoms after improved pelvic floor reconstruction (PRS) in patients with pelvic organ prolapse (POP) and lower urinary tract symptoms, and to explore the effect of PRS combined with TVT-O on lower urinary tract symptoms and its clinical value. **Methods** A retrospective study was performed on 112 patients treated with pelvic

[12] Tian Y, Lyu H, He Y, et al. Comparison of hepatectomy for patients with metabolic syndrome-related HCC and HBV-related HCC[J]. J Gastrointest Surg, 2018, 22(4): 615 – 623. doi: 10.1007/s11605 – 017 – 3629 – 1.

[13] 柯瑞盛,李佳妍,蔡秋程,等. 核不均一核糖核蛋白A1的表达与肝癌肝移植患者肿瘤发生与转移的关系[J]. 中华肝胆外科杂志, 2017, 23(10): 663 – 668. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007 – 8118.2017.10.004.

[14] Zu R, Wu WR, Shi XD, et al. Dysregulation of Bmi1 promotes malignant transformation of hepatic progenitor cells[J]. Oncogenesis, 2016, 5(2): e203. doi: 10.1038/oncsis.2016.6.

[15] Steele JC, Torr EE, Noakes KL, et al. The polycomb group proteins, BMI-1 and EZH2, are tumour-associated antigens[J]. Br J Cancer, 2006, 95(9): 1202 – 1211. doi: 10.1038/sj.bjc.6603369.

[16] Wu WR, Sun H, Zhang R, et al. Methylation-associated silencing of miR-200b facilitates human hepatocellular carcinoma progression by directly targeting BMI1[J]. Oncotarget, 2016, 7(14): 18684 – 18693. doi: 10.18632/oncotarget.7629.

[17] Fan L, Xu C, Wang C, et al. Bmi1 is required for hepatic progenitor cell expansion and liver tumor development[J]. PloS One, 2012, 7(9): e46472. doi: 10.1371/journal.pone.0046472.

[18] Wang WH, Studach LL, Andrisani OM. Proteins ZNF198 and SUZ12 are down-regulated in hepatitis B virus (HBV) X protein-mediated hepatocyte transformation and in HBV replication[J]. Hepatology, 2011, 53(4): 1137 – 1147. doi: 10.1002/hep.24163.

[19] Chen Q, Wang L, Jiang M, et al. E2F1 interactive with BRCA1 pathway induces HCC two different small molecule metabolism or cell cycle regulation via mitochondrion or CD4 + T to cytosol[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(2): 1213 – 1221. doi: 10.1002/jcp.25988.

(编辑:陈庆利)