关键词：多发伤；多器官功能衰竭
中图法分类号：R642.02 文献标识码：B

参考文献：

[1] Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J. Dynamics of interleukin 1, 2 and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients[J]. J Trauma, 1994, 36(3): 336-340.
[2] Chioero R L, Lemarchand T, Schutz Y, *et al*. Thyroid function in severely traumatized patients with or without head injury[J]. Acta Endocrinologica Copenh, 1988, 117(1): 80-86.
[3] 马云宝，何启志. 透明质酸的临床应用及研究进展[J]. 国外医学：放射核医学分册，1995, 19(2): 66-69.
[4] Tracey K J. Trend in shoch research: tumor necrosis factor (cachctin) in the biology of septic shock syndrome[J]. Cire Shock, 1991, 35(2): 123-128.

（编辑 谢义霞）

文章编号：1000-5404(2001)02-0245-01

经验与短篇

原发性肝细胞癌组织中 P16 蛋白表达的意义

Significance of P16 protein expression in primary hepatocellular carcinoma tissues

张艳玲，梁 后杰 （第三军医大学附属西南医院肿瘤科，重庆 400038）

本研究检测了33例原发性肝细胞肝癌(HCC)中P16蛋白的分布与表达，并对P16蛋白与肝癌发生的关系进行了初步探讨。

1 材料与方法

1.1 标本

33例肝癌组织取自西南医院肝胆科1996～1999年手术切除，并经病理证实为原发性肝细胞癌，20例距肝癌2 cm的相应癌旁肝组织作为对照。标本用10%福尔马林固定，常规石蜡包埋，连续切片，厚4 μm，HE染色。

1.2 免疫组化

采用敏感的链霉菌素-生物素(S-P)法。兔抗P16为美国Santa cruz产品，S-P试剂盒购自福州迈新生物技术公司，DAB显色试剂盒为武汉博士德生物工程有限公司产品。用已知阳性的肝癌标本做阳性对照，用PBS代替一抗做空白对照。

1.3 结果判断及统计学处理

以细胞呈清晰棕色为阳性，每张切片分别观察10个高倍视野，每个高倍视野计数100个肿瘤细胞或非肿瘤肝细胞内免疫染色阳性细胞数，计算出每张切片的阳性细胞百分数，按阳性细胞百分数分为4个等级，低于5%为阴性(－)，5%～25%为(＋)，25%～50%为(＋＋)，50%以上为(＋＋)。统计学处理采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 P16蛋白在肝癌及癌旁组织中的表达

P16阳性物质呈棕黄色颗粒，主要分布在胞浆。P16蛋白在肝癌及癌旁组织中的表达见表1。

表1 HCC及癌旁组织中P16蛋白的表达

分组	n	P16蛋白				阳性率(%)
		－	＋	＋＋	＋＋	
肝癌组织	33	12	18	3	0	63.64*
癌旁组织	20	0	5	12	3	100

*：$P<0.05$ 与癌旁组织比较

2.2 P16蛋白表达与肝细胞癌分化的关系

P16蛋白阳性表达21例肝癌的高、中和低分化阳性例数分别为11、6和4例，阳性率分别为52.4%、28.6%和19.1%。P16蛋白表达的阳性率随肝细胞癌分化程度降低而减少。高分化与中分化比较、高分化与低分化比较、高分化与中分化＋低分化比较，差异显著($P<0.05$)；中分化与低分化比较，差异不明显($P>0.05$)，P16蛋白表达阳性率在高分化中明显高于中分化及低分化者。

2.3 P16蛋白表达与肝细胞癌转移的关系 见表2

表2 P16蛋白表达与HCC转移的关系

分组	n	P16蛋白				阳性率(%)
		－	＋	＋＋	＋＋	
未转移组	21	3	16	2	0	85.7*
转移组	12	9	2	1	0	25.0

*：$P<0.01$ 与转移组比较

3 讨论

p16基因，又名MTS1/CDKN2，定位于人染色体9p21区位，其编码蛋白为P16，由3个外显子组成。p16作为CDK4与CDK6的抑制因子，在细胞周期调控中起负性调节作用，防止细胞过度增殖。研究发现，p16基因在众多人类肿瘤中存在相当频繁的突变率和复杂多样的突变形式[1]。p16基因的失活与多种肿瘤的发生及发展有关，失活方式主要以基因缺失为主，而突变则较少。黄建钊等[2]报道的在肝癌细胞系中，p16基因异常改变率为36%，包括缺失与甲基化。

本研究发现，P16蛋白在肝细胞癌的阳性率为63.64%，显著低于癌旁肝组织的P16阳性率，说明P16蛋白表达异常可能与肝细胞癌的发生有一定关系。P16蛋白的阳性率随着肝细胞癌分化程度降低而减少，说明P16低表达与肿瘤的恶性度关系较大，而且转移组P16蛋白的阳性率明显低于未转移组($P<0.01$)，提示，p16基因的缺失和突变主要在肝细胞癌的中、晚期发挥作用，这与Reed[3]的观点一致。因此，作者认为P16蛋白缺失，可致肿瘤增生活跃，恶性发展加速，患者预后差。

Yan等[4]提出人体内存在着一个包括p16、CDK和pRb的

作者简介：张艳玲(1966－)，女，云南省禄劝县人，硕士研究生，主治医师，主要从事肿瘤的放疗、化疗方面的研究。电话：(023)68754000-73133

收稿日期：2000-07-17；修回日期：2000-10-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

细胞周期负反馈调节环路，提示 p16 在抑制细胞增殖的过程中并非单一发挥作用，而是与体内其他基因（如 p53、pRb、cyclinD 等）有密切的联系。因此，要想全面了解 p16 在肿瘤发生、发展中的作用，还需对多个基因进行综合分析、研究。

关键词：肝细胞癌；P16 蛋白
中图法分类号：R735.702　　文献标识码：B

参考文献：

[1] 刘素侠，曹英林，张利宁，等. P16 在肝细胞癌组织内变异的研究[J]. 山东医科大学学报，1999，37(1)：13－14.
[2] 黄建钊，沈文律，夏穗生，等. 25 例肝癌中 p16 基因状态的研究[J]. 癌症，2000，19(1)：45－47.
[3] Reed J A, Loganzo F J R, Shea C R, *et al*. Loss of expression of the p16 cyclin-dependent kinase inhibitor 2 tumor suppressor gene in melanocytic lesions correlates with invasive stage of tumor progression[J]. J Cancer Res, 1995, 55(13)：2 713－2 718.
[4] Yan L, Nichols M A, Jerry W S, *et al*. Transcriptional repression of the D-type cyclin-dependent kinase inhibitor p16 by the retinoblastoma susceptibility gene product pRb[J]. J Cancer Res, 1994, 54(23)：6 078－6 082.

（编辑　冯崇英）

经验与短篇

文章编号：1000-5404(2001)02-0246-01

咳嗽变异性哮喘诊断探讨

Study on the diagnosis of cough variant asthma

闫　霞　（重庆市第四人民医院，重庆 400014）

慢性咳嗽是指 3 周以上的持续或反处复发作性咳嗽[1]。咳嗽作为一种重要防御机制，能清除气道分泌物和异物，对心肺复苏和防止感染扩散也具有重要作用。然而也能引起多系统的并发症。为了提高慢性咳嗽的诊治率，对慢性咳嗽中，咳嗽变异性哮喘的诊治进一步探讨，以减少误诊及漏诊。

1　资料方法

1.1　一般资料

80 例门诊及住院的病因不明慢性咳嗽患者。男性 47 例。女性 33 例。其中≥60 岁 21 例（占 26.25％）。59～49 岁 46 例（57.5％）。≤40 岁 13 例（16.25％）。最大年龄 68 岁，最小年龄 24 岁。吸烟史 5 年以上 32 例，有过敏性鼻炎 10 例。变态原皮内试验尘螨阳性 12 例。检查前拟诊为急性支气管炎 30 例，变异性哮喘 37 例，原因不明 10 例，胃与食道返流者 3 例。

1.2　临床表现

1.2.1　临床特点　　一年四季均有发病，但冬春季发病为多。常见诱因：以上感为主 27 例。运动后咳嗽加重 11 例。吸入冷空气加重 24 例。以咳嗽为唯一症状表现为干咳 36 例。刺激性咳嗽 9 例。多以夜间及清晨咳嗽为主。不伴发热。有的可有弊气。病程最短 1 月，最长 3 年。有过敏史（湿疹、荨麻诊）10 例。家族史（Ⅰ级或Ⅱ级亲属）8 例。肺部听诊呼吸音清晰 37 例。呼吸音增粗 12 例。

1.2.2　实验检查　　所有病人行 X 线胸片、付鼻窦摄片、PPD 试验，以排除结核感染、慢性扁桃体炎、鼻窦炎、气道异物、巨大胸腺。怀疑有胃与食道返流者行内镜检查。所有病人均行肺功能检查。对 FEV_1＜80％者行支气管舒张试验测定其 FEV_1 的改变率。

1.2.3　诊断标准　　根据 1992 年 12 月全国第一届哮喘会议制定的，对症状不典型者（如无明显喘息或体征）应最少具备以下一项试验阳性：①基础 FEV_1＜80％，吸入 β_2 激动剂后 FEV_1 或 PEF 增加 15％以上。②PEF 变异率（用呼气峰流速仪测定，清晨及入夜备测 1 次）≥20％，③支气管激发试验阳性。

2　结果

80 例慢性咳嗽患者中，45 例患者表现不同程度阻塞性通气功能障碍。FEV_1＜80％31 例。其中 26 例患者吸入 200～400 μg β_2 激动剂（舒喘灵），吸入 15 分钟重复测定 FEV_1。FEV_1 改善率≥15％。另 10 例吸入 β_2 激动剂后支气管舒张试验阴性者予口服强的松每日 20～30 mg 连服 1 周之后检查 FEV_1 改善率≥15％。另 9 例患者肺功能检查正常，接受磷酸组胺吸入激发试验。表现为气道反应性增高。经以上检查 45 例慢性咳嗽患者诊为咳嗽变异性哮喘。予支气管扩张剂和抗过敏治疗。疗效不佳者可加用激素或吸入型激素。咳嗽症状均在 1 月内控制。

3　讨论

咳嗽变异性哮喘（CVA）：是以咳嗽为主要表现的支气管哮喘[2]。常因缺乏典型喘息症状而误诊。因此肺功能检查、支气管舒张试验，气道反应性测定对其早期诊断至关重要。

哮喘是气道慢性炎症反应性疾病。由于气道炎症存在，在临床上表现为变异性气流受阻和气道高反应。在多项研究中证实，哮喘在各年龄段是慢性咳嗽原因之一。慢性咳嗽病人必须同时存在气道高反应并在平喘治疗后症状缓解方能确诊咳嗽变异性哮喘。

慢性咳嗽病因复杂多样。有继发于慢性鼻窦炎的鼻后滴流综合征。CVA，胃食道返流和急性支气管炎。较少的病因有

作者简介：闫　霞（1962－），女，四川省南充市人，主治医师，主要从事哮喘及重症哮喘的诊治进展方面的研究。电话：(023)63874000-2135
收稿日期：2000-01-03；修回日期：2000-07-23

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net