

度均优于对照组。分析其主要原因:(1)规范化产程管理,将产妇的全产程落实到个人,增强了助产士的责任心;保证产程观察和分娩的完整性和连续性,有利于自然分娩和降低手术产;改善了产妇的周围环境和心理状态,提高了产科质量;它顺应了现代医学模式的转变,真正实现了以人为本、以产妇为中心、保健与临床相结合的服务观念^[7]。(2)穴位按摩通过分散产妇的注意力而减轻疼痛。同时,穴位按摩是一种简单易行、无不良影响,无创伤的操作,产妇乐于接受,助产人员和家属易于掌握。其止痛原理可能是持续刺激信号,通过不同的神经传导,使局部皮肤和子宫痛阈提高,并传导到中枢,激活体内抗痛系统并释放 5-羟色胺及内源性阿片类物质等而产生镇痛作用^[8]。另外,足三里为阳明胃经之合穴,为临床治疗腹腔内疾病的要穴^[9];合谷穴为阳明经的原穴。《针灸大成》有“合谷补即坠胎”,以及“泻三阴交,补合谷,胎应针而下”的记载;内关为心包经之络穴,功能宁心安神、定惊镇痛;三阴交为足三阴经之交会穴,具有补脾胃、益肝肾、调气血作用;肝经原穴太冲疏肝理气。以上穴位共同作用具有疏通经络、理气止痛、活血催产之功效。穴位按摩经济、实用、可行,大大缓解了分娩痛,促进了自然分娩,提高了产妇满意度,值得提倡。

参考文献

[1] 罗永芬. 腧穴学. 标题为空[M]. 上海:科学技术出版社,

1996:122-153.
[2] 郑修霞. 妇产科护理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:45-46.
[3] 王德芬,毛行芳,钱尚萍,等. 采用了 Douls 式分娩临床探讨[J]. 中华妇产科杂志,1997,32(11):659-661.
[4] 王若楷,李法升,刘长青. 现代分娩学[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:330-335.
[5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:942-943.
[6] 应诗达. 产痛的神经传导和产痛产生的生理基础[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2000,16(2):81-82.
[7] 费秀珍. 导乐式分娩临床应用进展[J]. 国外医学. 护理学分册,2001,20(9):409-411.
[8] 张丽江,王山米,谢然,等. 穴位注射用于产时镇痛观察[J]. 上海针灸杂志,2000,19(2):13-15.
[9] 翁恩琪,顾培. 针刺麻醉[M]. 上海:上海科学技术出版社,1984:173.

(收稿日期:2013-01-21 修回日期:2013-04-15)

• 临床研究 •

外周血 RUNX3 基因甲基化在胃癌中的临床价值

赵 丹¹,郑威强¹,张万里²(1. 湖北省孝感市中心医院普外科 432100;2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心,湖北武汉 430022)

【摘要】 目的 研究外周血人类 RUNX 相关转录因子(RUNX3)基因甲基化在胃癌中的临床价值。**方法** 采用甲基化特异性 PCR(MSP)检测胃癌患者(GAC 组)及健康者(CON 组)外周血 RUNX3 基因启动子甲基化状态,比较两者间的差异并分析 RUNX3 基因启动子甲基化与临床病理因素的关系。**结果** GAC 组患者外周血 RUNX3 基因启动子甲基化率为 56.0%,对照组甲基化率为 4.0%,胃癌组患者甲基化率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。GAC 组患者外周血 RUNX3 基因启动子甲基化率在性别、年龄、酗酒史、家族史、幽门螺杆菌(HP)感染和肿瘤部位中的差异无统计学意义($P>0.05$),在 Lauren's 分型、组织学分级、肿瘤最大径、淋巴结转移、远处转移和 TNM 分期中的差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 胃癌患者外周血 RUNX3 基因启动子甲基化与临床病理因素密切相关,可作为胃癌诊断、病情及预后评估的标志物。

【关键词】 胃癌; 人类 RUNX 相关转录因子; 临床病理因素; 临床价值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.18.055 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)18-2451-03

人类 RUNX 相关转录因子(RUNX3)可通过调控转化生长因子-β(TGF-β)信号传导通路而调控细胞的凋亡,在胃癌组织中呈低表达状态,其表达与胃癌的临床病理因素密切相关,可作为胃癌的诊断、病情及预后评估的标志物^[1-2],但这些研究均为手术后切除标本的检测,对胃癌的术前诊断与病情评估无明显作用^[3]。本研究采用甲基化特异性 C-反应蛋白(PCR)检测胃癌患者外周血 RUNX3 基因启动子甲基化状态,研究 RUNX3 基因启动子甲基化在胃癌的诊断、病情及预后评估中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 1 月至 2013 年 1 月初治胃癌患者为研究对象(GAC 组),所有研究对象均经体检、影像检查、胃镜活检和(或)术后病理组织学检查确诊。另以同期胃镜检查的健康者为对照(CON 组)。两组研究对象一般临床资料见表 1,在性别、年龄、体质量指数(BMI)和幽门螺杆菌(HP)感染

方面有可比性,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组研究对象一般临床资料对比($\bar{x}\pm s,n=50$)				
组别	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI (Kg×m ²)	HP (阳性/阴性)
GAC 组	30/20	56.3±10.4	23.6±3.5	19/31
CON 组	28/22	56.5±11.1	23.5±3.3	20/30
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 RUNX3 基因启动子甲基化检测 研究对象空腹 8 h 后晨取肘静脉血 10 mL 检测。根据试剂盒操作说明提取 GAC 组和 CON 组研究对象外周血基因组总 DNA。采用甲基化特异性聚合酶链(MSP)法检测 RUNX3 基因启动子甲基化状态。引物采用 Methprimer (<http://www.urogene.org/cgi-bin/methprimer/methprimer.cgi>)设计,序列见表 2,PCR 扩增体系为

25 μ L,循环条件为:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min,95 $^{\circ}$ C 变性 1 min,65 $^{\circ}$ C 退火 35 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 35 s,共 30 个循环,最后一轮 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。MSP 产物经琼脂糖凝胶电泳后显影检测。

表 2 RUNX3 基因甲基化 MSP 引物序列

引物	甲基化引物	非甲基化引物
正向引物	5'-GGATTCGTAGAGGTTATTTTTTATTC-3'	5'-TTGGATTGTAGAGGTTATTTTTTATTT-3'
反向引物	5'-CATATAACCACGATCCTACATCGTA-3'	5'-CATATAACCACAATCCTACATCATA-3'

1.3 统计学方法 采用 SPSS11.0 进行数据处理与统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间均数比较采用 t 检验;计数资料进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 RUNX3 基因启动子甲基化与临床病理因素的关系 GAC 组患者外周血检测到 RUNX3 基因启动子甲基化 28 例,甲基化率为 56.0%,CON 组为 2 例,甲基化率为 4.0%,GAC 组患者甲基化率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。RUNX3 基因启动子甲基化率在性别、年龄、酗酒史、家族史、HP 感染和肿瘤部位中的差异无统计学意义($P > 0.05$),在 Lauren's 分型、组织学分级、肿瘤最大径、淋巴结转移、远处转移和 TNM 分期中的差异有统计学意义($P < 0.05$),弥散型、G3~G4、肿瘤最大径大于或等于 5 cm、有淋巴结转移、有远处转移及 TNM 分期晚患者 RUNX3 基因启动子甲基化率显著高于肠型、G1~G2、肿瘤最大径小于 5 cm、无淋巴结转移、无远处转移及 TNM 分期早患者($P < 0.05$)(表 3)。

表 3 GAC 组 RUNX3 基因启动子甲基化与临床病理因素的关系

临床病理因素		n	RUNX3 基因 启动子甲基化[n(%)]	χ^2	P
性别	男	30	17(56.7)	0.030	0.861
	女	20	11(55.0)		
年龄	<55 岁	21	11(52.4)	0.085	0.771
	≥ 55 岁	28	17(60.7)		
酗酒史	有	18	10(55.6)	0.062	0.803
	无	32	18(56.3)		
家族史	有	10	6(60.0)	—	1.000
	无	40	22(55.0)		
HP 感染	阳性	19	11(57.9)	0.007	0.935
	阴性	31	17(54.8)		
肿瘤部位	贲门	17	9(52.9)	0.132	0.936
	胃体	10	6(60.0)		
	胃窦	23	13(56.5)		
Lauren's 分型	肠型	31	13(41.9)	5.133	0.023
	弥漫型	19	15(78.9)		
组织学分级	G1~G2	20	7(35.0)	4.630	0.031
	G3~G4	30	21(70.0)		
肿瘤最大径	<5 cm	23	8(34.8)	6.269	0.012
	≥ 5 cm	27	20(74.1)		
淋巴结转移	无	16	4(25.0)	6.342	0.012
	有	34	21(61.8)		
远处转移	无	42	20(47.6)	—	0.006
	有	8	8(100.0)		
TNM 分期	I	6	2(33.3)	10.182	0.017
	II	17	7(41.2)		
	III	19	13(68.4)		
	IV	8	8(100.0)		

注:—表示无数据。

3 讨 论

RUNX3 在正常组织中呈高表达状态,发挥抑制细胞过度增殖的抑癌基因作用,在肿瘤的发生发展及转归中扮演重要角色,基因突变及表观遗传学改变可导致 RUNX3 表达抑制而发生肿瘤,其表达与临床病理因素密切相关,可作为众多肿瘤的分子诊断、病情及预后评估的标志物,其灵敏度及特异性高于目前蛋白质水平的标志物^[4]。研究表明,RUNX3 在胃癌组织中的表达低于正常组织。朱兴国等^[5]采用免疫组织化学 SP 法检测胃癌组织 RUNX3 蛋白质表达,发现其在胃癌组织中的阳性表达率明显低于正常胃黏膜组织,在低分化、未分化胃癌组织中的阳性表达率明显低于高、中分化胃癌组织。进一步的研究表明 RUNX3 基因表达与胃癌的临床病理因素密切相关,这些因素包括淋巴结转移、远处转移及临床分期^[6]。甲基化是表观遗传学最重要的转录前调控机制,RUNX3 基因甲基化与胃癌的发病机制及临床病理因素的相关性得到广泛证实,越来越多的研究表明 RUNX3 基因甲基化与蛋白质表达一样可作为胃癌的标志物^[7],但这些研究均为对手术后切除标本的检测,具有一定的滞后性而限制其在临床上的应用范围。本研究中,GAC 组患者外周血检测到 RUNX3 基因启动子甲基化率为 56.0%,CON 组甲基化率为 4.0%,GAC 组患者甲基化率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与报道的基本一致,表明外周血具有手术切除标本的准确性。

进一步分析 GAC 组胃癌患者外周血 RUNX3 基因甲基化与临床病理因素间的关系,RUNX3 基因启动子甲基化率在性别、年龄、酗酒史、家族史、HP 感染和肿瘤部位中的差异无统计学意义($P > 0.05$),在 Lauren's 分型、组织学分级、肿瘤最大径、淋巴结转移、远处转移和 TNM 分期中的差异有统计学意义($P < 0.05$),弥散型、G3~G4、肿瘤最大径大于或等于 5 cm、有淋巴结转移、有远处转移及 TNM 分期晚患者 RUNX3 基因启动子甲基化率显著高于肠型、G1~G2、肿瘤最大径小于 5 cm、无淋巴结转移、无远处转移及 TNM 分期早患者($P < 0.05$)。Lauren's 分型、组织学分级、肿瘤最大径、淋巴结转移、远处转移和 TNM 分期均是胃癌的预后影响因素,基于该事实,笔者认为外周血 RUNX3 基因启动子甲基化可作为胃癌诊断、病情及预后评估的标志物,与手术后切除标本检测相比,外周血检测可在术前提提供客观可靠的证据,更具有潜在的临床价值。

参考文献

[1] Xu HW, Ren F, Yu YM, et al. Runx3 expression in lymph nodes with metastasis is associated with the outcome of gastric Cancer patients[J]. Oncol Lett, 2011, 2(6): 1275-1279.

[2] Chen W, Gao N, Shen Y, et al. Hypermethylation down-regulates Runx3 gene expression and its restoration suppresses gastric epithelial cell growth by inducing p27 and caspase3 in human gastric Cancer[J]. J Gastroenterol

Hepato1,2010,25(4):823-831.

[3] 沈建军,胡世莲,沈干,等. RUNX3,DAPK 基因甲基化及其蛋白表达与胃癌病情的研究[J]. 安徽医科大学学报,2010,45(5):613-617.

[4] Hiraki M,Kitajima Y,Sato S,et al. Aberrant gene methylation in the peritoneal fluid is a risk factor predicting peritoneal recurrence in gastric Cancer[J]. World J Gastroenterol,2010,16(3):330-338.

[5] 朱兴国,孟翔凌,王成宏,等. p16 蛋白,RUNX3 蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 安徽医科大学学报,2010,45(1):93-95.

[6] 兰建云,成秀梅,袁苏娟,等. Runx3 蛋白在胃癌中的表达及其临床病理学意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2009,25(6):594-597.

[7] 唐国华,孙少卫,贺修胜,等. Runx3 基因 CpG 岛甲基化与胃癌发生的关系[J]. 中华病理学杂志,2012,41(5):314-319.

(收稿日期:2013-01-21 修回日期:2013-03-12)

• 临床研究 •

214 例原发性肝癌患者血糖水平分析

尹燕慈,张启南,薛学锋,沈 蓉,樊永茹(江苏省启东市人民医院 226200)

【摘要】 目的 调查启东地区原发性肝癌患者的血糖水平,并进行相关分析。**方法** 随机抽取 214 例住院肝癌患者(肝癌组)与 618 例体检人员(对照组)的血糖,检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)等结果,进行统计学处理。**结果** 肝癌组的糖尿病发病率为 32.24%,而对照组仅为 11.81%,两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。血糖正常的肝癌患者中 ALT 异常者男性患者多于女性,差异有统计学意义($P<0.05$);而肝癌患者高血糖与 ALT 异常无关联。**结论** 糖尿病是启东地区发生肝癌的独立危险因素;积极预防、早诊早治使糖尿病与肝癌的发病率同时降低到最低限度。

【关键词】 肝癌; 糖尿病; 血糖; 发病率
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.18.056 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)18-2453-02

大量研究已证实糖尿病患者,特别是有肥胖的 2 型糖尿病患者患癌症的风险高于普通人群,多项 Meta 分析也证实了两者间存在关联,包括肝癌^[1]。江苏省启东地区是肝癌高发区,而原发性肝癌是最常见的 10 种恶性肿瘤之一;糖尿病亦是危害人类健康的四大杀手之一,2010 年德国癌症研究中心发表了迄今最大规模的糖尿病和癌症风险关联的报告,发现 2 型糖尿病患者对 24 种癌症易患风险增加,其中肝癌是健康人群的 6 倍^[2],为此,本研究对启东地区原发性肝癌患者的血糖水平作一调查分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 214 例原发性肝癌均为入住本院的经手术、B 超、CT、AFP、r-GT 等确诊的患者为肝癌组,符合中华人民共和国卫生部医政司组织并由全国肿瘤防治办公室与中国抗癌协会合编的《新编常见恶性肿瘤诊治规范》中有关原发性肝癌的诊断标准^[3],其中男 159 例,女 55 例;年龄分布范分别为 34~90 岁与 42~74 岁。对照组为本市某金融系统职工 618 例,其中男 336 例,女 282 例,年龄分布范围分别为 22~59 岁与 21~54 岁。

1.2 检测方法 血糖、丙氨酸氨基转移酶(ALT)均在自动生化仪(日立 7060C)上进行检测,试剂为上海实业科华生物技术有限公司产品,空腹血糖正常参数为 3.6~6.1 mmol/L,≥6.2 mmol/L 视为高血糖。

1.3 统计学方法 采用卡方检验,以四格表专用公式进行统计学处理, $\chi^2=(ad-bc)^2/n/(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)$ 。

2 结 果

2.1 实验组与不同性别高血糖症检测情况 见表 1。肝癌组的糖尿病发病率为 32.24%(69/214),而对照组仅为 11.81%(73/618);两组间比较,不论是总例数还是男、女分别比较,肝癌组的糖尿病患者均高于对照组, χ^2 分别为 46.88、20.02 与

26.74,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 肝癌患者血糖与 ALT 关系 见表 2。肝癌患者不论男女血糖升高与 ALT 异常无统计学差异,而血糖正常的肝癌患者中 ALT 异常者男性显著多于女性, $\chi^2=5.10$,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 实验组男女高血糖症情况[n(%)]

组别	性别	n	高血糖
肝癌组	男	159	50(31.45)
	女	55	19(34.55)
对照组	男	336	48(14.29)
	女	282	25(8.87)

表 2 肝癌患者血糖与 ALT 异常的关系[n(%)]

组别	血糖	n	ALT 异常
男性组	升高	50	26(52.00)
	正常	109	60(55.05)
女性组	升高	19	11(57.89)
	正常	36	12(33.33)

3 讨 论

肝脏在人体能量稳态和糖代谢中起重要作用,胃肠道吸收的糖 30%~60%经肝脏处理并转化为糖原或氨基酸、脂肪酸;肝脏也是胰岛素作用的一个重要靶器官。肝脏的重要生理作用将肝病和糖尿病紧密联系在一起。有研究表明,约有 20%~60%的肝硬化患者在临床上表现为糖尿病^[2-3];也有研究认为可以将糖尿病作为进展性肝病的一个预测因素^[4];另有前瞻性研究显示,伴糖尿病的酒精性肝硬化患者与不伴有糖尿病患者相比,随访 5 年后肝癌的发病率分别为 32.7%和 3.2%,随访 10