

又研究表明,采用输注泵辅助肠内喂养较采用重力滴注肠内喂养显著改善安全性,包括降低腹泻、呕吐、反流和吸入性肺炎的发生率,并且更有效地控制血糖^[7-8]。本研究结果显示,采取不同的护理模式后,试验组血糖高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);说明肠内营养泵持续泵入的方式可降低患者的血糖水平,保证患者的营养摄入。且试验组患者甲级伤口愈合患者所占比例高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);试验组住院时间短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明肠内营养泵持续泵入的方式治疗效果较为明显,值得临床推广应用。

针对 OC 合并高血糖患者肠内、肠外营养支持的研究仍在不断深入,临床上需根据患者的个体情况进行不断的动态调整。究竟如何运用肠内、肠外营养支持仍是值得探索的问题。

参考文献

[1] 郑家伟,李金忠,钟来平,等. 口腔鳞状细胞癌临床流行病学研究现状[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2007,5(2):83-90.
 [2] 任振虎,吴汉江,谭宏宇,等. 1 212 块股前外侧肌皮瓣在口腔颌面缺损修复中的应用[J]. 华西口腔医学杂志,2015,33(3):281-285.
 [3] 孙璐,马建华. 糖尿病患者肠内营养支持和血糖控制[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(3):279-281.
 [4] 赵素平,袁军,李自如. 重症缺血性卒中患者的能量评估研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(18):60-

62.
 [5] 中华医学会糖尿病学分会,中国医师协会营养医师专业委员会. 中国糖尿病医学营养治疗指南(2013)[J]. 中华糖尿病杂志,2015,7(2):289-307.
 [6] STROUD M, DUNCAN H, NIGHTINGALE J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients[J]. Gut,2003,52(Suppl 7):viii-viii12.
 [7] SHANG E, GEIGER N, STURM J W, et al. Pump-assisted enteral nutrition can prevent aspiration in bedridden percutaneous endoscopic gastrostomy patients[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr,2004,28(3):180-183.
 [8] HORIUCHI A, SAKAI R, TAMAKI M, et al. Gastric Emptying of Elemental Liquid Diets Versus Semisolid Diets in Bedridden Gastrostomy-fed Patients[J]. J Clin Gastroenterol,2019,53(3):373-378.
 [9] 吴春树,余蓉,张虹婷. 管饲量对喉癌术后患者胃肠道并发症影响的试验研究[J]. 护士进修杂志,2007,22(21):1935-1936.
 [10] 房敏,罗琼,谢佩霞,等. 消化道肿瘤合并糖尿病患者术后肠内营养滴速与血糖水平的关系[J]. 护理学杂志,2009,24(24):1-3.
 [11] NGUYEN N, CHING K, FRASER R, et al. The relationship between blood glucose control and intolerance to enteral feeding during critical illness [J]. Intensive Care Med,2007,33(12):2085-2092.
 [12] 中华医学会肠外肠内营养学会. 成人围手术期营养支持指南[J]. 中华外科杂志,2016,54(9):641-657.

(收稿日期:2019-04-26 修回日期:2019-08-12)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.24.051

p16 蛋白、Ki67 抗原检测在宫颈上皮内瘤变中的诊断价值

崔 凯¹,张利平^{2△}

1. 陕西省第四人民医院病理科,陕西西安 710043;2. 陕西省延安市延安大学附属医院产科二病区,陕西延安 716000

摘要:目的 探讨 p16 蛋白、Ki67 抗原检测在宫颈上皮内瘤变(CIN)中的诊断价值。方法 以陕西省第四人民医院 2017 年 12 月至 2018 年 12 月收治的 214 例患者为研究对象,收集患者的宫颈标本,运用免疫组织化学方法检测标本中 p16 蛋白、Ki67 抗原的表达,并分析其意义。结果 CIN I 级 p16 蛋白表达总阳性率为 75.4%,主要是点灶状表达;CIN II ~ III 级 p16 蛋白表达总阳性率为 100.0%,且大多数是带状表达;宫颈良性病变 p16 蛋白表达阴性,各组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。CIN I 级 Ki67 抗原表达总阳性率为 69.6%,主要分布在细胞核,位于上皮 1/3 内;CIN II ~ III 级 Ki67 抗原表达总阳性率为 100.0%,主要位于上皮 2/3 至全层;宫颈良性病变 Ki67 抗原表达较少,主要在基底层,各组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 检测 p16 蛋白及 Ki67 抗原的表达对 CIN 的分级诊断具有较高的价值,值得临床推广使用。

关键词:p16 蛋白; Ki67 抗原; 宫颈上皮内瘤变; 诊断价值

中图法分类号:R362

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)24-3704-03

宫颈癌是妇科常见恶性肿瘤,有研究发现,宫颈癌发病呈年轻化趋势,37 岁以下女性宫颈癌发病率逐

渐上升^[1]。因此,对宫颈癌进行早期筛查及预防具有重要意义。宫颈上皮内瘤变(CIN)属于宫颈癌的癌前

△ 通信作者,E-mail:2282868923@qq.com。

病变,在形态学表现中,其上皮细胞形态不规则、排列紊乱、多见核分裂象,也存在病理性核分裂象^[2]。CIN 主要分为 CIN I ~ III 级,其中 CIN I 级出现癌变的概率较低,通常为自限性疾病;CIN II ~ III 级出现癌变的概率较高^[3]。从 CIN 自然病史来看,CIN I 级的自然消退率为 58%,约 0.4% 的患者将发展成浸润性癌;CIN II 级的自然消退率约为 42%,约 23% 的患者将发展成浸润癌和原位癌;CIN III 级的自然消退率约为 33%,约 15% 的患者可发展成浸润性癌^[4]。由此可见,CIN 级别越高,发展为浸润癌的概率就越高。因此,明确 CIN 的级别在临床处理治疗中具有非常重要的意义。有研究指出,p16 蛋白、Ki67 抗原表达情况在明确宫颈 CIN 分级中具有一定价值^[5]。本研究旨在分析 p16 蛋白、Ki67 在诊断 CIN 分级中的价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 12 月至 2018 年 12 月在陕西省第四人民医院就诊的 214 例患者为研究对象,其中宫颈良性病变 62 例,平均年龄(38.7 ± 3.8)岁;CIN I 级 69 例,平均年龄(39.4 ± 4.2)岁;CIN II ~ III 级 83 例,平均年龄(40.9 ± 4.1)岁。收集患者的宫颈标本,由两名高资质医师经双盲法筛查后检查确诊。3 组患者的年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。同时本研究已经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 所选组织标本都由 4% 甲醛、磷酸盐缓冲液固定,石蜡包埋,作 4 μm 厚度切片。采用 SP 法进行免疫组织化学染色,二氨基联苯胺法(DAB)显色,以阳性组织切片作阳性对照,以磷酸盐缓冲溶液作阴性对照。所用 p16 单克隆抗体、Ki67 多克隆抗体、DAB 显色剂与 SP 试剂盒由上海格敏生物科技有限公司生产,具体操作严格按照 SP 试剂盒说明书进行。

1.3 结果判定标准 p16 阳性表达为细胞质及细胞核出现棕黄色颗粒。统计宫颈鳞状上皮内的阳性细胞数量,由基层至表层对细胞进行观察,>50% 为强阳性,<30% 为阳性,30% ~ 50% 为弱阳性。Ki67 阳性表达为细胞核出现棕黄色颗粒。由基层至表层对细胞进行观察,阳性细胞处于上皮基层,为阴性;阳性细胞占上皮的 1/3 为弱阳性;阳性细胞占上皮的 1/2 为阳性;阳性细胞占上皮的 2/3 为强阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 p16 蛋白的表达 CIN I 级 p16 蛋白表达总阳性率为 75.4%,主要是点灶状表达;CIN II ~ III 级

蛋白表达总阳性率为 100.0%,且大多数是带状表达。宫颈良性病变患者 p16 蛋白表达均为阴性,各组间 p16 蛋白表达总阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 p16 蛋白的表达情况[n(%)]

项目	n	p16 蛋白的表达情况			
		阴性	阳性	弱阳性	强阳性
CIN I 级	69	17(24.6)	34(49.3)	16(23.2)	2(2.9)
CIN II ~ III 级	83	0(0.0)	5(6.0)	16(19.3)	62(74.7)
宫颈良性病变	62	62(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

2.2 Ki67 抗原的表达 CIN I 级 Ki67 抗原表达总阳性率为 69.6%,主要分布在细胞核,位于上皮 1/3 内;CIN II ~ III 级 Ki67 抗原表达总阳性率为 100.0%,主要位于上皮 2/3 至全层;宫颈良性病变 Ki67 抗原表达总阳性率为 1.6%,主要在基底层。各组间 Ki67 抗原表达总阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 Ki67 抗原的表达情况[n(%)]

项目	n	Ki67 蛋白的表达情况			
		阴性	阳性	弱阳性	强阳性
CIN I 级	69	21(30.4)	33(47.8)	13(18.8)	2(2.9)
CIN II ~ III 级	83	0(0.0)	7(8.4)	19(22.9)	57(68.7)
宫颈良性病变	62	61(98.4)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)

3 讨论

目前,宫颈癌是唯一具有明确病因的女性恶性肿瘤,与高危型人乳头瘤病毒持续感染存在关联,筛查及预测癌前病变对早期发现、诊断及治疗宫颈癌具有重要意义^[6]。CIN 是宫颈癌癌前病变的统称,也是早期诊断宫颈癌的重要依据^[7]。CIN 和早期浸润癌通常无典型临床症状,大部分患者在筛查中发现,年轻女性中普遍存在高危型人乳头瘤病毒感染,但并非所有 CIN 女性及高危型人乳头瘤病毒感染阳性者都将发展成浸润癌,且由高危型人乳头瘤病毒感染导致的异型性增生及 CIN 发展为早期浸润癌及宫颈癌前病变通常需要 11 ~ 19 年的时间^[8]。因此,对女性开展相关免疫学、组织病理学检查,明确 CIN 分级,可避免临床不必要的过度治疗,为诊断提供可靠的依据,同时可以减少患者痛苦,减轻身心负担。

p16 作为一种抑制基因,属于细胞周期内的基本基因,能够负反馈调节细胞分裂和增殖以及细胞周期。在大部分人类原发恶性肿瘤中,p16 基因缺失的出现频率很高。但在 CIN 中,p16 属于细胞生长周期敏感且失控的特异性指标,以细胞学筛查为基础,加染 p16 能有效解决诸多细胞学检查问题。在组织学中,p16 对 CIN 的诊断具有较高特异性;在液基细胞

学涂片中无特异性,但当液基细胞标本做成石蜡切片后,特异性又恢复到组织学检查水平。若能够在液基细胞涂片中恢复特异性,则能明显降低误诊漏诊的概率、减少医师工作量,同时也能完全实现标准化及自动化操作,减少筛查成本。文献[9]指出,在多种肿瘤的发生及发展过程中都有 p16 的异常甲基化出现。相关研究表明,p16 可作为 CIN 诊断的标记物,用于临床病理诊断,一方面有利于医师准确判断 CIN 分级,另一方面有利于医师全面认识宫颈癌的特点及癌前病变程度,帮助患者选取最为合理的治疗方式,降低宫颈癌的发病率^[10]。本研究显示,在 CIN II~III 级患者标本中,p16 蛋白表达的总阳性率为 100.0%。有学者指出,p16 蛋白的表达随 CIN 级别升高而增加,出现这种情况的原因是高危型人乳头瘤病毒感染导致宫颈上皮细胞内 p16 抑制基因表达的负反馈调节出现失控,最终导致细胞周期严重紊乱,增加了癌前病变的概率。

Ki67 的基因表达多出现在增殖细胞内,在静止细胞中不表达。Ki67 是与细胞增殖有关的核抗原,与有丝分裂关系密切,在细胞增殖中不可或缺,显示阳性则代表细胞增殖活跃。有研究指出,宫颈浸润癌、原位癌宫颈上皮内的 Ki67 表达水平增加。细胞增殖是基本的生物过程,受协调机制控制。若调控机制出现异常,机体则会呈现紊乱的状态。Ki67 抗原水平变化能代表肿瘤分化的程度,增高说明患者病情较严重,生存时长较短。有研究显示,宫颈癌癌前病变和 Ki67 抗原表达密切相关,Ki67 表达升高意味着出现组织恶变、癌前病变的概率升高^[12]。本研究显示,CIN I 级患者 Ki67 抗原表达总阳性率为 69.6%,CIN II~III 级患者 Ki67 抗原表达总阳性率为 100.0%,显著高于 CIN I 级患者,提示 Ki67 可为宫颈癌 CIN 分级诊断提供一定的依据。

目前临床对 CIN I 级、CIN II~III 级和宫颈良性病变的处理方式明显不同,但如何准确判定 CIN 和宫颈良性病变、确定 CIN 分级的难度较大。本研究显示,CIN I 级 p16 蛋白表达总阳性率为 75.4%,主要为点灶状表达,CIN II~III 级 p16 蛋白表达总阳性率为 100.0%,且大多数呈带状表达,宫颈良性病变 p16 蛋白表达均为阴性。CIN I 级 Ki67 抗原表达总阳性率为 69.6%,主要表达于上皮 1/3 内,CIN II~III 级 Ki67 抗原表达总阳性率为 100.0%,表达于上皮 2/3 到全层,宫颈良性病变 Ki67 抗原表达较少,主要在基底层。可以看出 CIN I 级、CIN II~III 级 p16 蛋白、Ki67 抗原表达总阳性率逐渐升高,p16 蛋白的表达方式也从弱阳性点灶状逐渐变成强阳性带状表达,Ki67 抗原的表达方式从基底层阳性细胞逐渐变成全层强

阳性表达。由此可见,p16 蛋白、Ki67 抗原能客观且准确地对 CIN 进行分级,临床价值较高。

综上所述,检测 p16 蛋白及 Ki 抗原的表达对 CIN 的分级诊断具有较高的价值,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 李文元. TCT 抹片异常患者阴道镜下宫颈活检联合四蛋白检测在宫颈疾病诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2018,33(6):1418-1420.
- [2] 王娜,徐小艳,张思森,等. NEDD9、Ki67、P53 联合检测对胃癌的早期诊断和恶性程度评估的价值[J]. 实用医学杂志,2017,33(12):1961-1965.
- [3] 周焕娣,黄小军,夏燕卿,等. 探讨 P16/Ki67 蛋白检测在宫颈上皮内瘤变诊断中的应用[J]. 中国实用医药,2018,79(12):16-17.
- [4] 黄影蓓,张燕菲,陈鹏. HPV、P16 和 Ki67 检测对早期宫颈上皮内瘤变和宫颈癌辅助诊断价值的分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(13):1852-1854.
- [5] 王晓平,马德云,张朝栋,等. P16、Ki67 蛋白表达及 HPV 检测在宫颈低级别上皮内瘤变转归中的价值研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2017,38(12):88-90.
- [6] 张晴,李丹,岳欣,等. P16、Stathmin-1 及 Ki67 在宫颈上皮内瘤变中的表达与意义[J]. 中国社区医师,2017,33(34):129-130.
- [7] 王桂菊. 宫颈上皮内瘤变 p16、Ki67、ProExC 免疫组化表现与术后病理结果对照分析[J]. 临床医学,2017,37(11):10-12.
- [8] 裴梦然,郑寰宇,赵秀兰. P16、Ki67、CK14 细胞学检测与 HPV 感染在宫颈上皮内瘤变诊断中的意义[J/CD]. 实用妇科内分泌杂志(电子版),2017,4(32):104-105.
- [9] 王琳,许发美,周自强,等. P16^{INK4a} 和 Ki67 在宫颈上皮内瘤变中的表达及病理诊断意义[J]. 潍坊医学院学报,2017,39(2):126-128.
- [10] IZUKA T, WAKAE K, NAKAMURA M, et al. APO-BEC3G is increasingly expressed on the human uterine cervical intraepithelial neoplasia along with disease progression[J]. Am J Reprod Immunol, 2017, 78(4): e12703.
- [11] 姜歆,邓玮. HPV-L1 壳蛋白、Ki67 联合检测在预测宫颈上皮内瘤变进展中的价值[J]. 新疆医科大学学报,2018,75(1):42-46.
- [12] MILONAS D, AUSKALNIS S, SKULCIUS G, et al. Dutasteride for the prevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a phase III randomized open-label 3-year trial[J]. World J Urol, 2017, 35(5):1-8.