

VEGF 与其侵袭性密切相关,两者之间具有协同作用,可以作为临床评估垂体腺瘤侵袭性的良好指标,也为临床上从分子生物学的角度上微创治疗侵袭性垂体腺瘤提供有效的靶基因位点参考。

参 考 文 献

[1] Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery: The Herbert Oliverona lecture [J]. J Neurosurg, 1984, 61 (5): 814 - 833.

[2] Knosp E, Steiner E, Kitz K, et al. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings [J]. Neurosurgery, 1993, 33 (4): 610 - 617; discussion 617. 618.

[3] 王忠诚. 王忠诚神经外科学 [M]. 武汉: 湖北科技出版社, 1998 (4): 341 - 342.

[4] Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor

transforming gene (PTTG) [J]. Mol Endocrinol, 1997, 11 (4): 433 - 441.

[5] Yu R, Melmed S. Oncogene activation in pituitary tumors [J]. Brain Pathol, 2001, 11 (3): 328 - 340.

[6] McCabe CJ, Boelaert K, Tannabill LA, et al. Vascular endothelial growth factor, its receptor KDR/Flk-1, and pituitary tumor transforming gene in pituitary tumors [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87 (9): 4238 - 4244.

[7] Zhang X, Horwitz GA, Prezant TR, et al. Structure, expression, and function of human pituitary tumor-transforming gene (PTTG) [J]. Mol Endocrinol, 1999, 13 (1): 156 - 166.

[8] 王永胜, 孙灵梅, 夏家林, 等. PTTG 和 VEGF 在垂体腺瘤中的表达及其与微血管形成的关系 [J]. 中华临床神经外科杂志, 2008, 5 (13): 279 - 281.

(收稿日期: 2011-01-20 修回日期: 2011-03-20)

表皮生长因子受体在垂体腺瘤中的表达和临床意义

王志峰¹ 秦坤明² 莫 凯³ 符丹慧³

(广西医科大学第一附属医院神经外科, 南宁市 530021)

【摘要】 目的 在垂体腺瘤组织中检测表皮生长因子受体 (EGFR) 的表达水平并分析其与临床病理类型、肿瘤增殖情况、侵袭性等的关系, 为垂体瘤诊断和治疗提供理论依据和临床指导。方法 选取 65 例垂体腺瘤患者术前血清、15 例正常志愿者血清, 采用酶联免疫分析技术对其 EGFR 水平进行检测。结果 ①EGFR 水平在侵袭性组为 (11.58 ± 0.72) ng/mL、非侵袭性组为 (11.44 ± 0.68) ng/mL, 与对照组 (11.26 ± 0.87) ng/mL 相比有明显差异 ($P < 0.05$), 且侵袭性组明显高于非侵袭性组 ($P < 0.05$)。②EGFR 水平在垂体微腺瘤组、垂体大腺瘤组、垂体巨大腺瘤组中分别为 (11.36 ± 0.17) ng/mL、(11.45 ± 0.69) ng/mL、(11.67 ± 0.62) ng/mL, 与对照组 (11.26 ± 0.87) ng/mL 相比有明显差异 ($P < 0.05$); EGFR 在垂体腺瘤各组间存在明显差异 ($P < 0.001$), 且与垂体腺瘤大小呈正相关。③EGFR 水平在功能性垂体腺瘤组为 (11.52 ± 0.52) ng/mL, 与非功能性垂体腺瘤组 (11.48 ± 0.71) ng/mL 比较无明显差异 ($P > 0.05$), 且功能性垂体腺瘤各组中无明显差异。结论 术前 EGFR 的检测可以在一定程度上反映垂体腺瘤的增殖情况, 术前 EGFR 的检测有可能成为诊断垂体腺瘤侵袭性和评估预后的好生物学指标。

【关键词】 垂体腺瘤; 表皮生长因子受体; 酶联免疫吸附技术

【中图分类号】 R 736.4 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-6575(2011)02-0096-04

The expression and its clinical significance of epidermal growth factor receptor in pituitary adenoma

WANG Zhi-feng, QIN Kun-ming, MO Kai, FU Dan-hui

(Neurosurgery Department, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, P. R. China)

【Abstract】 Objective To detect the expression level of epidermal growth factor receptor (EGFR) in the pituitary adenoma, and explore its relationship with clinical pathology, proliferation and invasiveness to provide theoretical basis and clinical guideline for the diagnosis and treatment of pituitary adenoma.

Methods ELISA was used to determine the levels of EGFR in preoperative serum from 65 patients with

作者简介: 王志峰 (1985 ~), 男, 硕士, 住院医师, 研究方向: 神经外科。

pituitary adenomas, and 15 healthy blood donors were used as control. **Results** 1 The level of serum EGFR in pituitary adenomas was significantly higher than that in healthy control group (11.26 ± 0.87) ng/ml, $P < 0.05$. The level of serum EGFR was significantly higher in invasive pituitary adenomas (11.58 ± 0.72) ng/ml than that in non-invasive ones (11.44 ± 0.68) ng/ml, $P < 0.05$. 2. The level of serum EGFR was (11.36 ± 0.17) ng/ml in patients with pituitary microadenoma, (11.45 ± 0.69) ng/ml in patients with pituitary macroadenoma, and (11.67 ± 0.62) ng/ml in patients with pituitary giant adenoma. The levels of serum EGFR in patients with different kinds of pituitary adenoma were significantly higher than the level in healthy control group (11.26 ± 0.87) ng/ml, $P < 0.05$. Furthermore, significant difference in the level of serum EGFR was observed among patients with different kinds of pituitary adenoma ($P < 0.05$), and the serum level of EGFR was positively correlated to the size of pituitary adenoma. 3. The levels of serum EGFR in patients with function and non-function adenoma were (11.52 ± 0.52) ng/ml and (11.48 ± 0.71) ng/mL, respectively, but no significant difference in the level of serum EGFR was observed between them. **Conclusions** EGFR level in preoperative serum of patient with pituitary adenoma reflexes the proliferative status of pituitary adenoma, and the level of EGFR can be a useful marker in determining invasive behavior of pituitary adenomas.

【Key words】 Pituitary adenoma; Epidermal growth factor receptor (EGFR); enzyme-linked immunosorbent assay

垂体腺瘤是一种鞍区常见的良性肿瘤,约占颅内肿瘤的10%,好发于青壮年,可引起代谢紊乱和脏器损害,和(或)压迫蝶鞍区结构导致相应的症状。目前对于垂体腺瘤的治疗越来越倾向于微创治疗,进而把对患者的损伤降低到最低。同样对于垂体腺瘤的研究,也越来越多的聚焦于分子水平及蛋白质水平,从而更加客观真实地反映垂体腺瘤的发生机制。我们应用酶联免疫吸附技术检测垂体疾病患者血清中表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)的表达水平,以明确其血清EGFR的表达水平与垂体腺瘤形态大小、侵袭性及功能的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2009年4月至2010年12月在广西医科大学一附院神经外科住院的65例垂体腺瘤患者的术前血清。患者年龄4~67岁,平均(40 ± 1.2)岁。垂体腺瘤大小以MRI测量为准,其分组如下:微腺瘤组(直径 < 1.0 cm)5例,大腺瘤组(直径1~3 cm)41例,巨大腺瘤组(直径 > 3.0 cm)19例。侵袭性垂体腺瘤的判断标准:①按Wilson改良的Hardy分类方法,将Ⅲ~Ⅳ级或C、D、E期的肿瘤作为侵袭性垂体腺瘤;②按Knosp分级标准,将2、3、4级确定为侵袭性垂体腺瘤;③术中见鞍底骨质或硬脑膜被侵袭破坏,肿瘤突入蝶窦腔或侵入海绵窦及鞍周结构^[1]。符合以上标准之一者,即归为侵袭组,否则归于非侵袭组。按此标准分为侵袭性垂体腺瘤组27例,非侵袭性垂体腺瘤组38例。功能垂体腺瘤组多有相应临床表现,包括泌乳素(PRL)、生长激素(GH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促卵泡生成素(FSH);非功能垂体腺瘤组则包括不表现出高分泌状态的肿瘤。按此标准,功能组37例,非功能组17例。含多种激素的垂体腺瘤不包括在功能性与非功能性垂体腺瘤组中。以15例正常献血志愿者作为对照组,年龄27~52岁,平均(35 ± 0.6)岁。

1.2 检测方法 受检患者和对照组均于手术前接受采静脉血,约3~4 mL。以1 000 r/min分离血清,离心20 min后,于 -70°C 保存待测。采用美国RD Biosciences公司的固相夹心酶联免疫吸附可溶性表皮生长因子受体检测试剂盒,严格按照说明书进行操作检测。

1.3 统计学处理 采用SPSS 18.0统计软件,计量资料的数值以均值 \pm 标准差表示;各组间血清表皮生长因子受体含量的比较均采用单因素方差分析。垂体腺瘤患者血清EGFR以对照组为阳性参考域值;血清EGFR水平与肿瘤大小进行相关性检验。以上统计处理均在95%可信区间,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清EGFR水平与肿瘤大小的关系 垂体微腺瘤组、垂体大腺瘤组、垂体巨大腺瘤组的血清EGFR水平分别为(11.36 ± 0.17) ng/mL、(11.45 ± 0.69) ng/mL、(11.67 ± 0.62) ng/mL,与对照组(11.26 ± 0.87) ng/mL相比有明显差异($P^{\text{微-对}} = 0.016$, $P^{\text{大-对}} < 0.01$, $P^{\text{巨-对}} < 0.01$, $P^{\text{微-大}} = 0.01$, $P^{\text{微-巨}} < 0.01$, $P^{\text{巨-大}} < 0.01$),见表1。血清EGFR与垂体腺瘤大小成正相关($P < 0.01$, $r = 0.713$),详见图1。

2.2 血清EGFR水平与肿瘤侵袭性的关系 侵袭组的血清EGFR水平为(11.58 ± 0.72) ng/mL、非侵袭组为(11.44 ± 0.68) ng/mL,与对照组(11.26 ± 0.87) ng/mL相比有明显差异($P < 0.01$),且侵袭组明显高于非侵袭组($P < 0.01$)。见表2。

2.3 血清EGFR水平与肿瘤功能性的关系 功能性垂体腺瘤组的血清EGFR水平为(11.52 ± 0.52) ng/mL,非功能性垂体腺瘤组为(11.48 ± 0.71) ng/mL。功能组和非功能组的EGFR水平分别与对照组比较有明显差异($P^{\text{功-对}} < 0.01$; $P^{\text{非-对}} < 0.01$),功能组与非功能组比较无明显差异

($P^{功-非} = 0.053, P^{功-非} > 0.05$), 详见表 3。

表 1 垂体腺瘤患者血清 EGFR 水平和肿瘤大小的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肿瘤直径 (cm)	EGFR (ng/mL)
对照组	15	-	11.26 ± 0.87
垂体微腺瘤组	5	0.67 ± 0.23	11.36 ± 0.17
垂体大腺瘤组	41	2.13 ± 0.53	11.45 ± 0.69
垂体巨大腺瘤组	19	3.89 ± 0.47	11.67 ± 0.62

四者之间每两两比较, P 值均 < 0.01。

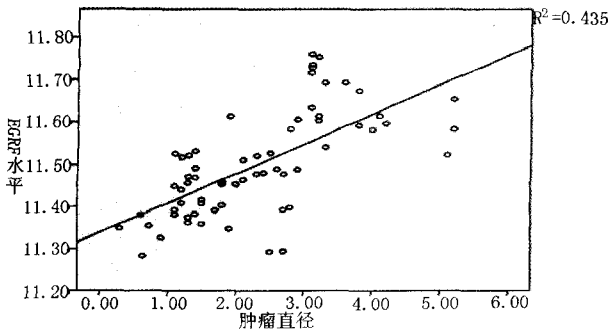


图 1 血清 EGFR 与肿瘤直径的相关性

表 2 垂体腺瘤患者血清 EGFR 水平和肿瘤侵袭性的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	EGFR (ng/mL)
对照组	15	11.26 ± 0.87
非侵袭组	38	11.44 ± 0.68
侵袭组	27	11.58 ± 0.72

$P^{功-侵} < 0.01; P^{功-非} < 0.01; P^{侵-非} < 0.01$ 。

表 3 功能性与非功能性垂体腺瘤患者血清中 EGFR 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	EGFR (ng/mL)
对照组	15	11.26 ± 0.87
功能组	37	11.52 ± 0.52
非功能组	17	11.46 ± 0.71

$P^{功-功} < 0.01; P^{功-非} < 0.01; P^{功-非} > 0.05$ 。

3 讨论

本研究表明,不管是垂体腺瘤组还是对照组,血清中都有 EGFR 的表达,且垂体腺瘤组中的水平明显高于对照组。但在垂体腺瘤组的每个类型组别中,EGFR 的水平又

不尽相同。我们的研究结果与 Shimon^[3] 的实验推断类似。
3.1 EGFR 与垂体腺瘤增殖性的关系 本研究检测了垂体腺瘤中 EGFR 的表达水平,发现其随着肿瘤的增大,浓度也随之上升。血清中 EGFR 与肿瘤直径成正相关 ($r = 0.713$),进而推测 EGFR 的表达水平与垂体腺瘤的增殖性有关。McKenzie^[4] 的研究发现,在 EGF 的协同作用下,EGFR 的表达增加可直接使体外非肿瘤细胞发生转化,EGFR 浓度与肿瘤的生长呈正相关。Gurlek 等^[5] 研究表明 EGF、EGFR 可通过自分泌途径促进细胞有丝分裂和癌细胞的增殖。这种自分泌生长因子受体的生长调节系统可能是癌细胞无休止生长的原因。

从本组表 1 可见,垂体腺瘤组患者血清中 EGFR 水平

明显高于对照组,有显著差异 ($P < 0.05$)。其过程可能为 EGF、TGF- α 等配体通过 EGFR 介导的自(旁)分泌生长刺激了垂体腺瘤的增生发展。张龙^[6] 亦通过检测酪氨酸激酶抑制剂对体外培养中垂体瘤细胞增殖及激素分泌的调节作用,从反面也证明了此机制的存在。

3.2 EGFR 与垂体腺瘤侵袭性的关系 一方面我们知道有丝分裂程度与侵犯行为(侵袭或转移)有关,另一方面增殖标志物的表达也与侵犯性生长有关^[7]。从本组表 2 可见,侵袭性垂体腺瘤组患者血清中 EGFR 水平明显高于非侵袭性组,有显著差异 ($P < 0.05$)。考虑为侵袭性垂体腺瘤中 EGFR 水平增高,进而与 EGF、转化生长因子- α (TGF- α) 等配体结合增多,引起酪氨酸激酶活性的增高所导致。北京协和医院神经外科实验室^[8] 还通过检测具有侵袭性垂体腺瘤参考标志的血清 CD44V6,验证了肿瘤体积的增大是肿瘤侵袭周围组织的必要条件。在此基础上我们可以推断垂体腺瘤患者血清中的 EGFR 表达水平越高,其垂体腺瘤体积越大,进而更有可能具有侵袭性的改变。本实验研究显示,侵袭组血清 EGFR 均有过度表达,且侵袭性垂体瘤中 EGFR 的表达明显高于非侵袭性垂体瘤,证实 EGFR 是诱发垂体腺瘤侵袭性的重要因素。同时,由于 EGFR 在肿瘤组织中表达的不均衡,也说明肿瘤细胞本身可能存在 EGFR 的自分泌或旁分泌作用机制。

3.3 EGFR 与功能性垂体腺瘤的关系 我们应用 ELISA 检测 EGFR,发现其在功能性腺瘤中与非功能性腺瘤(表 3),无明显差异 ($P > 0.05$),与 Jaffrain-Rea 等^[9] 研究结果不同,考虑为非功能性垂体腺瘤患者较少,不具统计学意义。国内患者发现症状较晚所致。Onguru 等^[10] 应用 PCR 及免疫组化研究后同样发现在功能垂体腺瘤组中具体到每一具体类型的分泌性腺瘤,但无明显的统计学意义。

总的来说,EGFR 在垂体腺瘤中的过度表达,提示肿瘤通过自分泌或旁分泌机制,刺激自身细胞的恶性增殖。我们通过检测垂体腺瘤血清中 EGFR 的浓度水平,对肿瘤的增殖、侵袭性作出预测,从而为垂体腺瘤的诊断和治疗提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Delgrange E, Duprez T, Maiter D. Influence of parasellar extension of macroprolactinomas defined by magnetic resonance imaging on their responsiveness to dopaamine agonist therapy [J]. Clin Endocrinology, 2006, 64(4): 456 - 462.
- [2] Carpenter C, Coben S. Epidermal growth factor [J]. Biol Chem, 1990, 265(14): 7709 - 7712.
- [3] Shimon I, Melned S. Genetic basis of endocrine disease pituitary tumor pathogenesis [J]. Clin Endocrinology Metab, 1997, 82(6): 1675 - 1681.
- [4] McKenzie SJ. Diagnostic utility of oncogenes and their products in human cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 1991, 1072(2 - 3): 193 - 214.
- [5] Gurlek A, Karavitaki N, Ansgorge O, et al. What are the markers of ag-

- gressiveness in prolactionmas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics[J]. *Eur J Endocrinology*, 2007, 156(2): 143-153.
- [6] 张龙. 表皮生长因子及酪氨酸激酶在垂体瘤增生中的作用[D]. 同济医科大学华中科技大学, 2000.
- [7] 姜琨, 童坦君. crbB-2 表达抑制与表皮生长因子刺激对信号转导与转录激活分子及细胞周期蛋白 D1 的影响[J]. *北京医科大学学报*, 1998, 30(3): 205-208.
- [8] 孔燕围, 任祖渊, 苏长保, 等. 血清表皮生长因子受体水平在垂体腺瘤增殖诊断中的作用[J]. *中华医学杂志*, 2002, 82(8): 527-529.
- [9] Jaffrain-Rea ML, Petrangeli E, Lubrano C, et al. Epidermal growth factor binding sites in human pituitary macroadenomas[J]. *Endocrinol*, 1998, 158(3): 425-433.
- [10] Onguru O, Scheithauer BW, Kovacs K. Analysis of epidermal growth factor receptor and activated epidermal growth factor receptor expression in pituitary adenomas and carcinomas[J]. *Modern Pathology*, 2004, 17(7): 772-780.
- [11] Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm[J]. *Adv Neurol*, 1976, 15: 261-273.

(收稿日期: 2010-12-20 修回日期: 2010-02-11)

腹腔镜联合胆道镜治疗胆总管结石合并胆囊结合的前瞻性临床研究

萧金丰¹ 贺轲² 向国安^{1*} 王汉宁¹ 陈开运¹

(1 广东省第二人民医院普通外科, 广州市 510317;

2 南方医科大学附属南粤医院, 广州市 510317)

【摘要】 目的 采用前瞻性研究分析应用腹腔镜联合胆道镜治疗胆总管结石合并胆囊结石的可行性。方法 随机、单盲将 103 例胆总管结石合并胆囊结石患者分为研究组 53 例(A 组)行腹腔镜联合胆道镜探查取石术, 对照组 50 例(B 组)行常规开腹术, 对比两组病人术中、术后各项临床指标。结果 A 组与 B 组相比, 术后无严重并发症发生, 术后肠功能恢复快, 疼痛轻, 住院时间明显缩短。结论 腹腔镜下联合胆道镜探查取石术治疗胆总管结石具有安全、微创、有效的特点。

【关键词】 腹腔镜; 胆道镜; 胆总管结石; 胆囊结石

【中图分类号】 R 575.623 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-6575(2011)02-0099-03

A clinical prospective study of laparoscope combined with choledochoscope in the treatment of common bile duct stones complicated with gallbladder stones

XIAO Jin-feng¹, HE Ke², XIANG Guo-an¹, WANG Han-ning¹, CHEN Kai-yun¹

(1 Department of General Surgery, The Second People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510317, China; 2 The Affiliated Nanyue Hospital of South Medical University, Guangzhou 510317, China)

【Abstract】 Objective To prospectively analyze the feasibility of the treatment of common bile duct stones with gallbladder stones by laparoscope with choledochoscope. **Methods** A randomized, single-blind, and controlled design was adopted. 103 cases who had been diagnosed with common bile duct stones and gallbladder stones were randomly divided into Group A, which were treated with laparoscope and choledochoscope ($n=53$ cases), and Group B, which were treated with conventional open surgery ($n=50$ cases). The intraoperative and postoperative clinical parameters of two groups were compared. **Results** Compared to Group B, Group A featured no serious complication, quick recovery of bowel function after operation, light pain, and less hospital stay. **Conclusion** Laparoscope combined with choledochoscope has the characteristics of security, minimal invasion and effectiveness.

【Key words】 Laparoscope; Choledochoscope; Common bile duct stones; Gallbladder stones

作者简介: 萧金丰(1976~), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 腹腔镜外科研究。

* 通讯作者