

腔再扩张,以能够探查瘤腔壁的褶皱。以往因瘤腔壁渗血等原因,内镜下难以探查到细小的残留,鞍膈及蛛网膜褶皱中的残留更是难以内镜下探查并刮除。潜水技术利用持续流动的水流很好地解决了瘤腔内渗血对内镜下视线的影响,熟练的应用潜水技术不仅可以探查肿瘤的细小残留而且可以在潜水技术下刮除或取除这些残留。潜水技术的优点:(1)利用水流的压力分离解剖结构及细小的肿瘤残余,甚至可以将细小的肿瘤残留冲洗出瘤腔。(2)可以近距离清晰观察海绵窦壁、海绵间窦壁、正常垂体、瘤腔壁以及脑脊液漏口等。(3)通过水流的扩张,可以将瘤腔内的褶皱水分离打开后内镜下探查有无肿瘤残留,甚至在潜水下将褶皱内肿瘤刮除或取除。(4)通过水流对镜头的冲洗可以清除瘤腔内残余的血迹或细小的渗血,保持内镜下视野的清晰。(5)潜水状态下将内镜调节为“近视”状态,可以获得更加放大的图像、更清晰细致的视觉效果。当然,潜水技术也有其一定的局限性:(1)“近视”状态下内镜的焦距更短,内镜下的放大倍数更大,因此要求操作者的手更加稳定。(2)在获得更加放大图像的同时使得内镜下观察的视野范围更小,难以观察到瘤腔的全部,甚至可以导致操作者在瘤腔内迷路而造成探查的遗漏。(3)在狭小的视野内,2D的内镜图像更

加缺少立体感。

总之,潜水技术是一项安全有效的内镜技术,可以避免瘤腔渗血对视线的影响、减少肿瘤的残留概率<sup>[3]</sup>,尤其是细小的残留,而且在老年患者中可清晰直视颈内动脉、海绵窦等重要结构,从而避免损伤上述结构造成的并发症及颈内动脉斑块脱落的潜在风险。随着内镜技术的成熟,潜水技术不仅仅可以用于垂体腺瘤、鞍结节脑膜瘤、Rathke 囊肿、脊索瘤、颅咽管瘤等同样可以利用潜水技术探查瘤腔。

### 3 参考文献

- 1 De Divitiis E. Endoscopic transsphenoidal surgery: stone-in-the-pond effect (J). *Neurosurgery* 2006; 59(3): 512-20.
- 2 刘建宇,张丽君. 老年垂体腺瘤的治疗 (J). *中国微侵袭神经外科杂志* 2009; 14(8): 378-80.
- 3 Locatelli D, Canavari FR, Acchiardi I *et al.* The endoscopic diving technique in pituitary and cranial base surgery: technical note (J). *Neurosurgery* 2010; 66(2): E400-1.

(2012-03-15 收稿 2012-07-10 修回)

(编辑 曲莉)

## 弥漫性浸润型星形细胞瘤中单丝氨酸蛋白激酶 1、基质金属蛋白酶-14 和血管内皮生长因子的表达及意义

宋军 王颖翠 谢宗凯 (即墨市人民医院神经内二科,山东 即墨 266200)

[关键词] 弥漫性浸润型星形细胞瘤; LIMK1、基质金属蛋白酶(MMP)-14; 血管内皮生长因子(VEGF)

[中图分类号] R739.4 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9202(2013)23-6004-02; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.23.109

弥漫性浸润型星形细胞瘤病变进展中常出现蛋白的表达异常,对促进病变有重要价值。单丝氨酸蛋白激酶(LIMK)1、基质金属蛋白酶(MMP)-14在肿瘤中高表达参与肿瘤的进展<sup>[1-3]</sup>,而血管内皮生长因子(VEGF)通过促进肿瘤血管的新生进而促进肿瘤的发展<sup>[4]</sup>。本实验分析弥漫性浸润型星形细胞瘤术后组织中LIMK1、MMP-14和VEGF蛋白的表达及意义。

### 1 材料与方法

**1.1 一般资料** 2009年1月至2012年12月我院确诊为弥漫性浸润型星形细胞瘤的患者95例作为观察组,术后立即取材,并置于中性甲醛溶液中固定。切片均由病理医师阅片,分型及分级均符合WHO中的诊断标准。男50例,女45例,年龄57~79(平均67.2)岁。分级:I级22例,II级26例,III级28例,IV级19例。收集非肿瘤病变切除的正常的脑组织60例作为对照组,取材和固定方法同上,其中男30例,女30例,年龄56~78(平均67.9)岁。

**1.2 LIMK1、MMP-14和VEGF的检测** 应用免疫组化SP法检测,应用DAB染色,按试剂说明进行操作,严格质量控制。

**1.3 结果评价** LIMK1阳性部位为细胞质和(或)细胞膜,MMP-14和VEGF阳性部位为细胞质。计数5个阳性细胞集中的区域,取平均值。以阳性细胞≥25%为阳性,以阳性细胞<10%为阴性,计算阳性率。

**1.4 统计学方法** 应用SAS6.12软件进行 $\chi^2$ 检验、线性相关性分析。

### 2 结果

**2.1 两组中LIMK1、MMP-14和VEGF蛋白表达的比较** 观察组中LIMK1、MMP-14和VEGF表达的阳性率明显高于对照组( $P < 0.0001$ ),见表1。

表1 两组LIMK1、MMP-14和VEGF蛋白阳性表达的比较(n(%))

组别	n	LIMK1	MMP-14	VEGF
观察组	95	50(78.13)	67(63.81)	70(66.67)
对照组	60	12(20.00)	14(23.33)	20(33.33)
$\chi^2/P$ 值		41.850/ <0.0001	25.029/ <0.0001	17.111/ <0.0001

第一作者:宋军(1973-),男,副主任医师,主要从事临床神经内科疾病研究。

2.2 观察组中 LIMK1、MMP-14 和 VEGF 在不同临床病理特征中的表达 观察组中 LIMK1、MMP-14 和 VEGF 的表达与肿瘤最大直径、分级、有无坏死及 Ki67 的表达密切相关( $P < 0.05$ ) 见表 2。

2.3 观察组中 LIMK1、MMP-14 和 VEGF 表达阳性率的相关性 观察组中 LIMK1 和 VEGF( $r = 0.46, P = 0.0291$ )、MMP-14 和 VEGF( $r = 0.43, P = 0.0217$ ) 的表达均具有正相关性。

表 2 观察组中 LIMK1、MMP-14 和 VEGF 表达的阳性率与临床病理特征的关系 ( $n(\%)$ )

分组	<i>n</i>	LIMK1	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	MMP-14	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	VEGF	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
肿瘤最大径(cm)	<4	20(39.22)	7.9496	0.0048	29(56.86)	9.8897	0.0017	31(60.78)	9.4498	0.0021
	≥4	30(68.18)			38(86.36)			39(88.64)		
分级	I + II	20(37.74)	10.6694	0.0011	32(60.38)	5.9403	0.0148	34(64.15)	5.6188	0.0178
	III + IV	30(71.43)			35(83.33)			36(85.71)		
坏死	无	20(36.36)	13.8662	0.0002	34(61.82)	4.7653	0.0290	35(63.64)	6.8011	0.0091
	有	30(75.00)			33(82.50)			35(87.50)		
Ki67	<25%	14(34.15)	9.8862	0.0017	21(51.22)	12.9345	0.0003	24(58.54)	8.5352	0.0035
	≥25%	36(66.67)			46(85.19)			46(85.19)		

### 3 讨论

VEGF 在肿瘤形成过程中对基质血管的生成作用强,在 VEGF 高表达和分泌的情况下,一是通过肿瘤周围正常的脑组织中的毛细血管出芽形成,另一种是通过平滑肌细胞/血管周细胞增生和聚集进行血管重塑<sup>(5)</sup>。MMP-14 是 MMPs 中的经典成员,降解细胞外基质是其主要作用,但是近年来学者研究发现 MMP-14 可以有效地促进血管生成,尤其是对 VEGF 介导的血管生成作用<sup>(6)</sup>。LIMK1 在发挥作用时可以产生两种信使 RNA:一种编码全长 LIMK1 蛋白、另一种因删除 61 个碱基而使编码蛋白缺乏羟基末端激酶域的蛋白,此时通过作用于 C 末端的激酶结构域而负性调节激酶活性,同时介导蛋白质的相互作用,参与决定细胞生长调节及细胞骨架的重组等<sup>(7-9)</sup>。也有学者认为当 LIMK1 活化后,抑制了纤维状肌动蛋白的聚合,使肌动蛋白的稳定性受到了影响,此时对细胞运动、分裂均有促进作用。贺晓燕等<sup>(10,11)</sup>认为 LIMK-1 的高表达与肿瘤的微血管生成相关。本实验结果提示 LIMK1、MMP-14 和 VEGF 在肿瘤发生中发挥重要促进作用。3 种蛋白参与肿瘤的生长、增殖及浸润。由于分级、坏死及增殖均是判断肿瘤生物学行为、预后及病理诊断的依据,因此 3 种蛋白的表达不仅可以判断肿瘤的生物学行为和预后,也可以为病理诊断提供客观指标。由于 Ki67 具有有效标记细胞增殖的特点,也提示 LIMK1、MMP-14 和 VEGF 对细胞增殖有重要促进作用。相关性分析显示观察组中 LIMK1 和 MMP-14 均与 VEGF 有相关性,提示 LIMK1 和 MMP-14 高表达时可以促进 VEGF 表达,也提示 LIMK1 和 MMP-14 对血管生成的作用是通过调节 VEGF 高表达实现的<sup>(12,13)</sup>。同时 LIMK1 和 MMP-14 可以促进细胞肌动蛋白丝聚合,使肿瘤细胞具有更强的周围组织浸润的能力。

### 4 参考文献

1 Nikitina EA, Medvedeva AV, Dolgaia IF, et al. Participation of GDNF, LIMK1 signal pathways and heat shock proteins in processes of Drosophila learning and memory formation (J). Zh Evol Biokhim Fiziol, 2012; 48(6): 588-96.

2 Dong Q, Ji YS, Cai C, et al. LIM kinase 1 (LIMK1) interacts with tropomyosin-related kinase B (TrkB) and mediates brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced axonal elongation (J). J Biol Chem, 2012; 287(50): 41720-31.

3 刘爱东,李青,廖瑞莉,等. MMP-14 mRNA 在胃癌中的表达及意义 (J). 重庆医学, 2012; 41(5): 439-41.

4 吴泽宇,罗中仁,万进,等. 中下段直肠癌 E-cadherin, MMP-2 和 VEGF 表达与肿瘤侵袭转移的关系 (J). 中国普通外科杂志, 2007; 16(4): 387-9.

5 涂燕君,陈军,刘昌盛,等. 侵袭性垂体腺瘤 MRI 表现与 MMP-9、MMP-14、VEGF 表达的相关性研究 (J). 武汉大学学报(医学版), 2010; 31(5): 671-5.

6 刘冬玲,李娜萍. MMP-14、VEGF、E-cadherin 与子宫颈癌生物学行为的相关性研究 (J). 华中科技大学学报(医学版), 2006; 35(6): 774-6.

7 Zhou Y, Su J, Shi L, et al. DADS downregulates the Rac1-ROCK1/PAK1-LIMK1-ADF/cofilin signaling pathway, inhibiting cell migration and invasion (J). Oncol Rep, 2013; 29(2): 605-12.

8 Jang I, Jeon BT, Jeong EA, et al. Pak1/LIMK1/Cofilin pathway contributes to tumor migration and invasion in human non-small cell lung carcinomas and cell lines (J). Korean J Physiol Pharmacol, 2012; 16(3): 159-65.

9 McConnell BV, Koto K, Gutierrez-Hartmann A. Nuclear and cytoplasmic LIMK1 enhances human breast cancer progression (J). Mol Cancer, 2011; 18(10): 75.

10 贺晓燕,于燕妮,王龙. 胃癌中 P57KIP2 和 LIMK-1 的表达及意义 (J). 临床与实验病理学杂志, 2012; 28(7): 756-8.

11 王龙,于燕妮,贺晓燕. P57KIP2、LIMK-1 在胃癌组织中的表达及与肿瘤血管和淋巴管的关系 (J). 贵阳医学院学报, 2011; 36(1): 19-21.

12 Zhang H, Wang Y, Xing F, Wang J, et al. Overexpression of LIMK1 promotes migration ability of multidrug-resistant osteosarcoma cells (J). Oncol Res, 2011; 19(10-11): 501-9.

13 Vlecken DH, Bagowski CP. LIMK1 and LIMK2 are important for metastatic behavior and tumor cell-induced angiogenesis of pancreatic cancer cells (J). Zebrafish, 2009; 6(4): 433-9.

(2012-08-11 收稿 2013-01-17 修回)

(编辑 赵慧玲)