

[文章编号] 1000-2200(2019)10-1322-04

· 临床医学 ·

子宫肌瘤病人血清 IGF- I 、IGF- II 水平及其与 Ki-67、EGFR 表达的相关性分析

于 彬

[摘要] **目的:** 研究子宫肌瘤病人血清中胰岛素生长因子(IGF)- I、IGF- II 水平与自身组织中细胞核增殖相关抗原(Ki-67)、表皮生长因子受体(EGFR)的相关性。**方法:** 选取 93 例子宫肌瘤病人为观察组,另选同期收治的子宫腺肌病 90 例作为对照组,其子宫内膜组织不受疾病的影响,检测 2 组病人外周血中 IGF- I、IGF- II 表达情况,对子宫组织中 Ki-67、EGFR 指标表达情况进行观察记录,并对 IGF- I、IGF- II 水平与 Ki-67、EGFR 指标相关性进行分析。**结果:** 观察组 IGF- I、IGF- II 水平及 Ki-67、EGFR 阳性率显著高于对照组($P < 0.01$);观察组 Ki-67 阳性、EGFR 阳性病人 IGF- I、IGF- II 水平显著高于 Ki-67 阴性、EGFR 阴性者($P < 0.01$);相关性分析显示,IGF- I、IGF- II 与 Ki-67、EGFR 呈显著正相关($P < 0.01$)。**结论:** 子宫肌瘤病人血清中 IGF- I、IGF- II 指标与自身病灶组织处 Ki-67、EGFR 指标具有显著相关关系。

[关键词] 子宫肌瘤;胰岛素生长因子;表皮生长因子受体;细胞核增殖相关抗原

[中图分类号] R 737.33 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.10.008

Correlation analysis of the serum levels of IGF- I and IGF- II with Ki-67 and EGFR expression in patients with uterine leiomyoma

YU Bin

(Department of Obstetrics and Gynecology, Zaozhuang Maternal and Child Health Hospital, Zaozhuang Shandong 277000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlations between the serum levels of insulin growth factor- I and II(IGF- I, IGF- II), and expression levels of nuclear proliferation-related antigen(Ki-67) and epidermal growth factor receptor(EGFR) in patients with uterine leiomyoma. **Methods:** Ninety-three patients with uterine leiomyoma and 90 patients with adenomyosis were divided into the observation group and control group, respectively. The serum levels of IGF- I and IGF- II, and expression levels of Ki-67 and EGFR in uterine tissue in two groups were recorded. The correlations between the serum levels of IGF- I and IGF- II, and expression levels of Ki-67 and EGFR were analyzed. **Results:** The serum levels of IGF- I and IGF- II, and positive rates of Ki-67 and EGFR in observation group were significantly higher than those in control group($P < 0.01$). In the observation group, the serum levels of IGF- I and IGF- II in patients with positive Ki-67 and EGFR expression were significantly higher than those in patients with negative Ki-67 and EGFR expression($P < 0.01$). The results of the correlation analysis showed that the serum levels of IGF- I and IGF- II were significantly positively correlated with Ki-67 and EGFR expression($P < 0.01$). **Conclusions:** There is a significant correlation between serum levels of IGF- I and IGF- II, and expression levels of Ki-67 and EGFR in cancer tissue of patients with uterine leiomyoma.

[Key words] uterine leiomyoma; insulin growth factor; epidermal growth factor receptor; nuclear proliferation-related antigen

子宫肌瘤是女性常见的子宫肿瘤疾病,主要由子宫平滑肌细胞增生而造成^[1-2]。我国育龄妇女中子宫肌瘤的发病率 < 40%,但是年龄在 40 岁以上妇女的发病率会显著提升^[3]。子宫肌瘤发病原因极为复杂,为多种因素共同作用下导致,具体的发病原因与机制尚不明确^[4-5]。胰岛素生长因子(IGFs)主要由家族中 6 种蛋白构成,具有促进人体细胞的繁殖、分化、调节人体血管形成与代谢的作用。研

究^[6]表明,IGF- I 的表达与多种肿瘤的发生、发展有极为密切的关系。细胞核增殖相关抗原(Ki-67)是人体重要的识别细胞核抗原,在细胞中具有增殖活性的作用,是细胞增殖的重要指标。表皮生长因子受体(EGFR)是细胞膜上的一种蛋白质,可以作为表皮细胞因子接收器,与人体表皮细胞生长有着非常大的关联性。而研究^[7]显示,Ki-67 与 EGFR 具有相关性。但 IGF-I、IGF-II 与 Ki-67 与 EGFR 指标的相关性临床研究报道不多。本文就 IGF-I、IGF-II 水平与 Ki-67 和 EGFR 相关性进行分析。现作报道。

[收稿日期] 2019-06-13 [修回日期] 2019-09-20

[基金项目] 山东省自然科学基金资助项目(ZR2017HL033)

[作者单位] 山东省枣庄市妇幼保健院 妇产科,277000

[作者简介] 于 彬(1981-),女,主治医师。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 9 月至 2018 年 10 月

收治的子宫肌瘤病人 93 例作为观察组,另选我院同期收治的子宫腺肌病病人 90 例为对照组,疾病对子宫内膜组织不造成影响。观察组病人年龄 38 ~ 53 岁,体质量指数(17.8 ~ 32.3) kg/m²,对照组年龄 39 ~ 55 岁,体质量指数(17.5 ~ 32.6) kg/m²。2 组病人一般资料具有可比性。本文研究获得我院伦理委员会批准。纳入标准:(1) 观察组病人经过相关检查与诊断确诊为子宫肌瘤疾病;(2) 对照组病人其子宫内膜不受其疾病影响,可作为正常子宫内膜作为参照;(3) 病人及其家属对本次研究知情,并在《知情同意书》中签字;(4) 病人月经无改变,无生育要求,未放置相关节育器。排除标准:(1) 病人 3 个月内未采用过相关药物进行治疗;(2) 合并卵巢疾病,甲状腺功能亢进或降低,患有糖尿病者;(3) 病人身体中各脏器患有严重的疾病或是功能障碍;(4) 病人存在沟通障碍,无法进行详细的沟通交流。

1.2 方法 2 组清晨空腹抽取其静脉血 5 mL,室温下静置 30 min,采用离心机 3 000 r/min 离心 10 min,获取上层血清,采用 ELISA 试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司)检测 IGF- I、IGF- II 指标水平,严格按照说明书中的要求进行操作实验。

对 2 组子宫内膜组织取样,将样本使用 10% 中性甲醛溶液固定,石蜡包埋后切片,大小为 4 μm 厚,使用二甲苯脱蜡与梯度乙醇脱水,PBS 冲洗 3 次,每次 3 min。SP 法组化,经抗原修复后 DAB 显色,阳性对照采用已知的 Ki-67、EGFR 阳性切片,使用 PBS 替代一抗阴性对照。

观察样本的着色情况,Ki-67 为细胞核着色,EGFR 为细胞膜及细胞质着色。染色强度:0 分未着色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色;将着色区域的细胞所占百分比打分,阴性为 0 分,<25 分为 1 分,25 ~ 50 为 2 分,>50 ~ 75 为 3 分,>75 为 4 分。最后将 2 种得分与百分比得分相加,根据 2 种方法对样本阳性、阴性占比情况判定,0 ~ 3 分为阴性,4 ~ 7 分为阳性。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验、 χ^2 检验和 Pearson 相关性分析。

2 结果

2.1 2 组血清中 IGF- I、IGF- II 指标水平情况 观察组 IGF- I、IGF- II 指标水平与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$) (见表 1)。

2.2 2 组 Ki-67、EGFR 阳性占比情况 观察组 Ki-67、EGFR 阳性占比显著高于对照组 ($P <$

0.01) (见表 2)。

表 1 2 组病人血清中 IGF- I、IGF- II 指标水平情况($\bar{x} \pm s$;mg/L)

分组	<i>n</i>	IGF- I	IGF- II
观察组	93	1 344.29 ± 378.21	739.14 ± 118.97
对照组	90	195.57 ± 53.48	233.16 ± 45.40
<i>t</i>	—	28.69	37.96
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01

表 2 2 组病人 Ki-67、EGFR 阳性占比情况[*n*;百分率(%)]

分组	<i>n</i>	Ki-67	EGFR
观察组	93	79(84.95)	68(73.12)
对照组	90	22(24.44)	15(16.67)
χ^2	—	67.70	58.81
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01

2.3 观察组阳性、阴性病人 IGF- I、IGF- II 指标水平情况 观察组 Ki-67、EGFR 阳性病人 IGF- I、IGF- II 指标水平平均高于阴性病人($P < 0.01$) (见表 3)。

表 3 观察组阳性、阴性病人 IGF- I、IGF- II 指标水平情况($\bar{x} \pm s$;mg/L)

分组	<i>n</i>	IGF- I	IGF- II
Ki-67			
阳性	79	1 568.74 ± 61.52	835.72 ± 55.66
阴性	14	1 031.20 ± 58.73	603.73 ± 52.81
<i>t</i>	—	30.33	14.48
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01
EGFR			
阳性	68	1 558.64 ± 59.79	841.08 ± 53.41
阴性	25	1 025.45 ± 56.38	601.35 ± 50.75
<i>t</i>	—	38.70	19.44
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01

2.4 IGF- I、IGF- II 指标与 Ki-67、EGFR 的相关性分析 相关性分析显示,IGF- I、IGF- II 与 Ki-67、EGFR 呈统计学意义正相关($P < 0.01$) (见表 4)。

表 4 IGF- I、IGF- II 指标与 Ki-67、EGFR 的相关性分析

指标	检验值	Ki-67	EGFR
IGF- I	<i>r</i>	0.328	0.982
	<i>P</i>	<0.01	<0.01
IGF- II	<i>r</i>	0.468	0.916
	<i>P</i>	<0.01	<0.01

3 讨论

近年来,子宫肌瘤的发病率呈逐年上升趋势^[8-9]。临床中子宫肌瘤的主要表现为痛经、月经量过多,并伴有不同程度的贫血,如若子宫肌瘤继续发展对病人的生活与生命安全均会造成严重威胁。目前无关于子宫肌瘤的发病机制的明确研究,但大部分研究者^[10]认为雌激素、孕激素在子宫肌瘤的生长、蔓延过程中发挥了相关作用。IGFS 是一种多生物学功能的细胞因子,可以促进人体细胞的分化、细胞分裂、机体的生长发育。IGF- I 是一种多肽类生长因子,可以调控肿瘤细胞的增殖与分化,在组织细胞的分化分裂过程中具有显著的促进作用^[11]。IGF- II 具有促进血管内皮细胞增殖作用,在内皮细胞的化学趋化过程具有极其重要的作用^[12]。Ki-67、EGFR 参与了肿瘤细胞的增殖、肿瘤血管的生成、黏附、侵袭、转移等多重作用^[13]。但二者是否具有相关性临床中鲜见较为明确的报道。

IGF- I 通过自分泌与旁分泌导致肿瘤组织中 IGF- I 浓度提升,促进肿瘤生长,并与 IGF-1R 结合让肿瘤增殖并持续生长;同时还作用于卵巢颗粒细胞处,达到增加雌激素分泌,促进子宫肌瘤生长。IGF- II 是一种较弱酸性单链多肽,受 IGF- I 的影响,作用要强于 IGF- I,此外还具有促进血管内皮细胞增殖的作用,在内皮细胞化学趋化过程中占据重要作用。本文结果表明,观察组 IGF- I、IGF- II 水平显著高于对照组,提示 IGF- I、IGF- II 与子宫肌瘤的发生发展有关。观察组 Ki-67、EGFR 阳性病人 IGF- I、IGF- II 水平显著高于 Ki-67、EGFR 阴性病人;Ki-67 是增殖细胞核抗原的一种,只存在于增殖细胞中,现已成为检测肿瘤细胞增殖活性的最重要指标之一,EGFR 是细胞膜表面糖蛋白受体,具有激活酪氨酸激酶活性作用,是癌基因 *Cerb 1* 表达产物,可以与多种配体结合,激活各种信号通路,参与肿瘤细胞增殖、血管生成、黏附、侵袭、转移、凋亡等活动。本文观察组 Ki-67、EGFR 指标阳性率显著高于对照组,表明子宫肌瘤病人疾病存在癌病风险,Ki-67 与 EGFR 指标阳性表达过高,可促进子宫肌瘤的增殖,促进其活性。相关性分析显示,IGF- I、IGF- II 与 Ki-67、EGFR 呈显著性正相关,表明其中一项指标处于高表达或高水平状态,另一项指标会随之升高,反之则下降。Ki-67 在人体中一旦某些细胞增殖过快,会呈现高表达,是现今临床中公认,且比较客观能够反映细胞增殖的活性指标^[14]。Ki-67、EGFR 可促进

肿瘤细胞的增殖及血管的形成,激活相关下游信号通路,与多种生物产生化学反应,参与到肿瘤细胞的形成与增殖^[15]。上述指标参与了肿瘤血管内皮细胞的增殖,并在内皮细胞的化学趋化过程起到了非常大的作用^[16]。

综上所述,IGF- I、IGF- II 与 Ki-67、EGFR 具有显著相关性,参与了子宫肌瘤的发生、形成;Ki-67、EGFR 阳性者 IGF-I、IGF-II 水平显著高于阴性者。临床中对于检查时 IGF-I、IGF-II 表达过高病人需高度重视,考虑其是否患有子宫肌瘤或其他肿瘤疾病。

[参 考 文 献]

- [1] 赵江萍,李爱军,白晶. 子宫肌瘤合并血管自发破裂一例诊治[J]. 郑州大学学报(医学版),2019,54(2):307.
- [2] JEONG IH, HONG KP, KIM YR, *et al.* Usefulness of modified BRB technique in treatment to ablate uterine fibroids with magnetic resonance image-guided high-intensity focused ultrasound[J]. *Obstet Gynecol Sci*,2017,60(1):92.
- [3] 吴琼,申英,曹丽娟,等. 子宫肌瘤患者血清 MMP-9/EGF 水平及相关性研究[J]. 河北医学,2015,21(9):1480.
- [4] 薛宏. 子宫肌瘤发病相关因素分析及对 Ki-67、P16 和 P53 表达研究[J]. 中国妇幼保健,2018,33(1):3868.
- [5] ZAKIYAH N, VAN ASSELT AD, POSTMA MJ. Ulipristal acetate for pre-operative treatment of moderate-to-severe uterine fibroids in women of reproductive age in The Netherlands: cost minimization analysis and budget impact analysis [J]. *J Med Econ*,2017,20(3):280.
- [6] OGO Y, TANIUCHI S, OJIMA F, *et al.* IGF-1 gene expression is differentially regulated by estrogen receptors α and β in mouse endometrial stromal cells and ovarian granulosa cells [J]. *J Reprod Dev*,2014,60(3):216.
- [7] 张连美,仲纪祥,孙苏安. EGFR、ALK 和 Ki-67 在非小细胞肺癌中的表达及相关性分析[J]. 临床肺科杂志,2017,22(1):4.
- [8] 鲁虹霞,宋建勋,李燕,等. 超声弹性成像与磁共振弥散成像对宫颈癌的诊断价值[J]. 郑州大学学报(医学版),2018,53(4):492.
- [9] SHEN TC, HSIA TC, HSIAO CL, *et al.* Patients with uterine leiomyoma exhibit a high incidence but low mortality rate for breast cancer[J]. *Oncotarget*,2017,8(20):33014.
- [10] 刘笑梅,张蕾,陈桂玲,等. 坤泰胶囊对雌激素、孕激素联合诱发子宫肌瘤大鼠激素水平及相关生长因子的影响[J]. 中医杂志,2017,58(11):960.
- [11] KIM H, ABD ELMAGEED ZY, JU J, *et al.* PDZK1 is a novel factor in breast cancer that is indirectly regulated by estrogen through IGF-1R and promotes estrogen-mediated growth[J]. *Mol Med*,2013,19:253.
- [12] GOYAL R, GUPTA T, GUPTA R, *et al.* Histological and immunohistochemical study of estrogen and progesterone receptors in normal human breast tissue in adult age groups vulnerable to malignancy[J]. *Clin Anat*,2016,29(6):729.

刺激强度的有效反应指标。对神经肌肉阻滞的程度进行客观的监测有利于临床医生精确评价神经肌肉功能状态的信息。刺激腕部尺神经监测拇内收肌已成为目前临床肌松监测的金标准^[12],能够较客观地反映肌松情况,对临床麻醉也具有重要的指导意义。

一般全身麻醉中将熵指数维持在 40 ~ 60,因为气管插管对机体的伤害性刺激比较大^[10],所以本研究观察组在诱导插管期,将该指数设置为 40 ~ 50,以维持较深的麻醉深度。观察组 SBP 和 HR 波动范围较对照组小,而未采用联合监测的对照组在气管插管后 1 min,不仅与麻醉前和诱导后 1 min 相比,而且与 2 组观察组相比,SBP 和 HR 均有较大的波动。观察组中仅应用熵指数组在麻醉诱导后及插管时 SBP 的变化幅度比采用联合监测组的大,但在插管后 5 min 时 2 组观察组的 SBP 和 HR 无明显差异。对照组和仅应用熵指数组根据临床经验和感觉判断下颌松弛而进行气管插管具有主观性,不能真实客观地反映肌肉松弛情况,对照组和仅应用熵指数组各有 1 例因呛咳反应需继续辅助呼吸 2 次完成插管。而联合监测组因拇内收肌完全阻滞再行气管插管,此时插管的条件和声门暴露较好,均一次性插管成功。联合监测组从肌松药推注完毕到气管插管的时间明显长于对照组和仅应用熵指数组,表明在老年全麻诱导期根据肌松监测进行气管插管具有客观性和安全性,更加客观精确地评估了神经肌肉阻滞的程度,优化了气管插管条件和声门暴露状况。

综上所述,将熵指数维持在 40 ~ 50 范围内联合肌松监测用于老年病人全麻诱导期,能为手术提供合适的麻醉深度和肌松水平,可以做到个体化的优化给药,减轻了老年全麻诱导期的血流动力学的改变,气管插管条件和声门暴露程度较好。维持熵指

数及 TOF 值多少为最佳的插管时机有待于进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 颜景佳,赵桀,王金珠,等. 靶控输注依托咪酯用于老年病人全麻诱导[J]. 临床麻醉学杂志,2014,30(2):128.
- [2] 姜爱华,马加海,余建宏,等. 熵指数监测应用于全凭静脉麻醉的临床研究[J]. 实用医学杂志,2016,30(10):1602.
- [3] 盖根路,张颖,付奉义,等. 应对人口老龄化,如何推进多层次养老保险体系建设[J]. 中国社会保障,2016(7):42.
- [4] 张继如,王志强,季永,等. 不同危险分层老年高血压病人围手术期心血管事件风险分析[J]. 中华医学杂志,2015,9(28):2258.
- [5] 李福彬. 不同麻醉方式对老年胃癌合并高血压病人血流动力学的影响观察[J]. 中国实验诊断学,2014,18(8):1356.
- [6] 赵玉洁,岳云,吴安石,等. 熵指数和脑电双频谱指数在判断意识上的比较[J]. 北京医学,2013,35(8):644.
- [7] WEN P. Consciousness, Eeg and depth of anaesthesia monitoring [J]. Australas Phys Eng Sci Med,2012,35(4):389.
- [8] GUERRERO JL, MATUTE E, ALSINA E, et al. Response entropy changes after noxious stimulus [J]. Int J Clin Monit Comput, 2012,26(3):171.
- [9] PATEL CR, ENGINEER SR, SHAH BJ. Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine on perioperative haemodynamic changes and postoperative recovery: A study with entropy analysis [J]. Indian J Anaesth,2012,56(6):542.
- [10] 梁建华. 熵指数和 Narcotrend 用于靶控输注异丙酚麻醉深度对比分析[J]. 河北医学,2013,19(3):402.
- [11] 薛照静,权翔,赵晶,等. 熵指数用于评价全身麻醉患者伤害性刺激强度的可行性分析[J]. 中国医学科学院学报,2014,36(1):68.
- [12] HEGGERI V, HARBISHETTAR A, DEKA A, et al. Intubating condition of two different doses of rocuronium at 60 seconds; by clinical assessment; and with T. O. F response of adductor pollicis muscle [J]. J Clin Diagn Res,2015,9(9):24.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 1324 页)

- [13] 呼铁民,齐宝柱,田甜,等. 脑胶质瘤中 ADAM17、EGFR 和 Ki-67 的表达及其与脑胶质瘤恶性程度的关系[J]. 中国临床研究,2017,30(9):1169.
- [14] 韩璐,孙吉瑞,赵文明,等. 胃癌组织中 CerbB-2 EGFR bcl-2 P53 Ki-67 的表达及相关性[J]. 河北医学,2018,24(1):159.
- [15] PAULSSON J, LINDH MB, JARVIUS M, et al. Prognostic but not

predictive role of platelet-derived growth factor receptors in patients with recurrent glioblastoma [J]. Intern J Cancer, 2015, 128(8):1981.

- [16] MANNO M, SORIANI P, MIRANTE VG, et al. Endoscopic dissection of a symptomatic giant gastric leiomyoma arising from the muscularis propria [J]. Endoscopy, 2017, 49(S1):E141.

(本文编辑 姚仁斌)