

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.07.001

STMN1 在食管鳞状细胞癌侵袭和转移中的作用及其预后意义*

朱鸿武, 江 丹, 谢子英, 麦桥勋, 雷昌贤, 周梅花, 孙大勇, 赵亚刚[△]

(广州军区广州总医院消化内科, 广州 510010)

[摘要] **目的** 研究 STMN1 蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其在食管鳞状细胞癌侵袭和转移中的作用。**方法** 应用免疫组织化学法检测 150 例食管鳞状细胞癌及癌旁组织中 STMN1 的表达水平, 分析其与临床病理特征的关系。将 STMN1 siRNA 通过瞬时转染于食管鳞状细胞癌 TE-1 细胞, 使用 qPCR 和 Western blot 实验检测转染效果, 通过划痕实验、Millicell 小室侵袭和转移实验观察转染 STMN1 siRNA 对 TE-1 细胞侵袭和转移能力的影响。**结果** STMN1 蛋白在食管鳞状细胞癌组织中高表达, 且与 TNM 分期和淋巴结转移之间显著相关, STMN1 表达阳性者预后显著差于表达阴性者。siRNA 干扰 STMN1 的表达可明显抑制 TE-1 细胞的侵袭和转移能力。**结论** STMN1 促进了食管鳞状细胞癌侵袭和转移的发生并且对食管鳞状细胞癌患者的预后判断具有重要意义。

[关键词] STMN1; 食管鳞状细胞癌; 侵袭; 转移; 预后**[中图分类号]** R735**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)07-0865-04**Role of STMN1 in esophageal squamous cell carcinoma invasion and metastasis and its prognostic significance in human patients***Zhu Hongwu, Jiang Dan, Xie Ziying, Mai Qiaoxun, Lei Changxian, Zhou Meihua, Sun Dayong, Zhao Yagang[△]

(Department of Gastroenterology, Guangzhou General Hospital of the Guangzhou Military Command of the People's Liberation Army, Guangzhou, Guangdong 510010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of STMN1 in esophageal squamous cell carcinoma(ESCC) invasion and metastasis in human patients. **Methods** We quantified STMN1 in 150 paraffin-embedded ESCC primary tumor and paired adjacent non-cancerous samples by immunohistochemistry. The association between STMN1 protein expression and the clinicopathological characteristics of ESCC was explored. The STMN1 siRNA(siSTMN1) or scramble siRNA(SCR) were transiently transfected into ESCC TE-1 cells. The mRNA and protein levels of STMN1 were detected by qPCR and Western blot in the TE-1 cells of different groups. Wound-Healing Assay, in vitro invasion and metastasis assays were used to investigate the effect of silencing STMN1 on the invasion and metastasis of ESCC cells. **Results** Positive immunoreactivity for STMN1 was observed primarily in the cytoplasm of ESCC cells. The segregation of the ESCC patients into STMN1-positive and STMN1-negative groups significantly correlated with TNM stage and lymph node metastasis. Furthermore, we found that the patients with STMN1-positive ESCC had significantly worse prognoses than those with STMN1-negative ESCC. Down-regulation of STMN1 significantly reduced TE-1 cells invasion and metastasis. **Conclusion** We report that the dysregulation of STMN1 may play a key role in the regulation of invasion and metastasis in ESCC cells and that STMN1 is a potential biomarker for ESCC prognosis.

[Key words] STMN1; esophageal squamous cell carcinoma; invasion; metastasis; prognosis

食管癌是最为常见的肿瘤之一, 在世界肿瘤疾病导致的死亡原因中位居第六^[1]。中国是食管癌病死率最高的国家之一, 食管癌在中国癌症所致的死亡原因中位居第四^[2]。广东省食管癌病死率位于全国前列, 食管癌为肿瘤死亡原因中排名第二, 其中, 汕头地区的揭阳市、南澳县为食管癌高发及第一致死肿瘤原因的地区, 食管癌病死率远高于国内平均水平^[2-4]。食管癌主要包括食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EA)。在高风险的国家和地区, 例如中国和伊朗, 食管癌病例中 90% 均为 ESCC^[5]。ESCC 发生局部或远处侵袭和转移是导致患者预后不良最为常见的原因之一, 其发生的分子机制目前仍未完全阐明。寻找和研究与 ESCC 侵袭和转移密切相关的分子, 探索其具体分子机制, 对于深入理解 ESCC 侵袭和转移的发生、发展, 及临床发现早期诊断的分子标志和制订有效的临床干预措施都具有十分重要的意义。

STMN1 是一种能够在细胞的有丝分裂期和分裂间期改变微管的动力学的微管脱稳定化磷酸蛋白^[6], 在多种癌组织中表达增加, 参与了细胞增殖、细胞运动、微管动力学调节和周期调节等功能^[6]。近年, 有报道 STMN1 在部分恶性肿瘤的转移中发挥了关键的作用^[7-12], 提示 STMN1 是一个转移相关基因。然而, STMN1 在 ESCC 中的表达情况和预后意义尚无报道, 其与 ESCC 的侵袭和转移关系目前尚未阐明。本研究通过免疫组织化学法检测 150 例 ESCC 组织中 STMN1 的表达水平, 分析其与 ESCC 患者临床特征的关系, 并且在 ESCC TE-1 细胞中使用 siRNA 沉默 STMN1 的表达, 通过划痕实验、Milli-cell 小室侵袭和转移实验初步探索了 STMN1 对 ESCC 侵袭和转移能力的影响。

1 材料与方法**1.1 材料****1.1.1 组织标本来源** ESCC 组织芯片购于上海芯超生物科

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(81302164); 广东省科技计划基金资助项目(2013B021800049)。 作者简介: 朱鸿武(1978-), 主治医师, 博士, 主要从事消化系统肿瘤恶性生物学表型分子机制的研究。 [△] 通讯作者, Tel: (020) 88653552; E-mail: yagang78@163.com。

技术有限公司。所有病例均经病理检验证实。

1.1.2 临床病例资料 所有 ESCC 患者术前均未接受化疗、放疗及其他治疗。其中,男 113 例,女 37 例;年龄 42~84 岁,平均(60.14±8.79)岁;肿瘤分化程度:高分化 73 例,中分化 54 例,低分化或未分化 23 例;150 例患者中有淋巴结转移者 72 例,无淋巴结转移者 78 例;TNM 分期(按 2009 年 UICC 的 TNM 分期标准):I 期 40 例,II 期 67 例,III 期 43 例。将 150 例患者分别按年龄、性别、肿瘤部位、分化程度、TNM 分期和淋巴结是否转移进行分组。

1.1.3 细胞系与主要实验材料 人 ESCC TE-1 细胞购自中科院上海细胞库;Trizol、Lipofectamine™ 2000 和 Opti-MEM I 购自美国 Invitrogen 公司;RIPA 裂解液、5×蛋白上样缓冲液、SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒、PMSF、丽春红染色液和苏木素染色液购自碧云天生物技术研究所;Millicell 小室、NC 膜和 ECL 购自 Millipore 公司;Matrigel 胶购自美国 BD 公司;3,5-diaminobenzidine(DAB)、SP 法抗兔二抗试剂盒(SP-9001)、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔和山羊抗小鼠二抗购自北京中杉金桥公司;RPMI-1640 培养基和 Hyclone 胎牛血清(FBS)购自 Hyclone 公司;STMN1 siRNA 和 scramble siRNA 购自上海吉玛制药技术有限公司;逆转录试剂盒和实时定量 PCR 试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司。anti-STMN1 一抗(#3352)购自 Cell Signaling 公司;anti-β-actin 一抗(sc-47778)购自 Santa Cruz Biotechnology 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 TE-1 细胞所用培养液为添加有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基,除用于瞬时转染的细胞在实验前一周开始不使用抗菌药物以外,所有培养液中已加入青霉素/链霉素。细胞培养于含 5% CO₂ 的 37 °C 恒温培养箱内。所有用于实验的细胞均处于对数生长期。

1.2.2 相关引物序列和 qPCR 使用 pubmed BLAST 工具和查阅文献设计并合成相应的引物,STMN1:正向 5'-TAC ACT GCC TGT CGC TTG TC-3',反向 5'-GGG GAA AGG GGG AAT TCT GG-3';GAPDH^[13]:正向 5'-CGG AGT CAA CGG ATT TGG TCG TAT-3',反向 5'-AGC CTT CTC CAT GGT GGT GAA GAC-3'。采用 Trizol 氯仿法提取 RNA,按照逆转录试剂盒说明书配制反应体系并进行逆转录反应,按照实时定量 PCR 试剂盒说明书配制反应体系并进行实时定量 PCR 反应。

1.2.3 相关 siRNA 序列及转染实验 根据文献^[14]合成特异性 STMN1 siRNA(siSTMN1):正向 5'-GAA ACG AGA GCA CGA GAA A-3',反向 5'-UUU CUC GUG CUC UCG UUU C-3';非特异性 siRNA(SCR):正向 5'-GCA AAA GAG CGA AAA G-3',反向 5'-CUU UUC GCU CUU UUG C-3'。按 Lipofectamine™ 2000 说明书进行瞬时转染步骤,转染 6 h 以后更换培养液,72 h 以后收取细胞进行相应的实验。

1.2.4 Western blot 实验 胰酶消化并收集细胞,裂解液裂解并提取总蛋白,测定蛋白浓度,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),转膜并进行裁剪,用含 5% 脱脂牛奶的 PBST 封闭,一抗 4 °C 孵育过夜;洗膜,二抗室温孵育 1 h;洗膜后加 ECL 溶液显影观察。

1.2.5 划痕实验 胰酶消化收集细胞,按 2.5×10⁶/孔的密度接种于 6 孔培养板中,每孔培养液 1 mL,待细胞贴壁并生长汇合至单层细胞。采用 200 μL 枪头划线,以 PBS 冲洗掉脱落的细胞,加入 1 mL 无血清培养基继续培养。于 0、24 h 在显微镜下拍照。比较不同组别划痕边缘细胞的迁移距离差别。

1.2.6 Millicell 侵袭和转移实验 (1)基质胶铺板:用 Matrigel 1:8 稀释,包被 Millicell 小室底部膜的上室面,置 37 °C 30 min 使 Matrigel 聚合成凝胶。使用前进行基底膜水化(转移实验无需此步骤)。(2)消化细胞,终止消化后离心弃去培养液,用 PBS 液洗 2 遍,用适量无血清培养基重悬。(3)取细胞悬液 100 μL(侵袭实验:5×10⁴ 个细胞;迁移实验:2.5×10⁴ 个细胞)加入 Millicell 小室上层,小室下层加入 500 μL 含 20% FBS 的培养基。常规培养 48 h。(4)结果统计:取出 Millicell 小室,弃去培养液,用 PBS 液洗 2 遍,甲醇固定 30 min,0.1% 结晶紫染色 10 min,用棉签轻轻擦掉上层未迁移细胞,用 PBS 液洗 3 遍。200 倍显微镜下选取 5 个视野观察细胞,计数。

1.2.7 免疫组织化学染色 (1)将组织芯片常规脱蜡至水化。(2)放入柠檬酸盐抗原修复液中高压修复 2 min。自然冷却,PBS 液洗 2 min×3 次。(3)以 3% 的 H₂O₂ 室温孵育 15 min,阻断内源性过氧化物酶。PBS 液洗 2 min×3 次。(4)滴山羊血清(A 液)封闭 15 min,倾去,滴加 STMN1 抗体(1:75 稀释)于切片上,湿盒内 4 °C 过夜,PBS 液洗 3 min×3 次。(5)滴加生物素化兔二抗,湿盒内 37 °C 孵育 30 min,PBS 液洗 3 min×3 次。(6)滴加辣根酶标记的链霉卵白素工作液,湿盒内 37 °C 孵育 15 min,PBS 液洗 3 min×3 次。(7)将 DAB 底物工作液滴加于切片上,显微镜下控制显色,随后以自来水终止显色。(8)苏木素复染。(9)常规乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。结果判定:STMN1 蛋白阳性信号呈棕黄色颗粒,位于细胞质内。高倍镜下选取 5 个视野(每个视野观察细胞数不少于 200 个),按阳性细胞所占百分比及着色深浅进行结果判定。

(1)按细胞着色深浅评分:细胞无显色为 0 分;浅黄色为 1 分;棕黄色为 2 分;棕褐色为 3 分。(2)按阳性细胞数百分比评分,小于 30% 为 1 分,30%~70% 为 2 分,大于 70% 为 3 分。取(1)、(2)两项评分的乘积作为总积分,0~1 分为阴性(-),2~3 分为弱阳性(+),4~6 分为阳性(++),≥7 分为阳性(+++)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件对实验数据进行分析,两样本率的比较采用四格表资料的 χ^2 检验;多样本率的比较采用行列表资料的 χ^2 检验;相关性检验用 Spearman 相关分析;总体生存率评估采用 Kaplan-Meier 法,组间差异采取 log-rank 检验,Cox 多元回归分析用以确定独立预测因子;组间参数比较采用 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

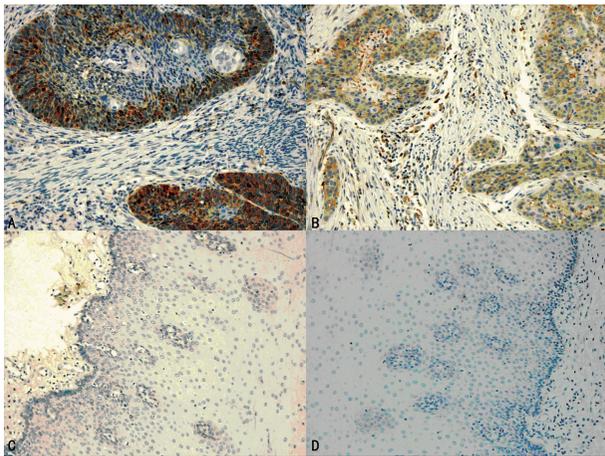
2.1 STMN1 在 ESCC 和癌旁正常组织中的表达水平比较 免疫组织化学法检测结果提示,ESCC 组织中 STMN1 的表达阳性率为 67.3%,显著高于癌旁正常组织中的表达水平(31.3%),见表 1。ESCC 中 STMN1 蛋白的表达强度亦普遍高于癌旁正常组织,见图 1。

表 1 STMN1 在 ESCC 和癌旁正常组织中的表达水平比较(*n*)

标本	<i>n</i>	STMN1 表达水平				<i>P</i>
		-	+	++	+++	
ESCC 组织	150	49	39	37	25	<0.01
癌旁非肿瘤组织	150	103	36	8	3	

2.2 STMN1 表达与 ESCC 患者临床病理特征的关系 在与 ESCC 患者临床病理特征的关系统计分析中,STMN1 蛋白表达阳性者,其 TNM 分级明显高于表达阴性者(*P*<0.01),其淋巴结转移发生率亦明显高于 STMN1 表达阴性者(*P*<0.01)。然而,STMN1 蛋白在 ESCC 中的表达与年龄、肿瘤部位、性别

和肿瘤分化程度无关($P>0.05$),见表 2。



A,B:ESCC 组织;C,D:癌旁正常组织。

图 1 STMN1 在 ESCC 和癌旁正常组织中的表达($\times 200$)

表 2 STMN1 表达与 ESCC 患者临床病理特征的关系

项目	肿瘤组织中 STMN1 的表达		P
	阴性(n=49)	阳性(n=101)	
年龄	64.2	64.1	0.951
性别(n)			
男	40	73	0.213
女	9	28	
肿瘤部位(n)			
上段	13	25	0.787
中段	18	43	
下段	18	33	
肿瘤分化程度(n)			
高分化	26	47	0.631
中分化	15	39	
低分化	8	15	
TNM 分期(n)			
I	32	8	0.000
II	16	51	
III	1	42	
淋巴结转移(n)			
无	43	35	0.000
有	6	66	

2.3 STMN1 表达与 ESCC 患者生存期的关系 通过 Kaplan-Meier 法进行生存期分析发现,STMN1 表达阳性 ESCC 患者的生存期明显短于表达阴性的患者($P<0.01$,图 2)。单变量和多变量回归分析提示 STMN1 表达阳性是 ESCC 患者预后的一个独立预测因子(表 3)。

2.4 转染 STMN1 siRNA 对 TE-1 细胞 STMN1 表达水平的变化 qPCR 和 Western blot 检测结果提示,转染 STMN1 siRNA(siSTMN1)72 h 以后,ESCC TE-1 细胞中的 STMN1 的 mRNA 表达水平(图 3A)和蛋白水平(图 3B)均明显下降,提示干扰效果良好。

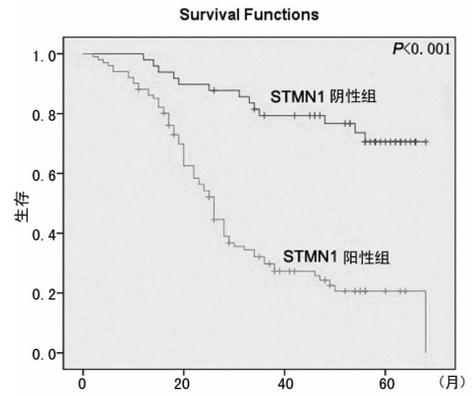
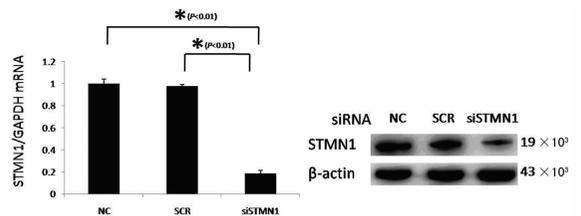


图 2 STMN1 表达与 ESCC 患者生存期的关系

表 3 150 例 ESCC 患者总体生存期的单变量和多变量回归分析

项目	生存期	
	相对风险 (95%CI)	P
单变量分析		
年龄	1.010(0.987~1.034)	0.401
性别(男/女)	1.009(0.617~1.650)	0.972
肿瘤部位(上段/中段/下段)	1.142(0.869~1.502)	0.339
肿瘤分化程度(高分化/中分化/低分化)	1.003(0.757~1.328)	0.985
TNM 分期(I/II/III)	1.983(1.478~2.659)	0.000
淋巴结转移(无/有)	2.293(1.477~3.558)	0.000
STMN1 的表达(阴性/阳性)	5.039(2.769~9.172)	0.000
多变量分析		
TNM 分期(I/II/III)	1.202(0.823~1.756)	0.340
淋巴结转移(无/有)	1.211(0.729~2.010)	0.460
STMN1 的表达(阴性/阳性)	3.887(1.942~7.778)	0.000

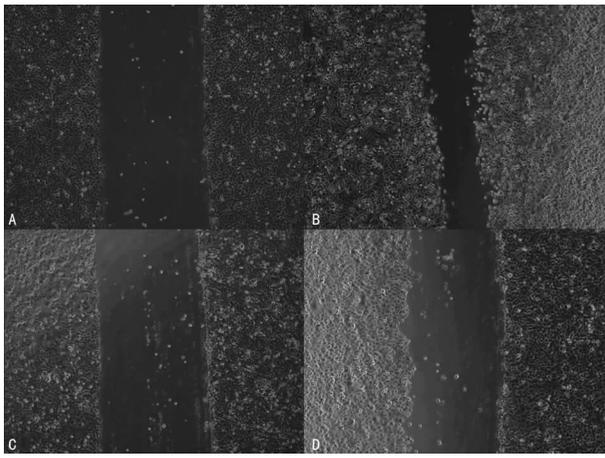


A:qPCR 结果,GAPDH 作为内参;B:Western blot 结果, β -actin 作为内参。

图 3 转染 siRNA 前、后 ESCC TE-1 细胞中 STMN1 mRNA 和蛋白的表达变化

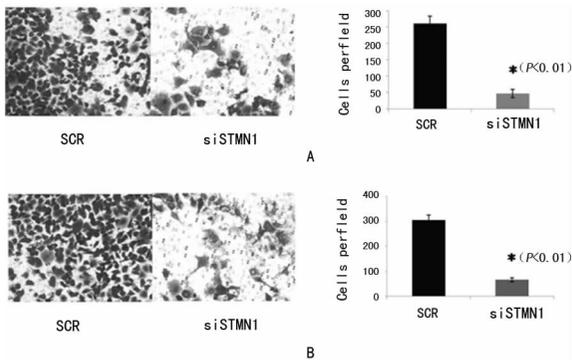
2.5 转染 STMN1 siRNA 前、后 TE-1 细胞划痕修复能力的改变 实验结果显示,采用特异性 siRNA 沉默 STMN1 的表达后,ESCC TE-1 细胞相对于 SCR 转染组的细胞划痕修复能力明显减弱(图 4),提示细胞转移能力减弱。

2.6 转染 STMN1 siRNA 对 TE-1 细胞 Millicell 侵袭和转移能力的影响 Millicell 侵袭和转移检测结果显示,采用特异性 siRNA 沉默 STMN1 的表达后,ESCC TE-1 细胞较 SCR 转染组的细胞侵袭和转移能力均明显减弱(图 5)。



A: TE-1 SCR 0 h; B: TE-1 SCR 24 h; C: TE-1 siSTMN1 0 h; D: TE-1 siSTMN1 24 h.

图 4 沉默 STMN1 后 TE-1 细胞划痕修复能力减弱



A: Millicell 侵袭实验结果; B: Millicell 转移实验结果。

图 5 沉默 STMN1 后 ESCC TE-1 细胞的侵袭和转移能力减弱 ($\times 200$)

3 讨论

STMN1 也被称作 stathmin 1、肿瘤蛋白 18、metablasin、p18 或 p19, 它由位于人染色体 1p36.1 的 STMN1 基因编码, 它是一种能够在细胞的有丝分裂期和分裂间期改变微管的动力学的微管脱稳定化磷酸蛋白^[6]。由于 STMN1 参与了细胞运动等功能, 提示其很可能在肿瘤细胞的侵袭和转移中也发挥着一定的作用。近年来, 已有研究报道 STMN1 在膀胱癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌、鼻咽癌和肉瘤的转移中发挥了一定的促进作用^[7-12]。但是, STMN1 在 ESCC 侵袭和转移中的作用尚不清楚。

本研究在临床 ESCC 肿瘤患者的组织标本中通过免疫组织化学法检测了 STMN1 的表达与 ESCC 患者临床病理特征的关系。结果显示, STMN1 在大多数 ESCC 组织中呈高水平表达, STMN1 表达阳性的 ESCC 患者 TNM 分期显著高于表达阴性的患者, 而且, STMN1 表达阳性的 ESCC 患者较表达阴性的患者伴有更多的淋巴结转移。研究结果提示 STMN1 表达阳性的患者更难以获得临床治愈的机会。进一步生存分析结果提示, STMN1 表达阳性的患者较表达阴性的患者总体生存期显著缩短, 证实了 STMN1 与 ESCC 患者的预后不良存在着明显的相关性。单变量和多变量回归分析进一步确认了 STMN1 在 ESCC 患者的预后中是一个独立的预测因子。

通过前面的实验结果, 作者初步推测 STMN1 的表达阳性提示 ESCC 患者预后不良, 其原因之一很可能与 STMN1 促进了 ESCC 的侵袭和转移相关。为了验证这一假设, 作者通过脂

质体转染法将 STMN1 siRNA 瞬时转染入 ESCC TE-1 细胞中, qPCR 和 Western blot 提示基因干扰效果确切, 转染后 STMN1 无论是 mRNA 水平还是蛋白水平均有明显下降。在划痕实验中发现, 沉默 STMN1 的表达后 ESCC TE-1 细胞的划痕修复能力明显减弱, 提示细胞转移能力减弱。为了印证这一结论, 作者进一步进行了 STMN1 沉默后 Millicell 侵袭和转移能力的检测, 结果发现沉默 STMN1 的表达确实也可以明显减弱 ESCC TE-1 细胞的侵袭和转移能力。至此, 本研究结果初步证明了 STMN1 在促进 ESCC 侵袭和转移能力中发挥了关键的作用。

然而, 国外学者 Williams 等^[15]研究发现, 在前列腺癌中 STMN1 可以通过抑制 EMT 的发生而抑制前列腺癌的转移, 提示在肿瘤细胞中 STMN1 可能还发挥着抑瘤和抑制肿瘤转移发生的作用。这一特殊现象的原因很可能与其研究所采用的肿瘤细胞的基因背景不尽相同有关, 但具体机制尚需进一步研究阐明。

参考文献

- [1] Schweigert M, Dubecz A, Stein HJ. Oesophageal cancer--an overview[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10 (4): 230-244.
- [2] 钟钊, 谭家驹, 徐致祥. 食管癌流行病学病因学研究进展[J]. 河南预防医学杂志, 2011, 22(1): 1-10, 17.
- [3] 陈伟三, 蔡树深, 邱杰文, 等. 广东省揭阳市食管癌流行病学调查[J]. 癌症, 1994, 13(2): 159-161, 168.
- [4] 陈伟三, 蔡树深, 邱杰文, 等. 南澳县 1987~1992 年食管癌发病动态[J]. 汕头大学医学院学报, 1995, 8(1): 82-86.
- [5] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [6] Rubin CI, Atweh GF. The role of stathmin in the regulation of the cell cycle[J]. J Cell Biochem, 2004, 93(2): 242-250.
- [7] Belletti B, Nicoloso MS, Schiappacassi M, et al. Stathmin activity influences sarcoma cell shape, motility, and metastatic potential[J]. Mol Biol Cell, 2008, 19(5): 2003-2013.
- [8] Kang W, Tong JH, Chan AW, et al. Stathmin1 plays oncogenic role and is a target of microRNA-223 in gastric cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33919.
- [9] Li N, Jiang P, Du W, et al. Siva1 suppresses epithelial-mesenchymal transition and metastasis of tumor cells by inhibiting stathmin and stabilizing microtubules[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(31): 12851-12856.
- [10] Hemdan T, Lindén M, B Lind S, et al. The prognostic value and therapeutic target role of stathmin-1 in urinary bladder cancer[J]. Br J Cancer, 2014, 111(6): 1180-1187.
- [11] Wu W, Tan XF, Tan HT, et al. Unbiased proteomic and transcript analyses reveal that stathmin-1 silencing inhibits colorectal cancer metastasis and sensitizes to 5-fluorouracil treatment[J]. Mol Cancer Res, 2014, 12(12): 1717-1728.
- [12] Hsu HP, Li CF, Lee SW, et al. Overexpression of stathmin 1 confers an independent prognostic indicator in nasopharyngeal carcinoma[J]. Tumour Biol, 2014, 35(3): 2619-2629.

予一定的心理援助措施。随着年龄的增长,PU 患者在生理功能领域得分、躯体综合总分呈现先上升后下降的趋势,在 26~35 岁年龄段最高,该年龄段的患者处于青壮年,身体健康状况总体要好于其他年龄段的患者。这也符合人从出生到死亡,身体状况从虚弱到强壮再到虚弱的趋势。经济因素影响了 GH、VT 与 MCS,属于影响患者生命质量的重要因素,经济收入高,患者的生活条件好,健康状态、生命力及心理状态也相对好一些。文化程度高的患者生活较为充实,自身保健意识强,会保持良好的生活状态,不会感觉到筋疲力尽,并通过多种方式调节自身的心理状态。公费医疗患者的医药费有一定的报销比例,自己承担少,不会过于为医药费担心,多数不关心医疗方案,只选择最贵、最好的;而自费医疗患者承担医药费用高,一方面为了更深入了解自己的病情、用药及治疗方案而处于更积极与他人交流的状态,另一方面还要为医药费操心,所以,自费患者与公费患者相比,会更多的进行社交活动。“抑酸加保护胃黏膜加抗炎”为最基本的治疗方式,“其他”方法加入了杀灭 Hp、促胃肠动力或者吸附胆汁等方法联合治疗。采用“其他”治疗方式患者,因用药种类繁多、治疗繁琐而情绪烦躁、易怒,进而减少活动和工作等,所以,RE 低于采用基本治疗方法的患者。国内研究报道消化性溃疡 Hp 检出率高达 70%~100%^[15-16],可见本研究纳入研究对象中大部分应该为 Hp 阳性,可能因为没有接受此项检查或者其他原因而未采取杀灭 Hp,导致生理状态没有采用“其他”方式对症治疗的患者好。

综上所述,PU 患者生命质量的影响因素是多方面的,可以从这些因素出发,对不同特征的患者采取更有针对性的治疗方式。本研究为今后对患者生命质量的评价以及临床治疗的改革提供参考依据。本研究仅对 PU 患者生命质量的影响因素做了单因素分析,后期可以分别以生命质量各领域的评分为因变量,各种影响因素为自变量做直线回归,排除生命质量各影响因素之间的交互作用及找出影响生命质量的主要因素。

参考文献

- [1] Ljubii N, Puljiz Z, Budimir I, et al. The influence of etiological factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(12): 3195-3204.
- [2] 李洪焱. 联合小剂量抗焦虑、抗抑郁药物辅助治疗消化性溃疡的临床研究[J]. *重庆医学*, 2011, 40(11): 1100-1101, 1114.
- [3] 靳艳军, 赵根明. 生命质量测定量表在我国的应用[J]. *国际医学寄生虫病杂志*, 2006, 33(6): 333-337.
- [4] Mokrowiecka A, Jurek K, Pińkowski D, et al. The comparison of health-related quality of life (HRQL) in patients with GERD, peptic ulcer disease and ulcerative colitis[J]. *Adv Med Sci*, 2006, 51: 142-147.
- [5] Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding[J]. *Health Technol Assess*, 2007, 11(51): 1-16.
- [6] Nakao H, Konishi H, Mitsufuji S, et al. Comparison of clinical features and patient background in functional dyspepsia and peptic ulcer[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(9): 2152-2158.
- [7] Joish VN, Donaldson G, Stockdale W, et al. The economic impact of GERD and PUD; examination of direct and indirect costs using a large integrated employer claims database database[J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(4): 535-544.
- [8] Suzuki RB, Coal RF, Coal LT, et al. Different risk factors influence peptic ulcer disease development in a Brazilian population[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(38): 5404-5411.
- [9] Stewart AL, Ware JE. Measuring functional and well-being: the medical outcomes study approach[M]. Durham, N. C.: Duke University Press, 1992: 1-12.
- [10] 万崇华. 常用生命质量测定量表简介[J]. *中国行为医学科学*, 2000, 9(1): 69-71.
- [11] Ware JE Jr. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide[M]. Boston, MA: The Health Institute, New England Center, 1993: 27-47.
- [12] Grassi M, Nucera A, European Community Respiratory Health Study Quality of Life Working Group, Mario G. Dimensionality and Summary Measures of the SF-36 v1. 6: Comparison of Scale-and Item-Based Approach Across ECRHS II Adults Population[J]. *Value Health*, 2010, 13(4): 469-478.
- [13] Yetkin G, Uluda M, Akgün I, et al. Late result of a simple closure technique and Helicobacter pylori eradication in duodenal ulcer perforation[J]. *Aeta Chir Belg*, 2010, 110(5): 537-542.
- [14] Martin C, Marquis P, Bonfils S. A 'quality of life questionnaire' adapted to duodenal ulcer therapeutic trials[J]. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1994, 206: 40-43.
- [15] 胡伏莲. 消化性溃疡发病机制的现代理念[J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(3): 189-190.
- [16] 沈玉根, 刘建成, 陈士葆. 消化性溃疡的病因和药物治疗[J]. *中国新药与临床杂志*, 2003, 22(10): 620-624.

(收稿日期: 2014-10-11 修回日期: 2014-12-10)

(上接第 868 页)

- [13] Ford J, Jiang M, Milner J. Cancer-specific functions of sirt1 enable human epithelial cancer cell growth and survival[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(22): 10457-10463.
- [14] Wang R, Dong K, Lin F, et al. Inhibiting proliferation and enhancing chemosensitivity to taxanes in osteosarcoma cells by RNA interference-mediated downregulation of

stathmin expression[J]. *Mol Med*, 2007, 13(11-12): 567-575.

- [15] Williams K, Ghosh R, Giridhar PV, et al. Inhibition of stathmin1 accelerates the metastatic process[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(20): 5407-5417.

(收稿日期: 2014-10-08 修回日期: 2014-12-11)