

T-cadherin 蛋白与基因在混合细胞型霍奇金淋巴瘤中表达和临床意义*

任明强¹, 谭天海¹, 苏俊²

(遵义医学院附属医院:1. 血液科;2. 病理科, 贵州遵义 563003)

[摘要] **目的** 探讨 T-cadherin 蛋白与基因在混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者中的表达情况及其临床意义。**方法** 分别采用免疫组化法和 RT-PCR 同时检测 45 例混合细胞型霍奇金淋巴瘤和 20 例淋巴结反应性增生淋巴结组织及其骨髓 mRNA 中 T-cadherin 的表达情况, 分析其与患者临床病理特征和预后的关系。**结果** T-cadherin 蛋白在混合细胞型霍奇金淋巴瘤阳性表达率 31.1%(14/45) 显著低于淋巴结反应性增生 90.0%(18/20); T-cadherin mRNA 的相对表达量在混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者显著少于淋巴结反应性增生患者($P<0.05$)。混合细胞型霍奇金淋巴瘤中 T-cadherin 表达与患者 TNM 分期和结外累及有关($P<0.05$), 与患者年龄、性别、WBC、PLT、Hb、LDH 和 IPS 评分无相关($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, TNM 分期和 T-cadherin 阴性表达是混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者结外累及的独立危险因素。经过 Log-rank 检验显示, 混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者 T-cadherin 阴性表达和 T-cadherin 阳性表达的 2 年生存率分别是 83.9% 和 92.9% ($P>0.05$); 3 年生存率分别是 71.0% 和 85.7% ($P>0.05$); 5 年生存率分别是 41.9% 和 78.6% ($P<0.05$), Kaplan-Meier 生存分析显示 T-cadherin 阴性表达 5 年生存率明显低于 T-cadherin 阳性表达组($P<0.05$)。**结论** T-cadherin 表达减少和混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者 TNM 分期和结外累及有相关性, T-cadherin 可能成为评价混合细胞型霍奇金淋巴瘤预后相关的一种新型分子标记物。

[关键词] 霍奇金病; 淋巴结反应性增生; T-钙黏蛋白**[中图分类号]** R733.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)33-4647-04

The expression and clinical significance of T-cadherin protein and gene in the mixed cell type of hybrid hodgkin lymphoma*

Ren Mingqiang¹, Tan Tianhai¹, Su Jun²

(1. Department of Hematology; 2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression level and clinical significance of T-cadherin protein and gene in the mixed cell type of hybrid hodgkin lymphoma. **Methods** The lymph node tissue samples were obtained from 45 hybrid Hodgkin lymphoma patients and 20 reactive hyperplasia lymphoid patients. The expression level of T-cadherin of these samples were detected by immunohistochemical staining and RT-PCR. The relationship of clinic pathological features and prognosis in hybrid Hodgkin lymphoma patients were analyzed by the expression level of T-cadherin. **Results** The positive expression rates of T-cadherin in protein hybrid hodgkin lymphoma and reactive hyperplasia lymphoid tissue specimens were 31.1%(14/45) and 90.0%(18/20) ($P<0.05$). T-cadherin mRNA relative expression in hybrid Hodgkin lymphoma was significantly lower than reactive hyperplasia lymphoid tissuespecimens ($P<0.05$). The expression of T-cadherin was significantly correlated with TNM and lymph node involvement (all $P<0.05$), but not significantly correlated with age, gender, WBC, PLT and Hb count, LDH and IPS grade (all $P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis demonstrated TNM stage and T-cadherin negative expression were independent factors of lymph node involvement. Log-rank test revealed the two-year survival rate in hybrid Hodgkin lymphoma patients of T-cadherin negative and positive expression were 83.9% and 92.9% ($P>0.05$), three-year survival rate were 71.0% and 85.7% ($P>0.05$), five-year survival rate were 41.9% and 78.6% ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed the five-year survival in T-cadherin negative expression was lower significantly than T-cadherin positive expression ($P<0.05$). **Conclusion** T-cadherin was low expression in hybrid Hodgkin lymphoma and correlated with TNM and lymph node involvement. T-cadherin may be a new molecular marker to evaluate the prognosis of hybrid hodgkin lymphoma.

[Key words] hodgkin disease; reactive hyperplasia lymphoid; T-cadherin

混合细胞型霍奇金淋巴瘤是一种国内最常见的经典型霍奇金淋巴瘤, 约占经典型霍奇金淋巴瘤的 30%, 主要在儿童和老年人中发病^[1]。已有报道年龄、性别、TNM 分期、白细胞计数、淋巴细胞计数和结外累及是影响混合细胞型霍奇金淋巴瘤预后因素^[2]。但是混合细胞型霍奇金淋巴瘤的诊断和预后分子标记物依旧存在较大争议, 缺乏特异相关的预后指标指导治疗。T-cadherin 属于细胞黏附分子 cadherin 超家族的成员之一, 因缺失 cadherin 分子中跨膜区被截短而得名(又称 CDH13 或 H-cadherin), 研究发现 T-cadherin 在肺癌、肝癌、宫颈癌和

结直肠癌等中存在显著低表达或表达缺失, 并影响肿瘤患者预后^[3]。然而国内外尚缺乏 T-cadherin 对混合细胞型霍奇金淋巴瘤的相关研究。因此, 本研究采用免疫组织化学法和 RT-PCR 检测 T-cadherin 在混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者淋巴结和骨髓细胞中的表达情况, 探讨 T-cadherin 能否成为混合细胞型霍奇金淋巴瘤发生、发展的分子标记物, 为指导混合细胞型霍奇金淋巴瘤诊断和预后提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2002 年 2 月至 2010 年 2 月遵义医学院

* 基金项目: 贵州省科技厅计划项目(黔科合 J 字[2009]2175 号)。

作者简介: 任明强(1977—), 副教授, 硕士, 主要从事恶性血液病研究。

附属医院住院患者,其中混合细胞型霍奇金淋巴瘤 45 例为实验组,其中男 29 例,女 16 例,年龄 18~72 岁,中位年龄 43 岁,TNM 分期 I、II 期共 14 例和 III、IV 期共 31 例,均为淋巴结内原发病变。另取同时期淋巴结反应性增生的初治患者 20 例为对照组,男 11 例,女 9 例,年龄 21~69 岁,中位年龄 41 岁。诊断标准符合《张之南血液病诊断及疗效标准》(第 3 版),所有患者均活检淋巴结组织,并对标本制作石蜡冰冻切片保存;同时 45 例患者采集骨髓细胞用于 RT-PCR 检测。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法 将石蜡标本包埋并制作 2 μm 连续病理切片,按照免疫组化染色说明书中的方法进行染色。DAB 试剂盒和 SP 染色试剂盒均从重庆生物制品有限公司购买,兔抗人 T-cadherin 单克隆抗体购自上海 Aviva Systems Biology 公司。由两位病理医生进行双盲阅片,结果取平均值。免疫组织化学结果判定标准:采用半定量对 T-cadherin 进行分析,按阳性细胞的染色强度记分等级为 0 分(阴性)、1 分(弱阳性)、2 分(中度阳性)和 3 分(强阳性);按染色阳性细胞百分比记分等级为 0 分(<10% 细胞阳性)、1 分(10%~25% 细胞阳性)、2 分(26%~50% 细胞阳性)、3 分(51%~75% 细胞阳性)、4 分(>75% 细胞阳性);将染色强度和染色百分比相乘得到的分数即为最后染色水平分级:0~3 分定义为阴性,4~12 分定义为阳性。

1.2.2 RT-PCR 法 根据 Genbank 中报道的人 T-cadherin 的基因序列,用 Primer Pre-mier5.0 软件设计 T-cadherin 基因的引物序列。上游引物为 5'-ACCCAGCAGGTTGGCTGAA-3',下游引物为 5'-CCTCCAGGGTTATCAGCAAAGTC-3',长度 174 bp。以 GAPDH 为内参照,设计特异性序列引物,上游引物为 5'-TGGAAATCAATGGGAAGCAGG-3',下游引物为 5'-ATAGGTGAATCAGCAGATGGAGC-3',长度 190 bp。引物均由大连宝生物工程公司合成。45 例患者取相应骨髓 5 mL,用肝素抗凝后,使用淋巴细胞分离液分离骨髓单个核细胞,并计数(5~10) $\times 10^6$ 细胞与 Trizol 总 RNA 提取液 1 mL 混匀,冻存于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 环境中。采用 Trizol 法一步提取骨髓单个核细胞的总 RNA。产物用 20 μL 的 DEPC 水溶解。RNA 完整度检测用电泳法,RNA 含量和纯度的计算则用紫外分光光度计测量。提取 1 μL 的总 RNA 来构成 10 μL 反应体系,并参照逆转录试剂盒说明书以进行 cDNA 合成。将 cDNA 用于进一步常规 PCR 扩增。条件为:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 1 min,94 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,58 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,71 $^{\circ}\text{C}$ 40 s,共 30 个循环,最后 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 min。

1.3 研究内容 分析混合细胞型霍奇金淋巴瘤和淋巴结反应性增生患者中 T-cadherin 表达情况,混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者临床病理特征年龄、性别、WBC、PLT、Hb、LDH、TNM 分期和结外累及与 T-cadherin 表达强度的关系;将年龄、性别、WBC、PLT、Hb、LDH、TNM 分期、结外累及和 T-cadherin 阳性表达纳入混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者结外累及多因素 Logistic 回归分析;并对混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者进行 5 年随访,分析 T-cadherin 阳性表达和远期预后的关系。混合细胞型霍奇金淋巴瘤一线方案选 ABVD 经 4~6 个疗程后判断疗效。第 1 年每 3 月进行 1 次随访,第 2 年以后每 6 个月进行 1 次随访,以 2、3 和 5 年的总生存率为远期预后评价指标,并绘制两组患者的生存曲线,比较两组患者的远期预后疗效。

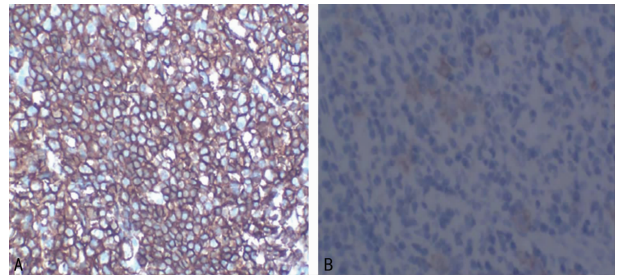
1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析,对计数资料采用 χ^2 检验,多因素 Logistic 回归分析混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者结外累及与临床病理特征的关系。两组生存资料采取 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验分析组间差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 T-cadherin 在混合细胞型霍奇金淋巴瘤和淋巴结反应性增生患者中的表达 T-cadherin 的表达主要定位于细胞膜上,其在混合细胞型霍奇金淋巴瘤和淋巴结反应性增生患者中的阴性表达分别为 68.9% 和 10.0%,阳性表达分别为 31.1% 和 90.0%,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1、表 1。

表 1 T-cadherin 在混合细胞型霍奇金淋巴瘤和淋巴结反应性增生患者中的表达[n(%)]

组别	n	T-cadherin 表达		χ^2	P
		阴性	阳性		
混合细胞型霍奇金淋巴瘤	45	31(68.9)	14(31.1)	19.2	<0.01
淋巴结反应性增生	20	2(10.0)	18(90.0)		



A:淋巴结反应性增生;B:混合细胞型霍奇金淋巴瘤。

图 1 T-cadherin 在混合细胞型霍奇金淋巴瘤与淋巴结反应性增生中的表达(SP $\times 400$)

2.2 T-cadherin mRNA 在混合细胞型霍奇金淋巴瘤和淋巴结反应性增生的相对表达量 T-cadherin mRNA 在混合细胞型霍奇金淋巴瘤中表达显著减少,相对表达量为 0.36 ± 0.03 ,而在淋巴结反应性增生中大量表达,相对表达量为 0.87 ± 0.07 ,二者间差异有统计学意义($t = 31.33, P < 0.05$)。这一结果和免疫组化蛋白表达趋势结果相一致。

2.3 T-cadherin 表达与混合细胞型霍奇金淋巴瘤临床特征的关系 混合细胞型霍奇金淋巴瘤中 T-cadherin 表达与患者 TNM 分期和结外累及有关($P < 0.05$),与患者年龄、性别、WBC、PLT、Hb、LDH 和 IPS 评分无相关性($P > 0.05$),见表 2。

表 2 T-cadherin 表达与混合细胞型霍奇金淋巴瘤临床特征的关系(n)

病理指标	n	T-cadherin 表达		χ^2	P
		阴性	阳性		
年龄(岁)				0.037	0.560
≥ 50	28	19	9		
<50	17	12	5		
性别				0.094	0.510
男	29	20	9		
女	16	11	5		
WBC				0.010	0.587
$\geq 10 \times 10^9/\text{L}$	23	16	7		
< $10 \times 10^9/\text{L}$	22	15	7		
PLT				0.003	0.603
$\geq 100 \times 10^9/\text{L}$	26	18	8		
< $100 \times 10^9/\text{L}$	19	13	6		
Hb				0.091	0.507
$\geq 120/\text{L}$	21	14	7		
< $120/\text{L}$	24	17	7		

续表 2 T-cadherin 表达与混合细胞型霍奇金淋巴瘤临床特征的关系 (n)

病理指标	n	T-cadherin 表达		χ^2	P
		阴性	阳性		
LDH				0.003	0.603
正常	19	13	6		
升高	26	18	8		
TNM 分期				6.426	0.015
I~II	14	6	8		
III~IV	31	25	6		
IPS 评分(分)				0.534	0.374
<3	38	27	11		
≥3	7	4	3		
结外累及				9.652	0.004
无	12	4	8		
有	33	27	6		

2.4 混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者结外累及与临床病理特征的关系 在混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者中,结外累及与年龄、性别、WBC、PLT、Hb 和 LDH 无关($P>0.05$),与 TNM 分期和 T-cadherin 阴性表达有关($P=0.012, 0.008$)。多因素 Logistic 回归分析显示,影响混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者结外累及 OR 由大到小依次为 T-cadherin 阴性表达、TNM 分期、性别、年龄、PLT、WBC、Hb 和 LDH,见表 3。

表 3 结外累及与临床病理特征的多因素

危险因素	Logistic 回归分析			
	标准误(SE)	P	OR	95%CI
年龄	0.110	0.440	1.113	0.932~1.221
性别	0.221	0.065	1.183	0.973~1.332
WBC	0.436	0.312	1.018	0.825~1.104
PLT	0.410	0.104	1.101	1.000~1.343
Hb	0.240	0.143	1.014	0.824~1.263
LDH	0.325	0.575	0.915	0.784~1.084
TNM 分期	0.123	0.012	1.365	1.031~1.551
T-cadherin 阴性表达	0.316	0.008	1.423	1.237~1.656

2.5 混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者 T-cadherin 表达与生存预后的关系 经过 Log-rank 检验显示,混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者 T-cadherin 阴性表达和 T-cadherin 阳性表达的 2 年生存率分别是 83.9% 和 92.9% ($P>0.05$); 3 年生存率分别是 71.0% 和 85.7% ($P>0.05$); 5 年生存率分别是 41.9% 和 78.6% ($P=0.024$),见表 4。同时绘制 Kaplan-Meier 图,显示 T-cadherin 阴性表达 5 年生存率明显低于 T-cadherin 阳性表达($P=0.038$),见图 3。

表 4 T-cadherin 表达与混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者生存率[n(%)]

总生存率	T-cadherin 阴性表达(n=31)	T-cadherin 阳性表达(n=14)	χ^2	P
2 年	26(83.9)	13(92.9)	0.674	0.382
3 年	22(71.0)	12(85.7)	1.136	0.250
5 年	13(41.9)	11(78.6)	5.201	0.024

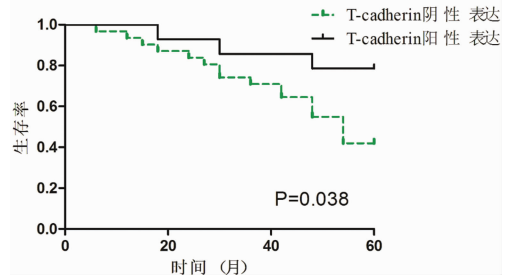


图 3 T-cadherin 表达与混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者生存曲线

3 讨论

混合细胞型霍奇金淋巴瘤是一种以 R-S 细胞为主,并伴有嗜酸细胞、淋巴细胞、浆细胞等多种细胞常见的经典型霍奇金淋巴瘤,活检可见以瘤细胞 CD30、CD15、PAX-5 染色阳性及 IgH、TCR 基因重排为特征^[4-5]。混合细胞型霍奇金淋巴瘤存在播散倾向,生存期相对短、易复发等特点,部分患者预后差。目前,霍奇金淋巴瘤治疗及预后相关因素是研究热点,不同的研究中提出了不同的临床预后因素,霍奇金淋巴瘤的预后因素仍未统一^[6]。

T-cadherin 属于细胞黏附分子 cadherin 超家族,主要通过调节钙介导的细胞黏附、细胞极性及其形态形成、细胞聚集和迁移、细胞识别和信号转导^[7]。T-cadherin 表达缺失使细胞间黏附力减弱,从而促进肿瘤细胞转移,与肿瘤发展及转移呈负相关^[8]。目前,T-cadherin 在多种肿瘤(胃癌、鼻咽癌、结直肠癌、肝癌、宫颈癌、乳腺癌等)中呈低表达,并且是不良预后指标^[9-11]。而 cadherin 超家族中,E-cadherin 对维持上皮细胞形态和结构完整性有着重要作用,N-cadherin 则会促进癌细胞从癌组织脱落并使其与正常内皮或基质黏附。目前暂缺混合细胞型霍奇金淋巴瘤中 T-cadherin 表达研究的报道,混合细胞型霍奇金淋巴瘤预后与多种因素有关,但多数标志与患者预后的关系仍不十分清楚^[12]。在本研究中发现混合细胞型霍奇金淋巴瘤中 T-cadherin 呈显著低表达,结果显示 T-cadherin 在混合细胞型霍奇金淋巴瘤中的阳性表达显著低于淋巴结反应性增生($P<0.05$),在国内多项研究发现 T-cadherin 在鼻咽癌、胃癌等肿瘤中阳性表达也显著降低^[13]。同时采用 RT-PCR 检测结果显示 T-cadherin mRNA 在混合细胞型霍奇金淋巴瘤中相对表达量显著低于淋巴结反应性增生($P<0.05$),这一结果和免疫组织化学结果类似。进一步分析 T-cadherin 表达与临床预后等相关因素间关系,表明混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者 T-cadherin 表达与年龄、性别、WBC、PLT、Hb、LDH 和 IPS 评分无相关性($P>0.05$),与 TNM 分期和结外累及相关($P<0.05$),表明低表达 T-cadherin 的混合细胞型霍奇金淋巴瘤侵袭性强、危险度高、病情易进展。结外累及作为独立重要预后因素,在多因素 Logistic 回归分析中,显示 TNM 分期和 T-cadherin 阴性表达是混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者结外累及的独立危险因素,表现 T-cadherin 阴性表达与结外累及密切相关,提示 T-cadherin 为判断混合细胞型霍奇金淋巴瘤预后具有重要价值。分析其作用机制,主要是 T-cadherin 基因启动子甲基化导致 T-cadherin 蛋白表达显著降低或缺失;同时, Twist、ZEB1、Snail 等多种转录因子可直接抑制 T-cadherin 转录; PI3K/AKT、Ras/Raf 等多种信号转导途径可活化核内转录因子以抑制 T-cadherin 表达^[14]; T-cadherin 蛋白的缺失使得肿瘤间黏附力减弱,从而导致肿瘤细胞的浸润和转移^[15]。此外,随访 5 年显示混合细胞型霍奇金淋巴瘤患者 T-cadherin 阴性表达生存率明显低于 T-cadherin 阳性表达患者,并随着时间的推

移两组间生存率的差异逐渐增加,这可能与 T-cadherin 随着肿瘤的进展而呈进行性丢失有关。

由此可以推断 T-cadherin 表达减少在混合细胞型霍奇金淋巴瘤中与临床预后密切相关,T-cadherin 可能成为混合细胞型霍奇金淋巴瘤预后相关的重要分子标记物,为进一步指导混合细胞型霍奇金淋巴瘤临床治疗提供初步理论依据。

参考文献

- [1] Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues:an overview with emphasis on the myeloid neoplasms[J]. *Chem Biol Interact*,2010,184(1/2):16-20.
- [2] Ansell SM. Hodgkin lymphoma;2014 update on diagnosis,risk-stratification,and management[J]. *Am J Hematol*,2014,89(7):771-779.
- [3] 吕昊明,曹伟,赵军莉,等. T-cadherin 启动子甲基化与胃癌恶性生物学行为及预后关系的研究[J]. *现代肿瘤医学*,2014,7(20):1618-1620.
- [4] Anila KR,Nair RA,Prem S,et al. Primary Mixed Cellularity Classical Hodgkin lymphoma of the Lumbar spine-An unusual presentation[J]. *Gulf J Oncolog*,2015,17(1):88-91.
- [5] Maraldo MV,Lundemann M,Vogelius IR,et al. A new method to estimate doses to the normal tissues after past extended and involved field radiotherapy for Hodgkin lymphoma[J]. *Radiother Oncol*,2015,114(2):206-211.
- [6] 万文丽,田磊,克晓燕. 霍奇金淋巴瘤的研究进展[J]. *白血病·淋巴瘤*,2010(5):308-311.
- [7] Matsuda K,Fujishima Y,Maeda N,et al. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin im-

pacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice [J]. *Endocrinology*,2015,156(3):934-946.

- [8] Wang Z,Wang B,Guo H,et al. Clinicopathological significance and potential drug target of T-cadherin in NSCLC [J]. *Drug Des Devel Ther*,2015,9(3):207-216.
- [9] 肖红燕,庞文燕. T-cadherin 在乳腺癌中的表达及其意义 [J]. *哈尔滨医药*,2014,20(3):183-185.
- [10] Maslova K,Kyriakakis E,Pfaff D,et al. EGFR and IGF1R in regulation of prostate cancer cell phenotype and polarity:opposing functions and modulation by T-cadherin [J]. *FASEB J*,2015,29(2):494-507.
- [11] Hayano Y,Zhao H,Kobayashi H,et al. The role of T-cadherin in axonal pathway formation in neocortical circuits[J]. *Development*,2014,141(24):4784-4793.
- [12] Evens AM,Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease[J]. *Blood*,2014,124(23):3356-3364.
- [13] 马涛,刘为民,李燕,等. T-cadherin 分子在鼻咽癌中表达异常及意义[J]. *宁夏医学杂志*,2014,30(11):1012-1014.
- [14] Zhong YH,Peng H,Cheng HZ,et al. Quantitative assessment of the diagnostic role of CDH13 promoter methylation in lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2015,16(3):1139-1143.
- [15] Caballero JN,Gervasi MG,Veiga MF,et al. Epithelial cadherin is present in bovine oviduct epithelial cells and gametes, and is involved in fertilization-related events [J]. *Theriogenology*,2014,81(9):1189-1206.

(收稿日期:2015-05-08 修回日期:2015-07-20)

(上接第 4646 页)

京:人民卫生出版社,2013:131.

- [2] Hasegawa J,Nakamura M,Hamada S,et al. Capable of identifying risk factors for placental abruption[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*,2014,27(1):52-56.
- [3] Heller DS,Keane-Tarchichi M,Varshney S. Is pathologic confirmation of placental abruption more reliable in cases due to chronic etiologies compared with acute etiologies [J]. *J Perinat Med*,2013,41(6):701-703.
- [4] 邓春艳,黄桂琼,王晓东,等. 胎盘早剥诊断与处理规范探讨——附 244 例病案资料临床分析[J]. *四川大学学报:医学版*,2014,45(5):866-868.
- [5] Tikkanen M. Placental abruption;epidemiology,risk factors and consequences[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*,2011,90(2):140-149.
- [6] 余关佳,李俊男,王琳,等. 119 例胎盘早剥的临床分析 [J]. *实用妇产科杂志*,2011,27(2):146-148.
- [7] 陈颖,张建平. 胎盘早剥的早期诊断[J]. *中国实用妇科与产科杂志*,2011,27(6):420-422.
- [8] Boisramé T,Sananès N,Fritz G,et al. Placental abruption;risk factors,management and maternal-fetal prognosis. Cohort study over 10 years[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2014,179(2):100-104.
- [9] Takano Y,Furukawa S,Ohashi M,et al. Fetal heart rate

patterns related to neonatal brain damage and neonatal death in placental abruption[J]. *J Obstet Gynaecol Res*,2013,39(1):61-66.

- [10] 李航,马润玖. 胎盘早剥的临床处理[J]. *实用妇产科杂志*,2014,30(8):574-577.
- [11] Elsasser DA,Ananth CV,Prasad V,et al. Diagnosis of placental abruption:relationship between clinical and histopathological findings[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2010,148(2):125-130.
- [12] Kadasne AR,Mirghani HM. The role of ultrasound in life-threatening situations in pregnancy [J]. *J Emerg Trauma Shock*,2011,4(4):508-510.
- [13] Masselli G,Brunelli R,Di Tola M,et al. MR imaging in the evaluation of placental abruption:correlation with sonographic findings[J]. *Radiology*,2011,259(1):222-230.
- [14] 陈娟,盖铭英. 前置胎盘及胎盘早剥的超声诊断[J]. *实用妇产科杂志*,2010,26(7):488-490.
- [15] Kasai M,Aoki S,Ogawa M,et al. Prediction of perinatal outcomes based on primary symptoms in women with placental abruption[J]. *J Obstet Gynaecol Res*,2014,16(2):216-220.

(收稿日期:2015-06-08 修回日期:2015-07-16)