

· 论 著 ·

HPV16/18 DNA、Bcl-2、Survivin mRNA 在宫颈癌组织中的表达及其临床意义

谢平¹, 白帆¹, 张杰¹, 柳志愿²

1. 佛山市顺德区桂洲医院妇科, 广东 佛山 528305; 2. 遵义医学院临床医学院, 贵州 遵义 563003

摘要: **目的** 探讨宫颈癌组织中的 B 淋巴细胞瘤 (Bcl)-2 蛋白、Survivin mRNA、HPV16/18 DNA 的表达及其意义。**方法** 收集 2009 年 5 月至 2013 年 12 月接受治疗的宫颈癌患者和宫颈上皮内瘤变 (CIN) 179 例患者的临床资料, 按临床及病理分为宫颈癌组 (79 例) 及 CIN 组 (共 69 例, 其中 CIN I 级 14 例, II 级 25 例, III 级 30 例)。另取包括宫颈良性病变的正常宫颈组织 31 个, 作为对照组。比较 3 组宫颈组织中的 HPV16/18 DNA 及 Bcl-2、Survivin mRNA 表达情况, 并探讨其与宫颈组织相关病理特征之间的关系。**结果** 3 种宫颈组织中的 Survivin mRNA、Bcl-2、HPV16/18 DNA 的阳性表达情况组间比较均有统计学差异 (P 均 < 0.01), 且均为正常宫颈组织阳性表达最低, 宫颈癌组织表达最高。Survivin mRNA、Bcl-2 以及 HPV16/18 DNA 阳性表达率与 CIN 分级有明显相关性 (I + II 级 vs III 级, P 均 < 0.01), CIN 分级越高, 相应的阳性表达率越高。Bcl-2 阳性表达率与宫颈癌的组织类型、分期、肿瘤生长类型无明显相关性 (P 均 > 0.05), 而与宫颈癌组织的淋巴结转移情况、分化程度有关 (P 均 < 0.01); Survivin mRNA 阳性表达率与宫颈癌的组织类型、肿瘤生长类型无明显相关性 (P 均 > 0.05), 而与宫颈癌组织的临床分期 ($P < 0.05$)、分化程度 ($P < 0.01$) 以及淋巴结转移情况 ($P < 0.01$) 有明显相关性; HPV16/18 DNA 的阳性表达率与宫颈癌的组织类型、肿瘤生长类型无明显相关性 (P 均 > 0.05), 而与组织的临床分期 ($P < 0.05$)、分化程度 ($P < 0.01$) 以及淋巴结转移情况 ($P < 0.01$) 有明显相关性。**结论** HPV16/18 DNA、Bcl-2、Survivin mRNA 在宫颈癌组织中的表达均明显升高, 可能与宫颈癌的发生、发展有着密切的联系。

关键词: 宫颈癌; B 淋巴细胞瘤-2; Survivin; 人乳头瘤病毒 16/18

中图分类号: R 737.33 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)03-0293-05

Expressions of HPV16/18 DNA, Bcl-2 and Survivin mRNA in cervical cancer tissues and their clinical significance

XIE Ping*, BAI Fan, ZHANG Jie, LIU Zhi-yuan

* Department of Gynecology, Guizhou Hospital of Shunde District of Foshan City, Foshan, Guangdong 528305, China

Abstract: Objective To investigate the expressions of HPV16/18 DNA, Bcl-2 and Survivin mRNA in the cervical cancer tissues and the related significance. **Methods** The clinical data of 179 patients with cervical cancer/ cervical intraepithelial neoplasia (CIN) received treatment from May 2009 to December 2013 were collected, and based on the clinical and pathological data, the patients were divided into cervical cancer group ($n = 79$) and CIN group ($n = 69$) including 14 cases of CIN stage I, 25 cases of CIN stage II and 30 cases of CIN stage III. Thirty-one specimens of normal cervical tissues including cervical benign lesions were selected as control group. The expressions of HPV16/18 DNA, Bcl-2 and Survivin mRNA in different cervical tissues were compared, and their associations with related pathological features of cervical tissues were studied. **Results** There were all statistical differences in the positive expression rates of HPV16/18 DNA, Bcl-2 and Survivin mRNA on three kinds of cervical tissues (all $P < 0.01$), and the lowest and the highest positive expression rates were all normal cervical tissues and cervical cancer tissues, respectively. There were all statistical differences in the positive expression rates of HPV16/18 DNA, Bcl-2 and Survivin mRNA on the tissues of different CIN staging (stages I plus II vs stage III, all $P < 0.01$), and the higher the stage, the higher the corresponding positive expression rate. There was no significant relationships between the positive expression rate of Bcl-2 and the type, staging of cervical cancer tissue, the growth type of tumor (all $P > 0.05$), but there were significant relationships between the positive expression rate of Bcl-2 and lymph node metastasis, differentiation degree of cervical cancer tissues (all $P < 0.01$). There was no significant relation-

ships between the positive expression rate of Survivin mRNA and tissue type of cervical cancer tissue, the growth type of tumor (all $P > 0.05$), but there were significant relationships between the positive expression rate of Survivin mRNA and clinical staging ($P < 0.05$), differentiation degree ($P < 0.01$), lymph node metastasis of cervical cancer tissues ($P < 0.01$). There were no significant relationships between the positive expression rate of HPV16/18 DNA and the type of cervical cancer tissue, the growth type of tumor (all $P > 0.05$), but there were significant relationships between the positive expression rate of HPV16/18 DNA and clinical staging ($P < 0.05$), differentiation degree ($P < 0.01$), lymph node metastasis ($P < 0.01$) of cervical cancer tissues. **Conclusion** All the expressions of Bcl-2, Survivin mRNA and HPV 16/18 DNA in cervical cancer tissues increase obviously, and this might closely be correlated with the occurrence and development of cervical cancer.

Key words: Cervical carcinoma; Bcl-2; Survivin; HPV16/18

宫颈癌是女性常见的一种生殖道的恶性肿瘤,有极高的病死率^[1]。其发生、发展是一个长期的过程,有研究认为引发该过程的机制为致癌因子激活原癌因子,使抑癌基因不再具有活性,从而致使细胞凋亡和增殖失调^[2]。B 淋巴细胞瘤(Bcl)-2 蛋白属于抑制细胞凋亡的一类调控基因,能阻止细胞凋亡、延长细胞寿命^[3];而 Survivin 基因是迄今为止作用最强的凋亡抑制剂,其细胞选择性极为明显,表达于大量的肿瘤组织内^[4]。已有研究证实宫颈癌的起病与人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)相关,95%左右的宫颈癌组织内均能检测到 HPV,而高危型的 HPV16/18 所占比例超过了 60%^[5]。本研究旨在通过检测 HPV16/18 DNA、Bcl-2、Survivin mRNA 在宫颈癌中的表达水平,探讨它们之间的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象 分析 2009 年 5 月至 2013 年 12 月接受治疗的宫颈癌患者和宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)患者的临床资料,并收集其病理标本划分为 CIN 组和宫颈癌组。对照组为包括宫颈良性病变的正常宫颈组织。依据国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)于 2000 年制定的分期标准,分别从肿瘤生长类型、病理学分级以及临床分期等方面将宫颈癌患者分型、分级、分期。部分宫颈癌患者给予盆腔淋巴结清扫术+广泛全子宫切除术,并从淋巴结是否发生转移的角度将上述患者分类。排除有其他治疗史者。

1.2 研究方法 主要试剂有 HPV16/18 原位杂交测试剂盒(福建泰普生物科学有限公司),Bcl-2 鼠抗人单克隆抗体、Survivin 兔抗人多克隆抗体、免疫组化试剂盒(福州迈新生物技术有限公司),Survivin 原位杂交试剂盒(上海拜格生物科技发展有限公司)。标本处理:标本全部固定于 4% 的多聚甲醛液体(含有 1/1 000 的焦碳酸二乙酯)中,用石蜡将其包埋,取出组织连续切片,厚度约为 4 μm 。Survivin mRNA 地高

辛标记的寡核苷酸探针对组织内的 Survivin mRNA 序列进行检测:将组织切片,脱蜡脱水处理,将 0.5% H_2O_2 注入其中,30 min 的室温处理后,将胃蛋白酶用 3% 柠檬酸稍加稀释后滴入其中,于 37 $^\circ\text{C}$ 中消化,暴露 Survivin mRNA 的核酸片段,再将预杂交液滴入其中,在 42 $^\circ\text{C}$ 的恒温环境中放置 4 h,正式注入杂交液,在 42 $^\circ\text{C}$ 的恒温环境中过夜;洗涤后滴加封闭液,注入生物素化鼠抗地高辛以及链霉亲和素——生物素复合物(SABC),显色处理后将组织复染、透明,最后封片以待镜检。阴性对照:只有预杂交液,无 Survivin 探针。Bcl-2 蛋白检测:采用免疫组化法[即用型(Envision)快速酶免疫组化二步法]。石蜡包埋组织,脱蜡、脱水、修复抗原,用 3% H_2O_2 阻断剂孵育 10 min,洗涤。将 1:50 Bcl-2 鼠抗人单克隆抗体滴入其中,放置于 4 $^\circ\text{C}$ 的冰箱内过夜。取出再次洗涤,显色处理后将组织切片复染、透明,封片以待镜检。选择已知的阳性片作为阳性对照,而一抗用 PBS 的缓冲液代替作阴性对照。相同条件下处理各种切片。HPV16/18 DNA 检测:原位杂交法。脱蜡、水化,将蛋白酶 K 滴入其中,于 37 $^\circ\text{C}$ 的环境下将组织孵育 18 min,然后用梯度酒精对其进行脱水处理。每张切片内加入生物素化的探针 10 μl ,加盖,在 95 $^\circ\text{C}$ 的环境下变性 10 min,然后在 37 $^\circ\text{C}$ 的环境下于湿盒内杂交 10 h,将组织浸没于去垢剂洗涤液内 15 min,去盖。将 SPAP 结合物加入其中,37 $^\circ\text{C}$ 的环境下孵育 25 min,显色处理后复染、封片。结果判定:双盲法。由病理科两位经验丰富的医师阅片。依据半定量积分法:Bcl-2 和 Survivin 的细胞浆在光镜下出现淡黄色—棕黄色的颗粒则为阳性。随机选择高倍镜视野 10 个观察,记分主要依据每高倍镜视野的阳性细胞数的百分比:阳性细胞数低于 5%,0 分;5%~25%,1 分;26%~50%,2 分;51%~75%,3 分;>75%,4 分。着色强度:淡黄色,1 分;黄色,2 分;棕黄色,3 分。上述两项记分相乘所得结果则为阳性强度:0 分,阴性(-);1~4 分,弱阳性(+);5~8 分,中度阳

性(++) ;9~12分,强阳性(+++)。HPV16/18 DNA 的细胞核内出现黑或蓝颗粒即为其阳性细胞的表现。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入研究对象(标本)共 179 个,其中包括,正常宫颈组织 31 个,宫颈癌标本 79 个,CIN 标本 69 个(CIN I 级 14 例,CIN II 级 25 例,CIN III 级 30 例)。宫颈癌入组患者平均年龄为(45.5 ± 15.3)岁,临床分期为 I A 期 10 例, I B 期 15 例, II A 期 33 例, II B 期 12 例, III 期 9 例;组织分化为低分化 37 例,中分化 30 例,高分化 12 例;外生型 37 例,内生型 15 例,溃疡型 15 例,颈管型 12 例;出现淋巴结转移 35 例,未出现淋巴结转移 44 例。

2.2 3 种宫颈组织 Survivin mRNA、Bcl-2 以及 HPV16/18 DNA 表达情况比较 3 种宫颈组织中的 Survivin mRNA、Bcl-2、HPV16/18 DNA 的阳性表达情况组间比较均有统计学差异(P 均 < 0.01),且均为正常宫颈组织阳性表达最低,宫颈癌组织表达最高。见表 1。

2.3 Survivin mRNA、Bcl-2 以及 HPV16/18 DNA 阳性表达率与 CIN 分级的相关性 Survivin mRNA、Bcl-2 以及 HPV16/18 DNA 阳性表达率与 CIN 分级有明

显相关性(P 均 < 0.01),且 CIN 分级越高,相应的 3 者阳性表达率越高。见表 2。

2.4 Bcl-2 表达与宫颈癌病理特征的相关性 Bcl-2 阳性表达率与宫颈癌的组织类型、分期、肿瘤生长类型无明显相关性(P 均 > 0.05),而与宫颈癌的淋巴结转移情况、分化程度有明显相关性(P 均 < 0.01)。见表 3。

2.5 Survivin mRNA 阳性表达率与宫颈癌病理特征关系 Survivin mRNA 阳性表达率与宫颈癌的组织类型、肿瘤生长类型无明显相关性($P > 0.05$),而与宫颈癌的临床分期、分化程度以及淋巴结转移情况有明显相关性($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

2.6 HPV16/18 DNA 阳性表达与宫颈癌病理特征关系 HPV16/18 DNA 的阳性表达率与宫颈癌的组织类型、肿瘤生长类型无明显相关性(P 均 > 0.05),而与宫颈癌的临床分期、分化程度以及淋巴结转移情况有明显相关性($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

表 1 3 种宫颈组织 Survivin mRNA、Bcl-2 以及 HPV16/18 DNA 表达情况比较 (例)

组织类型	例数	Survivin mRNA		Bcl-2		HPV16/18 DNA	
		阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
宫颈正常组织	31	29	2	30	1	30	1
CIN	69	37	32	41	28	33	36
宫颈癌	79	17	62	22	57	12	67
χ^2 值		45.43		32.40		60.12	
<i>P</i> 值		< 0.01		< 0.01		< 0.01	

表 2 不同 CIN 分级 Survivin mRNA、Bcl-2 以及 HPV16/18 DNA 表达情况比较 (例)

CIN 分级	例数	Bcl-2				Survivin mRNA				HPV16/18 DNA			
		阴性	阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值	阴性	阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值	阴性	阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值
I、II 级	39	31	8	11.87	< 0.01	28	11	9.453	< 0.01	27	12	13.45	< 0.01
III 级	30	11	19			10	20			7	23		

表 3 不同病理特征宫颈癌 Bcl-2、Survivin mRNA、HPV16/18 DNA 表达情况比较 (例)

病理特征	例数	Bcl-2				Survivin mRNA				HPV16/18 DNA			
		阴性	阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值	阴性	阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值	阴性	阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值
组织类型													
鳞癌	68	19	49	0.337	> 0.05	15	53	0.264	> 0.05	11	57	0.102	> 0.05
腺癌	11	4	7			3	8			2	9		
组织分化													
低分化	37	6	31	7.006	< 0.01	3	34	8.223	< 0.01	2	35	6.890	< 0.01
中、高分化	42	17	25			15	27			12	30		
临床分期													
I A、I B、II A 期	59	20	39	2.781	> 0.05	17	42	4.703	< 0.05	13	46	4.398	< 0.05
II B、III 期	20	3	17			1	19			0	20		
肿瘤生长类型													
外生型	37	8	29			6	31			4	33		
内生型	15	4	11	3.183	> 0.05	3	12	2.109	> 0.05	2	13	0.994	> 0.05
溃疡型	15	5	10			4	11			3	12		
颈管型	12	6	6			4	8			3	9		
淋巴结转移													
有	35	3	32	13.200	< 0.01	1	34	13.800	< 0.01	0	35	12.230	< 0.01
无	44	20	24			17	27			13	31		

3 讨论

宫颈癌的发病是个漫长且复杂的过程,与细胞凋亡以及抑癌基因的调控和癌基因的表达均相关^[6]。Survivin 是目前发现的作用最强的抑制细胞凋亡的蛋白,基本不在成人分化组织内表达,而异常表达于恶性肿瘤组织内,通过结合 Caspase-3 来感染细胞分裂达到多倍体形成构成影响,以及通过结合细胞周期的调控因子 CDK4 形成复合体 Survivin/ADK4 达到对 Fas 介导的凋亡构成影响来实现其对细胞凋亡的抑制作用^[7],在此过程中,肿瘤细胞逐渐分裂、增殖,故其呈现出持续、快速的生长趋势^[8]。有资料证实, Survivin mRNA 在宫颈癌组织内呈现异常表达,且阳性表达率随着淋巴结的转移以及组织分化的恶性程度的升高而上升,说明宫颈癌的起病、病情发展可能是由 Survivin 的异常表达所致^[9]。本研究结果显示,3 组中 Survivin 的阳性表达率均不同,相比于正常宫颈组织,其在宫颈癌和 CIN 组织中的阳性表达率更高,其中宫颈癌组织中的 Survivin 表达又比 CIN 组织中高。此外还发现,其阳性表达率在 CIN III 组织中明显高于 CIN I、CIN II 组织中,在低分化组织以及 II B 期 ~ III 期中显著上升,此与之前的研究结果相一致,进一步说明 Survivin 在宫颈癌的发生、发展期间可能扮演着重要的角色^[10]。

Bcl-2 蛋白是对细胞凋亡具有抑制作用的基因,首次发现是在白血病和淋巴瘤患者中。经临床研究证实 Bcl-2 可以通过抑制封闭细胞核的运转以及细胞内钙离子含量的上升和抗氧化来发挥其对细胞凋亡的抑制作用^[11]。Bcl-2 表达过度则会累及受损细胞使其无法正常凋亡^[12]。本研究结果发现, Bcl-2 在宫颈癌和 CIN 组织中的阳性表达率比正常宫颈组织内的阳性表达率高,其在正常宫颈组织内少有表达或不表达,而在宫颈癌中的却有着非常显著的表达强度^[13]。此外还发现,其阳性表达率随着宫颈癌组织的临床分期以及分化恶性程度的增加而增加,此与相关的研究结果相吻合,说明宫颈癌的起病与 Bcl-2 密切相关,其出现的异常阳性表达也许是引发宫颈癌浸润及发病的一个重要原因^[14]。

HPV 感染是引发宫颈癌及 CIN 的一个主要因素已获得证实,特别是高危型的 HPV16/18^[15],其在宫颈癌的组织内有着极高的检出率,很多学者认为 HPV16/18 可能是通过整合病毒致使宿主基因不再稳定以及病毒基因的表达失调来激活细胞癌基因^[16]。本实验结果显示,其在宫颈癌组织内的阳性表达率显著上升,这也进一步说明宫颈癌的发生、发

展与 HPV16/18 相关^[17]。

综上所述, HPV16/18 感染、抑制细胞凋亡的基因 Survivin 和 Bcl-2 均与宫颈癌的发生、发展相关^[18]。其中肿瘤新的特异性的标记 Survivin 基因有望成为基因治疗宫颈癌的理想靶基因^[19]。 HPV16/18、Survivin 和 Bcl-2 的联合检测技术可能会为早期诊断宫颈恶性肿瘤以及评估化疗疗效、手术和判断预后提供临床上有力的指导,为治疗宫颈癌提供新思路^[20]。

参考文献

- [1] Pientong C, Wongwarissara P, Ekalaksananan T, et al. Association of human papillomavirus type 16 long control region mutation and cervical cancer [J]. *Virology*, 2013, 10: 30.
- [2] Rana MM, Huhtala H, Apter D, et al. Understanding long-term protection of human papillomavirus vaccination against cervical carcinoma: Cancerregistry-based follow-up [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132 (12): 2833 - 2838.
- [3] Hall JS, Iype R, Armenoult LS, et al. Poor prognosis associated with human papillomavirus $\alpha 7$ genotypes in cervical carcinoma cannot be explained by intrinsic radiosensitivity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85 (5): e223 - e229.
- [4] Bierkens M, Krijgsman O, Wilting SM, et al. Focal aberrations indicate EYA2 and hsa-miR-375 as oncogene and tumor suppressor in cervical carcinogenesis [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013, 52 (1): 56 - 68.
- [5] Conesa-Zamora P. Immune responses against virus and tumor in cervical carcinogenesis: treatment strategies for avoiding the HPV-induced immune escape [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131 (2): 480 - 488.
- [6] Barbosa LC, da Silva ID, Corrêa JC, et al. Survivin and telomerase expression in the uterine cervix of women with human papillomavirus-induced lesions [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21 (1): 15 - 21.
- [7] Wang HL, Xu H, Lu WH, et al. In vitro and in vivo evaluations of human papillomavirus type 16 (HPV16)-derived peptide-loaded dendritic cells (DCs) with a CpG oligodeoxynucleotide (CpG-ODN) adjuvant as tumor vaccines for immunotherapy of cervical cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289 (1): 155 - 162.
- [8] Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, et al. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses [J]. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 5: F100 - F106.
- [9] Kasamatsu E, Cubilla AL, Alemany L, et al. Type-specific human papillomavirus distribution in invasive cervical carcinomas in Paraguay. A study of 432 cases [J]. *J Med Virol*, 2012, 84 (10): 1628 - 1635.
- [10] Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression [J]. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 5: F168 - F174.
- [11] Yu Y, Zhang Y, Zhang S. MicroRNA-92 regulates cervical tumorigenesis and its expression is upregulated by human papillomavirus-

- 16 E6in cervical cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6 (2) : 468 - 474.
- [12] García-Espinosa B, Moro-Rodríguez E, Alvarez-Fernández E. Genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in histological sections of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical carcinoma in Madrid, Spain [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 533.
- [13] Carestiatto FN, Afonso LA, Moysés N, et al. An upward trend in DNA p16ink4a methylation pattern and high risk HPV infection according to the severity of the cervical lesion [J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2013, 55(5) : 329 - 334.
- [14] Weiss D, Koopmann M, Basel T, et al. Cyclin A1 shows age-related expression in benign tonsils, HPV16-dependent overexpression in HNSCC and predicts lower recurrence rate in HNSCC independently of HPV16 [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 259.
- [15] 单玉珍, 马向东, 王建. 高危型人乳头瘤病毒筛查在宫颈癌前病变及宫颈癌诊治中的意义 [J]. *中国临床研究*, 2012, 25(5) : 456 - 457.
- [16] Liu C, Wang Y, Xie S, et al. Liquiritigenin induces mitochondria-mediated apoptosis via cytochrome c release and caspases activation in HeLa Cells [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(2) : 277 - 283.
- [17] Ryzhakova OS, Solov'eva NI. Matrix metalloproteinases (MMP)--MMP-1, -2, -9 and its endogenous activity regulators in transformed by E7 oncogene HPV16 and HPV18 cervical carcinoma cell lines [J]. *Biomed Khim*, 2013, 59(5) : 530 - 540.
- [18] 杨丽. 宫颈 HPV 检测在宫颈癌前病变筛选中的临床意义 [J]. *中国临床研究*, 2011, 24(2) : 129 - 130.
- [19] Ndiaye C, Alemany L, Ndiaye N, et al. Human papillomavirus distribution in invasive cervical carcinoma in sub-Saharan Africa: could HIV explain the differences? [J]. *Trop Med Int Health*, 2012, 17(12) : 1432 - 1440.
- [20] Khan S, Jutzy JM, Aspe JR, et al. Survivin is released from cancer cells via exosomes [J]. *Apoptosis*, 2011, 16(1) : 1 - 12.

收稿日期: 2014 - 10 - 31 修回日期: 2014 - 11 - 19 编辑: 王宇

(上接第 292 页)

参考文献

- [1] Tomlinson DR, Becher H, Selvanayagan JB. Assessment of myocardial viability: comparison of echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging in the current era [J]. *Heart Lung Circ*, 2008, 17(3) : 173 - 185.
- [2] Muellerleile K, Baimeyer A, Groth M, et al. Assessment of myocardial viability in ischemic heart disease by cardiac magnetic resonance imaging [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2008, 56(2) : 237 - 249.
- [3] 王伟, 穆玉明, 王春梅, 等. 腺苷负荷心肌超声造影评价冠状动脉狭窄程度的研究 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2010, 19(10) : 846 - 849.
- [4] 李宜蓁, 李兴升, 王志刚, 等. 腺苷负荷声学造影评价犬心肌血流灌注 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2012, 9(4) : 286 - 290.
- [5] Aggeli C, Giannopoulos G, Roussakis G, et al. Safety of myocardial flash-contrast echocardiography in combination with dobutamine stress testing for the detection of ischaemia in 5250 studies [J]. *Heart*, 2008, 94(12) : 1571 - 1577.
- [6] 刘诗珍, 舒先红, 潘翠珍, 等. 实时心肌超声造影评价冠状动脉三支病变患者的心肌灌注 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2006, 15(12) : 885 - 887.
- [7] 汤裕华, 钱建芬, 林银康, 等. 实时心肌声学造影评价急性心肌梗死介入治疗后心肌灌注状况对其长期疗效的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(23) : 3883 - 3885.
- [8] 郝骥, 祁春梅, 武维恒, 等. 实时心肌声学造影定量与半定量图像分析方法检测存活心肌价值的对比研究 [J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2011, 8(6) : 1325 - 1331.
- [9] 程蕾蕾, 舒先红, 潘翠珍, 等. 实时心肌声学造影评价心脏同步性的临床研究 [J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5(12) : 3631 - 3634.
- [10] 任敏, 田家玮, 何宁, 等. 应变率成像对冠状动脉搭桥前后左心室形变及同步性的评价 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2010, 19(3) : 204 - 207.
- [11] 徐卉, 王小丛, 徐晶. 实时三维超声心动图评价冠心病患者 PT-CA 术后左室局部室壁运动异常 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(11) : 1503 - 1505.
- [12] 徐亮, 许迪. 实时三维超声心动图在心脏再同步化治疗中的应用现状 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2011, 8(2) : 382 - 386.
- [13] 孙红光, 李澄, 於晓平, 等. 应用超声心动图左室壁运动异常阶段推测冠心病相关狭窄血管——与冠脉造影对比研究 [J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2006, 12(2) : 96 - 98.
- [14] 郭燕丽, 王海东, 杨康, 等. 实时三维经胸超声心动图在诊断二尖瓣脱垂中的应用价值 [J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(12) : 1332 - 1335.
- [15] 安宁, 贺海龙, 赵巧文. 冠脉造影在急性冠脉综合征中的临床价值 [J]. *基层医学论坛*, 2011, 15(10) : 333 - 334.

收稿日期: 2014 - 11 - 18 修回日期: 2014 - 12 - 10 编辑: 石嘉莹