

跨膜蛋白 MS4A8B 在前列腺癌组织中的表达及意义*

叶林¹ 万方宁¹ 沈旭霞² 孙娟娟² 瞿元元¹ 卞晓洁¹ 李健¹
刘晓军¹ 戴波¹ 张世林¹ 姚旭东¹ 叶定伟¹

【摘要】 目的:探讨跨膜蛋白 MS4A8B 在前列腺癌组织中的表达及意义。方法:采用免疫组织化学检测 140 例临床局限性前列腺癌行前列腺癌根治术样本的组织微阵列芯片上的 MS4A8B,并将 MS4A8B 与增殖指数(PCNA)和凋亡指数(TUNEL)进行相关性分析,将患者的年龄、PSA 水平、Gleason 评分及生化复发等临床病理特征与 MS4A8B 进行统计学处理。结果:良性组织、癌旁组织、前列腺上皮内瘤变、前列腺原发癌和前列腺转移淋巴结的 MS4A8B 蛋白表达分别为 0%、1.94%、5.92%、62.6%和 70.4%。Kaplan-Meier 生存曲线分析表明前列腺癌组织高表达患者较低表达患者无生化复发生存时间(RFS)明显缩短($P < 0.05$);进一步研究发现 MS4A8B 蛋白表达与患者 Gleason 评分、增殖指数呈正相关(Spearman 分析)($P < 0.001$)。结论:MS4A8B 的表达与前列腺癌根治术后生化复发和转移相关,并在前列腺癌进展中扮演重要角色。

【关键词】 前列腺癌;MS4A8B 蛋白;生化复发

【中图分类号】 R737.25 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-1420(2013)08-0599-06

The expression and clinical significance of MS4A8B in prostate cancer tissue

YE Lin¹ WAN Fangning¹ SHEN Xuxia² SUN Juanjuan² QU Yuanyuan¹
BIAN Xiaojie¹ LI Jian¹ LIU Xiaojun¹ DAI Bo¹
ZHANG Shilin¹ YAO Xudong¹ YE Dingwei¹

(¹Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai, 200032, China; ²Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College of Fudan University)

Corresponding author: YE Dingwei, E-mail: dwye@shca.org.cn

Abstract Objective: To clarify the expression and clinical significance of MS4A8B in prostate cancer. **Methods:** In 140 clinically localized prostate cancer tissue samples undergoing radical prostatectomy, immunohistochemical staining was performed. Statistical analysis was used to determine the correlation between MS4A8B and PCNA protein level as an index of proliferative activity, TUNEL staining as an index of apoptosis. We further analyzed statistically the value of the MS4A8B expression evaluating clinicopathological characteristics such as age, PSA at diagnosis, Gleason score, and biochemical recurrence. **Results:** Positive ratios of MS4A8B protein expression were 0%, 1.94%, 5.92%, 62.6% and 70.4% in benign, benign adjacent to prostate cancer, HPIN, primary and metastatic prostate cancer, respectively. Kaplan-Meier curves revealed that the recurrence-free survival (RFS) of the patients with high MS4A8B expression were shorter than that with low MS4A8B expression. Moreover, MS4A8B was positively associated with Gleason score, the proliferation index (all $p < 0.001$). **Conclusions:** MS4A8B expression is associated with early biochemical relapse and metastasis after radical prostatectomy which plays an important role in progression of human prostate cancer

Key words prostate cancer; MS4A8B; biochemical recurrence

前列腺癌是欧美男性发病率最高的恶性肿瘤,在美国位于男性肿瘤死亡率的第二位,仅次于肺

癌。据统计,美国 2012 年有 241 740 例新诊断的前列腺癌患者,占全部新发肿瘤患者的 29%;有 28 170 例死于前列腺癌,占全部死于肿瘤患者的 9%^[1]。近年来,我国前列腺癌发病率也不断升高。前列腺腺体是一系列致癌多基因事件发生的中心,因而组织学标志物对于进展高风险的预测价值不能忽略。几项研究试图鉴别出前列腺癌进展高风险标志物,但多数未达到预期目的。目前仍依靠 PSA 水平、Gleason 评分及血管包膜侵犯等临床病

*基金项目:中国博士后科学基金资助项目(编号 2013M531123);上海市博士后科研资助计划面上项目(编号 12R21411600);国家自然科学基金资助项目(编号 30973009)

¹复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科,复旦大学上海医学院肿瘤学系(上海,200032)

²复旦大学附属肿瘤医院病理科,复旦大学上海医学院肿瘤学系

通信作者:叶定伟, E-mail: dwye@shca.org.cn

理指标预测术后复发,尚无组织学标志物应用于临床。前列腺癌复发和转移高风险组织学标志物的研究对了解前列腺癌的发生和恶化机理的研究意义重大,并有利于临床医师更好掌握手术适应证,对复发高风险患者加强随访、辅以内分泌治疗或放疗等积极措施,可使患者获益。然而,与其他肿瘤不同,前列腺癌往往多种病理组织形态并存甚至混杂着正常腺体这一独特性,使得前列腺癌进展和复发预测的组织标志物研究困难重重,尽管投入巨大,但鲜有进展。从生物信息学的分析手段入手,从疾病进展模型出发,从基因整体水平研究前列腺癌的发病机制将有可能寻找出更合适的前列腺癌进展的分子标志物,这将为前列腺癌的诊断预防和治疗提供关键依据。基于此,我们对高通量数据进行筛选,得到一个跨膜蛋白家族成员 MS4A8B 基因,其在前列腺癌组织中特异性升高,现将有关情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 样本收集、病理学检测及评估

研究样本来自本院 2009 年 1 月~2010 年 12 月收治的 140 例术前未经内分泌治疗和放疗的临床局限性前列腺癌患者行前列腺癌根治性切除术的组织样本,以及作为对照的 8 例膀胱癌行膀胱根治性切除术的前列腺样本,均经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋,患者年龄 60~89 岁,平均 72.3 岁。根据 2002 年 AJCC TNM 分期和 Gleason 评分进行病理分期和分级。全部 HE 切片经病理医生复片,并标记选择良性组织、高分级前列腺上皮内瘤变(HPIN)、前列腺癌、转移淋巴结组织等代表性肿瘤区域。除此之外,收集所有患者的临床和病理特征数据。结果判断:所有病理学指标均由病理科资深医生确定。光镜下观察 MS4A8B 阳性反应为位于细胞浆内的棕黄色颗粒,表达强度评分:0 分为(-),1 分为(±),2 分为(+),3 分为(++),4 分为(+++)。PCNA 阳性反应为位于细胞核内的棕黄色均匀颗粒,每个切片观察至少 5 个有代表性高倍视野,观察不少于 500 个细胞中阳性染色细胞,PCNA 表达均以核表达阳性细胞所占总细胞数的百分率计算。

1.2 免疫组织化学染色

免疫组织化学染色采用 MaxVisionTMplus 免疫组织化学试剂盒(KIT-5020,购自福州迈新生物技术有限公司),参照试剂盒使用说明书进行操作。10%福尔马林固定、石蜡包埋的切片经二甲苯脱蜡后,梯度乙醇依次水化后置双蒸流水中,用 0.01 mmol/L Tris 缓冲液(pH 6.0)于 121 °C 加热 20 分钟修复抗原。室温自然冷却后,用含 1%BSA 的 Tris 缓冲液室温处理 20 min,封闭内源性免疫原。抗 MS4A8B 兔多克隆抗体(稀释度为 1:50)和

PCNA 鼠单克隆抗体(稀释度为 1:500)于 4 °C 过夜。HRP-mer 羊抗兔/鼠 IgG 二抗孵育,DAB 显色,苏木精复染。通用型生物素标记的羊抗小鼠 IgG 于 37 °C 孵育 20 min,DAB 显色,苏木精复染,中性树胶封片。

1.3 TUNEL 凋亡实验

使用德国罗氏 TUNEL 凋亡检测试剂盒(No11684817910)。二甲苯脱蜡 10 min,换新鲜的二甲苯再脱蜡 5~10 min。无水乙醇反应 5 min,90%乙醇反应 2 min,70%乙醇反应 2 min,蒸馏水浸泡 2 min。滴加 20 g/ml 不含 DNase 的蛋白酶 K,20~37 °C 作用 15~30 min,用 PBS 洗涤 3 次。在用 PBS 配制的 3% 过氧化氢溶液(3% H₂O₂ in PBS)室温孵育封闭 10 min,以灭活切片内源的过氧化物酶、PBS 洗涤 3 次。生物素标记,37 °C 孵育 60 min。用 PBS 洗涤 1 次,滴加标记反应终止液,室温孵育 10 min,用 PBS 洗涤 3 次。样品的 DAB 显色,苏木精复染。以细胞核褐色染色作为阳性凋亡细胞,计算阳性凋亡细胞所占总数的百分比作为凋亡指数(AI),具体计算是每个样本计数至少 5 个视野,每个视野计数 1 000 个细胞,取平均值作为凋亡指数。

1.4 统计学处理

所有统计学分析用 SPSS17.0 统计软件进行处理。不同组间比较采用独立 *t* 检验(常变量)。两组间均数比较采用 *t* 检验,分类变量比较采用 χ^2 检验,多组间比较采用单因素方差分析。数值用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。良性、癌旁、癌前病变、前列腺癌及转移癌之间 MS4A8B 表达水平不属于正态分布,故使用非参数 Wilcoxon 符号秩和检验或 Mann-Whitney *U* 检验。Spearman 等级相关系数分析用于分析 MS4A8B 表达与 Gleason 评分、增殖指数和凋亡指数的相关性。单因素和多因素分析用于评估 MS4A8B 预测临床参数的价值。用 Kaplan-Meier 法绘制无复发生存时间(RFS)曲线,用双侧 log-rank 法评估 MS4A8B 和 RFS 统计学的相关性。随访计算到最后一次临床无肿瘤复发随访。

2 结果

2.1 前列腺癌组织中 MS4A8B 的免疫组织化学分析

MS4A8B 蛋白水平的表达研究是通过前列腺癌组织样本的免疫组织化学进行的。前列腺癌样本中 MS4A8B 蛋白主要表达于前列腺癌细胞浆。140 例前列腺癌患者样本可分为良性组织、癌旁组织和 HPIN、前列腺原发癌和转移癌,阳性率分别为 0%、1.94%、5.92%、62.6%和 70.4%。前列腺恶性组织(包括前列腺原发癌和转移癌)中的表达

远远超过良性上皮组织(包括良性组织、癌旁组织和 HPIN)。从低 Gleason 评分到高 Gleason 评分,MS4A8B 蛋白染色的强度从中度到强的细胞浆染色,其中前列腺转移癌的染色强度最强。MS4A8B

蛋白的代表性图片见图 1,统计学结果见图 2。五组中每两组之间的比较,差异均有统计学意义(非参数 Wilcoxon 符号秩和检验, $P < 0.001$)。该结果说明:MS4A8B 基因与前列腺癌高度相关。

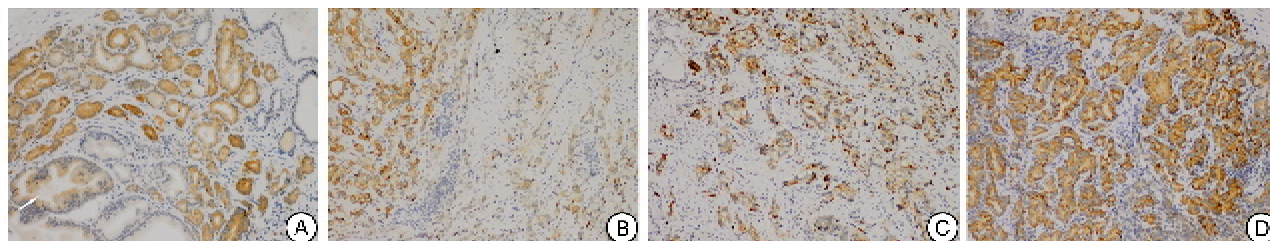


图 1 临床局限性前列腺癌行前列腺根治术后样本 MS4A8B 蛋白的免疫组织化学分析,褐色代表 MS4A8B 阳性表达

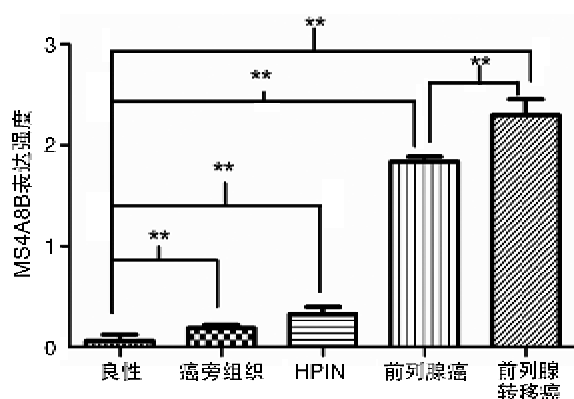


图 2 MS4A8B 在良性组织、癌旁组织、HPIN、前列腺原发癌和转移癌样本中的表达量统计结果;MS4A8B 高度表达于前列腺原发癌和转移癌中

2.2 MS4A8B 蛋白表达与前列腺癌临床病理特征之间的联系

140 例前列腺癌患者临床特征见表 1。前列腺癌患者的无生化复发(bRFR)比率为 75%。PSA 和 Gleason 评分均与生化复发相关,说明本组样本取样、统计及随访数据较为客观。MS4A8B 表达与 Gleason 评分呈正相关(Spearman 等级相关分析,相关系数为 0.206, $P < 0.001$)(图 3A)。MS4A8B 表达与增殖指数(Spearman 等级相关分析,相关系数为 0.411, $P < 0.001$)(图 3B)和凋亡指数(Spearman 等级相关分析,相关系数为 0.213, $P < 0.001$)(图 3C)均呈正相关。进一步分析 MS4A8B 表达与前列腺癌临床病理特征的预测价值,表明 MS4A8B 是血管侵犯(OR=1.376,95%CI,1.025 to 1.846, $P < 0.05$)、盆腔淋巴结转移(OR=1.407,95%CI,1.048 to 1.890, $P < 0.05$)和生化复发(OR=1.478,95%CI,1.068 to 2.046, $P < 0.05$)的预测因子;年龄、Gleason 评分、诊断时 PSA 水平和 T 分期矫正后的多因素分析表明,MS4A8B 是生化

复发的独立预测因子(OR=1.730,95%CI,1.196 to 2.503, $P < 0.01$)(表 2)。以上结果提示:尽管中位随访时间仅 3.61 年,但仍可得出 MS4A8B 是前列腺癌患者行根治术后生化复发的独立预测因子的结论(图 4)。MS4A8B 基因表达评分不大于 1 分,1 年无复发生存概率为 97.22%,2 年无复发生存概率为 91.00%,3 年无复发生存概率为 90.99%;MS4A8B 基因表达评分大于 1 分但不大于 2 分,1 年无复发生存概率为 96.39%,2 年无复发生存概率为 87.68%,3 年无复发生存概率为 67.84%;MS4A8B 基因表达评分大于 2 分,1 年无复发生存概率为 94.73%,2 年无复发生存概率为 72.25%,3 年无复发生存概率为 53.552%。MS4A8B 基因表达评分小于或等于 1 分,发生远处转移的概率为 15.625%;MS4A8B 基因表达评分大于 1 分,发生远处转移的概率为 23.30%。MS4A8B 基因表达评分每增加 1 分,前列腺癌复发的概率增加 110.6%,MS4A8B 基因表达评分每增加 1 分,发生远处转移的风险增加 31.7%。

用 Kaplan-Meier 生存曲线处理前列腺癌患者经根治术后不同 MS4A8B 表达水平之间的关系:140 例患者按照 MS4A8B 表达水平分为 3 组(0 或 1 为低表达,2 为中度表达,3 或 4 为高表达),平均随访 38.2 个月,低和高表达 MS4A8B 两组之间的无复发生存时间(RFS)差异有统计学意义(双侧 log-rank 法, $P < 0.05$);其他两种比较差异无统计学意义(低表达:中度表达, $P = 0.306$;中度表达:高表达, $P = 0.460$)(图 4)。

3 讨论

人跨膜蛋白 MS4A8B 全名为 membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 8B),官方名称为 MS4A8,别名为 MS4A4、4SPAN4、CD20L5,是含有四个跨膜结构域的疏水性蛋白

MS4A(Membrane-spanning 4-domains, subfamily

表 1 140 例前列腺癌患者临床特征

临床特征	均数	百分率/%
Gleason 评分		
6	39	27.9
7	63	45.0
8	28	20.0
9	10	7.1
血浆 PSA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$		
0~4	1	0.7
4.1~10	36	25.7
10.1~20	43	30.7
20.1~50	32	22.9
50.1~100	18	12.9
>100	10	7.1
TNM 分期		
T ₁	1	0.7
T ₂	82	58.6
T ₃	56	40.0
T ₄	1	0.7
淋巴结转移		
N ₀	111	91.0
N ₁	11	9.0
包膜侵犯	48	34.3
血管侵犯	30	21.4
神经侵犯	123	87.9
切缘阳性	33	23.6

A) 家族成员之一。前 3 个跨膜结构域是高度保守的,而差别多在于疏水的 N-端、C-端或第 4 个跨膜结构域。这些不同的结构域的结构差别很可能是导致与其他蛋白质的相互作用、参与细胞特异性的功能的原因^[2]。MS4A 家族成员表达最常见于脾、胸腺和肠道等淋巴组织和造血系统,其中一个成员 MS4A8(注意与 MS4A8B 不同)高表达于胃肠道中,对于通过细胞内钙内流的平滑肌功能至关重要。进一步的细胞内定位分析表明:不同 MS4A 成员还可能与非淋巴组织中溶质运输和上皮细胞增殖相关。这些蛋白被发现具备激酶磷酸化位点的存在,提示在肿瘤信号转导中的角色。Kutok 等^[3]认为 MS4A3 不仅在血液系统肿瘤,也在乳腺、前列腺和卵巢癌中高表达,并与细胞周期调控有关。而 CD20(一种 MS4A 家族蛋白)的单克隆抗体对 B 细胞裸鼠皮下移植瘤和 B 细胞淋巴瘤患者的有效治疗作用以及其他 MS4A 家族成员是一些恶性肿瘤治疗好的靶点,说明它们与肿瘤密切相关。近来的研究认为 MS4A8B 以及小鼠组织细胞中的同源物 MS4A8A 在结肠癌上皮细胞中不表达,人为在小鼠结肠癌细胞系 CT20 细胞中升高 MS4A8A 可导致双相型改变,据此认为可能与组织分化有关^[4]。MS4A8B 可在脑、肺、子宫和胚胎组织检测得到。一直以来,MS4A8B 被作为上皮细胞^[4]、角化细胞^[2,5~8]和支气管上皮分化相关的基因,与阿尔茨

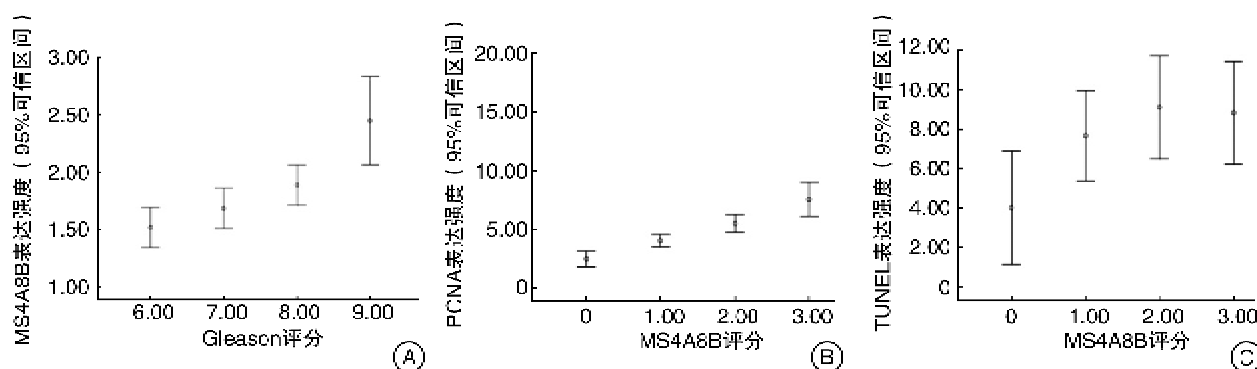


图 3 MS4A8B 表达与 Gleason 评分、增殖指数、凋亡指数的相关分析

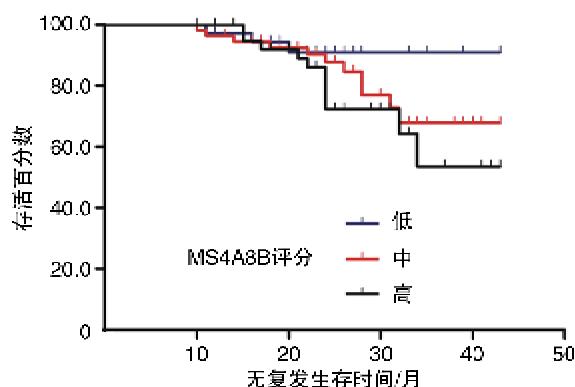


图 4 MS4A8B 表达与无复发生存时间(RFS)的相关分析

海默氏病的发生有关^[9~11]。在本研究中,通过对多种常见肿瘤和相应正常组织样本的 RT-PCR 检测,发现 MS4A8B mRNA 在前列腺癌组织中高表达。而且通过对带有 140 例前列腺癌组织样本的微阵列芯片的 MS4A8B 蛋白进行免疫组织化学分析,结果显示前列腺癌恶性组织中 MS4A8B 表达明显高于良性上皮和 HPIN。高分级前列腺癌样本 MS4A8B 表达较低分级样本高。MS4A8B 表达与 Gleason 评分呈明显正相关。进一步研究发现 MS4A8B 与增殖指数和凋亡指数均呈正相关(Sp-

表 2 MS4A8B 蛋白表达与临床病理参数的单因素和多因素相关分析

参数	原概率(95%CI)	P 值	校正概率(95%CI)	P 值
血管侵犯	1.376(1.025,1.846)	0.033 ¹⁾	1.282(0.874,1.880)	0.204
包膜侵犯	1.100(0.861,1.406)	0.446	0.997(0.704,1.410)	0.985
神经侵犯	1.206(0.876,1.661)	0.25	1.137(0.814,1.589)	0.451
切缘阳性	1.260(0.333,4.762)	0.733	0.922(0.132,6.441)	0.935
远隔转移	1.481(0.721,3.044)	0.285	1.586(0.748,3.362)	0.229
盆腔淋巴结转移	1.407(1.048,1.890)	0.023 ¹⁾	1.462(0.864,2.473)	0.157
生化复发	1.478(1.068,2.046)	0.018 ¹⁾	1.730(1.196,2.503)	0.004 ²⁾

¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.05$

earman 分析)($P<0.001$)。

尽管多年来细胞增殖和凋亡在肿瘤研究中得到广泛应用,但较少有研究聚焦到前列腺癌的细胞增殖和凋亡本身^[12~17]。Aihara 等^[15]发现前列腺癌中凋亡小体与 Gleason 评分呈正相关。Lopez-Beltran 等^[18]分析了前列腺穿刺活检标本,发现细胞增殖和凋亡指数在 Gleason 6~7 分以及局限性前列腺癌到非局限性前列腺癌样本中是由高到低的,而凋亡指数并不与前列腺癌 Gleason 评分相关。Tomlins 等^[19]使用激光微切割技术分离 101 个腺体细胞群,样本为良性上皮、HPIN、低分级、高分级、激素敏感转移性和激素抵抗转移性前列腺癌,代表了从良性前列腺上皮到最终的激素抵抗转移性前列腺癌整个疾病进展和动态恶化演进过程,建立起一个前列腺癌动态演变及进展分子模型。将 14 000 个分子概念或功能的高通量分析分成蛋白生物合成 ETS 家族转录因子靶点、雄激素途径、8 号染色体短臂和细胞增殖等多种功能性通路。通过整体分子表达谱分析发现仅有 8 号染色体短臂和增殖相关基因通路在整个前列腺癌进展恶化过程持续呈正相关趋势,说明了细胞增殖基因在前列腺癌整个疾病进展过程中的重要性。前列腺癌中细胞增殖和凋亡/死亡非常复杂,可能与疾病状态和严重程度的差异显著。大多数情况下,恶性肿瘤中通常比相应的良性组织中凋亡细胞更多,高 Gleason 分级标本中凋亡细胞较低 Gleason 分级标本多,而到了去势抵抗性前列腺癌甚至激素难治性前列腺癌阶段,因为抗凋亡基因的出现,凋亡细胞反而减少。这些提示前列腺癌中增殖较凋亡更能代表前列腺癌进展的过程。在本研究中,MS4A8B 表达与前列腺癌恶性程度呈正相关;并且 Kaplan-Meier 生存曲线分析表明前列腺癌组织中高表达 MS4A8B 蛋白患者较低表达患者无生化复发生存时间(RFS)明显缩短($P<0.05$),单因素和多因素分析均表明 MS4A8B 是前列腺癌根治术患者术后生化复发的独立预测因子。

[参考文献]

1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1):10—29.
2 Liang Y, Tedder T F. Identification of a CD20-, Fcpsi-

lonRIBeta-, and HTm4-related gene family; sixteen new MS4A family members expressed in human and mouse [J]. Genomics, 2001, 72(2):119—127.
3 Kutok J L, Yang X, Folkerth R, et al. Characterization of the expression of HTm4 (MS4A3), a cell cycle regulator, in human peripheral blood cells and normal and malignant tissues[J]. J Cell Mol Med, 2011, 15(1):86—93.
4 Michel J, Schonhaar K, Schledzewski K, et al. Identification of the novel differentiation marker MS4A8B and its murine homolog MS4A8A in colonic epithelial cells lost during neoplastic transformation in human colon[J]. Cell Death Dis, 2013, 4:e469.
5 Chen H, Li C, Fang M, et al. Understanding Haemophilus parasuis infection in porcine spleen through a transcriptomics approach [J]. BMC Genomics, 2009, 10:64.
6 Lonergan K M, Chari R, Deleeuw R J, et al. Identification of novel lung genes in bronchial epithelium by serial analysis of gene expression[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 35(6):651—661.
7 Schmieder A, Schledzewski K, Michel J, et al. The CD20 homolog Ms4a8a integrates pro-and anti-inflammatory signals in novel M2-like macrophages and is expressed in parasite infection[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(11):2971—2982.
8 Schmieder A, Schledzewski K, Michel J, et al. Synergistic activation by p38MAPK and glucocorticoid signaling mediates induction of M2-like tumor-associated macrophages expressing the novel CD20 homolog MS4A8A [J]. Int J Cancer, 2011, 129(1):122—132.
9 Ghani M, Pinto D, Lee J H, et al. Genome-wide survey of large rare copy number variants in Alzheimer's disease among Caribbean hispanics[J]. G3 (Bethesda), 2012, 2(1):71—78.
10 Kamboh M I, Demirci F Y, Wang X, et al. Genome-wide association study of Alzheimer's disease[J]. Transl Psychiatry, 2012, 2:e117.
11 Naj A C, Jun G, Beecham G W, et al. Common variants at MS4A1/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease[J]. Nat Genet, 2011, 43(5):436—441.

断出精索内动脉,但由于动静脉粘连紧密,也常常难以分离,增加损伤动脉的风险及手术时间,有时精索内不止 1 根动脉,这就需要手术医师耐心、认真、细致。本组病例均完整的保留精索动脉及淋巴管,并将精索内静脉完全结扎,术后精液质量改善率 94.5%,术后配偶自然受孕率 54.55%,均高于大多数国内文献报道,无睾丸萎缩及阴囊水肿发生,无 VC 复发。

综上所述,我们认为 VC 伴有精液质量下降行改良 Palomo 术可提高患者精液质量,对由此引起的不育也有很好的治疗效果。总结的一些手术经验希望对广大医师有所帮助。

[参考文献]

- 1 那彦群. 泌尿生殖系统其他疾病[M]. 那彦群,郭震华主编. 实用泌尿外科学. 北京:人民卫生出版社,2009:564.
- 2 Trussell J C, Haas G P, Wojtowycz A, et al. High prevalence of bilateral varicoceles confirmed with ultrasonography[J]. *Int Urol Nephrol*, 2003, 35(1):115—118.
- 3 徐忠华,孟彦,郑宝钟,等. 精索静脉的应用解剖研究[J]. *山东医科大学学报*, 2001, 39(1):51—52.
- 4 Donkol R H, Salem T. Paternity after varicocelectomy: preoperative sonographic parameters of success[J]. *J Ultrasound Med*, 2007, 26(5):593—599.
- 5 Gat Y, Zukerman Z, Chakraborty J, et al. Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid Mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(9):2614—2619.
- 6 Devoto E, Madariaga M, Lioi X. Causes of male infertility. The contribution of the endocrine factor[J]. *Rev Med Chil*, 2000, 128(2):184—192.
- 7 Aksoy H, Aksoy Y, Ozbey I, et al. The relationship between varicocele and semen nitric oxide concentrations[J]. *Urol Res*, 2000, 28(6):357—359.
- 8 Zedan H, El-Mekhlafi A W, El-Noweihi A M, et al. Soluble Fas and gonadal hormones in infertile men with varicocele[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(2):420—424.
- 9 Niederberger C. Semen profile, testicular volume, and hormonal levels in infertile patients with varicoceles compared with fertile men with and without varicoceles[J]. *J Urol*, 2005, 174(2):659.
- 10 Koksai I T, Usta M, Orhan I, et al. Potential role of reactive oxygen species on testicular pathology associated with infertility[J]. *Asian J Androl*, 2003, 5(2):95—99.
- 11 赵豫刚,周吉,张雪军,等. 大鼠精索静脉曲张后附睾上皮细胞凋亡及管腔 α -1, 4-葡萄糖苷酶、唾液酸含量观察[J]. *中华男科学杂志*, 2006, 126(7):619—621.
- 12 许苑,徐庆阳,杨本海,等. 精索静脉曲张不育患者抗精子抗体检测的意义[J]. *皖南医学院学报*, 2008, 27(4):256—258.
- 13 Romeo C, Arrigo T, Impellizzeri P, et al. Altered serum inhibin b levels in adolescents with varicocele[J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(2):390—394.
- 14 那彦群. 精索静脉曲张诊断和治疗指南[M]. 那彦群,叶章群,孙光,等主编. 2011 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南. 北京:人民卫生出版社,2011:457.
- 15 Esposito C, Monguzzi G, Gonzalez-Sabin M A, et al. Results and complications of laparoscopic surgery for pediatric varicocele[J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(5):767—769.
- 16 Lund L, Tang Y C, Roebuck D, et al. Testicular catch-up growth after varicocele correction in adolescents[J]. *Pediatr Surg Int*, 1999, 15(3-4):234—237.
- 17 Ghanem H, Anis T, El-Nashar A, et al. Subinguinal microvaricocelectomy versus retroperitoneal varicocelectomy: comparative study of complications and surgical outcome[J]. *Urology*, 2004, 64(5):1005—1009.

(收稿日期:2013-01-14)

(上接第 603 页)

- 12 Ito T, Shiraki K, Sugimoto K, et al. Survivin promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2000, 31(5):1080—1085.
- 13 Kishi H, Igawa M, Kikuno N, et al. Expression of the survivin gene in prostate cancer: correlation with clinicopathological characteristics, proliferative activity and apoptosis[J]. *J Urol*, 2004, 171(5):1855—1860.
- 14 Ye L, Song X, Li S, et al. Livin- α promotes cell proliferation by regulating G(1)-S cell cycle transition in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2011, 71(1):42—51.
- 15 Aihara M, Truong L D, Dunn J K, et al. Frequency of apoptotic bodies positively correlates with Gleason grade in prostate cancer[J]. *Hum Pathol*, 1994, 25(8):797—801.
- 16 Brown C, Sauvageot J, Kahane H, et al. Cell proliferation and apoptosis in prostate cancer-correlation with pathologic stage[J]? *Mod Pathol*, 1996, 9(3):205—209.
- 17 Harriss D R, Savill J. Apoptosis and the prostate. *Br J Urol*, 1995, 75(Suppl 1):27—33.
- 18 Lopez-Beltran A, Cheng L, Blanca A, et al. Cell proliferation and apoptosis in prostate needle biopsies with adenocarcinoma Gleason score 6 or 7[J]. *Anal Quant Cytol Histol*, 2012, 34(2):61—65.
- 19 Tomlins S A, Mehra R, Rhodes D R, et al. Integrative molecular concept modeling of prostate cancer progression[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(1):41—51.

(收稿日期:2013-06-20)