

内皮细胞特异性分子-1 在腺样囊性癌的表达及临床意义

杨昌秀, 向 兰, 费 静, 张 迪, 李雷激

(西南医科大学附属医院 耳鼻咽喉头颈外科, 四川 泸州 646000)

摘 要: **目的** 通过实验探讨分析来自涎腺的上皮性肿瘤中腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)相关的分子生物学标志内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)的表达与涎腺上皮性肿瘤中腺样囊性癌的临床病理特征的相关性。**方法** 收集2004年1月~2015年1月诊治为腺样囊性癌患者的临床病例资料,包括一般资料、石蜡标本等 ESM-1 的表达采用 Envision 免疫组化法检测,结果经 IPP 6.0 处理及 SPSS 17.0 统计学分析。**结果** ACC 癌组织中 ESM-1 呈强阳性表达,在癌旁组织中呈现弱阳性表达,其中有复发、转移、神经周围侵袭(perineural invasion, PNI)、临床分期较晚的表达高于无复发、转移、PNI 及临床分期较早的癌组织,差异具有统计学意义(t 值分别为 3.535、2.322、2.646、2.292; P 值分别为 0.001、0.024、0.010、0.026)。**结论** ESM-1 表达量与 ACC 复发、转移、神经侵袭及临床分期呈正相关,即 ESM-1 表达量与 ACC 恶性程度相关,可为 ACC 的分子靶向治疗提供依据。

关 键 词: 腺样囊性癌;内皮细胞特异性分子-1;神经周围侵袭;免疫组织化学
中图分类号: R739.87 **文献标识码:** A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2018,24(3):261-265]

Expression and clinical significance of endothelial cell specific molecule-1 in adenoid cystic carcinoma

YANG Chang-xiu, XIANG Lan, FEI Jing, ZHANG Di, LI Lei-ji

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

Abstract: **Objective** To detect the expression of endothelial cell specific molecule (ESM-1) in adenoid cystic carcinoma (ACC) and to analyze the correlations between the expression of ESM-1 and clinicopathological features of ACC. **Methods** Clinicopathological data of patients suffering from ACC diagnosed in our hospital from Jan. 2004 to Jan. 2015 were analyzed retrospectively. The expression of ESM-1 in 60 ACC specimens and 20 of paracancerous tissue was detected by Envision immunohistochemical method. The results were analyzed with IPP 6.0 and SPSS 17.0. **Results** Compared to the weakly positive expression in paracancerous tissues, the expression of ESM-1 in ACC tissues was strongly positive, especially in those with recurrence, metastasis, perineural invasion (PNI) and at advanced clinical stage. The expression differences between those with and without recurrence, metastasis, PNI, as well as between early and advanced clinical stage were statistically significant ($P = 0.001, 0.024, 0.010$ and 0.026 , respectively). **Conclusion** The expression of ESM-1 is positively correlated with the recurrence, metastasis, nerve invasion and clinical stages of ACC, that is, the expression of ESM-1 is correlated with the malignancy of ACC, which may provide evidence for the molecular targeting therapy of this tumor.

Key words: Adenoid cystic carcinoma; Endothelial cell specific molecule-1; Perineural invasion; Immunohistochemistry
[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(3):261-265]

涎腺上皮性恶性肿瘤中以腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)最为常见,可发生于大唾液腺以及小唾液腺;大唾液腺包括下颌下腺、腮腺、舌下腺,小唾液腺包括腭腺等^[1]。早期多以缓慢生长的

无痛性肿块多见,或伴轻微疼痛,常不为患者所注意,多因近期肿块突然增大而就诊,故病程可长达数年或更久。其组织病理上分为管状、筛孔状、实质型3类,无包膜,侵袭性强,可沿神经周围生长;组织学上表现为神经束膜内出现癌细胞浸润,故而具有较强的神经侵袭特点;临床上可表现为舌神经、舌下神经、面神经受累等一系列症状,ACC 原发于口腔、鼻腔

作者简介:杨昌秀,女,在读硕士研究生。
通信作者:李雷激,Email:lileiji0301@163.com

的小唾液腺,表现因部位不同而异,如溃疡、鼻出血等。因 ACC 极具侵袭性,易早期转移及侵袭神经的生物学行为,其侵犯范围往往超过手术时肉眼所见的肿瘤范围,目前临床上针对 ACC 的治疗措施以手术切除病灶为主,手术后标本仍有切缘阳性的情况出现,故术后再结合放疗、化疗等辅助治疗,因而临床单纯手术治疗不易根除肿瘤,影响患者预后^[2-3]。有研究发现内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule-1, EMS-1)表达与肿瘤进程相关^[4],故为临床治疗 ACC 提供新思路,本研究采用 Envision 免疫组化法分析 ACC 组织中 EMS-1 表达量,希望为 ACC 的早期诊断及靶向治疗提供分子生物学依据。

1 材料和方法

1.1 临床资料

2004 年 1 月~2015 年 1 月于本院就诊、临床病例资料完整、经手术治疗、术后病理确诊为 ACC(包括涎液腺及非涎腺来源)的患者 60 例,其中男 23 例,女 37 例;年龄 23~73 岁,平均年龄为 55 岁;病程 3~10 余年,平均病程约 4 年。并收集术后石蜡包埋标本,筛选蜡块包括 60 例术中腺样囊性癌组织以及 20 例同期手术癌旁组织。对患者有神经受累症状的,应排除外伤、感染等非肿瘤性因素。

1.2 分组、分期标准

①组织病理分类标准:按细胞排列及肿瘤成分占比^[5],其中腺管型 47 例、实体型 13 例;②临床分期依据 UICC(2002)头颈部肿瘤 TNM 分期标准,其中 T1、2 期 34 例、T3、4 期 26 例;③按有无神经周围侵袭(perineural invasion, PNI)分组:依据有无神经受累症状及组织病理镜检神经束膜内出现癌细胞浸润现象,将 60 例 ACC 区分为有神经周围侵袭组和无神经周围侵袭组,分别为 19 例、41 例;④按原发部位分为 3 组:来源于腮腺、下颌下腺、舌下腺的为唾液腺组,共 16 例;来源于口腔的磨牙后腺、腭腺、舌部、颊部的涎腺及鼻-鼻窦、鼻咽涎腺为小涎腺组,共 40 例;非涎液腺组包括泪腺、耵聍腺,共 4 例;⑤按有无远处转移分组:入院时明确有存在远处转移者 12 例,包括 7 例肺转移、2 例肝转移、2 例骨转移、1 例淋巴结受累;⑥按有无复发分组:既往有正规治疗及手术史,再次复发手术者 13 例。

1.3 实验过程及方法

①实验组癌组织为 60 例 ACC 患者的癌组织标本,对照组正常组织取自其中经病检证实为切缘阴

性的 20 例癌旁组织标本;②石蜡块标本连续切片,厚度为 3 μm ,粘附载玻片捞片后置于 60℃ 烤片箱中烘烤 30 min,实验前切片经二甲苯脱蜡、梯度酒精至水备用;③采用 Envision 免疫组化法检测 ESM-1 在腺样囊性癌组织及正常癌旁组织中的表达,主要试剂包括:博奥森生物试剂公司 ESM-1 多克隆抗体为一抗,丹麦 DAKO 公司 Envision 二抗,HRP-DAB 底物显色试剂盒;④具体步骤参照说明书实施,阳性染色参照试剂说明书提供组织染色图片为准,实验时阴性对照组的设置,采用磷酸盐缓冲液代替一抗,其余操作步骤均不变,最后经苏木素复染,梯度酒精脱水后中性树胶封片保存。

1.4 染色结果

本实验组织阳性染色表现为淡黄色至棕黄色染色颗粒,内皮细胞特异性分子-1 定位于胞浆和胞膜,故出现相应部位染色;对照组细胞核蓝染,无染色颗粒。

1.5 图像采集及统计学处理

免疫组化染色切片均在 400 倍镜下随机选取 8 个视野进行图像采集,经 IPP 6.0 图像分析软件(Image Pro Plus 6.0)测光密度值,并以平均光密度值(MOD)进行半定量分析。运用 SPSS 17.0 统计学软件进行免疫组化染色结果数据的统计分析比较,MOD 统计值采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;具体统计推断方法:①ESM-1 在 ACC 癌组织及癌旁正常组织中间总体表达量差异,采用独立样本 t 检验;②ESM-1 分子表达量与其临床病特征分组有无差异的分析,临床特征分为 2 个亚组者,MOD 均数比较采用独立样本 t 检验,得出 t 值及 P 值;对于临床特征分为 3 个及其以上亚组者,MOD 均数比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),得出总体差异的 F 值及 P 值,并经 SNK(Student-Newman-Keuls)法进行亚组间差异性分析。

2 结果

2.1 免疫组化染色结果

免疫组化染色显示 ESM-1 定位于胞膜和胞质,ESM-1 在 ACC 癌旁正常组织中除表达于血管内皮细胞外,腺泡及导管上皮细胞也有少量表达,在 ACC 癌组织肿瘤细胞及间质中血管内皮细胞均呈阳性显色,且癌组织阳性染色范围及程度高于癌旁正常组织(图 1、2),ESM-1 在有神经周围侵袭组中阳性表达程度高于无神经周围侵袭组(图 3、4)。另附 ACC 经常规 HE 染色图(图 5)。

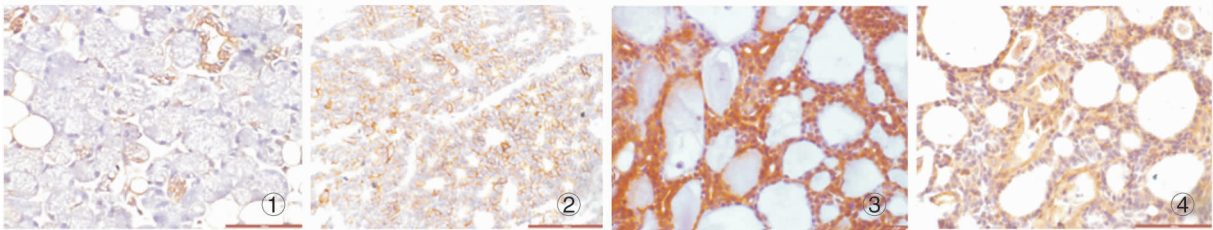


图 1 癌旁正常组织中 ESM-1 弱阳性表达 (SP ×400) 图 2 ACC 组织中 ESM-1 阳性表达 (SP ×400) 图 3 PNI 组织中 ESM-1 强阳性表达 (SP ×400) 图 4 无 PNI 组织中 ESM-1 阳性表达 (SP ×400)

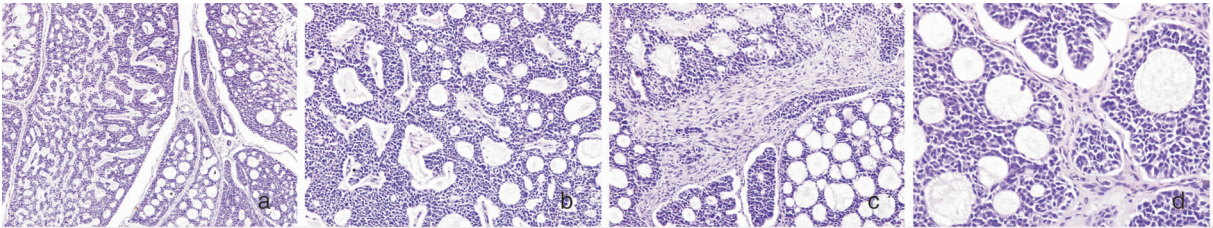


图 5 分化较好的 ACC 腺泡或腺管样癌组织病理图,癌巢呈筛状或梁索状排列,双层或复层上皮,并有乳头状增生及异型 (a;HE ×100;b,c;HE ×200;d;HE ×400)

2.2 ACC 癌组织及癌旁正常组织中 ESM-1 的表达

ACC 组织中 ESM-1 表达的 MOD 值为 0.1176 ± 0.0476 ;癌旁正常组织组的 MOD 值为 0.0274 ± 0.0130 ,且在 ACC 癌组织中的表达量明显高于癌旁正常组织,差异具有统计学意义 ($t = 8.333, P = 0.000$)。具体数据见表 1。

表 1 ESM-1 在 ACC 组织及癌旁正常组织中的表达 (例, $\bar{x} \pm s$)

分组	标本数	ESM-1 表达	t	P
ACC	60	0.1176 ± 0.0476	8.333	0.000
癌旁正常组织	20	0.0274 ± 0.0130		

2.3 ACC 临床病理特征与 ESM-1 表达情况汇总分析

表 2 数据和资料显示虽然实体型 ACC 患者 ESM-1 表达高于腺管型 ACC,但二者间无明显统计学差异 ($P > 0.05$);同样的,ESM-1 表达量的高低与患者年龄、性别及部位无明显关联;在有转移、神经侵袭、复发及临床分期较晚的 ACC 患者 ESM-1 呈高表达,故 ESM-1 表达量与 ACC 神经侵袭、远处转移、临床分期有关,即与 ACC 恶性程度相关。

3 讨论

内皮细胞特异性分子-1 (ESM-1),又称内皮素 (endocan),最初于 1996 从人内皮细胞 cDNA 文库中克隆出来,是一种 50 kDa 的可溶性分泌蛋白多糖,富含半胱氨酸,由 165 个氨基酸的成熟多肽蛋白核心和一个与在 137 位与丝氨酸残基共价连接的单

表 2 ESM-1 表达量与临床因素的相关性 (例, $\bar{x} \pm s$)

临床因素	标本数	ESM-1 表达	t (F)	P
年龄 (岁)				
≤55	31	0.1162 ± 0.0478	0.024	0.824
>55	29	0.1190 ± 0.0483		
性别				
男	23	0.1166 ± 0.0558	4.127	0.899
女	37	0.1182 ± 0.0426		
原发部位				
大涎腺	16	0.1268 ± 0.0553	(0.402)	0.671 *
小涎腺	40	0.1145 ± 0.0474		
非唾液腺	4	0.1182 ± 0.0426		
病理分型				
实体型	13	0.1362 ± 0.0595	1.162	0.112
腺管型	47	0.1124 ± 0.0431		
T 分期				
T1、2	34	0.1057 ± 0.0458	2.292	0.026
T3、4	26	0.1332 ± 0.0463		
有无转移				
有	12	0.1451 ± 0.0405	2.322	0.024
无	48	0.1107 ± 0.0472		
有无 PNI				
有	19	0.1404 ± 0.0450	2.646	0.010
无	41	0.1070 ± 0.0456		
复发与否				
有	13	0.1554 ± 0.0418	3.535	0.001
无	47	0.1071 ± 0.0440		

注: * ACC 在 3 类不同原发部位之间的的 ESM-1 表达量,用单因素方差分析及 SNK 法进行两两比较,差异均无统计学意义

一硫酸皮肤素链组成^[6-7],它是调节细胞粘附、炎症反应和肿瘤进展的关键因素。主要由肝、肺、胃肠道和肾脏的血管内皮细胞产生分泌,在血液中自由循环,只有 1 条糖胺聚糖链,主要位于细胞表面、细胞外基质和体液中^[8]。与胰岛素样生长因子特异性结合,促进细胞生长和增殖^[9]。ESM-1 表达受肿瘤

坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 的诱导,并受到白细胞介素-4和干扰素- γ 的强烈抑制^[10]。在肾癌中,血管内皮生长因子-A(VEGF-A)通过PI3K/Akt信号通路和蛋白激酶C激活物调节ESM-1的表达^[11-12]。近年来大量文献报道了ESM-1在肿瘤内皮细胞中的表达,参与肿瘤新生血管形成,在多种肿瘤中检测到高于正常水平的ESM-1表达水平,且ESM-1的高表达与浸润性膀胱癌^[12]、肾癌^[13-14]、胃癌^[15]、结肠癌^[16]、肝癌^[17]、口腔癌^[8]、脑膜瘤和胶质瘤^[18]等多种人类肿瘤的预后和转移密切相关。故大量的有关ESM-1与肿瘤的研究和meta分析表明ESM-1与肿瘤的进展及恶性程度、预后相关,可以作为潜在的肿瘤检测生物标志物及治疗靶点^[19]。

本研究通过免疫组织化学染色法检测ESM-1在ACC中的表达量,发现ESM-1在ACC癌细胞及癌旁正常组织中均有表达,但在ACC癌组织有神经侵袭、远处转移、复发、临床分期晚的患者中表达量明显增高,故此推测ESM-1表达量可能与ACC恶性生物学行为相关;本实验过程中还发现ACC肿瘤间质中新生血管内皮ESM-1表达阳性强度亦高于正常间质,推测ESM-1可能参与肿瘤新生血管形成,新生血管为ACC的侵袭及远处扩散提供便利条件,促进癌组织恶性进展,故肿瘤的富血管程度与其恶性程度多呈正比,与既往研究发现ESM-1受VEGF-A调节,并在血管生成和肿瘤生长中起着重要作用相符合^[11-12,20],即ESM-1表达量可能肿瘤恶性生物学行为、新生血管形成及不良预后有关。

简而言之,ESM-1表达量与ACC复发、转移、神经侵袭及临床分期呈正相关,并可能通过促进ACC肿瘤组织新生血管的形成,而在ACC病情进展的过程中有积极作用,即ESM-1表达量与ACC恶性程度相关,大量研究已发现多种肿瘤ESM-1呈现高表达。而目前针对ACC多以外科手术切除病灶为主,根据其恶性程度再辅以放疗、化疗^[21],因此ESM-1可能成为ACC及其他肿瘤的生物治疗新的分子靶点,为临床治疗提供新思路,具有重要的临床研究意义,其确切机制及作用有待更多基础和临床研究证实。

参考文献:

- [1] 董震,毛钊.涎腺腺样囊性癌诊断及治疗的研究进展[J].医学研究生学报,2009,22(11):1225-1228.
Dong Z, Mao Z. Research progress in the diagnosis and treatment of adenoid cystic carcinoma of the salivary gland[J]. Journal of Medical Postgraduates,2009,22(11):1225-1228.
- [2] 张丽,张晓智.腺样囊性癌分子标志物研究新进展[J].现代肿瘤医学,2015,23,(5):726-730.
Zhang L, Zhang XZ. Progress of molecular marker of adenoid cystic carcinoma[J]. Journal of Modern Oncology, 2015,23(5):726-730.
- [3] 郭峰,吕春堂.腺样囊性癌嗜神经侵袭机制的研究进展[J].口腔颌面外科杂志,2004,14(3):280-282.
Guo F, Lv CT. Research progress in the perineural invasion mechanism of adenoid cystic carcinoma [J]. Chinese Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 2004, 14(3):280-282.
- [4] 向听,赵文博,王欣.内皮细胞特异性分子-1与肿瘤关系的研究进展[J].广州医学院学报,2008,36(6):67-71.
Xiang X, Zhao WB, Wang X. Research progress in the relationship between endothelial cell specific molecule-1 and tumor[J]. Academic Journal of Guangzhou Medical College, 2008, 36(6):67-71.
- [5] 张芳,徐菁.腺样囊性癌的病理研究新进展[J].山西医药杂志月刊,2007,36(4):302-303.
Zhang F, Xu J. Research progress in the pathology of adenoid cystic carcinoma[J]. Shanxi Medical Journal, 2007,36(4):302-303.
- [6] Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy[J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1765(1):25-37.
- [7] Tsai J C, Zhang J, Minami T, et al. Cloning and characterization of the human lung endothelial-cell-specific molecule-1 promoter [J]. J Vasc Res, 2002, 39(2):148-159.
- [8] Yang WE, Hsieh MJ, Lin CW, et al. Plasma levels of endothelial cell-specific molecule-1 as a potential biomarker of oral cancer progression[J]. Int J Med Sci, 2017, 14(11):1094-1110.
- [9] Béchard D, Gentina T, Delehedde M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity[J]. J Biol Chem, 2001, 276(51):48341-48349.
- [10] Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines[J]. J Biol Chem, 1996, 271(34):20458-20464.
- [11] Rennel E, Mellberg S, Dimberg A, et al. Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer[J]. Exp Cell Res, 2007, 313(7):1285-1294.
- [12] Roudnicky F, Poyet C, Wild P, et al. Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis[J]. Cancer Res, 2013, 73(3):1097-1106.
- [13] Leroy X, Aubert S, Zini L, et al. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma[J]. Histopathology, 2010, 56(2):180-187.
- [14] Kim KH, Lee HH, Yoon YE, et al. Clinical validation of serum endocan (ESM-1) as a potential biomarker in patients with renal cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2018, 9(1):662-667.

- [15] Liu N, Zhang LH, Du H, et al. Overexpression of endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) in gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(10): 2628 – 2639.
- [16] Jiang H, Fu XG, Chen YT. Serum level of endothelial cell-specific molecule-1 and prognosis of colorectal cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 5519 – 5526.
- [17] 赵文博, 向昕, 刘新, 等. 内皮细胞特异性因子 ESM-1 在肝癌血管内皮细胞的表达及作用[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2011, 20(12): 1088 – 1091.
- Chao WB, Xiang X, Liu X, et al. Expression of ESM-1 in endothelial cells isolated from patients with hepatocellular carcinoma associated with tumor angiogenesis[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2011, 20(12): 1088 – 1091.
- [18] Atukeren P, Kunbaz A, Turk O, et al. Expressions of endocan in patients with meningiomas and gliomas[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 7157039.
- [19] Huang X, Chen C, Wang X, et al. Prognostic value of endocan expression in cancers: evidence from meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 6297 – 6304.
- [20] Delehedde M, Devenyns L, Maurage CA, et al. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan[J]. *Int J Cell Biol*, 2013, 2013: 705027.
- [21] 安新山, 曹文栋, 张志梅, 等. 腭部肿瘤 52 例临床分析[J]. *中国耳鼻喉咽喉底外科杂志*, 2014, 20(4): 358 – 359.
- An XS, Cao WD, Zhang ZM, et al. Clinical analysis of 52 cases of palatine tumor[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2014, 20(4): 358 – 359.
- (收稿日期: 2018 – 03 – 02)
-
- (上接第 260 页)
- Xu G. Perioperational comprehensive treatment of chronic rhinosinusitis[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2008, 43(1): 3 – 4.
- [8] 官树雄. 抗生素围手术期冲击治疗慢性鼻 – 鼻窦炎对 FESS 术出血的影响[J]. *中外医疗*, 2010, 29(31): 12 – 13.
- Guan SX. Effect of perioperative antibiotic impact therapy on hemorrhageduring FESS for chronic rhinosinusitis[J]. *China Foreign Medical Treatment*, 2010, 29(31): 12 – 13.
- [9] 吴媛媛, 刘国利, 张锦英, 等. 右美托咪定复合七氟醚控制性降压用于高血压患者鼻内窥镜手术的临床效果[J]. *医学与哲学(B)*, 2017, 38(4): 62 – 64.
- Wu YY, Liu GL, Zhang JY, et al. Clinical effect of dexmedetomidine combined with sevoflurane for controlled hypotension in hypertensive patients with endoscopic sinus surgery[J]. *Medicine & Philosophy(B)*, 2017, 38(4): 62 – 64.
- [10] 岳书玉. 妇科腹腔镜手术中芬太尼应用的优化方案探讨[D]. 苏州: 苏州大学, 2014: 1 – 27.
- Yue SY. Optimization of fentanyl application in gynecologic laparoscopic surgery[D]. Suzhou: Soochow University, 2014: 1 – 47.
- [11] 刘刚, 王国林. 异丙酚复合不同剂量芬太尼麻醉诱导时腹部手术病人心血管反应及脑电双频指数的变化[J]. *中华麻醉学杂志*, 2004, 24(1): 69 – 70.
- Liu G, Wang GL. Changes of cardiovascular response and EEG bispectral index in abdominal surgery patients induced by propofol combined with different doses of fentanyl[J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2004, 24(1): 69 – 70.
- [12] 马占菊. 不同剂量芬太尼和依托咪酯复合诱导气管插管对神经外科患者脑血流动力学的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, (8): 22 – 24.
- Ma ZJ. Effect of different doses of fentanyl and etomidate induced anesthesia on cerebral hemodynamics in tracheal intubation patients from Department of Neurosurgery[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2014, (8): 22 – 24.
- [13] 曾因明, 邓小明. 米勒麻醉学[M]. 第 7 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 796 – 798.
- Zeng YM, Deng XM. *Miller Anesthesiology*[M]. 7th ed. Beijing: Peking University Medical Press, 2011: 796 – 798.
- [14] Sawano Y, Miyazaki M, Shimada H, et al. Optimal fentanyl dosage for attenuating systemic hemodynamic changes, hormone release and cardiac output changes during the induction of anesthesia in patients with and without hypertension: a prospective, randomized, double-blinded study[J]. *J Anesth*, 2013, 27(4): 505 – 511.
- [15] 纪存良, 张炳熙, 李天佐. 控制心率对鼻内镜手术患者硝酸甘油控制性降压时鼻粘膜血流的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34(4): 385 – 388.
- Ji CL, Zhang BX, Li TZ. Effects of controlled heart rate on nasal mucosa blood flow during nitroglycerin-induced controlled hypotension in patients undergoing endoscopic sinus surgery[J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2014, 34(4): 385 – 388.
- [16] Delitala G, Trainer PJ, Oliva O, et al. Opioid peptide and alpha-adrenoceptor pathways in the regulation of the pituitary-adrenal axis in man[J]. *J Endocrinol*, 1994, 141(1): 163 – 168.
- (收稿日期: 2017 – 12 – 21)