

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00266

胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤组织黏蛋白 MUC1、MUC2 的表达及意义

郝 骏¹, 胡先贵^{1*}, 张怡杰¹, 金 钢¹, 邵成浩¹, 郑建明²

1. 第二军医大学长海医院普通外科, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院病理科, 上海 200433

[摘要] **目的:**观察胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤组织黏蛋白 MUC1、MUC2 的表达, 探讨其可能的临床意义。**方法:**免疫组织化学 EnVision 两步法检测 MUC1、MUC2 蛋白在 18 例胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN)和 9 例胰腺导管腺癌组织中的表达。**结果:**18 例 IPMN 中有 4 例表达 MUC1, 占总数的 22%, 其中包括 1 例侵犯周围组织的 IPMC; 9 例胰腺导管腺癌全部表达 MUC1, 占总数的 100%, 两者间有统计学差异($P < 0.01$)。18 例 IPMN 中有 17 例表达 MUC2 蛋白, 占总数的 94.4%; 9 例胰腺导管腺癌中有 1 例表达 MUC2 蛋白, 占总数的 11.1%, 两者间有统计学差异($P < 0.01$)。不同类型 IPMN (IPMA、IPMB、IPMC) 中 MUC2 蛋白表达率有统计学差异($P < 0.05$)。**结论:**IPMN 肿瘤组织 MUC2 蛋白高表达, 且表达强度与病理分型相关; MUC1 蛋白值得进一步研究作为判断 IPMN 良恶性的参考指标。

[关键词] 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤; MUC1 黏液素; MUC2 黏液素; 免疫组织化学

[中图分类号] R 735.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)03-0266-05

Expression of protein MUC1 and MUC2 in intraductal papillary mucinous neoplasms and its significance

HAO Jun¹, HU Xian-gui^{1*}, ZHANG Yi-jie¹, JIN Gang¹, SHAO Cheng-hao¹, ZHENG Jian-ming²

1. Department of General Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Pathology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the expression of protein MUC1 and MUC2 in intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) and its significance. **Methods:** Immunohistochemical method (EnVision) was used to analyze the expression of protein MUC1 and MUC2 in 18 IPMNs and 9 pancreatic ductal adenocarcinomas. **Results:** Expression of protein MUC1 was detected in 4 of the 18 (22%) IPMNs (including 1 with pancreatic intraductal papillary-mucinous carcinoma) and all the 9 (100%) the pancreatic ductal adenocarcinomas, with the latter significantly higher than the former ($P < 0.01$). Expression of protein MUC2 was detected in 17 of the 18 (94.4%) IPMNs and in 1 of the 9 (11.1%) pancreatic ductal adenocarcinomas, with the former significantly higher than the latter ($P < 0.01$). The expression levels of MUC2 were significantly different in IPMNs of different types (IPMA, IPMB, and IPMC, $P < 0.05$). **Conclusion:** IPMNs have high expression of MUC2 and the expression is associated with the pathological types of IPMN. MUC1 expression may serve as a marker of malignant IPMNs and is worth further studying.

[KEY WORDS] intraductal papillary mucinous neoplasms; MUC1 mucin; MUC2 mucin; immunohistochemistry

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(3): 266-270]

胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 (intraductal papillary-mucinous neoplasms, IPMN) 和胰腺导管腺癌共同起源于胰腺导管上皮, 但两者临床表现相差很大。本病发病率相对较低, 约占胰腺囊性病变的 10%~13%^[1]。按病理分型可以分为胰腺导管内乳头状黏液性腺瘤 (intraductal papillary-mucinous adenoma, IPMA)、胰腺导管内乳头状黏液性交界性肿瘤 (intraductal papillary-mucinous borderline

tumor, IPMB) 和胰腺导管内乳头状黏液性腺癌 (intraductal papillary-mucinous carcinoma, IPMC), 其中 IPMB 是指具有中度不典型增生病变, 有恶变倾向的肿瘤^[2-3]。近年来, Nagata 等^[4] 研究发现黏蛋白的异常表达与胰腺肿瘤的发生、发展密切相关, 但对其具体机制仍缺乏深入研究。国内胡先贵等^[5] 认为胰腺有囊性占位伴胰管全程扩张的患者应考虑胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的可能; 但术前鉴别良

[收稿日期] 2007-10-08 **[接受日期]** 2007-11-06

[作者简介] 郝 骏, 硕士. E-mail: haojun78@yahoo.com.cn

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-25070571, E-mail: xianguihu@yahoo.com.cn

恶性较困难。本研究在上述研究的基础上,进一步观察黏蛋白 MUC1 (mucin1)、MUC2 (mucin2) 在 IPMN 肿瘤组织中的表达,并探讨其临床意义。

1 材料和方法

1.1 标本及试剂 选取 2000 年 7 月至 2005 年 6 月第二军医大学长海医院手术切除的 18 例经病理确诊的 IPMN 患者肿瘤组织,其中男 12 例、女 6 例,年龄 35~84 岁,平均(61.2±14.1)岁。15 例在胰头部位,3 例在胰体尾;IPMA 6 例、IPMB 3 例、IPMC 9 例。另选取同期手术切除的 9 例胰腺导管腺癌标本作对照,其中男 7 例、女 2 例,年龄 48~72 岁,平均(61.9±8.7)岁。上述患者肿瘤组织病理检测的标准参照 WHO 胰腺疾病分类标准^[3]。鼠抗人 MUC1、MUC2 单克隆抗体(1:200)均购自美国抗体公司(ADI);EnVision 试剂盒购自 Dako 公司。

1.2 免疫组织化学染色观察 MUC1、MUC2 蛋白表达 采用 EnVision 二步法进行。常规制备石蜡切片,加上第一抗体后再以第二抗体标记多聚酶化酶(HRP)的复合物与第一抗体结合,形成酶-多聚化合物-第二抗体巨大复合物,酶作用于二氨基联苯胺(DAB)进行显色定位。

1.3 结果判定 以 PBS 代替第一抗体作为空白对照。MUC1 的阳性判断标准:凡细胞质内出现棕黄色细颗粒者为阳性细胞。高倍显微镜下观察 10 个视野计数,切片内阳性细胞<20%者属低表达,本实验中判定为阴性;明显>20%者为高表达,判断为阳性病例。阳性率=每组阳性病例数/每组总病例数×100%。MUC2 的阳性判断标准:MUC2 表达于散在分布的杯状细胞中,凡胞质内出现棕黄色细颗粒者为阳性细胞。细胞内出现颗粒呈淡棕黄色为阳性细胞。每个标本观察 10 个高倍镜视野,阴性的判断标准为着色细胞少于肿瘤细胞总数的 5%,阳性为 5%~50%,强阳性为 50%以上表达。阳性率=每组阳性病例数/每组总病例数×100%。

1.4 统计学处理 所有数据用 SAS 6.12 软件包进行统计学分析,采用 Fisher 精确概率法计算。

2 结果

2.1 IPMN 和胰腺导管腺癌的 H-E 染色结果

IPMN 组织中可见胰腺导管上皮增生形成乳头状结构,细胞柱状,单层或复层排列,胞质内含大量黏液,乳头轴心为富含血管的纤维组织,过度分泌的黏液形成特征性的“黏液湖”结构(图 1)。

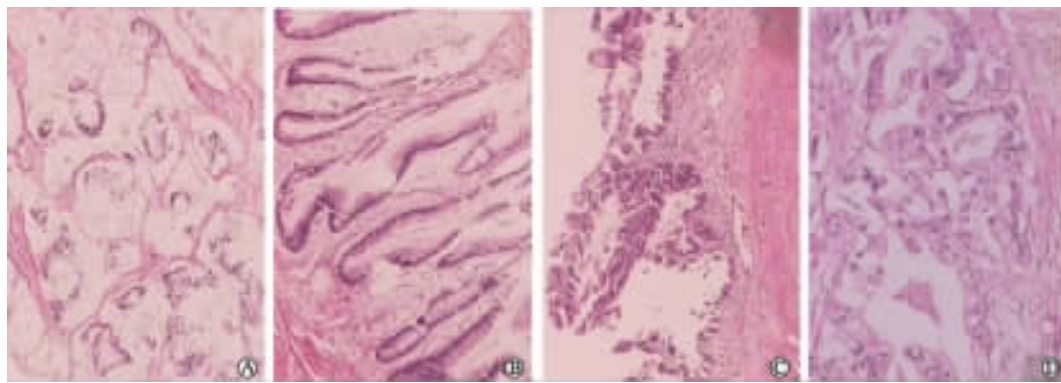


图 1 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤和胰腺导管腺癌的 H-E 染色

Fig 1 H-E immunohistochemical staining of IPMNs and pancreatic ductal adenocarcinoma

A: IPMA (intraductal papillary-mucinous adenoma); B: IPMB (intraductal papillary-mucinous borderline tumor); C: IPMC (intraductal papillary-mucinous carcinoma); D: Pancreatic ductal adenocarcinoma. Original magnification: ×100

2.2 MUC1 和 MUC2 蛋白在 IPMN 和胰腺导管腺癌中的表达 18 例 IPMN 中有 4 例表达 MUC1 (22%),17 例表达 MUC2 (94.4%);9 例胰腺导管腺癌全部表达 MUC1 (100%),仅 1 例表达 MUC2 (11.1%)。MUC1 和 MUC2 在 IPMN 和胰腺导管癌中的表达均有统计学差异 ($P < 0.01$, 表 1、图 2、图 3)。

表 1 MUC1、MUC2 在 IPMN 和胰腺导管腺癌中的表达

Tab 1 Expression of MUC1 and MUC2 in IPMNs and pancreatic ductal adenocarcinomas

Group	MUC1			MUC2		
	-	+	Total	-	+	Total
IPMN	14	4	18	1	17	18
Pancreatic ductal adenocarcinoma	0	9	9	8	1	9
Total	14	13	27	9	18	27

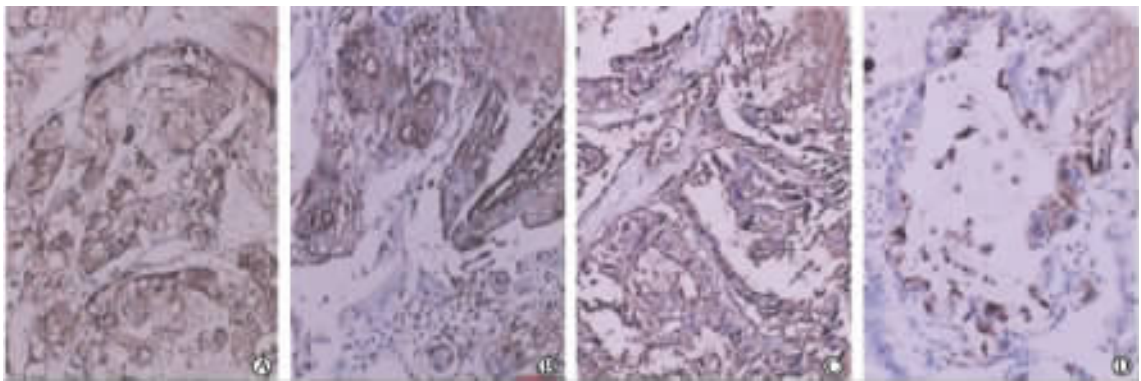


图 2 MUC1 在胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤和胰腺导管腺癌中的表达

Fig 2 Expression of MUC1 in IPMNs and pancreatic ductal adenocarcinoma

A: IPMA; B: IPMB; C: IPMC; D: Pancreatic ductal adenocarcinoma. Original magnification: $\times 100$

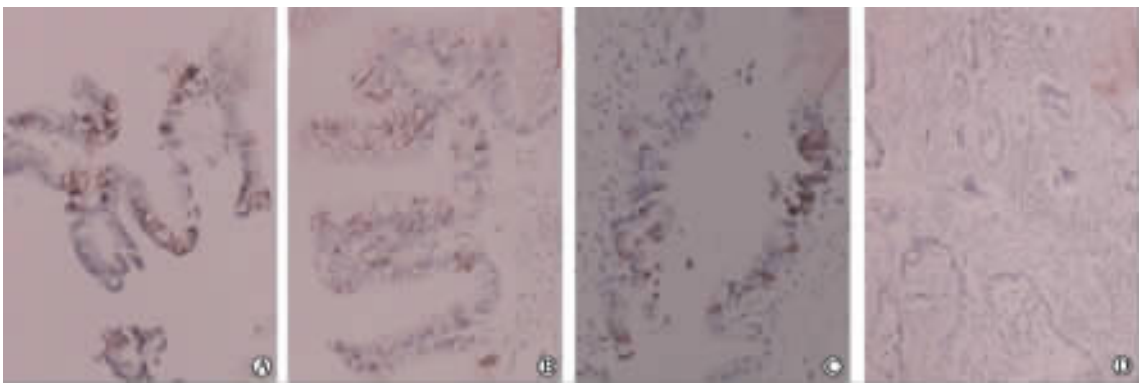


图 3 MUC2 在胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤和胰腺导管腺癌中的表达

Fig 3 Expression of MUC2 in IPMNs and pancreatic ductal adenocarcinoma

A: IPMA; B: IPMB; C: IPMC; D: Pancreatic ductal adenocarcinoma. Original magnification: $\times 100$

2.3 MUC2 蛋白在不同病理分型的 IPMN 中的表达 MUC2蛋白散在分布于上皮中的杯状细胞内,表现

为细胞核周围的胞质棕黄色着色(图 4),不同病理类型肿瘤组织中 MUC2 的表达有差异($P < 0.05$,表 2)。

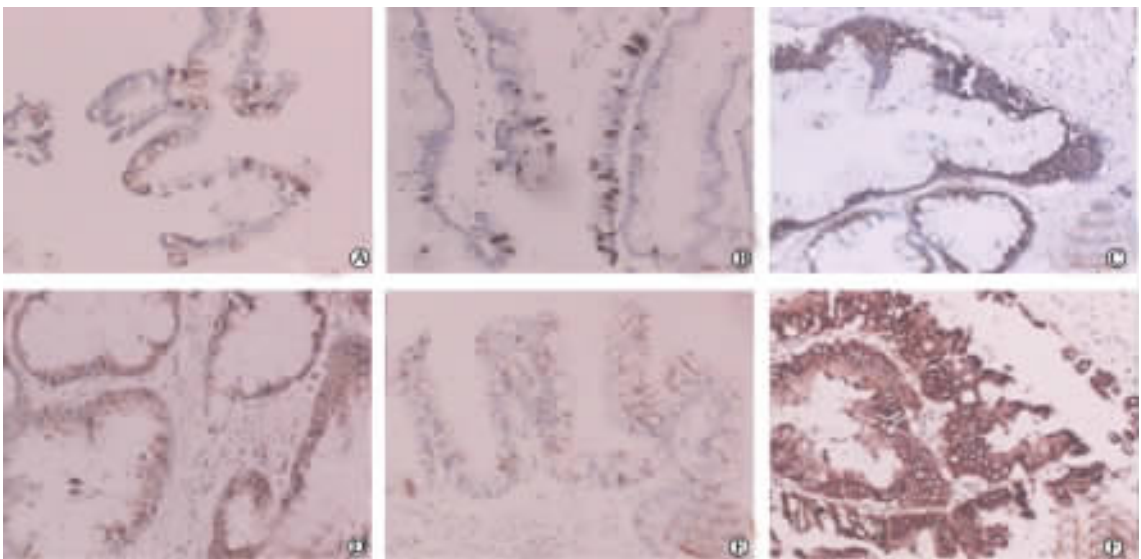


图 4 MUC2 在不同病理分型的胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤中的表达

Fig 4 Expression of MUC2 in 3 subtypes of IPMNs

A: IPMA(+); B: IPMA(++); C: IPMB(+); D: IPMB(++); E: IPMC(+); F: IPMC(++). Original magnification: $\times 100$

表 2 不同病理分型 IPMN 中 MUC2 的表达

Tab 2 Expression of MUC2 in 3 subtypes of IPMNs

Group	MUC2			Total
	-	+	++	
IPMA*	1	3	2	6
IPMB	0	1	2	3
IPMC	0	3	6	9
Total	1	7	10	18

* $P < 0.05$ vs IPMB or IPMC

3 讨 论

目前共发现了 18 种黏蛋白,分为膜结合型和内分泌型两类。MUC1、MUC4 和 MUC11 为膜结合型黏蛋白,MUC2、MUC5AC 等为分泌型黏蛋白。正常情况下黏蛋白对上皮细胞起保护和润滑作用,同时也参与上皮细胞的更新和分化,调节细胞黏附,参与细胞间信号转导及肿瘤的侵袭转移^[6]。胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤和胰腺导管腺癌虽然同样起源于胰腺导管上皮细胞,但临床表现及预后差异很大^[7];是一种具有独特病理类型的肿瘤,其病理改变呈多样性,呈现了从增生到腺瘤、不典型增生、原位癌、浸润及晚期癌的特点^[8],提示两者虽然有共同的起源,但是可能有不同的分化过程。研究其发生、发展的机制对于研究胰腺肿瘤形成过程有重要的意义。目前越来越多的研究^[9]表明黏蛋白基因 MUC 的变化可能在其中起到重要的作用,但缺少大样本的验证和分子生物学的进一步研究。

Hruban 等^[10]发现,胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的病理学表现与某些早期胰腺导管腺癌病理学表现相似,推测其可能是某些经典型胰腺导管腺癌的早期表现。MUC1 蛋白在恶性及交界性胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤组织中的表达与胰腺导管腺癌类似,可能是胰腺导管腺癌在发生、发展过程中比较重要的标志蛋白。Terris 等^[11]通过对胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤和胰腺导管腺癌的对比研究发现,表达 MUC1、缺失 MUC2 表达的胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤有更强的恶变趋势。Ueda 等^[12]认为 MUC1 的表达可以作为胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤侵袭性的标志之一。本研究发现 18 例胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤中 1 例侵犯周围组织的胰腺导管内乳头状黏液性癌表达 MUC1,提示 MUC1 蛋白表达可能是胰腺导管内乳头状黏液性癌浸润周围组织的标志。

MUC2 蛋白正常情况下表达在结肠、直肠,通常被认为是一种肠道相关抗原^[13]。MUC2 在正常胰腺组织中无表达,但是在胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤中表达明显,并且表达强度和病理分型密切相关,表明黏蛋白 MUC2 的表达在胰腺导管内乳头状黏液性

肿瘤的发生、发展过程中起到重要的作用,“肠化”可能是胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤形成的原因。MUC2 编码的分泌型黏液在生长缓慢的肿瘤周围形成胶体,起到抑制肿瘤转移的保护性屏障,形成“肿瘤细胞漂浮在大量黏液”中的病理形态,限制了细胞的生长速度。近年来的研究还发现黏蛋白基因 MUC2 还具有类似于肿瘤抑制基因的作用,并得到动物实验的证实^[14],这在一定程度上可以解释胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤病程缓慢,预后较好的病理特点。

MUC1、MUC2 蛋白在胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤和胰腺导管腺癌中的表达差异,提示了两种肿瘤存在不同的肿瘤分化过程。MUC1 在胰腺导管内乳头状腺瘤中无表达,在交界性肿瘤和腺癌中表达,提示 MUC1 的表达在胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤恶变过程中起到了重要作用。胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤中有 MUC2 蛋白的过度表达,并且 MUC2 表达的强度和肿瘤的病理分型密切相关,这在一定程度上能够解释其独特的病理形态学特征和生物学行为,“肠化”可能是导管内乳头状黏液性肿瘤发生途径之一。

[参 考 文 献]

- [1] Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, Muto T, Makuuchi M. Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas—new concept of pancreatic neoplasia[J]. Hepatogastroenterology, 1996, 43: 692-709.
- [2] Klöppel G, Solcia E, Longleck D S, Capella C, Sobin L H. Histological typing of tumors of the exocrine pancreas[M]. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1996: 11-22.
- [3] Klöppel G, Lüttges J. WHO-classification 2000; exocrine pancreatic tumors[J]. Verh Dtsch Ges Pathol, 2001, 85: 219-228.
- [4] Nagata K, Horinouchi M, Saitou M, Higashi M, Nomoto M, Goto M, et al. Mucin expression profile in pancreatic cancer and the precursor lesions[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2007, 14: 243-254.
- [5] 胡先贵, 王本茂, 唐 岩, 胡志浩, 张怡杰, 刘 瑞, 等. 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤的诊治[J]. 中华外科杂志, 2001, 39: 269-271.
- [6] Moniaux N, Andrianifahanana M, Brand R E, Batra S K. Multiple roles of mucins in pancreatic cancer, a lethal and challenging malignancy[J]. Br J Cancer, 2004, 91: 1633-1638.
- [7] Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas[J]. Pancreatology, 2006, 6(1-2): 17-32.
- [8] Sato N, Goggins M. Epigenetic alterations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2006, 13: 280-285.
- [9] Levi E, Klimstra D S, Andea A, Basturk O, Adsay N V. MUC1 and MUC2 in pancreatic neoplasia[J]. J Clin Pathol, 2004, 57: 456-462.
- [10] Hruban R H, Maitra A, Kern S E, Goggins M. Precursors to pancreatic cancer[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2007, 36: 831-849.

[11] Terris B, Dubois S, Buisine M P, Sauvanet A, Ruzsniwski P, Aubert J P, et al. Mucin gene expression in intraductal papillary-mucinous pancreatic tumours and related lesions [J]. J Pathol, 2002, 197: 632-637.

[12] Ueda M, Miura Y, Kunihiro O, Ishikawa T, Ichikawa Y, Endo I, et al. MUC1 overexpression is the most reliable marker of invasive carcinoma in intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT) [J]. Hepatogastroenterology, 2005, 52: 398-403.

[13] Ringel J, Löhr M. The MUC gene family: their role in diagnosis and early detection of pancreatic cancer [J]. Mol Cancer, 2003, 2: 9.

[14] Byrd J C, Bresalier R S. Mucins and mucin binding proteins in colorectal cancer [J]. Cancer Metastasis Rev, 2004, 23(1-2): 77-99.

[本文编辑] 贾泽军

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00270

• 短篇报道 •

血管造影剂诱发急性肾损害 22 例临床分析

Contrast-induced acute nephropathy: a clinical analysis of 22 cases

吴清壮

海南省海口市琼山区人民医院肾病科,海口 571100

[关键词] 造影剂;急性肾损害;造影剂肾病

[中图分类号] R 692 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2008)03-0270-01

本研究回顾性分析我院 1990 年 1 月至 2007 年 4 月行血管造影检查的 386 例患者中发生造影剂肾损害的临床资料,探讨造影剂诱发急性肾损害(CIN)的影响因素。

1 临床资料

1.1 一般资料 22 例患者中男性 15 例,女性 7 例,平均年龄(64.5±13.0)岁。原发病:尿路结石 8 例,糖尿病 4 例,脑血管病 2 例,冠心病 5 例,慢性肾盂肾炎 1 例,肾结核 2 例。5 例因合并尿路及肺部感染,使用第二、三代头孢及氨基糖苷类抗生素治疗 1 周左右;5 例因水肿使用袪利尿剂;脑血管病 2 例造影前均使用甘露醇治疗近 1 周。所有病例于造影前检查尿常规、肾功能均在正常值范围。造影剂为碘海醇。CIN 诊断标准:造影术后 48~72 h 血肌酐(Scr)较造影前基础水平升高≥25%,或升高≥44.2 μmol/L。

1.2 分析指标 分析患者造影前及造影后 24、48、72 h 尿常规、血 Scr;各患者原发病及相关并发症,造影前用药情况;使用造影剂剂量;治疗后肾功能的恢复。

1.3 统计学处理 数据均用 SPSS 10.0 软件包进行处理,计量资料用方差分析,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组造影剂肾损害的发生率为 5.7%(22/386)。其中,糖尿病患者 CIN 发生率较高(16.7%,4/24),与尿路结石(10.3%,8/78)、脑血管病(8.7%,2/23)、冠心病(8.9%,5/56)、慢性肾盂肾炎(7.1%,1/14)及肾结核(9.1%,2/22)患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CIN 患者的空腹

血糖(mmol/L)、造影前 Scr(μ mol/L)、平均动脉压(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)分别为 5.9 ± 1.1 、 83.0 ± 36.2 、 101.7 ± 13.7 ,均高于非 CIN 患者(分别为 5.3 ± 0.9 、 75.8 ± 25.1 、 96.4 ± 13.0),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

原有肾功能损害尤其是继发糖尿病肾病是 CIN 最主要的危险因素^[1],本研究观察到 CIN 组中,造影前血肌酐水平即显著高于同期造影的未发生 CIN 的患者,虽然 CIN 组患者在检查或治疗前肾功能在正常范围,但实际上这些病例可能均具有肾血管病变或泌尿系病变的基础。糖尿病患者中 CIN 的发生率明显高于非糖尿病患者,可能由于糖尿病患者血黏度增高和糖尿病性肾小球及肾小动脉硬化所致。

CIN 并无特效治疗,因此造影前对危险因素的评估和预防尤为重要。对于具有高危因素特别是肾功能不全、糖尿病、有微血管病变和泌尿系病变的高龄患者应尽量减少造影剂的用量,并提倡使用肾毒性相对较低的造影剂。对于代谢综合征、高尿酸血症、使用血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素 II 受体阻断剂的患者在实施血管造影前应谨慎评估^[2]。此外,采用包括使用小剂量、低渗、非离子造影剂等综合性的预防措施是必要的。

[参考文献]

[1] Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy [J]. Am J Med Sci, 2007, 334: 283-290.

[2] Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy [J]. J Urol, 2007, 178: 2277-2283.

[本文编辑] 贾泽军

[收稿日期] 2007-12-06 [接受日期] 2008-03-10

[作者简介] 吴清壮,副主任医师. E-mail: hkqsyy1@163.com