

P-gp、GST-、Topo 在胃癌组织中的表达及临床意义

何松, 龚振夏, 杨书云, 张建兵, 章建国, 韩枋

Expression and clinical significance of P-gp, GST-, Topo in gastric carcinoma

HE Song, GONG Zhen-xia, YANG Shu-yun, et al

Department of pathology, Nan Tong Cancer Hospital, Nan Tong 226361, China

Abstract: **Objective** To study the expression and clinical significance of P-gp, GST-, Topo in gastric carcinomas. **Methods** The expression patterns of P-gp, GST-, Topo in gastric carcinomas were studied by means of immunohistochemistry. **Results** The positive rates of P-gp, GST- and Topo were 59.74%, 67.53% and 83.12%, respectively. Except the expression of Topo was related with histological type ($P < 0.001$), the others were not associated with all clinical pathological parameters ($P > 0.05$). **Conclusion** The results suggested that expression level of P-gp, GST-, Topo were varied in gastric carcinomas. Clinically, detecting expression of P-gp, GST- and Topo have an important guiding significance in the chemotherapy strategy of gastric carcinoma.

Keywords: Gastric carcinoma; P-gp; GST-; Topo; Immunohistochemistry

摘要:目的 探讨 P-gp、GST-、Topo 在胃癌组织中的表达及临床意义。方法 采用免疫组化方法研究了 P-gp、GST-、Topo 在胃癌组织中的表达情况。结果 P-gp、GST-、Topo 在胃癌组织中的表达率分别为 59.74%、67.53%、83.12%。除 Topo 的表达与组织学类型有关外 ($P < 0.001$), 其余与各项临床病理参数均无关 ($P > 0.05$)。结论 胃癌组织中存在着 P-gp、GST-、Topo 表达水平的变化, 临床检测 P-gp、GST-、Topo 对胃癌化疗方案的制定具有重要的指导意义。

关键词: 胃癌; P-糖蛋白; 谷胱甘肽 S-转移酶; 拓扑异构酶; 免疫组化

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2003)02-0117-03

0 引言

临床实践表明, 恶性肿瘤化疗失败的重要原因是肿瘤细胞的多药耐药性。肿瘤耐药性较为复杂, 主要包括 3 个方面: 第一是型多药耐药基因过度表达介导的, 称为典型多药耐药; 第二是由拓扑异构酶介导的, 称为不典型多药耐药; 第三是谷胱甘肽 S-转移酶的表达。我们采用免疫组化法对 77 例胃癌进行 P-gp、GST-、Topo 的检测, 以探讨它们在胃癌组织中的表达及与临床病理参数之间的关系。

1 资料与方法

1.1 临床病理资料

77 例胃癌标本均为南通市肿瘤医院 1999 年 6 月至 2000 年 12 月间的手术切除病例。其中男性 56 例, 女性 21 例; 平均年龄为 59 岁。病理组织学类型:

管状腺癌 48 例, 乳头状腺癌 21 例, 其他型 8 例(包括粘液腺癌 3 例、印戒细胞癌 3 例、小细胞神经内分泌癌 2 例)。分化程度: 高分化 4 例, 中分化 40 例, 低分化 33 例。癌组织侵犯粘膜层或粘膜下层 5 例, 侵犯肌层 13 例, 侵犯胃壁全层 59 例。淋巴结转移情况: 无癌转移 22 例, 1~5 枚淋巴结转移 30 例, 大于 5 枚淋巴结转移 25 例。临床分期: ~ 期 22 例, ~ 期 55 例。所有病例术前均未使用任何化疗。

1.2 免疫组化方法

将标本制成 5 μ m 的切片, 经脱蜡、脱苯、水化后, 置于 PH6.0 枸橼酸缓冲液中用高压锅进行抗原修复 2min, PBS 洗涤 3 次, 分别滴加单克隆抗体 P-gp (1:20)、GST- (1:50)、Topo (1:80), 置于 4 冰箱过夜, PBS 洗涤后滴加二抗 PowerVision 孵育 30min, 然后常规 DAB 显色、苏木素复染、封片。阴性对照用 PBS 液代替一抗。所用试剂均购自北京中山生物技术有限公司。

1.3 结果判定标准

P-gp 阳性染色定位于细胞浆和细胞膜, GST-

收稿日期: 2002-03-05; 修回日期: 2002-04-18

作者单位: 226361 江苏省南通市肿瘤医院病理科

定位于细胞浆/和细胞核,Topo 定位于细胞核。根据上海肿瘤医院许良中等^[1]建议的标准,将染色分为 4 个等级,即:-、+、++、+++。

1.4 统计学处理

采用 Ridit 分析。

2 结果

2.1 P-gp、GST-、Topo 在胃癌组织中的表达

77 例原发性胃癌标本中,P-gp 染色阳性 46 例,总阳性率为 59.74%,其中“+”37 例,“++”9 例;GST- 阳性 52 例,阳性率为 67.53%,其中“+”30 例,“++”22 例;Topo 阳性 64 例,阳性率 83.12%,其中“+”34 例,“++”5 例,“+++”5 例。

2.2 3 种耐药基因的表达与胃癌临床病理参数之间

的关系

组织学类型与 P-gp 及 GST- 的表达强度之间无显著性差异($P>0.05$),而与 Topo 的表达强度有关($P<0.001$)。不同组织学类型的 P-gp 阳性表达分别为:管状型 30 例(63.8%),乳头状型 13 例(61.9%),其它型 3 例(37.5%)。而 GST- 阳性表达分别为:管状型 33 例(70.2%),乳头状型 15 例(71.4%),其它型 4 例(50%)。在 Topo 的阳性染色中,管状型 38 例(80.9%),乳头状型 17 例(80.9%),其他型 8 例(100%)。其它参数,包括分化程度、浸润深度、淋巴结转移、临床分期,与 P-gp、GST-、Topo 的表达之间均无显著差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 P-gp、GST-、Topo 的表达与临床病理参数之间关系

临床病理参数	例数	P-gp 表达				GST- 表达				Topo 表达				
		-	+	++	P 值	-	+	++	P 值	-	+	++	+++	P 值
组织类型														
管状型	48	18	23	7		15	21	12		10	23	13	2	
乳头状型	21	8	11	2	>0.05	6	7	8	>0.05	4	6	9	2	<0.001
其它型	8	5	3	0		4	2	2		0	4	3	1	
分化程度														
高分化	4	3	1	0		2	1	1		1	1	2	0	
中分化	40	13	23	4	>0.05	10	17	13	>0.05	3	18	15	4	>0.05
低分化	33	15	13	5		13	12	8		9	15	8	1	
浸润深度														
粘膜及粘膜下层	5	3	2	0		1	3	1		0	5	0	0	
肌层	13	7	6	0	>0.05	2	8	3	>0.05	1	6	4	2	>0.05
全层	59	21	28	10		22	19	18		13	24	18	4	
淋巴结转移														
0	22	10	10	2		6	10	6		4	10	7	1	
1-5	30	13	16	1	>0.05	11	11	8	>0.05	5	15	8	2	>0.05
>5	25	8	11	6		8	9	8		4	9	10	2	
临床分期														
- 期	22	7	14	1	>0.05	4	13	5	>0.05	2	13	7	0	>0.05
- 期	55	24	23	8		22	17	16		11	21	18	5	

3 讨论

多药耐药性是指肿瘤组织对多种化学结构完全不同,作用机理各异的抗肿瘤药物具有交叉耐受性质,被认为是肿瘤化疗失败的主要原因^[2]。研究表明,多药耐药性与 P-gp、GST-、Topo 等多种细胞内物质有关。P-gp 是一种分子量为 170KD 的膜转运蛋白,其分子中有 12 个跨膜区和两个 ATP 结合点,具有药泵功能,它可将进入细胞内的抗肿瘤药物泵出细胞外,使细胞内药物浓度不断下降,导致细胞毒作用减弱或丧失而产生耐药现象和临床上的化疗失败^[3]。GST 是机体中催化谷胱甘肽与亲电性物质发生结合的一类酶系,具有多种生物学功能,包括

转运亲脂性化合物、消除细胞毒性产物、细胞间粘连等。GST 可能通过催化谷胱甘肽与亲电性物质(包括烷化剂、蒽环类抗肿瘤药物等)结合,最终将毒性物质从尿液中排出或代谢为无毒性的醇类物质^[4]。DNA 拓扑酶是催化 DNA 拓扑结构改变的酶系,分为 I 型和 II 型,主要存在于细胞周期的 S 至 M 期。Topo II 是多种抗肿瘤药物的靶分子,其表达降低将严重影响肿瘤化疗敏感性,这与 P-gp 及 GST- 引起的多药耐药有明显区别,称为非典型多药耐药性^[5]。以往的研究证实,P-gp 高表达的肿瘤对长春新碱、长春花碱、阿霉素等生物碱类高度耐药;GST- 阳性表达的肿瘤对顺铂等烷化剂类药物具有耐受

性;Topo 的表达下降对 VP-16 等拓扑异构酶抑制剂类不敏感。本研究结果显示,P-gp、GST-、Topo 在胃癌组织中的阳性表达率分别为 59.74%, 67.53% 和 83.12%, 提示这三者的表达是原发性胃癌多药耐药产生的重要因素。在多项临床病理参数中,除组织学类型与 Topo 的表达强度有关外,其余各项均与 P-gp、GST-、Topo 的表达强度无密切关系。我们的研究还发现,管状腺癌、乳头状腺癌 P-gp 和 GST- 的表达高于其他型癌,而 Topo 的表达则明显低于其他型,这与临床上胃管状腺癌和乳头状腺癌对化疗药物易产生耐药,而神经内分泌癌、印戒细胞癌等对化疗较敏感的现象相符合。上述结果与文献报道基本一致^[9-8]。

总之,联合检测胃癌组织中 P-gp、GST-、Topo 具有重要的临床意义,一方面揭示胃癌耐药、复发的机理,另一方面依据所表达的固有耐药机制来指导化疗,制定有效的个体化治疗方案,以提高胃癌患者的有效生存期。我们认为,采用免疫组化法检测上述三种耐药基因蛋白是可行的,在实际工作中也易于推广应用。在对检测结果进行判定时,除应注意抗体染色的准确定位外,还应对阳性染色强度

划分等级,一般来说,阳性强度达到“++”以上对临床更具有指导价值。

参考文献:

[1] 许良中,杨文涛.免疫组织化学反应结果的判断标准[J].中国癌症杂志,1996,6(2):229-230.
 [2] BradleyG,JurankaPF,Lin gV.Mechnismsofmultidrugresistance [J].BiochimBiophys,1988,948(2):87-128.
 [3] GottresmanMM,PastanI.Biochemistr yofmultidrugresistance mediated by themultidrug transportor[J].AnnuRevBiochem,1993,63(4):385-427.
 [4] ColesB,KettererB.The role of glutathione and glutathione transferases in chemical carcinogenesis[J].CritRevBiochem.MolBiol, 1990,25(1):47-70.
 [5] ScgbeuderE,Hsian gYH,LiuLF.DNA topoisomerase as anticancer drug targets[J].AdvPharmacol,1990,21(2):149-183.
 [6] 马骥,王宏光,尹宗柱.胃癌胎盘型 GST- 表达的意义[J].新消化病学杂志,1996,4(12):691-693.
 [7] 刘勇,路名芝,李启明,等.p53、C-myc 和 P-gp 蛋白在胃癌细胞中表达[J].新消化病学杂志,1997,5(9):585-587.
 [8] 孙梅,周雨红,陈立平.p53 蛋白,增殖细胞核抗原及胎盘型谷胱甘肽 S-转移酶在胃癌中的表达及其意义[J].胃肠病学和肝病杂志,1998,7(1):34-36.

(李奇明校对)

短篇个案

鼻腔内癌肉瘤 1 例

刘喜波

关键词:癌肉瘤/病理学;鼻肿瘤/病理学
 中图分类号:R730.262;R739.62 文献标识码:D
 文章编号:1000-8578(2003)02-0119-01

患者男,30岁。反复回吸涕中带血二月余,于2001年11月1日入院。二个月前无明显诱因下反复出现回吸涕中带血,鲜红色,每次出血量约1ml左右,晨起明显。近半月右鼻腔出血,量不多,近2月总量约100ml。无头面部胀痛及麻木感。体检:右鼻腔中后段紫红色新生物,有活动出血,鼻中隔无偏曲。CT:右侧鼻腔巨大肿物,上颌窦、蝶窦、额窦软组织影,息肉样病变可能。诊断:右鼻腔

新生物(出血坏死性息肉)。术中见:右后鼻腔巨大肿物,直径约6cm,有蒂,境界不清。

病理检查:暗红色不规则组织一块,大小4cm×3.5cm×1.5cm。切面暗红色,少许灰白色,质地中等,略脆。镜下:肿瘤组织由两种成份构成,其一为腺管状结构,形态不规则,细胞呈低柱状,胞质少,核大深染,有异型。另一形态为弥漫成片分布的肿瘤细胞,细胞呈多边形

或梭形,胞质少略嗜碱性。核呈类圆形或不规则形,异型性明显。肿瘤组织内见大片坏死物。

病理诊断:(右鼻腔)癌肉瘤。

免疫组化:CK+、EMA+、NSE+/-、VM+、MG-、LCA-、CD30-、HMB45-、HCG-。

讨论:癌肉瘤是一种高度恶性混合瘤。发生于鼻咽部罕见。Shindo等(1994年)报告1例累及鼻腔和前额窝的癌肉瘤。国内尚无报道。本例组织学形态显示肿瘤内上皮成份和间质成份均为恶性。其中,上皮成份表达低分子量角蛋白,为腺癌,间质为恶性纤维组织细胞瘤。免疫组化结果可排除淋巴瘤、恶性黑色素瘤、肌源性及生殖细胞源性肿瘤。

(刘红武校对)

收稿日期:2002-10-28; 修回日期:2003-01-08
 作者单位:312000 浙江绍兴市人民医院病理科