

·短篇·个案·

# DRH1 和 Ki-67 在胃癌中的表达

张建星<sup>1</sup>, 林永堃<sup>2</sup>, 翁山耕<sup>2</sup>, 石 铮<sup>2</sup>, 刘景丰<sup>2</sup>

关键词: 胃肿瘤; DRH1; Ki-67

中图分类号: R735.2 文献标识码: D

文章编号: 1000-8578(2006)11-0846-02

## 0 引言

DRH1 是<sup>[1]</sup>新发现的一个基因, 与肝细胞癌密切相关。作者用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 对胃癌 DRH1mRNA 的表达进行检测, 同时用免疫组织化学 SP 法检测了胃癌中细胞核增殖抗原 Ki-67 的表达。

## 1 资料和方法

1.1 资料 病理证实的胃癌组织及癌旁正常组织 40 例; 男 32 例, 女 8 例; 年龄 28 ~ 78 岁, 平均 58.03 岁; 高中分化腺癌 20 例、低分化腺癌 14 例、未分化癌 1 例、粘液腺癌及印戒细胞癌 5 例; 局限于浆膜内 20 例, 超出浆膜 20 例; 淋巴结转移 37 例, 淋巴结无转移 3 例; pTNM 分期 Ib 2 例、19 例、a 17 例、b 1 例、1 例。术前无抗肿瘤治疗。标本于手术切除后 20min 内置入 - 80 °C 冰箱保存。

1.2 主要试剂 引物: DRH1 上游 5'-TCGGA GGT GGA GTACCT GAA-3'、下游 5'-CGA GACT GGACCA GAA GTGA-3', 产物 333bp; 内参照基因  $\beta$ -actin 上游 5'-GCTA TCCA GCCTGT GCTA TC-3'、下游 5'-ACTGTGTTGGCGTACA G-GTC-3', 产物 491bp (上海博亚生物技术有限公司设计合成)。Trizol-reagent (GIBCO-BRL 公司)。逆转录试剂盒 A3500、Taq 酶 (Promega 公司)。Ki-67 免疫组化试剂 (福州迈新公司)。

### 1.3 DRH1 mRNA 水平检测

1.3.1 RT-PCR 按说明书提取总 RNA 逆转为 cDNA, 二重 PCR 扩增 DRH1 和  $\beta$ -actin。

1.3.2 PCR 产物电泳 在含溴化乙锭的 1.7% 琼脂糖凝胶中进行, 凝胶计算机分析系统对电泳条带进行灰度扫描。

数值以 DRH1 与  $\beta$ -actin 片段灰度的比值表示。PCR 和电泳重复 3 次, 取平均值。

1.4 胃癌 Ki-67 检测 免疫组化 SP 法 Ki-67 染色、阳性细胞计数, 已知阳性片对照, 计算 Ki-67 染色阳性细胞百分率, Ki-67 阳性标准为细胞核呈现深棕色颗粒<sup>[2]</sup>。

1.5 统计学处理 数据用 SSPS11.0 处理, *t* 检验或方差分析。

## 2 结果与分析

2.1 胃癌 DRH1mRNA 检测结果, 见图 1。

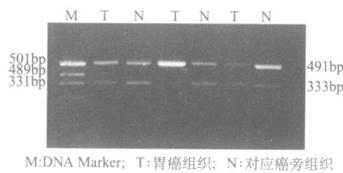


图 1 胃癌组织和癌旁组织中 DRH1 和  $\beta$ -actin mRNA 的 RT-PCR 产物电泳分析

癌组织 DRH1mRNA 水平为 0.5246 ± 0.2894, 较癌旁组织 0.7547 ± 0.3020 为低 ( $P < 0.001$ )。以癌组织与癌旁组织 DRH1mRNA 比值 T/N 为指标进行统计, 不同肿瘤浸润深度、pTNM 分期、组织学类型和是否淋巴结转移之间, DRH1 mRNA 水平差别无统计学意义。

2.2 胃癌 Ki-67 免疫组化结果, 见图 2。

Ki-67 阳性率最大 0.7750, 最小 0.0970, 平均 0.4532 ± 0.1757。淋巴结转移组 (0.4688 ± 0.1608) 较无转移组 (0.2608 ± 0.2761) 高 ( $P < 0.05$ ); 不同年龄、性别、肿瘤浸润深度、pTNM 分期、组织学类型之间, Ki-67 表达差别无统计学

意义。

2.3 DRH1mRNA 水平与 Ki-67 的关系 据 Ki-67 阳性率平均值将病例分为高、低两组, 以 DRH1mRNA 的 T/N 值为指标进行分析, 两组之间 DRH1mRNA 水平差别无统计学意义。

## 3 讨论

DRH1 定位于染色体 15q, 编码 419 个氨基酸的蛋白质, 分子量约 45 Kd, 功能尚不明了。DRH1mRNA 广泛表达于全身各器官正常组织。DRH1mRNA 水平在肝细胞癌中显著性下降, 下降幅度与分化程度及是否血管浸润呈正相关, 提示 DRH1 参与了肝细胞癌的发展, 可作为判断预后的一个指标<sup>[1]</sup>。

该实验表明 DRH1mRNA 在胃癌中的表达显著性下降。DRH1 的蛋白质与 VDUPI (vitamin-D<sub>3</sub> up-regulated protein 1) 蛋白有 41% 的同源性<sup>[1]</sup>, 其功能可能与 VDUPI 相似。VDUPI 蛋白可与硫氧还蛋白 (Thioredoxin TRX) 结合, 抑制细胞活化和增殖, 促进细胞凋亡, 一定程度上起到抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>, 而 TRX 可促进胃癌细胞增殖, 减少凋亡而延长生存期<sup>[4]</sup>。转染了 VDUPI 表达载体的细胞可出现增殖下降和凋亡增加<sup>[5]</sup>。因此, DRH1 表达降低可能促进了细胞的增殖, 同时分化降低、凋亡减少, 在胃肿瘤的发病中起到了一定的作用。

Ki-67 是表示细胞增殖能力很好的指标<sup>[6]</sup>, 它与胃癌关系的研究结果存在差异。Prakash 等<sup>[7]</sup>发现 Ki-67 表达与胃癌组织学类型、转移和癌细胞分化有关, Igarashi 等<sup>[8]</sup>发现进展期胃癌的 Ki-67 表达较早期胃癌显著增高, 可作为判断预后的一个指标。而 Muller 等<sup>[9]</sup>认为 Ki-67 与胃癌临床病理特征无关。该实验发现, 37 例有淋巴结转移的胃癌 Ki-67 表达较 3 例无转移的显著性增高, 提示 Ki-67 对判断胃癌是否有淋巴结转移和预后有一定意义。

(本文图 2 见封 3)

## 参考文献:

[1] Yamamoto Y, Sakamoto M, Fujii G, et al. Cloning and characterization of a gene, DRH1, down-regulated in advanced human hepatocellular carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7 (2): 297-303.

收稿日期: 2005-10-24; 修回日期: 2006-01-16

基金项目: 福建省科委基金资助项目 (98-Z-154)

作者单位: 1. 350005 福建医科大学附属第一医院小儿外科, 2. 普外科

作者简介: 张建星, (1972-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事小儿肿瘤和微创外科的临床和研究工作

# 肺原发性软骨瘤 2 例

王 昆, 黄云超, 涂长玲

关键词: 肺肿瘤; 软骨瘤; 诊断

中图分类号: R734.2 文献标识码: D

文章编号: 1000-8578(2006)11-0847-01

## 0 引言

肺软骨瘤是一种十分罕见的良性肿瘤, 临床症状不典型, 诊断亦困难, 文献报道甚少, 我们遇到 2 例, 并经手术病理证实。

## 1 临床资料

例 1 患者男性, 68 岁。因胸闷 1 月、声音嘶哑 2 周到我院就诊。体检: 无阳性体征。X 片示右肺门增大, 并右上纵隔增宽, 诊断为右上肺癌可能; CT 示右肺上叶炎伴肺不张, 纵隔内无肿大淋巴结, 多考虑为阻塞性肺炎; 纤维支气管镜示右肺上叶前段开口见 0.5cm × 0.4cm 大小类圆形淡红色肿瘤。诊断为右肺上叶肿瘤, 术中行右肺上叶肿块楔形切除, 冰冻报告良性, 肿瘤为圆形肿物一个, 有薄层纤维包膜, 切面灰白、小结节状, 质稍硬、半透明。镜下: 肿瘤由分化成熟的软骨组织构成。病理诊断: 右肺软骨瘤。

例 2 患者女性, 58 岁。因胸闷气促 2 月入我院就诊, 体检: 无阳性体征。X 线示左肺下叶背段一肿块约 3.0cm × 3.5cm, 边缘清, 有分叶。诊断为左下肺周围型肿块; CT 示左肺下叶一不规则团块影, 密度不均, 其内可见数个点状钙化灶, 边

界完整。诊断为良性肿瘤; 纤维支气管镜无异常, 诊断为左肺下叶肿瘤, 术中行右肺上叶肿块楔形切除, 冰冻报告良性, 肿瘤表面包膜完整, 灰白色, 有多个结节状突起, 切面质地较硬, 灰白色, 半透明状。瘤细胞表面被覆纤维性包膜, 瘤体由较成熟的软骨细胞构成, 周围为软骨基质包绕。病理诊断: 左肺软骨瘤。

## 2 讨论

骨外软骨瘤少见, 而肺或支气管原发性软骨瘤极罕见, 据川上(1983)统计, 1955~1982 年日本文献中共见 14 例, 国内 1982~2004 年共报道 12 例。

肺软骨瘤由软骨组织所构成, 如肿瘤内伴有其他组织, 则为错构瘤。肺软骨瘤来源可能为: (1) 胚胎发育时残留在肺脏中的异位软骨组织; (2) 其他部位的软骨细胞随血流入肺脏; (3) 结缔组织、纤维网细胞在一定条件刺激下向胚胎原始方向发展, 成为胚胎性的间叶组织, 以后发育成为软骨细胞, 生成软骨组织。肿瘤组织呈灰白半透明状, 质硬, 切面呈分叶状。镜下示肿瘤由分化成熟的软骨组织构成, 周围为软骨基质包绕, 软骨组织可为透明软骨、纤维软骨或弹力软骨

或各种软骨混合存在, 没有其他间叶组织成分, 软骨细胞可发生钙化、骨化及黏液变性, 常与支气管软骨环相连接。

纤支镜检查是诊断本病的有效手段, 若检查时发现表面光滑、质硬、有包膜、难于活检的椭圆形肿物, 要注意软骨瘤的可能。在 X 线及胸部 CT 表现上, 本病与其他良性肿瘤具有相同的征象: 有包膜, 肿块界限清, 光滑无毛刺, 纵隔淋巴结无肿大。术前常易将肺原发性软骨瘤误诊为肺错构瘤, 但肺错构瘤内钙化多呈爆玉米花状为特征。

该病生长缓慢, 可以在较长时间内没有明显的变化, 多在体检或尸检中发现。肿瘤较大时, 可出现气管压迫症状; 当位于肺外围者可压迫肋间神经, 引起胸痛。还需注意的是, 软骨瘤常为 Carney 三联症的表现之一<sup>[1]</sup>, Carney 三联症是由肺软骨瘤、胃肠道平滑肌瘤和肾上腺外的功能性副交感神经瘤组成, 因三联症中的胃肠道平滑肌瘤和肾上腺外的功能性副交感神经瘤有潜在致命的可能。因此对肺软骨瘤患者, 临床上需要完善相关检查。

肺软骨瘤首选治疗为手术, 有使用纤维支气管镜将软骨瘤取出的报道<sup>[2]</sup>。总之, 肺软骨瘤手术效果及预后良好。

## 参考文献:

- [1] 周建仓, 徐勇, 王尔清, 等. 肺原发巨大软骨瘤 1 例[J]. 中华外科杂志, 2004, 42(24): 1536.
- [2] 沈渝菊, 熊玮, 陈永锋. 左支气管软骨瘤 1 例[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(10): 439.

[编辑: 安 凤]

收稿日期: 2005-10-19; 修回日期: 2006-01-19

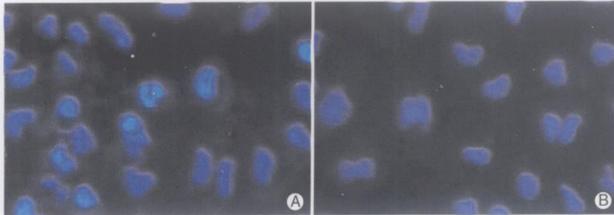
作者单位: 650118 昆明医学院第三附属医院胸心血管外科

<p>[2] 张声, 李莉, 林华, 等. 胃癌淋巴结转移相关因素多元分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23(5): 399-402.</p> <p>[3] Nishiyama A, Matsui M, Iwata S, et al. Identification of thioredoxin-binding protein-2/ vitamin D (3) up-regulated protein 1 as a negative regulator of thioredoxin function and expression[J]. J Biol Chem 1999, 274 (31): 21645-21650.</p> <p>[4] Grogan TM, Fenoglio-Prieser C, Zeheb R, et al. Thioredoxin, a putative oncogene product, is overexpressed in gastric carcinoma and associated with increased proliferation and increased cell</p>	<p>survival [J]. Hum Pathol, 2000, 31 (4): 475-481.</p> <p>[5] Junn E, Han SH, Im JY, et al. Vitamin D3 up-regulated protein 1 mediates oxidative stress via suppressing the thioredoxin function [J]. J Immunol, 2000, 164(12): 6287-6295.</p> <p>[6] Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown [J]. J Cell Physiol, 2000, 182 (3): 311-322.</p> <p>[7] Prakash I, Mathur RP, Kar P, et al. Comparative evaluation of cell proliferative indices and epidermal growth factor receptor expression in gastric carcinoma</p>	<p>[J]. Indian J Pathol Microbiol, 1997, 40(4): 481-490.</p> <p>[8] Igarashi N, Takahashi M, Ohkubo H, et al. Predictive value of Ki-67, p53 protein, and DNA content in the diagnosis of gastric carcinoma [J]. Cancer, 1999, 86(8): 1449-1454.</p> <p>[9] Muller W, Schneiders A, Meier S. Immunohistochemical study on the prognostic value of MIB-1 in gastric carcinoma [J]. Br J Cancer, 1996, 74 (5): 759-765.</p>
--	--	---

[编辑: 刘红武]

## 熊果酸对 A549 细胞增殖、凋亡的影响及其机制

(正文见 802 页)



A: 46.65  $\mu\text{mol/L}$  UA 处理 A549 细胞 48h 后, 核呈现染色质凝集和核碎; B: 未用 UA 处理的 A549 细胞, 核染色较均匀, 呈蓝色

图 2 荧光显微镜观察 UA 诱导 A549 细胞凋亡的形态学变化

## DRH1 和 Ki-67 在胃癌中的表达

(正文见 846 页)

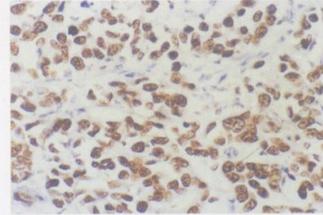
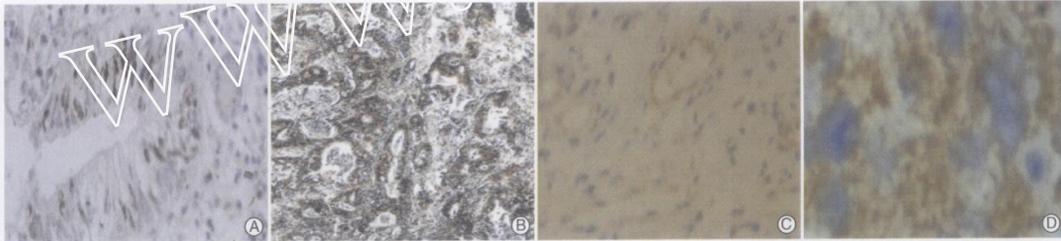


图 2 胃癌组织 Ki-67 阳性表达 (SP  $\times$  400)

## 核因子 $\kappa\text{B}$ 在胰腺癌中的表达及与 VEGF 和 p53 表达的相关性

(正文见 805 页)



A: p53 在肿瘤组织阳性表达: 阳性染色位于细胞核(SP  $\times$  400); B: p65 在肿瘤组织阳性表达, 阳性染色位于细胞质(SP  $\times$  200); C、D: VEGF 在肿瘤组织阳性表达: 阳性染色位于细胞质, 阳性细胞分布在血管周围 (C: SP  $\times$  40, D:  $\times$  160)

图 3 VEGF、p53、p65 的免疫组化结果

## 36 例粘膜原发恶性黑色素瘤临床病理分析及鉴别诊断

(正文见 823 页)

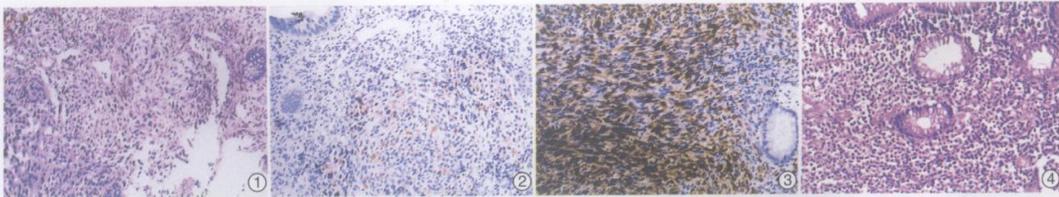


图 1 上皮样细胞为主型恶黑, 瘤细胞呈多边形, 边界清楚, 排列成巢团状 (HE  $\times$  100)

图 2 上皮样细胞为主型恶黑, 肿瘤细胞 HMB<sub>45</sub> 表达阳性 (SP  $\times$  100)

图 3 梭形细胞为主型恶黑, 瘤细胞呈梭形, 似成纤维细胞, 排列成束状, HMB<sub>45</sub> 表达强阳性 (SP  $\times$  100)

图 4 小痣样细胞型恶黑, 瘤细胞体积小、胞浆少, 弥漫排列成片 (HE  $\times$  100)