

胃癌中 SS、p53、p21 基因蛋白表达与预后的关系

耿志坚,童淑兰,杨玲芳,费绍华,丁志宏,黄熙源,殷梅英,叶龙珍,孙宏夫

摘要:目的 探讨胃癌中的 SS、p53、p21 阳性表达与预后的关系。方法 采用即用型 - 抗 +Envision 微波加热免疫组化法对 52 例胃癌中的 SS、p53、p21 表达进行分析。并对 52 例进行随访。结果 胃癌中的 SS、p53、p21 阳性表达在男女不同阶段均有不同数量的表达。结论 SS、p53、p21 阳性表达可作为胃癌筛选、癌前病变及早期诊断的有用指标,可用于临床对病人进行预后判断及疗效观察。

关键词:胃癌;预后;随访;免疫组化

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2002)06-0442-03

Relationship between prognosis and expression of SS, p53, p21 protein in gastric carcinoma

GENG Zhi-jian, TONG Shu-lan, YANG Lin-gfan, et al

Gongli hospital of Pu Dong New Area of Shan ghai, Shan ghai 200135, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between prognosis and expression of SS, p53, p21 in gastric carcinoma. **Methods** To do a pilot antibody + Envision microwave immunohistochemistry, to make analysis of expression of SS, p53, p21 in gastric carcinoma of 52 cases. Total 52 cases were followed up. **Results** The expression of SS, p53, p21 in gastric carcinoma is not concerned with sex, age and occurrence area. **Conclusion** Positive expression of SS, p53, p21 in gastric cancer might be useful in screening precancerous lesions and determining the prognosis of gastric cancer. As well as in prognostic judgment and observing the effect of treatment.

Keywords: Gastric carcinoma; Prognosis; Followed up; Immunohistochemistry

近年来,许多研究资料表明,某些癌基因的表达产物可作为临床诊断或筛选肿瘤的早期指标^[1],癌基因和激素水平的表达状况亦可为临床进行预后判断,评估病情提供理论依据^[2]。对人胃癌中的生长抑素的研究资料较少见,本文旨在探讨 SS、p53、p21 表达与胃癌的预后关系。

1 材料与方法

1.1 临床资料 收集我院 1995 年 1 月~1998 年 12 月外科手术切除有完整资料的胃癌标本 52 例,男 33 例,女 19 例,年龄 36~80 岁,平均 58 岁。早期胃癌 8/52 例(15.38%),进展期胃癌 44/52 例(84.62%)。上腹部隐痛者 49/52 例(94.23%);吐血者 8/52 例(15.38%);黑便、贫血者 23/52 例(44.23%)。本组胃癌根治术 41/52 例(78.85%),姑息性胃切除术 9/52(17.30%),全胃切除术 2/52(3.85%)。随访 49/

52 例,随访率为 94.23%,随访结果:6~12 个月内生存率 18/49(36.74%),13~24 个月 16/49(32.65%),25~36 个月 11/49(22.45%),37 个月以上 4/49(8.16%)。

1.2 方法 于癌灶处切取组织一块进行常规石蜡切片、HE 染色和采用即用型 - 抗 +Envision 微波加热法进行免疫组化染色、DAB 显色。免疫组化试剂为 DAKO 公司产品(上海中达医学应用研究所提供),生长抑素(Somatostatin-SS),SR002; p53,Do-7; p21, NCC-RAS-001。抗体稀释度:SS 为 1:100, p53、p21 为 1:50。设阴性、阳性和替代对照组。根据阳性细胞数及其染色反应的深浅进行判断,定为四级,未见阳性表达者为阴性(-),阳性细胞数 <25% 为弱阳性(+),26%~50% 为中度阳性(++),51%~80% 或 >80% 为强阳性。结果经统计学处理。

2 结果

2.1 胃癌中的 SS、p53、p21 阳性表达在男女不同年龄阶段均有不同数量的表达。同时本组资料还显示分化好的胃癌(乳头状腺癌、管状腺癌)16/52 例,平均年龄 60.68 岁,SS 阳性表达率也偏高,分化差的胃癌 36/52 例,平均年龄 55.98 岁,两者差为 4.7 岁。这可能是老年人胃癌的生物学特点之一,见表 1。

收稿日期:2001-11-20; 修回日期:2002-02-18

作者单位:200135 上海浦东新区公利医院

表 1 52 例胃癌中 SS、p53、p21 表达与性别、年龄的关系

组化	男 (n)				女 (n)				
	31~40	41~50	51~60	>61(岁)	31~40	41~50	51~60	>61(岁)	
SS	-	1	2	5	12	1	1	1	4
	+		3	1	9	1	1	2	8
p53	-		3	2	9	1	1	2	8
	+	2	2	4	11	1	1	3	5
p21	-		2	3	10				7
	+	2	3	3	10	2	2	3	5

2.2 胃癌中 SS、p53、p21 阳性表达与胃癌的发生部位无明显关系;肿瘤在 5.1cm 以上胃癌中 p53、p21 阳性表达率升高,SS 阳性表达率则下降,见表 2。

表 2 52 例胃癌中 SS、p53、p21 表达与胃癌的发生部位和大小的关系

组化	部位				大小(cm)			
	胃窦	胃体	胃底	全胃(n)	0.3~3.0	3.1~5.0	>5.1(n)	
SS	-	9	13	4	2	8	10	10
	+	10	10	4		9	12	3
p53	-	12	10	2		13	8	2
	+	7	13	6	2	4	14	11
p21	-	8	11	3		8	9	5
	+	11	12	5	2	9	13	8

2.3 胃癌中 SS、p53、p21 阳性表达与组织学类型无明显关系,但分化差的胃癌 p53、p21 阳性表达分别为 61.11% 和 58.33% 较分化好的胃癌 p53 (43.75%) 和 p21 (56.25%) 要高,两者间 p53 阳性表达有显著差异 $P < 0.01$; p21 则无明显差异 $P < 0.05$; SS 阳性表达前者为 41.67% 较后者 56.25% 为低, $P > 0.05$, 见表 3。

表 3 52 例胃癌中 SS、p53、p21 表达与胃癌的部位和大小的关系

类型	SS		p53		p21	
	n	% (阳性数)	n	% (阳性数)	n	% (阳性数)
乳头状腺癌	2	66.67	1	33.33	2	66.67
管状腺癌	7	53.85	6	46.15	7	53.85
低分化腺癌	12	42.86	7	60.71	12	42.86
粘液腺癌	1	16.17	4	66.67	1	16.17
印戒细胞癌	2	100	1	50.0	2	100

2.4 随胃癌浸润深度的加深 p53、p21 阳性表达有上升趋势,SS 阳性表达则逐渐下降,见表 4。

表 4 52 例胃癌中 SS、p53、p21 表达与胃癌浸润深度的关系

浸润深度	SS		p53		p21	
	n	% (阳性数)	n	% (阳性数)	n	% (阳性数)
粘膜层	7	87.50	1	12.50	4	50.00
浅肌层	3	75.00	2	50.00	2	50.00
深肌层	4	50.00	6	75.00	5	62.50
浆膜层	10	21.25	20	62.50	19	59.37

2.5 分化好的胃癌 SS、p53、p21 阳性表达者大多数无淋巴结转移,淋巴结有无转移间有明显差异 $P < 0.01$; 分化差的胃癌大多数有淋巴结转移,淋巴结有无转移

间有明显差异, $P < 0.01$; SS 阳性表达与分化差的胃癌的淋巴结有无转移间无明显差异 $P > 0.05$, 见表 5。

表 5 52 例胃癌中 SS、p53、p21 表达与淋巴结转移的关系 (n)

组化	分化好胃癌		淋巴结转移		分化差胃癌		淋巴结转移	
	有	无	有	无	有	无	有	无
SS	-	7	1	6	21	14	7	
	+	9	1	8	15	9	6	
p53	-	9		8	14	8	6	
	+	7	2	5	22	15	7	
p21	-	7	2	6	15	7	8	
	+	9	1	8	21	16	5	

2.6 本组随访 49/52 例,其中死亡 17/49 (34.69%),SS 阳性表达 9/17 例,存活时间 7~22 个月,平均 14.5 个月;SS 未表达者 8/17 例,存活时间 6~13 个月,平均 9.5 个月。49 例胃癌中的 SS、p53、p21 表达与存活期的关系,见表 6。

表 6 49 例胃癌中的 SS、p53、p21 表达与存活期的关系

组化	存活 (n)				死亡 (n)		
	6~12	13~24	25~36	>37(m)	6~12	13~24	>25(m)
SS	-	4	5	4	1	6	2
	+	4	4	7	3	4	5
p53	-	3	5	7	3	1	3
	+	5	4	4	1	9	4
p21	-	3	5	6	3	3	5
	+	5	4	5	1	7	2

3 讨论

3.1 随着分子生物学的深入研究,证明 SS 作为抑制因子不但抑制内分泌细胞产生激素,而且,也抑制细胞的有丝分裂^[3],含有分泌 SS 型细胞的胃癌患者生存期长,预后较好^[4]。本组资料 SS 阳性表达率为 46.15%。随访 49/52 例,其中死亡 17/49 例,SS 阳性表达者 9/17 例,平均存活时间 14.5 个月 (7~22 个月),SS 未表达者 8/17 例,平均存活时间 9.5 个月 (6~13 个月),生存 37 个月以上者 4/49 例 (8.16%),其中 SS 阳性表达率为 75% (3/4 例)。这表明胃癌中不但存在 SS,也表明 SS 对肿瘤细胞的增殖及发展具有抑制作用,这可能与 SS 和自身膜表面受体结合有关。这为肿瘤的激素治疗提供了可能,也可能是胃癌进行内分泌治疗的一个重要指征。同时,也提示 SS 阳性表达者生存期长,预后良好。

3.2 本组资料显示 p53、p21 阳性表达 55.77% 和 57.69%。说明抑癌基因 p53 的突变失活和癌基因 p21 的激活是一组相关的癌基因,在肿瘤细胞的增殖过程中有重要作用,可能与胃癌的发生发展有密切内在联系。本组资料显示 p53、p21 阳性表达与 SS 阳性表达呈负相关,因此是胃癌预后不良的标志,可作为

临床预后判断的重要指标。

3.3 本组资料显示 SS、p53、p21 阳性表达与性别、年龄、肿瘤的发生部位和组织学类型无明显关系,但胃癌分化越差癌细胞浸润越深,p53、p21 阳性表达也越高,SS 阳性表达则逐渐下降。这表明胃癌的发生与多基因及激活有关,并在发生发展过程中有着密切的内在联系,是同一疾病不同阶段的形态学变化和生物学行为的表现。本文表 2 看出,随胃癌体积的增大,p53、p21 阳性表达率随之升高。这有待于进一步积累资料,深入探讨。

3.4 本组资料显示随胃癌的进展,p53、p21 阳性表达率与胃癌淋巴结转移率呈正相关,SS 阳性表达则无明显关系。因此胃癌分化越差,p53、p21 阳性表达

越高,淋巴结转移率也越高。这对临床进行预后判断及疗效观察有重要意义。

参考文献:

[1] HarrisAL.Matant p53:thecommonest geneticabnormalit yinhu - mancancer[J].J. pathol,1990,329 (6) :219.

[2] 卢敏华,杜卫东,魏伟,等. p53,c-erbB-2 癌基因蛋白表达与胃癌生物学行为的关系[J]. 临床与实验病理学杂志,1998,14 (1) : 20-22.

[3] RoddingTW,Scholl yAV.Inhibitionof growthof pancreaticarci - nomainanimalmodelb yanalogs of hypothalamichormones[J]. procnatlAcadsci,1984,181 (5) :248-251.

[4] 王鲁平,虞积耀,丁华野,等. 胃癌中生长抑素 DNA 倍体的相关表达及其预后意义[J]. 临床与实验病理学杂志,1998,14 (1) : 23-25.

(贺文校对)

凝血酶配合榄香烯乳剂治疗难治性恶性胸腔积液 5 例临床观察

姜苗,李忠,陈信义,张湘茹

关键词:凝血酶;榄香烯乳剂;难治性恶性胸腔积液
中图分类号:R734.2 文献标识码:D
文章编号:1000-8578(2002)06-0444-01

我科于 2001 年 8 月~11 月,采用凝血酶配合榄香烯乳剂胸膜腔内注射的方法,治疗难治性恶性血性胸腔积液 5 例,现报告结果如下。

1 对象与方法

1.1 临床资料 5 例均为住院癌症患者,其中男性 3 例,女性 2 例;年龄 44~80 岁,平均 67.4 ±13.9 岁;病理诊断腺癌 4 例,肺泡癌 1 例;病程最长者 18 个月,最短 2 个月。5 例均为大量血性胸水,其中右侧胸水 2 例,左侧胸水 2 例,双侧胸水 1 例。均曾采用多次腔内化疗无效。

1.2 药品剂量及材料 凝血酶:1000 U/瓶;榄香烯乳剂:100mg (20ml) /支;美国 ARROW 公司产一次性单腔

中心静脉导管。

1.3 给药方法 常规行无菌胸腔穿刺术,置置中心静脉导管,首次引流量控制在 1000ml 以内,以后每日引流量控制在 2000ml 以内,引流 3~4d。

胸水流净后,给予凝血酶 2000 U 加生理盐水 20ml 溶解后胸腔内注入,夹闭引流管。4h 后打开继续引流并尽量抽尽胸水,然后给予 2% 普鲁卡因 10ml 胸腔内注射,1~2min 后给予榄香烯乳剂 300~400mg (按 200mg/m² 给药) 加生理盐水 20~40ml 稀释后缓慢注入胸腔内。随即拔除引流管,美敷覆盖创口。嘱患者变换体位,以使药物均匀分布。

1 周后为患者行胸部 X 线和(或)B 超检查,如胸水增加,则重复以上操作及给药 1 次。

1.4 观察方法 治疗前及治疗后 1~4 周分别行胸部 X 线和(或)B 超检查,每

周至少 1 次。同时详细记录治疗前后症状、体征变化及有无毒副反应发生。4 周后评价疗效。

1.5 临床疗效标准 根据 Millar 的标准。

2 结果

2.1 临床疗效 5 例中 CR3 例,PR1 例,NR1 例。需 2 次引流者,胸水颜色也由暗红色血性转为淡黄色。

2.2 毒副反应 发热 1 例,轻度胸痛 1 例,均于数小时后自行缓解。

3 讨论

恶性胸腔积液是晚期癌症患者的常见并发症,约 50% 的肺癌或乳腺癌患者在疾病过程中将出现胸腔积液。临床研究表明,恶性胸腔积液已成为影响晚期肺癌预后的因素之一。

我们本着中西医结合的思路,采用胸腔持续细管引流加凝血酶配合榄香烯乳剂分次给药的方法,治疗恶性血性胸腔积液取得肯定疗效。凝血酶是一种速效局部止血药,注入胸腔后可迅速起到局部止血效果,还可使胸膜产生粘连和局限包裹,从而抑制胸水生长。榄香烯乳剂是从抗癌中药莪术中提取的抗癌活性成分,主要成分为 α -榄香烯,除对肿瘤细胞有直接杀伤作用外,胸膜腔内给药还能产生化学性胸膜炎,使胸膜肥厚粘连,抑制胸水生长。二者联合应用,疗效尚佳。

(李奇明校对)

收稿日期:2001-11-16; 修回日期:2002-04-23

作者单位:100700 北京中医药大学东直门医院
肿瘤血液科