

胃腺癌组织中端粒酶及 nm 23 的表达与根治术后复发的关系

朱 芮,熊永炎,王 莉,熊小红

摘要:目的 探讨端粒酶和 nm 23 癌基因蛋白表达与胃腺癌根治术后复发及预后的关系。方法 采用端粒酶原位分子杂交技术及免疫组化 S-P 法。结果 胃腺癌端粒酶阳性表达率及 nm 23 低表达率在有淋巴结转移组显著高于无淋巴结转移组;在术后 3 年内复发者中显著高于无复发者。结论 胃腺癌组织中端粒酶的活性表达及 nm 23 的低表达对判断胃癌术后复发及预后具有重要临床意义。

关键词:胃肿瘤;端粒酶;nm 23;复发

中图分类号:R 732.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2001)05-0375-02

The Relationship between Telomerase or nm 23 Proto-oncogene Protein Expression in Gastric Cancer

ZHU Rui, XIONG Yong-yan, WANG Li, et al

Zhonglang Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract: **Objective** To study the relationship between telomerase or nm 23 proto-oncogene protein expression in gastric cancer and prognosis, recurrent after operation. **Methods** Telomerase activity or the expression of nm 23 in gastric cancer was examined by using **IN SITU HYBRIDIZATION** or S-P immunohistochemical method. **Results** The expression of telomerase activity and nm 23 low-expression rate of the groups with lymph node metastasis or recurrent cancer within 3 years after operation were obviously higher than the groups without metastasis or recurrent cancer over 3 years after operation ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of telomerase activity or nm 23 low-expression were important for estimation recurrent cancer after operation and prognosis.

Key words: Gastric cancer; Telomerase; nm 23; Recurrent

胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一,在我国,占恶性肿瘤死亡率的 23.24%^[1]。癌细胞浸润及淋巴结转移是胃癌术后复发和化疗失败的主要原因。因此,寻找胃癌浸润,转移的指标具有重要的临床意义。

1 材料和方法

1.1 试剂 端粒酶原位分子杂交检测试剂盒购自北京科诚公司。nm 23 抗体和 S-P 免疫组化试剂盒购自美国 Maxim 公司,为即用型。

1.2 病例来源 45 例胃腺癌均取自我院病理科 1992 年~1994 年存档的临床送检的手术切除标本,所有患者术前均未经放、化疗。其中男性 25 例,女性

20 例,患者最小年龄 30 岁,最大 75 岁,均龄 52.7 岁。肿瘤浸及粘膜或粘膜下层 15 例,肌层及浆膜层者 30 例;有淋巴结转移者 25 例,无转移者 20 例;术后经内镜活检及随访术后 3 年内复发者 14 例,无复发者 31 例。

1.3 端粒酶活性的原位分子杂交检测 操作步骤基本按说明书进行,鉴于病例本存放时间较长,杂交将切片置微波炉中进行抗原修复,并设阳性、阴性对照。结果判断:肿瘤细胞核膜或/和细胞浆中出现蓝紫色颗粒或质块者为端粒酶阳性表达细胞,每例随机数 10 个高倍(*400)视野,阳性表达细胞达 15% 以上者为端粒酶阳性;核膜和胞浆未着色者为阴性表达。

1.4 nm 23 检测 采用 S-P 法作 nm 23 免疫组化检测。操作按说明书进行,设阳性和阴性对照阳性染色

收稿日期:2000-05-16;修回日期:2001-03-30

作者单位:430071 武汉大学中南医院



为背景清亮,胞浆染棕黄色者。每例随机数 10 个高倍($\times 400$)视野,阳性细胞 $> 30\%$ 为阳性表达(高表达); 30% 为阴性表达(即低表达)^[2]。

1.5 统计方法 两组间比较采用 χ^2 检验

2 结果

2.1 胃腺癌组织中端粒酶阳性表达率为 84.4%, nm23 低表达率为 37.8%, 两者表达复合率 44.2%。

2.2 胃腺癌组织中端粒酶的阳性表达率及 nm23 低表达率虽然随着肿瘤浸润深度加深而增加,但其表达上的差异无显著性($P > 0.05$);在与淋巴结转移状态关系上,淋巴结转移者,端粒酶阳性表达率及 nm23 低表达率显著高于无转移者($P < 0.05$),在术后 3 年内复发者中显著高于 3 年内无复发者($P < 0.05$),见表 1。

表 1 胃腺癌中端粒酶、nm23 的表达与临床病理因素的关系

病理因素	总例数	端粒酶		nm23	
		阳性(%)	阴性(%)	低表达(%)	高表达(%)
浸润深度					
粘膜层粘膜下层	15	10(26.3)	5(71.4)	4(23.5)	11(39.2)
肌层及浆膜层	30	28(73.7)	2(28.6)	12(76.5)	17(60.8)
淋巴结转移					
有	25	24(63.2)	1(4.3)	15(88.2)	10(35.7)
无	20	14(36.8)	6(85.7)	2(11.8)	18(64.3)
术后 3 年内复发					
无	14	9(23.7)	5(71.4)	2(11.8)	12(42.9)
有	31	29(76.3)	2(28.6)	15(88.2)	16(57.1)

3 讨论

在大部分正常体细胞中,端粒酶处于失活状态,在少部分增生活跃的正常细胞、组织中端粒酶有弱的活性,细胞能呈一过性增生^[3],在癌细胞中,端粒酶被激活,能合成染色体的末端的端粒DNA,而获得无限增殖能力,成为永生化细胞,并增殖到足以损害肌体功能的程度^[4]。然而癌细胞的永生是肿瘤生长和转移的关键所在,这样端粒酶的激活维持了肿瘤的生长和无限增殖及转移。文献报道,端粒酶的活性表达与胃癌患者淋巴结转移及术后生存期缩短有关^[5,6]。本研究发现,有淋巴结转移的胃癌病人端粒酶阳性率明显高于无淋巴结转移者,术后 3 年内复发者端粒酶阳性率明显高于无复发者。这说明端粒酶活性与淋巴结转移状态及术后复发密切相关,即端粒酶阳性患者预后较阴性差。

nm23 是一种肿瘤转移抑制基因^[7],其机制与 NDPK 有关。人 nm23 基因具有 NDPK 的功能,能调节三磷酸核苷生物合成、微管聚合及通过影响 G 蛋白的信号传递而改变细胞的运动,而参与浸润和转移过程。本组研究显示, nm23 在有淋巴结转移及术后 3 年内复发者中低表达率显著高于无淋巴结及术后 3 年内无复发者,表明 nm23 的低表达与肿瘤高转移率及术后复发有关,这一结果与文献报道相一致^[2,8]。本组病例 nm23 低表达率亦随浸润深度的加深而增加,以上提示 nm23 癌基因低表达在胃癌的浸润、转移中起着重要的作用。

由于端粒酶的激活使肿瘤细胞获得永生性,维持了肿瘤的生长和无限增殖,使肿瘤细胞数量增多;另一方面 nm23 癌基因的异常,使癌细胞发生转移。在本研究中,端粒酶活性和 nm23 的低表达率随着浸润深度的增加及淋巴结转移而增强,端粒酶与 nm23 的低表达具有显著相关性,且两者的表达复合率为 44.2%,这说明端粒酶与 nm23 在癌细胞的发生、转移中有着某种协同关系。

总之,同时检测端粒酶活性及 nm23 的表达对判断胃癌术后复发及预后,以制定合理、有效的治疗方案具有重要的临床意义。临床上应对此病人密切随访追踪。

参考文献:

[1] 李连弟,鲁凤珠,张思维,等. 1990-1992 年中国恶性肿瘤死亡流行分布情况[J]. 中华肿瘤杂志, 1996, 6: 403-405

[2] 张声,叶圣华,林华. p53 过表达和 nm23 低表达与胃癌淋巴结转移关系的探讨[J]. 中华肿瘤杂志, 1995, 17(6): 418-420

[3] Autexier C, Grider CW. Telomerase and cancer revisiting the telomere hypothesis[J]. TBS, 1996, 21: 387-391.

[4] Blasco MA, Lee HW, Hande MP, et al. Telomere Shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA [J]. Cell, 1997, 91: 25-34

[5] Hiyama E, Yoneyama T, Tatsumoto N, et al. Telomerase activity in gastric cancer[J]. Cancer Res, 1995, 55: 3258-3262

[6] 卫建平,王晨,王晶晶. 端粒酶-HTR 在癌及癌前病变中表达的意义探讨[J]. 山西医药杂志, 1998, 27(3): 196-198

[7] Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential[J]. Natl Cancer Inst, 1988, 80: 200-204

[8] Kodera Y, Isobe K, Yamachi M, et al. The expression of nm23-H1 RNA levels in human gastric cancer tissues [J]. Cancer, 1994; 73(2): 259-265

(熊 静校对)