

肺癌血浆、瘤组织中内皮素表达及其临床意义

许新华¹, 胡国清², 顾纪荣³, 鲁明骞¹,
蔡德鑫¹, 薛峰¹, 李道俊¹, 张小红¹, 蒋乐堂⁴

摘要:目的 探讨内皮素(endothelin, ET)在肺癌患者血浆、瘤组织中的表达特征及其与病理、临床各因素之间的关系。方法 应用放射免疫法、免疫组化和图像分析技术,检测了 66 例肺癌患者血浆和石蜡标本中 ET 表达,并将所有病例随访至 2 年以上。结果 肺癌血浆 ET 含量明显高于正常对照组($P < 0.01$),瘤组织中 ET 阳性表达率高达 73%,其含量显著高于支气管良性病变($P < 0.01$),并且分期愈晚、分化愈差、转移范围愈广,血浆和瘤组织中 ET 水平愈高,生存率愈低。结论 ET 可作为判断肺癌预后的一项有价值指标,血浆和瘤组织中 ET 表达具有一致性,在肺癌临床监测中具有同等价值。

关键词:肺肿瘤;内皮素血管紧张素肽/ * 分析;免疫组织化学;放射免疫测定

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2002)06-0452-03

Expression of endothelin in plasma and neoplastic tissue of lung cancers and its clinical significance

XU Xin-hua, HU Guo-qin, GU Ji-rong, et al

Department of Oncology, Center Hospital, Yichang 443003, China

Abstract: **Objective** To determine the correlation between expression of endothelin in plasma and neoplastic tissue of lung cancers and clinical pathological and prognostic factors. **Methods** The expression of ET in plasma and specimen of 66 lung cancers were studied through radioimmunoassay, immunohistochemistry and image analysis technique, all cases were followed up more than 2 years. **Results** The ET content in plasma of lung cancers was significantly higher than that of control group ($P < 0.01$). The positive rate of ET expression in neoplastic tissue was 73%, which was significantly higher than that in bronchial disease ($P < 0.01$), moreover, if there was a late stage, a lower pathological grade or an extensive metastasis, there would be a higher expression of ET and a lower survival rate. **Conclusion** The higher expression of ET in plasma and neoplastic tissue of lung cancers suggested that ET involved in induction of cancer cell progress, was a valuable marker for determining prognosis of lung cancer.

Keywords: Lung neoplasms; Endothelin/ * Analysis; Immunohistochemistry; Radioimmunoassay

内皮素(endothelin, ET)作为一种强缩血管物质,对多种组织器官的生长代谢都具有重要的生物学作用。近年来,ET 与肿瘤的关系愈来愈受重视。我们采用放射免疫法、免疫组化和图像分析技术,检测了 66 例原发性肺癌患者血浆、瘤组织中 ET 的表达情况,并对所有病例随访达 2 年以上,旨在探讨 ET 与肺癌病理、临床各因素间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究资料

病人组:66 例,均为 1996 年至 1998 年间在我科住院病人。男 50 例,女 16 例;年龄 36~69 岁,平均年龄 61.5 岁。入选前经纤支镜、肺及脑 CT 或 MRI、腹部 CT 或 B 超等检查。有明确病理组织学诊断。其中小细胞肺癌 8 例,3 例属局限性,5 例属广泛期;非小细胞肺癌共 58 例,中低分化鳞癌 22 例,高分化鳞癌 12 例,中低分化腺癌 14 例,高分化腺癌 10 例。按 1997 年新的肺癌国际分期法, b 期 8 例, a 期 16 例, b 期 22 例, c 期 20 例。远处转移包括骨转移 4 例,对侧肺转移者 8 例,肝转移者 2 例。存在 1~2 个部位(包括局部和远处脏器)转移者 36 例,2 个以上部位转移者 30 例。所有病例都有可观测指标, Karnofsky 评分在 60 分以上,不伴高血压、严重动脉硬化、脑梗塞等心脑血管系统疾患和代谢、内分泌疾患。入选本研究前未进行过手术、放疗及化疗。另选健康

收稿日期:2001-12-03;修回日期:2002-07-29

作者单位:1.443003 宜昌市中心医院肿瘤科;2.华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科;3.宜昌市中心医院病理科;4.核医学科

志愿者 20 人和 8 例肺部良性病变支气管粘膜组织标本,分别作血浆 ET 和组织 ET 对照。

1.2 检测方法

组织 ET 测定:所有标本用 ABC 法标记,一抗兔抗人血清由 CarbriageResearchBiochemical 提供。实验设阳性和阴性对照。图像分析应用 CMIAS-008 型真彩色医学图像分析仪,每例切片选 5 个高倍视野(X400),随机选测 50 个 ET-1 阳性细胞的吸光度值(A,曾称光密度 OD),并计算出每例平均吸光度值(A),以平均 A 值表示细胞中 ET 的含量。

血浆 ET 测定:采用放射免疫法,于空腹采肘静脉血 2ml 经 EDTA 二钠和抑肽酶处理,分离血浆置-20 冻箱保存待测。放免药盒由解放军总医院东亚免疫研究所提供,严格按说明书操作。仪器为上海核福光电仪器有限公司产的 SN-682 型 计数器。

2 结果

2.1 肺癌组与正常对照组血浆 ET,见表 1。

表 1 肺癌组与正常对照组血浆 ET 比较

组别	n	血浆 ET ($\bar{x} \pm s$)	P
正常对照	20	88.67 \pm 7.20	
肺癌	66	110.83 \pm 15.51	<0.01
鳞状细胞癌	34	118.73 \pm 11.67	<0.01
腺癌	24	112.52 \pm 10.33	<0.01
小细胞肺癌	8	97.24 \pm 10.66	<0.05

2.2 肺癌组织 ET 阳性表达及图像分析,见表 2。

免疫组化标记显示,肺癌 ET 阳性者细胞质呈棕黄色颗粒状(图略),将每例切片中阳性细胞数超过待标记细胞总数 60% 以上者,计为阳性病例。肺癌组织中 ET 阳性表达率高达 73%,且不同病理组织学间无显著性差异($P>0.05$)。但其含量显著高于支气管良性病变。

表 2 肺癌组织 ET 阳性表达率及图像分析结果

组别	n	阳性表达	%	平均吸光度值 A
支气管良性病变	8			0.083 \pm 0.06
鳞状细胞癌	34	28	82	a0.176 \pm 0.087
腺癌	24	16	67	b0.183 \pm 0.075
小细胞肺癌	8	4	50	c0.156 \pm 0.066

注:avsbvsc, vs vs $P>0.05$ 、vs, $P<0.01$
vs, $P<0.05$

2.3 血浆 ET、瘤组织 ET 与肺癌临床关系,见表 3。

3 讨论

内皮素(ET)是 1988 年由 yanagisawa 等首次从培养的猪主动脉内皮细胞上清液中分离并纯化出来,由 21 种氨基酸残基组成的一种血管活性多肽。在通常情况下,血液中 ET 主要由血管内皮细胞产生,以极低的生理浓度存在于体内,起一种神经调节因子或局部激素作用,对全身多种组织器官都具有重要的生物学

作用^[1,2],近年国外研究证实,ET 可以在某些恶性肿瘤中大量合成、释放,与肿瘤生长代谢有密切关系。

Giaid 等^[3]曾对肺癌标本研究表明,在鳞癌和腺癌组织有较高含量的 ET-1、bigET-1 表达,而在小细胞肺癌中没有此现象,认为在鳞癌和腺癌中 ET 可能参与肿瘤细胞的增殖和分化。Yokokawa 等^[4]对肺癌血浆 ET 水平进行研究表明,45% 的患者血浆中 bigET-1 明显升高,并且证实瘤组织中也含有大量 bigET-1,提示癌细胞可以旁分泌或自分泌方式作用于基质或自身,刺激细胞异常增殖。Shichiri 等^[2]对人类 Hela(子宫颈癌)细胞系和 Hep-2 (喉癌)细胞系进行的研究表明,它们所合成的 ET 可刺激细胞增殖,且呈剂量依赖关系。另据 Giaid^[3]研究表明 60% 以上鳞癌、腺癌及癌旁组织(肺脏内分泌细胞、上皮细胞等)都有 ETmRNA 高表达,用放射自显影方法证实癌组织存在 ET-1 浓缩区,进一步证实肺癌组织可以通过自分泌或旁分泌 ET-1 促进癌细胞增殖分化,在肿瘤发生机制中,ET 参与诱导细胞增殖,起到了“内生性生长促进剂”的作用。

表 3 血浆 ET、瘤组织 ET 与肺癌临床特征的关系

组别	n	血浆 ET ($\bar{x} \pm s$)	P	组织 ET	P
分期					
8	98.87 \pm 7.24		0.118 \pm 0.050		
38	112.65 \pm 14.3	<0.05	0.168 \pm 0.057	<0.05	
20	120.85 \pm 19.73	<0.01	0.204 \pm 0.075	<0.01	
肿瘤分级					
鳞状细胞癌					
高分化	12	106.73 \pm 10.28		0.152 \pm 0.035	
中低分化	22	129.56 \pm 18.77	<0.05	0.202 \pm 0.075	<0.05
腺癌					
高分化	10	103.23 \pm 11.20		0.135 \pm 0.042	
中低分化	14	118.82 \pm 16.13	<0.05	0.200 \pm 0.081	<0.05
远处转移					
无	46	104.72 \pm 13.36		0.143 \pm 0.045	
有	20	120.63 \pm 19.67	<0.01	0.191 \pm 0.078	<0.01
转移部位					
2	36	110.43 \pm 12.70		0.157 \pm 0.056	
>2	30	120.22 \pm 19.64	<0.05	0.204 \pm 0.083	<0.05
生存期					
<2 年	54	117.45 \pm 15.10		0.178 \pm 0.071	
2 年	12	100.24 \pm 11.30	<0.01	0.119 \pm 0.041	<0.01

本研究结果显示:66 例肺癌血浆 ET 明显高于正常对照组($P<0.01$);瘤组织中 ET 阳性表达高达 73%,其含量显著高于支气管良性病变($P<0.01$),且不同病理类型之间无显著性差异。这与 Giaid 等人报道的“小细胞肺癌没有此现象”略有差异,产生这一结

果的最好解释可能与“肺癌具有不同的组织类型而细胞具有共同起源”有关,另一可能原因就是与本研究病例大部分偏晚或小细胞肺癌例数少有关。Lissoni 等^[5]通过研究 80 例实体瘤中 VEGF 的表达与 IL-12、ET 关系时发现,转移组中 ET 明显高于无转移组及正常对照组。Ahmed^[6]等研究认为,ET 作为一个旁分泌生长因子,通过促进血管生成或改变细胞基质来刺激周围上皮和血管内皮细胞增殖。这可能是 ET 促进肺癌转移的基础。本组结果表明:病期愈晚、分化愈差、转移范围愈广,血浆和瘤组织中 ET 含量愈高,生存期也愈短,值得注意的是,在两个部位组和大于两个部位组之间存在著性性差别($P<0.05$),说明 ET 与转移部位多少也有关,与病情发展具有一致性。

ET 与肺癌的分期、分级及预后表现出密切关系,并且血浆和癌组织 ET 结果高度吻合,提示 ET 可作为判断肺癌预后的一项有实用价值的指标,并为临床采用 ET 生物学效应拮抗剂治疗肺癌提供了可行性。

参考文献:

[1] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. Anovel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth Ca²⁺ channels [J]. Hypertens Suppl, 1988, 6 (4): 188-191.

[2] Shichiri M, Hirata Y, Nakajima T, et al. Endothelin-A is an autocrine/paracrine growth factor for human cancer cells [J]. J Clin Invest, 1991, 87 (5): 1867-1871.

[3] Giaid A, et al. Detection of endothelin immunoreactive tumor cells in human pulmonary tumors [J]. J Pathol, 1990, 162 (1): 15-22.

[4] Yokokawa K, Takeda T, Seandaryb, et al. Overexpression of endothelin-1 in human lung cancer cells [J]. Nippon Rinsho, 1992, 50 (suppl): 699-702.

[5] Lissoni P, Malugani F, Bonfanti A, et al. Abnormal endothelin enhanced blood concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastatic cancer patients and their relation to circulating endothelial cells, IL-2 and endothelin-1 [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2001, 15 (2): 140-144.

[6] Ahmed SI, Thompson J, Coulson JM, et al. Studies on the expression of endothelin, its receptors, and converting enzymes in lung cancer and in human bronchial epithelium [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000, 22 (4): 422-431.

(刘红武校对)

联合药物灌注化疗 治疗恶性胸腹腔积液 丁可

关键词:恶性胸腹腔积液;腔内灌注化疗;联合用药;体会
中图分类号:R730.53 文献标识码:D
文章编号:1000-8578(2002)06-0454-01

我们通过联合运用羟基喜树碱、顺铂及胞必佳腔内灌注治疗恶性胸腹腔积液,试图寻找药物治疗该病的有效途径。

1 资料与方法

从 1998 年 5 月~2001 年 11 月期间筛选 36 例患者,全部病例均经病理组织学或细胞学检查确诊,并经 X 线或 B 超证实有胸腹腔积液。在局麻下视患者耐受能力尽可能抽尽胸腹腔积液,然后将羟基喜树碱 20mg~40mg 加生理盐水

30ml~50ml、顺铂 60mg~100mg 加生理盐水 30ml~50ml、胞必佳 600ug~1000ug 加生理盐水 20ml 稀释后注入胸腹腔;为减轻局部反应,随后注入地塞米松 10mg 加 2%利多卡因 10ml 加生理盐水 10ml,同时给予止吐剂,并给予水化。每周用药 1~2 次,2~4 周为 1 疗程。

2 结果

36 例中,CR14 例、PR19 例、NC+PD3 例、有效率(CR+PR)91.7%。

3 体会

通过对治疗结果的统计,发现疗效较好。因为羟基喜树碱能选择性抑

制拓扑异构酶,破坏 DNA 的复制,为细胞周期特异性药物,对 S 期的作用较 G1 期和 G2 期明显。而顺铂具有广谱、高效、渗透性强、骨髓抑制作用轻等特点,并且在胸腹腔内浓度峰值和浓度时间曲线下面积分别是血浆的 10~20 倍,根据抗肿瘤药物具有浓度依赖性和时间依赖性的特点,它可对肿瘤细胞产生强大的杀伤作用。而两药联合灌注治疗,就是通过细胞周期特异性药物喜树碱的作用,使癌细胞抑制于 S 期,保证周期性非特异性药物顺铂发挥最大的杀伤作用。而胞必佳不仅能刺激 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,提高机体内淋巴细胞转化作用,增强机体内巨噬细胞的抗癌活性,还能诱导机体产生干扰素和肿瘤坏死因子,而其注入胸腹腔内可产生非特异性炎症,减少胸腹液渗出。故三药合用既增强了对肿瘤细胞的杀伤作用,又增强了机体的免疫功能,使总有效率达到 91.7%,明显高于文献中单一药物的疗效。

(安凤校对)

收稿日期:2002-01-18;修回日期:2002-04-02
作者单位:233000 安徽省蚌埠市肿瘤康复医院