

bcl-2 蛋白在胃癌组织中的表达和意义

刘海峰 刘为纹 房殿春 门荣甫

摘要 应用免疫组织化学技术,观察胃癌组织中 bcl-2 表达,探讨其临床病理意义。结果显示, bcl-2 表达的阳性率为 82%, 阳性反应物质位于细胞浆或核膜上, 胞核中偶有表达。 bcl-2 在胃癌组织中的表达与病人年龄、性别、肿瘤大小、淋巴结转移、浆膜情况及临床分期无明显关系 ($P>0.05$)。与胃癌形态学分型及分化程度有明显关系 ($P<0.01$)。提示 bcl-2 异常表达与肠型胃癌发生的关系密切, bcl-2 在胃癌形成的早期阶段及表型分化中起重要作用, 而在胃癌中晚期的作用不明显。

关键词 胃癌; 基因; 致癌; 免疫组织化学

近年来研究显示,胃癌发生不仅与癌基因的激活和抑癌基因的失活有关,还与细胞凋亡被抑制有关。为了探讨细胞凋亡抑制基因 bcl-2 表达与胃癌发生和转移的关系,本文采用免疫组织化学方法,对 bcl-2 蛋白在胃癌组织中的表达,以及它与某些临床、病理参数的关系进行了研究。

1 材料与方法

1.1 组织标本 50 例胃癌手术切除标本来自第三军医大学西南医院病理科。其中男 34 例,女 16 例,病人平均年龄 56.3 岁。所有标本均经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋,4 μ m 连续切片,HE 染色并经病理诊断证实。

1.2 免疫组织化学 鼠抗人 bcl-2 单克隆抗体 (bcl-2-100)、SP 试剂盒均为北京中山生物技术有限公司产品。染色步骤:石蜡切片经二甲苯和梯度酒精至水;3% H_2O_2 ——甲醇阻断内源性过氧化物酶 5 分钟;1:20 非免疫羊血清,室温 10 分钟,封闭消除非特异性染色;抗 bcl-2 单克隆抗体 (1:50),37℃ 30 分钟,生物素标记的二抗 (1:100),37℃,10 分钟;链酶卵白素—辣根过氧化物酶 (1:100),37℃,10 分钟;DAB 显色,苏木素复染。对照试验:用已知阳性切片作阳性对照,用 PBS 代替一抗作阴性对照。

1.3 结果判定 分别有两名有经验的医师在不知道临床和病理资料的情况下,对免疫组化切片进行评估。数 5 个以上高倍视野,不少于 1000 个细胞,

按 bcl-2 表达情况分为 4 级:①(-):无着色或与背景色无差别;②(+):仅有 <25% 癌细胞明显阳性,或大多数癌细胞轻度阳性;③(++):26~50% 癌细胞明显阳性;④(+++):>51% 癌细胞明显阳性。对阳性率进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 胃癌组织 bcl-2 蛋白染色结果 50 例胃癌组织中, bcl-2 蛋白在 41 例有程度不同的表达。(+)6 例, (++)20 例, (+++)15 例, 阳性率为 82%。阳性反应物质位于细胞浆或核膜上,呈棕黄色颗粒状或团块状,个别病例在胞核中亦有表达。部分病例周围成熟的淋巴细胞有 bcl-2 蛋白表达。

2.2 bcl-2 蛋白表达与胃癌临床、病理特征的关系 (附表) 经统计学分析, bcl-2 蛋白在胃癌组织中的表达与患者的年龄、性别、肿瘤大小、淋巴结转移、浆膜情况、临床分期无明显关系 ($P>0.05$),与胃癌分型及分化程度有明显关系,在肠型胃癌组织, bcl-2 表达阳性率为 92.86%, 明显高于弥漫型胃癌 (68.18%) ($P<0.05$), 高、中分化胃癌 bcl-2 表达阳性率 (61.11%) 明显低于低分化胃癌 (95.45%) ($P<0.01$)。

3 讨论

bcl-2 基因是 1984 年 Jsujimoto 等从滤泡性淋巴瘤细胞中分离出来的一种癌基因,为细胞凋亡的拮抗基因,主要定位于核膜、内质网和线粒体的内层质膜^[1],近来研究发现^[2~5], bcl-2 亦可在来源于肺、乳腺、神经组织、前列腺和胃肠道等非造血系统良、恶性组织中表达。

军队医药卫生“九五”重点课题

作者单位:630038 重庆,第三军医大学西南医院消化科

附表 bcl-2 蛋白表达与胃癌临床、病理特征的关系

因 素	病例数	bcl-2 免疫组织化学染色				阳性率(%)
		—	+	++	+++	
年龄(岁)						
≤59	36	7	4	15	10	80.56
≥60	14	2	2	5	5	85.71
性别						
男	34	7	2	13	12	79.41
女	16	2	4	7	3	87.50
分型						
肠型	28	2	3	13	10	92.86
弥漫型	22	7	3	7	5	68.18
组织学类型						
高、中分化腺癌	18	7	1	5	5	61.11
低分化腺癌 ^a	22	1	4	12	5	95.45
粘液、印戒细胞癌	10	1	1	3	5	90.00
肿瘤大小						
<5cm	31	8	4	11	8	74.19
≥5cm	19	1	2	9	7	94.74
淋巴结转移						
无转移	21	4	2	9	6	80.95
有转移	29	5	4	11	9	82.76
浆膜情况						
未累及	25	7	3	9	6	72.00
已累及	25	2	3	11	9	92.00
临床分期						
I、II 期	32	6	5	12	9	81.25
III、IV 期	18	3	1	8	6	83.33

* $P<0.05$, 与弥漫型胃癌比较; $\Delta P<0.01$, 与高、中分化腺癌比较。

关于 bcl-2 与肿瘤临床状况的关系,文献报道不完全一致。有人认为 bcl-2 与病人年龄有关,老年病人 bcl-2 表达率高于青年^[6]。有人认为 bcl-2 与肿瘤大小有关,肿瘤大者 bcl-2 阳性率高于肿瘤小者^[7]。有人认为 bcl-2 与淋巴结转移有关,有淋巴结转移者 bcl-2 阳性率高于无淋巴结转移者^[8]。本组结果显示, bcl-2 表达与胃癌分型及分化程度有明显关系, bcl-2 在肠型胃癌中的表达率明显高于弥漫型胃癌,说明 bcl-2 异常表达可能与肠型胃癌的发生关系密切,也进一步说明肠型胃癌与弥漫型胃癌发生的分子机制不同,至于 bcl-2 在肠型胃癌的表达明显高于弥漫型胃癌的原因,目前尚不清楚,是否 bcl-2 异常表达具有影响胃癌形态学分型的作用呢?值得深入研究。bcl-2 在低分化胃癌中的表达明显高于高、中分化胃癌,说明 bcl-2 异常表达可能与胃癌的表型分化有关,或与胃癌的生长速度有关。另外, bcl-2 表达与患者年龄、性别、肿瘤大小、淋巴结转移、浆膜状况、临床分期无明显关系。提

示 bcl-2 可能在胃癌形成的早期阶段及胃癌表型分化中起重要作用,而在胃癌中晚期的作用不明显。

参 考 文 献

1 Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. Blood, 1992, 80 : 879.

2 Higashiyama M, Doi O, Kodama K, et al. High prevalence of bcl-2 oncoprotein expression in small cell lung cancer. Anticancer Res, 1995, 15 : 503.

3 Lauwers Gy, scott GV, Karpeh MS. Immunohistochemical evalution of bcl-2protein expression in gastric adenocercinomas. Cancer, 1995, 75 : 2209.

4 Alderson LM, Castleberg RL, Harsh N GR, et al. Human gliomas with wild-type p53 express bcl-2. Cancer Res. 1995, 55 : 999.

5 Qi-Long LU, Richard Poulsom, Leslie Wong, et al. bcl-2 expression in adult and embryonic non-haematopoietic tissues. J Pathol, 1993, 169 : 431.

6 Joensuu H, Pytkkanen L, Toikkanen S. bcl-2 protein expression and longterm survival in breast cancer. Am

J Pathol, 1994, 145 : 1191.

- 7 Silviastri R, veneroni S, Daidone MG, et al. The bcl-2 protein; a prognostic indicator strongly related to p53 protein in lymph-node-negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst, 1994, 86 : 499.

- 8 Sierra A, Lloveras B, Castellsague X, et al. Bcl-2 expression is associated with lymph node metastasis in human ductal breast carcinoma. Int J Cancer, 1995, 60 : 54.

Expression of bcl-2 Protein in Gastric Carcinomas

Liu Haifeng, et al

South-west Hospital, The Third Military Medical college,
Chongqing 630038

In order to further study the role of bcl-2 protein in gastric carcinogenesis and tumor progression, an immunohistochemical study of bcl-2 protein expression in 50 cases of gastric carcinoma and its relation to clinical status, pathomorphological parameters was performed. Results showed: 41 cases (82%) were positive for bcl-2 protein staining which was localized in the cytoplasm and nuclear membrane of tumor cells. The rate of bcl-2 protein expression had no correlation to the age of patients, sex, tumor size, lymph node status, clinical stage ($P > 0.05$ for each). It was strongly associated with intestinal-type tumors and poorly differentiated tumors. Our results suggest that bcl-2 protein expression appears to be specifically associated with development of intestinal-type gastric carcinoma, bcl-2 protein expression might play a role of in the early development/promotion and phenotypic differentiation of gastric carcinomas but not in tumor progression.

Key words: gastric carcinoma; oncogene; immunohistochemistry

卵巢原发性绒毛膜癌 1 例

王万忠 王维屏 王永康

患者 14 岁, 未婚。腹部包块 20 天, 迅速长大。入院查体: 生命体征正常, 心肺无异常, 下腹部扪及肿物, 直径约 15cm, 质硬, 活动差。肛诊: 子宫 14 岁龄大小, 于左侧附件区触及肿物, 质较硬, 光滑。B 超: 左下腹实质性肿物, 体积 $14 \times 10 \times 8$ cm, 可能来自左卵巢。术前诊断: 左卵巢肿瘤, 内胚窦瘤? 手术见肿物起自左卵巢, 与肠管粘连, 形成腹、盆腔巨大肿物, 表面有陈旧性出血, 右附件无异常。行肿物及左附件摘除术。

病理检查 巨检: 椭圆形肿物一个, 体积 $13 \times 10 \times 6.5$ cm, 表面结节状, 有破溃, 呈陈旧性出血, 表面附输卵管一段, 长 5.5cm, 直径 1.3cm。肿物切面呈紫红、紫褐色, 出血坏死明显, 部分呈灰白色, 质细腻、脆。镜检: 肿瘤呈大片坏死区, 于坏死区周边部见两种肿瘤成分: 一种为高度异型的肿瘤细胞, 一部分似合体滋养层细胞, 体积大, 胞浆嗜酸

性, 呈合体状, 细胞界限不清, 多核; 另一部分细胞似滋养层细胞, 呈多角形, 胞浆丰富, 淡染, 胞膜清楚。另一种肿瘤成分较少, 为大小较一致的圆形、多角形细胞, 胞浆淡染, 核大小较一致, 有明显核仁, 组织化学染色呈 PAS 阳性(见图 1, 2)。

病理诊断 左卵巢原发性绒毛膜癌合并无性细胞瘤。

讨论 卵巢原发性绒毛膜癌罕见, 可能起源于原始生殖细胞, 故常可见合并其它生殖细胞成分, 如无性细胞瘤、内胚窦瘤等, 并据此与妊娠性绒毛膜癌鉴别。本例年仅 14 例, 肿瘤成分以绒毛膜癌成分为主, 并有无性细胞瘤成分, 当属卵巢原发性绒毛膜癌。

作者单位: 250021 济南, 山东省立医院病理科