

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， $4\mu\text{m}$ 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°C 30 分钟，生物素标记的二抗(1:100)，37°C，10 分钟；链酶卵白素一辣根过氧化物酶(1:100)，37°C，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 Jusjimoto 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; △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

- Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood*, 1992, 80 : 879.
- 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.
- Lauwers Gy, Scott GV, Karpeh MS. Immunohistochemical evalution of bcl-2 protein expression in gastric adenocarcinomas. *Cancer*, 1995, 75 : 2209.
- Alderson LM, Castleberg RL, Harsh N GR, et al. Human gliomas with wild-type p53 express bcl-2. *Cancer Res*, 1995, 55 : 999.
- Qi-Long LU, Richard Poulsom, Leslie Wong, et al. bcl-2 expression in adult and embryonic non-haematopoietic tissues. *J Pathol*, 1993, 169 : 431.
- Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. bcl-2 protein expression and longterm survival in breast cancer. *Am*

- J Pathol, 1994, 145: 1191.
- 7 Silviastrini 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