

应用免疫组化方法观察胰腺癌PS—4抗原在胃癌及癌前组织中的表达

第三军医大学西南医院消化科 房殿春 刘为统

〔摘要〕应用免疫组化方法观察了胰腺癌PS—4相关抗原在117例手术切除胃癌标本及343例胃粘膜活检肠化标本中的表达。117例胃癌染色阳性93例，阳性率为79.5%。正常胃粘膜染色均为阴性。应用粘液组化技术将肠化分为Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ型，发现Ⅲ型肠化PS—4抗原染色阳性率显著高于Ⅰ、Ⅱ型肠化 ($P<0.01$)，提示Ⅲ型肠化与胃癌关系密切。结果表明，检测胃粘膜组织中PS—4抗原对胃癌的诊断和胃癌高危患者的筛选可能有重要意义。

本文应用ABC免疫酶标技术观察了胰腺癌PS—4相关抗原在胃癌及其癌前组织中的表达，探讨其在胃癌诊断中的意义，并对不同类型肠化与胃癌的关系进行了分析和讨论。

材料和方法

一、组织标本

117例胃癌(早期癌26例，中晚期癌91例)为手术切除标本，其中组织学上属高、中分化腺癌(包括乳头状腺癌和高、中分化的管状腺癌)44例，低分化腺癌39例，印戒细胞癌17例，粘液腺癌17例。343例肠化标本均由内镜取材，取自胃窦292例，胃体38例，胃底13例。按伴随病变的不同分为5组：不典型增生伴肠化32例，癌旁肠化79例(取材部位均距肿瘤2cm以内)，萎缩性胃炎伴肠化173例，胃溃疡伴肠化31例，浅表性胃炎伴肠化28例。

大致正常胃粘膜组织20例(胃窦粘膜16例，胃体粘膜4例)，小肠粘膜15例，结肠粘膜20例，胃与结肠粘膜均由内镜取材，小肠粘膜为手术切除标本。

16~24周龄胎儿胃、小肠和结肠粘膜标本各10例，均于水囊引产后2小时内取材。

二、抗体与试剂

单克隆抗体PS—4是以胰腺癌细胞株SW1990为免疫原，由解放军总医院与美国加州大学消化病实验室共同研制。免疫组化所用ABC试剂和生物素标记马抗鼠IgG均为美国Vector Lab产品。粘液组化染色所用试剂为上海试剂三厂产品。

三、方法

标本经10%甲醛液固定，石蜡包埋，连续切片，厚5μm。每例组织切片先作常规HE染色，用于病理诊断，然后取连续切片作ABC免疫组化染色。肠化标本再分别作AB(pH2.5)/PAS和HID/AB(pH2.5)两种粘液组化染色。具体方法、步骤及结果判定见前文^[1,2]。

根据肠化的组织学形态和细胞产生粘液的不同，并参考Filipe等的分型方法，将肠化分为三型^[3]：Ⅰ型(完全型)：由分化成熟的吸收细胞和杯状细胞所组成。常见潘氏细胞。杯状细胞含有涎酸或硫酸粘液，吸收细胞不含粘液。Ⅱ型(不完全型)：除见杯状细胞、吸收细胞外，见部分吸收细胞为柱状粘液细胞所取代。无潘氏细胞存在。杯状细胞主要含有涎酸粘液，亦可含少量硫酸粘液，柱状细胞含有中性粘液。Ⅲ型：组织学上见腺上皮细胞排列轻度不规则，细胞高度增加，腺体常见扭曲、分支现象。吸收细胞部分或全部为柱状粘液细胞所取代。无潘氏细胞存在。杯状细胞含硫酸和(或)涎酸粘液，柱状细胞主要含硫酸粘液，亦可同时含有中性粘液和涎酸粘液。

结 果

一、PS—4抗原在胃癌组织中的表达

117例胃癌中93例PS—4抗原染色阳性，阳性率为79.5%。抗原阳性物质多弥漫分布于细胞浆，少部分高分化腺癌抗原阳性物质集中在腺体腔膜面(图1)。PS—4抗原在早期胃癌中的阳性率为73.1%(19/26)，中晚期阳性率为81.3%(74/91)，经统计学处理，两者阳性率无显著差异($P>0.05$)，PS—4抗原在不同组织学类型胃癌中的阳性率见表

1. 经统计学处理, 高、中分化腺癌, 印戒细胞癌

表 1. PS-4 抗原在不同组织学类型胃癌组织中的表达

组织学类型	标本数	PS-4 阴性(%)	PS-4 阳性(%)
高、中分化腺癌	44	6 (13.6)	38 (86.4)
低分化腺癌	39	15 (39.7)	24 (60.3)
印戒细胞癌	17	2 (11.8)	15 (88.2)
粘液腺癌	17	1 (5.9)	16 (94.1)

和粘液腺癌 PS-4 抗原的阳性率显著高于低分化癌 ($P < 0.05$), 其它各组织学类型之间则无显著差异 ($P > 0.05$)。

二、PS-4 抗原在癌前病变组织中的表达

在不典型增生和肠化粘膜, PS-4 抗原主要分布在肠化的杯状细胞, 部分病例柱状上皮细胞亦见大量抗原阳性物质 (图 2)。PS-4 抗原在各组肠化粘膜的阳性率见表 2。经统计学处理, 各病变组肠化杯状细胞及柱状细胞 PS-4 抗原的阳性率均无显著差异 ($P > 0.05$)。

根据粘液组化染色结果, 将 343 例肠化分为 I 型 156 例, II 型 82 例, III 型 105 例。PS-4 抗原在不同

表 2. PS-4 抗原在各病变组肠化中的表达

组别	标本数	PS-4 阴性 (%)	PS-4 阳性 (%)	
			杯状细胞	柱状细胞
不典型增生伴肠化	32	7 (21.9)	25 (78.1)	18 (56.3)
癌旁肠化	79	13 (16.5)	66 (83.5)	35 (44.3)
萎缩性胃炎伴肠化	173	31 (17.9)	142 (82.9)	99 (57.2)
胃溃疡伴肠化	31	5 (16.1)	26 (83.9)	17 (54.8)
浅表性胃炎伴肠化	28	5 (17.9)	23 (82.1)	13 (46.4)

类型肠化中的阳性率见表 3。经统计学处理, III 型肠化杯状细胞和柱状细胞 PS-4 抗原的阳性率均显著高于 I、II 型肠化 ($P < 0.01$), 而 I、II 型之间则无显著差异 ($P > 0.05$)。

表 3. PS-4 抗原在不同类型肠化组织中的表达

肠化类型	标本数	PS-4 阴性 (%)	PS-4 阳性 (%)	
			杯状细胞	柱状细胞
I 型	156	40 (26.6)	116 (74.4)	59 (37.8)
II 型	82	18 (22.0)	64 (78.0)	35 (47.9)
III 型	105	3 (2.9)	102 (97.1)	88 (83.8)

三、PS-4 抗原在正常成人和胎儿胃肠粘膜的表达

正常成人和胎儿胃粘膜 PS-4 抗原染色均为阴性。正常成人小肠粘膜 PS-4 抗原染色阳性率为 6.7% (1/15), 结肠粘膜为 85% (17/20); 胎儿小肠阳性率 90% (9/10), 结肠粘膜为 80% (8/10)。抗原阳性物质均存在杯状细胞, 吸收细胞均不着色。

讨 论

单克隆抗体 PS-4 是用胰腺癌细胞株 SW1990 免疫制备。其抗原决定簇经鉴定为不含涎酸基的糖蛋白。抗体添加试验表明, 其与 Le^a 抗体有共同抗原。本研究发现, PS-4 相关抗原主要存在成人结肠及胎儿小肠和结肠粘膜的杯状细胞, 但不存在其间的吸收细胞, 提示此抗原可能是与肠道粘液, 特别是胎儿肠道粘液有关的抗原。

PS-4 抗原在胃癌组织的阳性率为 79.5%, 抗原的表达与肿瘤病期的早晚无明确关系。在不同组织学类型胃癌中, 高、中分化腺癌, 印戒细胞癌和粘液腺癌的阳性率显著高于低分化癌。这种抗原不存在于正常人胃粘膜, 细胞癌变后则大量积聚。因此作者认为, 检测胃粘膜组织中的 PS-4 抗原, 对胃癌的诊断, 特别是对高、中分化腺癌, 印戒细胞癌和粘液腺癌的诊断有一定意义。本研究还发现, PS-4 抗原不仅存在胃癌组织, 而且也存在部分肠化组织, 因此检测肠化组织中的 PS-4 抗原对阐明胃粘膜肠化与胃癌发生的关系亦可能有重要价值。

胃粘膜肠化是一种非常常见的病变, 研究其与胃癌发生的关系有重要的理论和临床实践意义。通过研究已经明确, 并非所有肠化患者都有发生胃癌的危险, 而只是部分肠化有发生胃癌的可能。目前, 单从病理形态学上对那些可能癌变的肠化病例规定出一个准确的标准还很困难。因此如何从数目众多的肠化病例中寻找出与胃癌发生最为密切相关的病变, 重点加以随访, 是胃癌研究领域内的一个重要课题。近年, 不少研究者采用酶组织化学、粘液组织化学和电镜等手段将肠化分为不同的类型来探其与胃癌发生的关系, Filipe 等根据肠化的组织学形态和产生粘液的不同, 将肠化分为 I、II 和 III 型, 结果发现柱状细胞含有硫酸粘液的 III 型肠化多见于癌旁, 与胃癌的关系密切^[3-6]。本文观察了 PS-4 相关抗原在不同类型肠化组织中的表达, 发现 III 型肠化无论是杯状细胞抑柱状细胞 PS-4 染色的阳性率均显著高于 I、II 型肠化。从不同类型肠

化肿瘤相关抗原表达来看,进一步证明Ⅲ型肠化与胃癌的发生有密切关系。

以上资料表明,检测胃粘膜组织中的PS-4抗原对胃癌的诊断有一定价值,可作为胃癌诊断的一项免疫学指标。进一步检测肠化组织中的PS-4抗原对确定肠化的随访范围,提高早期胃癌的检出率可能有重要意义。(本文图见封3)

参考文献

1. 房殿春, 刘为纹. 四川医学 1989; 10:67.
2. 房殿春等, 解放军医学杂志 1990; 15:4.
3. Filipe MI et al. Gut 1985; 26:1319.
4. Rothery GA, et al. J Clin Pathol 1985; 38:613.
5. Ng IOL, et al. J Gastroenterology Hepatology 1988; 3:239.

EXPRESSION OF PANCREATIC CANCER RELATED ANTIGEN PS 4 IN GASTRIC CANCER AND ITS PRECANCEROUS LESION

Fang Dian-Chun et al.

Department of Gastroenterology, Southwest Hospital, Third Military Medical College, Chongqing

The expression of pancreatic cancer-related antigen PS-4 was investigated in 117 gastrectomy specimens of gastric cancer and 343 biopsy specimens of intestinal metaplasia by immunohistochemical technique. Among the 117 cases of gastric cancer, 93 (79.5%) showed the positive reaction for PS-4 antigen, while no positive reaction was found in normal gastric mucosa. Intestinal metaplasia was classified into types I, II and III by histochemical mucin stainings. In different types intestinal metaplasia, type III exhibited a significantly higher positive rate for PS-4 antigen than types I and II ($P<0.01$), suggesting that type III intestinal metaplasia is closely related to the histogenesis of gastric cancer. Our results indicate that PS-4 antigen may be valuable tumor marker in detecting gastric cancer and defining the highrisk group of gastric cancer.

甲状腺血管内皮肉瘤1例报告

开封市中西医结合中心医院 武国强

患者女, 56岁, 以发现颈部肿物三十多年迅速增大伴疼痛一月余为主诉入院。三十多年前患者即发现颈部有一小枣样大小的肿物, 无不适, 无明显生长。近一个月来此肿物增长迅速伴持续性疼痛, 并向耳根部放射, 同时颈部又出现新的肿物。查颈前部偏右侧可触及 $5 \times 2 \times 3$ cm 的肿块, 质硬不光滑, 触痛明显, 随吞咽上、下运动, 右侧胸锁乳突肌附近有直径2.5cm大小结节, 质硬光滑活动, 右锁骨上窝有三个如黄豆大小的淋巴结。甲状腺扫描提示: 甲状腺吸碘功能正常, 甲状腺右叶“冷结节”。于1987年6月6日在颈丛麻醉下行甲状腺肿瘤切除术及淋巴结清扫术, 术中见肿瘤位于甲状腺右叶、与邻近组织粘连紧密, 右侧胸锁乳突肌附近及锁骨上

窝6个肿大淋巴结, 左叶内有一樱桃样大小的囊肿, 同时予以切除, 术后恢复顺利, 切口一期愈合。术后一个月行放射治疗。

病理报告: “右叶”甲状腺血管内皮肉瘤, 淋巴结2/6转移。 “左叶”结节性甲状腺肿。

讨论: 甲状腺血管内皮肉瘤是一种少见疾病。是由血管内皮细胞或向血管内皮方向分化的间叶细胞来源的一种恶性肿瘤。发病年龄为3—74岁, 以30—60岁多见, 预后差, 早期即由血道转移, 转移部位多见于肺。预后与肿瘤的发生部位、年龄和组织分化程度有关, 发生于乳腺肌肉和腹腔者转移扩散早、预后差, 位于骨和皮肤者预后较好。

应用免疫组化方法观察胰腺癌PS-4抗原 在胃癌及癌前组织中的表达 (正文见132页)



图1 管状腺癌, PS-4抗原弥漫分布于癌细胞浆, ABC×100

图2 胃粘膜肠化, PS-4抗原分布于杯状细胞, ABC×150

胸主动脉内灌注化疗药物治疗晚期肺癌 (正文见168页)

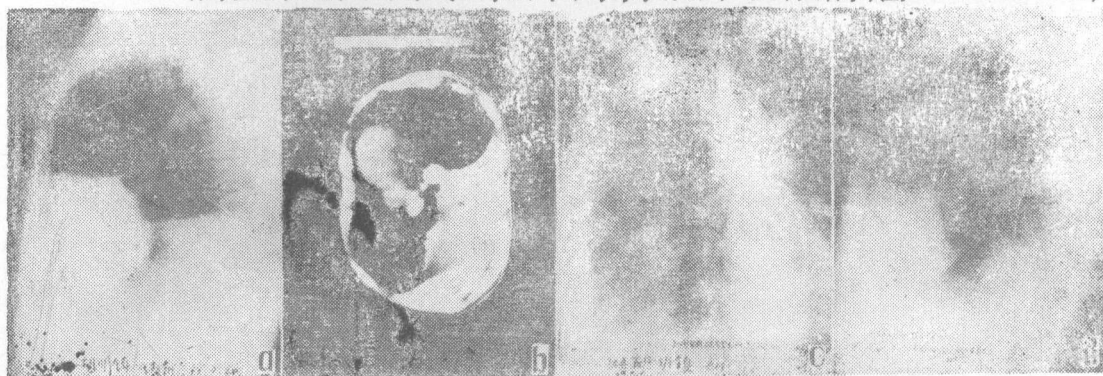


图1 胡×× 肺癌Ⅲ期

- 治疗前侧位胸片见前后均有胸水, 后方隐约有块影(正位不能见块影)。
- CT片见胸水中, 后内侧有软组织密度块影。
- 造影见支气管动脉与肋间动脉共干。
- 加做放疗后胸水消失, 块影约 2.5×3 厘米。

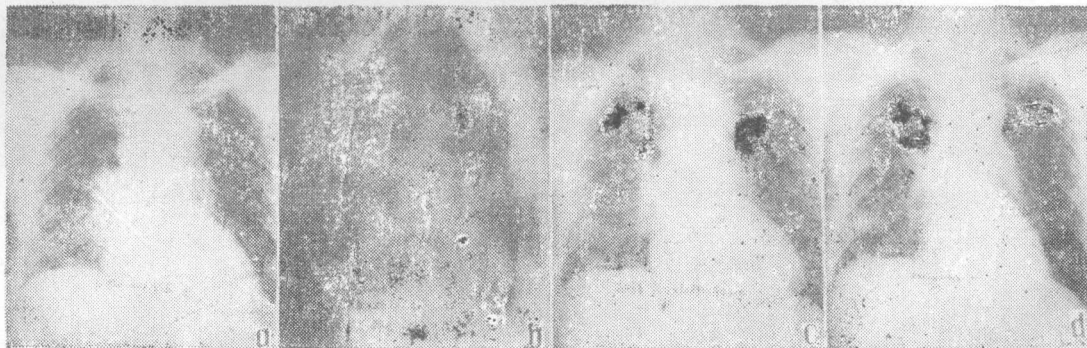


图2 杨×× 肺癌Ⅲ期

- 右肺门大, 其下方, 内方血管纹增多、弯曲。
- 右侧斜位断层片, 中间支气管附近及后方, 中叶及下叶支气管旁有软组织影。
- 两次TAI后右肺门明显缩小。
- 再次给予放疗后右肺门完全正常。