论著

文章编号:1000-5404(2006)05-0394-03

树突状细胞在胃癌组织中的分布特征及与预后的关系

石 彦,余佩武,雷 晓,曾冬竹,王自强,赵永亮,唐 波 (第三军医大学西南医院普通外科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨S-100蛋白阳性肿瘤浸润树突状细胞(tumor infiltrating dendritic cells, TIDC)在胃癌组织中的分布及意义。**方法** 将S-100蛋白抗体作为TIDC的特异性标记物,对30例胃癌标本进行免疫组化染色,对TIDC进行定量计数分析。**结果** 胃癌患者TIDC高度浸润率随肿瘤TNM分期趋向晚期而显著降低($P<0.05$);淋巴结转移阳性组TIDC高度浸润率显著低于阴性组($P<0.01$);不同部位、不同分化程度和不同浸润程度的病例间无显著差异($P>0.05$)。**结论** 胃癌组织中TIDC浸润情况改变,可能是导致机体细胞免疫功能低下的重要原因之一。检测胃癌组织内TIDC浸润程度对判断胃癌预后有一定意义。

关键词:胃癌;肿瘤浸润树突状细胞;S-100蛋白

中图法分类号:R329.24;R730.2;R735.2 **文献标识码**:A

Distribution and significance of dendritic cells in gastric carcinoma

SHI Yan, YU Pei-wu, LEI Xiao, ZENG Dong-zhu, WANG Zi-qiang, ZHAO Yong-liang, TANG Bo (Department of General Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To detect the distribution and significance of S-100 positive tumor infiltrating dendritic cells (TIDCs) in gastric carcinoma. **Methods** Thirty cases of gastric carcinoma were grouped according to TNM staging criteria. The TIDCs in gastric carcinoma tissue were identified by the S-100 immunohistochemistry. **Results** The infiltration degree of TIDCs in the tumor tissues decreased significantly along with the carcinoma progression ($P<0.05$) and the lymph node metastasis ($P<0.01$), but was not in accordance with the site, differentiation and infiltration degree of the tumors ($P>0.05$). **Conclusion** The change of TIDCs in the gastric carcinoma tissues might be one of the important factors leading to the decrease of the immunological function of cells. Determining the infiltration degree of TIDC might be helpful to prognose the gastric carcinoma patients.

Key words: gastric carcinoma; tumor infiltrating dendritic cells; S-100 protein

在我国,胃癌发病率占恶性肿瘤第1位,死亡率居各种恶性肿瘤之首。树突状细胞(dendritic cells,DCs)作为功能最强的抗原提呈细胞,是机体免疫反应的始动者,在启动高效而特异的抗肿瘤免疫中起关键作用,是T细胞和肿瘤细胞相互作用的桥梁。DC数量的减少和/或功能缺乏可导致免疫逃逸,促使肿瘤发生浸润转移。最近对肺癌等肿瘤的研究表明,癌组织中DCs(tumor infiltrating dendritic cells, TIDC)的浸润程度与患者淋巴结转移及预后密切相关[1],提示TIDC可作为判断肿瘤预后的指标。我们采用S-100蛋白免疫组化检测胃癌患者肿瘤组织中TIDC浸润情况,探讨TIDC数量与胃癌临床病理特征的关系,丰富应用DCs进行肿瘤生物治疗的理论依据,并初步评价其作为胃癌预后指标的价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料

标本取自2003年2月至2004年2月在我科手术治疗的胃癌患者共30例,其中男性17例,女性13例,年龄30~74岁,平均50.1岁。根据国际新TNM分期标准进行临床病理分期。

1.2 方法

病理标本经10%甲醛固定,石蜡包埋,4 μm连续切片,常规脱蜡,每两张连续切片取1张用作S-100蛋白免疫组化染色,1张留待作HE染色。免疫组化按S-P试剂盒说明书进行检测(S-P免疫组化试剂盒购于福州迈新生物公司)。3%过氧化氢封闭非特异性抗原,一抗采用抗S-100蛋白(鼠抗人单克隆抗体购于福州迈新生物公司)。PBS代一抗作为阴性对照。

1.3 结果判断

S-100免疫组化阳性产物呈棕黄色细颗粒,定位于细胞质

作者简介:石 彦(1973-),男,山东省济南市人,博士研究生,主治医师,讲师,主要从事胃肠道肿瘤治疗方面的研究。电话:(023)68754146

通讯作者:余佩武,电话:(023)68754161,E-mail:yupeiwu01@sina.com

收稿日期:2005-06-13;修回日期:2005-09-12

内。低倍镜下选取癌细胞密集区，更换高倍镜400倍，计数10个高倍视野中TIDC总数，取均值，根据Furukawa标准[2]，在高倍视野下，TIDC≥20个为TIDC高度浸润，<20个为TIDC低度浸润。

1.4　统计学分析

采用SPSS统计程序进行 χ^2 检验，应用Microsoft Excel程序进行图表绘制。

2　结果

2.1　S-100阳性TIDC在胃癌组织中的分布

在胃癌组织中，S-100阳性TIDC细胞分布于密集排列的癌巢周围，为单核、卵圆形或不规则形，有突起或伪足，细胞质被染成棕黄色（图1、2）。常和淋巴细胞相伴浸润，其突起与周围淋巴细胞接触紧密。在分化较好的癌，TIDC突起和癌细胞接触密切。本组30例胃癌标本中，TIDC高度浸润11例，占36.7%，低度浸润19例，占63.3%（表1）。

2.2　胃癌TIDC浸润程度与性别、肿瘤部位、分化程度及浸润程度的关系

不同性别、不同部位、不同分化程度和不同浸润程度的患者胃癌组织中TIDC浸润程度无显著差异（$P>0.05$）。

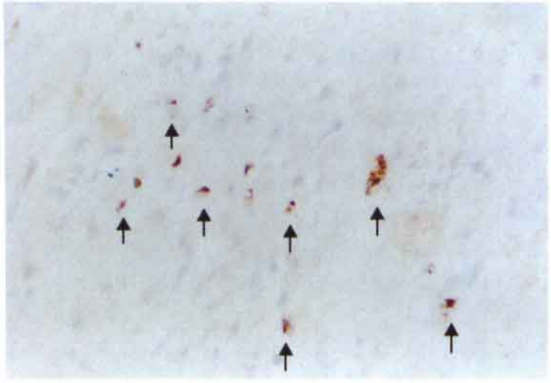


图1　胃低分化腺癌，S-100阳性细胞（↑）分布于癌细胞周围，呈低度浸润　（S-P×400）



图2　胃中分化腺癌，S-100阳性细胞（↑）分布于癌巢周围，呈高度浸润　（S-P×400）

表1　胃癌患者TIDC浸润程度与胃癌临床病理特征的关系

项目	例数	TIDC高度浸润	TIDC低度浸润	P
性别				
男	17	6	11	>0.05
女	13	5	8	
肿瘤部位				
胃窦	18	7	11	
胃体	9	3	6	>0.05
胃底	3	1	2	
分化程度				
高分化	3	1	2	
中分化	6	2	4	>0.05
低分化[a]	21	8	13	
浸润深度				
黏膜	3	1	2	
肌层	9	4	5	>0.05
浆膜	18	6	12	
TNM分期				
Ⅰ期	5	4	1	
Ⅱ期	7	4	3	<0.05
Ⅲ期	14	3	11	
Ⅳ期	4	0	4	
淋巴结				
阳性	20	3	17	<0.01
阴性	10	8	2	

a：低分化组包括低分化腺癌及黏液腺癌

2.3　胃癌TIDC浸润程度与肿瘤TNM分期的关系

Ⅰ～Ⅳ期胃癌患者TIDC高度浸润率分别为80.00%、57.14%、21.43%和0%，低度浸润率分别为20%、42.86%、78.57%和100%，经统计学分析TIDC高度浸润率随TNM分期趋向晚期而显著降低（$P<0.05$），TIDC低度浸润率随TNM分期趋向晚期而显著升高（$P<0.05$）。

2.4　胃癌患者TIDC浸润程度与肿瘤淋巴结转移的关系

淋巴结转移阳性组TIDC低度浸润率高达85%，显著高于淋巴结阴性组（20%）（$P<0.01$）；而阳性组的高度浸润率却只有15%，显著低于淋巴结阴性组（80%）（$P<0.01$）。

3　讨论

DCs在胃癌发生、发展中有重要作用。其作为强有力的抗原递呈细胞，可有效提呈可溶性抗原，致敏和激活T淋巴细胞引发机体抗肿瘤免疫反应。因此，肿瘤组织中TIDC的浸润程度可以初步反映机体抗肿瘤免疫防御状态。

有研究表明，慢性萎缩性胃炎组织Ⅲ型肠化生和/或Ⅱ度、Ⅲ度不典型增生时，局部黏膜组织中DCs的浸润较正常或良性病变时显著增加，相对于胃癌黏膜，癌前病变中DCs数量明显增加[3]，提示DCs保护性反应在胃癌癌症前病变中已存在，而癌前病变中DCs数

目减少则是肿瘤得以生长的原因之一[4]。罗治彬等[3]研究了TIDC对胃癌黏膜的免疫调节作用,发现胃癌组织中TIDC浸润明显多于正常胃黏膜,但由于缺乏Th的辅佐,在肿瘤组织微环境中其功能难以发挥。本实验显示,随着胃癌TNM分期趋向晚期,TIDC高度浸润率显著下降,伴淋巴结转移患者胃癌组织内TIDC较无淋巴结转移患者显著降低。随着胃癌分化程度的降低、浸润深度的增加,TIDC高度浸润率进行性下降,但统计学分析无显著差异,而不同性别、不同肿瘤部位的胃癌患者肿瘤组织内TIDC的浸润程度无显著差异。表明胃癌组织内TIDC的浸润程度与胃癌TNM分期和淋巴结转移情况密切,而与患者的性别、肿瘤部位、分化程度、浸润深度无关。由于胃癌TNM分期和淋巴结转移情况与患者预后生存率呈正相关,提示TIDC可作为判断胃癌预后的指标之一。

目前普遍认为肿瘤发生与发展与DCs功能有关,但确切机制不清楚。胃癌组织内尽管有TIDC浸润,仍可能由于多方面原因发生免疫逃逸,其可能的原因有:① 肿瘤细胞的抗原并非异源,与正常人体细胞差别小,DCs有可能难以有效识别、提呈和激发抗肿瘤免疫反应。② 肿瘤细胞分泌的某些细胞因子如TGF[5]和IL-10等,能加速肿瘤细胞生长,减慢DCs发育,减少组织中局部DCs数量,并通过下调DCs表面分子表达等方式降低其功能,使其刺激T细胞增殖能力减弱。③ 血管内皮生长因子(VEGF)的反馈作用:有研究表明肿瘤组织VEGF的表达与S-100阳性DCs浸润数量间呈显著负相关。肿瘤组织中VEGF阴性、DCs显著浸润患者临床表现及预后远好于VEGF阳性、DCs轻度浸润的患者[6]。其机制可能是VEGF一方面促进肿瘤血管化,另一方面可通过结合$CD34^+$造血祖细胞上FLT1来抑制转录因子NF-κB激活,从而抑制DCs生成,减少肿瘤局部树DCs抑制造血祖细胞分化为成熟的DCs[7]。Pirtskhalaishvili等[8]分析了前列腺癌TIDC数量明显下降,提出是TIDC的凋亡阻断了特异抗肿瘤反应发生[9]。

本实验结果显示,胃癌组织TIDC低度浸润在TNM分期较晚和有淋巴结转移的病例尤为显著,而TIDC高度浸润可抑制胃癌的转移,因此,检测胃癌组织中TIDC浸润程度,对初步判断胃癌患者机体抗肿瘤能力和估计预后有一定意义。

参考文献:

[1] 龚选举,阎玉虎,吴建平. 肺癌组织中肿瘤浸润树突状细胞对预后的影响[J]. 中华肿瘤杂志,2000,22(2):135-137.

[2] FURUKAWA T, WATANABE S, KODAMA T, *et al*. T-zone histiocytes in adenocarcinoma of the lung in relation to postoperative prognosis[J]. Cancer, 1985, 56(11): 2651-2656.

[3] 罗治彬,鲁 荣,罗元辉,等. 树突状细胞对胃黏膜免疫的调节作用研究[J]. 第三军医大学学报,2000,22(8):769-772.

[4] SPRINZL G M, HUSSL B, OBRIST P, *et al*. Dendritic cells in precancerous lesions of the larynx[J]. Laryngoscope, 2000, 110(1): 13-18.

[5] D'ERRICO A, BAROZZI C, FIORENTINO M, *et al*. Role and new perspectives of transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction[J]. Br J Cancer, 2000, 82(4): 865-870.

[6] SAITO H, TSUJITANI S, OKA S, *et al*. The expression of transforming growth factor-beta1 is significantly correlated with the expression of vascular endothelial growth factor and poor prognosis of patients with advanced gastric carcinoma[J]. Cancer, 1999,86(8):1455-1462.

[7] MAEDA K, KANG S M, ONODA N, *et al*. Vascular endothelial growth factor expression in preoperative biopsy specimens correlates with disease recurrence in patients with early gastric carcinoma [J]. Cancer, 1999, 86(4): 566-571.

[8] PIRTSKHALAISHVILI G, SHURIN G V, GAMBOTTO A, *et al*. Transduction of dendritic cells with Bcl-xL increases their resistance to prostate cancer-induced apoptosis and antitumor effect in mice[J]. J Immunol, 2000, 165(4): 1956-1964.

[9] 吴 淼,余佩武,曾冬竹,等. 负载NDV-ATV的树突状细胞诱导的抗胃癌效应研究[J]. 消化外科,2005,4(3):211-214.

(编辑 陈聪连)

参考文献中英文作者名的著录方法

医学期刊的论文中,引用英文文献的比例很高,但在手工作者将英、美人的姓名搞错,以至引用英籍论文时出现错姓、错名或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是:名-名-姓,"名"可以有1个、2个或3个,但"姓"只有1个。因此,从书籍或期刊中的姓名转录到文献时,要按次序调整为姓-名-名。姓是不可以简写的;"名"可以缩写,用第一个字母去写,不用缩写点。数据库在著录作者姓名时,已经调整为姓-名-名,可照录。

例如:John Quincy Public 写为 PUBLIC J Q。

本刊编辑部