# 胃黏液癌中 RAB5A 的表达及其临床意义

曲义坤,徐 剑,张英海,刘伟新 (佳木斯大学附属第一医院普通外科,黑龙江 佳木斯 154002)

[摘 要] **目的** 探讨 RAB5A 蛋白在胃黏液癌中的表达以及在胃黏液癌发展过程中的作用。**方法** 采用免疫组织化学方法检测 60 例胃黏液癌组织中 RAB5A 蛋白的表达。**结果** RAB5A 蛋白在胃黏液癌组织中的表达与与肿瘤浸润深度、组织类型、临床分期及淋巴结转移有显著相关性;RAB5A 蛋白在胃黏液癌组织中的表达呈正相关。**结论** RAB5A 蛋白在胃黏液癌的演进过程中可能具有一定协同作用。

[关键词] 胃黏液癌;RAB5A;病理学

[中图分类号] R735.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2013)04-0362-02

## Expression of RAB5A protein in human gastric carcinoma

QU Yi-kun, XU Jian, ZHANG Ying-hai, LIU Wei-xin (Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi Heilongjiang 154002, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of RAB5A protein in human gastric carcinoma and the effects on development of gastric carcinoma. **Methods** The expression of RAB5A protein was examined by immunohistochemical staining method in 60 cases with gastric carcinoma tissues. **Results** The expression rate of RAB5A protein in paraffin-embedded gastric carcinoma tissues was significantly associated with invasion depth, histological type, clinical stage and lymph node metastases. **Conclusion** The expressions of RAB5A have synergistic actions in proceeding of gastric carcinoma.

**Keywords**: gastric carcinoma; RAB5A; pathology

胃癌是一种常见的消化道肿瘤,也是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,并且有逐渐上升趋势,日益年轻化。浸润转移是肿瘤的最重要恶性特征之一,是胃癌治疗失败导致死亡的主要原因[1]。本课题应用免疫组化技术检测胃黏液癌组织和癌旁组织中 RAB5A 的表达水平,并观察它们与临床病理特征的关系,旨在探讨各指标在胃癌发生、发展、转移中的作用,为胃癌的治疗提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取佳木斯大学附属第一医院 2010 年 12 月至 2012 年 12 月手术切除胃黏液腺癌标本 60 例以及 22 例正常胃黏膜组织。所有组织均经 HE 染色病理证实。60 例患者中男 46 例,女 36 例,年龄 25 ~ 82 岁,平均年龄 54.82 岁,术前均未进行放疗、化疗及药物治疗等抗肿瘤措施。

### 1.2 方法

1.2.1 免疫组化染色 组织经 10% 中性甲醛固定,蜡块 4 μm 连续切片,贴于预先涂有 APES 的载波片上,捞片后置烤箱 58 ~ 60 ℃,30 ~ 60 min 以使切片紧密粘附,备用;置入枸橼酸盐缓冲液中加热抗原修复;加 3% 过氧化氢溶液, 室温下孵育 10 min,以阻断内源性过氧化物酶;PBS 冲洗 3 次,每次 5 min;滴加 10% 山羊血清室温封闭 20 min;复温后 PBS 冲洗 3 次,每次 5 min;加二抗 37 ℃恒温水浴箱下孵育 20 min;PBS 冲洗 3 次,每次 5 min;加酶标 SABC,室温下孵育 30 min;PBS 冲洗 3 次,每次 5 min;加新配制的 DAB 显色液,显微镜下观察,阳性显色为棕黄色;自来水冲洗,苏木素复染,0.1% 盐酸分化,自来水冲洗,PBS 冲洗返蓝;梯度酒精脱水干燥,中性树脂封片。

1.2.2 RAB5A 蛋白过表达测定 RAB5A 免疫反应阳性细胞为棕黄色,主要存在于细胞质或细胞膜。免疫组化结果采用半定量记分法判定[2],按阳性着色程度评分:0 分为无着色,与背景色一致;1 分为浅黄色,略高于背景色;2 分为棕黄色,明显高于背景色;3 分为棕褐色。按阳性细胞所占比例评分:0 分为阴性;1 分为小于 10%;2 分为 11% ~ 50%;3 分为 51% ~ 75%;4 分为大于 75%。两者乘积判定阳性结果:0 ~ 2 分为阴性(-);3 ~ 4 分为弱阳性(+);5 ~ 8 分为中度阳性(++);9 ~ 12 分为强阳性(+++)。

1.2.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行 $\chi^2$ 检验或者 Fisher 确切概率检验,相关性检验采取 Spearman 秩相关分析法,显著性水准取 0.05。

## 2 结果

### 2.1 在胃黏液癌、癌旁组织及正常黏膜组织的表达

RAB5A 阳性染色主要被定位于细胞浆或细胞膜上,镜下呈黄色或黄褐色颗粒,阳性表达结果见图 1。42 例胃黏液腺癌组织中 RAB5A(+)14 例,RAB5A(++)22 例,阳性表达率为

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201304007

[收稿日期] 2013-05-06 [修回日期] 2013-05-30

85.8%;18 例印戒细胞癌组织中 RAB5A(+)7 例,RAB5A(++)10 例,阳性表达率为 94.4%;60 例癌旁组中有 10 例表达均呈弱阳性,RAB5A 的阳性表达率为 11.2%。癌旁组织中少见阳性表达,主要表现为轻度不典型增生上皮;22 例正常黏膜组织中无 RAB5A 阳性表达。RAB5A 在胃黏液癌、癌旁组织及正常黏膜组织的表达实验结果见表 1。

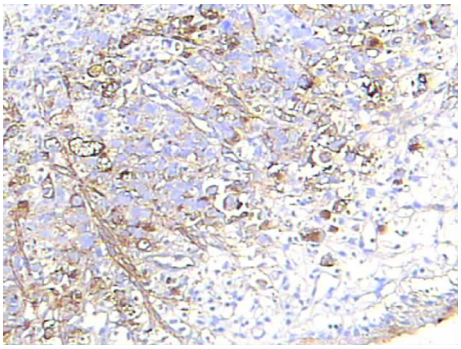


**图 1 胃癌组织中 RAB5A 的表达(SABC ×200)**

**表 1 RAB5A 在胃黏液癌、癌旁组织及正常黏膜组织的表达**

| 组别 | n | RAB5A 表达 | | | 阳性率(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | − | + | ++ | |
| 黏液腺癌 | 42 | 6 | 14 | 22 | 85.8* |
| 印戒细胞癌 | 18 | 1 | 7 | 10 | 94.4* |
| 癌旁组 | 60 | 50 | 10 | 0 | 11.2 |
| 正常组 | 22 | 12 | 0 | 0 | 0 |

*:与正常组、癌旁组比较,$P<0.01$

### 2.2 在胃黏液癌的表达与临床病理因素的关系

通过对患者性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移以及腹膜种植情况进行综合评价得出 RAB5A 蛋白阳性表达与临床病理因素之间的关系,见表 2。在胃黏液癌中 RAB5A 的表达与性别、年龄、肿瘤大小均无关($P>0.05$),浸润深度、淋巴结转移以及腹膜种植情况与 RAB5A 蛋白的表达有着密切的关系。侵及浆膜组织,RAB5A 蛋白的阳性表达率为 96.7%,而未及浆膜组织 57.1%,两者之间比较有极显著性差异($P<0.01$);有淋巴结转移RAB5A蛋白的阳性表达率为 90.9%,无淋巴结转移 RAB5A 蛋白的阳性表达率为 63.7%,两者比较有极显著性差异($P<0.01$);有腹膜种植情况 RAB5A 蛋白的阳性表达率为 86.2%,无腹膜种植情况 RAB5A 蛋白的阳性表达率为 70.9%,两者比较有显著性差异($P<0.05$)

**表 2 RAB5A 在胃黏液癌的表达与临床病理因素的关系**

| 组别 | | n | RAB5A 表达 | | | 阳性率(%) | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | − | + | ++ | | |
| 性别 | 男 | 36 | 7 | 8 | 21 | 80.6 | 0.291 |
| | 女 | 24 | 6 | 8 | 10 | 75.0 | |
| 年龄 | <50 岁 | 26 | 4 | 7 | 15 | 84.6 | 0.368 |
| | ≥50 岁 | 3 | 9 | 9 | 16 | 73.5 | |
| 肿瘤大小 | < 5cm | 43 | 8 | 10 | 25 | 81.4 | 0.354 |
| | ≥5cm | 17 | 5 | 6 | 6 | 70.1 | |
| 浸润深度 | 未及浆膜 | 28 | 12 | 9 | 7 | 57.1 | 0.007 |
| | 侵及浆膜 | 32 | 1 | 7 | 24 | 96.7 | |
| 淋巴结转移 | 有 | 33 | 3 | 11 | 19 | 90.9 | 0.010 |
| | 无 | 27 | 10 | 5 | 12 | 63.0 | |
| 腹膜种植 | 有 | 29 | 4 | 4 | 21 | 86.2 | 0.026 |
| | 无 | 31 | 9 | 12 | 10 | 70.9 | |

## 3 讨论

近年来,胃癌的发病率逐年递增。针对胃癌的研究逐渐增多,包括早期淋巴结转移与术式关系的选择及中药在肿瘤方面的应用等[3-4];也有腹腔镜下进展期胃癌的治疗[5];针对基础性研究也很多,如 CD105 在胃癌中的表达[6]等,而早期诊断尤为重要,目前还没有特异指标。RAB5A 是重要的蛋白质,RAB5A 基因定位于人类染色体 3p24 ~ 24 之间,其编码蛋白是 RAB 家族的成员之一,是蛋白质跨膜运输通路的信号调控者[7]。李钰等[8]发现 RAB5A 基因在具有高转移潜能的人肺腺癌细胞系 Anip973 中高表达,在其低转移潜能的母系 AGZY83-a 中低表达,是一个肺癌转移相关基因。在体内的细胞膜,质膜运输和 GDP/ GTP 周期的关键调控因子的功能所涉及的细胞在调节蛋白质的运输中发挥了至关重要的作用[9-10],可引起细胞生长调控紊乱,无限生长、增殖,最终导致细胞癌变。RAB5A 基因的突变,使细胞生长调控紊乱,无限繁殖,并且 RAB5A 也可以使粘附分子受体下调,从而可以使细胞间的粘附力降低,从而导致了肿瘤的转移过程[11]。本实验表明 RAB5A 在正常胃黏膜组织、胃癌和癌旁组织中的阳性表达率为 0%、85.8% 和 11.2%,差异均具有统计学意义。因此,可以推断出胃黏液腺癌的发生、浸润程度、淋巴结转移情况以及腹膜种植情况可能与 RAB5A 的表达增加有关。实验结果表明 RAB5A 在胃黏液癌和印戒细胞癌中表达有明显差异,印戒细胞癌中的表达明显高于胃黏液癌,说明 RAB5A 也可能是肿瘤分化差的重要标志。RAB5A 在未侵及浆膜的胃黏液癌中的表达明显低于浸润到浆膜层的表达,提示 RAB5A 可能与肿瘤的浸润深度有关。RAB5A 在有淋巴结转移的组织中表达高于无淋巴结转移,提示 RAB5A 也可能是肿瘤转移进展的标志。

本组实验发现 RAB5A 蛋白的表达与胃癌的病理分型、浸润深度、淋巴结转移以及临床分期均存在明显相关性。而在临床中胃癌患者肿瘤的组织类型、临床分期、浸润深度、淋巴结是否转移恰恰是决定患者总体生存期(overall survival, OS)的重要因素。因此 RAB5A 的阳性表达与胃癌预后较差成正相关性。

综上所述,RAB5A参与了胃癌的发生及发展,同

(下转第 366 页)

稠密的血管网。更确切的彩超检查[5]发现每侧大腿中上段均有 1 ~ 3 支管径较为粗大的肌间隙皮动脉及其伴行静脉可作为皮瓣血管蒂,主要来源于股浅动脉,少数起自旋股外侧动脉降支。郑和平等[6]也证实缝匠肌内外侧缘均有管径较粗的皮动脉穿出:股动脉在内收肌管入口近端至内收肌管部位恒定地发出一分支,其皮动脉主支从缝匠肌内侧缘出阔筋膜至股内侧区皮肤;旋股外侧动脉降支在股直肌深面发出一内侧分支,其皮支从位于缝匠肌、股直肌及股内侧肌的三角间隙内穿出。笔者设计以缝匠肌走行作为股内侧皮瓣的中轴线,主要营养血管内径超过 1.5 mm,皮瓣包含了两列多达 10 余支的肌间隙皮动脉,通过链式吻合,血流灌注面积明显增大。Mojallal [7]在研究缝匠肌皮瓣的血供解剖时发现缝匠肌全长有 6 ~ 8 支营养血管,肌肉近侧 1/2 的主要营养动脉(管径大于 1.8 mm)有 1 ~ 2 支,该动脉在接近起源处也同时发出 1 支较粗的直接皮动脉,以硫酸钡-明胶混合液注入缝匠肌近端的单支主要动脉后行 CTA 测量皮肤灌注面积平均为 28.6 cm ×13.9 cm,单支远端蒂者平均为 30.4 cm × 13.2 cm。本组资料与之相比:皮瓣最大宽度接近,长度有所缩短。但肌皮瓣与皮瓣的血供范围存在一定差异,探索该皮瓣的切取范围还需依赖进一步的解剖学和临床研究。

术前顺缝匠肌走行进行的多普勒超声血流探测和彩超检查指向性明确,可以快速明晰地定位蒂部血管并测量血管内径。因为穿支成两排集中排列在皮瓣轴心线上,术中对血管蒂的显露和选择都得以简化,一般无需对皮瓣位置进行调整。供瓣区大部分缺损可以直接拉拢缝合。本组病例 4/5 的皮瓣血管蒂来源于股浅动脉,蒂长仅约 3.5 cm 是它最明显的不足之处。改良股内侧皮瓣适用性较广,可替代前臂皮瓣或上臂内侧皮瓣用于修复较大的面颈部皮肤缺损,与其他部位供区相比,其质地、肤色与面颈部较为接近。但需要指出的是:该皮瓣的厚度变化较大,就大多数人群而言,用于修复面颈部皮肤缺损仍会因皮下脂肪较厚而显得臃肿,如能在手术中进行去脂修薄,也许会获得更好的修复外观[8]。

## [参考文献]


[1] Baek SM. Two new cutaneous free flaps: the medial and lateral thigh flaps[J]. Plast Reconstr Surg, 1983, 71 (3): 354 - 365.

[2] 卢 范, 司心成, 雷晓环, 等. 股内侧皮瓣的显微外科解剖[J]. 第二军医大学学报, 1982, 3(4): 273 - 277.

[3] 郭恩覃, 季正伦, 赵月珍, 等. 股内侧皮瓣游离移植 5 例报告[J]. 上海医学, 1984, 7(11): 628 - 630.

[4] Feng CH, Yang JY, Chuang SS, et al. Free medial thigh perforator flap for reconstruction of the dynamic and static complex burn scar contracture[J]. Burns, 2010, 36(4): 565 - 571.

[5] Karkhanis S, Bali N, Alo K, et al. An analysis of hand-held doppler knowledge and accuracy in lower limb arterial perforator assessment [J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011, 64(4): e107 - e108.

[6] 郑和平, 张发惠, 林建华. 显微外科解剖学实物图谱四肢组织瓣分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 67 - 73.

[7] Mojallal A, Wong C, Shipkov C, et al. Redefining the vascular anatomy and clinical applications of the sartorius muscle and myocutaneous flap [J]. Plast Reconstr Surg, 2011, 127(5): 1946 - 1957.

[8] Misra A, Shoaib T, Soutar D. Thinning the antero-lateral thigh flap using a MATT-finish[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010, 63(9): e706 - e708.


(编辑:魏 源)

(上接第 363 页)

时它们的过量表达与胃黏液癌的侵袭和转移等密切相关,检测 RAB5A 在胃癌组织的表达对评估胃黏液癌浸润转移风险具有重要意义,可作为估计胃癌预后的参考指标。

## [参考文献]


[1] 詹磊磊, 唐保东. 白介素 32 在胃癌细胞中的表达及意义[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(5): 514 - 517.

[2] 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. 中国癌症杂志, 1996, 6(4): 229 - 231.

[3] 奚 豪, 朱延波, 蒋虹伟, 等 早期胃癌淋巴结转移与病理特征相关性分析及手术方式选择[J]. 局解手术学杂志, 2011, 11(1): 27 - 29.

[4] 曲义坤, 丁 隆, 刘伟新, 等. 槲寄生生物碱抗胃癌的作用[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(1): 103 - 104.

[5] 甄四虎, 侯会池, 王少文, 等. 腹腔镜辅助下进展期胃癌根治术 16 例临床分析[J]. 局解手术学杂志, 2011, 20(4): 405 - 406.

[6] 文 灿, 余汇洋, 郭光金, 等. CD105 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 局解手术学杂志, 2011, 20(3): 234 - 236.

[7] Ali BR, Wasmeier C, Lamoreux L, et al. Multiple regions contribute to membrane targeting of Rab GTPases[J]. J Cell Sci, 2004, 117(Pt 26): 6401 - 6412.

[8] 李 钰, 冯会臣, 陈 宇. 与肺癌和胃癌转移可能相关的 RAB5A 基因[J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21(3): 178.

[9] 王春梅, 卜晓波, 宋 洁, 等. sRAB5A 基因与结肠癌发生、转移的相关因素研究[J]. 中国临床康复, 2004, 8(32): 7224 - 7225.

[10] Wroblewskil LE, Pritchard DM, Carter S, et al. Gastrin-stimulated gastric epithelial cell invasion: the role and mechanism of increased matrix metalloproteinase 9 expression[J]. Biochem J, 2002, 365 (pt3): 873 - 879.

[11] 王 铁, 韩亚妹, 赵 晶, 等. 胃癌中 Syndeca n-1、CD54、RAB5A 的表达及其相关性研究[J]. 昆明医学院学报, 2011, (6): 36 - 39.


(编辑:左艳芳)