维普资讯 http://www.cqvip.com

135-137

表皮生长因子受体在胃癌中的表达及意义

R735.202

第二临床学院内科 吴小翎*

提 要 采用免疫组化S－P法对75例胃粘膜标本进行表皮生长因子受体(EGFR)的检测。结果显示:正常胃粘膜EGFR均为阴性;EGFR的阳性率中重度异型增生组高于轻度异型增生组($P<0.05$),进展期胃癌组高于早期胃癌组($P<0.05$),癌旁异常组织组高于癌旁正常组织组($P<0.05$),有转移组高于无转移组($P<0.05$);EGFR的表达与胃癌的组织学类型有关。结果提示,EGFR参与了胃癌的发生、发展,是胃癌前病变的一项有意义的标志物,并有助于判断胃癌预后。

关键词 表皮生长因子; 胃癌; 癌前病变; 免疫组化
中图分类号 R735.2

胃肿瘤 受体

近年来已证实,表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor,EGFR)在结构和功能上与某些癌基因产生的转化蛋白相关,在许多肿瘤组织均有高表达[1],但在胃癌前病变和癌旁组织的表达报道甚少。我们采用免疫组化法检测EGFR在胃癌及癌前病变中的表达,以探讨其在胃癌发生发展中的作用及与胃癌生物学行为的关系。

1 资料与方法

1.1 收集我院近2年手术切除胃癌组织标本40例和内镜活检胃组织标本35例,其中正常胃粘膜5例,胃粘膜轻度异型增生9例,中重度异型增生11例,早期胃癌10例为内镜活检标本,手术切除的40例均为进展期胃癌。胃癌组织标本中27例带有癌旁组织,其中18例出现慢性萎缩性胃炎、肠化生及轻度异型增生等改变,判定为癌旁异常组织,其余9例形态学基本正常,为癌旁正常组织。胃癌伴有附近淋巴结或其他脏器转移的共计22例,其中转移至小弯淋巴结12例,大弯淋巴结9例,转移数量2～12个不等,4例淋巴结转移者还伴有局部网膜组织浸润,仅1例证实有卵巢转移。

1.2 免疫组化染色采用S－P法,EGFR抗体和S－P免疫组化试剂均购自福州迈新生物技术开发公司。染色过程中设阳性和阴性对照。以细胞膜及胞浆或胞核着色呈棕黄色者为阳性细胞。染色结果判定阳性细胞着色较深或阳性细胞数目较多均为染色阳性,难以准确判定阳性强度,故实验结果由同一名医师在光镜下计数5个视野,每个视野计数200个细胞,把阳性细胞数>25%视为阳性表达。

2 结果

2.1 从表1可见,5例正常胃粘膜EGFR表达均为阴性。EGFR表达的阳性率中重度异型增生组高于轻度异型增生组(63.6%/33.3%,$P<0.05$);进展期胃癌组高于早期胃癌组(60%/20%,$P<0.05$);癌旁异常组织组高于癌旁正常组织组(83.3%/44.4%,$P<0.05$);有转移组高于无转移组(68.2%/39.3%,$P<0.05$)。

2.2 EGFR的表达与胃癌的组织学类型有关,分化程度越差,EGFR的阳性率越高($P<0.05$)。见表

表1 EGFR阳性表达与临床病理特征的关系

分 组	例数	EGFR△ 阳性例数	阳性率(%)	
正常胃粘膜	5	0	0	
轻度异型增生	9	3	33.3	(a)
中重度异型增生	11	7	63.6	(b)
早期胃癌	10	2	20.0	(c)
进展期胃癌	40	24	60.0	(d)
癌旁正常组织	9	4	44.4	(e)
癌旁异常组织	18	15	83.3	(f)
无转移组	28	11	39.3	(g)
有转移组	22	15	68.2	(h)

△ a:b,$P<0.05$; c:d,$P<0.05$; e:f,$P<0.05$; g:h,$P<0.05$

* 男,1957－01出生,副教授

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 EGFR的表达与胃癌组织学类型的关系

组织学类型	例数	EGFR[Δ]	
		阳性例数	阳性率(%)
管状/乳头状腺癌	8	1	12.5
低分化腺癌	30	20	66.7
粘液样/印戒细胞癌	10	3	30.0
未分化癌	2	2	100.0

Δ $x^2=8.1$, $P<0.005$

2.

3 讨论

EGFR为一分子量约为170KD 的单链跨膜糖蛋白，与表皮生长因子(EGF)结合后能激活自身的酪氨酸蛋白激酶、使其磷酸化，传递刺激信号到细胞内，引起细胞增殖、分化。除EGF外，肿瘤组织分泌的转化生长因子－α(TGF－α)也能激活EGFR；EGFR本身结构异常、胞内或胞外功能区发生"截短"或突变，既使无配体作用也可自身持续激活，从而使细胞不断分裂发生恶性转化。

我们的研究表明，正常胃粘膜中EGFR的表达无一例阳性，与既往文献报道一致。在胃粘膜异型增生病变中EGFR有较高的阳性率，且随程度加重，阳性率增高。胃粘膜发生癌变后EGFR的阳性率下降，至进展期又增高。这一动态变化提示EGFR参与了胃癌的发生、发展(见图1)。在异型增生阶段，EGFR可能因增生——修复过程活跃，生理性表达增加；也可能因某些异型增生的细胞已出现基因变异，具备了与肿瘤细胞类似的自泌功能，即自身分泌EGF并表达相应受体。目前已知生长因子类癌基因C－erb－B2编码的蛋白是EGFR胞内区酪氨酸蛋白激酶部分，即EGFR"截短"的组成形式[1]。因此，癌基因C－erb－B_2的激活或开放，不仅可使EGFR表达增加，也可使这种"截短"的EGFR自身持续激活。Muller报道[3]EGFR的大量磷酸化能诱导癌基因C－fos，C－myc等的过度表达。在多因素作用下，使胃粘膜细胞迅速增殖、分裂、恶变。在早期胃癌中出现EGFR表达阳性率的下降，其原因尚未阐明，推测可能与肿瘤的发生、发展具渐进性和阶段性有关，此过程中相关基因活化和表达是影响EGFR的关键。如C－erb－B_2基因可能在不同病变阶段开放的程度不同，当胃粘膜发生癌变后，一部分C－erb－B_2基因关闭，使EGFR表达水平下降；C－myc基因的过度表达可抑制TGF－α的表达和分泌，从而使其受体EGFR的表达下降；此外EGFR的表达可能还依赖个体细胞的生长状态和肿瘤的分化状态，与细胞周期有关。随着肿瘤的不断生长，自身也能产生EGF、TGF－α以及EGFR，故进展期胃癌EGFR表达的阳性率又明显增高。本研究发现胃癌旁异常组织的EGFR表达阳性率显著高于癌旁正常组织，表明肿瘤周围的异常细胞受多种因素影响表达EGFR，并逐渐向恶性表型转化(见图2)。因此，应用免疫组化染色对胃癌前病变患者进行EGFR检测，把阳性者尤其是高表达者视为高危性癌前病变，结合其他指标对其进行针对性随访，有可能发现部分早期胃癌，使其得到及时治疗。

本研究显示进展期胃癌EGFR的阳性率显著高于早期胃癌，表明随着浸润程度的加深，EGFR

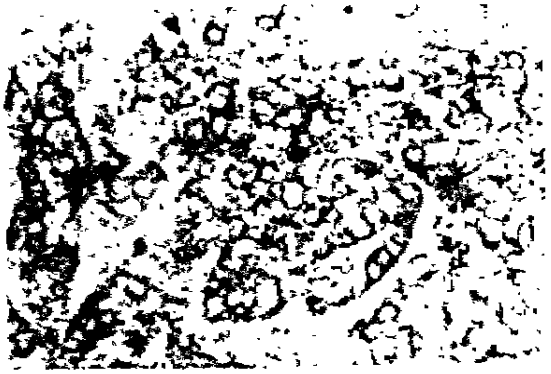


图1 胃癌EGFR染色阳性 ×400

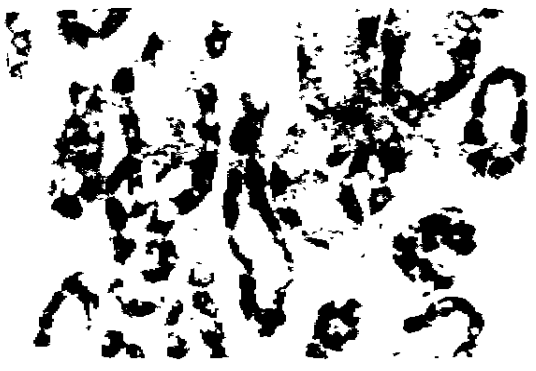


图2 胃癌旁异常组织EGFR染色阳性 ×400

维普资讯 http://www.cqvip.com

表达的阳性率也随之增高;低分化和未分化癌的EGFR阳性率高于分化较好的管状腺癌，与Yonemura报道一致[4]，提示EGFR过度表达的肿瘤具有更高的恶性度。本组资料还显示在伴有淋巴结或其他脏器转移的胃癌中，EGFR的阳性率显著高于无转移组，提示EGFR的表达与肿瘤转移有关。有学者认为EGFR可能通过影响整合素的表达、结构和功能或通过激活细胞骨架的某些成分，影响了细胞的移动性[5]，这些结果均表明EGFR的表达与胃癌预后相关。检测胃癌患者EGFR的表达有助于胃癌恶性程度的判断和预后估计，对指导临床治疗有一定意义。

参 考 文 献

1.孙惠川，等.国外医学肿瘤学分册 1995;22:193
2.Akiyama T, et al. Science 1986;232:1644
3.Muller R, et al. Nature 1984;312:716
4.Yonemura Y, et al. Anal Cell Pathol 1991;3:343
5.Mueller B M, et al. Cancer Res 1991;51:2193

(收稿日期 1998－09－01)

The expression and significance of epidermal growth factor receptor in gastric carcinoma

Wu Xiaoling
Department of internal medicine, the second college of clinical medicine

S－P immunohistochemical method was used to examine the expression of EGFR in 75 cases (5 normal gastric mucosas, 20 gastric mucosal dysplasias, 50 gastric carcinomas) and 27 paracarcinous tissues. The expression of EGFR was negative in 5 normal gastric mucosas. Statistically, the positive rates of EGFR in moderat and severe dysplasias, advanced gastric carcinomas, paracarcinous abnormal tissues and the group with metastasis were significantly higher than those in slight dysplasias, early gastric carcinomas, paracarcinous normal tissues and the group without metastasis, respectively. The results showed that EGFR positive expression might play an important role in the process of carcinogenesis of gastric mucosa and serve as a molecular marker of gastric premalignant lesions. The detection of EGFR is helpful for prognosis of gastric carcinoma.

KEY WORDS Epidermal growth factor receptor; Gastric carcinoma; Precancerous lesions; Immunohistochemistry

137-140 (9)

兔乳腺移植性鳞癌模型的建立及其生物学特征的观察*

R737.9 R73-352

医学超声工程研究所外科组 吴传新** 刘长安 乔天愚 伍 烽 白 晋 王智彪

提 要 为乳腺癌的实验研究建立大动物模型，采用组织块移植法，将VX_2肿瘤组织块移植于兔乳腺组织内，观察其生物学特征。结果显示移植成瘤率100%，荷瘤兔平均存活时间为58±12天，肿瘤移植后4周出现肺和腋窝淋巴结转移，移植后1周肿瘤直径为4.67±0.47mm，3周为16.21±3.29mm。病理组织学检查见肿瘤生长于乳腺组织内，其细胞形态结构与荷瘤种兔的VX_2肿瘤细胞一致。兔乳移植性鳞癌模型具有稳定的生物学特征，它为乳腺癌的基础和临床应用研究提供一种大动物模型。

关键词 乳腺癌; VX_2肿瘤; 动物模型; 兔
中图分类号 R73.3

鳞癌 移植性

* "九五"国家重点科技攻关项目资助(969050201)
** 男，1969－04出生，硕士生