维普资讯 http://www.cqvip.com

272-274

文章编号：0253-3626(2000)03-0272-03

R737.250.2　(18)

嗜铬粒蛋白A在前列腺癌组织中的表达

肖明朝[1]，陈在贤[1]、赵　涌[2]、米　粲[2]、李圆圆[2]

（1. 重庆医科大学临床学院泌尿外科 400016；2. 重庆医科大学基础医学院病理学教研室 400016）

摘　要：目的　检测嗜铬粒蛋白A(CgA)在前列腺癌组织中的表达。**方法**　采用免疫组化技术观察CgA、神经特异性烯醇化酶（NSE）、生长抑素（SS）及降钙素（CT）在30例前列腺癌和20例前列腺增生症组织中的表达。**结果**　CgA在前列腺癌和前列腺增生症标本中的表达率分别为60%和25%，两者有显著性差异($P<0.001$)。明显高于生长抑素（SS）、降钙素（CT）免疫组化染色和常用的Crimelius嗜银染色的表达率，与神经特异性烯醇化酶（NSE）表达率无显著性差异。**结论**　CgA是前列腺癌组织中NE细胞最敏感的标记物，CgA免疫组化染色可作为检测前列腺癌组织中神经内分泌细胞及分化的一种可靠的方法。

关键词：前列腺癌；嗜铬粒蛋白A；免疫组化

中国图书分类法分类号：R737.25　　**文献标识码：**A　　**收稿日期：**1999-12-01

Expression of chromogranin A positive cells in prostatic carcinoma

XIAO Ming-zhao, et al

Department of Urology, College of Clinical Medicine

Abstract: Objective　The expression of chromograninA (CgA) in prostatic carcinoma (PCa) was studied. **Methods**　The samples of 30 cases with PCa and 20 cases with benign prostatic hyperplasia (BPH) were examined using immunohistochemical staining with CgA, neuron-specific antigen (NSE), somatostatin (SS) and calcitonin (CT) antisera. **Results**　The expression of CgA in PCa and BPH was 60%(18/30) and 25%(5/20) respectively and significantly higher than that of somatostatin (SS), calcitonin (CT) and the Grimelius staining. There have no significant difference between CgA and NSE Immunohistochemical staining, but CgA positive cells showed clear neurosecretory-type granule. **Conclusion**　CgA may be a useful marker for the determination of the neuroendocrine (NE) cells and differentiation in prostatic carcinoma.

前列腺组织中的神经内分泌（NE）细胞是全身APUD系统的一部分，对前列腺的生长、发育起着重要的调节作用。近年来研究发现，前列腺癌组织中广泛存在NE分化，其分化程度与前列腺癌的分期、分级和预后有关[1]。本文应用免疫组化方法，观察嗜铬粒蛋白A（CgA）在前列腺癌组织中的表达，同时与神经特异性烯醇化酶(NSE)、生长抑素(SS)、降钙素(CT)常用的Crimelius嗜银染色结果进行比较，以探讨CgA免疫组化染色的实用意义。

1　材料和方法

30例前列腺癌和20例前列腺增生症组织，为本院1976～1998年间手术切除和经直肠穿刺标本，经10%福尔马林固定，石蜡包埋。30例前列腺癌中低分化癌11例、中分化癌10例，高分化癌9例。免疫组化染色采用LSAB法。鼠抗人CgA、NSE和兔抗人CT、SS，以及LSAB试剂盒均购自丹麦Dako公司。根据阳性细胞的多少和染色强度分为阴性（-）：弱阳性（+）：每低倍视野＜10个阳性细胞，着色浅淡；阳性（++）：每低倍视野≥10个阳性细胞，深褐色，可见胞质内颗粒。用正常胰腺组织作CgA、NSE和SS的阳性细胞对照，用甲状腺髓样癌组织作CT的阳性细胞对照，用PBS代替一抗作阴性对照。嗜银染色采用Crimelius染色方法。每例切片至少观察2个低倍视野。统计学分析采用 x^2 检验。

2　结　果

30例前列腺癌组织标本中，CgA弱阳性6例，阳性12例，两者共18例（占60%）。20例前列腺增生症组织标本中，CgA弱阳性5例（25%），NSE弱阳性

作者介绍：肖明朝（1964-　），男，主治医生，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

2例（10%），嗜银染色弱阳性3例（15%），CT和SS均为阴性。阳性细胞在前列腺癌中多为散在、成索及成团分布，在前列腺增生症中多散在分布于前列腺导管和腺泡基底膜上，可分为开放型和闭合型两种类型（图1、2）。不同病理分级的前列腺癌组织中，CgA、NSE、CT、SS和嗜银染色结果见表。

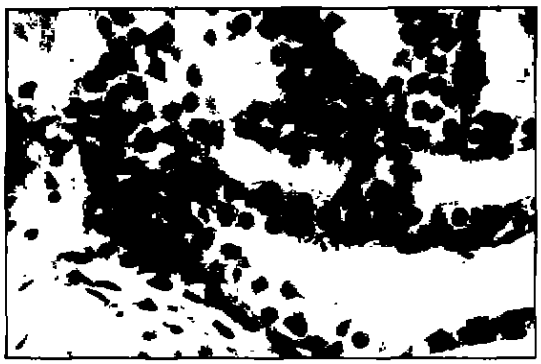


图1 前列腺高分化癌（H.E染色，10×40）

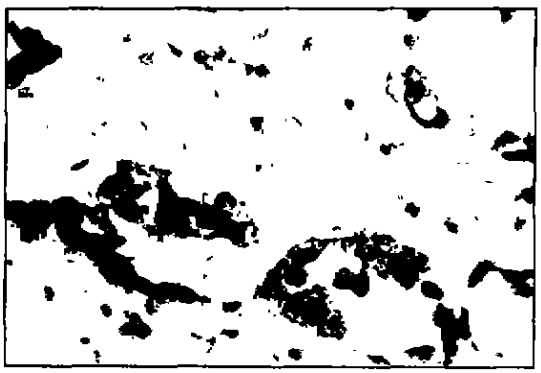


图2 前列腺癌神经内分泌细胞呈CgA阳性表达（LSAB法，10×40）

前列腺癌 CgA和NSE的表达率明显高于前列腺增生症，两者比较有显著性差异($P<0.001$)。在前列腺癌中CgA与NSE无显著性差异($P>0.05$)，与CT、SS和嗜银染色有显著性差异($P<0.05$)。CgA在前列腺癌不同组织类型中的表达无显著性差异($P>0.05$)。

3 讨 论

在正常前列腺上皮中有不同种类的NE细胞。近年的研究表明[1]，前列腺癌组织中存在有明显的NE分化。用何种抗血清能够准确的检测组织中的NE分化，就可能反映前列腺癌的一些生物学特征。CgA是一种分子量为68kD的酸性分泌颗粒基质糖蛋白，最初从牛肾上腺髓质嗜铬颗粒中提取，后发现广泛存在于神经系统和APUD系统中。CgA的功能目前尚不完全清楚，可能参与形成分泌颗粒内基质构架，组织和加工分泌颗粒，还可能是一些生物活性肽(如胰酶)的前体，调节共存激素的分泌，促进肿瘤生长等作用[1]。Abrahamsson等[2]研究发现，CgA是前列腺癌组织中NE细胞最敏感的标记物，表达率高达84%。本文结果CgA在前列腺癌组织中的表达率为60%，与文献报道的52%～87%相符[3,4]，说明前列腺腺癌中NE分化是一种普遍的现象，但其临床意义，目前还不清楚。一些研究结果表明，前列腺腺癌中NE分化与临床分期、组织学类型和预后有关。NE分化越多，肿瘤分级和分期越高。因此CgA可作为一种独立的预后指标[1]。本研究CgA在前列腺癌不同组织类型中的表达无显著性差异，可能与病例数少有关。由于前列腺癌NE细胞不表达雄激素受体，血液中的CgA水平升高，也表明肿瘤对抗雄激素治疗不敏感。对PSA阴性，伴有NE分化的前列腺癌的诊断，检测CgA的表达不失为一项重要的方法[5]。近期的研究还表明，CgA不仅可作为前列腺腺癌治疗预后的指标，而且是治疗前列腺腺癌新药效果的评估指标[6]。

前列腺腺癌中NE分化程度与检测技术和标本的固定有关[7]。我们对福尔马林固定的标本进行免疫组化研究，CgA、NSE、CT和SS阳性细胞在前列腺癌组织中的表达率分别为60%、53.3%、36.7%和20%。CgA和NSE的表达与CT和SS有明显的差异。其原因有：（1）CgA和NSE在多种NE细胞中存在，敏感性高，而SS，CT特异性高，可能只在分泌SS或CT的NE细胞中表达。（2）前列腺组织中有大量的NE细胞，能分泌NSE、CgA、CT和SS等多种肽类和活性胺物质。不同的NE细胞在数量上有明显的差异。分泌NSE、CgA的NE细胞较多，分泌CT

表 30例前列腺癌组织中神经内分泌阳性表达（%）

组织类型	n	CgA	NSE	CT	SS	嗜银染色
高分化癌	9	5 (55.6)	5 (55.6)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)
中分化癌	10	5 (50.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	-
低分化癌	11	8 (72.7)	7 (63.6)	5 (45.5)	3 (27.3)	3 (27.3)
合 计	30	18 (60.0)	16 (53.3)	11(36.7)	6 (20.0)	5 (16.7)

维普资讯 http://www.cqvip.com

和SS的较少[1]。（3）使用Bouin溶液固定标本可提高NE细胞的阳性表达率，100%的前列腺腺癌都可检测出NE分化[7]。NSE是NE细胞的一种很好的标记物，但特异性不高，常在一些非神经、非NE细胞以及肿瘤细胞中呈阳性，且是一种与NE颗粒无关的胞浆标记物，因此在检测前列腺癌组织标本中的NE细胞时，CgA较NSE为好。

常用的Crimelius嗜银染色是一种非特异性和非敏感性的染色方法。本文嗜银染色在前列腺癌组织中的阳性率为16.7%，与CgA和NSE免疫组化染色60%和53.3%相比有明显的差异，而且嗜银染色对少量的NE细胞表达时难以作出判断，且不能对NE细胞定性。因此我们认为，应用CgA免疫组化染色来代替常用的Crimelius嗜银染色以显示NE细胞是一种值得推荐的方法。

参 考 文 献

[1] Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma:recent findings and new concept[J]. Cancer, 1995,75:1850-1859.

[2] Abrahamsson PA, Falkmar S, Falt K, et al. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: an immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker "[J]. Pathol Res Pract, 1989,185:373-380.

[3] Aprikian AG, Corden-Cardo C, Fair W, et al. Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostate and prostatic adenocarcinoma[J]. Cancer, 1993,71:3952-3965.

[4] Turbat-Herrera EA, Herrera GA, Gore I, et al. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: a retrospective autopsy study[J]. Arch Pathol Lab Med, 1988, 112:1100-1106.

[5] Kimura N, Sasaki Y, Hoshi S, et al. Plasma chromogranin A in Prostatic carcinoma and neuroendocrine tumors[J]. J Urol, 1997,157:565-568.

[6] Cussenot O, Villette JM, Cochand Priollet B,et al . Evaluation and clinical value neuroendocrine differentiation in Human prostatic tumors[J]. Prostate,1998.(suppl 8)43-51.

[7] Abrahamsson PA, Wadstrom LB, Alumets J, et al.Peptide - hormone- and serotonin-immunoreactive tumour cells in carcinoma of the prostate[J]. Pathol Res Pract,1987,182:298-307.

（上接第268页）

大于0.5cm；③单发或多发淋巴结；④淋巴结边界是否清晰。本文有18例EUS探及淋巴结，大小0.8cm×1.0cm～1.6cm×2.4cm，呈低回声，而病理证实淋巴结转移有27例，EUS提示淋巴结转移的正确率为62%，$P>0.05$。对直肠周围器官受浸润情况，EUS为7例，病理为8例，几乎一致。

林礼务等[2]的资料有6例假阳性，其原因有：(1)淋巴结的直径为0.5cm或＜0.5cm；(2)转移的淋巴结超越病变水平。

尽管EUS对直肠癌浸润程度的判断与病理不完全一致，存在着过深或过浅，但仍为术前了解直肠癌病变程度、淋巴结转移、周围器官浸润提供了很多有价值的资料。

参 考 文 献

[1] 张澜波，张剂联，年卫东，等. 内镜超声检测应用于直肠癌术前分期诊断[J]. 中华消化杂志，1996;16(3):142-144.

[2] 林礼务，叶 真，薛恩生，等. 直肠超声对直肠癌分期与淋巴结转移研究[J]. 中华超声影像学杂志，1998;7(2):91-95.

[3] U.Herzog,M.D.,Von Flue,M.D.,P.Tondelli,Prof.,M.D. , et al. How Accurate is Endorectal Ultrasound in the Preoperative Staging of Rectal Cancer?[J] Dis Colon Rectum. 1993;36(2):127-133.

[4] Andrea G. Maier, Peter P. Barton, Nikolaus R Neuhold, et al. Perituinoral tissue reaction at transrectal US as a possible cause of overstaging in rectal cancer:Histopathologic correlation[J]. Radiology.1997;203:785-789.

[5] 张晓燕，龚新环，周 春，等. 直肠腔内超声诊断直肠肿块及判断其浸润深度的探讨[J]. 中国超声医学杂志，1999;15(6):431-433.

[6] 汤钊猷，主编. 现代肿瘤学[M]. 第一版，上海，上海医科大学出版社，1993:523.

[7] Be Ynon. An evaluation of the real of rectal endosonography in rectal cancer[J]. Ann R Coll Surg Engl. 1989;71:131-139.