维普资讯 http://www.cqvip.com

293-294

(3)

第22卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.4
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

高分化型和低分化型肝细胞性肝癌的PCNA及ER的表达

R735.702

基础医学院 病理教研室 管小琴* 李国国

提 要 本实验用增殖细胞核抗原(PCNA)单抗PC_{10}及雌激素受体(ER)多抗对70例肝细胞性肝癌组织(高分化型49例,低分化型21例)作免疫组织化学染色,观察不同分化肝癌组织PCNA表达及ER与肿瘤增殖的关系。结果显示53例肝癌组织PCNA阳性,其中高分化37例(75.5%),低分化16例(76.2%),二者阳性率无明显差异。ER染色24例阳性,包括高分化13例(26.5%),低分化11例(52.4%),后者阳性率显著高于前者($P<0.05$),且ER表达与PCNA正相关($P<0.05$)。以上结果提示仅凭PCNA判断肝癌分化程度及患者预后是不妥当的;雌激素系统可能对肝细胞性肝癌增殖有促进作用。

关键词 肝细胞性肝癌; 增殖细胞核抗原; 雌激素; 免疫组化
中图分类号 R735.7

肝肿瘤

肿瘤细胞旺盛的增殖能力是恶性肿瘤生物学特征之一。一般认为,分化差的肿瘤细胞增殖活跃。常用增殖细胞核抗原(PCNA)表达了解肿瘤细胞增殖状态,以作为判断患者预后的指标。在肝细胞性肝癌也有类似报道[1]。

恶性肿瘤的生长增殖受多方面因素调控。其中,雌激素系统的作用已受到广泛重视[2,3]。肝脏是激素代谢的重要场所,肝细胞性肝癌的发生发展是否与雌激素有关,亦是本课题关注之处。

1 材料和方法

手术切除肝癌标本,经病理切片诊断为肝细胞性肝癌者70例(部分病例辅以电镜观察)。包括高分化型49例,其中9例为透明细胞型;低分化型21例。所有标本石蜡切片,微波预处理10分钟,免疫组化SP法染色(streptavidin peroxidase method),分别作PCNA、ER检测,光镜计数观察,统计学处理分析。

1.1 **主要试剂** PCNA单抗PC_{10},丹麦DAKO公司;ER雌激素受体E_2多抗,上海华美生物公司;SP试剂盒,福建迈新公司。

1.2 **计数标准** 每个蜡块连续切片分别做PCNA、ER染色。每张切片计数500个肿瘤细胞中阳性细胞数。PCNA:核呈棕褐色。参照Ojanguren等人方法[1],>75个阳性细胞%,$4^{[+]}$;51~75个%,$3^{[+]}$;26~50个%,2^{+};5~25个%;<个%,阴性。ER:阳性反应呈棕色定位于细胞核或/和胞浆、胞膜。>25个阳性细胞%者为阳性病例。>50个%,$2^{[+]}$;25~50个%,$1^{[+]}$;<25个%,阴性病例。

2 结果

2.1 PCNA 53例为阳性,包括高分化型37例(75.5%),其中透明细胞型8例(88.8%);低分化型16例(76.2%)。高、低分化病例阳性率经X^2检验无显著差异。透明细胞型与其它高分化者阳性率差异无统计学意义。阳性等级见表1。高分化型多为1^{+}(23例);低分化型也以1^{+}为多(8例),3^{+}以上者仅4例,与Ojanguren等报道低分化型50.0%为3^{+}以上相差甚远。本实验两例分化极差者(经电镜证实为肝细胞起源)PCNA均为1^{+}。为确保实验结果准确性,部份标本经反复数次染色,结果类似,未见随分化降低PCNA阳性等级增加的趋势。透明细胞癌6例为1^{+},2例为2^{+},与其它高分化病例阳性表达无明显差别。

表1 肝细胞性肝癌PCNA表达

分型	阳性率(%)				阴性	合计	阳性率(%)
	4^{+}	3^{+}	2^{+}	1^{+}			
高分化	1	1	12	23	12	49	75.5
低分化	1	3	4	8	5	21	76.2
合计	2	4	16	31	17	70	75.7

2.2 ER 高分化型13例阳性(26.5%),其中透明细胞癌3例(33.3%);低分化型11例阳性(52.4%),共24例阳性。低分化型阳性率显著高于高分化型($P<0.05$)。透明细胞癌ER表达与同组其它病例无特殊之处。(表2)

表2 肝细胞性肝癌ER表达

分型	阳性	阴性	合计	阳性率(%)
高分化	13	36	49	26.5
低分化	11	10	21	52.4
合计	24	46	70	34.3

* 女,1956出生,副教授

维普资讯 http://www.cqvip.com

ER阳性病例的ER表达与相应病例PCNA表达等级相关分析为正相关($P<0.05$)。

3 讨论

增殖细胞核抗原(PCNA)为一种36KD的DNA多聚酶的辅助蛋白，在细胞增殖S期达高峰[4]。因其反映细胞增殖活性而用于评价肿瘤的恶性程度及预后。国内有文献认为PCNA为判断预后的可靠指标。肿瘤的恶性程度与其分化密切相关。Ojanguran等对49例肝癌针吸标本作PCNA免疫组化染色，结果显示70%以上高分化病例为$1^{(+)}$;50%以上低分化病例为$3^{(+)}-4^{(-)}$，故认为在肝细胞性肝癌PCNA表达随分化降低而增加[1]。但我们对70例肝癌手术标本的PCNA检测并未见类似现象，特别是两例分化极差的肝癌组织之PCNA并无突出表达。病理学上肿瘤的分化主要是根据其异型性来体现。在生物学行为上除有旺盛的增殖能力外，还具备运动能力增强及合成释放多种水解酶破坏周围屏障等特性。这些因素共同作用使恶性肿瘤得以浸润生长、转移，威胁患者生命，因而肿瘤细胞增殖能力仅是分化和恶性程度的表现之一。况且，Hall等对消化系统肿瘤、乳腺肿瘤研究中也发现有PCNA表达与肿瘤增殖不一致的现象[4]。笔者认为，判断肿瘤的分化、恶性程度及预后，应依据肿瘤的异型性及其它多方面因素。单由PCNA表达的强弱来推测是欠妥当的。

肿瘤细胞的增殖受多方面因素调控。近年来，雌激素系统在肿瘤发生发展中的作用已引起重视。有文献报道，雌激素及其受体在胞浆内结合，再进入细胞核与染色体结合后能促进蛋白质合成并缩短细胞循环周期，加速有丝分裂[5]。此外，雌激素还能诱导组织蛋白酶D(Cathepsin－D)的合成和分泌。组织蛋白酶D除可降解肿瘤周围基质有利浸润转移之外，尚能刺激肿瘤细胞增生[6,7]。细胞内有三种雌二醇的结合形式，用雌激素受体多抗检测分别定位于胞核、胞浆及胞膜。肝脏是雌激素代谢的主要场所，肝细胞肿瘤的发生发展与雌激素的关系是我们关注的问题。本实验显示部份肝细胞性肝癌ER阳性，其中低分化肝癌阳性率为52.4%；并且ER阳性强度与相应组织PCNA表达等级正相关。提示肝细胞性肝癌，尤其是低分化型肝癌的发生及肿瘤细胞的增殖与雌激素系统的作用有一定关系。

肝脏透明细胞癌属高分化型肝细胞性肝癌。因其部份病例有相对较好的临床经过有人主张单列为一特殊类型。本实验所示其PCNA及ER表达与其它高分化病例无特殊之处。该类肿瘤是否具备其它生物学特征尚有待进一步工作。

参考文献

1.Ojanguren I, et al. Human Pathol. 1993;24:905
2.Reinartz jj. Human Pathol, 1994;25:1075
3.Pascal R, et al. Human Pathol, 1986;17:370
4.Hall DA, et al. J. Pathol, 1990;162:285
5.Anzal FG. Cancer Res, 1989;19:3297
6.Cavailles V, et al. Nucleic Acids Res, 1988;16:1903
7.Duffy MJ. Clin Exp Metastasis, 1992;10:145

(收稿日期 1996－09－12)

Proliferating cell nuclear antigen and estrogen receptor expressions in well－and poorly－differentated hepatocellular carcinomas

Guan Xiaoqin,et al
Department of Pathology, College of Basis Medical Sciences

Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) monoclonal antibody PC10 and estrogen receptor polyclonal antibody (ER) were appiled to 70 cases of hepatocellular carcinoma (HCC), including well－differentiated (WD) 49 cases and poorly－differentiated (PD) 21 cases, with immunocytochemical method to observe the proliferative activity in different types of HCC, and the relationship between the proliferation of HCC and ER. The results indicated that 53 cases were positive of PCNA. WD 37 cases and PD 16 cases. Positive rates of both (75.5%, 76.2%) had no marked difference. 24 cases were positive of ER, including WD 13 cases and PD 11 cases. The positive rate of PD (52.4%) was higher than WD's (26.5%) ($P<0.05$) There was a positive correlation between PCNA and ER. ($P<0.05$)

The results suggested that it is not suitable to ujdge the differentation and prognosis of HCC only by PCNA, and estrogen system probably promote the proliferation of HCC.

KEY WORDS Hepatocellular carcinoma; Proliferating cell nuclear antigen; Estrogen, Immunohistochemistry