DOI: 10.16016/j.1000-5404.1998.05.026

大肠癌患者血清和癌细胞内胃泌素检测及其临床意义

何渝军* 何双梧 谢 斌 (第三军医大学附属大坪医院普通外科) 重庆,400042

提 要 目的:研究大肠癌患者血清及癌细胞内胃泌素水平,探讨胃泌素(Gastrin)对大肠癌(LIC)的作用及其临床意义。方法:采用放射免疫法检测35例大肠癌患者血清和癌细胞及癌旁粘膜细胞内胃泌素水平。结果:大肠癌患者术前、术后血清胃泌素含量与对照组差异不显著,根治术后明显低于术前($P<0.01$),在高分化和中分化腺癌组中差异显著($P<0.05$)。大肠癌细胞内胃泌素水平明显高于癌旁粘膜($P<0.01$)和正常粘膜($P<0.05$),高分化腺癌明显高于低分化和粘液腺癌($P<0.05$)。大肠癌患者血清及癌细胞内胃泌素水平与 Duke's分期无关。结论:大肠癌细胞主要通过自分泌方式产生胃泌素,胃泌素升高是大肠癌分化良好的标志。

关键词 大肠肿瘤;胃泌素;血清;细胞
中图法分类号 R735.34

胃泌素(Gastrin)是一种小分子肽类激素,有研究证明胃泌素作为一种自分泌生长因子,不仅能促进正常胃肠粘膜的生长,而且对部分胃肠肿瘤的发生、发展也有作用。我们应用放免法对35例大肠癌(LIC)患者血清及癌细胞内胃泌素进行测定,以探讨胃泌素的作用及其临床意义。

1 材料和方法

1.1 病例分组

我院普通外科1996年8月至1997年4月收治行大肠癌根治术的患者35例,术前排除消化性溃疡、恶性贫血、内分泌疾病及其它恶性肿瘤,肝肾功能正常,无长期服药史。其中男19例,女16例,平均年龄57.4岁,高分化腺癌19例,中分化腺癌8例,低分化和粘液腺癌8例。Duke's A期5例,B、C期各12例,D期6例。正常血清对照组为同期住院手术患者30例,男13例,女17例,平均年龄50.6例,其中痣10例,乳腺良性肿瘤12例,肛旁脓肿4例,大隐静脉曲张4例。正常大肠粘膜组6例,男4例,女2例,平均43.5岁,其中直肠内脱垂3例,乙状结肠扭转1例,意外死亡2例。以上病例均经病理学检查确诊。

1.2 标本的制备

血清标本:术前及术后10~14 d抽取患者清晨空腹血2 ml,注入试管内,4℃下放置1 h后4000 r/min离心10 min,取血清封口后置-30℃下保存待测。细胞标本:切取手术切除的肿瘤组织,癌旁3 cm及6 cm处大肠粘膜各3 g,一半放入盛有RPMI1640液的无菌瓶中,2 h内送实验室,另一半送病理检查。按文献[1]分离细胞,用胰蛋白酶与胶原酶将组织制成细胞悬液,调整细胞浓度为5×10^6/ml,癌组织分离细胞经光镜、透射电镜及角蛋白免疫组化法鉴定证实95%以上为大肠癌细胞。取1 ml细胞悬液加入沸生理盐水2 ml煮20 min,用内切式匀浆机12 s×4次,10000 r/min离心30 min,取上清液-30℃保存待测。

1.3 试剂

胃泌素放射免疫药盒购自北京免疫试剂研究所,检测具有生物学活性的17肽胃泌素。

1.4 检测方法

用放射免疫法测定血清及细胞内胃泌素含量,操作方法按药盒说明书进行。用FJ-2008自动免疫计数器及数据处理机测定并打印出结果。

1.5 统计学处理

结果以$\bar{x}\pm s$表示,数据比较采用t检验和方差分析。

2 结果

2.1 血清胃泌素含量测定结果

大肠癌患者术前血清胃泌素水平较对照组高,但无统计学意义($P>0.05$)。根治术后胃泌素水平明显低于术前($P<0.01$),对照组患者术前、术后差异不显著($P>0.05$),见表1。术前和术后血清胃泌素在不同病理学类型和Duke's分期中差异不显著。在高分化和中分化腺癌中,术后血清胃泌素较术前明显下降($P<0.05$),在低分化和粘液腺癌中差异不显著($P>0.05$),在各Duke's分期中差异不显著($P>0.05$),见表2。

表1 大肠癌患者血清胃泌素含量(ρ_B/pg·ml^{-1},$\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Contents of serum gastrin in LIC patient(ρ_B/pg·ml^{-1},$\bar{x}\pm s$)

Group	n	Before operation	After operation
LIC	35	35.03±12.49	28.71±5.16*
Control	30	30.89±7.25	29.63±5.71

*: $P<0.01$ vs before operation

表2 大肠癌不同病理学类型和Duke's分期血清胃泌素

* 何渝军,男,28岁,住院医师,硕士研究生

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

水平(ρ_B/pg·ml^{-1},$\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Contents of serum gastrin in different pathological types and Duke′s stages (ρ_B/pg·ml^{-1},$\bar{x}\pm s$)

Group	*n*	Before operation	After operation
Pathological types			
Well	19	36.20± 15.98	27.88± 5.37*
Moderate	8	32.93± 7.26	26.89± 3.28*
Poor or mucinous	8	34.34± 6.19	32.86± 4.81
Duke′s stages			
A	5	31.82± 2.88	29.94± 6.42
B	12	35.47± 15.59	27.15± 4.18
C	12	37.13± 13.26	29.83± 5.73
D	6	32.65± 10.24	28.57± 5.21

*: $P<0.05$ *vs* before operation

2.2　细胞内胃泌素含量测定结果

大肠癌细胞(LICC)内胃泌素水平显著高于癌旁 3 cm(CAMC3)和癌旁 6 cm(CAMC6)处粘膜细胞内胃泌素水平($P<0.01$),亦高于正常粘膜细胞(NMC)内胃泌素水平($P<0.05$)。CAMC3、CAMC6与 NMC比较差异不显著($P>0.05$)。高分化腺癌细胞内胃泌素水平显著高于低分化和粘液腺癌($P<0.05$),高分化较中分化腺癌、中分化较低分化和粘液腺癌细胞内胃泌素均有所升高,但无统计学意义($P>0.05$)。各病理学类型的 CAMC胃泌素水平差异不显著($P>0.05$),各 Duke′s分期中也差异不显著($P>0.05$),见表 3

表 3　大肠癌不同病理学类型和 Duck′s分期细胞内胃泌素水平(pg/10^{6}细胞,$\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Contents of LICC, CAMC Gastrin in different pathological types and Duke′s stages (pg/10^6 cells,$\bar{x}\pm s$)

Group	*n*	LICC	CAMC3	CAMC6
Pathological types				
Well	19	240.87± 78.16*	147.69± 32.42	141.98± 35.74
Moderate	8	195.91± 43.91	156.44± 40.52	130.56± 32.39
Poor or mucinous	8	165.51± 45.99	137.78± 42.87	140.70± 26.02
Duke′s stages				
A	5	198.78± 81.44	143.32± 22.99	126.04± 21.33
B	12	220.93± 91.46	141.67± 40.87	139.38± 42.32
C	12	209.17± 56.72	155.29± 43.25	139.84± 32.73
D	6	219.10± 60.11	145.03± 22.29	147.72± 16.94

*: $P<0.05$ *vs* poor or mucinous

3　讨论

胃泌素的主要生理学功能是调节胃酸分泌和促进胃肠粘膜的生长,近年来研究发现胃泌素与大肠肿瘤的发生及生长有密切关系。胃泌素对大部分胃肠肿瘤和培养的结肠癌细胞具有促增殖作用[2]。目前认为胃泌素是一种自分泌生长因子,它可通过自分泌、旁分泌及神经内分泌方式发挥作用。应用 PCR等方法在人结肠正常粘膜和肿瘤组织中均能检测到胃泌素 mRNA[3]。江春平等[4]用免疫组化法研究发现大肠癌组织胃泌素阳性率为 56.6%,正常粘膜为阴性,其中高分化腺癌为 90%,明显高于中、低分化腺癌。Baldwin[2]认为胃泌素可能有两种作用模式:在肿瘤细胞内合成的胃泌素 mRNA,翻译成胃泌素原,在模式 A中胃泌素原直接作用于胞浆内的结合位点而发挥作用。在模式 B中,胃泌素原或成熟的胃泌素分泌到胞外与细胞表面的胃泌素受体结合,然后传递有丝分裂信号到胞核而促进细胞增殖。大肠癌患者血清胃泌素水平还有争议。Khalturin[5]报道大肠癌患者术前血清胃泌素水平明显高于对照组,根治术后明显降低,与肿瘤分期及两年生存率呈负相关。但 Penman等[6]发现大肠癌患者术前胃泌素水平和对照组差异不显著,肿瘤切除术后血清胃泌素也不降低。

本结果发现,大肠癌患者术前血清胃泌素高于对照组,但无统计学意义,根治术后血清胃泌素水平较术前明显降低,特别在高分化和中分化腺癌中差异显著。大肠癌细胞内胃泌素明显高于癌旁粘膜和正常粘膜,癌旁和正常粘膜间差异不明显。高分化腺癌细胞内胃泌素水平明显高于低分化和粘液腺癌,高分化较中分化腺癌、中分化较低分化和粘液腺癌均有所增高,但无统计学意义。说明大肠癌细胞分泌产生胃泌素后,可能主要通过自分泌方式发挥作用,其分泌产生的胃泌素大部分就地产生,就地灭活,仅有部分入血。根治术后,因消除胃泌素来源而使胃泌素含量下降。血清胃泌素受胃肠手术、药物、幽门螺旋菌感染及胃泌素自身的不稳定等因素影响,不能完全代表组织细胞内胃泌素水平。在分化良好的癌细胞因具有较为完善的酶和辅助因子,使成熟的胃泌素增加,而分化不良的癌细胞内胃泌素前体加工成熟不全,使胃泌素前体积蓄而成熟胃泌素产生不足。我们认为大肠癌细胞内胃泌素水平增高是其分化良好的标志。

目前国外已应用胃泌素受体拮抗剂丙谷胺治疗胃肠肿瘤,能降低大肠癌肝转移切除后的复发[7]。我们发现高分化腺癌患者血清及癌细胞的胃泌素含量明显升高,推测其可能对胃泌素敏感,选择这类患者进行抗胃泌素治疗可能有良好效果。随着胃泌素与大肠癌关系研究的不断深入,寻找安全、高效的抗胃泌素药物,将为大肠癌的治疗开辟一条新的非细胞毒性的辅助治疗途径。

参考文献

1　Sirinek K R, Levine B A, Moyer M P. Pentagastrin stimulates *in vitro* growth of normal and maligant human colon epithelial cells. Am J Surg, 1985, 149(1): 35

2　Baldwin G S. The role of gastrin and cholecystokinin in normal and neoplastic gastrointestinal growth. J Gastroen-

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

terol hepatol, 1995, 10(2): 215
3 Finley G G, Koski R A, Melihem M F, *et al*. Expression of the gastrin gene in the normal human colon and colorectal adenocarcinoma. Cancer Res, 1993, 53(12): 2919
4 江春平,陈玉泉,朱建伟,等.大肠癌组织中胃泌素表达的临床意义.中华消化杂志, 1997, 17(2): 85
5 Khalturin V IU, Gamaunoua V B, Melnikov R A, *et al*. Features of blood gastrin in patients with colorectal cancer: possible prognostic significance. Vopr Onkol, 1994, 40(1-3): 50
6 Penman I D, Ei-Omar E, Ardill J E, *et al*. Plasma gastrin concentration are normal in patients with colorectal neoplasia and unaltered following tumor resection. Gastroenterology, 1994, 106(5): 1263
7 Kameyama M, Nakamori S, Imaoka S, *et al*. Adjuvant chemo-endocrine chemotherapy with gastrin antagonist after resection of liver metastasis in colorectal cancer. Gan-To-Kaqakn-Ryoho, 1994, 21(13): 2169

(收稿: 1997-12-05;修回: 1998-06-10)
(编辑 冯崇英)

Determination of gastrin levels in the serum and cancer cells in patients with large intestinal carcinoma and its clinical significance

He Yujun, He Shuangwu, Xie Bin (Department of General Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042)

Abstract Objective: To determine gastrin levels in the serum and cancer cells in patiens with large intestinal carcinoma (LIC) and explore its clinical significance. Methods: The gastrin levels in the serum, cancer cells (CCs) and cancer-adjacent mucosa cells (CAMCs) were determined with radioimmunoassay for 35 patients with LIC. Results: ① Before and after operation, no significant differences of the gastrin level in the serum were found between the patients with LIC and the control ($P > 0.05$). However, it was significantly lower before than after the operation ($P < 0.01$). Marked difference was found between the patients with highly differentiated adenocarcinoma and those with poorly differentiated ones ($P < 0.05$). ② The gastrin level was significantly higher in CCs than in CAMCs and normal mucosa cells ($P < 0.01$ and 0.05). It was markedly higher in patients with highly differentiated adenocarcinoma than in those with poorly differentiated or mucinous carcinoma ($P < 0.05$). ③ The gastrin levels in the serum and CCs were not correlated to Duke's grades. Conclusion: The LIC cells produce gastrin through autocrine and the elevation of gastrin levels might serve as a marker of well-differentiation of LIC.

Key words large intestinal carcinoma; gastrin; serum; cell

血清III型前胶原在肝纤维化诊断中的意义

The significance of serum typeⅢ precollagen in the diagnosis of hepatic fibrosis

李宜辉* 郭 萍 达四平 赵晓晏 胡扬腾 (第三军医大学附属新桥医院消化内科) 重庆, 400037

近年来随着血清诊断学的发展,有研究报道血清III型前胶原(TypeIII precollagen, PcIII)可用来诊断肝纤维化[1]。本研究应用放射免疫法检测各种胃肠道疾病及各类肝病患者血清中PcIII含量,以探讨PcIII在纤维化诊断中的意义。

1 材料与方法

检测对象: 正常对照组 30例,来自我院血库献血员;慢性胃炎 30例消化性溃疡 30例,急性病毒性肝炎 16例,慢性活动性肝炎 21例,肝硬化 38例,原发性肝癌 33例,诊断标准符合 1990年全国病毒性肝炎学术会议修订的诊断标准。胃肠道疾病及原发性肝癌患者全部为本院住院病人。

检测方法: 人III型前胶原放射免疫试剂由重庆肿瘤研究所提供,操作按试剂说明书进行。

统计学处理: 采用 t 检验。

(下转 435页)

* 李宜辉,男,36岁,主治医师,硕士

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net