DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.01.040

CEA在人原发性肝癌与肝转移癌中表达的意义

Significance of the expression of carcinoembryonic antigen (CEA) in human primary and metastatic carcinoma of liver

张新立 史景泉 (第三军医大学基础部病理学教研室) 重庆, 630038

癌胚抗原(CEA)是一种重要的肿瘤胚胎蛋白,迄今已证实至少有10余种同源产物存在。分子生物学研究表明 CEA为免疫球蛋白超基因家族中的一员,与细胞间的识别及细胞-细胞、细胞-基质间的粘附相关[1]。CEA在肿瘤发生及浸润与转移中的作用近年受到重视,本研究旨在通过检测 CEA在人原发性肝癌及肝转移癌中的表达,探讨其作为肿瘤标志物及转移相关分子的双重意义。

1 材料与方法

86例人原发性肝癌及11例肝转移性腺癌均为近10年本校附属医院手术切除并经病理诊断证实的标本; 15例正常肝为本室尸检标本。86例原发性肝癌中肝细胞癌69例,肝内胆管细胞癌17例; 11例肝转移癌为来自胰腺、胃及大肠的腺癌。抗 CEA单克隆抗体及 PAP试剂盒由无锡第二制药厂提供。

组织均经10%福尔马林固定,常规石蜡包埋, 5μm厚连续切片,分别行 HE、CEA免疫组化(PAP法)及部分网状纤维(Gorden-Sweet法)染色;免疫组化染色设 PBS替代一抗及正常肝对照染色。肝癌及癌旁肝病理诊断与分类及免疫组化综合计分半定量分析方法同文献[2]。数据经秩和检验及 χ^2检验。

2 结果

本研究CEA免疫组化染色 PBS对照组及正常肝均为阴性。

2.1 肝细胞癌及癌旁肝中的 CEA

本组肝细胞癌与癌旁肝均可见 CEA阳性染色见表1。

表 1 69例肝细胞癌与癌旁肝 CEA染色结果

组织类型	例数	CEA染色强度				阳性率(%)
		−	+	++	+++	
肝癌组织	69	42	11	10	6	39.13*
Ⅱ级	24	17	3	3	1	29.13
Ⅲ级	42	22	8	7	5	42.62
Ⅳ级	3	3	0	0	0	0.00
癌旁病变	69	31	7	27	4	55.07
正常肝	17	10	2	4	1	41.18
肝 炎	24	9	5	8	2	62.50
肝硬化	28	12	0	15	1	57.14

*: $P > 0.05$与癌旁病变组比

CEA阳性癌细胞可表现为胞浆、胞膜及假腺腔面着色;癌旁肝 CEA阳性产物则仅呈毛细胆管型(Canalicular pattern)着色,即阳性产物沿肝细胞间毛细胆管走行分布,且此种 CEA阳性定位方式也见于部分肝癌细胞。阳性癌细胞以中高分化者居多,常呈团或灶状聚集,分布无明确的规律性;癌旁则以近癌肝细胞阳性居多,见图1。此外,间质增生的小胆管上皮细胞也可呈 CEA阳性。



图 1 肝细胞癌, CEA阳性癌细胞多呈胞膜型(右上),少数呈毛细胆管型(↑);癌旁肝细胞均为毛细胆管型 CEA阳性(左下↑) (PAP× 200)

2.2 胆管细胞癌 CEA染色结果

17例胆管细胞癌 CEA阳性率达70.59%,中度分化癌阳性率较高,见表2。

表 2 胆管细胞癌 CEA染色结果

分化程度	例数	CEA染色强度				阳性率(%)
		−	+	++	+++	
高分化	4	2	0	1	1	50.00 (2/4)
中分化	9	1	2	2	4	88.89
低分化	4	2	1	1	0	50.00 (2/4)
合 计	17	5	3	4	5	70.59

CEA在癌细胞中的定位主要有3种形式:① 胞浆型:主要见于分化较高的癌细胞,常呈单个阳性细胞嵌于管壁中;② 胞膜型:多呈全胞膜阳性染色,阳性细胞堆积排列构成癌腺管的复层上皮,癌细胞与腺管基底膜之间无明显阳性反应;③ 腺腔缘型:阳性反应物沿腺腔内侧缘分布,腔内分泌物及细胞成分也多呈阳性反应,见图2。另外,本组2例 CEA阴性癌组织(中、低分化各1例),癌内散在分布的"小细胞"却呈 CEA强阳性反应,且在癌腺管间的基质中,可见少数呈梭形的纤维母细胞也

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

呈 CEA阳性染色。9例有癌旁肝组织的病例中,6例呈毛细胆管型 CEA阳性染色。



图 2 胆管细胞癌,癌细胞 CEA阳性呈胞膜型(▲)及胞浆型(↑) (PAP× 200)

2.3 肝转移性腺癌 CEA染色结果

11例肝转移腺癌9例呈 CEA阳性染色,阳性率为81.82%,显著高于肝细胞癌($P < 0.01$),但与胆管细胞癌差异无显著性($P > 0.05$)。2例 CEA阴性癌均为低分化,CEA染色特性与肿瘤原发部位间无相关性。阳性细胞中 CEA的定位方式与胆管细胞癌基本相似,多数病例癌结节的外周部即邻近癌旁肝处 CEA阳性癌细胞数量较多且染色强度较高。在2例肝内血管癌栓处,除癌栓呈 CEA强阳性染色外,血管内皮细胞也呈阳性反应,见图3 4 2例淋巴结转移灶均呈中等强度(++)以上 CEA阳性染色,但癌细胞间表达强度有异质性。6例有癌旁肝的病例中,4例见毛细胆管型 CEA阳性染色肝细胞,其中2例阳性范围及强度均较高。



图 3 肝转移性腺癌,CEA阳性反应物主要见于癌腺管的腔缘 (PAP× 200)

图 4 血管内癌栓(▲)及内皮细胞(↑)呈 CEA阳性染色 (PAP× 200)

3 讨论

3.1 CEA在肝癌病理辅助诊断中的意义

CEA为 Mr 18× 10^4 u糖蛋白,最早由 Gold和 Freedman作为结肠癌特异的肿瘤胚胎蛋白(Oncofetal protein)而提出[3],目前已成为多种恶性肿瘤的重要标志物。本研究结果显示,肝细胞癌 CEA阳性率较胆管细胞癌及肝转移性腺癌为低($P < 0.01$),而后二者阳性率分别高达70%与80%以上,此结果与文献报道基本一致[4],表明 CEA是胆管细胞癌及肝转移性腺癌较好的肿瘤标志物,而对肝细胞癌的辅助诊断价值则不如 AFP[2]。有作者提出,利用癌细胞呈毛细胆管型 CEA阳性着色的特点可以鉴别肝细胞癌与肝转移性癌[4]。从本组肝细胞癌 CEA染色方式看,毛细胆管型着色远较胞浆及胞膜型着色少见,提示用其进行鉴别时应结合其它(如 AFP)指标综合判定,但癌细胞呈毛细胆管型着色仍为肝细胞癌区别于胆管细胞癌及肝转移性腺癌的重要特征之一;此外,毛细胆管型 CEA着色方式也为腺样结构肝细胞癌与胆管细胞癌的鉴别提供了有用的指标。肝转移性腺癌通常于癌结节边缘部 CEA阳性细胞较多且表达较强,这可能是它区别于肝内胆管细胞癌的特征之一。本研究3种类型肿瘤的癌旁肝均可见 CEA阳性肝细胞,而15例正常肝则均未见 CEA阳性染色。对于非癌肝细胞 CEA毛细胆管型阳性着色是由肿瘤所致抑或仅为正常胆管中的胆汁糖蛋白I 与 CEA有交叉反应而引起尚有待研究,本研究结果提示前一种的可能性较大。

3.2 CEA在肝转移癌形成中的意义

CEA作为免疫球蛋白超基因家族中的一员,已被证实同样具有粘附分子的作用特点,它可以介导同型(Homotypic)细胞粘附聚集[5],尚可以作为辅助粘附分子参与细胞与基质胶原之间的相互作用。有作者提出 CEA分子间的嗜同性(Homophilic)结合,增加了表达 CEA的癌细胞在肝内形成转移的机会,因为被带到肝脏处理的 CEA可与这些表达 CEA的癌细胞结合[6]。本组15例正常肝组织未见 CEA阳性染色,而多数癌旁肝细胞却呈毛细胆管型 CEA阳性反应,可能反映了上述观点是正确的,即肿瘤细胞分泌的 CEA

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

需经肝脏处理,如此为 CEA阳性肿瘤的肝转移创造了条件。本研究观察到,淋巴结转移灶、血管内癌栓及部分内皮细胞等呈 CEA中强(++)以上阳性反应,为 CEA作为粘附分子参与肿瘤转移的假说提供了一定的直观依据。至于观察到的纤维母细胞呈 CEA阳性染色的确切意义及 CEA在胆管细胞癌发生中的作用尚待阐明。

关键词 肝肿瘤;转移;癌胚抗原;免疫组织化学

中图法分类号 R735.702

参考文献

1 Paxton R T, Mooser G, Pande H *et al*. Sequence analysis of carcinoembryonic antigen: identification of glycosylation sites and homology with the immunoglobulin supergene family. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987; 84: 920

2 张新立,史景泉,左声鹤. ras癌基因产物 p21与肿瘤胚胎蛋白 AFP、CEA在人肝癌中表达的对比研究. 中华病理学杂志, 1994; 23(3): 155

3 Gold P, Freedman S O. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med, 1965; 121: 439

4 Ma C K, Zarbo R J, Frierson H F *et al*. Comparative immunohistochemical study of primary and metastatic carcinomas of the liver. Am J Clin Pathal, 1993; 99: 551

5 Benchimol S, Fuks A, Jothy S *et al*. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. Cell, 1989; 57: 327

6 王吾如.关于癌转移分子病理学的研究.中华病理学杂志, 1994; 23(4): 197

(收稿: 1996-09-17;修回: 1996-12-24)

(编辑 仇玉福)

缺锌大鼠活化 T细胞内 Ca^{2+}、CaM和 IL-2 IL-2Rα 变化的研究

Study on the changes of intracellular Ca^{2+}, CaM, IL-2 and IL-2Rα in activated T cells of zinc-deficient rats

贺泽华* 吴嘉惠 孔祥英 白家驷 (第三军医大学附属西南医院儿科)重庆, 630038

近年来,锌对机体免疫功能的影响已受到人们的极大关注,锌参与 T细胞活化增殖过程中一系列生化代谢活动[1],但有关其免疫调节作用机理目前仍不很清楚。为此,本研究针对缺锌大鼠活化 T细胞胞内 Ca^{2+} 浓度($[Ca^{2+}]_i$)、活性钙调素(Calmodulin, CaM)水平和白介素-2(Interleukin-2)的分泌、白介素-2受体α(Interleukin-2 receptor alpha, IL-2Rα)的表达等含量,探讨了它们的变化及其相互关系,现报道如下:

1 材料与方法

1.1 动物模型建立

本校实验动物中心提供断乳 1 d~2 d的雄性纯系 Wistar大鼠 30只,随机分为缺锌(ZD)组,配对喂养(PF)组和正常进食(AL)组,每组为 10只,参照 Flanagan氏配方和方法[2]饲养 4周后活杀,常规制备胸腺细胞悬液。

1.2 胸腺 T细胞内锌浓度($[Zn^{2+}]_i$)测定

参考文献[3]采用美国 IL-AA95型原子吸收分光光度计火焰法。

1.3 胸腺 T细胞活化

吸取已制备好的胸腺细胞悬液 2 ml(5×10^6 cell/ml)置于培养瓶内,加入 ConA(终浓度 5μg/ml),即转入 5% CO_2细胞孵箱,37℃温育 48 h。

1.4 T细胞增殖转化率测定

采用常规 ^{3}H-TdR掺入法。

1.5 活化 T细胞 $[Ca^{2+}]_i$和活性 CaM测定

参考文献[4]采用 Fura-2/AM(Sigma)荧光法检测 $[Ca^{2+}]_i$;采用依赖 Ca^{2+} 磷酸二酯酶(PDE)法检测活性 CaM水平。(CaM测定试剂盒为中科院产品)。

1.6 T细胞 IL-2和 IL-2Rα 测定

采用 ConA诱导、脾细胞增殖、^{3}H-TdR掺入法检测 IL-2含量;采用间接荧光免疫法计数阳性细胞百分率检测 IL-2Rα(IL-2Rα McAb为德国 Diamantstein T教授惠赠)。

2 结果

各组胸腺 T细胞($[Zn^{2+}]_i$),ZD组为(4.25±1.17) ng/10^6 cell, PF组为(10.95±1.65) ng/10^6 cell, AL组为(11.82±

* 现在解放军 161中心医院儿科 武汉, 430010

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