DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.06.026

胆囊收缩素、胃泌素与胆管癌细胞增殖关系的研究 博士生论文摘要

Study on the relationship between the proliferation of cholangiocarcinoma and the CCK and gastrin

马宽生* 何振平 (第三军医大学附属西南医院肝胆外科中心) 重庆, 400038

胆管癌是消化系统较常见肿瘤,其发病率有上升趋势。近10年来胆管癌尤其是肝门部胆管癌的手术切除率已有很大提高,但治愈性切除率仍很低,而且此类患者对放疗、化疗欠敏感,其它治疗手段也缺乏,预后较差。

研究发现消化道一些腺癌细胞可分泌胆囊收缩素(Cholecystokinin, CCK)、胃泌素(Gastrin),通过自分泌及旁分泌途径作用于细胞膜上 CCK-A CCK-B/Gastrin受体,促进肿瘤的增殖,是消化道肿瘤的生长调节因子。然而,上述结果均是通过对胰腺癌、结肠癌及胃癌研究获得的,有关 CCK与胆管癌细胞增殖关系的研究很少,且结果不一; Gastrin对胆管癌细胞增殖影响的研究尚未见报道。

有鉴于此,本课题应用下述技术和方法,探讨了 CCK Gastrin与胆管癌细胞增殖的关系。

(1)应用细胞培养、^{3}H-胸腺嘧啶脱氧核苷掺入法和流式细胞分析技术,观察了 CCK Gastrin对培养胆管癌细胞 QBC、OCHu和 OZ增殖的影响。发现 CCK Gastrin可显著刺激胆管癌细胞 QBC、OC的增殖; CCK-A受体拮抗剂 L18、CCK-B/Gastrin受体拮抗剂 L60及 CCK Gastrin抗体可抑制此作用;单用 L18、L60及 CCK Ab、Gastrin Ab并未抑制 QB及 OC细胞的增殖。上述结果证明 CCK Gastrin可刺激体外胆管癌细胞的增殖,提示胆管癌细胞 QBC、OC有 CCK-A、CCK-B/Gastrin受体存在。实验也显示 CCK Gastrin对胆管癌细胞 Hu和 OZ的增殖无影响,提示此两株细胞可能无 CCK-A、CCK-B/Gastrin受体存在。

(2)采用细胞内钙测定技术,探讨了 CCK Gastrin对培养胆管癌细胞 QB细胞内钙的调控作用。结果表明 CCK Gastrin可刺激胆管癌细胞 QB细胞内钙的释放, L18和 L60可抑制此作用。证明细胞内钙参与了 CCK Gastrin对胆管癌细胞增殖作用的调控过程。

(3)应用裸鼠移植的胆管癌细胞模型,观察了 CCK Gastrin对移植于裸鼠的胆管癌细胞 QB增殖的影响,发现外源性 CCK Gastrin可促进体内胆管癌细胞的增殖; L18、L60可抑制此作用;单用 L18、L60也抑制了 CCK Gastrin对裸鼠皮下生长胆管癌细胞的增殖,证实 CCK-A、CCK-B/Gastrin受体拮抗剂可抑制内外源性 CCK Gastrin对移植于裸鼠胆管癌细胞的增殖。

(4)应用放射性免疫分析及免疫组织化学技术,检测了42例胆管癌患者空腹血浆及外科切除标本、胆管癌细胞 QBC、OC及其培养上清内 CCK Gastrin含量及表达的变化。结果显示胆管癌患者血浆 CCK Gastrin浓度与对照组相比无明显改变;手术前后也无显著变化;胆管癌细胞 QBC、OC无 CCK Gastrin存在。CCK Gastrin免疫组织化学检测也未发现两细胞株内有 CCK Gastrin表达,胆管癌标本中也未探及两激素的存在。上述结果一致表明胆管癌细胞无自分泌 CCK及 Gastrin的现象。

(5)应用原位杂交组织化学技术,检测了42例胆管癌标本及胆管癌细胞 QBC、OC中 CCK-A CCK-B/Gastrin受体 mRNA的表达,并探讨了两受体 mRNA表达与胆管癌临床病理的关系。结果显示38(90.5%)例胆管癌有 CCK-B/Gastrin受体 mRNA表达,20例(47.6%)有 CCK-A受体 mRNA表达,其中15例(35.7%)同时有此两种受体 mRNA存在; CCK-B/Gastrin受体 mRNA表达量显著高于 CCK-A受体 mRNA;两种受体 mRNA表达量与胆管癌的部位无关,而与胆管癌的分化程度有关,分化程度越高,表达越多;胆管癌细胞 QBC、OC均有 CCK-A受体 mRNA和 CCK-B/Gastrin受体 mRNA表达,且 CCK-B/Gastrin受体 mRNA表达量显著高于 CCK-A受体 mRNA。

综合本实验结果,显示部分胆管癌细胞有 CCK-A CCK-B/Gastrin受体存在; CCK Gastrin通过其受体促进了胆管癌细胞的增殖,但无自分泌 CCK Gastrin机制;胆管癌患者空腹血浆 CCK Gastrin含量也无显著变化。细胞内钙参与了 CCK Gastrin作用的细胞内过程;胆管癌细胞 CCK和 Gastrin受体 mRNA表达量与分化程度有关,分化程度越高,表达量越多。

本研究证明 CCK Gastrin在胆管癌增殖过程中起重要作用,加深了对胆管癌细胞生物学特性的理解,为 CCK和 Gastrin受体拮抗剂应用于临床治疗胆管癌提供了一些依据。

关键词 胆囊收缩素;胃泌素;胆管肿瘤;细胞增殖
中图法分类号 R735.8
(收稿: 1997-11-28;修回: 1997-12-10)
(编辑 王红)

* 马宽生,男,30岁,主治医师,博士研究生

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