DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.01.019

86例大肠癌的血型抗原表达及其预后意义

阎晓初 柳凤轩 贺光友 (第三军医大学附属西南医院病理科) 重庆,630038

提 要 目的: 分析大肠癌中血型抗原的表达及其与预后的关系。方法: 应用免疫组化染色检测 86例远位大肠癌中 A、B、H、Le^a 和 Le^b 5种血型抗原,并进行随访观察。结果: 5种血型抗原在大肠癌中呈不同程度的表达,高、中分化腺癌中 A、B、H抗原丢失时,其预后较差,低分化腺癌和粘液腺癌 A、B、H抗原不相配合表达时,预后差。Le^a 和 Le^b 抗原在各型大肠癌表达差异不明显。5种血型抗原表达与大肠癌 Duck's 分期关系不大。结论: A、B、H抗原检测可能有助于判断大肠癌的预后。

关键词 大肠癌;血型抗原;预后

中图法分类号 R735.34

血型抗原(Blood group antigen, BGA)是一组细胞表面标记糖蛋白,它不仅出现在红细胞膜表面,上皮细胞及分泌物中也存在。正常大肠组织中,BGA多数只分布于近位结肠,远位缺如。但在远位结肠癌组织中BGA可再现表达[1]。对于 BGA表达与结肠癌生物学行为的关系研究报道甚少。为此,我们检测 86例远位大肠癌组织中的 BGA,并探讨其表达与预后的关系。

1 材料与方法

选择本院 1976年~ 1984年手术根治的远位大肠癌 86例 (降结肠 4例,乙状结肠 15例,直肠 67例)。其中男性 49例,女性 37例,发病年龄 23~ 60岁,平均 43.5岁,均获得随访,随访时间为术后 5年~ 13年,平均 8年。根据《全国大肠癌病理研究统一规范》分类: 高分化腺癌 42例,中分化腺癌 27例,低分化腺癌 (含印戒细胞癌) 8例,粘液腺癌 9例。Duck's 分期: A期 31例,B期 34例,C期 21例。所有标本均经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋,连续切片 6张,厚 3μm~ 5μm。

BG-A、B、H、Le^a、Le^b 单克隆抗体购自 Chembiomed公司 (Edmonton, Canada),稀释度 1:300,采用 ABC法免疫组化染色 (ABC kit, DAKO)。设阴性对照: 分别以 PBS代替一、二抗体时染色阴性;阳性对照: 以切片中红细胞及血管内皮细胞表达相应抗原 A、B或 H。结果判定: ① 根据红细胞膜和血管内皮细胞 ABH抗原阳性确定血型,86例中属 A型血者 31例,B型者 28例,AB型者 12例,O型者 15例。② 阳性标准: 以 10倍物镜观察计数阳性反应细胞百分比,凡 5% 以上即视为阳性。

2 结果

2.1 ABH Lewis抗原在大肠癌的表达

5种 BGA在 86例远位大肠癌组织中呈不同程度的表达。其阳性表达分别为 A抗原 62例 (72.09%), B抗原 55例 (63.95%), H抗原 76例 (88.37%), Le^a 抗原 76例 (88.37%),和 Le^b 抗原 71例 (82.52%)。癌组织中 BGA改变呈以下特点: ① BGA丢失: 86例大肠癌中 BG-A丢失者 24例,BG-B丢失者 31例,BG-H丢失 10例,其中 ABH 3种抗原均丢失者 5例。Le^a 和 Le^b 抗原丢失分别有 10例和 15例。② A和 B抗原的前体 H抗原增多: 本组 BG-A完全丢失时,H抗原增多占 11例;BG-B丢失时,H阳性表达者占 17例;A或 B抗原少于 H抗原者 5例。③ 不相配合 BGA表达: 本组 42例不相配合 BGA表达,其中 A型血病人癌组织中出现 B抗原表达 12例;B型血者出现 A抗原阳性 15例;15例 O型血者,7例呈 A和 B表达,5例仅出现 A抗原,3例只出现 B抗原。

2.2 ABH Lewis抗原表达与大肠癌类型和预后

5种 BGA在各型大肠癌组织中均显示程度不同的表达,见表 1,其中 A和 B抗原在高分化腺癌的表达率略低于低分化腺癌和粘液腺癌。仅中分化腺癌 BG-B阳性率与粘液腺癌比较相差显著 ($P < 0.05$),而其他抗原在各型大肠癌间的阳性率差异不显著 ($P > 0.05$)。

表 1 大肠癌血型抗原的表达与组织学类型的关系 (%)

Tab 1 Relationship between the BGA expressions and the histological types in colorectal carcinomas (%)

Type	Cases	Blood group antigens				
		A	B	H	Le^a	Le^b
WDA	42	31 (73.81)	28 (66.67)	39 (92.86)	36 (85.71)	32 (76.19)
MDA	27	16 (59.25)	13 (48.15)	22 (81.48)	23 (85.18)	24 (88.89)
PDA	8	7 (87.50)	6 (75.00)	7 (87.50)	8 (100.0)	7 (87.50)
MA	9	8 (88.89)	8 (88.89)	8 (88.89)	9 (100.0)	8 (88.89)

WDA: well-differentiated adenocarcinoma; MDA: moderately differentiated adenocarcinoma; PDA: poorly differentiated adenocarcinoma; MA: mucinous adenocarcinoma

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

高分化腺癌中 BGA主要分布于腺腔缘和腺腔内物质中,见图 1 9/42例生存时间 < 5年,其 BGA表达显示 A B或 H丢失,其中 1例呈 ABH均丢失者于术后 3年 8个月死亡。中分化腺癌组织内 BGA呈细胞膜和部分胞浆阳性,见图 2 14/27例术后生存时间 < 5年,其中 9例为 A B或 H丢失,而 2例呈 ABH均丢失者,分别在术后 9个月和 1年半因转移死亡,2例为 A B抗原丢失伴 H增多者,生存时间亦 < 4年;还有 5例有不相配合血型表达,2例 A型血者呈现 B抗原表达,3例 B型 5血者出现 A抗原。低分化腺癌的 BGA呈弥漫性胞浆阳性,见图 3 7/8例生存时间 < 5年,其中 6例呈不相配合的 BGA表达; 1例为 ABH完全丢失者于术后 1年死亡。粘液腺癌的 BGA主要呈粘液池中粘液阳性,见图 4 5/9例术后生存时间 < 5年,其中 1例呈 ABH完全丢失者于术后 3年 2个月死亡; 4例不相配合 BGA表达者亦分别在术后 2年~ 4年内死亡。本组 Le^a 和 Le^b 抗原的表达与生存时间长短关系不大。

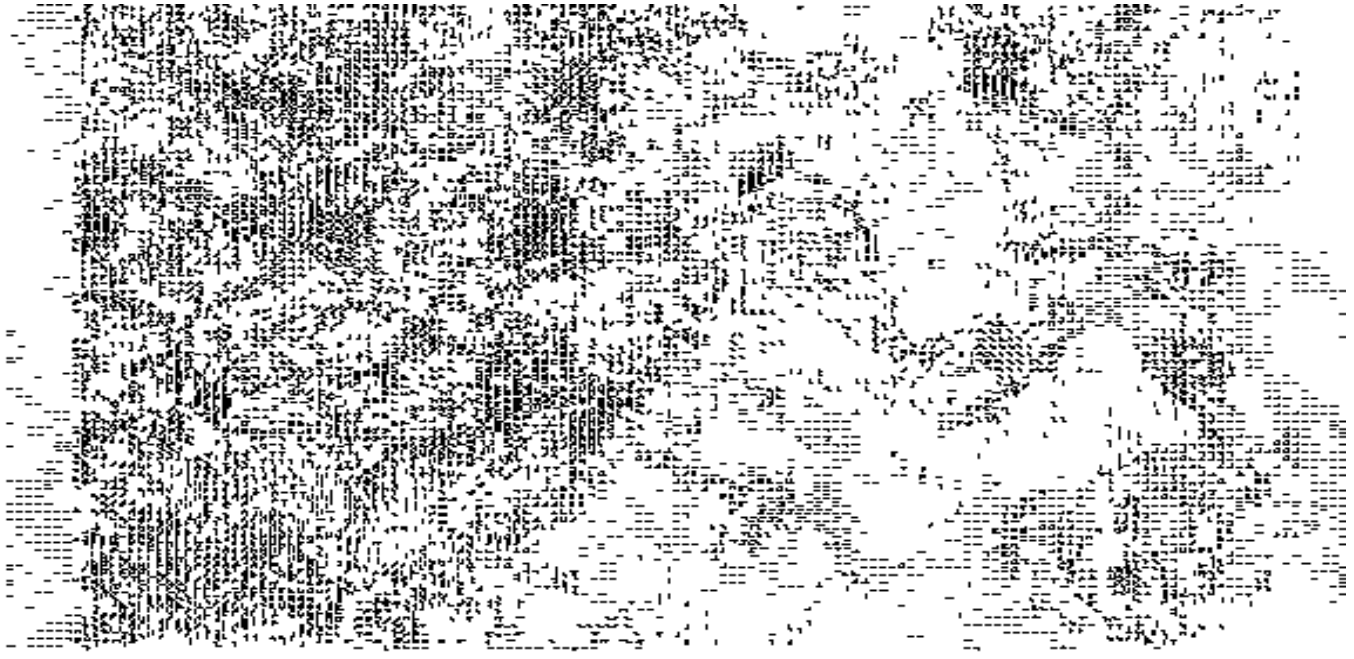


图 1　高分化腺癌显示 A抗原分布于腺腔缘和腺腔内物质中　(ABC× 120)

Fig 1　In well-differentiated adenocarcinoma, BG-A distributes on the margin of the membrane and in luminal contents　(ABC× 120)

图 2　中分化腺癌显示 H抗原分布于细胞膜和部分胞浆中　(ABC× 120)

Fig 2　In moderately differentiated adenocarcinoma, BG-H distributes on the whole membrane and in some part of cytoplasm　(ABC× 120)

图 3　低分化腺癌显示 A抗原弥漫性分布于细胞浆和胞膜　(ABC× 120)

Fig 3　In poorly differentiated adenocarcinoma, BG-A distributes diffusely in whole membrane and cytoplasm　(ABC× 120)

图 4　粘液腺癌显示粘液物质 B抗原阳性　(ABC× 120)

Fig 4　Positive reaction of anti-BG-B antibody in mucinous adenocarcinoma　(ABC× 120)

2.3　ABH Lewis抗原的表达与大肠癌分期和预后

5种 BGA在大肠癌 Duck's A B C三期的表达,见表 2 各种抗原在 Duck's三期的阳性率较接近,相差不显著 ($P > 0.05$)。Duck's A期 3例,其中 4例术后生存时间 < 5年,均显示癌组织中 A B或 H抗原丢失。Duck's B期中 15/34例生存时间 < 5年,其中 A B或 H丢失者 8例,而 1例为 ABH完全丢失者于术后 1年半死亡;不相配合 BGA表达者 7例,有 2例 B型血者出现 A抗原阳性者,在术后 3年和 3年半死亡。Duck's C期 21例,有 16例术后存活时间 < 5年,其 BGA改变 7例为 A B或 H抗原丢失,且有 3例呈 ABH均丢失,都于术后 4年内死亡,2例呈 A或 B丢失,而 H增多者,亦分别在术后 3年半和 4年死亡; 9例呈不相配合 BGA表达,其术后生存时间亦 < 5年。Duck's三期中,Le^a 和 Le^b 抗原的再现和丢失与大肠癌预后无明显关系。

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

表2 大肠癌血型抗原的表达与 Duck's分期的关系(%)

Tab 2 Relationship of the BGA expressions and the Duck's stage in colorectal carcinomas (%)

Stages	Cases	Blood group antigens				
		A	B	H	Le^a	Le^b
A	31	23 (74.19)	21 (67.74)	28 (90.32)	28 (90.32)	26 (83.89)
B	34	26 (76.47)	23 (67.64)	30 (88.23)	29 (85.29)	27 (79.41)
C	21	13 (61.90)	11 (52.38)	18 (85.71)	19 (90.47)	18 (85.71)

3 讨论

BGA系一组化学结构为碳水化合物的抗原物质,它存在于人类许多组织和分泌物中,已发现正常宫颈、膀胱、前列腺、胃乳腺等组织均含有丰富的 BGA,当这些组织向肿瘤转化时,BGA通常迅速丢失[2,3]。但在远位结肠发生肿瘤时,这些抗原可再现,因此,有人认为远位结肠肿瘤中再现的 BGA系一种肿瘤胚胎抗原,但与 CEA不同[4]。对于 BGA在远位结肠癌再现的临床意义,迄今文献报道较少,对其结果亦存在争议[5-7]。

关于结肠癌组织学类型与 BGA表达的关系,过去多认为大肠癌中 BGA的丢失程度与其形成学去分化程度呈正相关[5],近年来一些研究表明 BGA表现与粘液分泌有关,而与癌的组织学类型并非肯定呈正相关[6,7]。本组高、中分化腺癌多数不分泌粘液,其 A、B、H抗原丢失者,尤其当 ABH均完全丢失时,术后生存时间更短;而在低分化腺癌(多含有印戒细胞)和粘液腺癌显示较高的 BGA再现率,其中12例预后较差的癌,除2例显示 ABH抗原完全丢失外,其余10例均为不相配合的 BGA表达。表明高、中分化腺癌 A、B、H抗原丢失程度与其预后较差相平行,低分化腺癌和粘液腺癌的 A、B、H抗原不相配合表达与其预后相关。提示 A、B、H抗原检测可能有助于判断大肠癌的预后。此外,各型大肠癌中 Le^a 和 Le^b 抗原表达无明显差异,且与预后亦无明显关系。

BGA表达与大肠癌 Duck's分期之间的关系,存在两种观点。Wiley[8]对左半结肠癌的 BGA研究显示 BGA表达阴性的癌比阳性表达者发生转移显著增高,而 Weiss等研究的结果则与其相反[6]。本研究显示 A、B、H、Le^a 和 Le^b 抗原分别在大肠癌 Duck's A、B、C三期的阳性率较接近,相差不显著。而在 Duck's三期中术后5年内死亡病例的 BGA表达均表现为 A、B或 H抗原的丢失,A和 B抗原丢失而前体 H增多,不相配合 BGA表达,各期间差别不显著。表明血型抗原 A、B、H、Le^a 和 Le^b 的表达程度与大肠癌 Duck's各期无明显关系,对判断 Duck's各期的预后意义不大。

参考文献

1 Yuan Mei, Itzkowitz S H, Palekar A *et al*. Distribution of blood group antigens A, B, H, $Lewis^a$, and $Lewis^b$ in human normal, fetal, and malignant colonic tissue. Cancer Res, 1985; 45(9): 4499

2 Meldgaard P, Johnson P H, Langkilde W C *et al*. Loss of ABH antigen expression in bladder cancer is not caused by loss of heterozygosity of the ABO locus. Int J Cancer, 1995; 63(3): 341

3 谢 青,叶明福,高广正. ABH血型抗原表达在鉴别前列腺癌与增生性病变中的意义. 第三军医大学学报, 1995; 17(4): 305

4 Ruggiero F, Cooper H S, Steplewski Z. Immunohistochemical study of colorectal adenomas with monoclonal antibodies against blood group antigens (sialosyl-Le^a, Le^a, Le^b, Le^x, Le^y, A, B, and H). Lab Invest, 1988; 59(1): 96

5 Denk H, Tappeiner G, Davidivits A *et al*. Carcinoembryonic antigen and blood group substances in carcinoma of the stomach and colon. J Natl Cancer Inst, 1974; 53(4): 933

6 Weiss A A, Slater G, Sandler A *et al*. Expression of blood group A(BG-A) antigen in colon cancer tissues is not predictive of patient survival. Gastroenterology, 1992; 102(4A): 407

7 Itzkowitz S H. Blood group-related carbohydrate antigen expression in malignant and premalignant colonic neoplasms. J Cell Biochem Suppl, 1992; 16(1): 97

8 Wiley E L, Mendelsohn G, Eggleston J C. Distribution of CEA and BGS in adenocarcinoma of colon. Lab Invest, 1981; 44(6): 507

(收稿: 1996-10-17;修回: 1997-01-15)

(编辑 汪勤俭)

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

Expression of blood group antigen in 86 cases of colorectal carcinoma and its prognostic significance

Yan Xiaochu, Liu Fengxuan, He Guangyou (Department of Clinical Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630038)

Abstract Objective: To study the expression of blood group antigen (BGA) in patients with colorectal carcinoma and its prognostic significance. Methods: The expression of five BGAs of A, B, H, Lea and Leb were assessed with immunohistochemical staining and the patients were followed up. Results: The five antigens showed different expressions in the cases of colorectal carcinoma. The prognosis was poor when A, B and H were deleted in the highly and moderately differentiated adenocarcinoma and when A, B and H antigens were incompletely expressed in poorly-differentiated adenocarcinoma and mucinous carcinoma. The expression of Lea and Leb showed no significant difference among the 4 types of colorectal carcinoma. The expression of five antigens were not related to the Duck's stages of the colorectal carcinoma. Conclusion: The assessment of A, B and H antigens might be helpful to assess the prognosis of the cases of colorectal carcinoma.

Key words colorectal carcinoma; blood group antigen; prognosis

急性低氧复合油酸肺损伤肺表面活性物质相关蛋白特性的实验研究*

Experimental study on the characteristics of pulmonary surfactant associated proteins during acute hypoxia and after oleic acid injury

崔社怀** 郭先健 (第三军医大学附属新桥医院呼吸内科研究所) 重庆, 630037

肺表面活性物质相关蛋白(SP)是近年发现的一组具有生物活性功能的蛋白质。其参与了肺表面活性物质(PS)的组成,并直接影响 PS生物物理特性,与急性肺损伤有密切关系。但目前尚未引起足够的重视。本研究采用低氧条件下,从上腔静脉注入油酸的方法复制急性肺损伤动物模型,分别观察肺组织病理学、分子生物学和生物化学,以及特异性 SP-A SP-B和 SP-C mRNA及其蛋白的表达,以探讨 PS系统的损害与急性肺损伤的发生机理和药物的治疗作用。实验结果提示:

(1)低氧条件下,从上腔静脉注入油酸复制急性肺损伤动物模型,具有剂量准确、可靠和重复性好等特点,更接近临床肺损伤的表现。

(2)首次观察到急性低氧油酸肺损伤时, SP-A SP-B和 SP-C mRNA表达显著降低,其降低的机理可能与油酸的直接毒性作用、严重的低氧血症、肺水肿和细胞因子对肺组织的损伤有关。

(3) TNFα可抑制 SP-A SP-B和 SP-C mRNA表达,间接减少了 SP-A和 SP-B蛋白的生成,其原因可能是 TNFα抑制了 SP-A SP-B和 SP-C基因转录,干扰了 SP-A SP-B和 SP-C mRNA的稳定性。

(4)急性低氧油酸肺损伤时 PS功能异常,表现为磷脂酰胆碱(PC)含量降低,磷脂酰乙醇胺(PE)含量的增加,肺表面张力增加和表面活性膜稳定性降低。

(5)肺组织免疫组化发现,急性低氧油酸肺损伤时,己酮可可碱能明显增加 SP-A蛋白的合成,西氏胶囊可增加肺泡 II型上皮细胞胞浆内 SP-B蛋白的表达。

(6)首次观察到急性低氧油酸肺损伤时,西氏胶囊可显著上调 SP-A SP-B和 SP-C mRNA,其机理可能与西氏胶囊含有少量地塞米松有关。

(7)己酮可可碱可显著改善肺组织 SP-B mRNA的表达,这种上调现象与 TNFα的显著降低,解除了其对 SP基因的抑制作用有关。

(8)西氏胶囊和己酮可可碱均可显著改善急性低氧油酸肺损伤的 PaO_2,减轻肺水肿,改善呼吸功能,对急性肺损伤有一定的治疗作用。

(9)用改良法分离并鉴定肺泡II 型上皮细胞方法简便,费用低,具有一定的应用价值。

(10) BALF表面张力的增加, TNFα含量增多, PC含量降低, PaO_2下降,以及 BALF中中性白细胞短时间内大量增多、与肺泡巨噬细胞相对减少的悬殊变化,可作为急性肺损伤或/和 ARDS早期预警指标的重要参考。

关键词 肺表面活性物质;磷脂;蛋白 A;蛋白 B;蛋白 C;肺泡II 型上皮细胞;免疫组织化学;斑点杂交;Northern杂交;急性肺损伤;急性低氧

中图法分类号 R563

(收稿: 1996-12-10;修回: 1997-01-05)

(编辑 王 红、沈锡庚)

* 全军"八五"攻关项目

** 附属西南医院呼吸内科 重庆, 630038

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