

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2009. 09. 011

胃泌素和 Ki-67 在胃癌及其癌前病变中的表达

石国庆,赵 遼,王 红,刘模荣

Expression of Gastrin and Ki-67 in Gastric Cancer and Precancerous Pesions

SHI Guo-qing, ZHAO Kui, WANG Hong, LIU Mo-rong

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zun yi 563003, China

Corresponding Author: ZHAO Kui, E-mail: kuizhao95868@MSN. com

Abstract: Objective To investigate the expression of gastrin and Ki-67 in different gastric mucosal lesions and to assess the role of gastrin in the gastric carcinogenesis. **Methods** 96 samples with different gastric mucosal lesions were obtained by gastroscop. The expression of gastrin and Ki-67 was examined with immunohistochemical staining technique. **Results** Positive rates of gastrin expression in chronic superficial gastritis (CSG), chronic atrophic gastritis (CAG), intestinal metaplasia (IM), dysplasia (Dy) and gastric cancer (GC) were 58.8%, 30.0%, 57.9%, 68.2% and 77.8%, respectively. There were significant differences between GC and CAG. Ki-67 proliferation index (PI) also showed an increase tendency from CSG, CAG, IM, Dy to GC. From CAG to GC, the expression of gastrin was positively correlated with PI ($P<0.05$). **Conclusion** Gastrin expression decreased in CAG. From CAG to GC, gastrin expression increased gradually. Gastrin may take part in gastric precancerous.

Key words: Gastrin; Ki-67; Precancerous; Gastric cancer

摘 要:目的 研究不同胃黏膜病变组织中胃泌素和 Ki-67 的表达,探讨胃泌素在胃癌发生中的作用。**方法** 96 例不同胃黏膜病变组织来自胃镜活检标本。采用免疫组织化学染色技术检测胃泌素和 Ki-67 表达。**结果** 胃泌素在浅表性胃炎 (CSG)、萎缩性胃炎 (CAG)、肠化生 (IM)、异型增生 (Dy) 和胃癌 (GC) 中表达的阳性率分别为 58.8%、30.0%、57.9%、68.2% 和 77.8%, CAG 组与 GC 组比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);从 CSG→GC, Ki-67 增殖指数 (PI) 呈逐渐递增趋势,且从 CAG→GC,胃泌素的表达与 PI 呈正相关 ($P<0.05$)。**结论** 胃泌素在萎缩性胃炎中呈低表达,在胃黏膜肠化生、异型增生及胃癌中,表达异常增高;胃泌素与胃癌的发生有关。

关键词: 胃泌素; Ki-67 抗原; 癌前病变; 胃癌

中图分类号: R735. 2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2009)09-0756-03

0 引言

胃癌的发生是一个多因素、多步骤的漫长过程。胃黏膜肠上皮化生和异型增生是公认的胃癌前病变。本研究采用免疫组织化学染色技术测定慢性浅表性胃炎 (CSG)、慢性萎缩性胃炎 (CAG)、肠化生 (IM)、异型增生 (Dy) 和胃癌 (GC) 组织中胃泌素和 Ki-67 的表达。探讨胃泌素在胃黏膜癌变过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 病例来源

96 例不同胃黏膜病变组织来自我院内镜中心 2003 年 1 月~2006 年 10 月间的胃镜活检标本,排除长期服用 NSAIDs、PPI 和糖皮质激素患者。其中男 61 例,女 35 例,年龄 (24~79) 岁,平均年龄 59.4 岁。结合胃镜和病理组织学检查 (诊断标准:参照 2000 年全国慢性胃炎研讨会共识意见^[1]), 诊断包括 CSG 17 例, CAG 20 例, IM 19 例, Dy 22 例, GC 18 例。胃癌标本取材于癌病变组织处,其余标本均取材于胃窦小弯侧距幽门 (2~3) cm 处,共 5 块组织。

1.2 免疫组织化学染色

采用 Envision 法,胃泌素和 Ki-67 第一抗体为即用型,购自福州迈新生物技术公司, Envision 试剂盒 (含 DAB 显色剂) 购自上海基因公司。PBS 代替一抗作空白对照,用已知阳性片作阳性对照。具体步骤参照操作说明书进行。

1.3 免疫组织化学染色结果判断

收稿日期:2008-06-19;修回日期:2008-07-10
基金项目:贵州省优秀教育科技人才省长基金资助项目 (2005-82)
作者单位:563003 贵州遵义医学院附属医院消化内科
通信作者:赵遼, E-mail: kuizhao95868@MSN. com
作者简介:石国庆 (1973-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的研究

1.3.1 胃泌素采用半定量积分法^[2],阳性反应着色于细胞胞质或胞膜,呈棕黄色或棕褐色。根据切片阳性细胞率和阳性细胞着色强度分别记分。以阳性细胞率记分:以每张切片观察 5 个具有代表性的高倍视野,每个视野计数 200 个细胞,共计数1 000个细胞,< 10 %为 0 分,≥10 %~30 %为 1 分,≥30 %~50 %为 2 分,≥50 %~75 %为 3 分,≥75 %为 4 分;以着色强度记分:0 分为阴性,1 分为浅棕黄色(弱阳性),2 分为棕黄色(阳性),3 分为深棕黄色或棕褐色(强阳性)。每张切片的染色积分以这两者的分数相乘表示,0 分为阴性,≥1 分为阳性。

1.3.2 Ki-67 阳性结果为细胞核呈棕褐色或棕黑色,光镜下观察切片中 5 个具有代表性的高倍视野,分别计数 200 个细胞,共计数1 000个细胞,按阳性细胞所占的百分比作为增值指数(PI):

$$PI(\%) = \text{阳性细胞数} / \text{计数的细胞总数} \times 100\%$$

1.4 统计学方法

应用 SPSS 11.0统计软件包处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 χ^2 检验、Nemenyi 法秩和检验、直线相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学染色阳性细胞定位分布

胃泌素阳性反应着色于细胞质或细胞膜,呈棕黄色或棕褐色,细胞核未见着色。在 CSG 组织中,胃泌素阳性细胞呈带状分布于浅层固有腺,见图 1a;在 CAG 组织中,胃泌素阳性细胞较少,着色相

对浅淡,呈零星散在分布;在 IM 和 Dy 组织中,胃泌素阳性细胞呈片状或簇状密集分布,见图 1b;在 GC 组织中可见着色较强、弥漫性分布的胃泌素阳性细胞,见图 1c。Ki-67 阳性染色为胞核呈棕褐色或棕黑色,在 CSG 组织中增殖细胞数量相对较少,见图 2a;胃癌前病变中增殖细胞明显增多,呈簇状分布于黏膜上皮区,见图 2b;在 GC 组织中增殖细胞显著增多,着色较强,呈弥漫性分布,见图 2c。

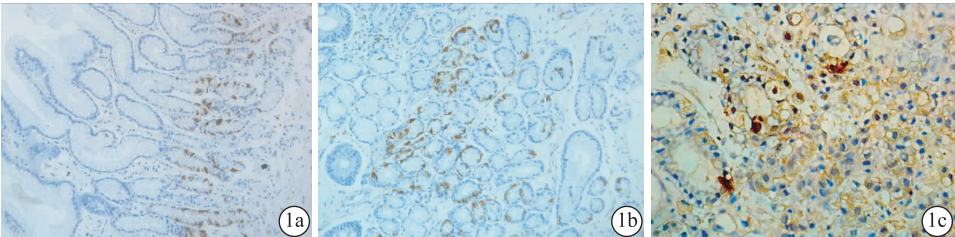
2.2 胃泌素在不同胃黏膜病变中的表达及其与 PI 的关系

从 CSG→CAG→IM→Dy→GC,胃泌素表达呈“V”字形变化,CAG 胃泌素表达降低;从 CAG→IM→Dy→GC,胃泌素表达呈逐渐递增趋势,在 GC 和 Dy 组织中的表达显著高于 CAG($P<0.05$)。从 CSG→GC,Ki-67 增值指数(PI)逐渐递增,在 GC 中的表达显著高于 CSG($P<0.05$)。从 CAG→GC,胃泌素表达与 PI 呈正相关($\gamma = 0.983, P<0.05$),见表 1。

表 1 胃泌素在不同胃黏膜病变中的表达及其与 PI 的关系
Table 1 Expression of gastrin in different gastric mucosal lesions and the changes of PI

Histological type	n	Gastrin (%)	PI(% , $\bar{x} \pm s$)
CSG	17	58.8(10/17)	24.37 ± 13.21
CAG	20	30.0(6/20)	29.49 ± 19.13
IM	19	57.9(11/19)	35.46 ± 28.32
Dy	22	68.2(15/22) *	44.33 ± 19.27
GC	18	77.8(14/18) *	57.05 ± 19.56 **

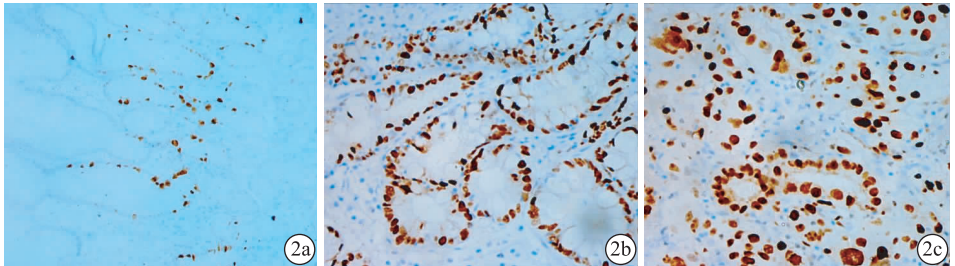
Note: * : $P<0.05$ vs. CAG; ** : $P<0.05$ vs. CSG



1a: Chronic superficial gastritis(×200); 1b: Dysplasia(×400); 1c: Gastric cancer (×400)

图 1 胃泌素的表达(EnVision)

Figure 1 Expression of gastrin (EnVision)



2a: Chronic superficial gastritis(×200); 2b: Dysplasia(×400); 2c: Gastric cancer (×400)

图 2 Ki-67 的表达(EnVision)

Figure 2 Expression of Ki-67 (EnVision)

3 讨论

胃泌素(Gastrin)是一种多肽激素,主要在胃窦和十二指肠的 G 细胞合成,它通过激活 ECL 细胞刺激胃酸分泌、释放组织胺、刺激胃肠道上皮细胞增殖^[3],胃泌素还有增加胃黏膜血流、加速胃黏膜损伤组织的修复以及参与胃黏膜炎症反应等作用。胃泌素是一种有效的胃促细胞分裂剂,其分泌过多或过少,都可导致胃黏膜细胞增殖和凋亡的异常,参与对肿瘤生长的正性调节。Konturek 等^[4]通过 RT-PCR 检测胃泌素 mRNA 的表达,以及通过 RIA 法直接测定培养液中胃泌素的免疫反应,发现胃癌细胞株 KATO III 能合成胃泌素;动物模型研究表明^[5],Hp 感染致高胃泌素血症加速胃癌的形成,进一步支持胃泌素在胃黏膜癌变中的作用。

本研究结果显示,胃泌素在不同胃黏膜病变中的表达呈“V”字形变化,在浅表性胃炎阶段,胃泌素表达主要通过自身调节机制起生理性作用,参与黏膜营养及损伤修复;萎缩性胃炎胃泌素表达低于浅表性胃炎,表明胃黏膜萎缩时呈低胃泌素状态,其机制可能与胃黏膜萎缩、胃窦 G 细胞数目减少有关;当胃黏膜出现肠化生、异型增生以及胃黏膜癌变时,胃泌素表达再度升高,提示胃泌素能通过自分泌方式参与胃黏膜的癌变过程。

Ki-67 抗原是一种细胞核抗原,仅在增殖细胞核中表达,其抗体能标记 G₁ 后期、S 期、G₂ 期和 M 期细胞,而 G₀ 期和 G₁ 期早期细胞核不被标记,被认为是较为理想的检测细胞增殖活性的抗体^[6],Ki-67 抗原表达高低可反映细胞的增殖活性。本研究结果显示,从浅表性胃炎→胃癌,胃泌素表达呈“V”字形变化,而 Ki-67 增殖指数(PI)呈逐渐递增,表明在浅表性胃炎(或正常胃黏膜)阶段,胃泌素主要起生理性作用,而不促进细胞异常增殖;从萎缩性胃炎到肠上皮化生、异型增生、胃癌的胃组织恶性演化序

列中,胃泌素和 Ki-67 表达均逐渐增强,两者呈正相关,表明在胃黏膜癌变过程中,胃泌素能通过自分泌方式来刺激上皮细胞的增殖,参与对胃癌发生、发展的正性调节。

随着胃泌素对肿瘤增殖作用机制研究的不断深入,人们正在研究开发从内源性胃泌素量的调节、受体拮抗剂到受体后信号转导途径甚至基因表达以及诱导细胞的凋亡等多个靶点阻断胃泌素对肿瘤的促增殖作用,阻断细胞增殖的同时诱导细胞的凋亡可能更易为广大肿瘤患者所接受。相信在不远的将来,随着高效敏感的胃泌素受体拮抗剂的问世,必将为胃肠道肿瘤患者开辟一条非细胞毒的内分泌辅助治疗新途径。

参考文献:

[1] 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见[J]. 中华消化杂志,2000,20(3): 199-201.

[2] 蔡跃芳,张明亮,严悦卿,等. 胃癌形成中 COX-2 的表达及其与细胞凋亡和增殖的关系[J]. 中国医师杂志,2005,7(5): 623-626.

[3] Höcker M, Henihan RJ, Rosewicz S, et al. Gastrin and phorbol 12-myristate 13-acetate regulate the human histidine decarboxylase promoter through Ras-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase-related signaling pathways in gastric cancer cells[J]. J Biol Chem, 1997, 272(43): 27015-27024.

[4] Konturek PC, Kania V, Kukharsky V. et al. Influence of gastrin on the expression of COX-2, HGF and apoptosis-related proteins in gastric epithelial cells. Journal of physiology and pharmacology[J]. 2003,54(1):17-32.

[5] Wang TC, Dangler CA, Chen D, et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and Helicobacter infection in a mouse mode of gastric cancer[J]. Gastroenterology, 2000, 118(1): 36-47.

[6] 徐卫,盛瑞兰,郑肇巽,等. 增殖相关抗原 Ki-67 与非霍奇金淋巴瘤组织学恶性程度及预后关系的研究[J]. 江苏医药杂志,2001,27(4):261-262.

[编辑:安 凤;校对:杨 卉]