

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷 第 9 期

(Volume 11 Number 9)



9/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷

第 9 期 (总第 113 期)

述 评	1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中 1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强
胃 癌	1275 α -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝 1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔 1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田 1286 PKC β 1 和 PKC β 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇 1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋 1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉 1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识 1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌 1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆 1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌 1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生 1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平
肝 癌	1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起 1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟 1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强 1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧 1337 经肝动脉注射 5-FU 白芨微球治疗兔 VX ₂ 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健 1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平 1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光 1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁 1353 复方中药 99-克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以教, 高上达, 杨发端, 薛恩生 1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超 1362 β -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明 1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德 1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平
大 肠 癌	1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪 1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历 1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰 1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍 1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李金茂, 武永忠, 王青 1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤
基础 研究	1392 牛磺酸对 CCl ₄ 诱导的大鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海峰, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明 1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光

临床研究	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
焦点论坛	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
治疗指南	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
文献综述	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
读者来信	1352 陈祖林 1368 汤伟
消息	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化基础 and 临床研究惟一国际交流的平台 1464 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 景美如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2003-09-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀

黄象谦

黎介寿

刘耕陶

裘法祖

汤钊猷

王宝恩

危北海

吴孟超

吴成中

张金哲

张学庸

赵东海

周殿元

社长总编辑 马连生

中文编辑 潘伯荣

王瑾晖

英文编辑 王先林

排版 李少华

校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市双塔西街 77 号

E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

电话 (010)85381892

传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国国际图书贸易总公司

(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市 2345 信箱)

电话: (010)85381892

传真: (010)85381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》

荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》

俄罗斯《文摘杂志(PJ)》

中国科技论文统计与分析

中国学术期刊文摘

中国中医药信息服务网

中国生物医学文献光盘数据库

《中文科技资料目录(医药卫生)》

中国生物医学期刊目次数据库

中国医学文摘外科学分册(英文版)

中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证

1401004000050

www.wjgnet.com

进展期胃癌病理和预后影响因素的关系

黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识

黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识, 中国人民解放军总医院老年消化科北京市 100853

黄海力, 男, 1973-09-15 生, 江西省南昌市人, 汉族, 1996 年第二军医大学临床医学本科毕业, 现为解放军总医院老年消化科博士研究生, 主要从事胃癌诊治研究, 发表论文 2 篇。

军队“十五”重点科研基金资助课题, No. 01Z035

项目负责人: 吴本俨, 100853, 北京市复兴路 28 号, 中国人民解放军解放军总医院老年消化科。haili.huang301@hotmail.com

电话: 010-66937393

收稿日期: 2002-12-24 接受日期: 2003-01-08

Prognostic factors and pathology of advanced gastric cancer

Hai-Li Huang, Ben-Yan Wu, Wei-Di You, Ming-Shi Shen

Hai-Li Huang, Ben-Yan Wu, Wei-Di You, Ming-Shi Shen, Department of Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China Supported by Key Project Grant in Medical Sciences funding the Tenth Five-Year Plan of Chinese PLA, No. 01Z035

Correspondence to: Dr. Ben-Yan Wu, Department of Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China. haili.huang301@hotmail.com

Received: 2002-12-24 Accepted: 2003-01-08

Abstract

AIM: To investigate the prognostic factors and the relationship between clinicopathologic parameters and biological properties in advanced gastric cancer.

METHODS: In tumor samples from 61 primary advanced gastric cancer patients with curative resection, following parameters of sex, age, tumor size, grade of differentiation, depth of invasion, lymph node metastasis, lymphatics invasion and TNM stage were evaluated. In addition, DCs infiltration, PCNA-LI and AI were examined by TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate biotin nick end labeling) or immunohistochemical methods. The prognostic impact of these parameters was analyzed by univariate and multivariate survival analysis.

RESULTS: PCNA-LI, AI and DCs infiltration were significantly correlated to lymph node metastasis, TNM stage and differentiation grade. Univariate Kaplan-Meier analysis showed that depth of invasion, lymph node metastasis, TNM stage, PCNA-LI and infiltration of DCs had prognostic significances for survival (Log-rank test, $P < 0.05$), while multivariate Cox analysis indicated that only tumor size (RR=2.328) and TNM stage (RR =5.251) were independent prognostic factors for survival.

CONCLUSION: In advanced gastric cancer, UICC TNM stage and tumor size are independent prognostic factors, and infiltration of DCs and proliferation of cancer cells play a role in the prognostic outcome.

Huang HL, Wu BY, You WD, Shen MS. Prognostic factors and pathology of advanced gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(9): 1297-1301

摘要

目的: 研究机体免疫因素和肿瘤生物学行为与进展期胃癌病理之间的相关性, 比较并筛选对进展期胃癌预后影响的指标。

方法: 获得 61 例行根治性切除术的进展期胃癌预后资料, 用免疫组化(SABC法)和TUNEL (原位末端标记)方法检测组织切片中胃癌细胞增生细胞核抗原标记指数(PCNA-LI)、树突状细胞(DCs, dendritic cells)浸润密度, 凋亡指数(AI, apoptosis index), 研究上述指标和病理之间的相关性并进行单因素、多因素生存分析。

结果: PCNA-LI, DCs, AI 与 TNM 分期、淋巴结转移、淋巴管浸润、胃癌分化有相关性。单因素生存分析表明胃癌患者的年龄、性别、病灶的大小、肿瘤分化、是否有淋巴管癌栓、AI 等与胃癌预后无关。胃癌分期、浸润深度、淋巴结转移、PCNA-LI、DCs 浸润密度是胃癌预后的影响因素(Log-rank test, $P < 0.05$)。多参数回归生存分析表明肿瘤大小(RR=2.328), UICC (1997 年)TNM 分期(RR=5.251)是胃癌预后的独立影响因素($P < 0.05$)。

结论: UICC 的胃癌 TNM 分期是判断胃癌预后有价值的指标。胃癌细胞本身生物学特性和机体的免疫状态与胃癌病理有一定相关性并且参与了对胃癌预后的影响。

黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识. 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系. 世界华人消化杂志 2003;11(9):1297-1301

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1297.asp>

0 引言

胃癌的恶性程度、病理特点、预后以及对治疗的不同反应与肿瘤的生物学特性和机体的免疫状态有关^[1-3]。肿瘤的增生、凋亡是肿瘤生物学特性的主要指标^[4], 肿瘤局部浸润的树突状细胞数量和功能反映了机体抗肿瘤的免疫状况^[5]。我们随访获得了进展期胃癌根治术后患者 61 例生存资料, 用免疫组化和原位凋亡技术检测了手术切除组织切片中的 DCs 浸润和胃癌细胞的增生和凋亡, 分析他们对预后的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 1994/2001 年在我院行根治性胃大部切除或胃全切的进展期胃癌随访获得 61 例患者, 术前没有经过放化疗以及免疫治疗, 影像学检查和手术探查未发现

有远隔脏器转移,手术切除标本残端以及切缘均未见有残留癌细胞.男47例,女14例,年龄27-85(平均59)岁,随访时间1994/05/03-2002/05/01(平均37 mo),其中死亡30例.SABC试剂盒购自武汉博士德公司,S-100兔抗牛多克隆抗体及PCNA鼠抗人单克隆抗体PC-10为北京中山公司产品.

1.2 方法 所有组织切片经过病理科医师复核确认,不包含坏死区域,能够反映肿瘤浸润的最深部位.病理诊断均为胃腺癌,肿瘤的分期和分级依据UICC(1997年)标准.免疫组织化学采用4 μ m厚的连续石蜡切片,SABC法染色按照试剂盒说明书操作,以TBS代替一抗作为阴性对照.TUNEL法检测胃癌细胞原位凋亡采用德国(boehringer mannheim)公司TUNEL试剂盒,按照试剂盒说明书操作.用TBS代替TUNEL反应液作为阴性对照,阳性对照片经DnaseI预处理30 min后按照试剂盒操作.PCNA阳性细胞细胞核染成颗粒样或片状棕黄色,400 \times 镜下随机观察5个能代表总体染色情况的阳性信号相对密集区域,计数1000个癌细胞中PCNA阳性细胞所占比例,PCNA-LI=PCNA阳性细胞数/1000 \times 100%.DCs细胞为S-100阳性,细胞核和细胞质均为黄染,400 \times 镜下随机计数5个视野中S-100阳性细胞总数/5,用DCs数/HP表示DCs浸润密度.细胞核呈黄色深染或者有明显凋亡形态学改变的为凋亡胃癌细胞,400 \times 镜下随机选择10个视野,避开坏死区域,计数1000个胃癌细胞,其中凋亡细胞所占比例即AI=凋亡细胞数/1000 \times 100%.

统计学处理 采用SPSS 10.0统计软件包.各组PCNA-LI, AI, DCs浸润程度用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,上述指标的组间差异进行t检验和单因素方差分析(F检验);频数比较用 χ^2 检验.单因素生存分析采用Kaplan-Meier方法,Log-rank检验生存率的显著性差异.多因素生存分析采用Cox比例风险模型.上述统计结果判断: $P < 0.05$ 为差异有显著性.

2 结果

2.1 临床病理和DCs浸润、PCNA-LI, AI之间的相关性 PCNA-LI平均数为52.4 \pm 13.4%, AI均数为3.3 \pm 1.4%, DCs浸润平均密度为7.2 \pm 5.4个/HP(图1-5).进展期胃癌患者性别、年龄、肿瘤的部位、大小、浸润深度与DCs浸润, PCNA-LI, AI均无相关.而TNM分期,淋巴结转移,淋巴管浸润,胃癌分化与DCs, PCNA-LI, AI有相关性(表1).有无淋巴结转移组DCs浸润密度分别为5.5 \pm 4.4/HP和8.51 \pm 5.57/HP,两组差异有显著性($P = 0.03$);随肿瘤分期的进展,DCs浸润有逐渐减少的趋势,I, II, III期胃癌中DCs浸润数量分别为11.2 \pm 6.1/HP, 6.3 \pm 4.4/HP和5.5 \pm 5.2/HP,单因素方差分析表明I期胃癌与II, III期间有统计学差异($P = 0.04$).进一步以DC浸润均值7.2/HP为界分为高低DC浸润组, χ^2 检验提示两组间I, II, III期胃癌构成比例分别为10/11/4和4/21/11,差异有显

著性($P = 0.036$).有淋巴结转移组PCNA-LI为57.9 \pm 11.7%,高于无淋巴结转移组49.6 \pm 13.5% ($P = 0.015$),有无淋巴管癌栓组PCNA-LI分别62.0 \pm 12.9%, 51.8 \pm 13.1%,二者差别有统计学意义($P = 0.034$).II, III期胃癌PCNA-LI高于I期胃癌,单因素方差分析显示组间差异有显著性($P = 0.006$).进一步以PCNA-LI均值50%为界分为高低PCNA-LI组,两组淋巴结转移率分别为55.6%和28.0%, χ^2 检验差异有显著性($P = 0.033$).胃癌凋亡仅与细胞分化有关,低、中、高分化胃癌AI分别为2.2 \pm 0.7%, 3.4 \pm 1.1%, 3.5 \pm 1.3%,单因素方差分析表明低分化胃癌AI低于中、高分化胃癌($P = 0.048$).

表1 进展期胃癌临床病理和DCs浸润,细胞增生和凋亡($\bar{x} \pm s$)的相关性

变量	<i>n</i>	DCs/HP	PCNA-LI/ %	AI/ %
男	47	7.1 \pm 5.5	51.9 \pm 13.7	3.3 \pm 1.2
女	14	7.6 \pm 4.9	57.7 \pm 11.9	3.4 \pm 1.3
年龄 小于60岁	25	8.7 \pm 5.8	50.9 \pm 12.2	3.5 \pm 1.2
大于或等于60岁	36	6.1 \pm 4.9	54.9 \pm 14.2	3.2 \pm 1.2
部位 贲门和胃底	27	5.7 \pm 4.4	52.3 \pm 14.7	3.2 \pm 1.2
胃体	10	6.9 \pm 5.6	56.5 \pm 14.6	3.2 \pm 0.7
胃窦或幽门	24	9.0 \pm 5.9	53.1 \pm 11.8	3.6 \pm 1.4
直径 小于5 cm	37	7.4 \pm 5.5	53.7 \pm 14.2	3.3 \pm 1.1
大于或等于5 cm	24	6.8 \pm 5.2	52.7 \pm 12.4	3.3 \pm 1.4
浸润 肌层	26	8.7 \pm 5.9	49.7 \pm 12.8	3.1 \pm 1.4
浆膜层	35	6.1 \pm 4.7	55.9 \pm 13.4	3.5 \pm 1.1
分化 低分化	34	6.7 \pm 4.9	54.8 \pm 14.2	2.2 \pm 0.7 ^a
中分化	21	8.4 \pm 5.8	51.9 \pm 12.9	3.4 \pm 1.1
高分化	6	6.2 \pm 6.8	49.6 \pm 11.3	3.5 \pm 1.3
淋巴结转移 无	34	8.5 \pm 5.6 ^a	49.6 \pm 13.5 ^a	3.6 \pm 1.3
有	27	5.5 \pm 4.4	57.9 \pm 11.7	2.9 \pm 1.1
淋巴管癌栓 无	52	7.7 \pm 5.5	51.8 \pm 13.1 ^a	3.4 \pm 1.2
有	9	4.3 \pm 4.1	62.0 \pm 12.9	2.9 \pm 1.1
分期 I	14	11.2 \pm 6.1 ^b	44.1 \pm 10.6 ^b	3.6 \pm 1.5
II	32	6.3 \pm 4.4	54.4 \pm 13.7	3.1 \pm 1.2
III	15	5.5 \pm 5.2	59.4 \pm 11.2	3.3 \pm 0.9

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 组间.

2.2 影响根治术后进展期胃癌预后的因素 Kaplan-Meier单因素生存分析并用Log-rank检验生存率差异,与胃癌预后相关的因素有肿瘤TNM分期、浸润深度、淋巴结是否转移、PCNA-LI、DCs浸润密度,各组3 a生存率与中位生存时间如表2所示,仅肌层浸润的胃癌预后好于浸润至浆膜层者($P = 0.0145$),无淋巴结转移的胃癌预后好于有淋巴结转移者($P = 0.0001$),TNM分期越晚预后越差($P = 0.0000$),胃癌细胞增生指数越高则预后越差($P = 0.017$),DCs浸润密度高者预后好于DCs浸润低者($P = 0.03$),而患者的性别、年龄、肿瘤部位、分化程度、肿瘤大小、是否有淋巴管癌栓等因素与胃癌预后无关.对胃癌临床病理、胃癌细胞增生、凋亡以及DCs浸润等多项指标进行Cox逐步回归

分析. 仅有 UICC TNM 分期和肿瘤的大小是胃癌预后的独立影响因子. 其相对危险度均大于 2, 说明随肿瘤直径的增大和肿瘤分期的进展预后越来越差(表3). 而肿瘤浸润深度, 淋巴结转移, PCNA-LI, DCs 浸润密度只能作为预后影响相关因子, 而不是独立预后影响因子.

表 2 进展期胃癌预后有关因素

变量	3 a 生存率 $\bar{x} \pm s / \%$	中位生存时间(d)	χ^2 值	P 值
浸润 肌层	68.5±10.0	2 250	5.98	0.0 145
浆膜层	54.2±9.0 ^a	1 170 ^a		
淋巴结转移无	86.4±6.4	1 620	16.19	0.0 001
有	28.5±9.2 ^b	690 ^b		
分期 I	90.0±9.5	缺	27.16	0.0 000
II	70.7±8.31	590		
III	17.8±10.5 ^b	540 ^b		
PCNA-LI 高	49.8±8.8	930	5.69	0.0 170
低	76.5±9.4 ^a	1 800 ^a		
DCs 浸润 高	70.4±9.5	1 800	4.71	0.0 300
低	53.3±8.9 ^a	1 170 ^a		

^aP < 0.05, ^bP < 0.01 vs 组间.

表 3 影响胃癌预后的多因素生存分析

指标	回归系数(β)	β 标准误	χ^2 值	P 值	相对危险度(RR)	95 %CI
肿瘤大小	0.854	0.391	4.670	0.031	2.328	1.082-5.009
TNM 分期	1.658	0.359	21.369	0.000	5.251	2.599-10.608

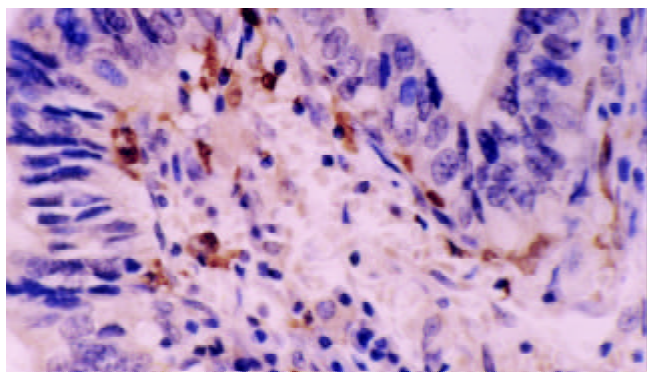


图 1 胃癌组织高 DC 浸润, DC 胞核胞质呈 S-100 阳性染色, 细胞形状不规则在肿瘤间质散在浸润, SABC 法(× 400).

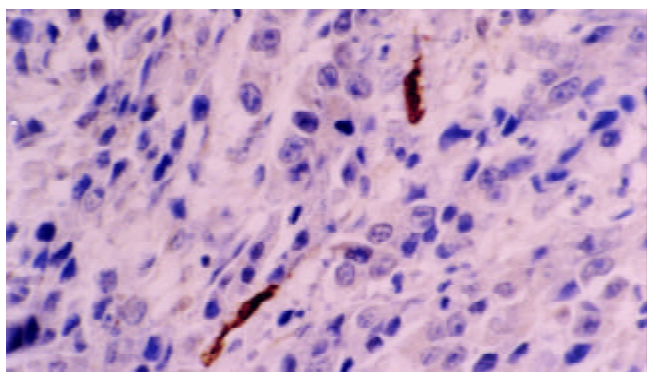


图 2 胃癌组织低 DC 浸润 SABC 法(× 400).

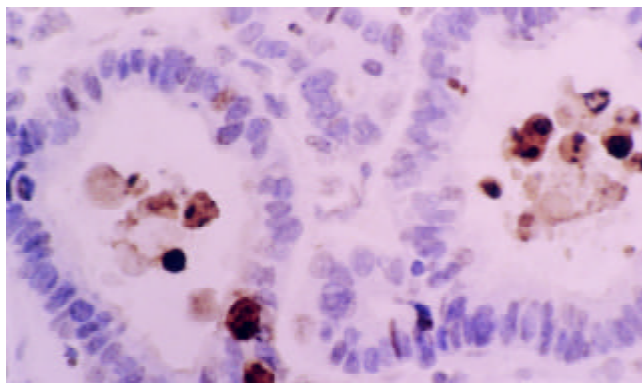


图 3 高分化胃癌组织中凋亡细胞数量较多, 细胞脱落于腺腔中, 有胞质浓缩、胞核固缩, 凋亡小体等典型凋亡形态学改变 TUNEL 法 DAB 显色(× 400).

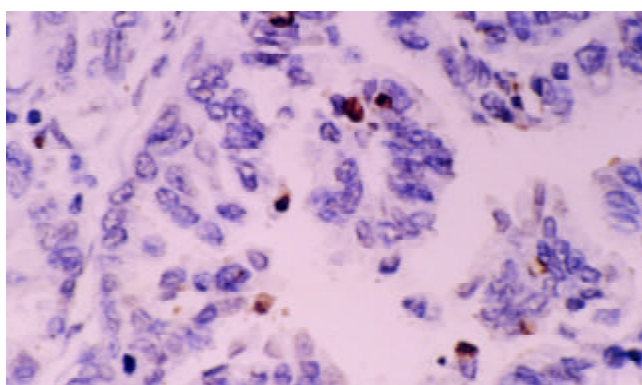


图 4 低分化胃癌组织中凋亡细胞数量少 TUNEL 法 DAB 显色(× 400).

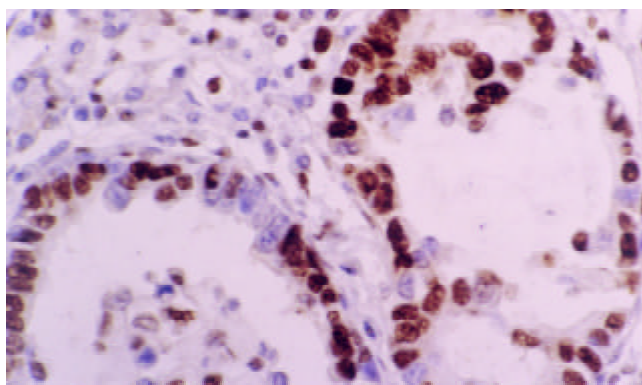


图 5 胃癌组织中 PCNA 染色, PCNA 阳性信号位于细胞核 SABC 法(× 400).

3 讨论

以往胃癌生物学行为和预后研究的结论不很一致. 我们尽可能排除了放化疗, 免疫治疗, 以及残留肿瘤的影响, 从 400 例行根治性切除的进展期胃癌患者中严格选出有预后资料的 61 例, 免疫组化显示有淋巴结转移, 淋巴管浸润, TNM 分期晚的肿瘤其 PCNA-LI 越高, PCNA-LI 高的胃癌淋巴结转移率高, 与以往研究结论相同^[6-8], 转移灶中肿瘤细胞的 PCNA-LI 显著高于原发灶, 浸润至肌层和浆膜层的肿瘤细胞 PCNA-LI 高于仅浸润至黏膜层和黏膜下层. 上述研究说明增殖活性越高的胃癌细胞侵袭能力越强, 胃癌的进展也越快, 另一方面也提示胃癌越是晚期, 其增生能力越强. 由于

增生活性高的肿瘤其分泌的 VEGF, MMP, EGF, 黏附分子等肿瘤侵袭性因子的能力越强, 这从分子水平解释了 PCNA-LI 与肿瘤恶性度之间的内在联系^[9, 10].

凋亡又称程序性细胞死亡, 1972 年首先由英国生物学家 Kerr et al^[11] 提出. 他是机体普遍存在的生理现象. 1992 年 Gavrieli et al^[12] 根据凋亡发生的原理, 研究出原位凋亡检测方法, 简称为 TUNEL. 该方法敏感性和特异性高, 与 DNA 梯带电泳(DNA ladder), 电镜、流式细胞染色以及组织 HE 染色目测有很好的相关性^[13]. 与正常组织相比, 肿瘤细胞抗凋亡能力增强^[14]. 部分肿瘤中, 肿瘤细胞的凋亡比例能够反映肿瘤的恶性程度和预后^[15, 16]. 但是, 胃癌中凋亡的意义目前还不明确. 多数研究认为: 胃癌细胞凋亡与增生程度相关, 增生明显的部位凋亡细胞越多^[17-20]. 但是, 凋亡与胃癌浸润深度, 淋巴结转移, 肿瘤分期, 分化以及预后相关性的研究结论不一致^[19-22]. 本研究中凋亡仅与胃癌分化有关, 分化越低的胃癌细胞凋亡越少, 提示分化差的胃癌对细胞凋亡可能存在某些逃避机制^[23, 24]. 由于凋亡受到细胞增生状态, 机体免疫状态, 肿瘤周边环境等多种因素的影响, 因此, 需要大样本研究来评价凋亡在胃癌中的生物学意义.

树突状细胞是机体抗肿瘤免疫中关键的抗原呈呈细胞, 其作用越来越引起重视^[5, 25]. DCs 本身及其介导的特异性免疫反应对肿瘤细胞有抑制和杀伤作用^[26-30], 而肿瘤细胞可以分泌 VEGF, MMP, EGF 等一系列细胞因子抑制 DCs 的成熟和迁移^[25, 31, 32], 因此肿瘤组织局部 DCs 浸润数量是肿瘤和机体相互作用的综合反映. 我们研究表明有淋巴结转移以及分期晚的胃癌 DCs 浸润少于无淋巴结转移和分期较早的胃癌, 高 DC 浸润组中早期胃癌比例高而晚期胃癌比例低, 与前人研究结论相同^[33, 34]. 一方面说明晚期胃癌存在对机体免疫抑制作用, 另一方面也提示高 DC 浸润在一定程度上有抑制胃癌进展的作用.

我们单因素生存分析表明胃癌的预后有关的因素有: PCNA-LI, DC 浸润, 浸润深度, 淋巴结转移和 TNM 分期, 与以往研究的结论相符^[6, 8, 33, 34]. 此外, 胃癌患者中位生存时间比贲门癌长, 但是, 可能是病例数的限制, 未发现统计学差异. 进一步多因素生存分析表明 TNM 和肿瘤的大小是胃癌独立预后影响因素, 本研究中 DC, PCNA-LI 和 TNM 分期均具有相关性, 说明 TNM 分期能够综合反映胃癌的生物学特性和机体免疫的影响, 因此 TNM 是迄今判断胃癌预后最有价值的指标^[35-37]. 部分研究认为 DC, PCNA-LI 是独立预后影响因素, 但目前结论不一致. 我们的多参数生存分析表明他们不是独立预后影响因素, 可能与样本数量较少有关, 要得出确切结论需要大样本研究.

总之, 肿瘤的生物学特性, 机体的免疫状态等诸多因素是造成胃癌个体差异和不同预后的内在因素, 对他们之间的相关性进行分析和检测有助于筛选出有

价值的预后指标, 认识胃癌的个体差异, 为胃癌诊断、治疗提供新的途径.

4 参考文献

- Baba H, Korenaga D, Kakeji Y, Haraguchi M, Okamura T, Maehara Y. DNA ploidy and its clinical implications in gastric cancer. *Surgery* 2002;131(Suppl 1):63-70
- Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Mastracci L, Quilici P, Grillo F, Ranzani GN. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of gastric carcinoma interactions between genetic alterations, cellular phenotype and cancer histotype. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1523-1530
- Becker KF, Keller G, Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol* 2000;9:5-11
- Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001;411:342-348
- Steinman RM, Dhodapkar M. Active immunization against cancer with dendritic cells: the near future. *Int J Cancer* 2001;94:459-473
- Sendler A, Gilbertz KP, Becker I, Mueller J, Berger U, Fink U, van Beuningen D, Siewert JR. Proliferation kinetics and prognosis in gastric cancer after resection. *Eur J Cancer* 2001;37:1635-1641
- 申兴斌, 赵晓明, 胡建功, 金小平, 王军. 胃癌组织中细胞凋亡及 PCNA 表达的意义. *世界华人消化杂志* 2000;8:1050-1052
- Konno S, Takebayashi Y, Aiba M, Akiyama S, Ogawa K. Clinicopathological and prognostic significance of thymidine phosphorylase and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma. *Cancer Lett* 2001;166:103-111
- Werner M, Becker KF, Keller G, Hoefler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:207-216
- Koide N, Nishio A, Kono T, Yazawa K, Igarashi J, Watanabe H, Nimura Y, Hanazaki K, Adachi W, Amano J. Histochemical study of vascular endothelial growth factor in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Hepatogastroenterology* 1999;46:952-958
- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-257
- Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992;119:493-501
- Gaffney EF, O'Neill AJ, Staunton MJ. In situ end-labelling, light microscopic assessment and ultrastructure of apoptosis in lung carcinoma. *J Clin Pathol* 1995;48:1017-1021
- Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, Housman DE, Koch CJ, Lowe SW, Giaccia AJ. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature* 1996;379:88-91
- Wang J, Liu X, Jiang W, Liang L. Telomerase activity and expression of the telomerase catalytic subunit gene in non-small cell lung cancer: correlation with decreased apoptosis and clinical prognosis. *Chin Med J (Engl)* 2000;113:985-990
- Adell GC, Zhang H, Evertsson S, Sun XF, Stal OH, Nordenskjöld BA. Apoptosis in rectal carcinoma: prognosis and recurrence after preoperative radiotherapy. *Cancer* 2001;91:1870-1875
- Pan W, Ishii H, Ebihara Y, Gobe G. Prognostic use of growth characteristics of early gastric cancer and expression patterns of apoptotic, cell proliferation, and cell adhesion proteins. *J Surg Oncol* 2003;82:104-110
- Jesionek-Kupnicka D, Tenderenda M, Rutkowski P. Extent of spontaneous apoptosis in gastric cancer: relation to proliferative index, p53 expression, CD 34 expression and histopathological features. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21:371-375
- Ikeguchi M, Cai J, Yamane N, Maeta M, Kaibara N. Clinical significance of spontaneous apoptosis in advanced gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1999;85:2329-2335

- 20 Aizawa K, Ueki K, Suzuki S, Yabusaki H, Kanda T, Nishimaki T, Suzuki T, Hatakeyama K. Apoptosis and Bcl-2 expression in gastric carcinomas: correlation with clinicopathological variables, p53 expression, cell proliferation and prognosis. *Int J Oncol* 1999;14:85-91
- 21 Osaki M, Kase S, Kodani I, Watanabe M, Adachi H, Ito H. Expression of Fas and Fas ligand in human gastric adenomas and intestinal-type carcinomas: correlation with proliferation and apoptosis. *Gastric Cancer* 2001;4:198-205
- 22 Koshida Y, Saegusa M, Okayasu I. Apoptosis, cell proliferation and expression of Bcl-2 and Bax in gastric carcinomas: immunohistochemical and clinicopathological study. *Br J Cancer* 1997;75:367-373
- 23 Shinohara T, Ohshima K, Murayama H, Kikuchi M, Yamashita Y, Shirakusa T. Apoptosis and proliferation in gastric carcinoma: the association with histological type. *Histopathology* 1996;29:123-129
- 24 Inada T, Kikuyama S, Ichikawa A, Igarashi S, Ogata Y. Bcl-2 expression as a prognostic factor of survival of gastric carcinoma. *Anticancer Res* 1998;18:2003-2010
- 25 Gunzer M, Janich S, Varga G, Grabbe S. Dendritic cells and tumor immunity. *Semin Immunol* 2001;13:291-302
- 26 Shimamura H, Cumberland R, Hiroishi K, Watkins SC, Lotze MT, Baar J. Murine dendritic cell-induced tumor apoptosis is partially mediated by nitric oxide. *J Immunother* 2002;25:226-234
- 27 Chapoval AI, Tamada K, Chen L. In vitro growth inhibition of a broad spectrum of tumor cell lines by activated human dendritic cells. *Blood* 2000;95:2346-2351
- 28 Tang ZH, Qiu WH, Wu GS, Yang XP, Zou SQ, Qiu FZ. The immunotherapeutic effect of dendritic cells vaccine modified with interleukin-18 gene and tumor cell lysate on mice with pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:908-912
- 29 Zhang JK, Li J, Chen HB, Sun JL, Qu YJ, Lu JJ. Antitumor activities of human dendritic cells derived from peripheral and cord blood. *World J Gastroenterol* 2002;8:87-90
- 30 李明松, 袁爱力, 张万岱, 刘思德, 吕爱民, 周殿元. 树突状细胞体外诱导抗肝癌免疫. *世界华人消化杂志* 1999;7:161-163
- 31 Takahashi A, Kono K, Itakura J, Amemiya H, Feng Tang R, Iizuka H, Fujii H, Matsumoto Y. Correlation of vascular endothelial growth factor-C expression with tumor-infiltrating dendritic cells in gastric cancer. *Oncology* 2002;62:121-127
- 32 李明松, 袁爱力, 张万岱, 陈学清, 张亚历, 周殿元. 大肠癌患者外周血树突状细胞免疫功能研究. *世界华人消化杂志* 1999;7:429
- 33 Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, Nakajo A, Xiangming C, Iwashige H, Aridome K, Hokita S, Aikou T. Clinical impact of intratumoral natural killer cell and dendritic cell infiltration in gastric cancer. *Cancer Lett* 2000;159:103-108
- 34 Saito H, Tsujitani S, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Combined analysis of tumour neoangiogenesis and local immune response in advanced gastric carcinoma. *Oncol Rep* 1999;6:459-463
- 35 Samson PS, Escovidal LA, Yrastorza SG, Veneracion RG, Nerves MY. Re-study of gastric cancer: analysis of outcome. *World J Surg* 2002;26:428-433
- 36 Green D, Ponce de Leon S, Leon-Rodriguez E, Sosa-Sanchez R. Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analysis of factors associated with survival. *Am J Clin Oncol* 2002;25:84-89
- 37 Klein Kranenbarg E, Hermans J, van Krieken JH, van de Velde CJ. Evaluation of the 5th edition of the TNM classification for gastric cancer: improved prognostic value. *Br J Cancer* 2001;84:64-71

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志®

本刊讯 世界华人消化杂志®被美国《化学文摘》(Chemical Abstracts,CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica ,EM)》和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal)收录。国内被以下检索系统收录,分别为中国科技论文统计与分析(科技部遴选为中国科技论文统计源期刊之一),中国学术期刊文摘,中国生物医学文献光盘数据库,中文科技资料目录医药卫生,解放军医学图书馆CMCC系统,中国医学文摘外科学分册(英文版),中国医学文摘内科学分册(英文版),国家级火炬计划项目中国学术期刊综合评价数据库来源期刊。世界华人消化杂志®(原刊名新消化病学杂志)1995年度,1998年度,1999年度,2000年度2001年度,分别被评为山西省一级期刊。中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告:2001年度世界华人消化杂志®总被引频次6468,影响因子3.733,即年指标0.747,他引总引比0.2,海外作者论文比0.012,地区分布数29,基金和资助论文比例0.176,指标综合加权评分76.96。世界华人消化杂志®大16开,200页,月刊,定价24.00元/期,邮发代号82-262。E-mail: wjcd@wjgnet.com <http://www.wjgnet.com>

(世界胃肠病学杂志社 2002-11-08)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

