

[文章编号] 1000-2200(2010)01-0052-03

· 临床医学 ·

垂体腺瘤中 Ki-67、E-Cad、nm23 的蛋白表达及临床意义

罗志谋,袁春艳,谢 蕴,潘玉林,浦文兰,蔡沛然

[摘要]目的:探讨垂体腺瘤细胞中 Ki-67、E-Cad 及 nm23 的蛋白表达与腺瘤体积、激素分泌及侵袭性的临床意义。方法:应用免疫组织化学二步法同时检测 3 种蛋白在 52 例垂体腺瘤中的表达水平。结果:Ki-67 蛋白阳性表达在垂体腺瘤的侵袭性组与非分泌型组中与非侵袭性组及分泌型腺瘤组差异均无统计学意义,与肿瘤体积大小无明显关系($P > 0.05$);E-Cad 蛋白在侵袭性和非分泌型腺瘤中表达均低于非侵袭性与分泌型腺瘤组($P < 0.05$),但与肿瘤体积大小均无明显关系($P > 0.05$);nm23 基因蛋白在侵袭性腺瘤中的阳性表达低于非侵袭性腺瘤组($P < 0.05$),但与激素分型及肿瘤体积大小均无明显关系($P > 0.05$)。结论:Ki-67 蛋白阳性高表达及 E-Cad、nm23 蛋白低表达,与垂体腺瘤的侵袭性相关,并影响腺瘤细胞的分化,促进细胞的增殖活性增强。可以作为临床评估垂体腺瘤侵袭能力与预后判断的生物学指标之一。

[关键词] 垂体腺瘤;Ki-67;E-钙黏蛋白;nm23 基因蛋白;免疫组织化学

[中国图书资料分类法分类号] R 736.4 [文献标识码] A

Expression and clinical significance of Ki-67, E-Cad and nm23 in human invasive pituitary adenomas

LUO Zhi-mou, YUAN Chun-yan, XIE Yun, PAN Yu-lin, PU Wen-lan, CAI Pei-ran

(Department of Pathology, Minhang Hospital of Shanghai Ruijin Hospital Group, Shanghai 201100, China)

[Abstract] **Objective:** To study the association of the expression of Ki-67, E-Cad and nm23 with the volume, hormone secretion and invasion of pituitary adenomas. **Methods:** The expression of Ki-67, E-Cad and nm23 in 52 cases of pituitary adenomas was examined by immunohistochemical methods. **Results:** The expression level of Ki-67 in the invasive and nonsecretive pituitary adenomas was significantly higher than that in the noninvasive and secretive ones, and the expression level of Ki-67 was not related to the volumes of pituitary adenomas ($P > 0.05$). The expression level of E-Cad in the invasive and unsecretive pituitary adenomas was significantly lower than that in the noninvasive and secretive ones ($P < 0.05$), and the expression level of E-Cad was negatively correlated with the volumes of pituitary adenomas ($P > 0.05$). The expression level of nm23 in the invasive pituitary adenomas was significantly lower than that in the noninvasive ones ($P < 0.05$), and was not related to the hormone typing and volume of the tumor ($P > 0.05$). **Conclusions:** High expression of Ki-67 and low expression of E-cad and nm23 are positively related to the invasiveness of pituitary adenomas, and may affect the cell differentiation and promote proliferation of the cells in pituitary adenomas. Thus, the expression of Ki-67, E-Cad and nm23 could be used to evaluate the invasion and prognosis of pituitary adenoma.

[Key words] pituitary adenoma; Ki-67; E-Cad protein; nm23 protein; immunohistochemistry

垂体腺瘤的组织学形态为良性病变,与其生物学行为存在一定的程度分离,并常见肿瘤组织侵犯周围结构,如海绵窦、蝶窦和蝶鞍骨质等。临床并依此划分为侵袭性和非侵袭性垂体腺瘤。但是,单从病理组织学是很难区分两者形态特征^[1]。Ki-67 与 E-Cad 蛋白对维持细胞形态、细胞运动及黏附功能都具有重要作用^[2],nm23 是肿瘤抑制基因,其阳性表达与多种肿瘤的侵袭和转移呈高度负相关^[3]。本文应用免疫组织化学检测垂体腺瘤细胞中 Ki-67、E-Cad、nm23 表达水平,探讨其生物学特征及临床意义。

1 材料与方法

1.1 材料 收集本院神经外科 2002 ~ 2007 年垂体

腺瘤手术中送检病理切片存档蜡块标本 52 例。男 20 例,女 32 例;年龄 19 ~ 56 岁。对原 HE 切片复诊,并分别进行免疫组织化学染色,应用促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长激素(GH)、催乳素(PRL)、促甲状腺激素(TSH)抗体染色,将腺瘤分为分泌型 36 例,非分泌型 16 例。依据影像学检查和临床手术中所见腺瘤组织有无侵犯临近结构,并将病例分为侵袭性 24 例,非侵袭性 28 例^[4]。

1.2 方法 免疫组织化学结果判断:ACTH、GH、PRL、TSH 的阳性表达以胞质内出现棕黄色颗粒确定为阳性或阴性。Ki-67 的阳性表达定位于细胞核内;E-Cad 阳性表达定位于胞膜和胞质中;nm23 的阳性表达位于细胞质中。阳性结果判定参照 IRS (immunoreactive score) 半定量法^[5]。(1) 染色强度:在高倍镜下细胞无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;(2) 阳性范围:在中

[收稿日期] 2008-09-02

[作者单位] 上海瑞金医院集团闵行中心医院 病理科,上海 201100

[作者简介] 罗志谋(1952-),男,侗族,副主任医师。

倍(200×)镜下随机观察 5 个视野,每个视野计数 100 个肿瘤细胞,将各视野中阳性细胞数的平均百分比为该切片的阳性细胞百分比。5% 以下为 0 分,5%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 3 分,75% 以上为 4 分。以上两项结果相乘,0 分计为(-),1~2 分计为(+),3~6 分计为(++),6 分以上计为(+++)。

1.3 统计学方法 采用 χ^2 检验、秩和检验。

2 结果

Ki-67 阳性表达定位于细胞核,呈棕黄色颗粒,其阳性表达率为 80.8% (42/52)。Ki-67 蛋白阳性表达在垂体腺瘤的侵袭性组与非分泌型组中与非侵袭性组及分泌型腺瘤组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);腺瘤体积大小之间 Ki-67 的阳性表达率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。E-Cad 阳性表达的棕黄色颗粒,位于细胞膜和胞质,其表达率为 61.5% (32/52)。在侵袭性和非分泌型组中其阳性表达均低于非侵袭性和分泌型腺瘤组 ($P < 0.05$),垂体腺瘤的瘤体大小之间 E-Cad 的阳性表达率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。nm23 的阳性表达颗粒定位于细胞质,其阳性表达率为 57.7% (30/52)。在侵袭性腺瘤中其阳性率低于非侵袭性腺瘤组 ($P < 0.05$),而垂体腺瘤的激素分型和肿瘤体积大小之间 nm23 的阳性表达率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。

表 1 垂体腺瘤中 Ki-67 与 E-Cad 及 nm23 的表达

分组	n	Ki-67 表达		E-Cad 表达		nm23 表达	
		-	+	-	+	-	+
腺瘤大小							
<10 mm	8	3	5	2	6	4	4
10~20 mm	10	2	8	2	8	4	6
21~30 mm	14	2	12	5	9	6	8
>30 mm	20	3	17	12	8	7	13
Hc	—	2.13		5.72		0.57	
P	—	>0.05		>0.05		>0.05	
激素分泌类型							
分泌型	36	9	27	10	26	15	21
非分泌型	16	1	15	10	6	7	9
χ^2	—	1.45		5.64		0.02	
P	—	>0.05		<0.05		>0.05	
侵袭类型							
侵袭型	24	2	22	15	9	16	8
非侵袭型	28	8	20	9	19	10	18
χ^2	—	2.23		4.79		4.95	
P	—	>0.05		<0.05		<0.05	

3 讨论

肿瘤组织侵袭的起始步骤是肿瘤细胞增生活性增强,使瘤细胞自瘤体脱离,使细胞间的黏附松散而易发生侵袭性生长。Ki-67 即是一个界定细胞凋亡和细胞增殖而有价值的标志物,其增殖指数可作为判断肿瘤生长级数的尺度^[6],也是细胞周期中细胞核抗原的决定簇,当细胞周期处于活动期的细胞均可表达,并发现与肿瘤的复发、分级和分期有关^[7]。本组结果提示,Ki-67 蛋白阳性表达在垂体腺瘤的侵袭性组和非分泌型组中与非侵袭性组及分泌型腺瘤组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),与肿瘤体积无明显关系 ($P > 0.05$)。

E-Cad 是上皮钙依赖黏附素,分布于成人的上皮细胞中,是一种钙依赖性具有细胞与细胞黏附特征的转膜糖蛋白,为介导同质型黏附的黏附分子,并具有同质黏附抑制肿瘤侵袭和转移^[8]。并通过其相关蛋白在细胞内与细胞骨架的微丝连接形成 E-Cad/cat 复合物,参与细胞黏附、生长和增殖等过程^[9],使肿瘤细胞呈膨胀性生长,细胞之间保持密切的接触,难以脱离原发瘤侵入周围组织及血管,从而抑制肿瘤的侵袭和转移。在人类的上皮中 E-Cad 总是均匀稳定在细胞边缘区显示强阳性表达,而在多数肿瘤组织中相对于正常组织呈低表达或不均匀表达,甚至表达缺如,且其表达强度随肿瘤的分化程度降低而下降^[2,10]。本组研究显示,侵袭性腺瘤组中 E-Cad 蛋白的阳性表达低于非侵袭性腺瘤组 ($P < 0.05$),提示 E-Cad 蛋白的阳性表达下调导致瘤细胞间黏附力下降,进而可能促进肿瘤细胞的增殖活性,引起肿瘤组织浸润性的发生、发展。同时发现非分泌型腺瘤组中 E-Cad 的蛋白阳性表达也显著低于分泌型腺瘤组 ($P < 0.05$),说明可能影响了垂体腺瘤中瘤细胞的分化。文献^[11]报道,E-Cad 蛋白可通过调节某些细胞生长因子活性参与细胞接触依赖和密度依赖的生长调控,对肿瘤细胞生长调节表现为双向性——既可促进也可抑制。

nm23 是一种肿瘤抑制基因,其表达水平与肿瘤的侵袭性和转移倾向均有相关。其主要功能有:(1)抑制细胞微管系统异常聚合,防止减数分裂时纺锤体异常而导致的非整倍体肿瘤细胞形成,同时可降低肿瘤细胞的侵袭性和转移能力;(2)阻断 G 蛋白介导的生长信号的全导,从而抑制肿瘤细胞的生长^[12]。Takino 等^[13]报道,nm23 在侵袭性垂体腺瘤中表达明显低于非侵袭性垂体腺瘤。本组结果与其报道相一致。

综上所述,联合检测 Ki-67、E-Cad 与 nm23 蛋白

[文章编号] 1000-2200(2010)01-0054-02

· 临床医学 ·

阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎疗效观察

尚莉莉

[摘要]目的:观察阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效。方法:34例慢性乙型肝炎患者口服阿德福韦酯,每次10mg,每天1次,每3个月检测1次HBV DNA、肝功能及乙肝血清标志物。结果:治疗12个月时HBV DNA阴转17例,阴转率50%,其中HBV DNA < 10⁷ 拷贝/ml,阴转率为66.7%而HBV DNA ≥ 10⁷ 拷贝/ml,阴转率为23.0%,差异有统计学意义(P=0.032);ALT < 2倍正常值,阴转1/5例,而ALT > 2倍正常值,阴转率为71.4%,差异无统计学意义(P=0.111),HBV DNA阴转率与乙肝血清标志物模式无明显关系(P>0.05)。结论:阿德福韦酯对低病毒载量的患者HBV DNA阴转率较高。

[关键词] 肝炎;阿德福韦酯;乙型肝炎病毒脱氧核苷酸

[中国图书资料分类法分类号] R 575.1 [文献标识码] A

The clinical efficacy of adefovir on chronic hepatitis B

SHANG Li-li

(Department of Infections Diseases, Bengbu Infections Diseases Hospital, Bengbu Anhui 233000, China)

[Abstract] Objective: To observe antiviral efficacy of adefovir on chronic hepatitis B. **Methods:** Thirty-four cases of patients with chronic hepatitis B were administered oral dose of 10 mg of adefovir once daily. HBVDNA, hepatic function and the serum HBV markers were detected every three months. **Results:** After 12 months' treatment, HBVDNA converted to negative in 17 cases (50%). Among them, the HBVDNA negative conversion rate in patients whose HBVDNA was less than 10⁷ cop/ml was 66.6%, and it was 23% in patients whose HBVDNA was ≥ 10⁷ cop/ml. There was significant difference between these two kinds of patients (P < 0.05). The HBVDNA negative conversion rate in patients whose ALT was less than two folds of normal value was 20%, and it was 71.4% in patients whose ALT was more than two folds of normal value. There was also significant difference between these two kinds of patients (P < 0.05). There no correlation between HBVDNA negatives conversion rate and the mode of hepatitis B serum markers (P > 0.05).

Conclusions: Adefovir is effective in HBVDNA negative conversion rate for the patients with low HBV load and high ALT levels.

[Key words] hepatitis B; adefovir; HBVDNA

[收稿日期] 2009-01-23

[作者单位] 安徽省蚌埠市传染病医院 传染科,233000

[作者简介] 尚莉莉(1960-),女,副主任医师。

慢性乙型肝炎是我国常见的传染病之一,晚期

可导致肝衰竭、肝硬化、肝癌^[1]。自从核苷类药物

在垂体腺瘤中的表达水平,对诊断及鉴别诊断具有重要的临床意义。

[参考文献]

[1] Kovacs K, Scheithauer B, Horvath E, et al. The World Health Organization classification of adenohypophysial neoplasms. A proposed five-tier scheme[J]. Cancer, 1996, 78(3): 502-510.

[2] Mareel M, Bracke M, Van Roy F, et al. Cancer metastasis: negative regulation by an invasion-suppressor complex [J]. Cancer Detect Prev, 1995, 19(5): 451-464.

[3] Steeg PS, Cohn KH, Leone A, et al. Tumor metastasis and nm23: Current Concepts[J]. Cancer Cells, 1991, 3(7): 257-262.

[4] 王震,吕长虹,司海鹏,等. 垂体腺瘤中MMP-P及TLMP-1表达与肿瘤生物学行为的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2004, 20(2): 200-202.

[5] Friedrichs K, Gluba S, Eidtmann H, et al. Overtexpression of P53 and prognosis in breast Cancer[J]. 1993, 72(12): 3641-3647.

[6] Nakopoulou L, Vourlakou C, Zervas A, et al. The prevalence of bcl-2, p53 and Ki-67 immunoreactivity in transitional cell bladder carcinomas and their clinicopathologic correlates [J]. Hum pathol, 1998, 29(2): 146-154.

[7] Vollmer RT, Humphrey PA, Swanson PE, et al. Invasion of the

bladder by transitional cell Carcinoma: its relation to histologic grade and expression of P53, MIB-1, C-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and bcl-2[J]. Cancer, 1998, 82(4): 715-723.

[8] 李晓明,晏红,朱任之. E-Cad, B-Catenin, CD44V6在乳腺癌中的表达[J]. 临床与实验病理学杂志, 2003, 19(5): 510-513.

[9] Gonzalez MA, Pinder SE, Wencyk PM, et al. An immunohistochemical examination of the expression of E-cadherin, α-and β/γ-catenins, and α2- and β1-integrins in invasive breast cancer[J]. J Pathol, 1999, 187(5): 523-529.

[10] Pignatelli M. E-Cadherin: a biological marker of tumor differentiation[J]. J Pathol, 1993, 171(2): 81-82.

[11] Kawamoto H, Mizoue T, Arita K, et al. Expression of epithelial cadherin and cavernous sinus invasion in human pituitary adenomas[J]. J Neurooncol, 1997, 34(2): 105-109.

[12] Kantak SS, Kramer PH. E-Cadherin regulates anchorage-independent growth and survival in oral squamous cell carcinoma cells[J]. J Biol Chem, 1998, 273(27): 16953-16961.

[13] Takino H, Herman V, Weiss M, et al. Parine-binding factor (nm23) gene expression in pituitary: marker of adenoma invasiveness[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(5): 1733-1738.