

的血糖水平,且多次静脉抽血给患者的身体和心理造成了一定负担,而GSP则相对稳定,不受临床血糖波动的干扰^[4]。由于GSP不受输糖输液、尿素氮及肌酐影响,检测方法简单,其水平能快速、安全、准确地反映中短期血糖控制情况。由于DR是多因素影响的结果,所以在分析DR的发生发展时,除了结合GSP水平外,最好综合考虑病程、糖化血红蛋白、血脂等因素。

[参考文献]

- [1] 蒋国彦 实用糖尿病学[M]. 北京:人民出版社,1992 102-213
[2] Kennedy DM, Johnson AB, Hill PG A comparison of automa-

ted fructosamine and HbA_{1c} methods for monitoring diabetes in pregnancy[J]. *Ann Clin Biochem*, 1998, 35(Pt 2): 283-289

- [3] Kim J, Kim KS, Shinn JW, et al The effect of antioxidants on glycated albumin-induced cytotoxicity in bovine retinal pericytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 292(4): 1010-1016
[4] O'Brien BA, Hamon BV, Cameron DP, et al Beta-cell apoptosis is responsible for the development of IDDM in the multiple low-dose streptozotocin model[J]. *J Pathol*, 1996, 178(2): 176-181

[收稿日期] 2004-02-27

[修回日期] 2004-05-10

[本文编辑] 曹 静

· 研究简报 ·

转化生长因子 $\beta 1$ 及其受体与胃癌侵袭性的关系

Correlation between transforming growth factor $\beta 1$ and its receptor and stomach carcinoma aggressiveness

许洪卫, 王 龙, 童晓晨, 蔡诚忠 (同济大学附属第十人民医院普通外科, 上海 200071)

[关键词] 胃肿瘤; 肿瘤转移; 转化生长因子

[中图分类号] R 735.2

[文献标识码] B

[文章编号] 0258-879X(2004)10-1149-02

* 转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β 家族是一类属结构相关蛋白的异二聚体多肽,至少包括3种(TGF $\beta 1 \sim 3$),其中TGF $\beta 1$ 是体内的主要形式。TGF β 通过与细胞膜上的TGF $\beta I \sim IV$ 型受体结合,发挥其包括导致细胞凋亡在内的各种细胞信号传递作用。TGF β 家族成员的变化可能与胃癌^[1,2]、壶腹部癌^[3]和结直肠癌^[4]等肿瘤的恶性表型密切相关。本研究测定了29例胃癌患者的血清TGF $\beta 1$ 浓度、原发灶组织TGF βI 和TGF βII 型受体mRNA表达水平,旨在探讨它们与胃癌浸润和转移的关系。

1 资料和方法

选择确诊的胃癌患者29例,根据病理报告和手术探查结果,按肿瘤组织学分化程度、生长方式(Ming法)和淋巴结转移情况分为6组,即分化较差组(12例)、分化较好组(17例)、浸润组(19例)、膨胀组(10例)和有淋巴结转移组(17例)、无淋巴结转移组(12例)。分化较差组为低分化腺癌、印戒细胞癌和未分化癌,分化较好组为高分化乳头状腺癌和中分化管状腺癌。所有患者术前检查均未发现心、肝、肺、肾等重要器官的器质性病变,均未行放疗、化疗或生物治疗。选择34例健康献血员作为对照。被检者年龄35~69岁,相应各组的年龄和性别均无明显统计学差异。胃癌组采血时间为术前1周内。

取被检者的空腹外周静脉血3ml,应用酶联免疫吸附法(ELISA)复管测定血清TGF $\beta 1$,所用TGF $\beta 1$ 单抗由日本Matsuzawa教授惠赠^[5]。取新鲜胃癌及距癌边缘5cm以上的非肿瘤组织标本,经液氮速冻后置-80℃保存;异硫氰酸胍一步法抽提组织RNA,以本院检验科自制探针(人类

TGF βI 和TGF βII 型受体cDNA,地高辛标记)作点杂交分析,所得结果经计算机灰度扫描并自动测算出每个斑点的平均灰度值,反映mRNA相对水平。

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用t检验和秩相关分析进行统计学处理。

2 结果

2.1 血清TGF $\beta 1$ 浓度 术前胃癌组血清TGF $\beta 1$ 浓度为 $(27 \pm 10) \mu\text{g/L}$ ($n=29$),显著高于健康对照组的 $(2 \pm 1) \mu\text{g/L}$ ($n=34, P < 0.001$)和术后胃癌组的 $(8 \pm 3) \mu\text{g/L}$ ($n=29, P < 0.01$);分化较差组、浸润组及伴有淋巴结转移组的血清TGF $\beta 1$ 浓度均分别明显高于分化较好组($P < 0.05$)、膨胀组($P < 0.05$)及无淋巴结转移组($P < 0.01$);术后胃癌组血清TGF $\beta 1$ 浓度亦明显高于对照组($P < 0.05$),但胃癌各组之间的差别无明显统计学意义。详见表1。

2.2 胃癌标本TGF βI 和TGF βII 型受体mRNA水平 胃癌组的TGF βI mRNA灰度均值 (122 ± 44) 明显高于健康对照组 $(41 \pm 13, P < 0.01)$;浸润组或伴有淋巴结转移组分别明显高于膨胀组或无淋巴结转移组($P < 0.05$),但分化较差组与分化较好组之间无明显统计学差异。胃癌组的TGF βII 型受体mRNA灰度均值 (36 ± 12) 显著低于健康对照组 (82 ± 22) ,浸润组、伴有淋巴结转移组及分化较差组均分别明显低于膨胀组、无淋巴结转移组和分化较好组($P < 0.05$)。详见

* [基金项目] 国家自然科学基金(39570786)。

[作者简介] 许洪卫(1960-),男(汉族),副教授

表 1。

表 1 29 例胃癌患者手术前后血清 TGF β I 及组织 TGF β I 和 TGF β II 型受体 mRNA 水平

组 别	n	血清 TGF β I (β / μ g \cdot L $^{-1}$)		组织 TGF β I mRNA	组织 TGF β II 受体 mRNA
		(x \pm s)			
		术前	术后		
分化较差组	12	29 \pm 11	10 \pm 3	137 \pm 36	24 \pm 8
分化较好组	17	18 \pm 7*	6 \pm 2	109 \pm 33	46 \pm 20*
浸润组	19	30 \pm 11	10 \pm 4	161 \pm 40	22 \pm 8
膨胀组	10	19 \pm 8*	7 \pm 3	106 \pm 30*	44 \pm 22*
有淋巴结转移组	17	31 \pm 14	11 \pm 4	150 \pm 37	27 \pm 9
无淋巴结转移组	12	17 \pm 5**	7 \pm 2	96 \pm 25*	48 \pm 20*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与前一组比较; $P < 0.01$ 与术前比较

2.3 胃癌患者 3 指标之间的关系 胃癌组织 TGF β I mRNA 水平与血清 TGF β I 浓度之间明显正相关($r = 0.792$, $P < 0.05$), TGF β II 型受体 mRNA 水平与血清 TGF β I 浓度($r = -0.742$)和组织 TGF β I mRNA 水平($r = -0.697$)之间均明显负相关($P < 0.05$)。

3 讨论

浸润转移是胃癌等恶性肿瘤生物学行为的具体反映,它直接影响着患者的临床病程。国外学者通过对黑素瘤和结直肠癌等肿瘤恶性演进的分子细胞学、分子生物学机制研究,发现细胞外间质许多生物大分子的活性变化或基因突变可导致肿瘤细胞的浸润性生长和远处转移^[6];我们近年的研究^[7,8]也证实,透明质酸和某些整合素(integrins)可能与胃癌的恶性表型有关。

TGF β I 是一个多功能细胞因子,它在许多细胞中具有广泛的、但可能互相矛盾的作用。对正常上皮细胞而言,TGF β I 发挥着普遍的生长抑制效应,在控制其细胞生长、胚胎发育、免疫调节和细胞凋亡等方面都具有重要作用。有学者发现结直肠癌标本的 TGF β I mRNA 和蛋白质水平明显高于结直肠癌腺瘤,且其 TGF β I cDNA 的外显子存在基因突变^[4];TGF β I 及其受体基因突变与胃癌细胞的浸润或转移密切相关^[1,9]。本研究结果表明胃癌患者血清 TGF β I 浓度与癌灶 TGF β I mRNA 的表达呈正相关,提示血清 TGF β I 可能部分来源于原发灶癌组织,与上述文献报道一致。

胃癌患者血清 TGF β I 和 TGF β II 型受体在胃癌恶性表型中发挥着不同作用。TGF β II 型受体是由 567 个氨基酸残基组成的跨膜蛋白,它与 I 型受体和 TGF β I 结合形成的复合物,在细胞的信号传递过程中产生系列生物学效应。新近文献^[1,3,10]报道,壶腹癌和胃癌标本中都有 TGF β II 型受体的基因突变。本研究发现,组织学分化较差、浸润型或伴有淋巴

结转移的胃癌患者,其原发灶 TGF β II 型受体 mRNA 表达水平分别明显低于分化较好、膨胀型或无淋巴结转移者;与之相反,原发灶 TGF β I mRNA 表达水平和血清 TGF β I 浓度,前 3 者却明显高于后 3 者,并且原发灶 TGF β II 型受体 mRNA 水平与原发灶 TGF β I mRNA 表达水平或血清 TGF β I 浓度之间均具有明显的负相关性。这些现象提示,胃癌患者血清 TGF β I 浓度的升高、癌组织 TGF β I 基因的强表达或 TGF β II 型受体基因的弱表达在胃癌的浸润和淋巴结转移过程中起着重要作用。

[参考文献]

- [1] Nakashio T, Narita T, Akiyama S, *et al* Adhesion molecules and TGF β I are involved in the peritoneal dissemination of NUGC-4 human gastric cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 1997, 70(5): 612-618
- [2] Wu MS, Lee CW, Shun CT, *et al* Clinicopathological significance of altered loci of replication error and microsatellite instability-associated mutations in gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(7): 1494-1497.
- [3] Mai Y, Tsurutani N, Oda H, *et al* Genetic instability and mutation of the TGF β receptor II gene in ampullary carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 1998, 76(3): 407-411.
- [4] Cardillo MR, Yap E. TGF β I in colonic neoplasia: a genetic molecular and immunohistochemical study[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 1997, 16(3): 281-288.
- [5] Perry KT, Anthony CT, Case T, *et al* Transforming growth factor β as a clinical biomarker for prostate cancer[J]. *Urology*, 1997, 49(1): 151-155.
- [6] 许洪卫, 王元和, 高 瀚. E-钙粘附素失活及其基因突变与肿瘤细胞粘附和转移的关系[J]. *肿瘤*, 1998, 18(1): 57-59.
- [7] 许洪卫, 王元和, 谭龙益. 胃癌侵袭性和根治手术对患者血清透明质酸浓度的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 1997, 14(3): 136-137.
- [8] 许洪卫, 何 金, 王元和, 等. 胃癌及其淋巴转移灶 β 1, β 4 亚单位整合素表达的临床意义[J]. *中华病理杂志*, 1997, 26(3): 168-169.
- [9] Inoue T, Chung YS, Yashiro M, *et al* Transforming growth factor β and hepatocyte growth factor produced by gastric fibroblasts stimulate the invasiveness of scirrhous gastric cancer cells[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1997, 88(2): 152-159.
- [10] Oto M, Koguchi A, Yuasa Y. A analysis of a polyadenine tract of the transforming growth factor β type II receptor gene in colorectal cancers by non-gel-sieving capillary electrophoresis[J]. *Clin Chem*, 1997, 43(5): 759-763.

[收稿日期] 2004-01-03

[修回日期] 2004-04-09

[本文编辑] 孙 岩