

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01270

GST- π 、P-gp 在胃癌组织中的表达及与胃癌细胞生物学行为的关系

康志强¹, 李平^{2*}, 黄宗明³

1. 武警福建省总队医院肿瘤科, 福州 350003

2. 第二军医大学长海医院消化内科, 上海 200433

3. 武警福建省总队医院病理科, 福州 350003

[关键词] 胃肿瘤; 谷胱甘肽转移酶; P糖蛋白

[中图分类号] R 735.2

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2012)11-1270-02

Relationship of GST- π and P-gp expression with biological behavior of gastric cancer

KANG Zhi-qiang¹, LI Ping^{2*}, HUANG Zong-ming³

1. Department of Oncology, Hospital of Armed Police Force Fujian Regional Headquarters, Fuzhou 350003, Fujian, China

2. Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

3. Department of Pathology, Hospital of Armed Police Force Fujian Regional Headquarters, Fuzhou 350003, Fujian, China

[Key words] stomach neoplasms; glutathion transferase; P-glycoprotein

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(11):1270-1271]

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤, 发病率居恶性肿瘤的第4位^[1]。了解胃癌生物学行为对判断预后、指导治疗具有重要意义。我们回顾性分析105例胃癌患者癌组织中谷胱甘肽S-转移酶- π (GST- π)和P糖蛋白(P-gp)的表达状况, 并探讨两者与胃癌细胞生物学行为的关系, 现报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 105例胃癌标本均取自2002年8月至2009年11月在武警福建省总队医院外科接受胃癌手术的患者。患者术前均未行化疗, 其中男86例, 女19例; 年龄38~82岁, 中位年龄59岁。病理分化类型: 高分化和(或)中分化癌共51例, 低分化癌54例; 侵犯黏膜和(或)肌层48例, 浆膜层(含浆膜外组织)57例; 有淋巴结转移61例, 无淋巴结转移44例。患者均经H-E染色病理学确诊, 有明确的TNM分期资料。

1.2 试剂 鼠抗人GST- π 、P-gp抗体(即用型)和Maxvision试剂盒, 均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.3 方法 石蜡包埋标本, 4 μ m层厚连续切片后进行免疫组织化学染色, 采用Maxvision法。切片脱蜡水化, 以枸橼酸处理后进行微波抗原修复, 严格按试剂盒说明书提供的操作步骤进行免疫组织化学染色。采用阳性细胞数与染色程度相结合的评分方法, 高倍镜(\times 400)下随机观察10个视野, 根据肿瘤细胞的阳性细胞数及染色强度进行判定评分。即: 无阳性细胞记为0分, 阳性细胞数 $<$ 25%记为1分, 25%~

50%记为2分, 51%~75%记为3分, $>$ 75%记为4分。染色强度以多数呈现的染色特征为标准: 无染色计0分, 淡黄色计1分, 棕黄色计2分, 棕褐色计3分。将两种得分相加, 0~1分为阴性(-), 2~3分为弱阳性(+), 4~5分为中度阳性(++), 6~7分为强阳性(+++); (+)视为低表达, (++)、(+++)视为高表达。(+)~(+++)归为阳性。

1.4 统计学处理 细胞内GST- π 、P-gp的表达阳性率比较采用 χ^2 检验, 检验水平(α)=0.05。

2 结果

2.1 胃癌组织中GST- π 的表达 GST- π 阳性颗粒主要分布于肿瘤细胞的胞质和(或)胞核, 本组胃癌标本中GST- π 阳性表达率为80.0%(84/105)。由表1可知, 低分化胃癌组织中GST- π 的阳性表达率与中、高分化胃癌相比差异无统计学意义($P>$ 0.05); 但侵及浆膜层者GST- π 阳性表达率高于侵及肌层者, 差异有统计学意义($P<$ 0.01); 淋巴结转移阳性者GST- π 阳性表达率高于淋巴结转移阴性者($P<$ 0.01)。

2.2 胃癌组织中P-gp的表达 P-gp阳性颗粒主要分布于肿瘤细胞的胞膜或胞质。本组胃癌标本中P-gp阳性表达率为75.2%(79/105)。P-gp阳性表达率在中、高分化肿瘤与低分化肿瘤之间差异无统计学意义($P>$ 0.05); 但侵及浆膜层者P-gp阳性表达率高于侵及肌层者($P<$ 0.01); 淋巴结转移阳性者P-gp阳性表达率高于淋巴结转移阴性者($P<$ 0.01)。

[收稿日期] 2012-08-30

[接受日期] 2012-10-17

[作者简介] 康志强, 副主任医师. E-mail: Kangzhiq@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161343, E-mail: Pingli1965@163.com

表 1 胃癌组织 S-转移酶- π (GST- π)和 P 糖蛋白(P-gp)的表达与病理、临床关系比较

临床病理参数	N	GST- π				P-gp			
		阳性	阳性率(%)	χ^2	P	阳性	阳性率(%)	χ^2	P
病理分化类型									
中、高分化	51	40	78.4	0.152 5	>0.05	38	74.5	0.028 2	>0.05
低分化	54	44	81.5			41	75.9		
浸润深度									
肌层	48	32	66.7	9.824 6	<0.01	29	60.4	10.425 9	<0.01
浆膜层	57	52	91.2			50	87.7		
淋巴结转移									
有	61	59	96.7	25.438 2	<0.01	52	85.2	7.825 7	<0.01
无	44	25	56.8			27	61.4		

2.3 胃癌组织中 GST- π 和 P-gp 表达的相关性 105 例胃癌组织中 GST- π 和 P-gp 表达具有相关性($r=0.321, P<0.01$), 结果见表 2。

表 2 S-转移酶- π (GST- π)和 P-糖蛋白(P-gp)表达的关系

观察指标	n	P-gp	
		+(%)	-(%)
GST- π (+)	84	69(82.14)	15(17.86)
GST- π (-)	21	10(47.62)	11(52.38)

3 讨论

GST- π 存在于人体与动物细胞胞质, 具有保护、储存、结合、转运等生理功能, 其中 π 类同工酶与肿瘤关系最密切^[2]。已发现许多肿瘤细胞癌变之前细胞形态和结构并未发现明显改变, 但细胞功能和一些代谢酶已开始出现异常。当人体细胞受到毒性物质和致癌物质攻击时, GST- π 增高, 催化体内有毒物质与谷胱甘肽结合, 将体内有毒物质和致癌物质排出体外, 导致耐药。本研究结果显示 GST- π 在胃癌组织中有较高的表达率, 提示胃癌组织中存在原发耐药; 在浸润至浆膜层、有淋巴结转移的胃癌 GST- π 阳性表达率大于浸润至肌层、无淋巴结转移者($P<0.01$), 提示 GST- π 的表达情况与胃癌预后有关。

P-gp 是多药耐药(MDR)基因的表达产物, 最早于 1976 年由 Juliano 和 Ling^[3] 首先在秋水仙碱耐药的中国仓鼠卵巢中发现是定位于细胞膜的跨膜糖蛋白, 具有药泵功能。P-gp 利用 ATP 水解释放的能量将抗癌药物从细胞内转运至细胞外, 使胞内药物有效浓度减低, 从而导致耐药性的产生。它在正常组织起到排除异物的作用, 而肿瘤细胞则以此作用排除化疗药物, 起到自身保护的作用^[4-5]。本研究结果显示, P-gp 在胃癌组织中的阳性表达率为 75.2%, 提示胃癌组织存在着原发性肿瘤耐药, 这也可能是临床部分胃癌患者化疗效果不佳的原因之一; P-gp 表达与胃癌的组织类型之间无明显相关性, 但与癌组织浸润深度和淋巴结转移关系密切, 与

文献^[6]报道相符合。

此外, 本研究还发现, 胃癌组织中 GST- π 和 P-gp 表达有明显相关性, 提示二者在肿瘤细胞产生耐药的过程中可能存在共同的调节机制。

综上所述, 本研究结果表明胃癌组织中有较高的 GST- π 和 P-gp 表达, 提示肿瘤的原发性耐药和不良预后可能与两者的高表达均有一定关系。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006 [J]. CA Cancer J Clin, 2006, 56: 106-130.
- [2] Huang J, Tan P H, Thiagarajan J, Bay B H. Prognostic significance of glutathion-transferase-pi in invasive breast cancer [J]. Mod Pathol, 2003, 16: 558-565.
- [3] Juliano R L, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants [J]. Biochim Biophys Acta, 1976, 455: 152-162.
- [4] Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study [J]. J Clin Oncol, 2002, 20: 179-188.
- [5] Pohl A, Lage H, Müller P, Pomorski T, Herrmann A. Transport of phosphatidylserine via MDR1 (multidrug resistance 1) P-glycoprotein in a human gastric carcinoma cell line [J]. Biochem J, 2002, 365(Pt 1): 259-268.
- [6] 王希泽, 宋福林, 张雪峰, 张忻平, 曲化远. 多药耐药基因产物 P-gp、Topo II 在胃癌组织中的表达及意义 [J]. 山东医药, 2003, 43: 24-25.

[本文编辑] 魏学丽, 邓晓群