

文章编号:1005-6947(2008)03-0292-03

· 简要论著 ·

RUNX3 在进展期胃癌中的表达及意义

陈志康, 葛杰, 伍韶斌, 袁伟杰, 陈子华

(中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南 长沙 410008)

摘要:目的 探讨 runt 相关转录因子 3 (RUNX3) 在进展期胃癌中的表达情况及其意义。方法 用免疫组织化学技术 (SP 法) 检测 60 例胃癌、癌旁和远癌黏膜中 RUNX3 的表达情况, 并比较各临床病理特征分组间的差异。**结果** RUNX3 表达主要位于细胞核膜和细胞浆上, 在 60 例胃癌组织、癌旁组织和远癌胃黏膜组织中, RUNX3 表达的阳性率分别为 58.3% (35/60), 85.0% (51/60), 98.3% (59/60), 3 组间差异有显著性 ($P < 0.05$)。弥漫型胃癌的 RUNX3 表达明显低于肠型胃癌 (40.0% vs 67.5%, $P < 0.05$)。伴有淋巴结转移的胃癌组织 RUNX3 表达明显低于不伴有淋巴结转移者 (47.2% vs 75.0%, $P < 0.05$); 但患者的年龄、性别及 TNM 分期分组间 RUNX3 的表达差异无显著性 ($P > 0.05$)。**结论** 与非癌胃黏膜组织相比, RUNX3 在胃癌组织中呈低表达; 其表达与胃癌的 Lauren 分型和有无淋巴结转移有关。
[中国普通外科杂志, 2008, 17(3): 292-294]

关键词: 胃肿瘤; RUNX3; 抑癌基因; 免疫组织化学

中图分类号: R 735.2

文献标识码: B

胃癌的发生是一个多因素、多步骤的复杂过程, 遗传因素也在其中扮演着重要角色。新近研究发现, 人类 runt 相关转录因子基因 3 (runt-related transcription factor gene 3, RUNX3) 可能也是一种抑癌基因, 且其在人类正常组织器官的形成以及在某些组织的癌变过程中可能起着重要作用^[1]。笔者应用免疫组织化学方法检测了进展期胃癌组织中 RUNX3 的表达情况, 探讨其与胃癌临床病理学特征之间的关系。

1 材料与方法

1.1 标本及其一般资料

收集本院 2005 年 1—12 月手术切除的 60 例胃癌组织 (胃癌组)、癌旁 2 cm 的胃黏膜 (癌旁组) 及距肿块边缘 6 cm 以上的胃黏膜组织 (远癌组)。男 38 例, 女 22 例; 年龄 32~76 岁, 中位年龄 52 岁。患者术前均经内镜及病理切片证实, 且均未行放疗、化疗等抗肿瘤治疗, 有完整的临床、病理和随访资料。按 Lauren 分型法, 肠型胃癌 40 例, 弥漫型胃癌 20 例。均为进展期胃癌。

1.2 实验方法

新鲜标本以 10% 福尔马林溶液固定, 切片厚 4 μ m, 石蜡包埋。免疫组化试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.2.1 免疫组化染色 (SP 法) 切片脱蜡, 梯度乙醇水化, 蒸馏水冲洗 3 min \times 3, 0.6% H_2O_2 室温下孵育 5 min; 滴加枸橼酸缓冲液 (pH 6.0), 微波抗原修复, 滴加 10% 正常山羊血清; 37 $^{\circ}C$ 孵育 10 min, 倾去血清, 滴加一抗 (兔抗人 RUNX3 多克隆抗体, 1:1 000, Abcam 公司产品), 滴加生物素标记的二抗 (辣根过氧化物酶连接的山羊抗兔抗体), 37 $^{\circ}C$ 孵育 30 min; DAB 显色, 苏木素复染。采用由 Abcam 公司提供的标准玻片作为阳性对照, 以磷酸盐缓冲液 (PBS) 代替一抗作为阴性空白对照。

1.2.2 结果判断标准 由 2 名未参与实验研究、不了解患者临床资料的病理医生分别独立观察所有切片。以细胞核膜或胞浆内出现棕黄色细颗粒为阳性。每一切片观察 5 个不相连的视野, 每个视野计数 100 个细胞, 计算每张切片染色细胞百分率。根据染色细胞所占比例, 将 RUNX3 的阳性率分成 4 个等级: 染色细胞比例 $> 90\%$ 为强阳性 (+++); 50%~90% 为阳性 (++) ; 10%~49% 为弱阳性 (+); $< 10\%$ 为阴性 (-)。结果不一致时, 采取协商统一的原则。

基金项目: 湖南省卫生厅科研基金资助项目 (C2006-008)。

收稿日期: 2008-01-15; **修订日期:** 2008-02-11。

作者简介: 陈志康, 男, 中南大学湘雅医院主治医师, 主要从事胃肠肿瘤方面的基础和临床方面的研究。

通讯作者: 陈子华 E-mail: zihuac@yahoo.com

1.3 统计学处理

采用 χ^2 检验及精确概率法分析组间差异。所有统计分析由 SPSS 12.0 软件包完成。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 RUNX3 在胃癌、癌旁和远癌黏膜中的表达

远癌组 RUNX3 阳性表达率最高,癌旁组表达率低于远癌组,而胃癌组更低,差异均有显著性 ($P < 0.05$)。远癌组织中 RUNX3 有 81.6% 呈强阳性表达,而胃癌组织则无强阳性表达(表 1)。

表 1 3 组标本中中 RUNX3 的表达情况

分组	n	-	+	++	+++ (%)	总阳性率 (%)
胃癌	60	25	23	12	0	58.3
癌旁	60	9	19	26	6(10)	85 ¹⁾
远癌	60	1	4	6	49(81.6)	98.3 ¹⁾

注:1)与胃癌组比较 $P < 0.05$

2.2 RUNX3 的表达与胃癌临床病理特征的关系

在肠型胃癌中,RUNX3 表达阳性率显著高于弥漫型胃癌 ($P < 0.05$)。在无淋巴结转移的胃癌组织的 RUNX3 表达阳性率显著高于有淋巴结转移的胃癌组织 ($P < 0.05$)。RUNX3 的表达在高中分化腺癌中也高于在低分化腺癌 ($P < 0.05$)。但其表达的高低与患者的年龄、性别、TNM 分期无明显关系 ($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 RUNX3 表达与胃癌的临床病理特征之间的关系

临床因素	n	RUNX3 阳性率 (%)	P 值
年龄(岁)			
<50	25	15(60.0)	>0.05
≥50	35	20(57.1)	
性别			
男	38	21(55.3)	>0.05
女	22	14(63.6)	
Lauren 分型			
肠型	40	27(67.5)	<0.05
弥漫型	20	8(40.0)	
TNM 分期			
II	23	15(65.2)	>0.05
III	27	15(55.6)	
IV	10	5(50.0)	
病理类型			
高中分化	40	27(67.5)	<0.05
低分化	20	8(40.0)	
淋巴结转移			
阴性	24	18(75.0)	<0.05
阳性	36	17(47.2)	

3 讨论

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,占男性第 2 位,女性第 3 位,其病死率为恶性肿瘤之首^[2-3]。胃癌的患病率存在着明显的地区差异,在全球范围内,以亚洲的日本、韩国和中国为最高^[4]。尽管近年来世界胃癌的患病率和病死率有下降的趋势,但每年的新发病例约有 35% 发生在中国^[5];目前它仍是我国患病率和病死率最高的恶性肿瘤之一^[6-7]。

人类 RUNX3 基因位于染色体 1p36.1,全长约 67 kb; RUNX3 蛋白是由 α 亚单位和 β 亚单位构成的含 415 个氨基酸残基的异二聚体。有研究显示,RUNX3 可能与胃黏膜上皮肿瘤的形成具相关性^[1]。也有研究认为,RUNX3 在胃癌中表达的下调或缺失可能与其启动子的高度甲基化有关;敲除小鼠的 RUNX3 基因后,其胃黏膜上皮细胞可出现增生肥大^[8]。本研究发现,与远癌胃黏膜组织相比,RUNX3 蛋白在胃癌组织中的表达显著降低 ($P < 0.05$),且表达强度亦有明显减弱。在阳性表达的胃癌病例中,RUNX3 也以弱阳性表达为主 (42.5%),而在远癌胃黏膜组织中,RUNX3 以强阳性表达为主 (72.5%)。提示 RUNX3 表达的缺失或下调可能是胃癌发生、发展过程中的一个普遍现象。本研究还发现,RUNX3 表达的下调还与胃癌的 Lauren 分型有关。在弥漫型腺癌中,RUNX3 的阳性表达率远低于肠型者 ($P < 0.05$)。Wei 等^[9]发现,RUNX3 的表达缺失或下调与胃癌的分期及预后有一定关联。但本研究发现,RUNX3 表达的缺失或下调与 TNM 分期不明显。考虑此结果可能与标本量相对较少有关,也可能与胃癌的发生和进展涉及多个相关因子的改变有关,仅仅一个 RUNX3 难以影响整个疾病的进展。

RUNX3 是如何发挥其肿瘤抑制作用的机制仍不清楚。有研究显示^[10],敲除 RUNX3 基因的小鼠胃黏膜上皮呈现凋亡率的下降和对转化生长因子(transforming growth factor, TGF- β)刺激的耐受增加。因而认为 RUNX3 的抗肿瘤活性可能作用于 TGF- β 的下游通路。综上所述,通过本研究发现,RUNX3 在胃癌组织中呈现出表达的下调或缺失,且与胃癌的分化程度和淋巴结转移有关。提示其表达的下调或缺失可能也是胃癌发生、发展过程中的一个重要环节。今后通过进一步研究导致其下调或缺失具体机制,可能有助于揭示胃癌发生、发展的内在分子学变化,从而有助于揭示胃癌发生、进展的本质。

文章编号:1005-6947(2008)03-0294-03

· 临床报道 ·

双腔营养管在重症急性胰腺炎肠内营养治疗中的应用

陈生贵¹, 黄琼芳², 张福鑫¹, 陈勇¹, 何平¹, 李金龙¹

(四川省攀枝花市中西医结合医院 肝胆外科, 四川 攀枝花 617000)

摘要:目的 探讨双腔营养管在重症急性胰腺炎(SAP)肠内营养(EN)中的应用价值。方法 将80例SAP患者随机分成双腔组和对照组各40例,双腔组置入双腔营养管,一腔置于trail's韧带20cm以下进行肠内营养,一腔置于胃内引流胃液;对照组置普通胃肠营养管进行EN,观察两组临床指标。结果 双腔组1周APACHE II评分为 8.8 ± 1.9 ,2周Balthaza CT评分为 3.5 ± 1.2 ,2周血清清蛋白水平(28.6 ± 1.6)g/L,严重并发症发生率12.5%(5/40),严重腹胀发生率30%(12/40),血淀粉酶降至正常时间(5.6 ± 2.4)d,住院时间(53.2 ± 11.6)d,对照组对应指标分别为 10.2 ± 2.5 , 4.2 ± 1.6 , 29.3 ± 1.5 ,35%(14/40),77.5%(31/40),(6.9 ± 1.6)d, (60.6 ± 8.6)d,两组差异均有统计学意义(分别 $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.005$, $P < 0.001$)。结论 对SAP患者行EN,应用双腔营养管,既能使肠内营养有效,又能让胰腺休息,疗效较满意。

[中国普通外科杂志,2008,17(3):294-296]

关键词: 胰腺炎,急性坏死性;双腔营养管;肠内营养

中图分类号: R 657.51

文献标识码: B

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)约占急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的20%~30%^[1],是一种严重的急腹症,其病程长,并发症多,病死率高达10%~30%^[1]。肠内营养(enteral nutrition, EN)在国内外应用效果良好,主要方式为经鼻胃管,鼻肠管,胃造瘘管和空肠造瘘管,四种方式均存在胃液不能有效引流的问题,后两种方式还增加创伤,患者生活护理不便。笔

者在对SAP患者的EN中,设计了一种简便、易行、安全、有效的引流胃液与肠内营养合二为一的置管方法,报告如下。

1 临床资料

1.1 管道连接方法

经十二指肠镜将鼻胆管置入Trail's韧带以下超过20cm处,沿鼻胆管套入胃肠营养管约40cm,再沿鼻胆管套入三通管,后者与胃肠营养管套牢,用橡皮塞封堵鼻胆管与三通管间的间隙。即三通管一端接胃管,一端接胃肠减压器行持续胃肠减压,鼻胆管自三通管另一端通过;EN液瑞素(Fresubine,华瑞制药生产)经鼻胆管注入上段空肠。

收稿日期:2007-09-04; **修订日期:**2008-02-05。

作者简介:陈生贵,男,四川省攀枝花市中西医结合医院主治医师,主要从事肝胆胰疾病基础与临床方面的研究。

通讯作者:陈生贵 E-mail:csq70925@126.com

参考文献:

- [1] Ito K, Liu Q, Salto-Tellez M, et al. RUNX3, a novel tumor suppressor, is frequently inactivated in gastric cancer by protein mislocalization [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(17): 7743-7750.
- [2] Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(3): 354-362.
- [3] Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJ. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(Suppl 2): ii31-ii36.
- [4] Kelley J R, Duggan J M. Gastric cancer epidemiology and risk factors [J]. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56(1): 1-9.
- [5] Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, et al. GSTT1 and GSTM1 null genotypes and the risk of gastric cancer: A case-control study in a Chinese population [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9(1): 73-80.

- [6] Nui WX, Qin XY, Liu H, et al. Clinicopathological analysis of patients with gastric cancer in 1200 cases [J]. *World J Gastroenterol*, 2001, 7(2): 281-284.
- [7] Yin T, Ji XL, Shen MS. Relationship between lymph node sinuses with blood and lymphatic metastasis of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(2): 207-216.
- [8] Otto F, Lubbert M, Stock M. Upstream and downstream targets of RUNX proteins [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 89(1): 9-18.
- [9] Wei D, Gong W, Oh SC, et al. Loss of RUNX3 expression significantly affects the clinical outcome of gastric cancer patients and its restoration causes drastic suppression of tumor growth and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11): 4809-4816.
- [10] Miyazono K, Maeda S, Imamura T. Coordinate regulation of cell growth and differentiation by TGF- β superfamily and Runx proteins [R]. *Oncogene*, 2004, 23(24): 4232-4237.