

文章编号:1005-6947(2004)04-0253-04

· 结直肠癌专题研究 ·

EGF, EGFR 和 PCNA 表达与大肠癌临床病理学特征及关系

侍立志¹, 王兆春²

(1. 广东省深圳市宝安区人民医院 普外科, 广东 深圳 518101; 2. 广东省深圳市松岗人民医院 外科, 广东 深圳 518105)

摘要:目的 探讨 EGF, EGFR 和 PCNA 表达与大肠癌临床病理学特征及预后的关系。方法 对 50 例大肠癌和 10 例正常的大肠组织, 通过免疫组化法观察 EGF, EGFR 与 PCNA 的表达。结果 大肠癌组织中 EGF, EGFR 表达阳性率分别是 76.07% 和 84.15%, 正常大肠组织无表达 ($P < 0.05$); 大肠癌组织中 PCNA 表达为 $(37.22 \pm 14.49)\%$, 正常大肠组织为 $(15.12 \pm 3.21)\%$ ($P < 0.05$)。三者表达与大肠癌组织类型、临床 Dukes 分期及转移、复发有关 ($P < 0.05$), 但与肿瘤大小及部位无关 ($P > 0.05$)。结论 大肠癌组织 EGF, EGFR 和 PCNA 的表达, 对判断肿瘤的恶性程度、估计预后、判断复发及指导患者术后化疗具有一定的临床意义。

关键词: 结直肠肿瘤/病理学; 表皮生长因子; 受体, 表皮生长因子; 增殖细胞控抗原基因表达
中图分类号: R735.35; Q575.11 **文献标识码:** A

Relationship between the expression of EGF, EGFR and PCNA with clinicopathological characteristics in human colorectal carcinoma

SHI Li-zhi¹, WANG Zhao-chun²

(1. Department of General Surgery, The People's Hospital of Baoan District, Shenzhen, Guangdong 518101, Chian; 2. Department of Surgery, The People's Hospital of Songgang District, Shenzhen, Guangdong 518105, Chian)

Abstract: Objective To evaluate the relationship between the expression of EGF, EGFR and PCNA with the clinicopathological characteristics in human colorectal carcinoma. **Methods** Immunohistochemistry was used to examine the expression of EGF, EGFR and PCNA in 50 specimens of colorectal carcinoma and 10 specimens of normal colorectal tissue. **Results** In cancer specimens, the expression of EGF and EGFR were 76.07% and 84.15% respectively, but in normal colorectal tissue were no expression of EGF and EGFR ($P < 0.05$). The expression of PCNA in tumor tissue was $(37.22 \pm 14.49)\%$; and in normal colorectal tissue was $(15.12 \pm 3.21)\%$ ($P < 0.05$). The expression of EGF, EGFR and PCNA was not correlated with the size and site of the tumor; however, the expression was significant correlated with the degree of differentiation, Dukes stages, metastasis and recurrence of the colorectal carcinoma. **Conclusions** The results suggest that the expression of EGF, EGFR and PCNA is an useful tool for providing information about the malignant degree, prognosis, relapse of the tumor, and may be as a gaiding in postoperative chemotherapy selection for patients with colorectal carcinoma.

Key words: COLORECTAL NEOPLASMS/pathol; EGF; EGFR; PCNA GENE EXPRESSION

CLC number: R735.35; Q575.11

Document code: A

收稿日期:2003-09-10; 修订日期:2003-11-20。

作者简介:侍立志(1955-),男,吉林长春人,广东省深圳市宝安区人民医院副主任医师,主要从事普外临床方面的研究。

大肠癌是严重危害人类健康的疾病之一,发病率一直呈上升趋势,在我国已上升为第4位,且每年仍以4.2%的增长率增长,现已居恶性肿瘤之首^[1],因而愈来愈引起人们的关注。为了深入研究其生物学特征,笔者对50例大肠癌和10例正常大肠组织中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)进行检测,以探讨三者表达与大肠癌临床病理学特征及预后的关系。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

手术病理确诊大肠癌组织标本50例(其中结肠癌31例、直肠癌19例)。男38例,女12例。平均年龄56岁。50例大肠癌中高分化癌9例(18.0%),中分化癌21例(42.0%),低分化癌12例(24.0%),黏液癌8例(16.0%)。Dukes分期:A期12例(24.0%),B期14例(28.0%),C期16例(32.0%),D期8例(16.0%)。根治性手术切除46例,姑息性切除4例。另取10例(因其他疾病所切除的大肠正常肠段)经病理检查无异常的大肠组织活检标本作对照,男7例,女3例。平均年龄42岁。

1.2 方 法

标本经10%福尔马林固定,石蜡包埋,5 μ m连续切片,分别作HE染色,以及EGF,EGFR和PCNA免疫组织化学或组织化学染色。免疫组化染色用LSAB法^[2]。鼠抗人EGF,EGFR单克隆抗体购自军事医学科学院;鼠抗人PCNA单克隆抗体PC10和LSAB(labelled strept avidin biotin)K9002购自美国DAKO公司。EGF,EGFR抗体工作浓度1:100;PCNA抗体工作浓度1:50。阳性对照为已知EGF,EGFR和PCNA阳性的肿瘤标本。PBS代替第一、二抗体作阴性对照。

1.3 结果判定

EGF,EGFR阳性染色呈浅棕黄色或深棕黄色;阴性染色无着色细胞或与背景染色一致。PCNA阳性染色呈棕黄色,并定位于细胞核呈弥漫性或颗粒状着色。记数5个高倍视野下1000个肿瘤细胞中EGF,EGFR和PCNA阳性细胞数,即EGF,EGFR的阳性表达数和PCNA指数(PCNA labeling index,

PCNA LI)。

1.4 统计学方法

3组资料均数比较用 t 检验,率值比较用卡方检验,样本量 < 40 用Fisher精确计数法,相关检验用 t' 检验。

2 结 果

2.1 EGF,EGFR和PCNA在大肠癌组织与正常组织的表达

大肠癌组织中EGF,EGFR表达主要分布在细胞膜及细胞浆,阳性率分别为76.07%和84.15%,正常组均无表达($P < 0.05$)。PCNA主要分布在腺体下1/3上皮或基底部。大肠癌PCNA LI表达为(37.22 \pm 14.49)%,正常大肠组织阳性表达为(15.12 \pm 3.21)%($P < 0.05$)(表1)。

表1 EGF,EGFR和PCNA在大肠癌组与正常组表达

两组对照	n	EGF表达阳性($n, \%$)	EGFR表达阳性($n, \%$)	PCNA阳性指数($\bar{x} \pm s$)
大肠癌组	50	38(76.07)	42(84.15)	37.22 \pm 14.49
结肠癌	31	23(74.21)	26(83.92)	31.26 \pm 16.39
直肠癌	19	15(78.95)	16(84.21)	43.18 \pm 14.60
正常组	10	0 [†]	0 [†]	15.12 \pm 3.21 [†]

注:[†]与大肠癌组比较 $P < 0.05$

2.2 EGF,EGFR和PCNA表达与大肠癌组织类型关系

大肠癌高中分化组EGF,EGFR阳性率显著高于低分化组($P < 0.05$)。高、中分化型组PCNA LI均值显著低于低分化组($P < 0.05$)(表2)。

表2 EGF,EGFR和PCNA表达与大肠癌组织类型关系

组织类型	n	EGF阳性率(%)	EGFR阳性率(%)	PCNA阳性指数($\bar{x} \pm s$)
高分化	9	53.41 [†]	65.98 [†]	29.65 \pm 21.17 [†]
中分化	21	50.26 [†]	73.45 [†]	38.82 \pm 29.31 [†]
低分化	12	11.61	19.68	59.11 \pm 23.16
黏液癌	8	76.35	84.56	55.67 \pm 26.32

注:[†]与低分化组比较 $P < 0.05$

2.3 EGF,EGFR和PCNA表达与大肠癌临床Dukes分期的关系

大肠癌Dukes A,B期EGF,EGFR表达阳性率(53.43%,62.21%和54.26%,66.47%)明显低于Dukes C,D期(67.18%,79.68%和72.36%,84.26%,均 $P < 0.05$)。Dukes C,D期

PCNA 表达阳性率明显高于 Dukes A 期 ($P < 0.05$) (表 3)。

表 3 EGF,EGFR 和 PCNA 表达与大肠癌临床 Dukes 分期的关系

Dukes 分期	<i>n</i>	EGF 阳性率 (%)	EGFR 阳性率 (%)	PCNA 阳性指数 ($\bar{x} \pm s$)
A 期	12	53.43 ¹⁾²⁾	62.21 ¹⁾²⁾	26.45 ± 14.37
B 期	14	54.26 ¹⁾²⁾	66.47 ¹⁾²⁾	44.25 ± 19.68
C 期	16	67.18	79.68	56.15 ± 14.65 ³⁾
D 期	8	72.36	84.26	55.09 ± 26.35 ³⁾

注:1)与 DukesC 期比较, $P < 0.05$;2)与 Dukes D 期比较, $P < 0.05$;3)与 Dukes A 期比 $P < 0.05$

2.4 EGF,EGFR 和 PCNA 表达与大肠癌大小及部位的关系

EGF,EGFR 和 PCNA 表达与大肠癌大小及部位无关(均 $P > 0.05$)(表 4)。

表 4 EGF,EGFR 和 PCNA 表达与大肠癌大小及部位的关系

大小、部位	<i>n</i>	EGF 阳性率 (%)	EGFR 阳性率 (%)	PCNA 阳性指数 ($\bar{x} \pm s$)
≤3cm	12	65.41	68.26	45.51 ± 14.72
>3cm	14	64.23	73.48	41.27 ± 19.36
直肠癌	19	78.95	84.21	43.18 ± 14.60
结肠癌	31	74.52	81.24	32.13 ± 12.21

2.5 EGF,EGFR 和 PCNA 表达与大肠癌有无转移的关系

有转移大肠癌的 EGFR 及 PCNA 的表达与无转移的大肠癌 PCNA 表达比较,具有显著性差异 ($P < 0.05$)(表 5)。

表 5 EGF,EGFR 和 PCNA 表达与大肠癌有无转移的关系

有无转移	<i>n</i>	EGF 阳性率 (%)	EGFR 阳性率 (%)	PCNA 阳性指数 ($\bar{x} \pm s$)
有转移	32	48.51	78.72 [†]	55.46 ± 32.14 [†]
无转移	18	44.52	54.34	34.32 ± 15.23

注:†有转移与无转移组比较, $P < 0.05$

2.6 EGF,EGFR 和 PCNA 表达与大肠癌有无复发的关系

有复发的大肠癌 EGF,EGFR 表达与无复发的大肠癌 PCNA 表达比较,具有显著性差异 ($P < 0.05$)(表 6)。

表 6 EGF,EGFR 和 PCNA 表达与大肠癌有无复发的关系

有无复发	<i>n</i>	EGF 阳性率 (%)	EGFR 阳性率 (%)	PCNA 阳性指数 ($\bar{x} \pm s$)
有复发	14	61.23	68.42	45.51 ± 14.72 [†]
无复发	36	42.34	45.34	31.72 ± 15.23

注:†与无复发组比较, $P < 0.05$

3 讨论

有研究^[3]发现,EGF,EGFR 在诸多肿瘤中(如乳腺癌、前列腺癌、食管癌及胃癌等)与正常组织比较均有高水平的表达。本研究发现,大肠癌组织中 EGF,EGFR 的阳性表达率明显高于正常的大肠组织 ($P < 0.05$)。说明 EGF,EGFR 的过度表达同样与大肠癌的发生、发展有着密切的关系,大肠癌细胞从中度异型增生发展到重度异型增生,是一个逐步移行演变的过程,这一过程可能是通过自分泌或旁分泌的方式促进大肠癌细胞增殖和发展。

Toderud^[4]指出,EGFR 与癌基因 c-erb B-2 所编码的蛋白产物 p185 高度同源,与胞外受体 EGF 结合被活化而产生自身磷酸化,再通过激活胞浆内信号系统(酶类)发挥促进细胞分裂增殖的作用,这种相互作用有助于促进大肠癌细胞的分化。一般认为,肿瘤分化越低,生长繁殖能力越强,其恶性度也越高。本研究表明,大肠癌高分化组 EGF,EGFR 阳性率显著高于低分化组 ($P < 0.05$),表明 EGF,EGFR 与大肠癌分化程度有着密切关系。EGFR 与相应配体 EGF 相互作用,可能有助于促进大肠癌细胞的分化。PCNA 表达与大肠癌组织类型有一定的依赖性,低分化癌及黏液癌中的 PCNA LI 明显高于高分化组 ($P < 0.05$),表明不同分化程度大肠癌的增殖活性存在明显差异。

本研究表明,大肠癌 Dukes A, B 期 EGF,EGFR 表达阳性率明显低于 Dukes C, D 期(均 $P < 0.05$)。Dukes D 期 PCNA LI 明显高于 Dukes A 期, ($P < 0.05$)。这表明 PCNA 越高,大肠癌的增殖活性就越强,其浸润、转移的可能性也就越大^[5]。因此认为,对 PCNA 的检测,目前可作为临床判定其恶性程度及估计预后的新指标。

肿瘤的浸润与转移是恶性肿瘤的主要生物学特征,分析判断肿瘤细胞的浸润及淋巴转移对估计患者预后及复发密切相关。有研究^[6]表明,EGFR

和 PCNA 表达在肿瘤有无浸润及淋巴转移有非常显著的差异。EGF 与 EGFR 结合,引起细胞分裂和增殖等一系列生化过程,如起调节作用的癌基因激活或抑癌基因失活,调解作用就会失控,导致 EGFR 过度表达,促进肿瘤细胞的生长及局部浸润能力,增强转移趋势。PCNA 是细胞核 DNA 合成所必需的一种核蛋白,大肠癌组织 DNA 合成紊乱,PCNA 明显增加,表明其细胞增殖活性呈进行性增加。本研究显示,EGF,EGFR 在有转移、复发的大肠癌的表达与无转移、复发的比较,具有显著差异 ($P < 0.05$),而有转移、复发的 PCNA 表达与无转移、复发的 PCNA 表达也存在有明显差异,由此可见 EGF,EGFR 和 PCNA 表达对临床估计大肠癌的预后及判断术后复发是一个极有意义的参考指标,可为临床估计预后、判定复发提供一个客观、科学的理论

依据。

参考文献:

- [1] 夏玉亭,刘民培. 早期大肠癌的诊断[J]. 中华消化杂志, 2003,23(2):109-112.
- [2] 梁英杰,凌启波. 一种快速高敏感免疫组织化学染色法 - LSAB 法[J]. 中华病理学杂志, 1993,22(5):369-370.
- [3] Yoshiyuki T, Shmizu Y, Onda M, *et al*. Immunohistochemical demonstration of epidermal growth factor in human gastric cancer xenografts of nude mice[J]. *Cancer*, 1990,65(2):953-954.
- [4] Toderud G. Epidermal growth factor. the receptor and its function[J]. *Biofactors*, 1989,2(1):11-12.
- [5] Khazaie K, Bodner J. Correlations of oncogene and epidermal growth factor receptor[J]. *Oncogene*, 1991,6(1):21-28.
- [6] Tanaks S, Haruma K, Tatsuta S, *et al*. Proliferating cell nuclear antigen expression correlates with the metastatic potential of sulymucosal invasive colorectal carcinoma[J]. *Oncology*, 1995,52(1):134-138.

文章编号:1005-6947(2004)04-0256-01

· 病例报告 ·

沟槽状胰腺炎 1 例

张峻, 周杰, 李世杰, 崔继秀

(第一军医大学南方医院 肝胆血管外科, 广东 广州 510515)

关键词:胰腺炎/外科学; 病例报告

中图分类号:R576

文献标识码:D

患者 男,46岁。因反复上腹部隐痛2个月,伴恶心,呕吐,波动性的黄疸,体重减轻,既往有长期饮酒史。体检:消瘦面容,全身皮肤黏膜中度黄染。上腹部轻压痛,无反跳痛、肌紧张,未扪及包块,肝脾肋下未及。实验室检查:血、尿、便常规,肝功能及血清 AFP,CEA,CA19-9,CA15-3均正常。血总胆红素 $109.3 \mu\text{mol/L}$,直接胆红素 $78.6 \mu\text{mol/L}$ 。B超和CT:胰头部有1个 $4\text{cm} \times 5\text{cm}$ 大小的肿物,考虑胰头癌的可能性大。ERCP和MRCP:胆总管下端狭窄,主胰管未见明显扩张。上消化道造影:十二指肠

降部狭窄。全麻下手术。术中见:胰头部1约 $4\text{cm} \times 5\text{cm}$ 的肿块,质硬,表面尚光滑,胆总管中度扩张,腹腔内未见明显肿大淋巴结。行胰十二指肠切除,胆管空肠吻合,胃空肠吻合术。术后病理示:胰头部慢性胰腺炎,十二指肠腺增生。术后予以抗炎、制酸、支持等常规治疗,治愈出院。随访28个月患者健在。

讨论 沟槽状胰腺炎(groove pancreatitis)发病率低,症状和体征与胰头癌相似,临床极易误诊。1973年德国学者Becker第一个将此病命名为沟槽状胰腺炎。沟槽状胰腺炎的解剖学基础是位于胰头、胆总管和十二指肠之间瘢痕组织增生,导致十二指肠和胆总管狭窄,而主胰管狭窄却少见(Bec-

ker V, *et al*. *Int J Pancreato*, 1991, 10(3-4):173-182)。由于沟槽状胰腺炎的治疗和预后与胰头癌有明显不同,故应重视鉴别诊断。此病临床表现无特异性,易误诊为胰头部恶性肿瘤,为减少误诊,临床上凡遇小于50岁男性,有长期饮酒史,出现上腹部疼痛,波动性黄疸,恶心,呕吐,体重减轻等临床表现时,应注意与沟槽状胰腺炎相鉴别。行CT动态增强扫描有助于诊断,表现为胰头部均匀强化。经内窥镜超声波检查及在其引导下活组织检查可确诊。一旦确诊沟槽状胰腺炎,轻者可避免手术;梗阻严重者可保留幽门的胰头十二指肠切除,胆管空肠及胃空肠吻合术,既能减少手术并发症,又可提高疗效。

收稿日期:2004-01-06。

作者简介:张峻(1972-),男,河北平山人,第一军医大学南方医院住院医师,主要从事特殊胰腺炎方面的研究。