

文章编号:1005-6947(2005)05-0361-04

· 实验研究 ·

胰腺癌和慢性胰腺炎趋化因子的表达及其意义

刘栋才¹, 杨竹林², 周建平¹, 袁联文¹, 舒国顺¹, 周家鹏¹, 李永国²

(中南大学湘雅二医院 1. 老年外科 2. 普通外科, 湖南 长沙 410011)

摘要:目的 目的探讨胰腺癌和慢性胰腺炎组织中白细胞介素8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)和巨噬细胞炎性蛋白1 α (MIP-1 α)的表达及其生物学意义,并探讨三者胰腺癌中表达的相互关系。**方法** 采用ABC免疫组织化学法检测51例胰腺癌和10例慢性胰腺炎手术切除标本的上述各项指标。**结果** 胰腺癌IL-8, MCP-1和MIP-1 α 表达阳性率及其评分明显高于慢性胰腺炎($P < 0.01$)。高分化腺癌的IL-8显著高于低分化腺癌($P < 0.05$);未转移癌三者阳性率及评分明显低于伴转移病例($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** IL-8, MCP-1, MIP-1 α 三者表达均为反映胰腺癌发生发展、生物学行为、转移发生及其预后的重要化学趋化因子;三者可能存在着相互影响和共同调控的作用途径。

关键词: 胰腺肿瘤/病理学; 腺瘤/病理学; 胰腺炎/病理学; 炎症趋化因子

中图分类号: R735.9; R576

文献标识码: A

Study on the expressions of chemotactic proteins and their significance in pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis

LIU Dong-cai¹, YANG Zhu-lin², ZHUO Jian-pin¹, YUAN Lian-wen¹, SHU Guo-shun¹, ZHOU Jia-peng¹, LI Yong-guo²

(1. Department of Geriatric Surgery 2. Department of General Surgery, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expressions of IL-8, MCP-1 and MIP-1 α and their biological significance in pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis, and investigate the relationships of their expressions in pancreatic cancer tissues. **Methods** Immunohistochemical method of avidin-biotin complex was used to examine surgically removed specimens from 51 cases of pancreatic carcinoma and 10 cases of chronic pancreatitis. **Results** The positive rates of expression and the scorings of IL-8, MCP-1, MIP-1 α were significantly higher in pancreatic carcinoma than that in chronic pancreatitis ($P < 0.01$). IL-8 expression was significantly higher in well-differentiated adenocarcinoma than that in poorly-differentiated ones ($P < 0.05$). Also the positive expression rate and the scorings of the three factors were significantly lower in cases without metastasis than in those with metastasis ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusions** The expressions of IL-8, MCP-1 and MIP-1 α might be three important chemotactic factors in reflecting the carcinogenesis, progression, biological behavior, metastatic potential and prognosis of pancreatic carcinoma. The three factors might have mutual effect and common regulatory pathways of action.

Key words: Pancreatic Neoplasms/pathol; Adenocarcinoma/pathol; Pancreatitis/pathol; Chemokines

CLC number: R735.9; R576

Document code: A

收稿日期:2004-06-08; 修订日期:2004-12-09。

作者简介:刘栋才(1964-),男,湖南涟源人,中南大学湘雅二医院副教授,主要从事肝胆胰疾病方面的研究。

通讯作者:刘栋才 电话:13974824248(手机); E-mail: dongcailiu@yahoo.com.cn。

研究^[1]发现癌细胞及其间质细胞可分泌多种化学趋化因子,这些因子与相应受体结合影响恶性肿瘤的生物学行为、转移发生或侵袭潜能及其预后。近来研究较多且作用较肯定的有白细胞介素8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)和巨噬细胞

炎性蛋白1(MIP-1)等^[1~11]。作者应用免疫组织化学方法研究胰腺癌和慢性胰腺炎组织中IL-8, MCP-1和MIP-1 α 表达及其生物学意义,探讨三者在胰腺癌中表达的相互关系。

1 材料与方法

1.1 分组及临床病理资料

1.1.1 胰腺癌组 收集近10年胰腺癌手术切除标本51例,其中男38例,女13例;年龄21~73[平均(51 \pm 17)]岁。病理类型包括高分化腺癌20例,中分化腺癌12例和低分化腺癌19例;临床和/或病理证实发生胰腺外转移(包括区域淋巴结、网膜、邻近组织器官等)35例(68.6%)。

1.1.2 慢性胰腺炎组 收集慢性胰腺炎手术切除标本10例,其中男7例,女3例;年龄35~55[平均(44 \pm 10)]岁。

上述标本经10%福尔马林固定后常规石蜡包埋、切片,厚4 μ m。HE染色复述病理组织学特征,其他切片行免疫组化染色。

1.2 主要试剂

兔抗人IL-8, MCP-1, MIP-1 α 多克隆抗体,生物素标记羊抗兔IgG, ABC试剂,以及DAB-Hcl显色试剂盒均购自武汉博士德公司。

1.3 检测指标及方法

IL-8, MCP-1, MIP-1 α 表达染色方法均为常规ABC免疫组化法。胞浆内含棕黄色颗粒者为阳性细胞。指标评分标准^[9]:将细胞染色强度评分(无为0分;弱为1分;中度为2分;强度为3分)和阳性细胞率评分(<5%为0分;5%~10%为1分;11%~20%为2分;20%~50%为3分;>50%为

4分)之和为该病例评分值,将评分值 \leq 2分定为阴性,>2分为阳性病例。

1.4 统计学处理

将所得数据输入SPSS10.0软件包进行 t 检验。 χ^2 检验或Fischer精确概率法以及线性相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$, $\alpha=0.01$ 。

2 结果

2.1 IL-8, MCP-1, MIP-1 的表达特征

IL-8, MCP-1, MIP-1 α 免疫反应产物主要定位于胞浆,少部分病例偶见胞核着色。癌间质成纤维细胞、单核巨噬细胞、血管内皮细胞及肥大细胞呈阳性。癌组织表达呈较明显异质性,同一切片不同区域可存在较明显的不同。51例胰腺癌IL-8, MCP-1和MIP-1 α 表达阳性病例分别为32例(62.7%),34例(66.7%)和34例(66.7%),三指标评分值分别为2.7 \pm 1.9,2.6 \pm 1.8,2.4 \pm 1.7。10例慢性胰腺炎三指标表达阳性病例分别为1例(10.0%),1例(10.0%),2例(20.0%),其评分值分别为0.7 \pm 1.1,0.6 \pm 1.1,1.4 \pm 1.2。胰腺癌三指标表达阳性率及其评分均明显高于慢性胰腺炎($P<0.05\sim 0.01$)。

2.2 IL-8, MCP-1, MIP-1 α 表达与胰腺癌分化程度及转移的关系

高分化癌组织的IL-8表达阳性率及评分明显低于低分化癌组($P<0.05$);MCP-1和MIP- α 表达阳性率及评分在高、低分化腺癌之间比较无差异($P>0.05$);无转移癌的IL-8, MCP-1, MIP-1 α 表达阳性率及其评分明显低于转移癌($P<0.01$)(附表)。

附表 IL-8, MCP-1, MIP-1 α 的表达与胰腺癌分化程度和转移的关系

病理指标	例数	IL-8		MCP-1		MIP-1 α	
		阳性数(%)	评分	阳性数(%)	评分	阳性数(%)	评分
分化程度							
高	20	9(45.0)	2.2 \pm 1.7	11(55.0)	2.3 \pm 1.8	12(60.0)	2.4 \pm 1.8
中	12	8(66.7)	2.6 \pm 1.5	8(66.7)	2.3 \pm 1.5	7(58.3)	2.1 \pm 1.6
低	19	15(78.9) ¹⁾	3.2 \pm 1.2 ¹⁾	15(78.9)	3.1 \pm 1.8	15(78.9)	2.7 \pm 1.6
转移							
无	16	4(25.0)	1.4 \pm 1.4	6(37.5)	1.4 \pm 1.7	6(37.5)	1.5 \pm 1.8
有	35	28(80.0) ²⁾	3.2 \pm 1.2 ²⁾	28(80.0) ²⁾	3.1 \pm 1.5 ²⁾	28(80.0) ²⁾	2.9 \pm 1.5 ²⁾

注:与高分化组比较,1) $P<0.05$;与无转移癌组比较,2) $P<0.01$

2.3 IL-8 与 MCP-1, MIP-1 α 癌组在胰腺癌表达评分值的相关性

经相关分析,胰腺癌三指标评分值存在高度密切正相关,即 IL-8 与 MCP-1, IL-8 与 MIP-1 α , MCP-1 与 MIP-1 α 均呈正相关关系 (P 均 < 0.01 , $r = 0.54, 0.52, 0.61$)。

3 讨 论

近来研究发现,许多恶性肿瘤细胞可合成和分泌 IL-8,而其相应来源的正常细胞或良性肿瘤细胞无该自分泌作用,分泌 IL-8 的恶性肿瘤患者血清 IL-8 含量也明显升高^[1~3]。进一步研究发现,IL-8 通过与肿瘤细胞膜上相应受体结合促进肿瘤血管生成,从而提高肿瘤生长速率和促进转移发生,且阳性表达者恶性程度高和预后差,因而,IL-8 为恶性肿瘤预后的一个重要生物学标记物^[1~3]。且国外已有学者报道^[1,2],应用 IL-8 单克隆抗体治疗 IL-8 表达阳性患者,取得了较好的疗效。本组资料发现胰腺癌 IL-8 表达阳性率及其评分均明显高于慢性胰腺炎,高分化腺癌 IL-8 评分明显低于低分化癌,未转移癌 IL-8 表达阳性率及其评分明显低于转移癌,此结果与国外报道基本一致。说明较大部分胰腺癌的癌细胞能合成和分泌 IL-8,且可能通过自分泌和旁分泌作用影响胰腺癌生物学行为、转移发生及其预后,IL-8 表达水平可能是反映这些过程的重要化学趋化因子。

MCP-1 可诱导表达于内皮细胞、平滑肌细胞和单核细胞,能刺激血管内皮细胞和平滑肌细胞分裂增殖,并可诱导多种组织因子的表达和活性增加,同时诱导单核细胞浸润^[1]。近年研究发现,正常上皮及上皮来源良性肿瘤细胞极少表达 MCP-1,但部分上皮来源的恶性肿瘤细胞能合成和分泌 MCP-1,发现 MCP-1 阳性表达恶性肿瘤侵袭能力、血管生成及间质单核巨噬细胞浸润数量明显高于阴性病例,且其表达水平与多种促血管生成因子呈密切正相关^[5~7]。MCP-1 阳性恶性肿瘤转移发生率明显增高,预后较差,其可能机制与 MCP-1 刺激肿瘤血管生成及诱导巨噬细胞浸润等因素有关^[5~8]。本组资料显示,胰腺癌 MCP-1 表达阳性率及评分明显高于慢性胰腺炎,未转移癌 MCP-1 表达阳性率及其评分较明显低于转移癌 ($P < 0.01$),此结果与国外报道较一致。说明部分胰腺癌能合成和分泌 MCP-

1, MCP-1 与其相应受体结合后通过促进肿瘤血管生成和诱导癌基质巨噬细胞浸润等方式影响胰腺癌生物学行为和预后。

MIP 具有化学趋化潜力和激活单核细胞的作用,同样在宿主防御中发挥重要作用^[1,8~11]。MIP-1 有 2 个亚单位,即 MIP-1 α 和 MIP-1 β ,两者作用相似。Konishi 等^[8]发现,大部分(23/33)肺癌 MIP-1 α 表达阳性,而其来源的支气管上皮呈阴性表达。Wolf 等^[9]发现 MIP-1 α 和 MIP-1 β 表达与恶性 T 细胞淋巴瘤的转移行为密切相关,阳性表达者易发生转移,认为其机制与 MIP-1 促血管生成和增加癌细胞侵袭能力有关^[11]。组织蛋白酶 D 可能通过裂解 MIP-1 成 MIP-1 α 和 MIP-1 β 而发挥作用,诱导侵袭和迁移能力的增加^[11]。本组资料显示,胰腺癌 MIP-1 α 表达阳性率及其评分明显高于慢性胰腺炎,且有癌转移病例 MIP-1 α 表达阳性率及评分明显高于未转移病例,但与胰腺癌分化程度无明显关系。说明部分胰腺癌(66.7%)能合成和分泌 MIP-1 α , MIP-1 α 与其相应受体结合后,通过提高癌细胞侵袭和迁移能力及促进肿瘤血管生成等方式影响胰腺癌生物学行为和转移的发生及预后。

已发现化学趋化因子 50 余种,化学趋化因子之间存在较密切相互关系,共同影响炎性细胞浸润及血管生成等生理病理过程^[1]。本组资料显示,在胰腺癌中 IL-8, MCP-1, MIP-1 α 三者评分值均存在密切正相关。说明三者相互作用影响胰腺癌生物学行为、转移发生及预后,其机制除三者均促进肿瘤血管生成及提高癌细胞侵袭和转移能力外,是否与其他许多因素有关,尚待深入研究。

参考文献:

- [1] Pellegrino A, Yacca A, Scavellio C, *et al.* Chemokines and tumors [J]. *Recent Prog Med*, 2002, 99(1): 642-654.
- [2] Li A, Dubey S, Varney ML, *et al.* IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinase production and regulated angiogenesis [J]. *J Immunol*, 2003, 170(6): 3369-3376.
- [3] Chen JJ, Yao PL, Yuan A, *et al.* Up-regulation of tumor interleukin-8 expression by infiltrating macrophages: its correlation with tumor angiogenesis and patient survival in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, (2): 729-737.
- [4] Broek IV, Asosingh K, Vanderkerken K, *et al.* Chemokine receptor CCR2 is expressed by human multiple myeloma cells and mediates migration to bone marrow stromal cell-produced monocyte

- chemotactic proteins MCP-1, -2 and -3 [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(6): 855 - 862.
- [5] Ohta M, Kitadai Y, Tanaka S, *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human gastric carcinomas [J]. *Int J Oncol*, 2003, 22(4): 773 - 778.
- [6] Ohta M, Kitadai Y, Tanaka S, *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human esophageal squamous cell carcinomas [J]. *Int J Cancer*, 2002, 102(3): 220 - 224.
- [7] Shibakura M, Niiya K, Kiguchi T, *et al.* Induction of IL-8 and monocyte chemoattractant protein-1 by doxorubicin in human small cell lung carcinoma cells [J]. *Int J Cancer*, 2003, 103(3): 380 - 386.
- [8] Konishi T, Okabe H, Katoh H, *et al.* Macrophage inflammatory protein-1 alpha expression in non-neoplastic and neoplastic lung tissue [J]. *Virchows Arch*, 1996, 428(2): 107 - 111.
- [9] Wolf M, Clark-lewis I, Buri C, *et al.* Cathepsin D specifically cleaves the chemokines macrophage inflammatory protein-1 alpha, macrophage inflammatory protein-1 beta, and SLC that are expressed in human breast cancer [J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(4): 1183 - 1190.
- [10] 胡凉玲, 喻伦银, 陈德基, 等. 大鼠试验性肺癌癌变各阶段微血管密度及 VEGF, Flk-1 表达的动态变化 [J]. *癌症*, 2001, 20(10): 713 - 717.
- [11] Huang S, Millse S, Mian B, *et al.* Fully humanized neutralizing antibodies to interleukin-8 (ABX-IL-8) inhibit angiogenesis, tumor growth, and metastasis of human melanoma [J]. *Am J Pathol*, 2002, 16(1): 125 - 134.

文章编号:1005-6947(2005)05-0364-01

· 病例报告 ·

双胆总管畸形 1 例

刘佐军, 孙立新, 刘勇

(北京市通州区潞河医院 普通外科, 北京 101100)

关键词:胆总管/畸形; 病例报告

中图分类号:R322.4; R44

文献标识码:D

患者 女, 64 岁。因间断右上腹痛 7 个月入院。体检: 皮肤巩膜无黄染; 腹平软, 右上腹轻压痛, 莫菲氏征阴性, 肝未及肿大。入院后检查: 肝功能正常, 血、尿淀粉酶正常。B 超检查示: 萎缩性胆囊炎, 胆囊结石, 胆总管扩张直径约 1.3 cm, 胆总管下段未见明显结石。常规术前准备后行手术治疗。术中见胆囊萎缩, 其内多发结石, 常规切除, 暴露胆总管, 直径约 1.0 cm, 于正常胆总管外侧另见一异常管道,

其内壁为正常胆总管外壁, 内径约 0.5 cm, 上端与胆囊管相通, 下端另行开口入十二指肠(附图), 正常及异常胆道内均未见结石或占位。间断缝合异常胆总管, 于正常胆总管内放置 T 管, 术后 2 周造影正常胆总管未见异常, 异常胆总管未显影。术后 3 周拔除 T 管, 痊愈出院。随访 3 个月无并发症。

讨论 胆道畸形较其它腹腔脏器多见、且较复杂, 术前不易诊断, 更增加其损伤几率。所以胆道手术中不仅要求术者熟悉解剖, 且要仔细分离辨别, 确认胆总管、肝总管、胆囊管三者关系。在胆管探查术中, 若胆囊三角解剖不清, 可先行胆总管切开造影, 明确三管关系再进一步手术。MRCP 作为一种非侵袭性检查, 对术前诊断胆道畸

形, 预防术中胆道损伤有重要临床价值。

收稿日期:2005-02-06。

作者简介:刘佐军(1969-)男, 山东人, 北京市通州区潞河医院主治医师, 主要从事普通外科方面的工作。

通讯作者:刘佐军 电话:010-809177

70。

附图 双胆总管畸形示意图