

胃癌及癌前状态 MG7 表达的动态观察及分析

郭冬丽 宁佩芳 王兰 袁媛

【摘要】 目的 探讨在胃癌发生发展过程中 MG7 抗原表达的动态变化及意义。方法 采用免疫组化技术及组化技术检测 406 例胃黏膜 MG7 抗原的表达情况及肠上皮化生类型。结果 从组织学角度观察,正常胃黏膜→肠上皮化生及异型增生→胃癌;I、II 型肠上皮化生→III 型肠上皮化生, MG7 抗原阳性表达率依次上升($P < 0.01$)。从临床疾病角度观察,浅表性胃炎→萎缩性胃炎→胃癌, MG7 抗原阳性表达率依次上升($P < 0.01$)。结论 MG7 抗原与胃癌发生发展有良好的相关性,对胃癌具有较高的特异性,对萎缩性胃炎,III 型肠上皮化生与异型增生进行严密监测有可能提高早期胃癌的检出率, MG7 在胃癌前疾病动态随访中具有重要应用价值。

【关键词】 胃癌相关抗原 MG7;胃肿瘤;胃癌前病变;肠上皮化生

Dynamic expression of antigen MG7 in the gastric cancer and gastric precancerous lesions GUO Dong-li, NING Pei-fang, WANG Lan, YUAN Yuan. Cancer Institute of The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

【Abstract】 Objective To study the kinetics of MG7 expression in the process of gastric cancer development. **Methods** The expression level of antigen MG7 on gastric mucosa in 406 cases was determined by immunohistochemical techniques. The classification of intestinal metaplasia of gastric mucosa was determined by histochemistry techniques on gastric mucosa in 82 cases. **Results** The positive rates of MG7 expression in normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and dysplasia of gastric mucosa and gastric cancer all increased gradually ($P < 0.01$). The positive rates of MG7 expression in superficial gastritis, atrophic gastritis and gastric cancer increased in sequence ($P < 0.01$). The positive rate of antigen MG7 expression in III intestinal metaplasia of gastric mucosa was significantly different with I and II intestinal metaplasia ($P < 0.05$). **Conclusions** MG7 was quite specific in gastric cancer thus could be used as a good index in the screening of gastric cancer. Patients with III intestinal metaplasia of gastric mucosa, atrophic gastritis and dysplasia of gastric mucosa should be closely followed in order to improve the early detection on gastric cancer. It seemed that MG7 was clinically valuable in the dynamic follow-up of gastric precursors.

【Key words】 Antigen MG7 of gastric cancer; Gastric neoplasms; Precursor of gastric cancer; Intestinal metaplasia

研究表明,胃癌早期发现、早期诊断对降低胃癌死亡率,提高生存率有重要作用。辽宁省庄河地区是我国胃癌高发区,也是我国的一个重要的胃癌防治研究基地^[1]。“九五”期间,中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所对庄河地区胃癌高危人群进行了普查。本项研究应用胃癌相关抗原 MG7 为标志物^[2],对庄河地区胃癌普查获得的胃黏膜标本进行了检测,观察 MG7 在胃癌及胃癌前状态的动态表达,评价 MG7 在胃癌诊断中的价值和意义。

材料与方法

1. 标本来源:1997~1999 年庄河胃癌高发区人群 406 份胃黏膜活检标本,均经病理诊断,包括正常胃黏膜标本 54 份(男 23 例,女 31 例,平均年龄 47 岁);浅表性胃炎标本 69 份(男 34 例,女 35 例,平均年龄 49 岁);胃黏膜糜烂溃疡标本 41 份(男 25 例,女 16 例,平均年龄 48 岁);萎缩性胃炎标本 123 份(男 72 例,女 51 例,平均年龄 51 岁,包括肠上皮化生 82 例);异型增生标本 62 份(男 37 例,女 25 例,平均年龄 50 岁);胃癌标本 57 份(男 35 例,女 22 例,平均年龄 51 岁);病例中乳头状、管状及高分化腺癌 13 例,中分化腺癌 16 例,低分化腺癌 19 例,印戒细胞癌 7 例,黏液腺癌 2 例。根据其分化程度,将高分化

基金项目:国家重点基础研究发展规划“973”资助项目(G1998051203)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第三研究室

通讯作者:袁媛 Email:yyuan@mail.cmu.edu.cn

腺癌及中分化腺癌归为分化型胃癌,共 29 例;将印戒细胞癌、黏液腺癌、低分化腺癌统一归为未分化型胃癌,共 28 例。各疾病组间性别、年龄构成差异无显著性 ($P > 0.05$)。

2. 试剂 抗胃癌单克隆抗体 MG7 为第四军医大学全军消化病研究所樊代明教授馈赠;免疫组化用 ABC 试剂和生物素标记马抗鼠 IgG 为美国 Vector 公司产品;高铁二胺 (high-iron diamine, HID) 试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司。

3. 方法:

(1) HID-ABpH2.5-PAS 黏蛋白组织化学染色,按说明书操作。判定标准:依据形态学、细胞分化程度及分泌黏蛋白不同将肠上皮化生划分为三型^[3]: I 型(完全性):腺管直,结构规整,黏蛋白染色以蓝为主;II 型(不完全性):腺管伸长,弯曲并可见轻度结构变形,黏蛋白染色以红、蓝为主;III 型(不完全性):腺管结构变形,细胞不典型性和细胞去分化程度均较 II 型显著,黏蛋白染色以黑为主。

(2) 肿瘤相关抗原 MG7 免疫组织化学染色(ABC 法)。结果判定采用综合评分法参照文献^[4],根据细胞着色深度及阳性细胞数分别记分为 0~3 分,着色深度以多数细胞呈色程度为准。凡细胞浆或腺腔内黏液着浅棕色者为 1 分、棕色者 2 分、深棕色者为 3 分、不着色为 0 分;整块切片中阳性细胞占有胃黏膜细胞中的比例 < 30% 为 1 分、30%~70% 为 2 分、> 70% 为 3 分、无细胞着色为 0 分。根据上述两项指标的积分数分为 4 级:0 分为阴性(-),2~3 分为弱阳性(+),4 分为阳性(++)、5~6 分为强阳性(+++)。4 分以上为过表达。

(3) 统计学处理:采用 χ^2 检验($P < 0.05$ 差异有统计学意义)。

结 果

1. 性别对不同胃黏膜 MG7 表达的影响:在 406

例受检者中,男 226 例,女 180 例。将各组胃黏膜标本按性别分组,在正常组及不同疾病组中, MG7 表达率在两性别组中差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 1)。

2. 年龄对不同胃黏膜 MG7 表达的影响:把受检者按年龄分组, < 40 岁者 75 人, 40~49 岁者 137 人, 50~59 岁者 92 人, ≥ 60 岁者 102 人。在正常及各组胃疾病中, MG7 表达率在各年龄组间差异无显著统计学意义($P > 0.05$) (表 2)。

表1 性别对不同胃黏膜 MG7 阳性表达的影响

病 种	男 性			女 性		
	病例数	阳性例数	阳性率 (%)	病例数	阳性例数	阳性率 (%)
正常	23	0	0.00	31	0	100.0
浅表性胃炎	34	8	23.5	35	6	17.1
胃黏膜糜烂溃疡	25	10	40.0	16	3	18.8
萎缩性胃炎	72	57	79.2	51	36	70.6
异型增生	37	27	73.0	25	17	68.0
胃癌	35	33	94.3	22	19	86.4

注:各组胃黏膜性别之间 $P > 0.05$

3. 胃癌相关抗原 MG7 在各类胃黏膜组织中的表达:54 份正常胃黏膜 MG7 抗原均为阴性。浅表性胃炎、胃黏膜糜烂及溃疡、萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生中 MG7 抗原的阳性表达率分别为 20.3%、31.7%、64.8%、58.5% 及 71.0%;胃癌组织中 MG7 抗原表达率为 91.2%,分化型胃癌中 MG7 抗原阳性表达率低于未分化型胃癌,分别为 89.7% 和 92.3% ($P > 0.05$);从组织学角度观察,由正常胃黏膜→肠上皮化生及异型增生→胃癌, MG7 抗原阳性表达率依次显著上升,差异有非常显著性($P < 0.01$) (表 3)。从临床疾病角度观察,由浅表性胃炎→萎缩性胃炎→胃癌, MG7 抗原阳性表达率逐渐上升,差异有非常显著性($P < 0.01$) (表 4)。从正常胃黏膜→浅表性胃炎→肠上皮化生→萎缩性胃炎→异型增生→胃癌, MG7 抗原过表达率依次上升,胃癌与其他各组相比差异有显著性($P < 0.05$)。

表2 年龄对不同胃黏膜 MG7 阳性表达的影响

病 种	< 40 岁			40~ 岁			50~ 岁			≥ 60 岁		
	病例数	阳性例数	阳性率 (%)	病例数	阳性例数	阳性率 (%)	病例数	阳性例数	阳性率 (%)	病例数	阳性例数	阳性率 (%)
正常	11	0	0.0	23	0	0.0	12	0	0.0	8	0	0.0
浅表性胃炎	9	1	11.1	28	4	14.3	20	7	35.0	12	2	16.6
胃黏膜糜烂溃疡	7	2	28.6	19	6	31.6	10	3	30.0	5	2	40.0
萎缩性胃炎	22	16	72.7	36	26	72.2	34	24	70.6	31	27	87.1
异型增生	10	7	70.0	20	12	60.0	15	11	73.3	17	14	82.4
胃癌	9	9	100.0	16	16	100.0	19	16	84.2	13	11	84.6

注:各组胃黏膜年龄之间 $P > 0.05$

表3 MG7 在正常胃黏膜及各类病变胃黏膜的表达情况

标本类型	病例数	MG7 表达例数				阳性率 (%)	过表达率 (%)
		-	+	++	+++		
正常胃黏膜	54	54	0	0	0	0.0 [#]	0.0 [#]
肠上皮化生	82	34	43	4	1	58.5 ^{* #}	6.1 [#]
异型增生	62	18	29	6	9	71.0 ^{* #}	24.2 [#]
胃癌	57	5	23	18	11	91.2 [*]	50.9 [*]

与胃癌比较 ; * 与正常胃黏膜比较 ; P 均 < 0.01

表4 MG7 在各型胃疾病的表达情况

病种	病例数	MG7 表达例数				阳性率 (%)	过表达率 (%)
		-	+	++	+++		
浅表性胃炎	69	55	12	1	1	20.3 [#]	2.9 [#]
萎缩性胃炎	123	30	68	18	7	76.2 ^{* #}	20.3 [#]
胃癌	57	5	23	18	11	91.2 [*]	50.9 [*]

与胃癌比较 ; * 与浅表性胃炎比较 ; P 均 < 0.01

4. 胃癌相关抗原 MG7 在不同类型肠上皮化生黏膜中的阳性表达情况 根据分泌黏蛋白情况 , 我们对肠上皮化生黏膜进一步分型发现 : III 型 (不完全性结肠型) 肠上皮化生的 MG7 阳性表达率明显高于 I、II 型肠上皮化生 ($P < 0.05$), 且接近胃癌 ($P > 0.05$), 从 I、II 型肠上皮化生 → III 型 (不完全性结肠型) 肠上皮化生 → 胃癌 , MG7 抗原过表达率依次增高 , 胃癌与其他各组相比差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$) (表 5)。

表5 MG7 在不同类型肠上皮化生黏膜及胃癌组织中的表达情况

类型	病例数	MG7 表达例数				阳性率 (%)	过表达率 (%)
		-	+	++	+++		
肠上皮化生							
I、II 型	53	28	24	1	0	47.2 ^{b*}	1.9 ^{b**}
III 型	29	6	19	3	1	79.3 ^{a*}	13.8 ^{b**}
胃癌	57	5	23	18	11	91.2 [*]	50.9 ^{a**}

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; a 与 I、II 型肠上皮化生比较 ; b 与胃癌比较

5. 胃癌相关抗原 MG7 作为胃癌诊断指标的分析 : 胃癌相关抗原 MG7 在胃癌组织的阳性表达率为 91.2% , 对胃癌的诊断灵敏性为 91.2% , 特异性为 53.0% , 假阳性率为 47.0% , 假阴性率为 8.8% , 诊断效率为 58.4% , 阳性预测值为 24.1% , 阴性预测值为 97.4% , 阳性似然比为 1.94 , 阴性似然比为 0.17。胃癌相关抗原 MG7 在胃癌组织的阳性过表达率为 50.9% , 它对胃癌的诊断灵敏性为 50.9% , 特异性为 87.4% , 假阳性率为 12.6% , 假阴性率为 49.1% , 诊断效率为 82.3% , 阳性预测值为 39.7% , 阴性预测值为 91.6% , 阳性似然比为 4.0 , 阴性似然比为 0.6。

讨 论

胃癌严重影响着人民的健康与生命 , 是一类具有重大危害的疾病 , 早期发现、早期诊断对胃癌的防治具有重大意义。对胃癌的早期诊断 , 除了应用传统的 X 线钡餐造影术和纤维光导胃镜检查外 , 肿瘤标志物的检测在胃癌筛查、高危人群的监控随访中具有更为现实的重要意义。近年来 , 随着肿瘤分子生物学及免疫学的迅速发展 , 发现许多胃肠道肿瘤标志物 , 如 CA19-9、CA50、CA72-4、CEA、AFP 等^[5,6] , 分别对肠癌、肝癌具有良好的诊断价值 , 但是由于它们对胃癌的敏感性不够高 , 尚不能应用于胃癌诊断。MG7 抗体是自行研制的一种抗胃癌的单克隆抗体^[2] , 它所识别的抗原经过生物化学方法鉴定是一种区别于已知胃肠道肿瘤标志物的新抗原 , 由于其对胃癌组织具有较高的特异性 , 因而被视为一种有前途的胃癌诊断指标 , 其应用价值有待于深入探讨。

有关研究报告^[2,7,8] MG7 在胃癌的阳性率为 81% ~ 91.9% , 本项研究结果显示 , 胃癌相关抗原 MG7 在各类胃疾病的表达状况不同。胃癌的阳性率为 91.2% , 与文献报道相符。它在胃癌组织中比在胃良性病变组织中的呈色深且在细胞浆内分布极性差 , 阳性细胞数较多 , 甚至在腺腔分泌物中及黏液腺癌的黏液湖中亦可见抗原阳性物质。组织学上 , 从正常胃黏膜 → 肠上皮化生及异型增生 → 胃癌 , MG7 抗原阳性表达率依次显著上升 ($P < 0.01$)。从临床疾病角度考察 , 从浅表性胃炎 → 萎缩性胃炎 → 胃癌 , MG7 抗原阳性表达率逐渐上升 , 组间差异有非常显著性 ($P < 0.01$)。MG7 抗原在低分化胃癌的阳性表达率及过表达率比高分化胃癌的阳性率略高 , 虽然差异无统计学意义 , 仍可看出 MG7-Ag 在胃癌组织中的表达具有相对的组织学类型倾向性。MG7 抗原在正常胃黏膜、胃癌前病变及胃癌中的动态表达提示 MG7 抗原对胃癌具有较高的敏感性 , 与胃癌发生发展有良好的相关性。深入探讨胃癌相关抗原 MG7 对胃癌的诊断价值 , 以阳性表达为标准 , 它对胃癌的诊断灵敏性为 91.2% , 特异性为 53.0%。以阳性过表达为标准 , 它对胃癌的诊断灵敏性为 50.9% , 特异性为 87.4%。应该认识到 , 对胃癌这样一类特殊的疾病 , 早期诊断与否 , 临床治疗的预后差别极大。我们倾向于应用灵敏度最大的早期诊断或筛检方法 , 这样在肿瘤发生的早期 , 可以提供一些早期癌变的信息 , 虽然难免有一定的假阳性率存在 , 但

通过应用其他特异度更高的临床精查方法,最终可以确诊其是否患胃癌,而不至于将早期肿瘤患者遗漏掉。因此建议:应用 MG7 对人群进行胃癌筛检时,应以 MG7 的阳性表达率为判断可疑肿瘤的标准,凡阳性者需进一步配合 MG7 的阳性过表达率及其他方法进一步确诊或排除胃癌,本项研究中灵敏性为91.2%,特异性为53.0%,正确指数为0.58。但考虑到本项研究中样本的疾病构成并不能很好地代表自然人群构成,在人群应用中的灵敏性、特异性尚需严格评价。

研究发现在良性胃疾病中,萎缩性胃炎、异型增生 MG7 抗原阳性表达率均显著高于浅表性胃炎 ($P < 0.01$),说明萎缩性胃炎及异型增生的胃黏膜中细胞浆及细胞膜上已出现较多胃癌相关抗原,这一结果,提示了这部分胃黏膜肿瘤抗原标志物表达方面较浅表性胃炎更接近胃癌的趋势。肠上皮化生是一类较为特殊的胃黏膜良性病变,它被一些学者认为是胃癌前病变^[9,10]。一些研究从肠上皮化生分型的角度研究了不同类型肠上皮化生与胃癌的关系,发现不完全性结肠型肠上皮化生与胃癌的关系非常密切。我们应用黏蛋白染色对肠上皮化生黏膜进行了分型,研究结果显示,Ⅲ型(不完全性结肠型)肠上皮化生黏膜中 MG7 抗原的表达率显著高于 I、II 型肠上皮化生 ($P < 0.05$),且接近胃癌 ($P > 0.05$)。提示Ⅲ型(不完全性结肠型)肠上皮化生黏膜与胃癌黏膜在抗原表达上极为相近。本研究发现 MG7 抗原的过表达在正常胃黏膜、浅表性胃炎黏膜、I、II 型肠上皮化生黏膜、萎缩性胃炎黏膜、异型增生与Ⅲ型(不完全性结肠型)肠上皮化生黏膜中呈上升趋势,尽管组间差异不甚显著,但仍可看出

MG7 表达程度随胃黏膜病变的加重而增加的趋势。本实验从肿瘤表达标志物方面证实了萎缩性胃炎、异型增生及不完全性结肠型肠上皮化生与胃癌的密切关系,并发现 MG7 抗原表达程度随胃癌的发生发展不断增强的动态变化,因而建议对萎缩性胃炎、异型增生及不完全性结肠型肠上皮化生应进行严密监测随访,有可能提高早期胃癌的检出率, MG7 可作为动态随访指标,在胃癌前疾病动态随访中具有重要的应用价值。

参 考 文 献

- 1 袁媛,张联.胃癌高发发现场高危人群综合防治研究.中国肿瘤,2001,10:139-142.
- 2 樊代明,张学庸,陈希陶,等.抗低分化胃癌细胞系 MKN-46-9 单克隆抗体的制备及免疫组化鉴定.解放军医学杂志,1988,13:12-15.
- 3 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-first American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention. Cancer Res,1992,52:6735-6740.
- 4 Filioe MI, Potet F, Bogomolwitz WV, et al. Incomplete sulphmucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centrals. Gut,1985,26:1319-1321.
- 5 Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. Clinical significance and prognostic value of CA72-4 compared with CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. Dis Markers,2000,16:105-110.
- 6 Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. Am J Surg,2001,181:16-19.
- 7 Ren J, Chen Z, Juan SJ, et al. Detection of circulating gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using an established single determinant immuno-polymerase chain reaction technique. Cancer,2000,15,88:280-285.
- 8 乔泰东,胡家露,张学庸,等.消化道息肉的癌相关抗原表达及其与癌变的关系.中华外科杂志,1992,30:716-718.
- 9 Wu MS, Shun CT, Lee WC, et al. Gastric cancer risk in relation to *Helicobacter pylori* infection and subtypes of intestinal metaplasia. Br J Cancer,1998,78:125-128.
- 10 Filipe MI, Munoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J Cancer,1994,57:324-329.

(收稿日期 2002-02-10)

(本文编辑:尹廉)

· 会 讯 ·

第七次全国小儿肝脏疾病学术会议征稿通知

经中华医学会学术会务部批复,中华传染病寄生虫病学会所属全国小儿肝病及感染学组将于2003年11月上旬在重庆召开第七次全国小儿肝脏疾病学术会议。现将会议征稿的有关事项通知如下:征文内容包括小儿肝病的流行病学、病原学研究、临床特征、诊断检测、病理改变及治疗、预防措施、免疫效果、预后、基础研究等。此外其他因素或感染所致的各种肝脏疾病包括遗传代谢性肝病、婴儿肝炎综合征等。征稿截止到2003年7月30日,过期不再录用。请将全文在3000字内及摘要800字内的打印稿各一份,加盖公章或附单位介绍信后寄至复旦大学附属儿科医院,地址:上海市枫林路183号,邮编:200032,顾新焕、朱启镛收。未录用者不退稿。

中华传染病寄生虫病学会
全国小儿肝病及感染学组
第七次全国小儿肝病学术会议筹备组