

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.20.007

文章编号: 1005-8982 (2018) 20-0041-05

临床研究·论著

原发性胃淋巴瘤中 APC 蛋白的表达及其意义 *

艾晓辉¹, 李小荣¹, 雷庆良², 廖国庆³, 罗博², 刘蔚东⁴,
王海², 刘安文⁵, 付江涛², 刘合利³

(1. 中南大学湘雅三医院 普外科, 湖南 长沙 410013; 2. 湖南省邵阳市中医医院 肿瘤普外科, 湖南 邵阳 422000; 3. 中南大学湘雅医院 胃肠外科, 湖南 长沙 410008;
4. 中南大学湘雅医院 国家卫计委肝胆肠外科研究中心, 湖南 长沙 410078;
5. 广东省深圳市第二人民医院 肛肠外科, 广东 深圳 518000)

摘要: 目的 研究分析原发性胃淋巴瘤(PGL)组织中腺瘤性结肠息肉病(APC)蛋白的表达, 以及与临床病理特征的关系, 探讨 APC 蛋白在 PGL 发生、发展中的作用及意义。**方法** 选取 2006 年 6 月-2011 年 12 月中南大学湘雅医院、湖南省邵阳市中医医院 PGL 术后患者的临床资料和手术病理标本。采用免疫组织化学法检测 45 例 PGL 和 30 例胃正常黏膜组织中 APC 蛋白的表达。**结果** PGL 和胃正常黏膜组织中 APC 蛋白阳性表达率分别为 37.78% 和 90.0%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。PGL 组织中有无淋巴结转移和不同临床分期的 APC 蛋白阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同年龄、性别及大体形态的 APC 蛋白阳性表达率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** APC 蛋白在 PGL 中低表达, 是 PGL 发生的一个重要原因, 提示 APC 蛋白可作为 PGL 发生的一个重要检测指标。

关键词: 原发性胃淋巴瘤; 腺瘤性结肠息肉病蛋白; 免疫组织化学法

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Expression and significance of APC protein in primary gastric lymphoma*

Xiao-hui Ai¹, Xiao-rong Li¹, Qing-liang Lei², Guo-qing Liao³, Bo Luo², Wei-dong Liu⁴,
Hai Wang², An-wen Liu⁵, Jiang-tao Fu², He-li Liu³

(1. Department of General Surgery, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China; 2. Department of Tumor General Surgery, Shaoyang Chinese Medicine Hospital, Shaoyang, Hunan 422000, China; 3. Department of Gastrointestinal Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China; 4. National Hepatobiliary and Enteric Surgery Research Center of Ministry of Health, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410078, China;
5. Department of Anorectal Surgery, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

Abstract: Objective To study the expression of adenomatous polyposis coli (APC) protein in primary gastric lymphoma (PGL) tissue, and explore its relationships with clinicopathological features, as well as the role of APC protein in the development and progress of PGL. **Methods** The clinical and pathological data of 45 patients with PGL admitted in Xiangya Hospital and Shaoyang Chinese Medicine Hospital between June 2006 and December

收稿日期: 2017-03-31

* 基金项目: 湖南省科技厅基金 (No: 2012SK3036); 湖南省卫生厅基金 (No: B2013-140)

[通信作者] 刘蔚东, E-mail: daweilu@tom.com

[作者简介] 艾晓辉, 现工作单位为湖南省邵阳市中医医院肿瘤普外科

2011 were collected. The expression of APC protein in 45 cases of PGL and 30 samples of normal gastric mucosa tissue was studied with immunohistochemical staining (SP). **Results** The positive expression rate of APC protein was 37.78% in the PGL tissues and 90.00% in the normal gastric mucosa tissue, there was a significant difference ($P < 0.05$). There was no significant difference in the positive expression rate of APC protein among the patients with different genders, age or gross tumor morphology ($P > 0.05$). The positive expression rate of APC protein was correlated with clinical stage and lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusions** The APC protein is lowly expressed in PGL, and it plays an important role in the tumorigenesis of PGL, and may be an important potential predictor of tumorigenesis in PGL.

Keywords: primary gastric lymphoma; adenomatous polyposis coli protein; immunohistochemical staining

腺瘤性结肠息肉病 (adenomatous polyposis coli, APC) 基因即抑癌基因 APC, 其与许多肿瘤的形成、生物学行为相关^[1]。已经证实 APC 基因不仅与家族性结肠腺瘤息肉病有关, 而且与许多散发性大肠癌有关^[2-3]。但是国内对 APC 在原发性胃淋巴瘤 (primary gastric lymphoma, PGL) 中表达的研究, 尚未见报道。本实验通过检测 APC 蛋白在 PGL 组织中的表达, 初步探讨其在 PGL 发生、发展中的作用及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2006 年 6 月–2011 年 12 月在中南大学湘雅医院、湖南省邵阳市中医医院行手术治疗, 经病理组织学及免疫组织化学法确诊的 45 例 PGL 患者作为 PGL 组。其中, 男性 32 例, 女性 13 例; 年龄 39 ~ 77 岁, 平均 53.7 岁; 溃疡型 35 例, 非溃疡型 10 例; 幽门螺杆菌 (helicobacter pylori, Hp) 阳性 35 例, Hp 阴性 10 例; 按 Ann Arbor 改良分期法, I E 期 24 例, II E 期 21 例 (见表 1); 有淋巴结转移 21 例, 无淋巴结转移 24 例。所有患者术前未接受放疗、免疫治疗及其他针对肿瘤的治疗。另取 30 例所选 PGL 患者癌旁

组织标本, 经病理学证实为正常胃黏膜组织作为对照组, 均为男性, 平均年龄 55.3 岁。两组患者年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 实验试剂

兔抗人 APC 多克隆抗体、免疫组织化学染色试剂盒 (SP29000)、二甲基联苯胺显色试剂盒均购自武汉博士德生物技术有限公司。

1.3 仪器与设备

JY3002 型电子天平 (上海精密科学仪器有限公司), HHS-2 电子恒温不锈钢水浴锅 (上海南阳仪器有限公司), LEICA DM LB2 型双目显微镜 (德国 Leica 公司), Haier 医用微波炉 (青岛 Haier 集团), MIAS 医学图像分析系统 (北京北航软件开发公司), S2-93 自动双重纯水蒸馏器 (上海亚荣生化仪器厂), Shandon325 型石蜡切片机 (英国 Shandon 公司), DNP-9162 型电热恒温培养箱 (上海精宏实验设备有限公司), Motic B5 显微摄像系统 (厦门麦克奥迪实业集团有限公司)。

1.4 方法

所有标本用 10% 甲醛固定, 常规石蜡包埋, 4 μ m 连续切片 3 张, 分别用于苏木精–伊红染色法染色、免疫组织化学法检测 APC 蛋白, 以及磷酸盐缓冲溶液代替一抗作为阴性对照。采用微波修复链霉菌抗生物素蛋白–过氧化物酶连接法 (streptavidin-peroxidase, SP) 染色技术测定 APC 蛋白在 PGL 中的表达, 按照免疫组织化学染色试剂盒说明书进行操作 (稀释比例 1 : 150)。取对照组正常胃黏膜组织切片作为阳性对照。

APC 的阳性表达均位于细胞质, 以细胞质显示棕黄色或棕褐色颗粒为阳性。对每张切片阳性细胞的染色程度进行计分, 无着色计 0 分, 淡黄色计 1 分, 棕黄色计 2 分, 棕褐色计 3 分。按着色面积进行计分, 无着色计 0 分, 着色面积 $< 1/3$ 计 1 分, $1/3 \sim 2/3$ 计 2 分,

表 1 Ann Arbor 改良分期法

分期	特点
I E 期	淋巴瘤局限在胃, 无淋巴结转移
I E1 期	淋巴瘤局限于黏膜和黏膜下层
I E2 期	淋巴瘤超过黏膜下层
II E 期	淋巴瘤局限在胃, 有淋巴结转移
II E1 期	胃淋巴瘤伴胃周淋巴结转移
II E2 期	胃淋巴瘤伴纵隔下非胃周淋巴结转移
III 期	胃淋巴瘤伴纵隔两侧淋巴结转移
IV 期	血行播散累及其他结外脏器或组织

>2/3 计 3 分。根据 2 项得分之和判断其结果：0 分为阴性，≥ 3 分为阳性，每张切片选择有代表性的区域，在 400 倍视野下进行计数，共计 5 个视野，取其平均值。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 24.0 统计软件，计数资料以率（%）表标，比较用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APC 蛋白表达与 PGL 临床病理特征的关系

45 例 PGL 患者中，APC 蛋白定位于细胞质，阳性表达率为 37.78%（17/45），阴性表达率为 62.22%（28/45）。不同性别、年龄及大体形态间患者的 APC 蛋白阳性表达率比较，经 χ^2 检验，差异无统计学意义（ $\chi^2=0.160$ 、0.012 和 0.285， $P=0.690$ 、0.912 和 0.593）。临床 I E 期患者 APC 蛋白阳性表达率为 58.33%（14/24），临床 II E 期患者 APC 蛋白阳性表达率为 14.29%（3/21），经 χ^2 检验，差异有统计学意义（ $\chi^2=9.244$ ， $P=0.002$ ），I E 期患者 APC 蛋白阳性表达率高于 II E 期患者。有淋巴结转移患者 APC 蛋白阳性表达率为 14.29%（3/21），无淋巴结转移患者 APC 蛋白阳性表达率为 58.33%（14/24），经 χ^2 检验，差异有统计学意义（ $\chi^2=9.244$ ， $P=0.002$ ），有淋巴结转移患者 APC 蛋白阳性表达率低于无淋巴结转移患者。见图 1、2 和表 2。

2.2 正常胃黏膜与 PGL 组织中 APC 蛋白的表达比较

PGL 组织中 APC 蛋白阳性率为 37.78%（17/45），对照组正常胃黏膜组织中 APC 蛋白阳性率为 90.00%（27/30），经 χ^2 检验，差异有统计学意义（ $\chi^2=20.244$ ， $P=0.000$ ），PGL 组织中 APC 蛋白阳性率低于正常胃黏膜组织。见图 1、2 和表 3。

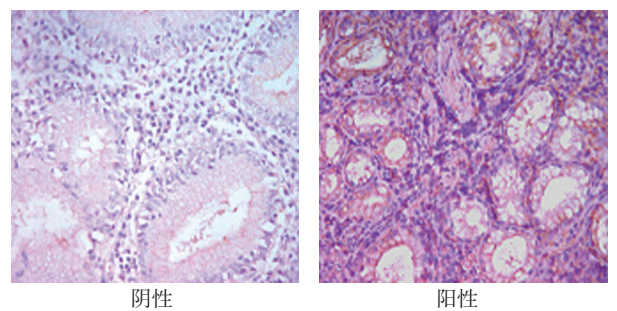


图 1 正常胃黏膜中 APC 蛋白的表达（SP×400）

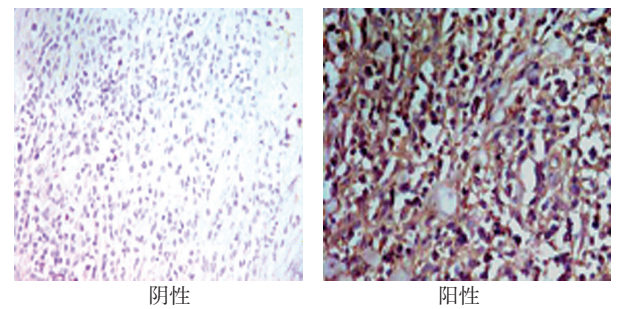


图 2 PGL 中 APC 蛋白的表达（SP×400）

表 2 各临床病理特征患者的 APC 蛋白阳性表达率比较

因素	例数	APC 蛋白阳性 例 (%)	χ^2 值	P 值
性别				
男	32	11 (34.38)	0.160	0.690
女	13	6 (46.15)		
年龄				
<60 岁	33	12 (36.36)	0.012	0.912
≥ 60 岁	12	5 (41.67)		
大体形态				
溃疡型	35	12 (34.29)	0.285	0.593
非溃疡型	10	5 (50.00)		
临床分期				
I E 期	24	14 (58.33)	9.244	0.002
II E 期	21	3 (14.29)		
淋巴结转移				
有	21	3 (14.29)	9.244	0.002
无	24	14 (58.33)		

表 3 正常胃黏膜与 PGL 组织中 APC 蛋白阳性率比较

组别	例数	APC 蛋白阳性 例（%）	χ^2 值	P 值
对照组	30	27（90.00）	20.244	0.000
PGL 组	45	17（37.78）		

3 讨论

PGL 是一种比较少见的胃恶性肿瘤，可发生于胃的各个部位，多见于胃体、胃窦部、小弯侧及后壁，多为隆起型或溃疡型肿块，部分呈弥漫浸润性生长。

本实验选取 PGL 患者, 其中溃疡型 35 例 (77.78%), 非溃疡型 10 例 (22.22%), APC 蛋白阳性率分别为 34.29% 和 50.00%, 无明显差异, 表明 PGL 中 APC 蛋白表达与肿块的大体形态无明显关系。近几年来, PGL 的发病率呈升高趋势, 其中非霍奇金淋巴瘤以每年 3% 的速度增长, 并且发病年龄以青壮年居多^[4]。

APC 基因是 HERRERA 等^[5]在 1986 年发现的新抑癌基因, 参与肿瘤的发生、发展过程^[6]。大量研究证实, APC 基因是唯一在结肠上皮增殖中发挥看门作用的基因^[7]。遗传突变 APC 1 个拷贝的个体只需 1 次体细胞 APC 突变就可以产生肿瘤。近年来研究表明, 在绝大多数结直肠癌的发生中, APC- β -catenin-Tcf/Lef 通路改变具有重要意义, APC 还参与细胞迁移、黏附、染色体、纺锤体分离、细胞凋亡等多种功能^[8]。APC 是一种抑癌基因, 在许多组织中都有表达。有学者发现, 大肠癌与大肠腺瘤恶变组织中 APC 阳性表达率低于大肠腺瘤和正常大肠黏膜组织, APC 失表达与大肠癌的发生相关^[9]。也有报道称, 乳腺癌^[10]、胆囊癌^[11]、胃癌^[12]、肺癌、鼻咽癌及基底细胞癌等组织中 APC 蛋白表达减弱^[13-15]。

本研究结果显示, PGL 组织中 APC 蛋白阳性表达率为 37.78%, 低于癌旁正常胃黏膜组织 (90.0%), 提示 APC 蛋白在 PGL 的发生中起重要作用。不同性别、年龄患者的 APC 蛋白表达无显著差异, PGL 组织中, I E 期患者 APC 蛋白表达率 (58.33%) 高于 II E 期患者 (14.29%)。有淋巴结转移患者 APC 蛋白阳性表达率 (14.29%) 低于无淋巴结转移患者 (58.33%)。本研究结果表明, PGL 组织中 APC 蛋白表达与临床分期、淋巴结转移有关, 与性别、年龄及大体形态无关, 提示 APC 蛋白的表达差异不仅是 PGL 发生中的一个早期事件, 还是其发展的一个重要因素^[16]。APC 蛋白在 PGL 中低表达, 提示其可以作为 PGL 发生的一个重要检测指标。目前国内外尚没有公认的能够影响胃淋巴瘤预后的因素^[17]。APC 蛋白在 PGL 中的作用值得进一步研究, 以期掌握 PGL 患者的临床病理特征, 改善预后, 从而提高 PGL 的诊疗水平^[18-21]。

参 考 文 献:

- [1] LIU J, STEVENS J, ROTE C A, et al. Siah1 mediates a novel β -catenin degradation pathway linking p53 to the adenomatous polyposis coli protein[J]. Cell, 2001, 7(5): 927.
- [2] JANSSEN K P, ALBERICI P, FSIHI H, et al. APC and oncogenic KRAS are synergistic in enhancing Wnt signaling in intestinal tumor formation and progression[J]. Gastroenterology, 2006, 131(4): 1096.
- [3] STAROSTIK P, PATZNER J, GREINER A, et al. Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways[J]. Blood, 2002, 99(1): 3-9.
- [4] 沈志祥, 朱雄增. 胃恶性淋巴瘤, 北京: 人民卫生出版社, 2003, 251-259.
- [5] HERRERA L, KAKATI S, GIBAS L, et al. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q[J]. Am J Med Genet, 1986, 25(3): 473.
- [6] 孙永刚, 杜选峰, 郑倩, 等. APC 蛋白在消化道腺瘤-癌组织中的表达及临床意义 [J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(7): 37-39.
- [7] HAMPTON G M, TRISTAN J R, WARD J, et al. Yeast artificial chromosomes for the molecular analysis of the familial adenomatous polyposis APC gene region[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89: 8249.
- [8] HANSON C A, MILLER J R. Nontraditional roles for the adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor protein[J]. Gene, 2005, 361: 1.
- [9] 戴文斌, 任占平, 陈蔚麟, 等. 大肠癌 APC、 β -catenin、E-cadherin 和 c-myc 的表达及意义 [J]. 山东医药, 2007, 47(6): 4.
- [10] VIRMANI A K, RATHI A, SATHYANARAYANA U G, et al. Aberrant methylation of the adenomatous polyposis coli (APC) gene promoter A in breast and lung carcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(7): 1998-2004.
- [11] HOUSEM G, WISTUBA I I, ARGANI P, et al. Progression of gene hypermethylation in gallstone disease leading to gallbladder cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10(8): 882-889.
- [12] DUBE P, HERZOG F, GIEFFERS C, et al. Localization of the coactivator Cdh1 and the cullin subunit APC in a cryoelection microscopy model of vertebrate APC/C[J]. Mol Cell, 2005, 20(6): 867.
- [13] TAKAMORI N, SHIMOMURA A, SENDA T. Microtubule bundling activity of APC is stimulated by interaction with PSD295[J]. Neurosci Lett, 2006, 403(1/2): 68.
- [14] VIRMANI A K, RATHI A, SATHYANARAYANA U G, et al. Aberrant methylation of the adenomatous polyposis coli (APC) gene promoter 1A in breast and lung carcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(7): 1998-2004.
- [15] TULAC S, NAYAK N R, KAO L C, et al. Identification, characterization, and regulation of the canonical Wnt signaling pathway in human endometrium[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(8): 3860.
- [16] FISCHBACH W. Gastric mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2013, 42(2): 371-

380.

[17] 李洁, 王晶桐, 刘玉兰. 41 例原发性胃淋巴瘤的临床特点分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(23): 2907-2911.

[18] WANG Y G, ZHAO L Y, LIU C Q, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of primary gastric lymphoma[J]. Observational Study, 2016, 95(31): 1-6.

[19] YANG H J, LEE C, LIM S H, et al. Clinical characteristics of

primary gastric lymphoma detected during screening for gastric cancer in Korea[J]. Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(9): 1572-1583.

[20] 高子夜, 刘晓波, 宋仕茂, 等. 42 例原发性胃淋巴瘤的临床特点分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(4): 885-888.

[21] 林韶波, 丁小云, 王维红. 原发性胃淋巴瘤 35 例临床特点分析 [J]. 现代实用医学, 2016, 28(3): 319-320.

(童颖丹 编辑)

《中国现代医学杂志》投稿须知

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 期刊号 ISSN1005-8982/CN43-1225/R, 旬刊, 系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊、中国核心学术期刊 (RCCSE) (A-) 及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ) 等国内外多个检索系统收录, 公开发行。本刊是中华人民共和国教育部主管的综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办, 湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

本刊刊登的论文内容涉及基础医学、临床医学、预防医学及医学相关学科的新理论、新技术、新成果以及医学信息、动态等。文稿须具有科学性、创新性、实用性。文字要求准确、通顺、精练。本刊设基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。学术报告类论文字数控制在 3000 字以内; 病例报告类论文字数控制在 800 字以内。稿件格式为题名、作者姓名、作者单位、邮编、摘要 (具体要求见投稿细则)、关键词、正文、参考文献。

本刊对国家级的科研成果或阶段性成果及部级以上课题项目的进展报道实行速审快发。一般稿件 2 个月内有评审结果, 录用后等待发表。请作者自行登录本刊网站 (www.zgxdyx.com) 查询稿件处理结果, 恕不另行通知。稿件发表后, 赠当期杂志 2 本。

投 稿 细 则

1. 文稿力求文字精练、准确、通顺; 文题简明、醒目, 能反映出文章的主题; 勿用不规范字。请作者仔细校对全文, 并认真复核数据。摘要应与正文内药物剂量、病例数、百分比等数据一致。如有错误, 将降低审稿人和编辑对该文真实性的信任度, 导致退稿。	6. 所有栏目需附关键词 3 ~ 5 个, 其中临床报道、学术报告和病例报告只需中文关键词, 其余栏目需中英文关键词齐全。
2. 文题中不使用英文缩略语。摘要中一般也不使用英文缩略语, 如因为该词出现多次而需要使用时, 应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文缩略语 (此处不需写出英文全称)。正文中首次使用英文缩略语时, 也应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文全称及英文缩略语。此规则对已公知、公用的缩略语除外。	7. 照片、图片 (黑白原始照片必须清晰, 大小 5 cm × 7 cm), 须在文章内标明其位置, 并附标题, 显微镜下照片应标明放大倍数, 图背面标明作者姓名、文章编号、图序及照片方向 (上、下)。
3. 单位介绍信原件, 注明稿件非一稿多投。采用网上投稿方式时, 请将该介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。	8. 所有栏目参考文献须引用 10 条以上, 以近 5 年文献为主。引用期刊的格式为: 作者. 文题. 刊名, 年, 卷 (期): 起止页码.; 引用书籍的格式为: 著者. 书名. 版次. 出版地: 出版社, 年份: 起止页码.; 每条参考文献应列出作者姓名, 如超过 3 名者, 则在 3 名作者后写等。中文格式: 解勤之, 陈方平, 蹇在伏, 等. 红细胞收缩: 血小板无力症的可能代偿机制 [J]. 中国医学工程, 1998, 8(11): 3-5. 英文格式: SZEMAN B, NAGY G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. Orv Hetil, 2012, 153(9): 323-329.
4. 所有栏目投稿的中英文论文题目、作者姓名及作者单位需齐全 (每位作者只标注一个主要单位, 其余的可以作者简介方式在首页左下角注明, 标注通信作者的必须留下通信作者本人的电话或电子邮箱, 以便核实)。	9. 综述第一作者须有副高以上职称证明 (参考文献 35 条以上)。
5. 栏目对中英文摘要的要求: 论著、临床论著、新进展研究需中英文摘要齐全, 并按目的、方法、结果、结论四要素书写, 200 ~ 500 个字。综述需中英文摘要齐全, 不需按四要素书写。临床报道和学术报告只需中文摘要, 病例报告无需中英文摘要。	10. 凡国家、省部级自然科学基金、博士基金、863 计划及国家重点实验室项目的论文, 请注明基金名称及编号并附相关项目批准文件或任务书复印件, 可优先发表。项目主要负责人为通信作者。采用网上投稿方式时, 请将相关证明材料的照片插入提交的论文 Word 文稿最后一页。