

通过抑制 NF- κ B 的途径来实现的呢? 本研究结果表明,假手术组 NF- κ B P65 蛋白阴性,说明 NF- κ B 无阳性表达;而 ANP 组 NF- κ B 的细胞核阳性表达率最高;LXA₄ 干预组 NF- κ B 细胞核有阳性表达,但其阳性表达率比 ANP 组低。这一研究结果表达,NF- κ B 参与 ANP 的炎症过程,其表达规律与 ANP 诱发 SIRS 的规律基本一致;LXA₄ 能抑制 NF- κ B 的阳性表达,其抑制的规律与 LXA₄ 对 TNF- α 、IL-1、IL-6、ICAM-1 的抑制亦基本一致。因此,我们认为,NF- κ B 参与 ANP 诱发 SIRS 的过程,LXA₄ 抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6 等促炎细胞因子和 ICAM-1 的表达从而抑制 SIRS 过程,可能是通过抑制 NF- κ B 的细胞信号传导途径来实现的。这一研究结果提示,LXA₄ 可能是一种新的 NF- κ B 的非选择性抑制剂,这以细胞因子为靶点的 SAP 治疗提供了新的契机。且因 LXA₄ 无糖皮质激素、非甾体抗炎药和免疫抑制剂等抗炎药诸多不良反应,可能具有更好的临床应用前景。

参考文献

- 1 Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin biosynthesis; an update and role in anti-inflammation and pro-resolution

- [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat,2002,8(68-69):433-455
- 2 Aho HJ, Koskensalo ML, Nevalainen TJ. Experimental pancreatitis in the rat; sodium taurocholate induced acute haemorrhagic pancreatitis [J]. Scand J Gastroenterol, 1980,15(4):411-416
- 3 Schmidt J, Ratter DW, Lewandowski K, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy [J]. Ann Surg,1992,215(1):44-56
- 4 Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome [J]. Br J Surg, 1997, 84(7):920-935
- 5 Lundberg AH, Granger DN, Russell J, et al. Quantitative measurement of P and E-selection adhesion molecules in acute pancreatitis; correlation with distant organ injury [J]. Ann Surg, 2000,231(2):213-222
- 6 Hu G, Vogel SM, Schwartz DE, et al. Inter cellular adhesion molecule-1-dependent neutrophil adhesion to endothelial cells induces caveolae-mediated pulmonary vascular hyperpermeability [J]. Circ Res. 2008; 102(12):e120-131
- 7 Matsuda N, Hattori Y. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): molecular pathophysiology and gene therapy [J]. Pharmacol Sci. 2006;101(3):189-198
- 8 Jiang B, Xu S, Hou X, et al. Temporal control of NF-kappa B, activation by ERK differentially regulates interleukin-1beta-induced gene expression [J]. Biol Chem, 2004, 279(2):1323-1329

(收稿:2011-07-07)

(修回:2011-07-13)

结直肠癌术前血清 CEA、CA199 表达水平与临床病理关系的研究

刘 传 清水汪 王 宁 王雅杰

摘 要 目的 探讨术前血清中癌胚抗原(CEA)与糖类抗原 199(CA199)水平与结直肠癌分期、分化程度、病理类型和细胞增殖(Ki-67)的关系。**方法** 收集 292 例结直肠癌患者,检测其术前血清 CEA 和 CA199 水平,分析其表达水平在不同肿瘤 TNM 分期、分化程度、病理类型和细胞增殖(Ki-67)的差异。**结果** 血清 CEA 水平升高与肿瘤 TNM 分期、分化程度、病理类型存在明显统计学差异,血清 CA199 水平升高与肿瘤 TNM 分期、分化程度存在明显统计学差异,肿瘤 TNM 分期越晚,血清 CA199 水平越高($P < 0.05$)。血清 CEA、CA199 升高与 Ki67 无明显统计学差异。**结论** 结直肠癌患者术前血清 CEA 和 CA199 水平可作为评估结直肠癌临床病理关系的指标之一。

关键词 结直肠癌 CEA CA199 临床病理关系

Study on the Relationship of Preoperative CEA and CA199 Serum Levels with Clinicopathology of Colorectal Cancer. Liu Chuan, Wang Qingshui, Wang Ning, Wang Yajie. Department of Oncology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

基金项目:2010 年上海市卫生局科研计划资助项目(2009113);上海市重点学科建设资助项目(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:yajiewa0459@163.com

Abstract Objective To investigate the relationship of serum CEA, CA199 concentration with TNM staging, differentiation grade, pathology type and cell proliferation of colorectal cancer. **Methods** There were total 292 cases collected. The differences of the serum concentration of CEA and CA199 were analyzed by statistics among clinicopathology parameters. **Results** The high level serum CEA were statistically significant between TNM staging, differentiation grade, pathology type ($P < 0.05$). The high level serum CA199 were statistically significant between TNM staging, differentiation grade ($P < 0.05$). The advancer of the TNM staging was, the higher concentration of serum CA 199 was ($P < 0.05$). **Conclusion** Preoperative serum concentration of CEA and CA199 could be one of the indicators to assess the clinicopathology of colorectal cancer.

Key words Colorectal cancer; CEA; CA199; Clinicopathology relationship

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,发病率在男性中居第3位,女性中居第2位^[1]。在我国的发病率也呈逐年上升的趋势,早期诊断对患者的治疗至关重要。肿瘤术后准确的分期、分化程度和细胞增殖情况对治疗和预后有着至关重要的作用,肿瘤标志物是目前肿瘤临床检测常用的方法之一,对于协助诊断分析病情、指导治疗、监测转移或复发及判断预后具有临床指导意义^[2,3]。选择适当的肿瘤标志物进行检测有助于提高肿瘤临床早期诊断的敏感性。本实验旨在研究肿瘤标志物肿瘤相关癌胚抗原(carcinoembryo antigen, CEA)与糖链抗原199(carbohydrate antigen199, CA199)的表达水平与结直肠癌临床病理参数的关系,以期对结直肠癌的诊断与治疗提供重要的辅助方法。

材料与方法

1. 研究对象:本研究搜集了笔者医院2010年7月~2011年6月期间结直肠癌患者292例,均为手术、结肠镜检查 and 病理证实,其中男性172例,女性120例,年龄分布在20~84岁之间(中位年龄52.4岁)。参照AJCC(第7版)TNM分期标准对所有患者进行分期,其中TNM分期I期患者51例,II期患者70例,III期患者97例,IV期患者74例。参照肿瘤细胞分化程度分为高分化、中分化、低分化腺癌3种,其中高分化结直肠癌患者为67例,中分化患者140例,低分化患者85例。按照病理分为管状腺癌、黏液腺癌,其中管状腺癌213例,黏液腺癌79例。按照细胞增殖程度(Ki67指数)分为高度增殖、中等增殖、低度增殖,其中高度增殖44例,中等增殖96例,低度增殖78例。所有患者入院前均未接受放疗或生物治疗等干预措施。

2. 材料:实验选用罗氏ELECSYS 2010全自动电化学发光免疫分析系统,CEA与CA199配套检测试剂由罗氏公司提供。

3. 方法:空腹静脉采血2ml,离心分离血清,严格按照标准操作规程检测CEA与CA199的含量。正常界限值:CEA < 10U/ml, CA199 < 37U/ml。

4. 统计学方法:计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。总体采用Wilcoxon秩和检验,组间比较采用Kruskal-Wallis检验。数据统计运算采用SPSS 13.0软件统计,以 $P < 0.05$ 为

统计学有显著差异。

结 果

1. 血清CEA、CA199水平与肿瘤分期的关系:如表1所示,各期结直肠癌患者TNM分期的术前血清CEA水平进行比较, $P < 0.01$ 差异有统计学意义,其中,TNM分期I期与II期、III期、IV期患者的CEA水平比较, $P < 0.01$,差异有统计学意义。II期与III期的CEA水平比较, $P > 0.05$ 差异无统计学意义。II期与IV期、III期与IV期患者的CEA水平比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

各期结直肠癌患者的术前血清CA199水平进行比较, $P < 0.01$ 差异有统计学意义,随着TNM分期越晚,血清CA199水平越高($P < 0.05$)。其中,TNM分期I期与II期、I期与III期、I期与IV期、II期与III期、II期与IV期、III期与IV期患者的CA199水平比较, $P < 0.01$ 差异有统计学意义。

表1 血清CEA、CA199水平与结直肠癌分期的关系(U/ml)

TNM分析	n(%)	CEA	CA199
I期	51(18)	6.91 ± 22.81	13.47 ± 16.44
II期	70(24)	20.98 ± 89.26	54.95 ± 161.22
III期	97(33)	15.16 ± 30.11	118.46 ± 240.04
IV期	74(25)	205.75 ± 330.71	296.95 ± 390.76

2. 血清CEA、CA199水平与肿瘤分化程度的关系:如表2所示,结直肠癌患者各分化程度的术前血清CEA水平进行比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。其中,高分化与中分化、高分化与低分化患者的CEA水平比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。中分化与低分化, $P > 0.05$ 差异有统计学意义。

结直肠癌患者各分化程度的术前血清CA199水平进行比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义,分化程度越低,血清CA199水平越高($P < 0.05$)。其中,高分化与中分化、低分化患者的CA199水平比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。低分化与中分化患者的CA199水平比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

表 2 血清 CEA、CA199 水平与结直肠癌分期的关系 (U/ml)

分化程度	n (%)	CEA	CA199
高	67 (23)	8.50 ± 23.36	18.49 ± 33.05
中	140 (48)	85.16 ± 220.42	152.20 ± 292.21
低	85 (29)	70.20 ± 205.84	180.20 ± 317.99

3. 血清 CEA、CA199 与肿瘤病理类型的关系:如表 3 所示,结直肠癌患者各病理类型的术前血清 CEA 水平进行比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。其中,管状腺癌与黏液腺癌患者的 CEA 水平比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

结直肠癌患者各病理类型的术前血清 CA199 水平进行比较, $P > 0.05$ 差异无统学意义。其中,管状腺癌与黏液腺癌患者的 CEA 水平比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

表 3 血清 CEA、CA199 水平与结直肠癌病理类型的关系 (U/ml)

病理类型	n (%)	CEA	CA199
管状腺癌	213 (73)	80.56 ± 218.10	152.05 ± 299.41
黏液腺癌	79 (27)	17.24 ± 66.54	71.47 ± 170.27

4. 血清 CEA、CA199 与肿瘤增殖活性 Ki-67 的关系:如表 3 所示,结直肠癌患者各不同肿瘤细胞增殖程度 (Ki-67 指数) 的术前血清 CEA 水平进行比较, $P > 0.05$ 差异无统计学意义。其中,细胞增殖程度高的与中、低增殖程度的 CEA 水平比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。细胞增殖程度中等与低的 CEA 水平比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

结直肠癌患者各不同肿瘤细胞增殖程度 (Ki-67 指数) 术前血清 CA199 水平进行比较, $P > 0.05$ 差异无统计学意义。其中,细胞增殖程度高的与中、低增殖程度的 CA199 水平比较, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。增殖程度中等与低的 CA199 水平比较, $P > 0.05$ 差异无统计学意义。

表 4 血清 CEA、CA199 水平与 Ki-67 指数的关系 (U/ml)

Ki-67 指数	n (%)	CEA	CA199
高	44 (20)	5.85 ± 13.68	37.11 ± 145.66
中	96 (44)	20.59 ± 77.81	82.11 ± 193.68
低	78 (36)	13.64 ± 31.92	84.32 ± 203.33

讨 论

在肿瘤发生、发展的早期,当影像学等其他检查还没出现阳性结果时,血液中肿瘤标志物可能已有不

同程度的升高,因此肿瘤标志物已成为继影像诊断和病理诊断后临床常用的肿瘤诊断方法之一^[4]。

CEA 是结直肠癌最常用的肿瘤标志物之一^[5]。是一种具有人类胚胎抗原决定簇的结构复杂的酸性糖蛋白,健康成人血清含量极低 ($< 10\text{U/ml}$),在多种消化道肿瘤如胃癌、胰腺癌、结直肠癌的患者血清中异常升高^[6]。本研究进一步证实了 CEA 在结直肠癌的 TNM 分期、分化程度、不同病理类型中表达有显著差异,TNM 分期Ⅳ期的患者术前血清 CEA 水平明显高于Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期患者的水平,管状腺癌中表达水平明显高于黏液腺癌。

CA199 为唾液酶化的乳-N-岩藻戊糖Ⅱ,是一种类黏蛋白的黏液性糖蛋白成分,作为肿瘤标志物首先从胰腺癌病人血清中检测出来^[7]。大量研究表明,CA199 在胰腺癌、结直肠癌、胃癌等患者血清中含量明显升高,是消化道恶性肿瘤检测的重要指标^[8,9]。在本研究中,CA199 在不同 TNM 分期、分化程度中表达有显著差异,TNM 分期越晚,CA199 表达水平越高,预后越不好。管状腺癌中表达水平明显高于黏液腺癌。

Ki-67 为 DNA 复制提供场所的核基质及染色体支架的一种组成部分,是调节细胞周期必不可少的部分,其表达与细胞周期不同时相、细胞增殖密度密切相关,可评价细胞生长指数^[10]。在本研究中虽然 CEA、CA199 表达水平与 Ki-67 无明显统计学差异,但是可以看出,随着细胞增殖水平的升高,CA199 表达水平有升高。

肿瘤标志物 CEA 和 CA199 的血清水平虽然不能用于确诊结直肠癌,但是通过以上分析结果显示,这表明这两项指标与结直肠癌的 TNM 分期、分化程度、病理类型有关,从而有助于术前肿瘤分期、分化程度和病理类型的评估,对结直肠癌患者治疗方案提示中有重要意义,可作为结直肠癌诊断的重要辅助手段之一。其作为预后参数的意义有待于进一步研究。

参考文献

1 Ahmedin J, Freddie B, Melissa M, et al. Global Cancer Statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61 (2) : 69 - 90

2 Stein U, Schlag PM. Clinical, biological, and molecular aspects of metastasis in colorectal cancer [J]. Recent Results Cancer Res, 2007, 176: 61 - 80

3 Ukaszewicz - Zajac M, Mroczo B. Elevated levels of serum metalloproteinase 9 in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Pol Arch Med Wewn, 2009, 119 (9) : 558 - 563

4 刘露. 张木坤, 张逸. CEA、CA50 在大肠癌诊断中的应用价值 [J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19 (1) : 21 - 22

- 5 Kanellos I, Zacharakis E, Kanellos D, *et al.* Prognostic significance of CEA levels and detection of CEA mRNA in draining venous blood in patients with colorectal cancer[J]. *Surg Oncol*, 2006, 94(1): 3-8
- 6 Charalabopoulos K, KotsMos A, Batistatou A, *et al.* Serum and tissue selenium levels in gastric cancer patients and correlation with CEA[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(8): 3465-3467
- 7 Koprowski H, Stepleski, Mitchell, *et al.* Colorectal Carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies[J]. *Somat Cell Genet*, 1979, 5(6): 957-963
- 8 Feng B, Zheng MH, Zheng YF, *et al.* Normal and modified urinary nueleosides represent novel biomarkersfor eoloreetal cancerdiagnosis and surgery monitoring[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(12): 1913-1919
- 9 Nozoe T, Rikimaru T, Mori E, *et al.* Increase in both CEA and CA19-9 in sera is an independent prognostic indicator in colorectal carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 94(2): 132-137
- 10 Jakob, Liersch T, Meyer W, *et al.* Predictive value of Ki-67 and P53 in locally advancer rectal cancer correlation with thymidy late synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5-Fu-based chemoradiotherapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(7): 1060

(收稿:2011-08-29)

(修回:2011-09-07)

Notch1 受体和 EGFR 在颌骨成釉细胞瘤中的表达及其意义

杨文君 黄宏杰 刘 娟 吴翔燕 胡向荣

摘 要 **目的** 检测 Notch1 受体和 EGFR 在颌骨成釉细胞瘤中的表达,探讨 Notch1 信号途径和 EGFR 在颌骨成釉细胞瘤发生中的作用。**方法** 用免疫组化方法检测 69 例颌骨成釉细胞瘤和 5 例人牙胚组织标本中 Notch1 受体和 EGFR 的表达。**结果** 在牙胚组织中,Notch1 受体和 EGFR 表达于牙源性上皮。所有颌骨成釉细胞瘤标本中均有 Notch1 受体和 EGFR 的表达,阳性染色位于细胞膜和细胞质中。高表达的 Notch1 受体主要分布在外周柱状或立方状肿瘤细胞中,而在中央星网状细胞中 Notch1 受体低表达。EGFR 的表达与 Notch1 非常相似。**结论** Notch1 受体和 EGFR 在牙胚和颌骨成釉细胞瘤中的表达,其表达方式提示 Notch1 和 EGFR 在颌骨成釉细胞瘤的发生中起作用,且两条信号通路之间可能存在着“串话”。

关键词 成釉细胞瘤 Notch1 EGFR 串话

Expression and Significance of Notch1 Receptor and EGFR in Ameloblastoma of the Jaw. Yang Wenjun, Huang Hongjie, Liu Juan, Wu Xiangyan, Hu Xiangrong. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Zhejiang 310015, China

Abstract Objective To detect the expression of Notch1 and EGFR receptor in ameloblastoma of the jaw, and to explore the potential role of Notch signaling pathway and EGFR in this tumor. **Methods** Tissue specimens of 69 ameloblastomas of the jaw and 5 tooth germs were detected by immunohistochemistry to determine the expression of Notch1 receptor and EGFR. **Results** In tooth germs, Notch1 receptor and EGFR were expressed in odontogenic epithelium. Notch1 receptor had a widespread pattern of expression in all ameloblastoma specimens. Immunostaining was located in cellular membrane and cytoplasm. High expression of Notch1 receptor was mainly distributed in peripheral columnar or cuboidal neoplastic cells. A low level of Notch1 receptor was observed in central polyhedral neoplastic cells. The pattern of epidermal growth factor receptor expression was very similar to Notch1 expression. **Conclusion** The present study demonstrated that Notch1 receptor and EGFR were unequivocally expressed in tooth germs and ameloblastoma of the jaw. The pattern of expression revealed that Notch1 signaling pathway cross-talk with epidermal growth factor receptor, and they might play a potential role in the tumorigenesis of ameloblastoma.

Key words Ameloblastoma; Notch1; EGFR; Cross-talk

成釉细胞瘤(ameloblastoma, AM)是颌骨最常见

的牙源性上皮性肿瘤,生物学行为具有局部侵袭性。从组织学上看,AM 的主要亚型在某些方面与成釉器非常相似。以往的研究显示 Notch1 信号途径在成牙中起重要作用^[1]。Notch1 在牙发育早期阶段的表达与成釉细胞命运决定有关,但 Notch1 在 AM 中的作

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(Y206192)

作者单位:310015 杭州师范大学附属医院病理科(杨文君、刘娟、吴翔燕、胡向荣);杭州师范大学附属医院口腔科(黄宏杰)

通讯作者:黄宏杰,电子信箱:huanghj163163@163.com