

KAI1 mRNA 的表达对胃癌患者的影响

范开席 申洪明 杨锡贵 张维东 贾青

【摘要】 目的 探讨 KAI1 mRNA 的表达与胃癌临床病理因素及预后的关系。**方法** 应用原位杂交方法,检测 70 例胃癌组织和 18 例胃良性病变组织标本中的 KAI1 mRNA 表达情况。**结果** KAI1 mRNA 在胃良性病变组织和胃癌组织中的阳性率分别为 94% (17/18)、31% (22/70);KAI1 mRNA 的表达受肿瘤分化程度、淋巴结转移的影响;随着浸润程度的加深和临床分期的增加,其阳性率逐渐下降;KAI1 mRNA 表达阳性者 5 年生存率高于阴性者。**结论** KAI1 基因表达的缺失和下调可能参与了胃癌的发生和发展,可成为胃癌早期诊断及评估肿瘤恶性程度、转移潜能和预后的指标。

【关键词】 胃肿瘤; KAI1; 原位杂交

【中图法分类号】 R735.2 **【文献标识码】** A

Effects of the expression of KAI1 mRNA on patients with gastric cancer FAN Kai-xi*, SHEN Hong-ming, YANG Xi-gui, ZHANG Wei-dong, JIA Qing. * Third Department of Internal Medicine, Shandong Tumor Hospital, Jinan 250031, China

Corresponding author: SHEN Hong-ming, E-mail: shenhm@tom.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of KAI1 mRNA and the clinicopathological parameters and prognostic outcome of patients with gastric cancer. **Methods** The expressions of KAI1 mRNA in 70 samples of gastric cancer tissue and 18 samples of benign gastric lesion were detected by in situ hybridization. **Results** The positive rates of KAI1 mRNA expression in benign gastric lesion and gastric cancer tissue were 94% (17/18) and 31% (22/70), respectively. The expression of KAI1 mRNA was influenced by tumor differentiation degree and the state of lymph node metastasis. The positive rate of KAI1 mRNA expression was gradually decreased as the increase of invasion depth and the tumor clinical stages. The 5-year survival rate of patients with positive expression of KAI1 mRNA was higher than those with negative expression of KAI1 mRNA. **Conclusions** The loss and down-regulation of KAI1 gene expression may be involved in the occurrence and development of gastric cancer. KAI1 gene might be a valuable indicator for early diagnosis and predicting the malignancy and metastasis potential of gastric cancer and the prognosis of patients with gastric cancer.

【Key words】 Gastric neoplasms; KAI1; In situ hybridization

KAI1 基因是一种与肿瘤转移抑制相关的基因,但在胃癌发生、发展中所起的作用尚不明确。我们应用原位杂交方法,检测 KAI1 mRNA 在胃癌中的表达,探讨其与胃癌发生、发展的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

标本来自 1999 年 1 月至 2001 年 3 月在我院及南昌大学医学院第一附属医院进行手术切除或胃镜活检组织检查的胃病患者。胃癌患者 70 例,男 45 例,女 25 例;中位年龄 50 岁 (31 ~ 72 岁)。组织学分

型:高分化腺癌 9 例,中分化腺癌 15 例,低分化腺癌 37 例,黏液腺癌 5 例,印戒细胞癌 4 例。浸润深度: T₁ 8 例, T₂ 24 例, T₃ 28 例, T₄ 10 例。淋巴结转移情况: N₀ 17 例, N₁ 35 例, N₂ 13 例, N₃ 5 例。根据 1997 年 UICC 标准划分临床分期: I 期 16 例, II 期 20 例, III 期 23 例, IV 期 11 例。所有胃癌患者术前均未接受过放、化疗。胃良性病变患者 18 例,男 12 例,女 6 例;中位年龄 48 岁 (20 ~ 74 岁)。其中浅表性胃炎 3 例,萎缩性胃炎 3 例,肠化生 4 例,溃疡 4 例,息肉 4 例。取胃良性病变组织旁的正常黏膜组织作为正常对照。随访截止时间为 2007 年 1 月。

1.2 方法

根据 Genbank 中检索到的 KAI1 基因序列,用软件 primer 3 设计寡聚核苷酸探针序列,委托上海生工生物工程技术有限公司合成。探针序列如

基金项目: 山东省医学科学院科研基金资助项目 (2006 - 13); 山东省自然科学基金资助项目 (Y2007Z025)

作者单位: 250031 济南,山东省肿瘤医院东区内三科 (范开席、申洪明、杨锡贵); 山东省医学科学院基础所 (张维东、贾青)

通讯作者: 申洪明, E-mail: shenhm@tom.com

下:5'-CAGCCTTTCTGTGAGGAAGG-3', 5'-GATGGT-CCTGTCCATCTGCT-3', 5'-GCAGTCACTATGCTCAT-3'。原位杂交试剂盒购自武汉博士德生物公司。

1.2.1 检测方法:根据文献[1]进行原位杂交。

1.2.2 结果判定:原位杂交的阳性信号为呈定位清晰的棕黄色颗粒状物。杂交信号按强度分弱、中、强 3 级,分别记 1、2 和 3 分;显色细胞数 $\leq 10\%$ 、 $11\% \sim 30\%$ 、 $31\% \sim 60\%$ 和 $> 60\%$ 分别记 1、2、3 和 4 分。以上两种得分相加,1~3 分者为阴性,4~5 分者为阳性,6~7 分者为强阳性。

1.3 统计学分析

应用 PEMS 3.1 统计软件进行分析,数据分析采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KAI1 mRNA 的表达

KAI1 mRNA 阳性染色位于细胞质。正常胃黏膜组织中 KAI1 mRNA 均为阳性表达,胃良性病变组织中的阳性率为 94% (17/18),胃癌组织中为 31% (22/70)。正常胃黏膜组织和胃良性病变组织分别与胃癌组织比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 15.783, 20.558, P < 0.05$)。

2.2 KAI1 mRNA 的表达与胃癌临床病理因素的关系

KAI1 mRNA 的表达受肿瘤的组织学分型、浸润程度及淋巴结转移影响。高分化腺癌的 KAI1 mRNA 阳性率高于低分化腺癌,而与中分化腺癌的差别不大。因黏液腺癌及印戒细胞癌的例数较少,与高分化腺癌的差别经校正检验后,差异无统计学意义。随着浸润程度的加深,KAI1 mRNA 阳性率逐渐下降, T_1 期与 T_3 、 T_4 期间的差异均有统计学意义。有淋巴结转移者 KAI1 mRNA 阳性率明显低于无淋巴结转移者。随着 TNM 分期的进展,KAI1 mRNA 阳性率呈下降趋势,且 I 期与 III、IV 期的差别显著。见表 1。

2.3 KAI1 mRNA 的表达与患者预后的关系

KAI1 mRNA 阳性表达者 22 例,术后生存时间长于 5 年者 15 例,占 68%;阴性表达者 48 例,术后生存时间长于 5 年者 9 例,占 19%。两者比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 14.240, P < 0.05$)。

3 讨论

KAI1 是一种肿瘤转移抑制基因,编码蛋白质的相对分子质量为 29 610。KAI1 蛋白参与细胞基质间的反应,介导细胞与周围环境的信号传递而影响

表 1 KAI1 mRNA 的表达与胃癌临床病理因素的关系

临床病理因素	例数	KAI1 mRNA		χ^2 值	P 值
		阳性例数	阳性率(%)		
组织学分型					
高分化腺癌	9	6	67		
中分化腺癌	15	8	53	0.046	>0.05 ^a
低分化腺癌	37	8	22	4.977	<0.05 ^a
黏液腺癌	5	0	0	3.429	>0.05 ^a
印戒细胞癌	4	0	0	2.633	>0.05 ^a
浸润程度					
T ₁	8	6	75		
T ₂	24	9	38	2.050	>0.05 ^b
T ₃	28	6	21	5.806	<0.05 ^b
T ₄	10	1	10	5.403	<0.05 ^b
淋巴结转移					
有	53	11	21		
无	17	11	65	9.588	<0.05
TNM 分期					
I 期	16	10	63		
II 期	20	7	35	1.707	>0.05 ^c
III 期	23	4	17	6.499	<0.05 ^c
IV 期	11	1	9	5.649	<0.05 ^c

a: 与高分化腺癌比较; b: 与 T_1 期比较; c: 与 I 期比较

细胞的运动和分化,并最终抑制肿瘤的浸润和转移,也与某些肿瘤的预后密切相关^[2-3]。

本研究应用原位杂交法对胃癌组织进行了研究,表明正常胃黏膜组织和胃癌组织中 KAI1 mRNA 的表达差异有统计学意义,与文献报道 KAI1 蛋白的表达规律一致^[4-5]。这提示 KAI1 mRNA 的表达降低与胃癌的发生有关。由于该基因的低表达或失表达,它抑制癌细胞形成的能力下降或丧失,胃黏膜细胞恶性转化的进程不受阻止,癌随之发生。KAI1 mRNA 在胃癌组织的阳性率高于文献报道的 KAI1 蛋白阳性率^[5-6]。这可能与原位杂交法检测 mRNA 比免疫组织化学法检测蛋白更敏感有关。在分化低的腺癌中 KAI1 mRNA 的表达降低,提示该基因可能参与了胃癌的分化,当 KAI1 的抑癌作用不存在时,癌细胞的分化更差。肿瘤浸润程度加深,KAI1 mRNA 的表达阳性率下降,说明该基因表达降低或表达缺失之后,胃癌的浸润能力增强。有淋巴结转移的胃癌中 KAI1 mRNA 的表达降低,说明 KAI1 基因的表达水平可作为判断胃腺癌转移的指标之一。随着临床分期的提高,KAI1 mRNA 阳性率逐渐降低,统计学分析显示 KAI1 基因的表达与肿瘤临床分期呈负相关。这说明 KAI1 基因的表达缺失是胃癌进展过程的重要因素,提示 KAI1 mRNA 阳性率的高低对临床分期的判断有一定的指导价值。生存

时间长于 5 年的患者以 KAI1 mRNA 阳性表达居多,说明 KAI1 mRNA 阳性表达者比阴性者预后好,提示 KAI1 基因可作为评估胃癌患者预后的参考指标。

参考文献

- [1] 屈伸, 刘志国. 分子生物学实验技术. 北京: 化学工业出版社, 2008: 115.
- [2] Schoenfeld N, Bauer MK, Grimm S. The metastasis suppressor gene C33/CD82/KAI1 induces apoptosis through reactive oxygen intermediates. *FASEB J*, 2004, 18(1): 158 - 160.

- [3] Wu DH, Liu L, Chen LH, et al. KAI1 gene expression in colonic carcinoma and its clinical significances. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(15): 2245 - 2249.
- [4] 刘茗露, 刘斌, 荆传平, 等. 胃癌组织中 KAI1、nm23 及 P53 的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(5): 491 - 496.
- [5] 范开席, 于金明, 郭其森. KAI1 的表达与胃癌生物学特性的关系. *中华消化杂志*, 2006, 26(7): 481 - 482.
- [6] 周涛, 罗宪文, 高友兵, 等. p53 和 KAI1 在胃癌中的表达及临床意义. *中国肿瘤临床与康复*, 2004, 11(2): 117 - 120.

(收稿日期: 2007-10-08)

(本文编辑: 张玉琳)

· 经验交流 ·

LC 胆管损伤的治疗体会

汪勤辉

LC 具有创伤小、恢复快等优点。但操作不当也可造成一定的副损伤, 尤其肝外胆道系统的副损伤后果相当严重。一旦发现应尽早手术处理。本文总结我院 8 例 LC 胆管损伤的情况, 现将治疗体会报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

我院 2003 年 3 月至 2008 年 2 月行 LC 患者共 1082 例, 8 例出现胆管损伤并发症, 其中男 3 例, 女 5 例; 平均年龄 46 岁 (28 ~ 68 岁)。迷走胆管损伤 4 例, 胆总管侧壁损伤 2 例, 胆总管横断伤 1 例, 右肝管损伤并胆总管完全结扎 1 例。

1.2 判断方法

术中发现胆漏及开口胆管, 术后观察腹腔引流管引流出胆汁及患者出现黄疸等临床表现是判断胆管损伤的关键。4 例迷走胆管损伤为术后腹腔引流管引出胆汁而得以诊断, 其余 4 例均在术中发现。

1.3 治疗

4 例迷走胆管损伤术后均放置腹腔引流管; 2 例胆总管侧壁损伤中转开腹, 用 5-0 可吸收线修补后放置 T 管引流; 1 例胆总管横断损伤中转开腹用可吸收线行胆总管端端吻合, 放置 T 管引流; 1 例右肝管损伤并胆总管完全结扎中转开腹行胆肠吻合, 放置 T 管引流。

2 结果

本组 8 例均痊愈出院, 其中 4 例迷走胆管损伤患者引流 1 周至 1 个月无胆汁流出, 拔管; 2 例胆总管侧壁损伤和 1 例胆总管横断损伤患者引流 6 个月后拔除 T 管, 随访 1 ~ 5 年, 无不良反应发生。

3 讨论

LC 术后可造成胆管损伤、高碳酸血症、气体栓塞、出血、胆漏、胆总管残余结石等多种并发症。其中胆管损伤最为严重。引起胆管损伤的原因有很多, 根据中华医学会外科学分会胆道外科学组关于胆管损伤的预防与治疗指南 (2008 版)^[1], 本组中 4 例为迷走胆管损伤, 属于胆管解剖变异所致。如果术中仔细分离, 胆囊从胆囊床离断后用干净的白纱布条蘸胆囊床即可发现有无胆汁渗漏。2 例胆总管侧壁损伤、1 例胆总管横断损伤和 1 例右肝管损伤并胆总管完全结扎均为手术因素引起。术中解剖胆囊三角时应仔细操作, 提起组织并确认不是胆管组织后再电凝或用钛夹钳夹; 如果胆囊急性炎症很重, 且胆囊三角分辨不清时, 可逆行切除胆囊或立即中转开腹手术。此外, 要重视短胆管管的存在是预防 LC 致胆管损伤的重要方面^[2]。

胆管损伤发生后应力求早诊断、早处理, 原则为: 尽可能恢复胆道系统本身的生理完整性和通畅性, 同时行适当的胆管支撑引流。我们主张: (1) 术中发现胆管损伤立即正确处理, 预后好, 可避免再次手术的困难与被动。(2) 术后 24 h 内发现的胆管损伤应即刻手术, 不同的损伤情况采取不同的手术方式。(3) 24 h 后发现的胆管损伤也应尽早手术, 根据胆管损伤的部位和程度, 术式以肝 (胆) 管空肠吻合术效果最好。本组中 8 例患者在发现胆管损伤后及时给予正确处理或手术治疗, 均治愈出院。随访 1 ~ 5 年, 无不良反应发生。

参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 胆管损伤的预防与治疗指南 (2008 版). *中华消化外科杂志*, 2008, 7(4): 315 - 320.
- [2] 陈训如. 短胆管管—腹腔镜胆囊切除术中胆管损伤的重要因素. *中国现代普通外科进展*, 2007, 20(2): 112 - 113.

(收稿日期: 2008-07-30)

(本文编辑: 毛蜀)