

of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins[J]. Nat Med, 2007, 13 (11): 1359-1362.

[21] Monte SM, Wands JR. The AD7c-ntp neuronal thread protein biomarker for detecting Alzheimer's disease[J]. Front Biosci, 2002, 1 (7): 989-996.

[22] Mikio Shoji. Biomarkers of the Dementia[J]. Alzheimer's Disease, 2011, 2011: 564321.

(收稿日期: 2012-01-08)

• 综 述 •

谷胱甘肽 S-转移酶 π 在消化道恶性肿瘤研究中的应用

牟红梅¹综述, 侯振江^{2△}审校

(1. 河北省沧州市中心医院超声科 061001; 2. 沧州医学高等专科学校
医学技术系检验教研室, 河北沧州 061001)

关键词: 谷胱甘肽转移酶; 食管肿瘤; 胃肿瘤; 肝肿瘤; 肠肿瘤; 胰腺肿瘤

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 09. 031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)09-1095-03

谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S transferases, GSTs) 是一类具有多种生理功能的同工酶, 在保护机体免受毒性和致癌剂损伤方面具有重要意义。根据 GSTs 在细胞内定位不同分为胞浆型、胞膜型、线粒体酶和白细胞三烯合成酶等 4 型, 前者又分为 GST- α 、 μ 、 π 、 θ 、 δ 等, 其中 GST- π 分布最广泛, 含量最丰富, 普遍存在于胎盘、肺、肾、乳腺、前列腺等正常组织中, 且与组织分化有关。随着对 GST- π 研究的深入及对 GST- π 检测方法灵敏度和特异性的提高, GST- π 作为肿瘤标志物和肿瘤耐药性研究越来越受到临床重视^[1]。现将 GST- π 在消化道恶性肿瘤研究中的应用综述如下。

1 食管癌

肖鹏等^[2]研究发现, 正常食管鳞状上皮 GST- π 阳性细胞主要分布于基底层, 不典型增生、原位癌、I 级鳞状细胞癌(鳞癌)核表达明显高于正常黏膜; 在癌旁组织底层中仅原位癌核表达阳性率与正常黏膜比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 在中、表层伴随食管黏膜增生程度加重核表达阳性率呈上升趋势, 尤其不典型增生和原位癌与正常和单增比较, 差异均有统计学意义 ($P = 0.025$), 提示食管癌可能起始于增殖活性较高的基底细胞层, GST- π 在食管癌旁组织中核表达分布特征支持正常食管鳞状上皮可能通过不典型增生演变为癌的规律, 为食管鳞癌的发生提供了有力证据。采用食管拉网或胃镜刷片检测食管黏膜表层脱落细胞 GST- π 表达水平, 结合常规病理诊断及临床特征对食管癌早期诊断及高危人群筛选有一定价值。李之山等^[3]报道 GST- π 表达在食管癌及癌前病变组织中增高, 其表达阳性率分别为 58.70%、79.60% ($P < 0.05$), 高分化食管鳞癌表达水平显著高于低分化食管鳞癌 ($P < 0.05$), 且与肿瘤分化程度有关, 但与淋巴结转移、TNM 分期及术后生存率无关 ($P > 0.05$); 还发现食管癌患者手术前、后血清 GST- π 水平高于健康者 ($P < 0.05$), 且术后低于术前, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明 GST- π 水平升高与食管鳞癌发生有关, 可能是食管上皮癌变早期标志物。因此, GST- π 检测有助于食管鳞癌早期诊断, 还可作为判断预后及选择治疗方案的有用指标。Zhu 等^[4]报道食道癌及癌前病变 GST- π 表达水平明显增高, 且随不典型增生程度递进而增加。张咏梅等^[5]检测 48 例食管癌组织中多药耐药相关蛋白 1 (MRP1) mRNA 和 GST- π mRNA 表达, 提示表达增高可能是食管癌较高临床病

理分期的标志, 随浸润程度增加表达阳性率有增高趋势, 但差异无统计学意义, 与有、无淋巴结转移和远端转移有关, 但与浸润程度无关, 联合检测有助于判断预后和指导用药, 也可作为筛选新的抗肿瘤药物、新耐药基因逆转剂以及评价其他肿瘤治疗措施的参考指标。朱伦等^[6]报道 GST- π 随食管鳞癌由低、中、高分化程度增加表达阳性率下降 (72.20%、45.70%、25.00%), 且与磷酸化的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (p-mTOR) 表达密切相关 ($r = 0.797, P < 0.01$), 而 Ki-67 表达阳性率随肿瘤分化程度降低而增高 ($P < 0.05$), Ki-67 与 p-mTOR 表达无关。推测 Ki-67 蛋白表达亦可能不受 p-mTOR 调节, 与 Boone 等^[7]报道结果一致。联合检测 p-mTOR、GST- π 与 Ki-67 表达对判断食管鳞癌恶性程度和制定个性化化疗方案更具有临床意义。

2 胃癌

马骧等^[8]用 ABC 免疫组化法检测胃癌组织 GST- π 表达阳性率 (87.10%) 明显高于正常胃黏膜 (11.1%), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。异型增生和肠上皮化生表达阳性率分别为 82.60%、86.90%。说明 GST- π 可作为胃癌早期诊断酶学指标, 具有中度异型增生和不完全结肠型上皮化生慢性萎缩性胃炎表达阳性率也较高, 可列为胃癌切除术相对适应证。秦芳等^[9]报道胃癌患者癌组织中 P-gp (糖蛋白)、GST- π 和拓扑异构酶 II (Topo II) 表达阳性率分别为 76.0%、85.3%、68.0%, GST- π 与患者年龄、性别、肿瘤发生部位及浸润深度无关, 而与组织学类型有关。随肿瘤恶性程度和淋巴结转移率增高 GST- π 逐渐由核表达转向浆表达, GST- π 核表达胃癌患者淋巴结转移率 (8.8%) 低于核与浆同时表达 (28.1%) 及浆表达 (52.6%) 者。原发性胃癌 GST- π 高表达 (85.3%) 说明其在多药耐药 (MDR) 中起着比 P-gp 和 Topo II 更为广泛的作用。P-gp、GST- π 高表达及 Topo II 低表达与胃癌淋巴结转移有关, 提示 P-gp、GST- π 、Topo II 是影响胃癌预后的主要因素, 可能成为有价值的预后指标。GST- π 表达强度越高, 化疗越不敏感, 生存期越短。王岩等^[10]用免疫组化法检测 46 例胃癌手术标本中癌细胞 P-gp、GST- π 、P53 表达水平, 发现胃癌 GST- π 表达阳性率与临床分期呈正相关, 而与组织学类型无关, 提示某些胃癌对化疗药物不敏感可能与 GST- π 表达增强有关。GST- π 表达越强化疗药物毒性作用降低得越甚, 肿瘤细胞对化疗药物耐

△ 通讯作者, Tel: 15103173872; E-mail: wlyong1036@163.com。

受性越强;还发现胃癌组织中 P-gp、GST- π 表达阳性均与 P53 过量表达呈正相关,提示在胃癌发生、发展过程中 P-gp、GST- π 、P53 之间有相互诱导、调控和协同作用。因此,检测胃癌细胞 P-gp、GST- π 、P53 表达水平对选择肿瘤化疗药物和判断预后具有重要意义。关云艳等^[11]报道 130 例胃癌患者 P-gp、Topo II、GST- π 表达阳性率分别为 24.62%、81.54%、75.38%, P-gp、GST- π 与病变大小和浸润程度有关,病变直径大于 5 cm 和有血管侵犯者表达阳性率显著高于直径小于 5 cm 和无血管侵犯者,二者表达为++~+++患者 2 年生存率明显低于一~+患者,提示 P-gp、GST- π 表达不仅与胃癌生物学行为有关,也可判断胃癌预后;GST- π 表达阳性与病变大小、血管侵犯呈正相关,且中、强度表达阳性者预后差,其表达增加有利于促进肿瘤侵袭力,从而促进疾病进展并降低术后生存时间。吴玉祥和揭志刚^[12]发现 GST- π 表达阳性率在高、中分化胃癌(94.44%)、有淋巴结转移胃癌(90.70%)大于低分化胃癌(66.67%)和无淋巴结转移胃癌(64.70%),差异均有统计学意义($P<0.05$),表明 GST- π 与胃癌病理分型及有、无淋巴结转移有关,且高、中分化及无淋巴结转移胃癌患者预后较好。因此,GST- π 对判断胃癌恶性程度及预后有一定价值,还可作为评价胃癌耐药性指标。凌斌勋等^[13]报道胃癌组织中 GST- π 、P-gp 表达阳性率均较高,分别为 81.82%、79.90%。GST- π 在胃癌中的表达与多个病理参数相关,肿瘤侵犯神经(75.27%)、侵犯脉管(75.29%)、淋巴结转移大于 6 个(68.57%)GST- π 表达阳性率均明显低于肿瘤未侵犯神经(87.07%)、未侵犯脉管(86.29%)、淋巴结转移小于或等于 6 个(84.48%)者($P<0.05$)。P-gp 在胃癌中的表达与病理类型有关,其中印戒细胞癌表达阳性率为 58.14%,明显低于非印戒细胞癌(85.54%)者($P<0.01$),而与其他临床病理特征无关。与 Shi 等^[14]报道 GST- π 、P-gp 在胃癌中表达与是否转移、临床分期等结果基本吻合。

3 肝 癌

黄家森等^[15]报道 53 例原发性肝癌(PHC)和 10 例转移性肝癌患者血清 GST- π 水平均显著高于对照组,表达阳性率分别为 90.60%、90.00%。3 例直径小于 3 cm 小肝癌[其中 2 例血清甲胎蛋白(AFP) <25 ng/mL]患者血清 GST- π 水平均明显高于正常上限。AFP ≥ 400 ng/mL PHC 患者 AFP 表达阳性率为 56.60%,低于 GST- π 表达阳性率(90.60%),17 例 AFP <25 ng/mL PHC 患者中 15 例(88.2%)血清 GST- π 高于正常上限,与 AFP 无关($r=0.06$),AFP 与 GST- π 联合检测 PHC 表达阳性率高达 96.20%^[15]。高分化组 PHC 患者血清 GST- π 水平显著高于低、中分化组($P<0.01$),3 例术前血清 GST- π 水平增高者术后 2 周均明显下降,4 周降至正常水平。提示血清 GST- π 来源于肝癌细胞合成和分泌,动态监测有助于 PHC 诊断、疗效观察和预后判断,复发时是否再度升高有待于证实。张弘等^[16]报道肝癌组织中 GST- π 、GSTs、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)均升高(表达阳性率依次为 62.50%、46.90%、37.50%),其表达与肿瘤分化程度有关,分化越差表达阳性率越低,反之亦然;分化良好肝癌组织 GST- π 表达阳性率(85.00%)显著高于肝硬化组织($P<0.05$),而分化不良组 GST- π 表达阳性率与肝硬化组无显著差异。提示 GST- π 是优于 GGT 的肝癌标志酶,对区分肝癌分化程度有一定意义。申丽娟等^[17]研究结果显示,GST- π 在正常肝细胞不表达,慢性肝

炎(25%)和肝硬化(19%)低表达,而癌旁肝硬化(52%)和肝细胞肝癌(HCC,61%)表达明显增强,且癌旁肝硬化明显高于不伴癌肝硬化($P<0.05$);GST- π 随 HCC 分化程度下降其表达率减低,甚至不表达,说明 GST- π 作为一种分化抗原在组织或细胞发育过程中起重要作用。GST- π 和 AFP 联合检测可提高预测和早期诊断肝癌的阳性率。有学者发现 PHC 和转移性肝癌患者血清 GST- π 水平均显著高于健康者($P<0.01$),表达阳性率均达 90.00%,血清 GST- π 增高 PHC 患者在根治术后其水平下降,约 4 周降至正常范围;高分化组 GST- π 升高程度显著高于低、中分化组($P<0.01$),而高分化组与中分化组,以及中分化组与低分化组比较,GST- π 表达阳性率无显著差异;GST- π 表达阳性率与肝癌 TNM 分期、患者年龄、家族史、饮食习惯和居住地理位置等无关。

4 肠 癌

胥明和龚儒^[18]报道 GST- π 在大肠癌组织中表达阳性率(90.00%)明显高于癌旁组织(73.33%)和正常组织(46.67%),差异均有统计学意义($P<0.05$),且 GST- π 表达随分化程度升高而降低($P<0.01$),高分化组表达低于低分化组,且与肿瘤临床分期、淋巴结转移相关($P<0.01$),晚期、淋巴结转移肠癌 GST- π 多高表达,说明其预后凶险及术后高转移、高复发。GST- π 在肿瘤组织中表达强度及在癌旁组织中表达均与肿瘤分化及临床分期有关,可判断肿瘤预后,GST- π 表达与肿瘤大小、类型、部位及患者性别无关($P>0.05$)。有报道大肠癌组织 GST- π 表达与肿瘤分化程度、Dukes 分级、TNM 分期、临床分期、淋巴结转移相关($P<0.01$);肿瘤组织中 GST- π 含量明显高于正常组织,恶性程度愈高、有淋巴结转移者 GST- π 表达越高。因此,检测 GST- π 表达可衡量肿瘤恶性程度、耐药性及预后。但也有 GST- π 表达与临床分期不一致的报道,杨华等^[19]发现结、直肠癌组织中 P-gp、GST- π 和 Topo II 表达阳性率分别为 64.18%(43/67)、59.70%(40/67)、61.19%(41/67),与年龄、性别、肿瘤大小、发病部位、组织学分级、临床分期及有淋巴结转移无关($P>0.05$),提示应用免疫组化法检测结、直肠癌组织中 P-gp、GST- π 、Topo II 表达,对结、直肠癌化疗药物的选择和判断预后具有重要意义。有学者认为 P-gp、GST- π 在结、直肠癌的高分化腺癌表达高于低分化腺癌,其表达随浸润深度加深而降低,与淋巴结转移无关。联合检测 P-gp、GST- π 和 Topo II 可指导临床用药,减少盲目性。何震宇等^[20]研究表明大肠癌组织 GST- π 表达阳性率(82.5%)与性别、年龄、部位、淋巴结转移无关,但在低分化腺癌表达阳性率较高。虽然 GST- π 表达与大肠癌组织学类型、临床分期、淋巴结转移无关,但 GST- π 与 P53 表达呈正相关,提示 GST- π 基因突变和 P53 在大肠癌发生、发展、转移过程中起重要作用。癌胚抗原(CEA)、P53、Ki-67、GST- π 表达与大肠癌发生、发展、浸润、转移密切相关,联合检测对大肠癌生长、复发、转移和预后判断有一定价值。唐卫等^[21]发现大肠癌复发、转移组 GST- π 均呈阳性表达(100.0%),与未复发组(73.8%)比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其高表达提示更易发生复发、转移,预后凶险。P-gp 与 GST- π 在大肠癌广泛关联表达可能是大肠癌对化疗不敏感的重要原因,并在多因素联合作用下使大肠癌发生 MDR,造成患者术后疗效不佳,易早期复发和转移。用 ELISA 法检测血浆 GST- π 水平,从健康者,结、直肠腺瘤,结、直肠癌呈递增趋势。3 组间两两比较差异有统计学意义,提示

GST- π 水平升高伴随于结、直肠癌发生的各阶段。辅助化疗后血浆 GST- π 水平明显下降,且 ELISA 法可代替免疫组化法快速测定 GST- π 活性,监测其化疗效果^[22]。

5 胰腺癌

孙诚谊等^[23]报道 GST- π 表达与胰腺癌变有关,其增加意味着耐药性增强。常新忠等^[24]报道 MRP、GST- π 在胰腺癌表达阳性率分别为 81.00%、59.00%,且二者表达有相关性,与临床分期、病理分型、病理分级及淋巴结转移无关,同时阳性者生存期短于相应阴性者。进一步研究发现,P-gp、GST- π 、Topo II 在胰腺癌表达阳性率分别为 71.00%、59.00%、69.00%,且两两之间表达有相关性,Topo II 在高分化肿瘤组织表达阳性率明显低于低分化者,有淋巴结转移者 P-gp 表达阳性率更高,P-gp、GST- π 同时表达阳性者生存期短于阴性者,提示 MRP 及 GST- π 在胰腺癌的多药耐药现象中占有重要地位。

大量研究表明,GST- π 是在恶性肿瘤中升高显著且与肿瘤细胞耐药关系最密切的 GST 同工酶^[25]。因此,检测 GST- π 不仅可用于多种消化道恶性肿瘤诊断、疗效观察和预后监测,且对判断是否耐药、并针对不同耐药机制设计化疗方案、联合使用化疗药物对提高患者生存率具有重要意义。

参考文献:

[1] 侯振江. 谷胱甘肽 S-转移酶 π 及其在恶性肿瘤研究中的应用[J]. 世界肿瘤杂志,2009,8(3/4):145-148.

[2] 肖鹏,宋红霞,杜敏,等. GST- π 在食管癌及癌旁组织中核表达的意义[J]. 长治医学院学报,2000,14(2):81-83.

[3] 李之山,张汝刚,罗贤慈,等. 谷胱甘肽硫转移酶- π 在人食管鳞癌中的表达[J]. 中国肿瘤杂志,2001,23(1):39-42.

[4] Zhu X, Zhang SH, Zhang KH, et al. Value of endoscopic methylene blue and Lugol's iodine double staining and detection of GST-Pi and telomerase in the early diagnosis of esophageal carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11: 6090-6095.

[5] 张咏梅,宋光耀,张淑慧,等. MRP1 mRNA、GST- π mRNA 在食管癌组织中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学,2005,13(3):332-334.

[6] 朱伦,祁昔琴,吕胜祥. p-mTOR、GST- π 和 Ki-67 在食管鳞状细胞癌中的表达及其相关性[J]. 肿瘤防治研究,2010,37(4):428-430.

[7] Boone J, Ten Kate FJ, Offerhaus GJ, et al. mTOR in squamous cell carcinoma of the oesophagus: a potential target for molecular therapy[J]. J Clin Pathol, 2008, 61(8): 909-913.

[8] 马骥,王宏光,尹宗柱. 胃癌胎盘型 GST- π 表达的意义[J]. 新消化病学杂志,1996,4(12):691-692.

[9] 秦芳,秦霞,张霞,等. P 蛋白、谷胱甘肽 S 转移酶和拓扑异构酶 II 在胃癌组织中的表达[J]. 癌症,2002,21(2):167-170.

[10] 王岩,刘晓霞,张少华,等. P-gp、GST- π 与 P53 在胃癌组织中表达及相关性研究[J]. 宁夏医学杂志,2005,27(11):734-736.

[11] 关云艳,欧希龙,郭庆明,等. P-gp、ToPo II 和 GST- π 在胃癌组织中的表达及与预后的关系[J]. 世界华人消化杂志,2006,14(35):3371-3376.

[12] 吴玉祥,揭志刚. GST- π 、Topo II 与胃癌生物学行为之间的关系[J]. 实用临床医学,2009,10(1):11-12.

[13] 凌斌勋,陈环球,徐新宇. GST- π 和 P-gp 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志,2010,15(6):523-525.

[14] Shi H, Lu D, Shu Y, et al. Expression of multidrug resistance-related proteins p-glyco protein glutathione-s-transferases, topoisomerase-II and lung resistance protein in primary gastric cardiac adenocarcinoma[J]. Cancer Invest, 2008, 26(4):344-351.

[15] 黄家森,文国义,郭萍,等. 人胎盘谷胱甘肽 S 转移酶对消化道恶性肿瘤的诊断意义[J]. 中华消化杂志,1994,14(2):92-95.

[16] 张弘,李立人,刘艳华,等. 谷胱甘肽 S-转移酶在原发性肝癌中的表达[J]. 南通医学院学报,2002,21(1):37-38.

[17] 申丽娟,章宗籍,张华献,等. 人胎盘型谷胱甘肽 S-转移酶在肝细胞癌中的表达[J]. 昆明医学院学报,2000,21(3):26-29.

[18] 胥明,龚镭. 免疫组化检测大肠癌 GST- π 、Topoisomerase II- α 表达的临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2003,23(10):1091-1094.

[19] 杨华,张灿云,王化修. 结直肠癌中 P-gp、GST- π 、Topo II 的表达及意义[J]. 结直肠肛门外科,2006,12(3):137-139.

[20] 何震宇,史传兵,闻浩,等. CEA、p53、Ki-67、GST- π 在大肠癌组织表达及其相关性研究[J]. 肿瘤学杂志,2008,14(7):575-577.

[21] 唐卫,李小荣,江勃年,等. 大肠癌 P-gp、GST- π 的表达与临床意义[J]. 中国现代医生,2007,45(13):35-37.

[22] Dogru-Abbasoglu S, Mutlu-Turkoglu U, Turkoglu S, et al. Glutathione S-transferase-pi in malignant tissues and plasma of human colorectal and gastric cancers[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2002, 128(2):91-95.

[23] 孙诚谊,王百林,彭端云. 胰腺癌 GST- π 耐药基因表达及意义[J]. 消化外科,2002,1(2):93-95.

[24] 常新忠,丁印鲁,王占民. MRP 及 GST- π 在胰腺癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤防治杂志,2002,9(4):389-391.

[25] 刘军,汪永红. 谷胱甘肽 S-转移酶 π 的生物学特性及其临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(1):57-58.

(收稿日期:2012-01-08)

医学统计工作的基本内容

按工作性质及其先后顺序,可将医学统计工作分为实验设计、收集资料、整理资料、分析资料。实验设计是开展某项医学研究工作的关键,包括医学专业设计和统计学设计,医学专业设计的内容包括研究对象纳入和排除标准、样本含量、获取样本的方法、分组原则、观察(检测)指标、统计方法等。收集资料的方法包括各种试验、检测或调查,要求资料完整、准确、及时、有足够数量、具有代表性和可比性等。整理资料包括原始资料的检查与核对、对资料进行分组与汇总等。分析资料即对资料进行统计学分析,包括进行统计描述和统计推断。