

- in superficial bladder Cancer and adjacent mucosa: an interphase cytogenetic study[J]. Hum Pathol, 2003, 34(3): 214-221.
- [5] Miyamoto H, Kubota Y, Noguchi S, et al. C-ERBB-2 gene amplification as a prognostic marker in human bladder Cancer[J]. Urology, 2000, 55(5): 679-683.
- [6] Raghavan D, Shipley W, Garnick MB, et al. Biology and management of bladder Cancer[J]. N Engl J Med, 1990(322): 1129-1138.
- [7] Maier U, Simak R, Neuhold N. The clinical value of urinary cytology: 12 years of experience with 615 patients[J]. J Clin Pathol, 1995, 48(4): 314-317.
- [8] Konety BR, Getzenberg RH. Urine based markers of urological malignancy[J]. J Urol, 2001, 165(4): 600-611.
- [9] Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfill clinical necessity[J]. J Urol, 2001, 165(4): 1067-1077.
- [10] Glas AS, Roos D, Deutekom M, et al. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review[J]. J Urol, 2003, 169(6): 1975-1982.
- [11] Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses[J]. Urology, 2003, 61(1): 109-118.
- [12] Kwak KW, Kim SH, Lee HM. The utility of fluorescence in situ hybridization for detection of bladder urothelial carcinoma in routine clinical practice[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(6): 1139-1144.
- [14] Placer J, Espinet B, Salido M, et al. Clinical utility of a multiprobe FISH assay in voided urine specimens for the detection of bladder Cancer and its recurrences, compared with urinary cytology[J]. Eur Urol, 2002, 42(6): 547-552.
- [15] Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G, et al. Clinical evaluation of a multitarget fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder Cancer[J]. J Urol, 2002, 168(5): 1950-1954.
- [16] Boman H, Hedelin H, Holmög S. Four bladder tumor markers have a disappointingly low sensitivity for small size and low grade recurrence[J]. J Urol, 2002, 167(1): 80-83.
- [17] Bhuiyan J, Akhter J, O' Kane DJ. Performance characteristics of multiple urinary tumor markers and sample collection techniques in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder[J]. Clin Chim Acta, 2003, 331(1/2): 69-77.
- [18] Junker K, Fritsch T, Hartmann A, et al. Multicolor fluorescence in situ hybridization (M-FISH) on cells from urine for the detection of bladder Cancer[J]. Cytogenet Genome Res, 2006, 114(3/4): 279-283.

(收稿日期: 2013-05-28)

• 检验技术与方法 •

血清组织蛋白酶 D 水平与胃癌患者临床病理特征的关系

熊海燕, 史小波, 谢 玮

(南通市第一人民医院检验科, 江苏南通 226001)

摘要:目的 探讨胃癌患者血清 Cath-D 浓度的变化及其与临床病理特征的关系。方法 选择原发性胃癌患者 68 例作为胃癌组, 将同期接受正常体检的 30 例健康者作为对照组。检测胃癌组患者血清 Cath-D 浓度, 并分析其与临床病理特征的关系。结果 胃癌组患者血清 Cath-D 浓度为 (52.13 ± 9.12) pmol/mL, 明显高于对照组 $[(36.25 \pm 6.12)$ pmol/mL], 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。血清 Cath-D 浓度与胃癌的分化程度、浸润深度、淋巴结转移及临床分期有关 ($P < 0.05$)。结论 血清 Cath-D 水平与胃癌临床病理特征密切相关, 可作为判断胃癌生物学行为和预后的重要指标。

关键词: 胃肿瘤; 组织蛋白酶 D; 病理特征; 预后; 血清

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.051

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)21-2894-02

胃癌是中国常见的消化道恶性肿瘤, 由于易发生浸润和转移, 患者术后 5 年生存率较低^[1]。近年来研究提示, 胃癌的发生、发展过程与组织蛋白酶 D (cathepsin-D, Cath-D) 的浓度变化密切相关^[2-3]。为探讨胃癌患者血清 Cath-D 浓度的变化, 笔者检测了胃癌患者血清 Cath-D 浓度, 并分析了 Cath-D 与临床病理特征的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2009 年 2 月至 2012 年 10 月收治的原发性胃癌患者 68 例作为胃癌组, 其中, 男 50 例, 女 18 例; 年龄 (53.61 ± 12.53) 岁。组织学分化 I 级, 即高分化乳头状(或管状)腺癌 15 例; II 级, 即中分化管状腺癌 20 例; III 级, 即低分化腺癌、黏液细胞癌和黏液腺癌共 33 例。淋巴结有无转移、肿瘤浸润深度、有无胃外器官转移等以术中记录、术后病理证实为准。将同期接受正常体检的 30 例健康者作为对照组, 其中, 男 21 例, 女 9 例; 年龄 (47.47 ± 13.79) 岁, 均无肝、肾、生殖等系统疾病。

1.2 主要试剂与仪器 试剂盒纯牛脾 Cath-D、血红蛋白购自美国 Sigma 公司, 主要仪器为 755B 型紫外可见分光光度计, 为

上海仪电分析仪器有限公司产品。

1.3 标本采集 全部患者术前采集静脉血 2 mL, $4\ 000 \times g$ 离心 5 min, 所有标本均无溶血、脂血, 收集血清后置 $-70\ ^\circ\text{C}$ 冰箱保存。

1.4 检测方法^[4] 取血清 150 μL 4 份, 分别加入 pH 3.5 的 1.0 mol/L 甲酸液 100 μL 和 5% 血红蛋白 150 μL , 混匀, 其中 2 份先加入 3% 醋酸 2 mL, 终止反应后于 $37\ ^\circ\text{C}$ 水浴中温育 8 h, 作为样本空白对照; 另 2 份, 先于 $37\ ^\circ\text{C}$ 水浴中温育 8 h 后加入 3% 醋酸 2 mL 终止反应。再取纯 Cath-D 液 150 μL 及生理盐水 150 μL 分别作为标准管及空白管, 分别加入 pH 3.5 的 1.0 mol/L 甲酸液 100 μL 和 5% 血红蛋白 150 μL 混匀, 于 $37\ ^\circ\text{C}$ 水浴中温育 8 h 后加入 3% 醋酸 2 mL 终止反应。在波长 280 nm 处测定各管的光密度 (optical density, OD) 值, 测定管 OD 值平均值减去样本空白对照平均 OD 值, 并在纯牛脾 Cath-D 标准曲线上查对样本的 Cath-D 活性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌组及对照组患者血清 Cath-D 浓度 胃癌组患者血清 Cath-D 浓度明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 各组血清样本中 Cath-D 浓度比较

组别	n	Cath-D(pmol/mL)
胃癌组	68	52.13±9.12
对照组	30	36.25±6.12

2.2 胃癌组患者血清 Cath-D 浓度与临床病理参数之间的关系 胃癌患者血清 Cath-D 浓度与胃癌的病理分化程度、浸润深度、淋巴结转移、临床分期呈正相关, 与性别、年龄、肿瘤大小无关, 见表 2。

表 2 胃癌患者血清 Cath-D 浓度与临床病理参数之间的关系

组别	n	Cath-D(pmol/mL)	t	P
年龄(岁)				
<55	28	48.92±8.87	0.885	0.514
≥55	40	57.01±11.10		
性别				
男	50	54.85±9.91	0.185	0.854
女	18	51.19±7.98		
肿瘤大小				
<5 cm	30	47.98±6.54	0.912	0.501
≥5 cm	38	56.01±11.21		
分化程度				
I/II 级	35	43.89±7.03	2.164	0.035
III 级	35	58.19±10.04		
浸润深度				
未及浆膜	12	40.39±6.32	2.542	0.019
侵及浆膜	56	59.21±9.42		
淋巴结转移				
无	31	42.95±7.28	2.435	0.024
有	37	60.03±9.82		
临床分期				
I+II 期	29	44.19±6.98	2.418	0.027
III+IV 期	39	59.98±10.08		

3 讨 论

Cath-D 是一种含天冬氨酸的蛋白水解酶, 广泛存在于不同的组织细胞和肿瘤细胞中, 正常情况下主要分布于细胞质中, 亦可见于细胞膜上, 具有刺激肿瘤细胞生长, 刺激血管生成, 抑制肿瘤细胞的凋亡, 降解基膜、细胞外基质和结缔组织的作用, 促进间质成纤维细胞的生长, 为肿瘤细胞的浸润、转移提供条件^[5-9]。研究报道, Cath-D 除了在肝癌、乳腺癌中异常表达外^[10-11], 还在食管癌、胃癌、结直肠癌等消化道恶性肿瘤中表达异常^[12-15], 并与肿瘤的浸润转移密切相关, 是预后差的重要标志之一。

本研究结果显示, 胃癌患者血清 Cath-D 浓度明显高于正常对照者, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 在低未分化癌患者的血清中表达水平高于高、中分化癌; 说明 Cath-D 可能在胃癌发生、发展中具有重要作用。Cath-D 在伴有淋巴结转移癌患

者中血清浓度明显高于不伴淋巴结转移者, 反映了肿瘤侵袭能力及沿淋巴道的转移能力, 提示血清 Cath-D 浓度高的肿瘤细胞具有更强的侵袭、转移能力, 患者预后较差。研究还发现, 血清 Cath-D 浓度与胃癌的浸润深度、临床分期等临床病理特征有关, 血清 Cath-D 浓度越高, 肿瘤分期越高, 越容易复发及发生局部淋巴结和远处转移。

综上所述, 血清 Cath-D 水平与胃癌临床病理特征密切相关, 可作为判断胃癌生物学行为和预后的重要指标。

参考文献

- [1] 肖春卫, 何倩, 陈望荣, 等. uPA、Cath-D 蛋白在胃癌中的表达及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(5): 462-464.
- [2] 徐晓艳, 师永红, 于慧玲. 胃癌组织中组织蛋白酶 D 和层黏连蛋白受体的表达及意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2010, 22(2): 105-107.
- [3] 于湛, 高剑波, 陈奎生, 等. 胃癌的螺旋 CT 征象与 MMP-9 及 Cath-D 蛋白表达的关系[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2010, 30(6): 1004-1007.
- [4] 邓联球, 王万川, 廖国庆. 大肠癌患者血清及组织中组织蛋白酶-D 活性测定的临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2006, 15(10): 809-810.
- [5] Fusek M, Vetvicka V. Mitogenic function of human procathepsin D: the role of the propeptide[J]. Biochem J, 1994, 303(Pt 3): 775-780.
- [6] Vasudev NS, Sim S, Cairns DA, et al. Pre-operative urinary cathepsin D is associated with survival in patients with renal cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2009, 101(7): 1175-1182.
- [7] Brujan I, Mărgăritescu C, Simionescu C, et al. Cathepsin-D expression in breast lesion: an immunohistochemical study[J]. Rom J Morphol Embryol, 2009, 50(1): 31-39.
- [8] 许蓉蓉, 周家华. 组织蛋白酶 D 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际外科学杂志, 2012, 39(3): 192-196.
- [9] Heylen N, Vincent LM, Devos V, et al. Fibroblasts capture cathepsin D secreted by breast Cancer cells; possible role in the regulation of the invasive process[J]. Int J Oncol, 2002, 20(4): 761-767.
- [10] 李伟汉. 乳腺癌患者癌组织中组织蛋白酶 D 和基质金属蛋白酶-2 的表达及其判断预后的价值[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(4): 719-720.
- [11] Szumilo J, Burdan F, Zinkiewicz K, et al. Expression of syndecan-1 and cathepsins D and K in advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2009, 47(4): 571-578.
- [12] Manuel Del Casar J, Vizoso FJ, Abdel-Laa O, et al. Prognostic value of cytosolic cathepsin D content in resectable gastric Cancer [J]. J Surg Oncol, 2004, 86(1): 16-21.
- [13] Arao J, Fukui H, Ono Y, et al. Immunohistochemical localization of cathepsin D in colorectal tumors[J]. Dis Colon Rectum, 2000, 43(3): 396-401.
- [14] 金明娣. 大肠癌组织蛋白酶 D 和 E-Cadherin 的表达及意义[J]. 浙江临床医学, 2011, 13(5): 518-521.
- [15] 刘驰. 组织蛋白酶-D 与血管内皮生长因子在肝细胞癌中的表达 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(1): 59-60.

(收稿日期: 2013-05-28)