

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.05.021

SCGN 和 CgA 在胰腺神经内分泌肿瘤的表达*

薛 磊,李丹丹,庞妩燕

(河南大学淮河医院内分泌科,河南开封 475000)

摘要:目的 考察促泌素(SCGN)和嗜铬粒蛋白 A(CgA)在胰腺神经内分泌肿瘤的表达。方法 选择 2007 年 10 月至 2013 年 10 月到该院住院治疗并行手术的胰腺神经内分泌肿瘤(PNETs)患者共 54 例,采用免疫组织化学法检测肿瘤标本中 SCGN、CgA 的表达情况。结果 54 例胰腺神经内分泌肿瘤标本均有 SCGN 和 CgA 表达。在非功能性 PNETs、肿瘤体积大于 30 cm^3 、有包膜、侵犯血管和淋巴结转移中,SCGN 较 CgA 高($P < 0.05$)。在功能性 PNETs、不同肿瘤部位、肿瘤体积小于或等于 30 cm^3 、无包膜、无侵犯血管和淋巴结转移中 SCGN 和 CgA 表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 将 PNETs 形态学改变,肿瘤侵犯包膜、血管,局部组织浸润,淋巴结及脏器转移等病理参数,结合 SCGN 与 CgA 在肿瘤组织的表达可综合评估 PNETs 的恶性程度。

关键词:促泌素;嗜铬粒蛋白 A;胰腺神经内分泌肿瘤

中图分类号:R735.9

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)05-0638-03

Expression of SCGN and CgA in pancreatic neuroendocrine tumors*

Xue Lei, Li Dandan, Pang Wuyan

(Department of Endocrinology, the Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan 475000, China)

Abstract:Objective To investigate the expression of secretagogin(SCGN) and chromogranin A(CgA) in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). Methods Totally 54 cases of PNETs hospitalized in our hospital from October 2007 to October 2013 were enrolled in our study. Immunohistochemical detection was used to determine secretagogin and CgA. Results Secretagogin and CgA were highly expressed in all PNETs specimens. Compared with CgA, secretagogin were highly expressed in the non-functional PNETs, tumor volume $> 30 \text{ cm}^3$, the enveloped, vascular invasion and lymph node metastasis ($P < 0.05$). There were no statistically significant difference between SCGN and CgA in functional PNETs tumor volume $\leq 30 \text{ cm}^3$, no enveloped, no vascular invasion and lymph node metastasis ($P > 0.05$). Conclusion The expression of secretagogin and CgA in tumor combined with PNETs pathological characteristics can predict the severity of PNETs.

Key words:secretagogin;chromogranin A;pancreatic neuroendoerine tumours

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendoerine tumours, PNETs)是少见肿瘤,发病率为 1/10 万,约占胰腺肿瘤的 4%。PNETs 源于胃肠胰腺神经内分泌系统中的多能神经内分泌干细胞,主要分布在胃肠道黏膜和胰腺组织中的胰岛,手术切除是 PNETs 惟一根治性的手段,但预后差异较大^[1],预后与 PNETs 的良恶性有关,对于 PNETs 良恶性的判断很难简单通过组织病理模式而明确。目前,对于敏感性和特异性供区分 PNETs 的良恶性指标仍然没有共识,本课题拟考察促泌素(secretagogin,SCGN)和嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A,CgA)在胰腺神经内分泌肿瘤的表达,以及表达与 PNETs 性质的关联。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 10 月至 2013 年 10 月,因消化道不适或神经系统障碍到本院住院治疗并行手术的 PNETs 患者共 54 例,经病理证实 PNETs。其中男 37 例,女 17 例,年龄 35~55 岁,平均(45.4±10.4)岁,病程 2~8 年。功能性 PNETs 21 例,包括胰岛素瘤 17 例,血管活性肠肽瘤 2 例,低度恶性类癌 2 例;非功能性 PNETs 33 例,其中胰岛细胞瘤 10 例,低度恶性神经内分泌肿瘤 14 例,低中度恶性神经内分泌癌 5 例,胰腺大细胞神经内分泌癌 4 例。54 例 PNETs 接受手术后,51 例术后无明显并发症,一般情况稳定,3 例多部位转移,

手术后 1 月出现多器官功能衰竭死亡。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 采用免疫组织化学 PV-9000 二步法检测 54 例胰腺神经内分泌肿瘤标本中 SCGN 和 CgA 的表达情况。

1.2.2 结果判断 SCGN 和 CgA 均以肿瘤细胞胞质出现棕黄色颗粒为阳性。两人双盲法分别观察切片,选择 10 个具有代表性的高倍视野($\times 400$),评分后取平均值,若两人观察结果相差 3 分则重新评定。阳性细胞百分比评分:0 分,无阳性细胞;1 分,阳性细胞比例 1%~10%;2 分,阳性细胞比例 11%~50%;3 分,阳性细胞比例 51%~80%;4 分,阳性细胞比例 81%~100%。阳性细胞染色强度评分:0 分,阴性;1 分,弱阳性;2 分,中度阳性;3 分,强阳性。SCGN 和 CgA 的免疫组化检测评分=阳性细胞百分比评分-阳性细胞染色强度评分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用组间方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

54 例胰腺神经内分泌肿瘤标本均有 SCGN 和 CgA 表达。与 CgA 比,SCGN 在非功能性 PNETs、肿瘤体积大于 30 cm^3 、有包膜、侵犯血管和淋巴结转移中的表达较高($P < 0.05$)。在功能性 PNETs、不同肿瘤部位、肿瘤体积小于或等于 30 cm^3 、

* 基金项目:河南科技攻关项目(112102310090)。 作者简介:薛磊(1975—),主治医师,硕士,主要从事内分泌及代谢性疾病研究。

无包膜、无侵犯血管和淋巴结转移中 SCGN 和 CgA 表达差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 病理结果与 SCGN、CgA 的表达关系($\bar{x}\pm s$)

病理参数	n	SCGN	CgA	t	P
功能性 PNETs	21	7.2±2.3	7.4±3.8	0.2	>0.05
非功能性 PNETs	33	10.1±1.9	9.0±1.4	2.1	<0.05
肿瘤部位					
胰头部	31	8.7±2.1	8.1±1.1	1.4	>0.05
胰尾部	8	8.6±3.5	8.4±1.4	0.2	>0.05
体尾部	6	10.1±1.6	9.9±1.7	0.2	>0.05
胰颈部	5	9.2±1.7	8.7±1.6	0.5	>0.05
胰体部	4	8.8±1.1	8.7±1.4	0.1	>0.05
肿瘤体积(cm^3)					
>1.0	9	6.1±1.2	6.2±0.7	0.2	>0.05
1.0~30.0	18	8.9±2.1	8.5±1.4	0.7	>0.05
>30.0	27	10.3±1.2	9.1±1.8	2.9	<0.05
包膜					
有	41	8.3±3.3	8.2±1.1	0.2	>0.05
无	13	11.0±1.0	9.2±2.8	2.2	<0.05
侵犯血管					
有	35	10.5±1.5	9.4±2.6	2.2	<0.05
无	19	6.5±1.2	6.7±0.9	0.6	>0.05
淋巴结转移					
有	8	11.3±0.9	9.9±1.4	2.4	<0.05
无	46	8.5±3.4	8.2±1.2	0.6	>0.05

3 讨 论

3.1 PNETs 的简介与治疗 PNETs 是一种少见病,10 万人中 1~2 人发病,可发生在任何年龄,但儿童病患少见,近年来发病率有上升趋势。PNETs 高发年龄 50~70 岁,男性比女性发病率高,也有报道男女发病率相当。临床根据有无特征性的内分泌紊乱症状将 PNETs 划分为功能性和无功能性两类。其中功能性 PNETs 按起源细胞分为胰岛素瘤、血管活性肠肽瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤和生长抑素瘤,胰岛素瘤的发病率最高。功能性 PNETs 较早表现出临床症状,早期可及时手术治疗,多数病例手术治疗效果较好。但大多数无功能性 PNETs 临床较少出现典型内分泌症状,只有肿瘤长至一定大小,出现上腹部疼痛、梗阻性黄疸症状时才就诊。不论功能性或无功能性 PNETs,手术治疗是的唯一手段,但除了胰岛素瘤,其他类型 PNETs 手术预后不佳,且仅有 15% 的病患可以完全手术切除,5 年生存率仅为 40%,化疗放疗、介入和分子靶向药物治疗的反应率不到 50%,除此,患者还需要忍受诸多不良反应,预后效果与 PNETs 恶性程度密切相关^[2]。

3.2 PNETs 的恶性程度诊断 长期以来,临床对 PNETs 恶性程度的判断尚缺乏统一标准^[3]。业内大致存在 4 种观点:(1)全面病理型,恶性 PNETs 特点在于体积大、局部浸润、侵犯血管、侵犯神经周围淋巴间隙、瘤细胞异型性与核分裂^[4];(2)侵犯转移型,仅当出现脏器或淋巴结转移、侵犯血管则是诊断 PNETs 恶性的可靠依据^[5-6];(3)非功能性 PNETs 型,因非功能性 PNETs 大多为恶性,即使未浸润血管或神经周围淋巴结,也不能排除潜在恶性行为,对于该观点,有学者认为将非功能性 PNETs 一致归为恶性有扩大恶性范围的嫌疑,致使部分非功能性 PNETs 病例存在“过度”治疗嫌疑,造成医疗资源的浪费和病患生活质量的降低,因为功能性与非功能性 PNETs 在形态学没有显著差异,两者在病理大小和包膜参数差异较小,非功能性 PNETs 中 10%~40% 为良性^[7];(4)肿瘤大尺寸

型,除肿瘤直径小于 0.5 cm 以外,其余 PNETs 的生物行为均存在恶性潜能。结合诸多学者的观点,根据本课题研究结果,作者认为将病理形态学改变,肿瘤侵犯包膜、血管,局部组织浸润,淋巴结及脏器转移等参数,结合 SCGN 与 CgA 的免疫组化结果,作为综合评估 PNETs 恶性的标准。

3.3 CgA 和 SCGN 与 PNETs CgA 是兼有酸性与亲水性的分泌蛋白,属神经肽家族,广泛分布在神经内分泌组织和各种神经内分泌肿瘤中,不存在非神经内分泌细胞,因此 CgA 诊断 PNETs 的特异性较高,可高达 95%^[8-9],CgA 已作为“通用”肿瘤标志物^[10]。SCGN 是一种新型的神经内分泌相关蛋白,由 Wagner 等^[11]从人胰腺 cDNA 文库筛选的新基因并成功克隆,定位于染色体 6p22.3~p22.1,转录翻译形成含 276 个氨基酸的六聚体左旋蛋白,由钙感受器和钙缓冲器两部分组成的钙结合蛋白。SCGN 在胰腺、垂体和大肠均有表达,定位于细胞质^[12]。体外实验显示转染 SCGN 的胰岛素瘤细胞,细胞生长速度明显减慢,提示 SCGN 蛋白具有控制细胞生长和分化的作用^[13]。另外,与 SCGN 蛋白属同一家族的 S100A4 和 S100A8 等 S100 家族成员表达升高与肿瘤的分化和预后密切相关。SCGN 水平变化与肿瘤的发生紧密相关,在肿瘤的作用机制存在以下几种可能^[14-15]:(1)SCGN 通过螯合 Ca^{2+} ,调节和控制增殖与分化,进而抑制细胞增殖;(2)SCGN 过表达可间接控制细胞生长 P 物质,P 物质是细胞自分泌的生长因子、分化和营养因子,表达于胰岛 β 细胞系和快速增殖的新生胰岛细胞,P 物质下调可抑制细胞的生长和成熟;(3)SCGN 可诱导细胞向神经内分泌细胞分化。

SCGN 阳性细胞为“开放型”的内分泌细胞,CgA 阳性细胞为“封闭型”的内分泌细胞,CgA 在某些分化差的神经内分泌肿瘤表达较弱时,SCGN 在神经内分泌肿瘤可呈持续阳性表达,且 SCGN 的阳性率高于 CgA 表达率,如 CgA 在胃泌素瘤、胰高血糖素瘤和生长抑制素瘤的表达较弱,但 SCGN 的表达较高,说明 SCGN 诊断这些神经内分泌肿瘤具有较高的敏感度^[16-18]。本课题结果显示,与 CgA 比,SCGN 在非功能性 PNETs、肿瘤体积大于 30 cm^3 、有包膜、侵犯血管和淋巴结转移中的表达较高($P<0.05$),说明与 SCGN 对 PNETs 的良性与恶性具有较强的鉴别力,与文献结果相似^[19]。另外,本课题中 3 例死亡病例切除的组织病理均显示淋巴结转移,十二指肠和肠系膜上静脉侵犯,1 例门静脉与下腔静脉粘连,2 例侵犯胆总管和腹腔后静脉,3 例的 SCGN 表达均大于 10,但 CgA 的表达相对较低。

临床表现、影像学和病理形态难以区分胰腺实性假乳头状肿瘤与无功能性胰腺内分泌肿瘤,但 SCGN 和 CgA 在胰腺实性假乳头状肿瘤表达均为阴性,在无功能性胰腺内分泌肿瘤可呈阳性,因此 SCGN 和 CgA 联合检测可增加诊断胰腺实性假乳头状肿瘤的准确率。

综上所述,PNETs 临床案例少见,但临床表现行为复杂,病理分类较多,PNETs 胰腺及其他部位来源的神经内分泌肿瘤对治疗的敏感性不同,在这种情况下,将病理形态学改变,肿瘤侵犯包膜、血管、局部组织浸润、淋巴结及脏器转移等参数结合 SCGN 与 CgA 在肿瘤组织的表达综合评估和诊断 PNETs 及 PNETs 的恶性程度,可为个体化治疗 PNETs 提供依据。

参考文献:

- [1] Batcher E, Madaj P, Gianoukakis AG, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Endocr Res, 2011, 36(1): 35-

43.

- [2] Delaunoit T, Neczyporenko F, Rubin J, et al. Medical management of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(2): 475-483.
- [3] 史玉振,王中秋,卢光明,等.胰腺神经内分泌肿瘤的影像学表现与临床病理对照分析[J].临床放射学杂志,2011,30(11):1618-1623.
- [4] 吴江,朱虹,王中秋,等.胰腺神经内分泌肿瘤的CT、MRI、18F-FDG PET/CT表现与鉴别诊断[J].中国医学影像学杂志,2009,17(5):325-328.
- [5] Sheth S, Hruban RK, Fishman EK. Helical CT of islet cell tumors of the pancreas: typical and atypical manifestations[J]. Am J Roentgenol, 2002, 179: 725.
- [6] 陈原稼.胰腺内分泌肿瘤发病机理和预后[C].中华医学会消化病学分会——2005年全国胃肠激素学术研讨会议文集,2005:33.
- [7] O'Grady H, Conlon K. Pancreatic neuroendocrine tumours [J]. Europ J Surg Oncol, 2008, 34: 324.
- [8] 谢烨卿,陈瑞珍.嗜铬粒蛋白A的基础研究与临床意义[J].中国病理生理杂志,2010,26(7):1440-1443.
- [9] 杨晓鸥,李景南,钱家鸣,等.血浆嗜铬粒蛋白A对多种神经内分泌肿瘤的诊断价值[J].中华内科杂志,2011,50(2):124-127.
- [10] 乔新伟,陈原稼,邱玲,等.胰腺神经内分泌肿瘤病人手术前后以及术后复发时血清铬粒蛋白A的变化[C].2012中国消化病学大会,2012:188-189.
- [11] Wagner L, Oliyarnyk O, Gartner W, et al. Cloning and expression of secretogogin, a novel neuroendocrine-and pancreatic islet of Langerhans-specific Ca^{2+} binding protein

(上接第 637 页)

并上钛夹封闭创面,可达到预防出血的目的,提高 EMR 的治疗效果。本研究中,上钛夹组,预防术中、术后明显优于未上钛夹组,21 例患者息肉均一次性完整切除,术后无出血穿孔并发症。

综上所述,在 EMR 治疗横结肠较大良性肿瘤时,术前上钛夹,视野清晰,操作简便易行,在结肠的横切面,肿瘤两边上钛夹,不影响后续操作(如 EMR 时的黏膜下注射、息肉高频电凝电切、氩气刀处理少量残余病变或凝血、术后钛夹封闭创面等)。并能明显提高 EMR 术的临床疗效,并明显减少术中、术后出血发生情况。

参考文献:

- [1] Pérez Roldán F, González Carro P, Legaz Huidobro ML, et al. Endoscopic resection of large colorectal polyps[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2004, 96(1): 36-47.
- [2] Dell' Abate P, Iosca A, Galimberti A, et al. Endoscopic treatment of colorectal benign-appearing lesions 3cm or large: techniques and outcome [J]. Dis Colon Rectum, 2001, 44(1): 112-118.
- [3] Lhnert MS, Wittmer A, Doniec JM. Endoscopic removal of Large colorectal polyps[J]. Zentralbl Chir, 2004, 129(4):291-295.
- [4] Byth K, Metz AJ, Bourke MJ, et al. Factors that predict [J]. J Biol Chem, 2000, 275(32):24740-24751.
- [5] 林东亮,李玉军,赵洁,等. Secretogogin 在胃肠道类癌诊断中的作用[J]. 青岛大学医学院学报,2010,46(3):258-260.
- [6] Gartner W, Koc F, Nabokikh A, et al. Long-term in vitro growth of human insulin-secreting insulinoma cells [J]. Neuroendocrinology, 2006, 83(2):123-130.
- [7] Maj M, Gartner W, Ilhan A, et al. Expression of TAU in insulin-secreting cells and its interaction with the calcium-binding protein secretogogin[J]. J Endocrinol, 2010, 205(1):25-36.
- [8] Lai M, Lu B, Xing X, et al. Novel insights into the distribution and functional aspects of the calcium binding protein secretogogin from studies on rat brain and primary neuronal cell culture[J]. Front Mol Neurosci, 2012, 5:84.
- [9] 李晓青,钱家鸣.胃肠道神经内分泌肿瘤和胰腺神经内分泌肿瘤的区别[J].临床肝胆病杂志,2013,29(7):492-495.
- [10] 王文军,张帆,何雷,等.促泌素在胃肠道神经内分泌肿瘤中的表达及其临床意义[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2012,21(2):186-187.
- [11] Secretogogin E. a novel neuroendocrine marker, has a distinct expression pattern from chromogranin[J]. Virchows Arch, 2006, 449(4):402-409.
- [12] Lai M, Lbb E, Xing X, et al. Secretogogin, a novel neuroendocrine marker, has a distinct expression pattern from chromogranin [J]. Virchows Arch, 2006, 449 (4): 402-409.
- [13] (收稿日期:2014-11-08 修回日期:2014-12-25)
- [14] bleeding following endoscopic mucosal resection of large colonic lesions[J]. Endoscopy, 2011, 43(6):506-511.
- [15] Yoshida N, Yagi N, Naito Y, et al. Safe procedure in endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors focused on preventing complications[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(14):1688-1695.
- [16] 于皆平,黄杰安.胃肠道息肉及息肉病诊治的有关进展[J].中国实用内科杂志,2000,20(2):67-70.
- [17] 金雪琴,吴兵,沙莎,等.结肠巨大息肉 26 例治疗分析[J].中国血液流变学杂志,2010,20(3):407-408.
- [18] Ah Soun P, Menard C. Large endoscopic mucosal resection for colorectal tumors exceeding 4 cm[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(5):588-595.
- [19] Caputi Iambrighi O, Urgenti I, Martines G. Endoscopic management of large colorectal polyps[J]. Int J Colorectal Dis, 2009, 24(7):749-753.
- [20] Pérez Roldán F, González Carro P, Legaz Huidobro ML, et al. Endoscopic resection of large colorectal polyps[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2004, 96(1): 36-47.
- [21] 陈志彪,刘美丽,伞钢锯,等.肠镜下结肠巨大息肉切除 155 例临床分析[J].中国实用内科杂志,2007,27(11):863-864.

(收稿日期:2014-08-08 修回日期:2014-10-10)