

江苏省淮安地区食管癌组织中 HPV 的检测及其临床意义

吴发福 章镜平 孙苏安 袁凤宝 汤宏志

(淮安市第一人民医院,江苏淮安,223300)

摘要 目的:探讨人乳头状瘤病毒(HPV)感染在本地区食管癌病因学中的作用及 HPV 检测在食管癌防治中的意义。方法:取食管癌手术切除标本 50 例,纤维胃镜下钳取非癌病员正常食管粘膜标本 30 例,分别冰冻切片,采用免疫组化 ABC 法检测 HPV;食管癌标本行常规病理检查,分为高、中、低分化癌。结果:正常食管粘膜及食管癌组织中 HPV 阳性率差异显著($P < 0.05$)。高、中、低分化癌中 HPV 阳性率组间差异无显著性。HPV 阳性信号分布于细胞浆内,阳性信号分布特征与肿瘤分化程度有关。结论:HPV 感染为本地区食管癌发病的一个高危因素,HPV 检测为食管癌的免疫治疗及预防提供了新的线索。

关键词 人乳头状瘤病毒;食管癌;预防

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1007-6514(2002)04-0334-03

人乳头状瘤病毒(HPV)是一种与人体肿瘤相关的病毒,它是引起宫颈乳头瘤样病变、宫颈癌的一个独立的危险因素。近年来,人们对 HPV 与食管癌的关系进行了大量的研究,不同国家和地区食管癌组织有不同 HPV 感染率的报道,也有完全阴性的结果^[1]。本实验用免疫组化技术对食管癌组织标本进行 HPV 检测,以探讨 HPV 感染在本地区食管癌病因学中的作用,并对 HPV 检测的临床意义进行探讨。

1 材料和方法

1.1 标本

2001 年 3~6 月淮安市第一人民医院胸外科肿瘤科手术切除并经病理确诊的新鲜食管癌标本 50 例,切取癌灶处食管壁全层,长 0.5cm,宽 0.5cm,冰冻切片,免疫组化检查。经病理检查证实为正常食管粘膜活检标本 30 例,冰冻切片,免疫组化检查。30 例临床诊断均为非食管癌患者。

1.2 免疫组化检查

以美国 DAKO 公司生产的兔抗牛乳头状瘤病毒抗体为一抗(能与 HPV 壳抗原特异性结合),生物素标记的羊抗兔抗体为二抗,采用免疫组化 ABC 法检测标本,每次染色均设阴性及阳性

对照。HPV 抗原阳性切片判定标准:高倍镜随机观察 5 个视野,阳性细胞占全部细胞百分数最大者,其阳性细胞率大于 10%,此切片即判定为阳性切片^[2]。

1.3 组织病理学检查

食管癌标本行常规福尔马林固定,石腊包埋,苏木精-伊红染色,按细胞分化程度分为高分化癌、中分化癌、低分化癌。

2 结果

正常食管粘膜中 HPV 均为阴性,食管癌组织中 HPV 阳性率为 74.00%,两者之间存在显著差异($P < 0.05$)。组织病理学结果显示:高分化鳞癌 11 例,中分化鳞癌 28 例,低分化鳞癌 8 例,低分化腺鳞癌 2 例,低分化腺癌 1 例。高、中、低分化癌 HPV 阳性率组间差异无显著性。检测结果见表 1。HPV 免疫组化检查见阳性颗粒分布于癌巢及正常组织与肿瘤交界部位的细胞浆内。不同病变阳性信号分布特征不同:在高分化癌中,阳性信号多、信号强;中、低分化癌中阳性信号渐次减少、减弱、多为区域性分布。

3 讨论

江苏省淮安地区是食管癌高发区。食管癌的发生除与饮食、环境、遗传因素有关外,食管癌组织 HPV 感染率高这一因素不容忽视。文献报道

收稿日期:2002-03-26

作者简介:吴发福(1969-),男,黑龙江省佳木斯市人,主治医师,发表论文 2 篇。

表 1 病理学及 HPV 检测结果表

细胞分化程度	HPV 阴性(例)	HPV 阳性(例)	合计
食管正常粘膜	30	0	30
高分化癌	3	8	11
中分化癌	6	22	28
分化癌	4	7	11

食管癌高发区 HPV 感染率高于低发区。如 Chang 等对我国食管癌高发区河南林县食管癌组织检测表明, HPV 感染率 66.7%^[3], 明显高于 Toh 等对日本低发区食管癌组织的检测结果(感染率 6.3%)^[4]。国内吕丽春等人对汕头高发区食管癌组织的研究也表明 HPV 感染率高(阳性率 81%~92%)^[5]。我们的检测结果与吕丽春等人的研究结果相似。已有学者利用 HPV18 型 E₆、E₇ 基因诱导胎儿食管上皮使之发生恶变^[6,7]。本地区食管癌组织中 HPV 感染率高达 74%, 提示 HPV 感染可能为本地区食管癌发病的一个独立的危险因素。

免疫组化检查发现, 在正常粘膜与癌灶交界处粘膜细胞内阳性信号频率高、信号强, 而在高分化、中分化、低分化癌组织中, 阳性信号的频率及强度渐次减弱。提示病毒的复制与细胞的成熟、角化程度有关, 细胞角化程度越高, 病毒越大量复制, 细胞分化越差, 越不利于病毒的复制。这一结果提醒我们, 在某些分化程度较低的食管癌组织中, HPV 检测可能为阴性, 但细胞的恶变还是由 HPV 导致的。

免疫治疗是当前肿瘤治疗的研究热点。研究表明^[8], HPV 的 E₆、E₇ 蛋白是转化蛋白, 是导致细胞恶变并维持其恶性表型所必需的。以表达有 E₆、E₇ 蛋白的肿瘤疫苗免疫机体, 可诱导机体对 HPV 相关的肿瘤发生免疫排斥反应, 从而达到治疗肿瘤的目的。本研究揭示: HPV 是本地区食管癌发生的致病因子。因此, 应用表达有 E₆、E₇ 蛋白的瘤苗免疫机体将是本地区食管癌治疗的一种有效方法。

夏梦等的动物实验表明^[9], 抗 HPV 16、E₆ 单克隆抗体具有特异性定位于 HPV 所致宫颈癌组

织的能力。这一结果为 HPV 所致食管癌的单克隆抗体免疫治疗提供了理论依据。本地区食管癌的单克隆抗体免疫治疗有待于进一步研究。

本研究认为, HPV 感染为本地区食管癌发病的一个高危因素。这一结果为本地区食管癌的防治工作提供了新的线索。李茵等的实验表明, 食管癌中 HPV DNA 整合到宿主细胞的 DNA 中, 并且整合过程中已发生了某些基因片段的丢失, 病毒的 DNA 也非维持恶性所必须^[10]。因此, 防止食管癌发生, 必须在病毒 DNA 与宿主细胞 DNA 整合之前, 而在整合后, 即使病毒被杀灭, 肿瘤细胞仍能保持其恶性。这就要求我们在 HPV 感染率高的地区开展普查, 这种普查使人们防肿瘤于未然, 或使肿瘤得到及早发现, 具有十分重要的意义。

参考文献

- [1] 陆士新, 罗凤歧, 李华川, 等. 食管癌和癌旁上皮中乳头状瘤病毒的检测[J]. 中华肿瘤杂志, 1995, 17(5): 321
- [2] 邵 渊, 陈长春, 潘文生, 等. 胃癌雌激素受体的组化法定量分析与半定量分析及 DCC 法的比较[J]. 临床与实验病理学杂志, 1992, 8(4): 290
- [3] Chang F, Syrjanen S, Shen Q, et al. Human papilloma virus involvement in esophageal precancerous lesions and squamous cell carcinomas as evidenced by microscopy and different DNA techniques[J]. Scand J Gastroenterol, 1992, 27: 553
- [4] Toh Y, Kuwano H, Tanaka S, et al. Detection of human papilloma virus DNA in esophageal carcinoma in Japan by polymerase chain reaction[J]. Cancer, 1992, 70: 2234
- [5] 吕丽春, 沈忠英, 游绍进, 等. 人乳头状瘤病毒感染及感染拷贝数与食管癌的关系[J]. 中华病理学杂志, 1997, 26(3): 166
- [6] 沈忠英, 岑 山, 蔡维佳, 等. 人乳头状瘤病毒 18 型 E₆、E₇ 基因诱导人胚食管上皮生化[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1999, 13(2): 121
- [7] 沈忠英, 蔡维佳, 沈 健, 等. 人乳头状瘤病毒 18 型 E₆、E₇ 和 TPA 协同诱导人胚食管上皮细胞恶性转化的研究[J]. 病毒学报, 1999, 15(1): 1
- [8] 盛德乔. HPV 相关宫颈癌生物治疗的研究进展[J]. 国外医学妇产科学分册, 1999, 26(4): 196
- [9] 夏 梦, 刘凤英, 陶光实, 等. 抗 HPV16 E₆-6 单抗对宫颈癌靶向性的研究[J]. 现代妇产科进展. 2001, 10(4): 241
- [10] 李 茵, 黄光琦, 尚恒怡, 等. 食管癌及癌旁组织中乳头状瘤病毒 DNA 的存在状态[J]. 华西医科大学学报, 1991, 22: 157

DETECTION OF HPV IN ESOPHAGEAL CANCER TISSUE IN HUIAN AREA AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

WU Fa-fu, ZHANG Jing-ping, SHUN Su-an, et al

ABSTRACT Objective: To explore the effect of human papilloma virus (HPV) infection on cause of esophageal cancer in Huaian area and explore significance of HPV detection on the prevention and therapy. **Methods:** we collected 50 esophageal cancer samples which were resected by operation and 30 samples of normal esophageal mucosa which were fetched in patients without tumor by fiber endoscope. The samples of the two groups were frozen and sliced inspectively, and immunohistochemical ABC method was used to detect HPV in these samples. Esophageal cancer samples were examined by routine pathological method, which were distinguished into well, moderate and poor differentiated cancer. **Results:** The positive ratios for HPV among normal mucosa samples and among esophageal cancer samples were 0.00% and 74.00% inspectively, There was evident difference between the two ratios (χ^2 test). When the positive ratios for HPV were compared between groups of well, moderate and poor differentiated cancer, there was no evident difference. Positive signals of HPV antigen were distributed over cell plasm, and the distribution characteristic of positive signals related to differentiated degree of tumor cell. **Conclusion:** The infection of HPV is a high risk factor on cause of esophageal cancer in Huaian area. The detection of HPV provides a new clue for immunological therapy and prevention of esophageal cancer.

KEY WORDS human papilloma virus; esophageal cancer; prevention

征订启事

《中国药学文摘》及《中国药品检验文摘》刊物 中国药学文摘及《中国药品检验文摘》数据库网络版、光盘 2003年征订启事

中国药学文摘数据网络系统(包括《中国药学文摘》刊物 ISSN1003-3521/CN11-2529/R、数据库网络版、数据库光盘)是国家科技部重点扶植、国家药品监督管理局主管的我国药学文摘大型检索和查询系统。该系统于1981年创建,主要刊载国内外公开发行的700余种医药学及相关学科期刊中的药学文献,以文摘、简介、题录等形式进行报道。

该系统内容涵盖药学各个领域,共设十二个栏目:药理学理论与发展动态、生药学和中药材、药物化学、药物生产技术、药剂学和制剂技术、药理学和毒理学、生物药剂学、药物分析、临床应用与药物评价、药品管理、制药设备和工厂设计及包装、药品和新药介绍等。该系统拥有近31万条数据,并以每年近3万条数据递增,且内容丰富,查询方便,可为医药生产、科研、教学、流通、医院药房、药店、药检、情报和管理机构服务。该系统采用全新的系统结构和快速检索的新标引法,实现了对大容量、大范围全文本信息资料的零等待智能快速查询。根据实际工作需要,实现了库、刊、网为一体的服务系统,大大提高了查全率和查准率,既可全文检索,又可从文献类型、主题词、关键词等12个入口检索、查询。读者可分别从网络、光盘、文本三种途径查到所需要的文献。

《中国药学文摘》为月刊,16开本,全年13期(包括年度索引1期),每期260多页,约68万字/期。读者直接与本刊编辑部联系:汇入行开户名称:国家药品监督管理局信息中心;开户行:建设银行北京展览路分理处 账号:2610002517;通讯地址:北京西城区北礼士路甲38号(100810);联系人:刘晴;电话:(010)68313344 转 3803 或 0442;传真:68311978。

《中国药品检验文摘》采用文摘、提要、简介、题录四种形式报道,并附有中文主题词与外文药名两套索引。开辟栏目有:药政管理法规、药品安全性研究及新药开发、药品抽检、地文举措、新药审批及药品保护、中药材鉴定与鉴别、中西药及其制剂的分析与检验、药物的血药浓度测定、生物利用度与生物有效性、药品质量标准与质量控制、药品卫生检验、分析方法介绍等。每年两期,16开本,每期正文240页左右,年报道最新信息量近4500条,90万字。需要者请与《中国药学文摘》编辑部刘晴联系,电话:(010)68313344 转 3803 或 0442。