

[文章编号] 1000-2200(2005)06-0526-03

肺癌 PTEN、MTA1、p73 表达与预后相关性

刘运贤, 胡亚翎, 刘菊梅, 张 弦, 蔡 堃, 杨 倩

[摘要] 目的: 探讨肺癌组织中蛋白酪氨酸磷酸酶(putative protein tyrosine phosphatase, PTEN)、肿瘤转移相关基因(metastasis-associated gene, MTA1)、p73 表达状况与其预后的相关性。方法: 采用免疫组织化学链霉菌卵白素过氧化物酶连接(SP)法, 使用抗体 PTEN、MTA1、p73 对 117 例肺癌组织进行联合标记。结果: 肺癌组织中 PTEN 表达 65 例(55.56%), MTA1 表达 21 例(17.95%), p73 表达 63 例(53.85%)。PTEN 与 MTA1 之间和 MTA1 与 p73 阳性表达差异均有显著性($P < 0.005$)。结论: PTEN 蛋白表达在高分化型肺癌, 无淋巴结转移者明显高于低分化者及有淋巴结转移者。MTA1 基因蛋白表达以差分化癌为主, 几乎均有淋巴结转移。p73 基因的表达对于正常组织来说是一种肿瘤防御或应激基因, 一旦组织发生癌变将触发 p73 基因应激性增强表达, 执行其防御功能。

[关键词] 肺肿瘤; 癌基因产物; 预后

[中国图书资料分类法分类号] R 734.2; R 730.231.3 [文献标识码] A

Correlation between the expression of putative protein tyrosine phosphatase, metastasis-associated gene, p73 and the prognosis in patients with lung cancer

LIU Yun-xian, HU Ya-ling, LIU Ju-mei, ZHANG Xian, CAI Kun, YANG Qian

(Department of Pathology, Huaibei Miner's General hospital, Huaibei 235000, China)

[Abstract] Objective: To study the relationship between the expression of putative protein tyrosine phosphatase (PTEN), metastasis-associated gene (MTA1), p73 and the prognosis of patients with lung cancer. **Methods:** PTEN, MTA1, p73 antibody were marked symphonically with immunohistochemical streptavidin peroxidase conjugated (SP) methods in 117 cases of lung cancer tissues. **Results:** In the lung cancer tissues, PTEN expression in 65 cases (55.56%), MTA1 in 21 cases (17.95%) and p73 in 63 cases (53.85%). The expression of MTA1 was significantly different from that of PTEN and p73 ($P < 0.05$). **Conclusions:** PTEN protein expression is significantly higher in that with non-lymph node metastasis of well-differentiated lung cancer than in that with lymph node metastasis of poorly-differentiated ones. MTA1 protein expression is mostly found in patients with poorly-differentiated cancer accompanied by lymph node metastasis. p73 gene expression is a kind of neoplasm defense gene. Once normal tissues turn to cancer, p73 gene will enforce the expression and execute defense function.

[Key words] lung neoplasms; cancer gene product; prognosis

蛋白酪氨酸磷酸酶(putative protein tyrosine phosphatase, PTEN) 基因是 1997 年发现位于 10 号染色体(10q23)上的一个抑癌基因, 指与 10q 丢失、与张力蛋白同源的磷酸酶基因。PTEN 基因所编码的蛋白主要功能是参与细胞增殖和凋亡中所发生的去磷酸化作用, 这也是 PTEN 基因抑癌作用的基础^[1]。肿瘤转移相关基因(metastasis-associated gene, MTA1)是 1993 年发现, 其编码一个含 703 个氨基酸的蛋白质, 分子量为 79.4 kDa, 其氨基酸序列中包含酪氨酸激酶、蛋白激酶 c 和酪蛋白激酶 2 的磷酸化位点。现已有的研究和资料表明其与多种肿瘤的侵袭、转移密切相关, 并在传导通路中发挥作用^[2]。p73 基因是 Kaghad 等在 1997 年发现的 p53 家族中的新成员, 定位于 1q36.2~36.3, 它与 p53

在氨基酸序列水平保持很高的同源性, 因而认为是一个新的抑癌基因, 却又存在许多不同, 目前认为 p73 为肿瘤抑制候选基因^[3]。本文使用该三种标志物, 对 117 例肺癌组织进行分别标记, 观察其表达状况, 试图阐明与肺癌临床生物学行为的相关性。

1 材料与方法

1.1 标本来源 117 例肺癌均为我院胸心外科手术后经病理诊断的存档蜡块, 时间段为 1996~2001 年。117 例均有完整的临床资料和手术记录, 在手术前均未做过放化疗。本组男 102 例, 女 15 例; 年龄 13~82 岁, ≥ 60 岁 62 例, < 60 岁 55 例(其中 3 例 ≤ 25 岁)。发生部位: 右肺 61 例(上叶 26 例, 中叶 17 例, 下叶 18 例), 左肺 56 例(上叶 39 例, 下叶 17 例)。组织学类型: 鳞癌 75 例(其中包括腺鳞癌 5 例); 分级为 I 级 8 例, II 级 43 例, III 级 24 例; 肺门淋巴结转移 22 例, 肺门+纵隔淋巴结转移 8 例。腺癌 26 例(其中包括乳头状腺癌 3 例, 黏液腺癌 3 例,

[收稿日期] 2005-06-24

[作者单位] 安徽省淮北市矿工总医院 病理科, 235000

[作者简介] 刘运贤(1955-), 男, 安徽淮北人, 主任医师。

细支气管肺泡癌 7 例; 分级为 I 级 6 例, II 级 13 例, III 级 7 例; 肺门淋巴结转移 7 例, 肺门+纵隔淋巴结转移 1 例。其它类型癌 16 例(小细胞癌 9 例, 大细胞癌 6 例, 透明细胞癌 1 例); 分级为 II 级 1 例, III 级 15 例, 肺门淋巴结转移 5 例, 肺门+纵隔淋巴结转移 3 例。

1.2 免疫组化试剂 PTEN 为单克隆抗体, MTA1 及 p73 均为多克隆抗体, 试剂购自北京中山生物技术有限公司。采用 SP 法分别对每例组织进行标记。

1.3 结果判定 PTEN 阳性表达部位位于细胞核, MTA1 阳性表达位于细胞质, p73 阳性表达部位位于细胞核。阳性表达均为深浅不一棕黄色颗粒。阳性细胞数 $< 5\%$ 者为阴性, $\geq 5\%$ 者为阳性。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 肺癌 PTEN、MTA1、p73 表达状况 在 117 例肺癌组织中, PTEN 阳性表达 65 例 (55.56%); MTA1 阳性表达 21 例 (17.95%); p73 阳性表达 63 例 (53.85%)。MTA1 与 PTEN 和 MTA1 与 p73 阳性表达差异均有显著性 ($P < 0.005$) (见表 1)。PTEN+p73 阳性表达 30 例; PTEN+MTA1+p73 阳性表达 4 例; PTEN+MTA1+p73 全部阴性表达 19 例。各类型肺癌的 PTEN、MTA1、p73 的表达结果差异均无显著性 ($P > 0.05$) (见表 2)。

表 1 肺癌组织中 MTA1 与 PTEN、p73 表达结果比较 (n)

MTA1	PTEN			p73		
	+	-	合计	+	-	合计
+	6	15	21	7	14	21
-	59	37	96	56	40	96
合计	65	52	117	63	54	117
χ^2	26.16			25.20		
P	< 0.005			< 0.005		

表 2 肺癌各型免疫表型结果比较 (n)

肺癌类型	n	PTEN	MTA1	p73
鳞癌	75	44	12	40
腺癌	26	12	4	15
其它癌	16	9	5	8
合计	117	65	21	63
χ^2	-	1.23	2.21 [△]	0.26
P	-	> 0.05	> 0.05	> 0.05

[△]示秩和检验 H_0 值

2.2 肺癌病例随访结果 随访 84 例, 病死 67 例, 现存活 17 例。前 2 年内病死 55 例, 分别为鳞癌

I 级 2 例, II 级 12 例, III 级 19 例, 合并淋巴结转移 27 例; 腺癌 II 级 4 例, III 级 7 例, 合并淋巴结转移 7 例; 其它癌均为 III 级 11 例(小细胞癌 7 例, 大细胞癌 4 例), 合并淋巴结转移 8 例。

3 讨论

3.1 PTEN 与肺癌 PTEN 可降低整合素介导的细胞扩散和局部黏附的形成, 从而对细胞迁移、生长、扩散和细胞骨架发挥调节作用, 该作用通过 PTEN 抑制整合素下游分子抑制黏附斑激酶及其下游分子 p130cas 酪氨酸磷酸化实现^[4]。本组 117 例中 PTEN 阳性表达 65 例, 阴性 52 例, 其中 71 例中高分化肺癌阳性表达 59 例, 阴性 12 例; 46 例低分化肺癌阳性表达 6 例, 阴性 40 例, 差异有显著性 ($\chi^2 = 55.48, P < 0.005$)。有肺门淋巴结转移 3 例, 2 年内病死 3 例。检测结果显示: PTEN 蛋白表达与肺癌细胞的分化、淋巴结转移和 2 年以上生存期有关, 而与患者的年龄、性别、肿瘤大小、组织学类型关系不大。中高分化肺癌、无淋巴结转移及生存期超过 2 年者, PTEN 蛋白表达阳性率明显高于低分化、有淋巴结转移和 2 年内病死者。说明 PTEN 蛋白表达缺失是肺癌发生发展的晚期表现, 因此 PTEN 有可能成为判断肺癌分化程度、转移及病情发展预后的指标之一^[5]。

3.2 MTA1 与肺癌 MTA1 基因蛋白表达与乳腺癌、胃肠癌、胰腺癌以及肝癌的有关资料均有报道^[6], 在乳腺癌中的 MTA1 表达水平与其转移或浸润潜能有关。在胃肠癌中 MTA1 的过表达可验证癌组织浸润的深度较深, 常与胃肠壁全层浸润、淋巴结转移相关, 是估计胃肠癌恶性潜能的指示因子。在胰腺癌中 MTA1 过表达者其癌组织淋巴结转移概率高。在肝癌组织中如 MTA1 呈阳性表达, 在子灶中则表达明显增高。肝癌子灶是肝癌组织中具有转移潜能的细胞亚群恶性增殖, 具备很强的侵袭转移能力^[7]。本组报道的 117 例肺癌 MTA1 阳性表达 21 例 (17.95%), 其中 17 例有淋巴结转移, 以低分化癌为主, 组织学分级 II 级 7 例, III 级 11 例; 随访时均已病死, 其中 19 例在 2 年内病死。以上标记结果及随访数据可认为 MTA1 检测阳性表达与肿瘤侵袭、转移以及分化程度密切相关, 对肺癌的检测、评估预后具有重要的参考意义。

3.3 p73 与肺癌 p73 基因在多数研究者认为是一个极具希望的候选抑癌基因。抑癌基因在肿瘤中的表达通常应该是下调的, 因此肿瘤中表达下调基因的分离成为当前筛选抑癌基因的一种重要理论依

据。本组肺癌组织中 p73 阳性表达为 63 例 (53.85%), 组织学分级 I 级 6 例(伴淋巴结转移 1 例), II 级 31 例(伴淋巴结转移 13 例), III 级 26 例(伴淋巴结转移 11 例)。据分析, 与肺癌的分化程度、有否淋巴结转移无明显关系。在肿瘤组织中 p73 基因的过表达或许是对 p53 基因功能表达的一种补偿^[8]。结合有关资料推测可能对于正常组织来说, p73 基因是一种肿瘤防御或应激基因, 一旦组织发生癌变就将触发 p73 基因应激性的增强表达, 执行其防御功能, 有利于解释 p73 的表达特点与其功能间的关系^[9], 对肺癌的预后评估同样具有重要性。

综上所述, 在肺癌病例癌组织中同时联合应用免疫组织化学方法检测 PTEN、MTA1 和 p73, 观察其免疫表型状况, 结合临床, 可对患者的预后以及生存期给予较为客观的预测, 即为 PTEN、p73 免疫表型高表达, MTA1 低表达或不表达其预后好, 生存期长; 如若 MTA1 高表达, PTEN、p73 不表达或低表达则预后差, 多在 2 年内死亡; MTA1 低表达或不表达而 PTEN 或 p73 其中一项高表达其预后也较好。

[参 考 文 献]

[1] Lij Yen, Liaw D. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene

mutated in human brain, breast, and prostate cancer [J]. *Science*, 1997, 275(5 308): 1 943~1 947.

- [2] Pencil SD, Toh Y, Nicolson GL. Candidate metastasis-associated genes of the rat 13762NF mammary adenocarcinoma [J]. *Brastr Cancer Res Treat*, 1993, 25(2): 165~174.
- [3] Kaghad M, Bonnet H, Yang A, et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers [J]. *Cell*, 1997, 90(4): 809~819.
- [4] 王庆安, 唐华平, 李玉军, 等. PTEN 蛋白表达与非小细胞肺癌病理学特征及微血管密度的关系 [J]. 青岛大学医学院学报, 2004, 40(1): 31~34.
- [5] 巩玉森, 柳红, 孔庆尧. 抑癌基因 PTEN 蛋白在肺癌组织表达的临床病理学意义 [J]. 徐州医学院学报, 2003, 23(2): 118~121.
- [6] 杨磊, 丁彦青. 肿瘤转移相关基因 mta1 和肿瘤 [J]. 医学综述, 2003, 9(1): 24~25.
- [7] 林川, 陈汉, 吴孟超, 等. 肿瘤转移基因 MTA1 的分子克隆及其在肝癌组织中表达的初步研究 [J]. 中华普通外科杂志, 2000, 15(10): 634.
- [8] 梁兵, 张贺山, 范伟, 等. p73 基因在肺鳞癌组织中的表达 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(9): 557~558.
- [9] 何勇, 李志平, 范士志, 等. p73 基因在人非小细胞肺癌组织中的表达 [J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(5): 536~538.

[文章编号] 1000-2200(2005)06-0528-02

· 临床医学 ·

中学生肠梗阻 21 例诊治分析

田 健

[摘要] 目的: 探讨中学生肠梗阻的发病特点和治疗。方法: 回顾性分析 21 例中学生肠梗阻治疗措施和治疗结果。结果: 21 例肠梗阻手术治疗 10 例, 非手术治疗 11 例, 发生并发症 5 例, 除 1 例放弃外, 均治愈。结论: 肠梗阻严重威胁中学生健康。学校、家长、医院对此应高度重视, 早期诊断, 及时治疗, 非手术治疗无效者需早期手术治疗。

[关键词] 肠梗阻; 腹部, 急症/外科手术; 中学生

[中国图书资料分类法分类号] R 574.2; R 656.1 [文献标识码] A

青少年肠梗阻是外科常见急腹症之一, 具有病因复杂、病情发展迅速、并发症高的特点^[1]。2001 年 3 月~2004 年 3 月, 我院共收治肠梗阻患者 96 例, 其中 21 例为中学生, 现将该 21 例的诊治情况作一报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 12~18 岁中学生 21 例, 男 15 例, 女 6 例, 占同期收治肠梗阻的 21.9%(21/96); 其中

粘连性肠梗阻 8 例, 蛔虫性肠梗阻 4 例, 嵌顿性腹外疝 4 例, 肠套叠 2 例, 小肠扭转 3 例。农村学生 8 例; 其中蛔虫性肠梗阻 4 例, 粘连性肠梗阻 2 例, 小肠扭转 1 例, 肠套叠 1 例。农村学生发病到就诊时间为 24~48 h, 1 例粘连性肠梗阻患者, 在私人诊所保守治疗 1 周, 才转至我院。城市学生 13 例; 其中粘连性肠梗阻 6 例, 嵌顿性腹外疝 4 例, 小肠扭转 2 例, 肠套叠 1 例。城市学生就诊时间在发病后 0~6 h。临床表现均有不同程度的腹痛、腹胀、呕吐、肛门停止排气、排便。10 例见肠型或蠕动波, 16 例肠鸣音亢进, 6 例有固定压痛和腹膜刺激征, 12 例立位腹部平片见液气平面。粘连性肠梗阻多有腹部 1~3 次手术史; 蛔虫性肠梗阻有便蛔虫史, 腹部可扪及变形条索状团块; 小肠扭转患者均有突发剧烈腹部

[收稿日期] 2005-03-15

[作者单位] 安徽省淮北矿业集团公司职业病防治医院 外科, 安徽淮北 235000

[作者简介] 田 健(1965-), 男, 安徽萧县人, 主治医师。