

[文章编号] 1000-2200(2008)01-0048-03

· 临床医学 ·

转录调节因子 Ets-1 在食管鳞癌的表达及其意义

丁伯应¹, 杨小龙¹, 卢林明²

[摘要]目的:探讨转录调节因子 Ets-1 在食管鳞癌组织的表达及其意义。方法:采用免疫组化技术(SP法)检测 Ets-1 在 68 例食管鳞癌组织及癌旁组织中的表达。结果:Ets-1 在食管癌肿瘤组织高表达,远高于癌旁组织($P < 0.005$);Ets-1 在肿瘤组织阳性表达率在不同病理分级、TNM 分期各组中,差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$),而且 Ets-1 阳性表达率与病理分级、淋巴结转移和 TNM 分期均呈正相关关系($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。未发现 Ets-1 在食管癌肿瘤组织的阳性表达率与病理类型有关($P > 0.05$)。结论:Ets-1 在食管癌组织高表达,并与病理学分级、淋巴结转移及 TNM 分期有关。

[关键词] 食管肿瘤;癌,鳞状细胞;Ets-1;免疫组织化学

[中国图书资料分类法分类号] R 735.261 [文献标识码] A

Expression and its significance of transcription factor Ets-1 in esophageal squamous cell carcinomas

DING Bo-ying¹, YANG Xiao-long¹, LU Lin-ming²

(1. Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2. Department of Pathology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu Anhui 241001, China)

[Abstract] Objective: To analyze the expression and its significance of Ets-1 (E26 transformation-specific) in esophageal squamous cell carcinomas (ESCC). Methods: Tissue samples were collected from 68 patients who underwent surgery in our hospital from 1999 to 2005. The expression of Ets-1 in these samples by immunohistochemistry was detected. Results: Ets-1 protein expressed in esophageal carcinoma tissues is significantly higher than in pericancerous tissues ($P < 0.005$). The expression of Ets-1 is positively correlated with the pathology grading, lymph node metastasis, and TNM stage of ESCC ($P < 0.05$). The pathological type were no association with the Ets-1 protein expression positive rates in ESCC. Conclusions: The results indicated that Ets-1 was over expressed in ESCC tissues and correlated with its pathology grading, lymph node metastasis and TNM stage.

[Key words] esophageal neoplasms; carcinoma, squamous cell; Ets-1; immunohistochemistry

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤,其患病率仅次于胃癌和肝癌,严重威胁人们的健康。Ets (E26 transformation-specific) 转录调控因子家族在胚胎发育、组织成熟和指导时期特异性及组织特异性基因表达的过程中发挥着重要作用^[1], Ets-1 能够调节一系列与细胞外基质重建有关的基因表达,而这些物质可通过降解细胞外基质使肿瘤细胞黏着性降低并易于游走,有利于肿瘤的浸润生长和转移。许多研究证实 Ets-1 与肿瘤侵袭、复发和转移密切相关^[2,3]。本研究用免疫组化法观察 Ets-1 在食管癌组织中的表达,探讨其在肿瘤发生中的作用以及与临床病理特征的关系。

1 材料与方法

1.1 材料 选取皖南医学院弋矶山医院病理科

1999 年 1 月 ~ 2005 年 10 月 68 例食管癌手术后标本的石蜡蜡块,均有明确病理组织学诊断,且全部蜡块均复查苏木精-伊红(HE)染色切片无误,列为研究样本。另外,在同一患者中因正常食管组织难以获得,故选用标本中癌旁正常组织(取自上述标本中距肿瘤边缘 5 cm 以上的食管上皮,并经病理检查排除肿瘤累及)样本为对照组。68 例均有完整的临床资料。其中男 47 例,女 21 例;年龄 42 ~ 76 岁。

1.2 方法

1.2.1 实验方法与试剂 所有标本均经 10% 甲醛固定、石蜡包埋,选择有癌组织及癌旁食管组织的石蜡块,制成 4 μm 厚切片,粘贴在经防脱片剂 APES 处理过的玻片上,采用免疫组化 SP 法进行免疫组织化学染色。兔抗人 Ets-1 多克隆抗体(sc350, Santa Cruz 公司产品,工作浓度 1:200), SP 试剂盒(Zymed 公司产品),均购自北京中山生物技术有限公司。按 SP 法常规步骤进行操作,以磷酸盐缓冲液(PBS)取代一抗做空白对照,用试剂盒提供的阳性片做阳性对照。

1.2.2 Ets-1 抗体染色评价标准 正常食管黏膜鳞状上皮细胞 Ets-1 呈阴性表达,食管鳞癌细胞主要

[收稿日期] 2007-06-26

[作者单位] 皖南医学院弋矶山医院 1. 胸心血管外科; 2. 病理科, 安徽 芜湖 241001

[作者简介] 丁伯应(1963-),男,主任医师。

[通讯作者] 杨小龙,男,硕士,主任医师,教授。

为细胞核 Ets-1 呈阳性表达。胞核被染成棕黄色为阳性细胞,不着色为阴性细胞。同时,在高倍镜下计数 10 个不同视野的阳性肿瘤细胞数和总细胞数,以百分率的形式表示阳性肿瘤细胞数占全部肿瘤细胞的比例:阳性肿瘤细胞数 < 10% 为 (-) 表达; 10% ~ 30% 为 (+); 30% ~ 50% 为 (++) ; > 50% 为 (+++)。

1.3 统计学方法 采用配对设计 χ^2 检验和秩和检验及 Spearman 等级相关分析。

2 结果

2.1 食管鳞癌组织与癌旁组织的 Ets-1 表达 食管鳞癌组织中 Ets-1 的阳性表达率为 67.6%, 癌旁组织中为 7.4%, 癌组织中 Ets-1 阳性表达率明显高于癌旁正常组织 ($P < 0.005$) (见表 1)。

表 1 癌组织与癌旁组织的 Ets-1 表达比较 (n)

癌旁组织	癌组织		合计	χ^2	P
	+	-			
+	5	0	5		
-	41	22	63	41.00	<0.005
合计	46	22	68		

2.2 食管鳞癌组织中 Ets-1 阳性表达率与肿瘤临床病理特征之间关系 Ets-1 在蕈伞型中表达的阳性率为 69.0%, 在髓质型中表达的阳性率为 80.0%, 在溃疡型中表达的阳性率为 61.9%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Ets-1 在淋巴结转移组表达的阳性率为 77.8%, 无转移组为 61.0%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Ets-1 表达与淋巴结有无转移呈正相关关系 ($r_s = 0.296, P < 0.05$)。

Ets-1 在食管癌组织病理分级从高分化到低分化的阳性率依次为 52.6%、63.6% 和 93.8%。Ets-1 阳性表达率在食管癌肿瘤的病理分级各组中差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。Ets-1 表达与病理分级呈正相关关系 ($r_s = 0.579, P < 0.01$), 故食管癌恶性程度越高, Ets-1 表达也越高。

Ets-1 在食管癌组 I 期、II 期、III 期的阳性率依次为 0.0%、61.1% 和 85.7%。Ets-1 表达阳性表达率差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。Ets-1 表达与 TNM 分期亦呈正相关关系 ($r_s = 0.459, P < 0.01$), 故随着食管癌 TNM 分期上升, Ets-1 表达也增高 (见表 2)。

3 讨论

Ets-1 基因与从禽类白血病逆转录病毒 E26 中分离的 γ -Ets-1 基因序列具有同源性, 是一种原癌基

表 2 食管鳞癌组织中 Ets-1 与肿瘤临床病理特征之间关系 (n)

临床病理特征	n	Ets-1				阳性率 (%)	Hc	P
		-	+	++	+++			
病理类型								
蕈伞型	42	13	2	10	17	69.0		
髓质型	5	1	0	2	2	80.0	3.35	>0.05
溃疡型	21	8	4	6	3	61.9		
淋巴结转移								
有	27	6	0	8	13	77.8		
无	41	16	6	10	9	61.0	2.42 ^Δ	<0.05
病理分级								
高分化	19	9	6	4	0	52.6		
中分化	33	12	0	12	9	63.6	23.15	<0.01
低分化	16	1	0	2	13	93.8		
TNM 分期								
I 期	4	4	0	0	0	0.00		
II 期	36	14	6	8	8	61.1	14.88	<0.01
III 期	28	4	0	10	14	85.7		

Δ 示 u_c 值

因^[4], 其细胞基因组中高度保留的正常成分, 参与细胞生长代谢和增殖分化, 其表达受到精细和严格的调控。原癌基因作为致癌因素在细胞内的作用靶点, 若被激活而发生数量和结构上的变化, 就会形成致癌性的细胞转化基因, 从而使正常细胞转化为肿瘤细胞。

人类 Ets-1 基因位于染色体 11q23, 编码分子量为 54 kDa 的 Ets-1 蛋白, Ets-1 是基质蛋白酶表达的重要调节因子, 基质金属蛋白酶 (MMP) 启动子包含有 Ets 转录因子家族的结合位点, 即 5' GGAA3' 核心序列, 因此 Ets-1 可与 MMP 结合, 促进 MMP 的转录, 从而加速基质降解和肿瘤的侵袭过程^[2]。Ets-1 在肿瘤浸润过程中的作用主要与一些参与细胞外基质 (ECM) 降解酶的转录激活有关, 如丝氨酸蛋白酶、MMP 及其抑制剂 (TIMP)。对人类各种肿瘤细胞免疫组织化学和原位 mRNA 分析已经证实 Ets-1 和基质降解酶的共同表达, 特别是浸润性的肿瘤^[5], 现已明确 Ets-1 在肺癌中可以和胶原酶-1 (MMP-1)、尿激酶型血浆酶原激活因子 (u2PA) 及 MMP23 共同表达。相反, 在良性肿瘤和非侵袭性肿瘤中很少可以检测到 Ets-1 转录因子。同时新近的研究显示, Ets 不仅参与降解途径基因的调节, 而且可能调节更为广泛的 ECM 相关靶基因, 包括基质蛋白以及其它参与细胞-基质反应的细胞成分^[6]。

Ets-1 是一种转录因子, 与多种肿瘤的侵袭转移有关, 例如它能够调控 C-met 基因的转录, Ets-1 与 C-met 在食管鳞癌中的共同高表达有利于增强癌细

胞在肝细胞生长因子(HGF)刺激下的运动能力,提高肿瘤的侵袭性^[7]。本研究显示 Ets-1 在食管鳞癌组织中高表达,而在癌旁组织中呈弱表达,可能是 Ets-1 能够调节一系列的基因表达,通过降解细胞外基质使肿瘤细胞粘着性降低并易于游走,从而参与肿瘤的浸润生长、发展和转移。Ets-1 在肿瘤组织阳性表达率在不同病理分级、TNM 分期各组中,差异均有统计学意义,而且 Ets-1 阳性表达率与病理分级、TNM 分期均呈正相关关系,随着肿瘤的发展和分期的增加,Ets-1 阳性表达率有增高的趋势,Ets-1 表达的高低也和肿瘤的恶性度有关,恶性度越高,Ets-1 表达越高,这与文献报道相一致^[8]。有研究显示在其它瘤的研究中发现 Ets-1 的表达和淋巴结转移有关,如有研究发现 Ets-1 与大肠癌间质反应、淋巴结转移、静脉侵犯等也呈正相关^[9],是影响结肠癌肺转移的独立因素^[10]。本研究显示 Ets-1 总体阳性表达率在淋巴结有无转移两组差异有统计学意义($P < 0.05$),等级相关分析中提示 Ets-1 表达与淋巴结有无转移亦呈正相关关系。

检测 Ets-1 的表达可作为判定食管鳞癌恶性病变程度的指标之一,但是 Ets-1 在食管鳞癌的发生、发展以及预后的关系及其具体的作用机制尚不清楚,有待于进一步研究。

【参 考 文 献】

- [1] Maroulakou IG, Papas TS, Green JE. Differential expression of Ets-1 and Ets-2 proto-oncogenes during murine embryogenesis

[J]. *Oncogene*, 1994, 9(6): 1 551 - 1 565.

- [2] Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(23): 5 321 - 5 325.
- [3] Kitnange G, Shibata S, Tokunaga Y, et al. Ets-1 transcription factor-mediated urokinase-type plasminogen activator expression and invasion in glioma cells stimulated by serum and basic fibroblast growth factors[J]. *Lab Invest*, 1999, 79(4): 407 - 416.
- [4] Basset P, Okada A, Chenari MP, et al. Matrix metalloproteinases as stromal effectors of human carcinoma progression; therapeutic implications[J]. *Matrix Biol*, 1997, 15(8-9): 535 - 541.
- [5] Kitange G, Kishikawa M, Nakayama T, et al. Expression of the Ets-1 proto-oncogene correlates with malignant potential in human astrocytic tumors[J]. *Mod Pathol*, 1999, 12(6): 618 - 626.
- [6] Trojanowska M. Ets factors and regulation of the extracellular matrix[J]. *Oncogene*, 2000, 19(55): 6 464 - 6 471.
- [7] Saeki H, Oda S, Kawaguchi H, et al. Concurrent overexpression of Ets-1 and c-Met correlates with a phenotype of high cellular motility in human esophageal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2002, 98(1): 8 - 13.
- [8] Saeki H, Kuwano H, Kawaguchi H, et al. Expression of Ets-1 transcription factor is correlated with penetrating tumor progression in Patients with squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. *Cancer*, 2000, 89(8): 1 670 - 1 676.
- [9] Sato T, Miwa A. Ets-1 and integrin beta 3 for lung metastasis from colorectal cancer[J]. *A PMIS*, 2002, 110(4): 347 - 353.
- [10] Nakayama T, Ito M, Ohtsuru A, et al. Expression of the Ets-1 proto-oncogene in human colorectal carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(5): 415 - 422.

【文章编号】1000-2200(2008)01-0050-01

· 短篇报道 ·

自制一次性集尿器的临床应用

李秀贞,汪国文

【关键词】护理法;集尿器

【中国图书资料分类法分类号】R 472.92

【文献标识码】B

心脏患者术后需要严密监测每小时尿量,计算累计尿量,因为尿量监测方便,且能直接反映肾血流灌注及体液平衡的变化,所以准确观察及记录每小时尿量是观察病情变化的重要指标,而常规引流袋上的刻度所反映的尿量与实际值误差较大。从2003年6月起,我科一直使用自制一次性集尿器,不仅减少护士工作量,更重要的是能准确反映患者病情变化。现作介绍。

1 材料与方 法

一次性引流袋1个,一次性滴定式输液器1个,无菌剪刀1把,消毒棉签数根。

2 制 作 方 法

取一次性滴定管式输液器1个,用无菌剪刀从墨非管上、下端剪断,取下下端调节器(调节器1),将其装在滴定管下端的输液管道上;用无菌剪刀剪断上端输液管道取下调节器(调节器2)备用;取一次性引流袋1个,用无菌剪刀剪下引流,装上调节器2;消毒滴定器上端接口中,连上引流管,一次性集尿器即制作完成。

3 使 用 方 法

用消毒棉签消毒导尿管口,接上一次性集尿器,关上调节器1,打开调节器2,尿液流入滴定管内。每小时观察并记录尿颜色、尿量并关上调节器2,打开调节器1放出尿液。

通过使用自制一次性集尿器记录每小时尿量,不仅使观察结果更准确,而且一次性滴定管透明度好,观察尿液颜色更清楚,也可大大减少护士工作量。

【收稿日期】2007-06-01

【作者单位】蚌埠医学院第一附属医院 胸外科,安徽 蚌埠 233004

【作者简介】李秀贞(1974-),女,护士。