

[文章编号] 1000-2200(2008)06-0754-03

· 临床医学 ·

Cyclin D1 及 p16 在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义

王立新, 洪永青, 高金瑜

[摘要] **目的:** 研究细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 及 p16 基因在人非小细胞肺癌组织中的表达和临床意义。 **方法:** 以免疫组化 SP 法检测 62 例非小细胞肺癌组织中及 20 例肺良性病变组织中 Cyclin D1 及 p16 的表达。 **结果:** Cyclin D1 及 p16 在肺癌组织中均有较高的表达, 其阳性率分别为 62.9% 和 56.5%; 在肺良性病变中未发现 Cyclin D1 的表达, p16 阳性率为 85.0%。 Cyclin D1 的表达与肿瘤的大小、淋巴结转移及临床分期无关 ($P > 0.05$); p16 的表达与肿瘤的大小无关 ($P > 0.05$), 与淋巴结转移及临床分期有关 ($P < 0.005$)。 **结论:** Cyclin D1 的过表达与肺癌的发生有关, 可作为肺癌早期诊断指标之一, 而与肺癌发展和预后无关; p16 异常与肺癌发生、发展及预后有关。

[关键词] 癌, 非小细胞肺; 肺肿瘤; 细胞周期蛋白 D1; p16

[中国图书资料分类法分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A

Expressions of Cyclin D1 and p16 in non-small-cell lung cancer and its clinical significance

WANG Li-xin, HONG Yong-qing, GAO Jin-yu

(Department of Respiratory Disease, The First People's Hospital of Huai'an, Huai'an Jiangsu 223300, China)

[Abstract] **Objective:** To study the expressions of Cyclin D1 and p16 in the tissues of non-small-cell lung cancer (NSCLC) and its clinical significance. **Methods:** The expressions of Cyclin D1 and p16 in 62 cases of primary lung cancer were determined by immunohistochemical method and 20 cases of pulmonary benign cases acted as control. **Results:** The expressions of Cyclin D1 and p16 were high in the tissues of lung cancer, with a positive rate of 62.9% and 56.5%, respectively. The positive rates of Cyclin D1 and p16 in the 20 controls was 85.0%. The expression of Cyclin D1 was not related to the tumor's diameter, lymph node metastasis or clinical stages ($P > 0.05$). The level of p16 was not related to the size of the tumor, but was associated with the lymph node metastases and clinical stages ($P < 0.005$). **Conclusions:** Over expression of Cyclin D1 is related to the carcinogenesis and may act as a marker in the early diagnosis of lung cancer, but it has no correlation with the biological behavior or prognosis of lung cancer, while p16 is associated with the biological behavior and prognosis of lung cancer.

[Key words] carcinoma, non-small-cell lung; lung neoplasms, Cyclin D1; p16

肺癌是当前严重危害人类健康和生命的主要疾病之一, 其发生发展是个逐渐演化的过程, 该过程涉及到众多原癌基因的激活和抑癌基因的失活。细胞周期蛋白 D (Cyclin D1) 被认为是一种新的癌基因, 可调整酶的磷酸化, 在人类多种恶性肿瘤中扩增或过度表达, 在肿瘤的发展过程中起重要作用^[1] p16 是多肿瘤抑制基因产物, 其失活将会促进肿瘤生长。本研究采用免疫组织化学 SP 法检测 Cyclin D1 及 p16 在肺癌中的表达情况, 并分析它们在肺癌中诊断和预后的临床意义。

1 材料与与方法

1.1 标本 将 2005 年 1 月 ~ 2007 年 1 月经手术或支气管镜活检的 62 例肺癌组织及 20 例肺良性病变组织, 经 10% 甲醛固定, 石蜡包埋, 连续切片, HE 染色, 按 WHO 标准进行分类、分期。肺癌组织包括鳞癌 38 例, 腺癌 20 例, 大细胞癌 4 例。其中肿块直径

< 3 cm 24 例, ≥ 3 cm 38 例; 有淋巴结转移者 40 例, 无淋巴结转移者 22 例; I ~ II 期 41 例, III ~ IV 期 21 例; 高分化 35 例, 低分化 27 例。20 例肺良性病变组织均为手术切除标本, 其中肺结核 10 例, 炎性假瘤 4 例, 支气管扩张 4 例, 脂肪瘤 1 例, 错构瘤 1 例。

1.2 试剂 鼠抗人 Cyclin D1 单克隆抗体 (DCS16) 为美国 Santa Cruz 公司产品; 兔抗人 p16 为美国 Maxim 公司产品, Histostain TM-SP 试剂盒为 Zymed 公司产品, DAB 显色试剂为 Sigma 公司产品。

1.3 方法及结果判断 采用免疫组化 SP 法, 染色具体步骤按说明书进行。以细胞核和 (或) 细胞质呈现不均匀棕黄色颗粒或棕褐色团块为阳性染色, 以阳性细胞数 > 5% 为阳性。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 肺癌组织中 Cyclin D1 及 p16 的表达 Cyclin D1 和 p16 在肺癌组织中表达的阳性率分别为 62.9% 和 56.5% (见图 1、2), 未发现 Cyclin D1 在良性

[收稿日期] 2007-08-07

[作者单位] 江苏省淮安市第一人民医院 呼吸科, 223300

[作者简介] 王立新 (1966 -), 男, 硕士, 副主任医师。

病变的肺组织表达, p16 在良性病变的肺组织中阳性率为 85.0%; 两组差异均有统计学意义 ($P < 0.005$ 和 $P < 0.05$) (见表 1)。

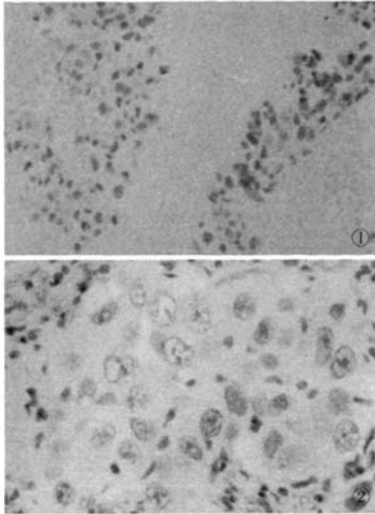


图1 p16(+)(×200) 图2 CyclinD1(+)(×200)

表 1 Cyclin D1 及 p16 在不同肺组织中的表达情况比较 (n)

组织来源	n	Cyclin D1		p16	
		阳性	阳性率(%)	阳性	阳性率(%)
肺癌组织	62	39	62.9	35	56.5
良性病变	20	0	0.0	17	85.0
合计	82	39	47.6	52	63.41
χ^2	—	23.99		5.31	
P	—	<0.005		<0.05	

2.2 肺癌中 Cyclin D1 和 p16 的过表达与肿块大小、有无淋巴结转移及分化程度、临床分期的关系
Cyclin D1 的阳性率与肿瘤大小、淋巴结转移和临床分期均无明显关系 ($P > 0.05$); p16 的表达与肿瘤大小无关, 两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而与淋巴结转移及临床分期有关, 无淋巴结转移时, p16 表达的阳性率为 73.1%; 有淋巴结转移时, p16 表达的阳性率为 33.3%, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。I ~ II 期时 p16 表达的阳性率为 75.6%; III ~ IV 期时 p16 表达的阳性率为 28.6%, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.005$) (见表 2)。

3 讨论

Cyclin D1 基因定位于 11q1.3 染色体上, 全长约 15 kbp, 编码 295 个氨基酸的蛋白质。Cyclin D1 基因作为一个重排的基因断裂点, 最初是在甲状腺旁腺中被克隆出来的, 其诱导转基因鼠生长甲状腺

表 2 P-TNM 分期与 Cyclin D1 和 p16 表达的关系

P-TNM 分期	n	Cyclin D1				p16			
		阳性	阳性率(%)	χ^2	P	阳性	阳性率(%)	χ^2	P
肿块大小									
<3 cm	28	17	60.7	1.15	>0.05	15	53.6	0.17	>0.005
≥3 cm	34	25	73.5			20	58.8		
淋巴结转移									
N0	26	15	57.7	0.52	>0.05	19	73.1	9.54	<0.005
N1 ~ N3	36	24	66.7			12	33.3		
临床分期									
I ~ II	41	23	56.1	2.40	>0.05	32	75.6	14.33	<0.005
III ~ IV	21	16	76.2			6	28.6		

旁腺肿瘤, 调整 Ca^{2+} 信息传递, 是巨噬细胞转移的基本调节因子^[2,3], 具有癌基因活性, 可导致蛋白过表达而发生癌变。Schauer 等^[4]检测多种肺癌细胞系中的 Cyclin D1, 发现其过表达很常见。我们检测了 Cyclin D1 在肺癌组织和肺良性病变组织中的表达, 发现肺癌组织中表达为 62.9%, 而良性肺组织中无一例表达, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.005$), 与文献报道相符合^[4]。同时, 我们发现 Cyclin D1 与肺癌的肿瘤大小、临床分期及淋巴结有无转移无关, 说明 Cyclin D1 仅参与肺癌的发生, 而与其发展及预后无关, 有助于肺癌的早期诊断。

p16 是细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK4) 的抑制因子, 也称为多重肿瘤抑制基因 (MTS/CDKN2)^[5], 具有抑制肿瘤生长的作用, 抑制细胞 G1→S 期, 是调节细胞周期的关键蛋白。研究发现其在多种恶性肿瘤组织中失活, 呈现低表达, 而高度甲基化是其失活的主要原因^[6], p16 的 4 个基因在维持正常细胞功能占有重要的地位, 其甲基化后通过影响细胞周期、DNA 的修复、细胞的凋亡 (蛋白激酶的死亡) 以及 ras 的信号传导, 导致肺癌发生, 与肺癌的病理分期及预后相关^[7]。本研究结果显示, p16 表达阳性率 56.5%, 而良性肺肿瘤组织中的表达为 85.0%, 两者差异有统计学意义, 与 Jin 等^[8]报道一致。p16 的低表达与肿瘤大小无关, 与有无淋巴结转移及临床分期相关, 有淋巴结转移时其表达为 33.3%, 无淋巴结转移时其表达为 73.1%, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.005$)。I ~ II 期其表达为 75.6%, III ~ IV 期 p16 在肺癌组织中的表达为 28.6%, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.005$)。提示 p16 的失活促进肺癌发生发展。

Palmqvist 等^[9]研究发现, p16 的低表达可能损害调节途径, 在这个途径中 p16 的主要功能是抑制与 Cyclin D1 相关联的激酶的激活, p16 的低表达导

致 Cyclin D1 相关联激酶的激活, Cyclin D1 高表达, 肿瘤细胞表现出持续的增生和浸润。p16 与哪些因素有关, 尚待进一步探索。

【参考文献】

- [1] Fu M, Wang C, Li P, et al. Minirew: Cyclin D1: normal and abnormal[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(12): 5 439 - 5 447.
- [2] Imanishi Y, Hosokawa Y, Yoshimoto K, et al. Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(9): 1 093 - 1 102.
- [3] Neumeister P, Pixley FJ, Xiong Y, et al. Cyclin d1 governs adhesion and motility of macrophages [J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(5): 2 005 - 2 015.
- [4] Schauer IE, Siriwardana S, Langan TA, et al. Cyclin D1 overexpression vs. retinoblastoma inactivation: implications for growth control evasion in non-small cell and small cell lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(16): 7 827 - 7 831.
- [5] Mesri M, Wall NR, Li J, et al. Cancer gene therapy using a survivin mutant adenovirus[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(7): 981 - 990.
- [6] Bearzatto A, Conte D, Frattini M, et al. P16^{INK4A} hypermethylation detected by fluorescent methylation-specific PCR in plasmas from non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(12): 3 782 - 3 787.
- [7] Belinsky SA, Klinge DM, Liechty KC, et al. Plutonium targets the p16 gene for inactivation by promoter hypermethylation in human lung adenocarcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(6): 1 063 - 1 067.
- [8] Jin M, Inoue S, Memura T, et al. Cyclin D1, p16 and retinoblastoma gene product expression as a predictor for prognosis in non-small cell lung cancer at stages I and II4 [J]. *Lung Cancer*, 2001, 34(2): 207 - 218.
- [9] Palmqvist R, Rutegård JN, Bozoky B, et al. Human colorectal cancers with an intact p16/cyclin D1/pRb pathway have up-regulated p16 expression and decreased proliferation in small invasive tumor clusters[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(6): 1 947 - 1 953.

[文章编号] 1000-2200(2008)06-0756-03

· 临床医学 ·

晚期鼻咽癌同步放化疗与单纯放疗疗效比较

张亚军, 段诗苗, 徐全敬, 江 浩, 沈学明

【摘要】目的: 探讨晚期鼻咽癌同步放化疗疗效和毒性反应。方法: 回顾性分析 163 例经病理证实的鼻咽癌患者, 其中单纯放疗组 85 例, 同步放化疗组 78 例。两组均采用加速器 6 MV X 线常规分割放疗, 每周 5 次, 每次 2 Gy, 先面颈联合野加下颈切线野放疗至 36 ~ 38 Gy, 随后改为耳前野加全颈切线野或小面颈联合野加下颈切线野, 鼻咽部总剂量为 68 ~ 70 Gy/7 周, 颈部根治量为 60 ~ 68 Gy, 预防量为 50 ~ 55 Gy, 同步放化疗组于放疗第 1 周及第 5 周配合化疗, 化疗方案为甲酰四氢叶酸钙 200 mg/m², d1-5, 氟脲嘧啶 500 mg/m², d1-5, 顺铂 20 mg/m², d1-3。结果: 同步放化疗组和单纯放疗组完全缓解率分别为 87.2% 和 65.9%, 3 年生存率、3 年无瘤生存率单纯放疗组和同步放化疗组分别为 62.4%、50.6% 与 78.2%、69.2%, 5 年生存率、5 年无瘤生存率单纯放疗和同步放化疗组分别为 43.5%、32.9% 与 67.9%、51.3%, 单纯放疗组和同步放化疗组 5 年内局部复发和 5 年内远处转移率分别为 48.2%、30.6% 与 32.1%、16.7%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。同步放化疗组黏膜反应、胃肠道反应及白细胞减少均高于单纯放疗组 ($P < 0.05$)。结论: 晚期鼻咽癌同步放化疗可以提高近期局部控制率、无瘤生存率及总生存率, 降低转移率。

【关键词】 鼻咽肿瘤; 肿瘤/放射疗法; 肿瘤/化学疗法

[中国图书资料分类法分类号] R 739.63; R 815

[文献标识码] A

放疗一直是鼻咽癌主要治疗手段, 早期患者治疗的疗效较好, 5 年总生存率高达 80% 以上。但是由于鼻咽癌的临床与生物行为特点导致其不易被早期发现, 患者就诊时多数已经是中晚期, 这类患者单纯放疗疗效不理想, 5 年总生存率仅为 25% ~ 50%, 治疗失败的主要原因为局部、区域复发或远处转移。为提高晚期鼻咽癌局部控制率和总生存率, 我科采用同步放化疗治疗方法, 取得较好效果, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 取自 1998 年 7 月 ~ 2002 年 7 月, 我科收治的鼻咽癌 163 例, 均符合以下条件: (1) 病理检验确诊的鼻咽癌初治患者; (2) 年龄 < 70 岁; (3) 治疗结束前未发现远处转移; (4) Kamofsky 评分 ≥ 70 分; (5) 临床 III、IVa 期 (按 1992 年福州分期); (6) 治疗前有血常规、生化常规、鼻咽纤维镜检查, 鼻咽部 CT 或 MRI 检查、胸部 X 线片、腹部 B 超、心电图检查及全身骨骼 ECT 扫描; (7) 无明显心、肝、肾功能异常。单纯放疗组 85 例, 同步放化疗组 78

[收稿日期] 2008-03-07

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 放疗科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 张亚军 (1979 -), 男, 住院医师。