

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (Volume 11 Number 11)



11/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532。世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2003 年 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (总第 115 期)

述 评	<p>1661 创办具有中国特色的国际先进水平的 WJG: 2004 年由月刊改为半月刊 马连生, 潘伯荣, 马景云, 徐家祚, 应协中, 王先林, 陆汉明, 夏华向, 张建中, 苏勤, 任师颜, 朱立, 朱丽虹, 吕有勇</p> <p>1665 细胞分化与食管鳞状细胞癌 孔建平, 刘芝华, 吴昊</p> <p>1670 轮状病毒致病机制研究进展 王大燕, 王健伟, 于修平, 洪涛</p>
肝 癌	<p>1674 小鼠甲胎蛋白基因的克隆真核表达载体构建及表达鉴定 田耕, 易继林</p> <p>1677 原发性肝细胞癌中 PITG 和 c-myc 基因表达的研究 金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑晖</p> <p>1682 肝细胞癌变过程中 cyclin D1 的异常表达与端粒酶活性的相关分析及意义 李宝杰, 王新红, 曲波</p> <p>1686 HCC 合并阻塞性黄疸 ERCP164 例 樊彪, 潘亚敏, 沈丽, 胡冰, 吴萍, 王书智, 周岱云</p>
基础研究	<p>1690 巨噬细胞 Smad4 反义基因转移及对细胞外基质合成的抑制作用 徐新保, 冷希圣, 何振平, 梁志清</p> <p>1694 冷冻保存再灌注期间离体肝组织内氧自由基及 $[Ca^{2+}]_i$ 对 p38MAPK 激活的影响 王丽, 田伏洲, 汤礼军, 张晓璋</p> <p>1699 大黄素对大鼠结肠环行平滑肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响 马涛, 齐清会, 简序, 费乃昕</p> <p>1703 大肠癌细胞可产生趋化因子 IP-10 杨春康, 陈道达, 田源, 张景辉</p> <p>1706 干扰素对野生型 p53 转染的结肠癌细胞株 SW480 的影响 张桂英, 徐美华, 谢兆霞, 何春梅</p> <p>1711 大鼠胃黏膜损伤修复时早期应答基因 c-Jun 及 c-met 的表达 姚永莉, 徐波, 宋子刚, 张万岱</p>
临床研究	<p>1715 功能性消化不良患者症状分型、胃排空功能、胃肠激素水平的相关性 唐虹卫, 黄裕新, 徐海峰, 高巍, 周润锁, 尚磊, 王庆莉, 高峰, 安晓丽</p> <p>1720 肝硬化患者血清和腹水 CA125 升高 肖文斌, 刘玉兰</p> <p>1723 α-2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎的前瞻性研究 熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公愚, 刘勇, 闻炜</p>
焦点论坛	<p>1727 胃干细胞 王天德, 展玉涛</p> <p>1730 肠道干细胞 姜佳丽, 王虹, 展玉涛</p> <p>1732 胃肠道间质瘤干细胞 王虹, 展玉涛</p> <p>1735 肝性干细胞 展玉涛, 任继萍</p> <p>1738 肝脏干细胞 展玉涛, 毕泰山</p> <p>1740 胰腺干细胞 姜佳丽, 万小平, 张敏, 展玉涛</p>
文献综述	<p>1743 乙型肝炎病毒 e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗 董青, 成军</p> <p>1749 HGF/SF、c-met 基因信号异常与胃肠道恶性肿瘤 李宏武, 单吉贤</p> <p>1752 幽门螺杆菌对胃激素的影响 郭玉, 郭霞, 姚希贤</p> <p>1755 胃癌组织生长抑素及其受体的表达与 EGF、VEGF 的影响 李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华</p> <p>1760 结、直肠癌临床病理分期系统及其临床意义 卿三华</p> <p>1764 铂佐剂机制及其纳米化前景 何萍, 吕凤林, 任建敏, 何凤慈</p> <p>1769 RNA 干扰的抗病毒效应 李中, 范学工</p> <p>1773 Peutz-Jeghers 综合征 赵喜荣, 康进春, 吕有勇</p> <p>1777 食管癌中的等位基因缺失 李洁, 刘芝华</p> <p>1782 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展 周琦, 林平, 潘慧, 梅林</p> <p>1787 蛋白酶激活受体-2 与胃癌疾病的研究进展 朱雄伟, 王强, 温光保, 李兆申</p>
研究快报	<p>1793 轮状病毒胃肠炎与表皮生长因子关系初步研究 吴建春, 姚英民</p> <p>1794 尿毒症患者透析前后胃肌电活动的研究 武立群, 王虹, 顾清, 张悦, 李松扬</p> <p>1796 消炎痛和幽门螺杆菌在胃溃疡致病中的相互作用研究 迟晶, 赵金满, 于继红, 傅宝玉</p> <p>1797 原发性肝癌乙型肝炎病毒 mRNA 的表达及其意义 陈晓晓, 刘颖斌, 时开同, 彭淑娟, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟</p> <p>1800 MDM2 基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究 孙利平, 李岩, 张宁, 姜乃佳, 付伟, 薛一雷</p> <p>1802 HBsAg 疫苗对非溶细胞性和溶细胞性细胞免疫应答的影响 熊一力, 贾彦征, 施理, 张宜俊</p>

研究快报

- 1804 P27kip1、CyclinE 和 CyclinA 在胃癌中的表达及意义 金顺花, 朴熙雄, 金海峰, 朴凤顺, 许强
1807 血管紧张素 II 对大鼠 HSC 合成 PAI-I 的影响及 NO 的干预作用 张磊, 李定国, 尤汉宇, 刘清华, 宗喜华, 陆汉明

临床经验

- 1809 TTF1 在正常及损伤胃黏膜中的表达改变 任建林, 卢维正, 王琳, 陈建民, 施华芳, 叶震世, 吴艳环, 钟燕, 林进江, 林琛, 潘金水, 罗金燕
1811 肝性脊髓病 8 例 王春平, 冯永毅, 苏淑慧, 李迎新, 彭晓君
1812 直肠癌前哨淋巴结检测 102 例 魏寿江, 王树树, 赵国刚, 侯华芳
1814 功能性消化不良患者胃排空障碍与胃肠激素的关系 何美蓉, 宋子刚, 何春容
1816 上消化道流行病学研究 黄中平
1818 胃液抗 Hp IgA 测定对 Hp 根除治疗效果的判断 谢勇, 吕农华, 黄德强, 陈江, 徐泽, 王崇文
1820 原发性十二指肠癌 16 例 谢磊, 刘之武, 王志川
1822 丙型肝炎病毒母婴传播及羊水、乳汁和唾液的作用 王占英, 牛美智, 曹学强, 李颖, 乔光彦
1824 十二指肠癌 120 例 吴江, 邓长生
1825 乙肝病毒感染相关原发性肝癌 320 例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
1827 胆管癌组织 p53 和血管内皮生长因子表达与血管生成的相关性研究 陈勇军, 俞亚红, 丁志强
1830 奥曲肽治疗肠梗阻 25 例 张长青, 张荣珍, 吴伟岗, 黄贵毅
1832 理学检查慢性胃十二指肠炎症 280 例 谭允熙, 李增芬, 谭汇泉
1835 艾滋病患者中 HCV、HBV 及 HGV 的感染状况 骆嘉社, 桂希恩, 庄柯
1837 胆心反射及胆心综合征的诊治 卫洪波, 汪壮流, 杨柳, 李文胜, 陈勇, 唐秋林
1839 陕西部分农村 0-18 月婴幼儿肠道内微生物菌群状况研究 孙晓魁, 刘黎明, 郝炳华, 杨文方, 贾梅, Acheson K
1841 糖尿病患者胆囊排空功能与胃肠激素的关系 王艳军, 徐永泉, 林艳, 李士星
1843 慢性小肠性腹泻中的 IBS 吴杰, 邓昊, 贾贵贵, 陈时
1844 矿区居民幽门螺杆菌感染状况及危险因素分析 雷静静, 周力, 谭玉洁, 杨斌, 刘星峰, 杜纪恩
1848 直视微创胆道手术 52 例 姜伟青, 周建明, 陆军

病例报告

- 1851 分体联合手术治疗小儿原发性门静脉海绵样变 1 例 方艳华, 朱新勇, 方石岗
1852 马内非青霉素 1 例 尹雯, 汪光强, 郑晓平, 彭国林
1853 胰性胸膈 8 例 王平, 崔彦, 古敏, 刘子沛, 李锐鸣
1855 胃移植术后回肠结肠并出血、梗阻 1 例报告 金红旭, 张雪峰, 王正强

读者来信

- 1698 徐新保
1705 Ferenc SZALAY

封面故事

- 1664 复方健脾胃散 II 期临床研究方案讨论会在福州举行

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

- 吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)
创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-11-15
原名 新消化病学杂志

- 总编辑 陈可冀
黄家骝
黄志强
廖介寿
刘耕陶
袁法强
汤树敏
王宝恩
危北海
关益超
关成中

- 社长兼编辑 马进荣
中文编辑 潘柏松
王理晖
英文编辑 朱丽红
排版 廖少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市迎泽西大街 77 号
E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wjcd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893

印刷 北京科德印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息资源网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目录数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊登的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明, 本刊如有印刷质量问题, 请向本刊编辑部联系。

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每册 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000

www.wjgnet.com

原发性肝细胞癌中PTTG和c-myc基因表达的研究

金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑 晖

金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑晖, 中南大学湘雅医学院病理学教研室
湖南省长沙市 410078

金中元, 男, 1972-05-15 生, 湖南常德市人, 汉族. 1996 年湖南医科大学本科毕业, 2002 年中南大学湘雅医学院硕士研究生毕业, 讲师. 主要从事肝脏病理研究.

项目负责人: 程瑞雪, 410078, 湖南省长沙市, 中南大学湘雅医学院病理学教研室. chengrx@cs.hn.cn

电话: 0731-4327291

收稿日期: 2002-06-27 接受日期: 2002-08-16

Expression of PTTG and c-myc gene in human primary hepatocellular carcinoma

Zhong-Yuan Jin, Rui-Xue Cheng, Chang-Li Zheng, Hui Zheng

Zhong-Yuan Jin, Rui-Xue Cheng, Chang-Li Zheng, Hui Zheng, Department of Pathology, Xiangya School of Medicine, Zhongnan University, Changsha 410078, Hunan Province, China

Correspondence to: Rui-Xue Cheng, Department of Pathology, Xiangya School of Medicine, Zhongnan University, Changsha, 410078, Hunan Province, China. chengrx@cs.hn.cn

Received: 2002-06-27 Accepted: 2002-08-16

Abstract

AIM: To investigate the relationship between expressions of PTTG and c-myc genes and oncogenesis in human hepatocellular carcinomas(HCC).

METHODS: In situ hybridization (DNA-RNA) and immunohistochemistry (SP method) methods were used to detect the expressions of PTTG and c-myc genes in 61 cases of human hepatocellular carcinomas.

RESULTS: The distributions of positive cells of PTTG mRNA and PTTG protein in HCC were diffuse, aggregate or scattered. The positive stainings of PTTG mRNA and PTTG protein were plasma and submembrane types. The positive rates of PTTG mRNA and PTTG protein were 72.1 % (44/61) and 78.7 % (48/61) in HCC, and 93.4 % (57/61) and 91.8 % (56/61) in pericarcinomatous liver tissues. The expressions of PTTG mRNA and PTTG protein in HCC were significantly lower than those in paracancerous tissues ($P < 0.005$, $P < 0.05$). The expression of PTTG gene was significantly correlated with that of c-myc gene ($P < 0.005$).

CONCLUSION: Overexpression of PTTG is related to human hepatocellular carcinogenesis. C-myc gene activated by PTTG protein may play an important role in hepatocellular transformation and carcinogenesis.

Jin ZY, Cheng RX, Zheng CL, Zheng H. Expression of PTTG and c-myc gene in human primary hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(11):1677-1681

摘要

目的: 研究 PTTG 和 c-myc 基因表达在原发性肝细胞癌

(HCC)发生发展中的作用.

方法: 应用原位杂交(DNA-RNA)技术与免疫组化SP法分别检测61例原发性肝细胞癌及癌旁肝组织中PTTG mRNA和PTTG 蛋白及c-myc mRNA和c-myc 蛋白的表达.

结果: 在原发性肝细胞癌(HCC)中, PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白阳性细胞呈弥漫性、小巢状或散在分布, 在胞质内呈全浆型、膜下型表达. PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白在 HCC 中表达率分别为 72.1 % (44/61)和 78.7 % (48/61), 在癌旁肝组织中分别为 93.4 % (57/61)和 91.8 % (56/61), 在 HCC 中表达明显低于癌旁肝组织($P < 0.005$, $P < 0.05$). 相关性检验显示癌及癌旁 PTTG 基因表达与 c-myc 基因表达呈正相关($P < 0.005$).

结论: PTTG 基因过度表达参与了肝细胞癌发生发展, 过度表达的 PTTG 可能通过激活癌基因 c-myc 来参与肝细胞恶性转化和肝细胞癌的发生发展过程.

金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑晖. 原发性肝细胞癌中 PTTG 和 c-myc 基因表达的研究. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1677-1681

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1677.asp>

0 引言

癌基因异常激活和表达在 HCC 发生发展中的作用越来越受到人们的重视. 近年来已先后发现在人肝细胞癌(HCC)中, 有 c-myc 等多种原癌基因的激活及 p53 等抑癌基因的失活. 新近报道的新型癌基因垂体肿瘤转化基因(PTTG), 其高表达在促进细胞增生, 转化及肿瘤发生中有十分重要的作用^[1-15], 且确定 c-myc 为 PTTG 下游的一个主要靶基因^[16], 而 c-myc 基因过度表达与包括 HCC 在内的多种肿瘤的发生有关^[17-26].

目前有关肝细胞癌中 PTTG 基因表达, 及其与 c-myc 基因表达相关性的研究, 在国内外尚未见文献报道. 本文利用连续切片免疫组化及原位杂交技术同步检测 PTTG 和 c-myc 基因在 HCC 与癌旁肝组织中的表达, 旨在探讨 PTTG 和 c-myc 基因表达与 HCC 发生发展的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 61 例原发性肝细胞癌及相应癌旁肝组织均为 1998-2001 年中南大学湘雅医院外科手术切除标本, 常规石蜡包埋, 切片, 病理诊断为原发性 HCC, 均

附癌旁肝组织.病理分级根据Edmondson标准:其中Ⅰ级6例,Ⅱ级28例,Ⅲ级19例,Ⅳ级8例.61例癌旁肝组织中,合并肝硬化48例,不典型增生24例.山羊抗PTTG多克隆抗体及小鼠抗c-myc单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司,SP试剂盒购自北京中山生物技术有限公司.PTTG mRNA及c-myc mRNA原位杂交试剂盒均为武汉博士德生物工程有限公司产品.

1.2 方法 免疫组织化学 SP 法:石蜡切片常规脱蜡至水,3% H₂O₂ 甲醇阻断30 min,微波抗原修复,然后按SP试剂说明书进行,用已知阳性标本和PBS分别作阳性、阴性对照,用意外死亡(生前体健)经HE染色切片诊断证实无病变的成人肝脏标本作正常对照;DNA-RNA原位杂交方法:步骤按原位杂交试剂说明书进行,用已知阳性标本和预杂交液分别作阳性、阴性对照,用意外死亡(生前体健)经HE染色切片诊断证实无病变的成人肝脏标本作正常对照.免疫组化和原位杂交结果均以细胞质和/或核内出现棕黄色颗粒为阳性,随机观察5个高倍视野,每个视野计数100个细胞,各视野中阳性细胞数的平均百分数作为该切片的阳性细胞百分比进行计分;染色强度以多数阳性细胞呈现的染色特征为标准计分.最后以阳性细胞的百分比和染色强度计分之和所得的总分进行结果判定,分为4级(-, +, ++, +++).

统计学处理 采用 χ^2 检验及相关分析.数据用SPSS 11.0统计软件包进行处理.以 $P < 0.05$ 确定为有统计学意义.

2 结果

2.1 PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白在 HCC 及癌旁肝组织中的表达 PTTG mRNA 阳性信号以胞质型为主,罕见核阳性.癌组织中阳性细胞呈弥漫性、小巢状或散在分布.在胞质内 PTTG mRNA 主要呈弥漫性全浆分布,有的呈包涵体状,透明细胞性肝癌细胞中分布于胞膜下(图1-3);癌旁组织中 PTTG mRNA 主要呈弥漫性全浆分布.61例HCC癌组织 PTTG mRNA 阳性44例,阳性率为72.1%,癌旁组织中阳性57例,阳性率为93.4%,后者显著高于前者($P < 0.005$).癌旁肝组织中 PTTG mRNA 表达强度明显高于癌组织(表1,图4),($P < 0.005$).9例正常对照 PTTG mRNA 呈阴性表达. PTTG 蛋白表达形式似 PTTG mRNA,在癌组织中以胞质型为主,阳性细胞的分布呈弥漫性、小巢状或散在分布,在胞质内也呈全浆型、膜下型表达(图5);癌旁肝组织中 PTTG 蛋白呈弥漫性全浆表达.61例HCC癌组织 PTTG 蛋白阳性48例,阳性率为78.7%,癌旁组织中阳性56例,阳性率为91.8%,后者显著高于前者($P < 0.05$).癌旁肝组织中 PTTG 蛋白阳性强度明显高于癌组织(表1,图6),($P < 0.005$).9例正常对照阴性.进一步做相关性分析发现在HCC中,PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白表达呈明显正相关($r = 0.569$, $P < 0.005$).

表1 HCC 和癌旁组织 PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白表达强度

组别	n	PTTG mRNA ^a				PTTG 蛋白 ^b			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
HCC	61	17	25	15	4	13	29	16	3
癌旁	61	4	15	31	11	5	19	34	3
合计	122	21	40	46	15	18	48	50	6

^a $P < 0.005$, ^b $P < 0.005$, 癌旁组织 vs HCC.

2.2 c-myc mRNA 和 c-myc 蛋白在 HCC 及癌旁肝组织中的表达及信号形态 c-myc mRNA 主要呈核型表达,少数呈核浆型(图7).61例HCC癌组织 c-myc mRNA 阳性45例,阳性率为73.8%,癌旁组织中阳性54例,阳性率为88.5%,后者显著高于前者($P < 0.05$).9例正常对照呈阴性表达. c-myc 蛋白阳性信号主要分布于细胞质,少见核阳性(图8).61例HCC癌组织 c-myc 蛋白阳性41例,阳性率为67.2%,癌旁组织中阳性51例,阳性率为83.6%,后者显著高于前者($P < 0.05$).9例正常对照未见阳性表达.

2.3 HCC 中 PTTG 基因与 c-myc 基因表达的相关性 在61例HCC中,PTTG mRNA 和 c-myc mRNA 表达同时阳性者为39例,同时阴性者为11例,二者表达一致率占82.0%,呈明显正相关(表2)($r = 0.544$, $P < 0.005$);PTTG 蛋白和 c-myc 蛋白表达同时阳性者为38例,同时阴性者为10例,二者表达一致率占78.7%,呈明显正相关(表3)($r = 0.489$, $P < 0.005$).

表2 61例肝细胞癌 PTTG mRNA 和 c-myc mRNA 表达的相关性

PTTG mRNA	c-myc mRNA		合计
	阳性	阴性	
阳性	39	5	44
阴性	6	11	17
合计	45	16	61

$r = 0.544$, $P < 0.005$.

表3 61例肝细胞癌 PTTG 蛋白和 c-myc 蛋白表达的相关性

PTTG 蛋白	c-myc 蛋白		合计
	阳性	阴性	
阳性	38	10	48
阴性	3	10	13
合计	41	20	61

$r = 0.489$, $P < 0.005$.

2.4 PTTG 和 c-myc 基因表达与 HCC 临床病理参数的关系 PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白表达强度均与 HCC 的病理分级无关($P > 0.05$),PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白在不同年龄组 HCC 间差异亦无显著性($P > 0.05$).

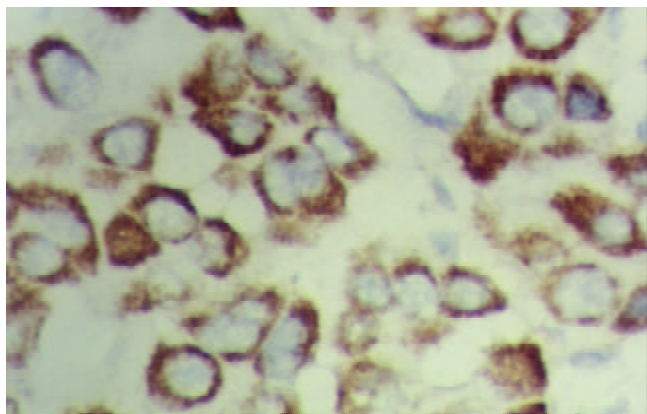


图1 肝细胞癌 PTTG mRNA 弥漫性胞质阳性(原位杂交, ×200).

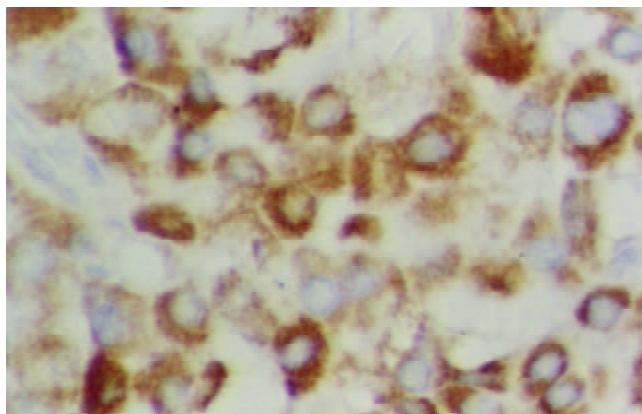


图5 肝细胞癌 PTTG 蛋白弥漫性胞质阳性(免疫组化 SP 法, ×200).

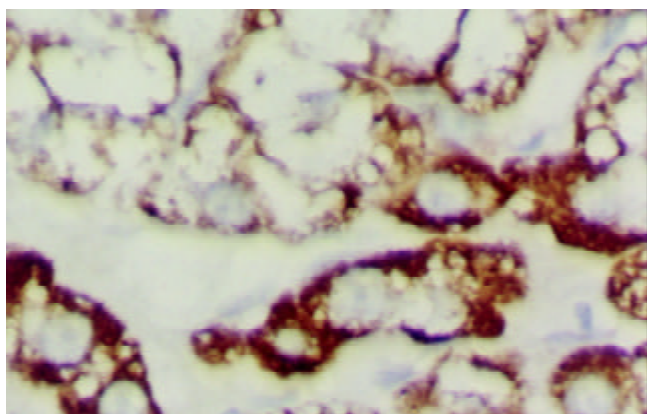


图2 肝细胞癌 PTTG mRNA 呈膜下型表达(原位杂交, ×200).

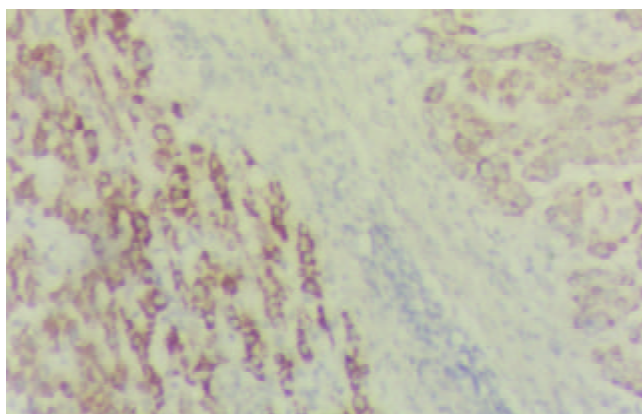


图6 癌旁 PTTG 蛋白胞质阳性强于肝细胞癌(免疫组化 SP 法, ×100).

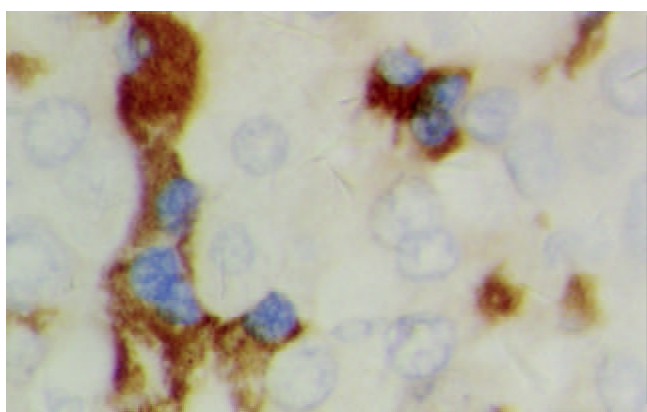


图3 肝细胞癌 PTTG mRNA 胞质阳性, 散在分布(原位杂交, ×200).

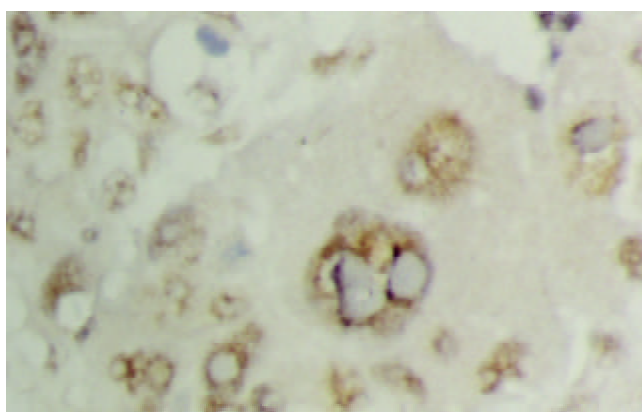


图7 肝细胞癌 c-myc mRNA 核 - 浆阳性(原位杂交, ×200).

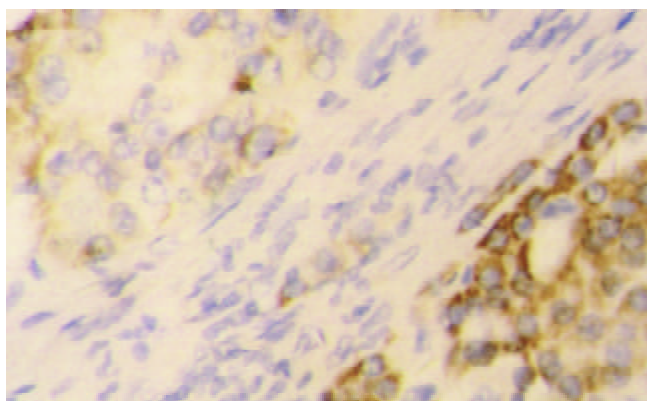


图4 癌旁 PTTG mRNA 胞质阳性强于肝细胞癌(原位杂交, ×200).

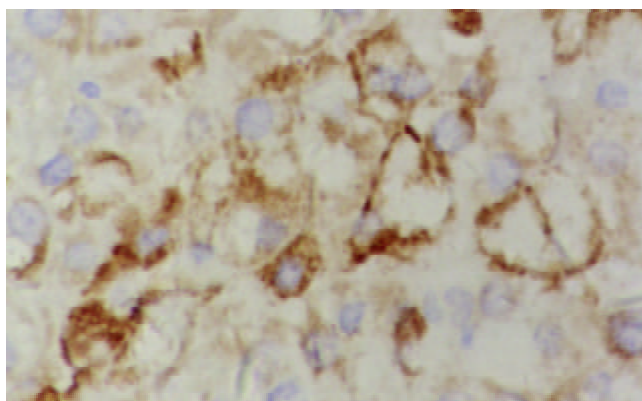


图8 肝细胞癌 c-myc 蛋白胞质阳性(免疫组化 SP 法, ×200).

3 讨论

PTTG 基因在大多数正常成人组织,如结肠、垂体、肾脏、末梢血白细胞等,只有弱表达甚至检测不到,而在胚胎肝、睾丸、胸腺中有高表达^[3-5];在垂体肿瘤^[27],大肠癌^[28],乳腺癌及肺癌^[29]的研究中,PTTG 均呈高表达.但对 PTTG 基因在 HCC 及癌旁肝组织中表达的研究国内外尚未见文献报道,且以往对 PTTG 基因表达的研究也仅限于其表达率及其在细胞内的定位,而未描述 PTTG 基因的表达形态.本实验显示:PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白在 HCC 中均呈明显高表达,其阳性细胞呈弥漫性、小巢状或散在分布,在细胞内阳性染色以胞质型为主,呈弥漫性分布于细胞质,有的呈包涵体状,透明细胞性肝癌细胞中呈膜下型染色,罕见核阳性. PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白在癌旁肝组织亦呈明显高表达,阳性细胞呈弥漫性分布,阳性染色呈全浆型,其阳性信号强度比肝癌细胞强.

据文献[30]报道,PTTG 基因表达水平与细胞周期密切相关,在有丝分裂期表达水平最高,故 PTTG 基因在含有高度增生细胞的组织,如睾丸、胚胎肝中有高表达.中国人肝癌发生与肝炎病毒感染-肝硬化增生-不典型增生-癌变发展过程密切相关,本实验利用的 HCC 组织绝大多数癌旁组织具有肝硬化,或在肝硬化基础上有不典型增生,PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白表达在癌旁阳性率要高于肝细胞癌,这一结果表明,PTTG 基因高水平表达可能与肝硬化结节中的细胞增生和不典型增生有关. PTTG 基因表达的阳性信号强度在癌与癌旁肝组织中有差异,癌组织中信号较弱,癌旁组织信号较强,且癌组织中 PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白表达强度与 HCC 的分化程度无关,提示 PTTG 基因的过度表达可能是 HCC 发生中的早期事件,涉及癌变的起始过程,或者是这些癌旁肝细胞虽表型尚无异常,但实际上已处于癌前状态.这与 Pei et al^[1]研究发现 PTTG 能引起细胞转化和肿瘤形成的结果相符,过度表达的 PTTG 可能参与了肝细胞癌的发生发展.

MAPK 级联反应在调节 PTTG 功能中有十分重要的作用. MAPK 级联反应是细胞信号转导的重要途径,许多生长因子、细胞因子和多种致癌因子通过 Ras/Raf/MAPK 途径,将胞质内信号导入核内,参与细胞生长、发育及分化等多种生理过程. Pei et al^[31, 32]研究发现,MAPK 在 Ser¹⁶² 将 PTTG 蛋白磷酸化,MEK1(MAPKK)通过 SH3 结合位点(PGLP)与 PTTG 直接作用. MAPK 磷酸化及 MEK1 与 PTTG 相互作用不仅能增强 PTTG 蛋白反式激活作用,也能促进 PTTG 蛋白移位至核内.在核内,PTTG 蛋白与泛转录激活因子 USF1 形成复合物,在转录起始位点附近与 c-myc 启动子结合,从而激活 c-myc 转录.本研究显示,PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白阳性的 HCC 及癌旁肝组织中,有相当部分 c-myc mRNA 和 c-myc 蛋白表达也阳性;而 PTTG mRNA 和 PTTG 蛋白阴性的 HCC 及癌旁肝组织中,有相当部分 c-myc

mRNA 和 c-myc 蛋白表达也阴性.表明 PTTG mRNA 过表达的蛋白质可能通过反式激活作用激活 c-myc 癌基因来参与细胞转化和肝细胞癌发生. PTTG 与 c-myc 共同作用引起肝细胞癌发生的详细机制还有待进一步研究.

4 参考文献

- 1 Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol* 1997;11:433-441
- 2 Pei L. Genomic organization and identification of an enhancer element containing binding sites for multiple proteins in rat pituitary tumor-transforming gene. *J Biol Chem* 1998;273:5219-5225
- 3 Dominguez A, Ramos-Morales F, Romero F, Rios RM, Dreyfus F, Tortolero M, Pintor-Toro JA. Hpttg, a human homologue of rat pttg, is overexpressed in hematopoietic neoplasms. Evidence for a transcriptional activation function of hPTTG. *Oncogene* 1998;17:2187-2193
- 4 Zhang X, Horwitz GA, Prezant TR, Valentini A, Nakashima M, Bronstein MD, Melmed S. Structure, expression, and function of human pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol* 1999;13:156-166
- 5 Pei L. Pituitary tumor-transforming gene protein associates with ribosomal protein S10 and a novel human homologue of DnaJ in testicular cells. *J Biol Chem* 1999;274:3151-3158
- 6 Prezant TR, Kadioglu P, Melmed S. An intronless homolog of human proto-oncogene hPTTG is expressed in pituitary tumors: evidence for hPTTG family. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1149-1152
- 7 Lee IA, Seong C, Choe IS. Cloning and expression of human cDNA encoding human homologue of pituitary tumor transforming gene. *Biochem Mol Biol Int* 1999;47:891-897
- 8 Zou H, McGarry TJ, Bernal T, Kirschner MW. Identification of a vertebrate sister-chromatid separation inhibitor involved in transformation and tumorigenesis. *Science* 1999;285:418-422
- 9 McCabe CJ, Gittos NJ. PTTG- α new pituitary tumor transforming gene. *J Endocrinol* 1999;162:163-166
- 10 Heaney AP, Horwitz GA, Wang Z, Singson R, Melmed S. Early involvement of estrogen-induced pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor expression in prolactinoma. *Nat Med* 1999;5:1317-1321
- 11 Kakar SS. Molecular cloning, genomic organization, and identification of the promoter for the human pituitary tumor transforming gene (PTTG). *Gene* 1999;240:317-324
- 12 Wang Z, Melmed S. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) transforming and transactivation activity. *J Biol Chem* 2000;275:7459-7461
- 13 Chen L, Puri R, Lefkowitz EJ, Kakar SS. Identification of the human pituitary tumor transforming gene (hPTTG) family: molecular structure, expression, and chromosomal localization. *Gene* 2000;248:41-50
- 14 Heaney AP, Melmed S. Pituitary tumor transforming gene: a novel factor in pituitary tumor formation. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:367-380
- 15 Yu R, Ren SG, Horwitz GA, Wang Z, Melmed S. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) regulates placental JEG-3 cell division and survival: evidence from live cell imaging. *Mol Endocrinol* 2000;14:1137-1146
- 16 Pei L. Identification of c-myc as a down-stream target for pituitary tumor-transforming gene. *J Biol Chem* 2001;276:8484-8491
- 17 Schleger C, Verbeke C, Hildenbrand R, Zentgraf H, Bleyl U. C-myc activation in primary and metastatic ductal adenocarcinoma of the pancreas: incidence, mechanisms, and clinical significance. *Mod Pathol* 2002;15:462-469
- 18 Qian J, Hirasawa K, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Slezak JM,

- Anderl KL, Borell TJ, Lieber MM, Jenkins RB. Loss of p53 and c-myc overrepresentation in stage T(2-3)N(1-3)M(0) prostate cancer are potential markers for cancer progression. *Mod Pathol* 2002;15:35-44
- 19 Naidu R, Wahab NA, Yadav MM, Kutty MK. Expression and amplification of cyclin D1 in primary breast carcinomas: relationship with histopathological types and clinico-pathological parameters. *Oncol Rep* 2002;9:409-416
- 20 Avet-Loiseau H, Gerson F, Magrangeas F, Minvielle S, Harousseau JL, Bataille R. Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors. *Blood* 2001;98:3082-3086
- 21 Rummukainen JK, Salminen T, Lundin J, Joensuu H, Isola JJ. Amplification of c-myc oncogene by chromogenic and fluorescence in situ hybridization in archival breast cancer tissue array samples. *Lab Invest* 2001;81:1545-1551
- 22 Stewart DA, Xu X, Thomas SD, Miller DM. Acridine-modified, clamp-forming antisense oligonucleotides synergize with cisplatin to inhibit c-myc expression and B16-F0 tumor progression. *Nucleic Acids Res* 2002;30:2565-2574
- 23 Carroll JS, Swarbrick A, Musgrove EA, Sutherland RL. Mechanisms of growth arrest by c-myc antisense oligonucleotides in MCF-7 breast cancer cells: implications for the antiproliferative effects of antiestrogens. *Cancer Res* 2002;62:3126-3131
- 24 Hoffman B, Amanullah A, Shafarenko M, Liebermann DA. The proto-oncogene c-myc in hematopoietic development and leukemogenesis. *Oncogene* 2002;21:3414-3421
- 25 Vijayalakshmi N, Selvaluxmi G, Mahji U, Rajkumar T. C-myc oncoprotein expression and prognosis in patients with carcinoma of the cervix: an immunohistochemical study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:135-138
- 26 Battaglini R, Kim D, Fu J, Vaage B, Fu XY, Stashenko P. C-myc is required for osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res* 2002;17:763-773
- 27 Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, Melmed S. Pituitary tumor transforming gene(PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:761-767
- 28 Heaney AP, Singson R, McCabe CJ, Nelson V, Nakashima M, Melmed S. Expression of pituitary-tumor transforming gene in colorectal tumours. *Lancet* 2000;355:716-719
- 29 Saez C, Japon MA, Ramos-Morales F, Romero F, Segura DI, Tortolero M, Pintor-Toro JA. Hpttg is over-expressed in pituitary adenomas and other primary epithelial neoplasias. *Oncogene* 1999;18:5473-5476
- 30 Ramos-Morales F, Dominguez A, Romero F, Luna R, Multon MC, Pintor-Toro JA, Tortolero M. Cell cycle regulated expression and phosphorylation of hpttg proto-oncogene product. *Oncogene* 2000;19:403-409
- 31 Chien W, Pei L. A novel binding factor facilitates nuclear translocation and transcriptional activation function of the pituitary tumor-transforming gene product. *J Biol Chem* 2000;275:19422-19427
- 32 Pei L. Activation of mitogen-activated protein kinase cascade regulates pituitary tumor-transforming gene transactivation function. *J Biol Chem* 2000;275:31191-31198



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

