

# 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, 马继林</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 <math>[Ca^{2+}]_i</math> 对 p38MAPK 激活的影响 王西, 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 <math>[Ca^{2+}]_i</math> 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 唐红卫, 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 <math>\alpha</math>-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 郭王, 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 与胃肠道疾病的研究进展 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 吴建森, 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 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, 郭晓平, 彭国林  
1853 胰性胸内 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  
虎北超  
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 010185381892

传真 010185381893

印刷 北京科德印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国国际图书贸易总公司

(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 010185381892

传真 010185381893

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

- ance to the hepatitis B virus surface antigen in hepatitis B virus-transgenic mice. *J Immunol* 2001;166:1389-1397
- 10 Kakimi K, Lane TE, Wieland S, Asensio VC, Campbell IL, Chisari FV, Guidotti LG. Blocking chemokine responsive to gamma-2/interferon (IFN)-gamma inducible protein and monokine induced by IFN-gamma activity in vivo reduces the pathogenetic but not the antiviral potential of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* 2001;194:1755-1766
- 11 Raney AK, Eggers CM, Kline EF, Guidotti LG, Pontoglio M, Yaniv M, McLachlan A. Nuclear covalently closed circular viral genomic DNA in the liver of hepatocyte nuclear factor 1 alpha-null hepatitis B virus transgenic mice. *J Virol* 2001;75:2900-2911
- 12 Guidotti LG, Morris A, Mendez H, Koch R, Silverman RH, Williams BP, Chisari FV. Interferon-regulated pathways that control hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol* 2002;76:2617-2621
- 13 Loirat D, Lemonnier FA, Michel ML. Multiepitopic HLA-A\*0201-restricted immune response against hepatitis B surface antigen after DNA-based immunization. *J Immunol* 2000;165:4748-4755
- 14 Oka Y, Akbar SM, Horiike N, Joko K, Onji M. Mechanism and therapeutic potential of DNA-based immunization against the envelope proteins of hepatitis B virus in normal and transgenic mice. *Immunology* 2001;103:90-97
- 15 Heintges T, Petry W, Kaldewey M, Erhardt A, Wend UC, Gerlich WH, Niederau C, Haussinger D. Combination therapy of active HBsAg vaccination and interferon-alpha in interferon-alpha nonresponders with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2001;46:901-906
- 16 Livingston BD, Newman M, Crimi C, McKinney D, Chesnut R, Sette A. Optimization of epitope processing enhances immunogenicity of multiepitope DNA vaccines. *Vaccine* 2001;19:4652-4660
- 17 Akbar SM, Abe M, Masumoto T, Horiike N, Onji M. Mechanism of action of vaccine therapy in murine hepatitis B virus carriers: vaccine-induced activation of antigen presenting dendritic cells. *J Hepatol* 1999;30:755-764
- 18 熊一力, 贾彦征, 王洪敏, 刘光泽, 任红, 周智, 张定凤. 乙型肝炎病毒转基因小鼠用于研究治疗乙型肝炎药物初探. *中华肝脏病杂志* 2001;9:19-22
- 19 Zheng BJ, Ng MH, He LF, Yao X, Chan KW, Yuen KY, Wen YM. Therapeutic efficacy of hepatitis B surface antigen-antibodies-recombinant DNA composite in HBsAg transgenic mice. *Vaccine* 2001;19:4219-4225
- 20 Pol S, Nalpas B, Driss F, Michel ML, Tiollais P, Denis J, Brecho C. Efficacy and limitations of a specific immunotherapy in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:917-921
- 21 Senturk H, Tabazk F, Akdogan M, Erdem L, Mert A, Ozaras R, Sander E, Ozbay G, Badur S. Therapeutic vaccination in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:72-76
- 22 Franco A, Guidotti LG, Hobbs MV, Pasquetto V, Chisari FV. Pathogenetic effector function of CD4-positive T helper 1 cells in hepatitis B virus transgenic mice. *J Immunol* 1997;159:2001-2008
- 23 Suri D, Schilling R, Lopes AR, Mullerova I, Colucci G, Williams R, Naoumov NV. Non-cytolytic inhibition of hepatitis B virus replication in human hepatocytes. *J Hepatol* 2001;35:790-797
- 24 Chen M, Sallberg M, Thung SN, Hughes J, Jones J, Milich DR. Modeling the T-helper cell response in acute and chronic hepatitis B virus infection using T-cell receptor transgenic mice. *Antiviral Res* 2001;52:99-111
- 25 Akbar SM, Horiike N, Onji M, Hino O. Dendritic cells and chronic hepatitis virus carriers. *Intervirology* 2001;44:199-208
- 26 Kakimi K, Guidotti LG, Koezka Y, Chisari FV. Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 2000;192:921-930
- 27 Akbar SK, Horiike N, Onji M. Prognostic importance of antigen-presenting dendritic cells during vaccine therapy in a murine hepatitis B virus carrier. *Immunology* 1999;96:98-108
- 28 Yu JW, Wang GQ, Lu SL. Study of immune function of peripheral blood dendritic cells from chronic hepatitis B patients. *Chin J Infect Dis* 2001;19:144-147
- 29 Xiong YL, Liu GZ, Jia YZ. Mechanism of immune tolerance with chronic hepatitis B virus infection in hepatitis B virus transgenic mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:642-645
- 30 Schirmbeck R, Zheng X, Roggendorf M, Geissler M, Chisari FV, Reimann J, Lu M. Targeting murine immune responses to selected T cell- or antibody-defined determinants of the hepatitis B surface antigen by plasmid DNA vaccines encoding chimeric antigen. *J Immunol* 2001;166:1405-1413

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

## P27kipl、CyclinE 和 CyclinA 在胃癌中的表达及意义

金顺花, 朴熙绪, 金海峰, 朴凤顺, 许 强,

金顺花, 朴熙绪, 朴凤顺, 延边大学医学院附属医院消化内科 吉林省延吉市 133000  
金海峰, 延边大学医学院附属医院消化内科 吉林省延吉市 133000  
许强, 延边肿瘤医院 吉林省延吉市 133000  
项目负责人: 金顺花, 133000, 吉林省延吉市局子街 119 号, 延边大学医学院附属医院消化内科.  
电话: 0433-2660061  
收稿日期: 2002-12-30 接受日期: 2003-02-11

### 摘要

目的: 研究 P27kipl、CyclinE 和 CyclinA 蛋白在胃癌中的表达, 探讨其在胃癌发生、发展中的可能作用及意义。

方法: 在 62 例胃癌中应用免疫组化 S-P 法检测 P27kipl、

CyclinE 和 CyclinA 蛋白表达情况。

结果: P27kipl、CyclinE 和 CyclinA 蛋白在 62 例胃癌中表达阳性率分别为 27.4 %、45.2 % 和 41.9 %; 58 例癌前病变中分别为 44.8 %、25.9 % 和 22.4 %; 25 例正常对照组中 P27kipl 蛋白表达阳性率为 84.0 %, CyclinE 和 CyclinA 蛋白未见表达, 胃癌与癌前病变、正常对照组相比有显著性差异( $P < 0.05$ )。在胃癌中 P27kipl 蛋白与 CyclinE、CyclinA 蛋白表达呈负相关( $P < 0.05$ ), CyclinE 蛋白与 CyclinA 蛋白表达呈正相关( $P < 0.01$ )。

结论: P27kip、CyclinE 和 CyclinA 均与胃癌发生有关, 三

者相互制约或协调,参与胃癌机制。

金顺花, 朴熙绪, 金海峰, 朴凤顺, 许强. P27kipl、CyclinE 和 CyclinA 在胃癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1804-1806

http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1804.asp

## 0 引言

细胞周期调控问题是当前肿瘤学研究的热点. 初步研究揭示细胞周期调控是细胞内外多种因子参与的十分复杂而微妙的过程. 细胞周期调控异常与肿瘤发生密切相关. 参与细胞周期调控的主要分子有细胞周期蛋白(Cyclins), 细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinases, CDKs)和 CDK 抑制蛋白(cyclin dependent kinase inhibitors, CDKIs)<sup>[1]</sup>. P27kipl 是 CDKIs 的一种成员, 而 CyclinE、CyclinA 是细胞周期蛋白的成员. 本研究通过免疫组化 S-P 法检测胃癌中 P27kipl、CyclinE 和 CyclinA 蛋白的表达, 研究三者间的关系, 从而探讨其在胃癌发生、发展中的作用及临床实际意义。

## 1 材料和方法

1.1 材料 采用 1995-01/2002-03 延边大学医学院病理科胃镜活检标本, 胃癌 62 例, 男 42 例, 女 20 例, 年龄 18-78 岁, 平均年龄 55.1 岁; 癌前病变 58 例(肠上皮化生 35 例, 重度萎缩性胃炎 18 例, 不典型增生 5 例), 男 40 例, 女 18 例, 年龄 20-76 岁, 平均年龄 58.2 岁; 正常对照组 25 例, 男 15 例, 女 10 例, 年龄 24-72 岁, 平均年龄 48.6 岁. 试剂: 鼠抗人 P27kipl、CyclinE、CyclinA 单克隆抗体(购自北京中山公司 1:50), 二抗羊抗鼠 IgG 及链菌素亲生物蛋白-过氧化物酶(简称 S-P 液), DAB 均为美国 Dako 公司产品。

1.2 方法 染色流程: 5 um 切片脱蜡至水→3%过氧化氢孵育 10 min→蒸馏水冲洗, PBS 浸泡 5 min→微波炉抗原修复→正常羊血清室温孵育 15 min→鼠抗人 P27kipl、CyclinE、CyclinA 单抗(1:50) 4℃过夜→羊抗鼠 IgG(1:100) 30 min→链菌素亲生物蛋白-过氧化物酶(1:100) 30 min→DAB 显色、复染、封片. 用已知 P27kipl 表达阳性浸润性乳腺癌作阳性对照. 用 PBS 液取代第一抗作阴性对照. 免疫组化以细胞呈清晰棕色为阳性, 高倍显微镜下观察 10 个视野计数, 按阳性细胞所占比例分为: +, 阳性细胞小于 25%; ++, 阳性细胞 25-50%; +++, 阳性细胞大于 50%; 以细胞无棕色或与背景一致浅棕色为阴性。

统计学处理  $\chi^2$  检验及确切概率法。

## 2 结果

2.1 P27kipl、CyclinE 和 CylinA 蛋白在胃癌中的表达 62 例胃癌中 P27kipl、CyclinE、CylinA 蛋白表达阳性率分别为 27.4%, 45.2%, 41.9%; 58 例癌前病变中分别为 44.8%, 25.9%, 22.4%; 25 例正常对照组中

P27kipl 蛋白表达阳性率为 84.0%, CyclinE 和 CylinA 蛋白未见表达. 胃癌中三种蛋白表达阳性率与癌前病变、正常对照组比较有显著性差异( $P < 0.05$ , 表 1)。

表 1 P27kipl、CyclinE 和 CylinA 蛋白在胃癌中的表达[阳性例数(%)]

组别	n	P27kipl 蛋白	CyclinE 蛋白	CylinA 蛋白
胃癌	62	17 (27.4)	28 (45.2)	25 (41.9)
癌前病变	58	26 (44.8)	15 (25.9)	13 (22.4)
正常对照	25	21 (84.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

$P < 0.05$  vs 癌前病变组、正常对照组。

2.2 胃癌中 P27kipl、CyclinE、CylinA 蛋白表达之间的关系 17 例 P27kipl 蛋白表达阳性胃癌中 CyclinE 和 CylinA 蛋白阳性表达各有 3 例, 45 例 P27kipl 蛋白表达阴性胃癌中 CyclinE 和 CylinA 蛋白阳性表达分别有 25 例和 23 例, P27kipl 蛋白表达与 CyclinE、CylinA 蛋白表达呈负相关( $P < 0.05$ , 表 2). 28 例 CyclinE 蛋白表达阳性胃癌中有 22 例 CylinA 蛋白阳性表达, 34 例 CyclinE 蛋白表达阴性胃癌中有 4 例 CylinA 蛋白阳性表达, CyclinE 蛋白与 CylinA 蛋白表达呈正相关( $P < 0.01$ , 表 3)。

表 2 胃癌中 P27kipl 蛋白与 CyclinE、CylinA 蛋白表达之间的关系

P27kipl 蛋白	n	CyclinE 蛋白		P 值	CylinA 蛋白		P 值
		阳性	阴性		阳性	阴性	
阳性	17	3	14	$P < 0.05$	3	14	$P < 0.05$
阴性	45	25	20		23	22	

表 3 胃癌中 CyclinE 蛋白与 CylinA 蛋白表达的关系

CyclinE 蛋白	n	CylinA 蛋白		P 值
		阳性	阴性	
阳性	28	22	6	$P < 0.01$
阴性	34	4	30	

## 3 讨论

P27kipl 是 1994 年由 Polyak et al<sup>[1]</sup>发现的, 其基因定位于 12P<sup>12.0</sup>-12P<sup>13.1</sup>, 包含 3 个外显子和 2 个内含子. P27kipl 能抑制包括 CyclinE-CDK<sub>2</sub>、CyclinA-CDK<sub>2</sub> 在内的多种 G<sub>1</sub> 期 Cyclin-CDK 激酶活性, 使细胞不能通过 G<sub>1</sub> 期, 从而防止细胞过度增生形成肿瘤<sup>[2]</sup>, 但在肿瘤患者中极少见 P27kipl 基因突变, 因此多数研究者认为 P27kipl 在肿瘤发生中的作用主要取决于蛋白表达水平的异常<sup>[2-4]</sup>. Nitti et al<sup>[5]</sup>新近报告 p27 蛋白在胃腺癌中的低表达与肿瘤的低分化、胃壁浸润程度、淋巴结转移和肿瘤进展相关. 本实验结果表明 P27kipl 蛋白表达阳性部位在细胞核, 62 例胃癌中 P27kipl 蛋白表达阳性率为 27.4%, 明显低于癌前病变和正常对照组( $P < 0.05$ ), 提示 P27kipl 与胃癌发生有关。

CyclinE 是 1991 年由 koff et al<sup>[6]</sup>发现的, 其基因定

位于19q<sup>12</sup>-19q<sup>13</sup>, 包含4个外显子及3个内含子. CyclinE的表达随细胞周期波动, 在G<sub>1</sub>晚期或S早期达高峰, 之后迅速下降, 主要是周期性合成与降解有关<sup>[7]</sup>. CyclinE在G<sub>1</sub>晚期, 通过与CDK<sub>2</sub>结合成复合物, 调控细胞从G<sub>1</sub>期进入S期. CyclinE过表达有助于细胞从G<sub>1</sub>期顺利进入S期, 导致细胞增生及恶性增生. 有报道在许多恶性肿瘤组织中CyclinE呈过量表达现象<sup>[8-10]</sup>. 本实验结果表明CyclinE蛋白表达阳性部位以细胞核为主, 部分在细胞质. 62例胃癌中CyclinE蛋白表达阳性率为45.2%, 明显高于癌前病变和正常对照组(P<0.05), 提示CyclinE参与胃癌发生机制.

CyclinA由432个氨基酸组成, 存在于DNA开始合成之前的细胞核中, 在细胞周期演进中CyclinA的表达表明细胞处于增生状态. 当细胞周期由G<sub>1</sub>→S期时CyclinA的合成增加, 说明CyclinA为S期的特征性细胞周期蛋白. CyclinA是G<sub>1</sub>期向S期转移的限速因素, Krek et al<sup>[11]</sup>把抗CyclinA抗体或反义质粒注入G<sub>1</sub>期组织培养细胞中, 使CyclinA失活, 则阻止细胞进入S期, 提示CyclinA在G<sub>1</sub>→S期转换中起重要作用. 现已证明CyclinA在许多肿瘤中都有过度表达. 本实验结果表明62例胃癌中CyclinA蛋白表达阳性率为41.9%, 明显高于癌前病变和正常对照组(P<0.05), 提示CyclinA与胃癌发生有关.

P27kip1、CyclinE、CyclinA相互协调或制约, 调控细胞周期进程. P27kip1对Cyclins-CDKs复合物的抑制强度依次为CyclinE-CDK<sub>2</sub>>CyclinD-CDK<sub>4</sub>>CyclinA-CDK<sub>2</sub>>CyclinB-CDK<sub>2</sub>. Polyak et al<sup>[12]</sup>发现纯化的P<sup>27</sup>能抑制CyclinA-CDK<sub>2</sub>, CyclinE-CDK<sub>2</sub>和CyclinB-CDK<sub>2</sub>的组蛋白H<sub>1</sub>激酶的活性, 也可抑制CyclinE-CDK<sub>2</sub>, CyclinA-CDK<sub>2</sub>, CyclinD<sub>2</sub>-CDK<sub>2</sub>的GST-RD融合蛋白的磷酸化. Toyoshima et al<sup>[13]</sup>报道, P27kip1还可通过阻断CyclinE依赖的CyclinA基因的转录激活, 从而影响细胞周期. 他们发现CyclinA启动子的激活需要CyclinE-CDK<sub>2</sub>激酶直接结合到E2F/P107复合物, 在CyclinA的启动子上形成E2F的结合位点, 而这一结合可被P27kip1阻止. CyclinE-CDK<sub>2</sub>复合物也能直接下调P27kip1的表达, 并抑制其活性, 促进细胞演进<sup>[11]</sup>. 本实验结果表明62例胃癌中P27kip1蛋白与CyclinE、CyclinA蛋白表达呈负相关(P<0.05), CyclinE蛋白与

CyclinA蛋白表达呈正相关(P<0.01). 提示P27kip1、CyclinE、CyclinA不是独立的, 而是相互作用, 参与胃癌发生.

本研究显示P27kip1、CyclinE和CyclinA与胃癌发生有关, 可望作为胃癌诊断及鉴别诊断指标之一.

#### 4 参考文献

- 1 Polyak K, Kato JY, Solomon MJ, Sherr CJ, Massague J, Roberts JM, Koff A. P27kip1, a Cyclin-Cdk inhibitor links transforming growth factor- $\beta$  and contact inhibition to cell cycle arrest. *Genes Dev* 1994;8:9-22
- 2 Ponce-Castaneda MV, Lee MH, Latres E, Polyak K, Lacombe L, Montgomery K, Mathew S, Krauter K, Sheinfeld J, Massague J. P27kip1, chromosomal mapping to 12P<sup>12P13.1</sup> and absence of mutations in human tumors. *Cancer Res* 1995;55:1211-1214
- 3 Pietenpol JA, Bohlander SK, Sato Y, Papadopoulos N, Liu B, Friedman C, Trask BJ, Roberts JM, Kinzler KW, Rowley JD. Assignment of the human P27kip1 gene to 12P<sup>13</sup> and its analysis in leukemias. *Cancer Res* 1995;55:1206-1210
- 4 Takeuchi S, Bartram CR, Wada M, Reiter A, Hatta Y, Seriu T, Lee E, Miller CW, Miyoshi I, Koeffler HP. Allelotype analysis of childhood acute lymphoblastic Leukemia. *Cancer Res* 1995; 55:5377-5382
- 5 Nitti D, Belluco C, Mammano E, Marchet A, Ambrosi A, Mencarelli R, Segato P, Lise M. Low level of p27(Kip1) protein expression in gastric adenocarcinoma is associated with disease progression and poor outcome. *J Surg Oncol* 2002;81: 167-175
- 6 Koff A, Cross F, Fisher A, Schumacher J, Leguellec K, Philippe M, Roberts JM. Human cyclinE, a new cyclin that interacts with two members of the CDC<sub>2</sub> gene family. *Cell* 1991;66: 1217-1228
- 7 Dulic V, Lees E, Reed SI. Association of human cyclinE with a periodic G<sub>1</sub>-S phase protein kinase. *Science* 1992;257:1958-1961
- 8 Keyomarsi K, O'Leary N, Molnar G, Lees E, Fingert HJ, Pardee AB. Cyclin E, a potential prognostic marker for breast cancer. *Cancer Res* 1994;54:380-385
- 9 Furihata M, Ohtsuki Y, Sonobe H, Shuin A, Yamamoto A, Terao N, Kuwahara M. Prognostic significance of cyclin E and P53 protein overexpression in carcinoma of the renal pelvis and vreter. *Br J Cancer* 1998;77:783-788
- 10 Erlandsson F, Wahlby C, Ekholm-Reed S, Hellstrom AC, Bengtsson E, Zetterberg A. Abnormal expression pattern of cyclin F in tumour cells. *Int J Cancer* 2003;104:369-375
- 11 Krek W, Xu G, Livingston DM. Cyclin A-kinase regulation of E2F-1 DNA binding function underlies suppression of S phase checkpoint. *Cell* 1995;83:1149-1158
- 12 Polyak K, Lee MH, Erdjument-Bromage H, Koff A, Roberts JM, Tempst P, Massague J. Cloning of P27kip1, a cyclin-Dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals. *Cell* 1994;78:59-66
- 13 Toyoshima H, Hunter T. P<sup>27</sup>, a novel inhibitor of G<sub>1</sub> cyclin-cdk protein kinase activity, is related to p<sup>21</sup>. *Cell* 1994;78:67-74



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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

